

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

DABRAFENIB + TRAMETINIB PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA RESECADO CON MUTACIÓN BRAFV600 POSITIVO

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°12

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 12:

Dabrafenib + Trametinib para tratamiento adyuvante del melanoma reseado con mutación BRAFV600 positivo. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente a la **Universidad ISALUD / Centro de Evaluación de Tecnología Sanitaria (CETSA)**:

Juan Pablo Denamiel – Edgardo Von Ew – Martín Zambelli

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

El melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica. Puede originarse en la piel, las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el sistema nervioso central, el mesenterio y el oído interno. Representa aproximadamente el 4% de los casos de cáncer de piel, pero causa alrededor de un 79% de las muertes por este tipo de cáncer. Constituye actualmente la sexta causa más común de cáncer en hombres y la séptima en mujeres.

Para los pacientes con diagnóstico de melanoma en estadio III resecaados y que presentan mutación positiva del gen BRAF V600 no existen alternativas eficaces para el control de su enfermedad, siendo el tratamiento combinado adyuvante una estrategia innovadora. En la actualidad existe la opción para el tratamiento sistémico adyuvante con la combinación de un inhibidor de BRAF (dabrafenib) y un inhibidor de MEK (trametinib). Dabrafenib es un inhibidor de la quinasa que inhibe el crecimiento de células de melanoma in vivo e in vitro con la mutación BRAF V600. Dabrafenib inhibe las quinasas BRAF V600E y otras quinasas, incluidas BRAF V600K y V600D, y las quinasas BRAF y CRAF de tipo salvaje. Trametinib es un inhibidor de la quinasa que inhibe reversiblemente la quinasa 1 regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos (MEK1) y la activación de MEK2 y de la actividad de MEK1 y MEK2.

Se postula que el uso de la combinación de dabrafenib/trametinib en este estadio de la patología podría disminuir el riesgo de recaídas, aumentar la sobrevida global y la sobrevida libre de recaídas para estos pacientes.

Tras una revisión sistemática de la evidencia, se incluyeron cinco estudios controlados aleatorizados, dos guías de práctica clínica, cinco políticas de cobertura, cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias, dos estudios de costo-efectividad, y se realizó un análisis de impacto presupuestario (AIP).

Los estudios relevados muestran beneficio frente a placebo sobre la sobrevida global y sobrevida libre de recaídas, con un aumento significativo de los eventos adversos de cualquier tipo o serios para esta terapia en melanoma en estadio III resecaados y que presentan mutación positiva del gen BRAF.

Todas las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías relevadas recomiendan la utilización de la tecnología como una opción en la indicación evaluada, y sólo en Colombia y Brasil existen iniciativas para su cobertura en nuestra región. Todas las políticas de cobertura de países de altos ingresos relevadas mencionan la tecnología en la indicación evaluada siendo, generalmente, el acuerdo comercial de precios con el productor de la tecnología una condición necesaria para su incorporación. Aunque circunscripto a una población muy acotada y específica, el impacto de su incorporación a los precios corrientes implicaría un desembolso adicional anual por tratamiento por paciente 79 veces superior al gasto anual en salud per cápita, siendo el impacto presupuestario incremental por paciente de 3,9 millones al quinto año para nuestro sistema de salud de acuerdo al análisis realizado en el presente documento.

Finalmente, la Mesa Técnica concluyó que el impacto en la equidad sería probablemente inequitativo y sin impacto en la salud pública, en caso de dar cobertura a la tecnología en la indicación evaluada.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 7
Información Epidemiológica	Pág. 7
Descripción de la tecnología	Pág. 8
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 8
Preguntas de investigación	Pág. 8
Preguntas de cobertura	Pág. 8
Métodos	Pág. 9
Búsqueda bibliográfica	Pág. 9
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios	Pág. 9
Calidad de la evidencia	Pág. 9
Análisis de impacto presupuestario	Pág. 9
Resultados	Pág. 10
Evidencia Clínica	Pág. 10
Calidad de la evidencia clínica	Pág. 12
Evidencia económica	Pág. 13
Impacto presupuestario/estimación de costos	Pág. 13
Recomendaciones y políticas de cobertura	Pág. 16
Aportes de la sociedad civil y científica	Pág. 18
Participación de los pacientes	Pág. 18
Participación de las sociedades científicas	Pág. 18
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud	Pág. 19
Participación de la industria	Pág. 20
Conclusiones	Pág. 20
Proceso final de la evaluación	Pág. 21
Mesa Técnica	Pág. 21
Mesa de recomendaciones	Pág. 22
Contribuciones recibidas en el proceso de consulta pública	Pág. 23
Referencias	Pág. 24
Anexo	Pág. 27

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica. Puede originarse en la piel, las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el sistema nervioso central, el mesenterio y el oído interno. El tratamiento para melanoma en estadio III, con ganglios linfáticos clínicamente positivos, consiste en la escisión del tumor primario sumado a la disección terapéutica de ganglios linfáticos. Como terapia adyuvante se puede considerar el tratamiento sistémico y/o terapia loco-regional (terapia radiante en el territorio nodal de pacientes seleccionados), u observación. El objetivo del tratamiento sistémico adyuvante es eliminar cualquier enfermedad microscópica residual después de la resección, reduciendo el riesgo de recaída y progresión a enfermedad metastásica. Para los pacientes que presentan una mutación del controlador BRAF V600, el tratamiento dirigido con una combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK podría ser una opción de tratamiento relevante.

En la actualidad existe la opción para el tratamiento sistémico adyuvante con la combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK, es dabrafenib/trametinib. La utilización de la combinación de estos fármacos podría tener la ventaja de disminuir el riesgo de recaídas y aumentar la sobrevida de estos pacientes.

Luego del proceso de selección y priorización, se propone la evaluación de esta tecnología tanto en términos de evidencia clínica disponible como de impacto económico en el sistema de salud argentino.

INTRODUCCIÓN

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.¹ 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, como factores de riesgo ambientales, tales como la exposición solar y la exposición a rayos ultravioletas A.^{1,2}

La localización suele ser diferente según sexo: en las mujeres jóvenes predomina en miembros inferiores y en los varones mayores en cara, cuello, hombros y tronco.¹ Generalmente la distribución de las localizaciones puede tener alguna relación con las áreas de piel expuestas al sol. Los primeros signos en un nevo que podrían indicar una transformación maligna son la pigmentación más oscura o variable, prurito, aumento de tamaño o aparición de lesiones satelitales, y signos tardíos como las ulceraciones o hemorragias.^{1,3}

El pronóstico es muy bueno para pacientes que presentan enfermedad localizada y tumores primarios de 1 mm o menos de grosor, con una supervivencia a 5 años alcanzada en más del 90% de los pacientes.¹ Para pacientes con melanomas localizados de más de 1 mm de grosor, las tasas de supervivencia varían de 50% a 90%, dependiendo del grosor del tumor, la ulceración y la tasa mitótica. Para pacientes en estadio III, las tasas de supervivencia a 5 años varían de 20% a 70%, dependiendo principalmente de la carga tumoral nodal. La supervivencia a largo plazo en pacientes con melanoma metastásico distante (estadio IV) ha sido inferior al 10%.^{1,3}

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, sin embargo, en estadios avanzados o metastásicos la enfermedad es incurable y el objetivo del tratamiento es prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida. Se han desarrollado en los últimos años ensayos clínicos que buscan probar fármacos para retrasar la potencial progresión de la enfermedad o curarla definitivamente, a través de inmunoterapia y terapias dirigidas.¹ Entre los tratamientos inmunológicos se encuentran inhibidores del receptor de muerte celular programada (PD-1, su sigla del inglés *programmed cell death 1*), como pembrolizumab y nivolumab.

Entre las terapias dirigidas tenemos la combinación de inhibidores BRAF y MEK. Las mutaciones activadoras en BRAF están presentes en aproximadamente del 40 al 60% de los melanomas, dependiendo del sitio primario en la piel. También, entre 80 y el 90% de esta mutación activadora consiste en la sustitución de ácido glutámico por valina en el aminoácido 600 (mutación V600E), y la mayor parte del resto consiste en una sustitución alternativa (lisina por valina) en el locus V600 (V a K). Los tratamientos inhibidores de BRAF representan un avance en el tratamiento del melanoma para pacientes cuyos tumores contienen mutaciones activadoras de BRAF características (V600E/K). Aunque el impacto de estos agentes se demostró originalmente mediante la terapia con un solo agente, las combinaciones con inhibidores de MEK han reemplazado en gran medida la inhibición de BRAF con un solo agente.^{1,4,5}

Para los casos de pacientes con melanoma reseado y ganglios linfáticos positivos (estadio III, con o sin mutación positiva BRAF V600) si bien existe en la actualidad un posible tratamiento en adyuvancia con interferón a altas dosis, su tasa de respuesta es baja y con una amplia gama de eventos adversos, siendo una posible alternativa estándar de atención la vigilancia de rutina (revisión clínica regular y vigilancia por imágenes), aunque las tasas de recurrencia a 3 años son elevadas para ambas estrategias (>65%).⁵

Considerando que el objetivo del tratamiento adyuvante es eliminar cualquier enfermedad microscópica residual después de la resección y reducir el riesgo de recaída y progresión a enfermedad metastásica, y ante las limitaciones del uso de interferón, se propone para el caso específico de pacientes con BRAF600 mutado positivo el uso de dabrafenib/trametinib en este estadio de la patología, dado que podría aumentar la sobrevida libre de recaídas (SLR) y la sobrevida global (SG) para estos pacientes.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El melanoma representa aproximadamente el 4% de los casos de cáncer de piel, pero causa alrededor de un 79% de las muertes por este tipo de cáncer.⁶ Constituye actualmente la sexta causa más común de cáncer en hombres y la séptima en mujeres. Su incidencia ha aumentado notoriamente en las últimas décadas, pero las tasas de mortalidad por melanoma han permanecido estables durante los 10 últimos años.³

En Argentina, cada año se presentan aproximadamente 1.700 casos nuevos, representando el 1,3% de

todos los nuevos casos de cáncer y una tasa de tres casos nuevos cada 100.000 personas año cuando se lo calcula estandarizado por edad.⁶ Según datos del Instituto Nacional del Cáncer (INC) para la Argentina, en el año 2015 se registraron 550 defunciones por melanoma lo que representa un 1% de la mortalidad por cáncer en nuestro país.² Según lo reportado por la Sociedad Argentina de Dermatología y Fundación del Cáncer de Piel y el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo, se registraron 8.000 casos de melanoma maligno durante el período 2002/2015.⁷

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Dabrafenib es un inhibidor de la quinasa que inhibe el crecimiento de células de melanoma in vivo e in vitro con la mutación BRAF V600. Dabrafenib inhibe las quinasas BRAF V600E y otras quinasas, incluidas BRAF V600K y V600D, y las quinasas BRAF y CRAF de tipo salvaje (wild type).⁸ Cuando el BRAF V600E y V600K son el objetivo del tratamiento, la combinación con trametinib muestra una inhibición mayor y prolongada en comparación con cualquier otro medicamento solo. Algunas mutaciones en el gen BRAF, incluidas las que dan como resultado BRAF V600E, pueden dar como resultado quinasas BRAF activadas que pueden estimular el crecimiento de células tumorales; por lo tanto, dabrafenib no está indicado para tratar el melanoma BRAF de tipo salvaje. Trametinib es un inhibidor de la quinasa que inhibe reversiblemente la quinasa 1 regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos (MEK1) y la activación de MEK2 y de la actividad de MEK1 y MEK2. Trametinib inhibe el crecimiento de células de melanoma con mutación positiva BRAF V600 in vitro e in vivo. Para melanoma maligno en adyuvancia, tras resección completa (con afectación de los ganglios linfáticos) enfermedad con mutación BRAF V600E o V600K, la dosis de la combinación es de 2 mg por vía oral una vez al día para trametinib y de 150 mg por vía oral dos veces al día para dabrafenib hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable durante un máximo de un año.^{1,8}

Respecto al estado regulatorio de estos fármacos, desde el año 2018 la Administración de Alimentos 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 (ANMAT) de la Argentina aprobaron dabrafenib y trametinib en combinación para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K y afectación de ganglios linfáticos, después de resección completa.⁹⁻¹⁴

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo de este documento es evaluar la efectividad y seguridad, así como un análisis económico del dabrafenib/trametinib en pacientes con melanoma reseado en estadio III con mutación BRAF V600.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿La combinación de dabrafenib y trametinib es más efectiva que la inmunoterapia para la sobrevida global, sobrevida libre de recaídas, sobrevida libre de progresión en adultos con diagnóstico de melanoma en estadio III reseado y con mutación BRAF V600?
- ¿La combinación de dabrafenib y trametinib es más efectiva que placebo para la sobrevida global, sobrevida libre de recaídas, sobrevida libre de progresión en adultos con diagnóstico de melanoma en estadio III reseado y con mutación BRAF V600?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar la combinación de dabrafenib y trametinib a la cobertura?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda se realizó en diferentes portales como PubMed, LILACS, BRISA y CRD York. Se utilizaron los términos acordes a la población e intervención según la pregunta PICO.

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

En formato de pregunta PICO se desglosa de esta forma:

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de melanoma en estadio III resecaado y con mutación BRAF V600.
Intervención	Combinación de trametinib/dabrafenib
Comparador	Nivolumab / Pembrolizumab / Ipilimumab / Placebo
Desenlaces	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de recaídas y/o libre de progresión. Seguridad: muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

En PubMed la estrategia de búsqueda fue: (Melanoma[Mesh] OR Melanom*[tiab]) AND ((MEK inhibitor I[Supplementary Concept] OR MEK inhibitor[tiab] OR BRAF kinase inhibitor[tiab]) OR (dabrafenib[Supplementary Concept] OR dabrafenib[tiab] OR Tafinlar[tiab]) OR (trametinib[Supplementary Concept] OR trametinib[tiab] OR Mekinist[tiab])).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de novo, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de dabrafenib y trametinib para melanoma resecaado BRAF positivo. La población objetivo fue calculada a partir de la población total del país, la información publicada por Globocan para el año 2018 y la literatura internacional.^{6,15} Se consideró un horizonte temporal de cinco años, y tomando la perspectiva del sistema de salud argentino en forma global. Los costos están expresados en pesos argentinos (ARS) de diciembre del 2020. Se proyectaron los costos de tratamiento y atención como moneda estable sin inflación y sin aplicar tasa de descuento. Para los costos de las prestaciones se tomó el promedio de la base de datos observados para las obras sociales nacionales de nuestro país. Los precios de salida de laboratorio (PSL) con IVA, se estimaron a partir de los precios de venta al público (PVP) relevados en la página de KairosWeb.^{16,17}

No se contemplaron los costos de paciente recaído a estadio avanzado. Los principales costos incluidos en el modelo fueron los costos de prueba para BRAF, el de adquisición de los fármacos, su administración y los costos de los eventos adversos serios debidos al tratamiento. Se realizaron proyecciones hipotéticas para las cuotas de mercado incorporadas al modelo. Como medidas de resultado se presentan el análisis de AIP diferencial absoluto para la incorporación de dabrafenib y trametinib frente un escenario sin adyuvancia.

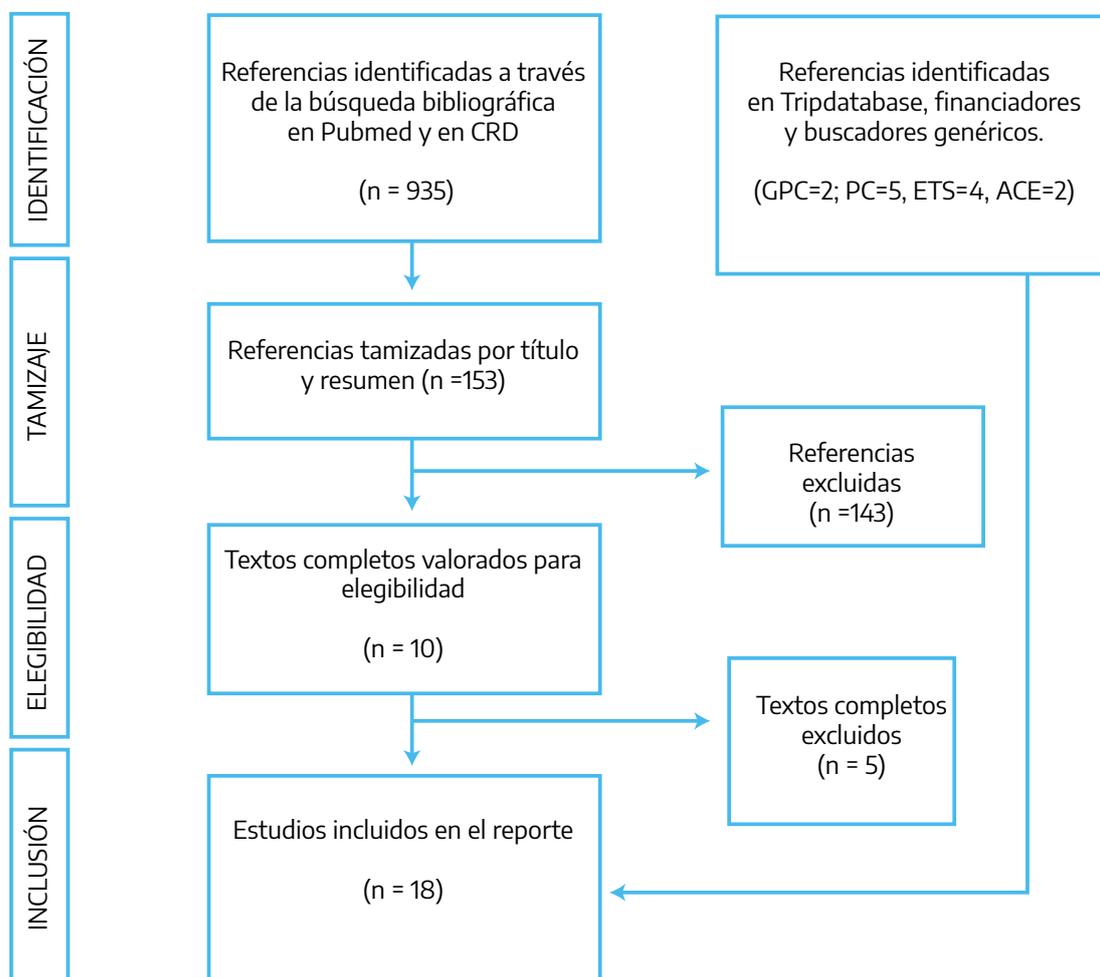
Sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos), en relación al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación de Enero 2021 (<https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-coste-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación de 0,015% en el gasto total en salud³⁸⁻⁴⁰. Como valores adicionales derivados para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – (Resolución N°325/BONA agosto 2020).

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



GPC= Guías de Práctica Clínica; PC= Políticas de cobertura, ETS=Evaluaciones de Tecnología Sanitaria, ACE= Análisis de Costo-Efectividad.

Se encuentran actualmente pocos ensayos clínicos que estudien la efectividad del tratamiento adyuvante y no se identificó evidencia de buena calidad que analice la comparación entre dabrafenib y trametinib frente a comparadores activos. Por este motivo, analizamos los estudios que evalúan la tecnología en cuestión y también sus comparadores de forma individual.

Dabrafenib y trametinib frente a placebo

Long y cols. publicaron en 2017 un ECA de fase II con el objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la combinación dabrafenib y trametinib frente a placebo para tratamiento adyuvante del melanoma estadio III con mutación BRAF.¹⁵ Se incluyeron 870 pacientes con melanoma en estadio III completamente reseado con mutaciones BRAF V600E o V600K para recibir dabrafenib oral en una dosis de 150 mg dos veces al día más trametinib en una dosis de 2 mg una vez al día (terapia combinada, 438 pacientes) o dos comprimidos de placebo emparejados (432 pacientes) durante 12 meses. El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin recaídas. Los puntos finales secundarios incluyeron sobrevida global (SG), supervivencia libre de metástasis a distancia, ausencia de recaídas y seguridad. Con una mediana de seguimiento de 2,8 años, la tasa estimada de supervivencia libre de recaída a 3 años fue del 58% en el grupo de terapia combinada y del 39% en el grupo de placebo (índice de riesgo de recaída o muerte de 0,47; IC 95%: 0,39 a 0,58; $P < 0,001$). La SG a 3 años fue del 86% en el grupo de terapia combinada y del 77% en el grupo de placebo (índice de riesgo de muerte 0,57; IC 95%: 0,42 a 0,79; $p = 0,0006$). Las tasas de supervivencia sin metástasis a distancia y ausencia de recaída también fueron mejores en el grupo de terapia combinada que en el grupo de placebo.

Dummer y cols. publicaron en 2020 un ECA de fase III (COMBI-AD) con el objetivo de hacer un análisis exploratorio de biomarcadores del tratamiento adyuvante de dabrafenib con trametinib frente a placebo en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 reseado.¹⁸ Los participantes del estudio tenían al menos 18 años de edad y se sometieron a una resección completa del melanoma cutáneo en estadio IIIA (metástasis en los ganglios linfáticos > 1 mm), IIIB o IIIC, con una mutación BRAF V600E o BRAF V600K. Se incluyeron 870 pacientes en el ensayo, con una mediana de seguimiento de 44 meses (rango intercuartílico [RIC]: 38 a 49) en el grupo de dabrafenib más trametinib, y de 42 meses (RIC: 21 a 49) en el grupo de placebo. Se evaluaron las características genómicas intrínsecas del tumor en 368 pacientes (conjunto de secuenciación de ADN) y las características tumorales se evaluaron en 507 pacientes (conjunto de biomarcadores). Las alteraciones genómicas de la vía MAPK al inicio del estudio no afectaron el beneficio del tratamiento ni el resultado clínico. Una expresión génica de IFN γ más alta que la mediana pronosticó una supervivencia prolongada sin recaídas en ambos grupos de tratamiento. La carga de mutaciones tumorales pronosticó independientemente a la sobrevida libre de recaídas en el grupo de placebo (HR 0,56; IC 95%: 0,37 a 0,85, $p = 0,0056$), pero no en el grupo de dabrafenib más trametinib (HR 0,83; IC 95%: 0,53 a 1,32; $p = 0,44$). Los pacientes con carga de mutaciones tumorales en los dos tercios inferiores parecen obtener un beneficio sustancial de sobrevida libre de recaídas a largo plazo de la terapia dirigida (HR 0,49; IC 95%: 0,35 a 0,68; $p < 0,0001$). Sin embargo, los pacientes con una alta carga de mutaciones tumorales parecen tener un beneficio menos pronunciado con la terapia dirigida (HR 0,75; IC 95%: 0,44 a 1,26; $p = 0,27$), especialmente si tenían una expresión de IFN γ inferior a la mediana (HR 0,88; IC 95%: 0,40 a 1,93; $p = 0,74$). La carga mutacional tumoral sola o en combinación con la expresión del gen IFN γ u otros marcadores para una respuesta inmune adaptativa podría ser de relevancia para identificar pacientes con melanoma en estadio III que podrían obtener un beneficio clínico de la terapia dirigida.

Dummer y cols. publicaron en 2020 un ECA de fase III (COMBI-AD) con el objetivo de hacer un análisis exploratorio de biomarcadores a cinco años del tratamiento adyuvante de dabrafenib y trametinib frente a placebo en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 reseado.¹⁹ Se incluyeron 870 pacientes con una duración del tratamiento de 12 meses. La duración mínima del seguimiento fue de 59 meses (mediana de seguimiento de 60 meses para dabrafenib y trametinib, y 58 meses para placebo). A los cinco años, el porcentaje de pacientes vivos sin recaída fue del 52% (IC 95%: 48 a 58%) con dabrafenib más trametinib y del 36% (IC 95%: 32 a 41%) con placebo (HR 0,51 (IC 95%: 0,42 a 0,61). El porcentaje de pacientes vivos sin metástasis a distancia fue del 65% (IC 95%: 61 a 71) con dabrafenib más trametinib y del 54% (IC 95%: 49 a 60) con placebo (HR, 0,55; IC 95%: 0,44 a 0,70).

Pembrolizumab y nivolumab frente a placebo

Eggermont y cols publicaron en 2018 un ECA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab para tratamiento adyuvante frente placebo en el melanoma en estadio III reseado.²⁰ Se

incluyeron pacientes con melanoma en estadio III completamente resecaado que fueron asignados al azar para recibir 200 mg de pembrolizumab (514 pacientes) o placebo (505 pacientes) durante aproximadamente un año o hasta la progresión de la enfermedad o efectos tóxicos inaceptables. La sobrevida libre de recaídas en la población general por intención de tratar y en el subgrupo de pacientes con cáncer que fue positivo para PD-L1 fueron los puntos finales primarios. Con una mediana de seguimiento de 15 meses, pembrolizumab se asoció con una tasa de la sobrevida libre de recaídas al año significativamente más prolongada que el placebo en la población general (75,4%; IC 95%: 71,3 a 78,9 frente 61,0%; IC 95%: 56,5 a 65,1) con un HR de 0,57 (IC 98,4%: 0,43 a 0,74; p<0,001) y en el subgrupo de los 853 pacientes PD-L1 positivos (77,1%; IC 95%: 72,7 a 80,9 frente 62,6%; IC 95%: 57,7 a 67,0) con un HR 0,54; IC del 95%, 0,42 a 0,69 (P <0,001). Se notificaron eventos adversos serios en el 14,7% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 3,4% de los pacientes del grupo de placebo.

Ascierto y cols publicaron en 2020 un ECA de fase III (CheckMate 238) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad a cuatro años del tratamiento adyuvante con nivolumab versus ipilimumab en melanoma resecaado en estadio IIIB-C y estadio IV.²¹ Los pacientes de 15 años o más con melanoma en estadio IIIB-C o IV resecaado (el 40% de los cuales era BRAF600 positivo) fueron asignados al azar para recibir nivolumab (n=453) o ipilimumab (n=453) estratificados según estadio de la enfermedad y estado inicial de PD-L1 de las células tumorales. La mediana de seguimiento fue de 51 ± 1 meses (RIC: 41± 6 a 52±7) con nivolumab y 50 ± 9 meses (RIC: 36±2 a 52±3) con ipilimumab. La sobrevida libre de recaídas a cuatro años fue del 51±7% (IC 95%: 46±8 a 56±3) en el grupo de nivolumab y del 41±2% (IC 95%: 36±4 a 45±9) en el grupo de ipilimumab (HR: 0,71; IC 95%: 0,60 a 0,86; p=0,0003). Con 211 (100 [22%] de 453 pacientes en el grupo de nivolumab y 111 [25%] de 453 pacientes en el grupo de ipilimumab) de 302 muertes anticipadas observadas (alrededor del 73% del 88% de potencia originalmente planeado necesario para la significación) La SG a cuatro años fue 77±9% (IC 95%: 73±7 a 81±5) con nivolumab y 76±6% (72±2 a 80±3) con ipilimumab (HR: 0±87; IC 95%: 0±66 a 1,14; p=0,31). En tres (1%) de 452 y siete (2%) de 453 pacientes se notificaron eventos adversos serios.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza
		Placebo	Dabrafenib/ Trametinib	Diferencia	
Mortalidad; seguimiento: mediana 2.8 años Nº de participantes: 870 (1 ECA)	HR 0.57 (0.42 a 0.79)	21.5%	12.9% (9.7 a 17.4)	8.6% menos (11,8 menos a 4,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,b}
Sobrevida Libre de Recaídas seguimiento: mediana 2.8 años Nº de participantes: 870 (1 ECA)	HR 0.47 (0.39 a 0.58)	57.2%	32.9% (28.2 a 38.9)	24.3% menos (29 menos a 18,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Seguridad, cualquier tipo de Efecto Adverso (EA) seguimiento: mediana 2.8 años Nº de participantes: 867 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	OR 4.44 (2.38 a 8.29)	88.0%	97.0% (94.6 a 98.4)	9.0% más (6,6 más a 10,4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Efectos Adversos grado 3 y 4 (EA severos) seguimiento: mediana 2.8 años Nº de participantes: 867 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	OR 4.29 (3.08 a 5.98)	14.1%	41.4% (33.6 a 49.6)	27.2% más (19,5 más a 35,5 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Explicaciones

a. De acuerdo al protocolo, el análisis interino debía realizarse cuando hubieran ocurrido cerca del 50% de las muertes esperadas (aproximadamente 299 muertes). Por lo que considera el análisis como deficiente de poder estadístico para descartar la ausencia de diferencia. b. Se perdieron 11 pacientes en la rama tratamiento y 18 en la rama placebo. Los resultados demostraron ser robustos a un análisis de sensibilidad mediante escenarios plausibles, hasta un riesgo en los pacientes perdidos en la rama tratamiento de cinco veces el de aquellos no perdidos. Por lo que no se restaron puntos por pérdida de seguimiento.

EVIDENCIA ECONÓMICA

No se hallaron evaluaciones económicas para nuestro país o Latinoamérica.

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2019 una evaluación económica para la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia para melanoma reseado estadio IIIa, IIIb y IIIc con mutaciones BRAF V600E y V600K.²² El modelo obtuvo una relación de costo-efectividad incremental (ICER) para el tratamiento de entre CAD 40.167 a 85.850 por año de vida ajustado a calidad (AVAC) frente a la observación. Frente a altas dosis de interferón, la combinación obtuvo un ICER de CAD 124.240/AVAC, superando el umbral de CAD 50.000 usualmente establecido para ese país. Los autores argumentan que la principal limitación identificada fue la alta incertidumbre relacionada con el beneficio de la SG del tratamiento.

Gerbasí y cols publicaron en 2019 un estudio de costo-efectividad para la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia para melanoma desde la perspectiva del financiador de los Estados Unidos.²³ Para el tratamiento se estimó una ganancia de 2,15 AVAC a un costo adicional de USD 74.518 siendo el ICER de USD 34.689, respecto a la observación. Los autores concluyen que con un umbral de 100.000 dólares por AVAC propuesto, la probabilidad de que dabrafenib y trametinib en la indicación evaluada sea rentable es de un 92%.

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

Para adaptar una evaluación económica con perspectiva del sistema de salud argentino se diseñó un análisis de impacto presupuestario (AIP) para la incorporación del dabrafenib/trametinib para melanoma reseado con BRAF positivo, a partir de un modelo provisto por los equipos técnicos de CONETEC. El resultado del AIP quedó expresado en pesos argentinos (ARS) al tipo de cambio mayorista al 4 de diciembre del 2020 para su conversión en caso de ser necesario y con un horizonte temporal de 5 años.

Los elementos que se analizan en el modelo son población objetivo, el costo monetario del tratamiento (testeo, medicamentos, aplicación y abordaje de los eventos adversos serios), y participación de mercado hipotético en los próximos 5 años, en un modelo determinístico simple. No se aplicaron ajustes por inflación y se consideraron sólo valores medios de referencia sin ajustes por descuento o análisis de sensibilidad.

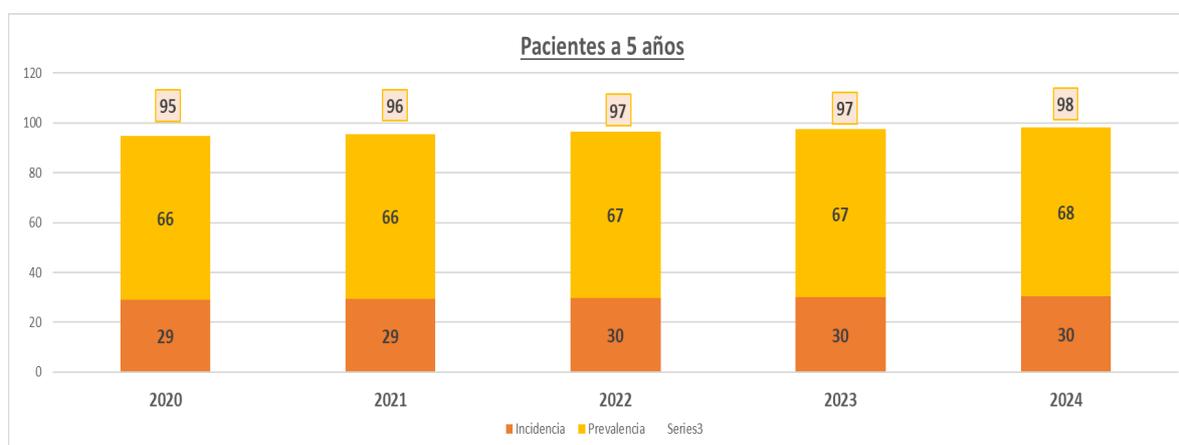
La población objetivo, prevalente e incidente, fue estimada a partir de los datos obtenidos del observatorio Globocan, para la población mayor a adulta de Argentina con diagnóstico de melanoma reseado con BRAF positivo.⁶ El cálculo de la población prevalente e incidente tomó en cuenta la cantidad de personas estimadas que en cada año recibían el esquema de tratamiento según el año de comienzo de la terapia.

Población Objetivo

Población objetivo	Estimado	AÑO 2020
Poblacion Argentina		45,376,763
Porcentaje de la poblacion a evaluar		100.00%
		45,376,763
Casos con diagnóstico inicial en estadio III		
Incidencia anual per 100,000	3.80	1724
% de casos nuevos de melanoma diagnositcados en Estadio III A-C	7.6%	131
% de casos en Estadio III con resección satisfactoria	100.0%	131
% de caosos de Estadio III que son BRAF+	50.0%	66
% de casos sin tratamiento sistémico previo	100.0%	66
Prevalencia melanoma por 100,000	13	5899
Casos con diagnóstico inicial en estadios I-II que progresaron al estadio III		
% casos con diagnostico previo en estadio I-II	90.0%	5308
% casos con diagnostico previo en estadio I-II que progresaron anualmente al Estadio III	1.1%	58
% casos de Estadio III que fueron reseados satisfactoriamente	100.0%	58
% casos de Estadio III con BRAF+	50.0%	29
% de casos sin terapia sistémica previa	100.0%	29

Población Objetivo proyectada a cinco años

Año	2020	2021	2022	2023	2024
Incidencia	29	29	30	30	30
Prevalencia	66	66	67	67	68
Pacientes elegibles para ADYUVANCIA	95	96	97	97	98



Costo estimado del tratamiento

Para la estimación del costo monetario de los tratamientos se calcularon las dosis diarias de trametinib y dabrafenib y se tomaron los precios por nombre comercial del catálogo KairosWeb, considerando el valor de venta al público (PVP) durante el mes de Noviembre 2020, y expresado como precio de salida de laboratorio (PSL) en relación a un 57% del PVP.

Costo de drogas	potencia	Presentación	(PSL)	Costo/comp	mg/día	Costo/día	Costo anual	Costo infusión
Dabrafenib	75	120	\$435.699	\$3.631	4	\$22.706	\$8.293.532	\$0
Trametinib	2	30	\$245.494	\$8.183	1			

*Dosis Dabrafenib-Trametinib: 300mg/día y 2mg al día respectivamente

A dicho costo se adicionó el impacto del testeo de marcadores y la atención de eventos adversos serios:

Costo del tratamiento de eventos adversos serios

eventos Adversos	costo unitario	Dabrafenib+Trametinib	no adyuvancia
Diarrea 3/4	\$2.285	0,0%	0,0%
Fatiga Grado 3/4	\$1.978	7,4%	0,5%
Pirexia/fiebre Grado 3/4	\$2.766	6,4%	0,5%
Cefalea Grado 3/4	\$5.200	0,0%	0,0%
Náusea Grado 3/4	\$1.978	0,0%	0,0%
Hepatotoxicidad Grado 3/4	\$3.292	0,0%	0,0%

Para las tasas de participación de mercado se adjudicó una inserción secuencial de trametinib / dabrafenib del 30% al primer año, 40% al segundo año, y del 50% desde el tercer al quinto año. Este escenario creciente se comparó vs sólo no adyuvancia, y para un ajuste final por población objetivo, se consideró una opción adicional con inclusión de nivolumab y pembrolizumab del 30%.

Esquemas de participación de mercado (para la estimación poblacional)

SIN ADYUVANCIA	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Dabrafenib+Trametinib	0%	0%	0%	0%	0%
Watchful waiting	100%	100%	100%	100%	100%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%
CON TRAMETINIB/DABRAFENIB	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Dabrafenib+Trametinib	30%	40%	50%	50%	50%
Watchful waiting	70%	60%	50%	50%	50%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%
más NIVO y PEMBRO	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Dabrafenib+Trametinib	30%	40%	50%	50%	50%
Watchful waiting	40%	30%	20%	20%	20%
más Nivolumab y Pembrolizumab	30%	30%	30%	30%	30%
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

A partir de esta información se obtuvieron los resultados del escenario SIN ADYUVANCIA y CON ADYUVANCIA utilizando trametinib / dabrafenib, con los siguientes resultados:

Análisis presupuestario para el escenario sin adyuvancia

	SIN ADYUVANCIA				
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Costo Testeo	\$1.989.028	\$2.007.963	\$2.026.640	\$2.026.640	\$2.026.640
Costo de adquisición de drogas	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Costo de administración	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Costo de Eventos Adversos	\$2.080	\$2.100	\$2.120	\$2.139	\$2.158
Total	\$1.991.108	\$2.010.063	\$2.028.759	\$2.028.779	\$2.028.797

Análisis presupuestario para el escenario con adyuvancia

	CON ADYUVANCIA				
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Costo Testeo	\$1.989.028	\$2.007.963	\$2.026.640	\$2.026.640	\$2.026.640
Costo de adquisición de drogas	\$235.658.064	\$314.210.752	\$392.763.440	\$392.763.440	\$392.763.440
Costo de administración	\$0	\$0	\$0	\$0	\$0
Costo de Eventos Adversos	\$10.650	\$13.635	\$16.672	\$15.755	\$16.972
Total	\$237.657.741	\$316.232.350	\$394.806.752	\$394.805.834	\$394.807.052

Análisis presupuestario incremental

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	5 AÑOS
COSTO INCREMENTAL	\$235.666.633	\$314.222.287	\$392.777.993	\$392.777.056	\$392.778.255	\$1.728.222.223
COSTO INCREMENTAL PER CAPITA*	\$2.488.150	\$3.286.250	\$4.069.958	\$4.033.331	\$3.997.947	promedio anual
COSTO INCREMENTAL (N veces)	118,4	156,3	193,6	193,6	193,6	\$345.644.445

*Nota: por restricción en la población objetivo, el costo incremental per cápita en el escenario con nivolumab y pembrolizumab (30% de participación de mercado) ascendería a un promedio anual de \$6.1 millones)

De acuerdo al análisis precedente, el impacto presupuestario neto de realizar adyuvancia con trametinib / dabrafenib en melanoma estadio III para la población BRAF mutada, con una penetración del 30% inicial al 50% final sería de \$235 millones para el primer año y \$392 millones para el quinto año. El impacto per cápita (considerando toda la población) sería de \$2,4 millones para el primer año y de \$3,9 millones para el quinto año. Se observa que la mayor proporción de costos está asignada a adquisición de medicamentos. No pareciera observarse diferencias significativas entre las estrategias en términos de costos, aunque no se han descontado ahorros de prevención de progresión.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Evaluación de Tecnología Sanitaria

El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido publicó en 2018 un informe de ETS dabrafenib con trametinib para el tratamiento adyuvante del melanoma reseado con mutación positiva BRAF V600.²⁴ El mismo recomienda la combinación como una opción para el tratamiento adyuvante del melanoma reseado con mutación positiva en estadio III BRAF V600 en adultos. Esta recomendación queda supeditada a los descuentos proporcionados en los acuerdos comerciales con el productor de la tecnología, dado el alto costo diferencial de la combinación de fármacos..

La agencia CADTH de Canadá, a través del Revisión pan-canadiense de medicamentos oncológicos (pCODR, su sigla del inglés *pan-Canadian Oncology Drug Review*), publicó en 2019 un informe de ETS que evalúa la combinación de dabrafenib y trametinib para el tratamiento del melanoma reseado estadio IIIa, IIIb y IIIc con mutaciones BRAF V600E y V600K comparado con la observación o interferón en altas dosis.²⁵ El mismo recomienda reembolsar el tratamiento, pero sólo si se cumplen con criterios clínicos y/o condiciones especificadas. Recomienda el tratamiento adyuvante sólo en pacientes con estadio IIIA (limitado a metástasis en los ganglios linfáticos de > 1 mm) al estadio IIID (sistema de estadificación de la octava edición de AJCC) y en melanoma cutáneo con mutación BRAF (todas las mutaciones BRAF V600). La enfermedad debe researse por completo, incluidas las metástasis en tránsito; sin embargo, se permite la presencia de ganglios linfáticos regionales con micrometástasis después de la biopsia del ganglio linfático centinela solo. Los pacientes deben tener un buen estado funcional. Finalmente, concluye que el reembolso sólo se recomienda si se cumple un umbral de costo-efectividad a nivel aceptable para su adopción (impacto presupuestario) y que el tratamiento con dabrafenib y trametinib debe continuar hasta la reaparición de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 12 meses.

El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud Agencia (IQWiG su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania publicó en 2019 un ETS con el objetivo de evaluar la combinación de dabrafenib y trametinib para tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma en estadio III con una mutación BRAF V600, después de una resección completa.²⁶ Encontró un beneficio adicional considerable para esa indicación, a través del estudio COMBI-AD en curso en ese momento. El instituto concluyó, que para la combinación frente a placebo, existe un beneficio neto considerable para la SG, y de disminución de la ocurrencia de recaídas.

La Agencia Italiana del Fármaco (AIFA, su sigla del italiano *Agenzia Italiana del Fármaco*) concluyó que la innovación se puede atribuir a la combinación dabrafenib y trametinib para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma reseado, en estadio III con mutación BRAF V600, considerando la importancia de la necesidad terapéutica, el valor terapéutico agregado, y la alta calidad de la evidencia remitida.²⁷ el comparador como única alternativa terapéutica disponible actualmente para este tipo de pacientes es el interferón a dosis bajas o altas, pero que muestran malos resultados en cuanto a eficacia y con un perfil de seguridad no óptimo.

Guías de Práctica Clínica

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, su sigla del inglés *The National Comprehensive Cancer Network*) de los Estados Unidos, en su guía de práctica clínica (GPC) publicada en 2020, concluye que según los resultados del ensayo COMBI-AD la terapia combinada adyuvante de dabrafenib/trametinib es una opción recomendada para pacientes con enfermedad en estadio III reseada o recurrente y que albergan una mutación BRAF V600.⁴ El panel de la NCCN estuvo de acuerdo en que los datos del ensayo COMBI-AD proporcionan evidencia de alto nivel de que el dabrafenib/trametinib adyuvante proporciona un beneficio clínico en pacientes con metástasis ganglionares detectadas clínicamente en la presentación inicial o recurrencia (después de una resección completa). Sin embargo, entre los pacientes cuya enfermedad regional consiste únicamente en metástasis ganglionares clínicamente ocultas, la recomendación de la NCCN se limita a aquellos cuya extensión de la enfermedad coincide con los criterios de ingreso al estudio: estadio IIIA con al menos una metástasis ganglionar > 1 mm o estadio IIIB/C, según lo define la puesta en escena de la 7ª edición del AJCC. Aunque COMBI-AD sí incluyó pacientes con metástasis en tránsito, los resultados de estos pacientes no se informaron por separado, por lo que la adyuvancia con dabrafenib / trametinib es una opción de categoría 2A para pacientes con enfermedad satélite/en tránsito (si se extirpa completamente hasta márgenes claros).

La Agencia Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society of Medical Oncology*), en su GPC publicada en 2019, describen que el ensayo COMBI-AD de terapia adyuvante con dabrafenib y trametinib frente a placebo en melanoma en estadio III alcanzó sus puntos finales primarios, por lo que existe una posible nueva opción de tratamiento para estos pacientes.⁵ Un beneficio absoluto de SG del 5% a los cinco años se consideraría evidencia sólida para recomendar la terapia adyuvante en el melanoma en estadio III. Sin embargo, actualmente se aceptan marcadores sustitutos del beneficio de la SG y concluye que actualmente no hay evidencia suficiente para apoyar el uso rutinario de la terapia adyuvante en melanoma en estadio IIIA (8va ed. AJCC).

Políticas de Cobertura

Para Argentina, la combinación de dabrafenib y trametinib para la indicación evaluada, no se encuentra dentro del Programa Médico Obligatorio (PMO) ni el Sistema Único de Recupero (SUR).^{28,29} En los países de Latinoamérica relevados (Brasil, Chile, Colombia y Uruguay) existe cobertura explícita o mención para la combinación del tratamiento en la indicación evaluada en Colombia (aprobado por INVIMA para uso en pacientes con melanoma BRAF+ en estadio metastásico o en adyuvancia, y financiado por mecanismo excepcional MIPRES ante prescripción por un especialista calificado)^{30,31,32}; y un reciente informe preliminar fue positivo para considerar su inclusión por parte de la Agencia de Saude Suplementar de Brasil.³³

Todas las políticas públicas de los países de altos ingresos relevados (Alemania, Australia, Canadá, Francia y Reino Unido), brindan cobertura al tratamiento en la indicación evaluada. Sin embargo, el mismo estará sujeta a un acuerdo de precios con el productor de la tecnología.^{24-26,34,35} El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos Agencia (PBAC, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia da cobertura a distintas tecnologías según ciertos criterios clínicos y de tratamiento. Como criterios clínicos el PBAC definió que el tratamiento debe ser adyuvante a la resección quirúrgica completa, debe ser positivo para mutación BRAF V600, el paciente debe tener un estado funcional según la OMS de 1 o menos, el paciente debe estar recibiendo trametinib y dabrafenib subsidiados por PBS de forma concomitante para esta afección, y el paciente no debe haber recibido tratamiento previo subsidiado por PBS para esta condición. Como criterios de tratamiento concluyó que debe comenzar dentro de las 12 semanas posteriores a la resección completa, a menos que sea necesario un retraso mayor debido a la recuperación posoperatoria; el tratamiento no debe exceder una duración máxima de doce meses para el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio IIIB, IIIC o IIID completamente reseado.³⁴

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

No se recibieron formularios respondidos en el sitio web ni de las asociaciones, pero se contó con la presencia de una paciente experta que relató su experiencia ante los miembros de la Mesa Técnica. Los representantes de los pacientes participaron también en la discusión de la Mesa Técnica y expresaron dos votos en la votación del Marco de Valor.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

La participación a través de los ítems A, B y C estuvo a cargo de representantes de la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC).

Expresaron que los pacientes que presentan esta patología avanzada con compromiso ganglionar presentan globalmente una tasa de recurrencia entre 20 y 80% de acuerdo al volumen del compromiso ganglionar. La recurrencia local o sistémica de la enfermedad limita las chances curativas, siendo la recurrencia es el mayor temor de los pacientes.

El estudio randomizado con el doble bloqueo del BRAF y MEK con dabrafenib y trametinib genera un beneficio absoluto del 16% a 5 años, con una tasa de recurrencia del 48% en los pacientes tratados con terapia dirigida respecto al 64% de los pacientes asignados a placebo. Este beneficio (HR 0.51) en supervivencia libre de recurrencia beneficia y justifica su utilización durante 1 año posterior a la cirugía en pacientes con estadio III.

El beneficio respecto a las estrategias que incorporan inmunoterapia en el mismo grupo de pacientes también genera un beneficio similar pero el seguimiento de este estudio a 5 años genera una evidencia científica concreta. Los pacientes que se benefician deben tener el antecedente de melanoma reseado con compromiso ganglionar documentado, sin evidencias de enfermedad post-quirúrgica y con un estado mutacional del BRAF en el estudio molecular practicado.

La evidencia se apoya en el nivel científico más elevado ya que el estudio fue fase 3, randomizado, con una distribución homogénea de la población entre terapia activa y placebo. Asimismo el análisis estadístico se desarrolló y documentó el beneficio en el objetivo primario que fue la supervivencia libre de enfermedad.

Respecto a mejoras en tiempos, adherencias o mitigación de efectos colaterales ameritan nuevos estudios respecto a este estándar en la práctica desde hace más de 30 meses en nuestro país y en el mundo ((Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III Braf-mutated melanoma- G. Long et al, NEJM 2017 - Proceeding ASCO 2020- Long term benefit of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III Braf-mutated melanoma: 5 years analysis of COMBI-AD- Axel Hauschild et al.)

En su opinión, la aplicación de la tecnología es costo efectiva ya que aumenta las probabilidades de no recurrencia y el tiempo de administración es limitado a 1 año. En el caso de recurrir por no haber recibido la estrategia sugerida, el tratamiento será el mismo pero sin chances curativas y el tiempo medio de administración de la medicación es también cercano al año. Por otra parte, la opción de nivolumab o pembrolizumab adyuvante en este grupo de pacientes presenta costos elevados, sumado a la necesidad de realizar infusiones intravenosas cada 2 o 3 meses, requiriendo mayor cantidad de insumos y recursos humanos y estructurales. La vía oral de la terapia dirigida tiene una ventaja respecto a la administración parenteral.

Finalmente, refieren que la implementación de esta tecnología ya ha modificado y beneficiado a este grupo específico de pacientes con melanoma. La magnitud del beneficio se apoya en reducir el número de recurrencias respecto a placebo.

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Respecto a la problemática, el INC se expidió relatando que entre los aspectos que afectan más la calidad de vida de estos pacientes (estadios III) se encuentran las secuelas de la cirugía oncológica, los cambios de hábitos (protección solar), en el caso de recibir tratamiento adyuvante los eventos adversos esperados o no (fiebre, astenia, síntomas constitucionales) y los controles médicos y bioquímicos frecuentes para la evaluación y manejo de las toxicidades. La incertidumbre está dada en la mayoría de los casos por el riesgo de recaída y la presencia de metástasis ya que el uso de esta combinación no reduce este riesgo al 100%. También la limitación de su uso en etapas posteriores en caso de evolucionar con enfermedad avanzada.

En cuanto a los beneficios el INC remarca que están relacionados a la disminución en el riesgo de recaída. Esta tecnología no está comparada con otras tecnologías disponibles como adyuvancia por lo que es incierto las diferencias en el beneficio contra estas. La tecnología está indicada solamente en aquellas personas con presencia de la mutación BRAF V600, que se corresponde aproximadamente solo al 50% de los pacientes con melanoma. Que esta combinación no impresiona ser más tóxica (perfil de eventos adversos similares) que cuando se utiliza en fases avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, cuando estos tratamientos se emplean en adyuvancia hay que considerar que son personas sin enfermedad y no tienen síntomas relacionados a la misma, por lo tanto, la presencia de un evento adverso podría tener variabilidad en términos de valores y preferencias.

Según la evidencia afirman que, en la última publicación, con un seguimiento a 5 años, el uso de esta combinación sobre la población seleccionada produjo una reducción en el riesgo de recaída estadísticamente significativa. Las guías más empleadas en el ámbito de la oncología clínica son las guías del NCCN y de ESMO, y la calidad de evidencia está basada sobre todo según el tipo de ensayo y en sí atraviesa o no el umbral estadístico de diferencia significativa. Estas guías no contemplan explícitamente valores, preferencias, equidad, aceptabilidad o costos. Uno de los interrogantes es la preferencia o no, para esta misma población, el uso de inmunoterapia adyuvante, así como también la re-exposición a estos dupletes en caso de recaída (de los 173 pacientes de la rama experimental que recibieron un tratamiento oncológico subsiguiente solamente un 20% recibieron pequeñas moléculas. No estando disponible en esta publicación como fue el resultado de esta intervención subsecuente).

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica (1 de diciembre de 2020) para los representantes del laboratorio Novartis, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

CONCLUSIONES

En pacientes con melanoma estadio III con mutación BRAF, el tratamiento con la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia mejoraría la supervivencia global (moderada confianza) y la supervivencia libre de recaídas (alta confianza) a los tres años de seguimiento frente a placebo. En cuanto a la seguridad, tendría una cantidad significativamente mayor de eventos adversos de cualquier tipo y eventos adversos severos (alta confianza) frente a placebo.

El impacto de su incorporación en nuestro medio implicaría un desembolso adicional anual por tratamiento por paciente 79 veces superior al gasto anual en salud per cápita, siendo el impacto presupuestario incremental por paciente de 3,9 millones al quinto año para nuestro sistema de salud.

Todas las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías relevadas recomiendan la utilización de la tecnología como una opción en la indicación evaluada. Todas las políticas de cobertura de países de altos ingresos relevadas mencionan la tecnología en la indicación evaluada siendo, generalmente, el acuerdo comercial de precios con el productor de la tecnología una condición necesaria para su inclusión al paquete de beneficios.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 13 representantes para la tecnología en evaluación vs la no intervención (no adyuvancia). Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	TRAMETINIB/DABRAFENIB EN ADYUVANCIA VS NO ADYUVANCIA MELANOMA ESTADÍO 3 BRAF+
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADA
MAGNITUD DEL RIESGO	MODERADA
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE INEQUITATIVO
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	SIN IMPACTO

Calidad de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia de la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia versus placebo en pacientes con melanoma estadio III con mutación BRAF, según puntos finales evaluados, como MODERADA.

Magnitud del beneficio

Para la comparación de la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia versus placebo en pacientes con melanoma estadio III con mutación BRAF, y en base a la clasificación propuesta por el

Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud Agencia (IQWiG su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio como MODERADA. En cuanto a los riesgos, y para la misma comparación, la Mesa Técnica clasificó el riesgo como MODERADO.

Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO EXTENSO la incorporación de la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia versus placebo en pacientes con melanoma estadio III con mutación BRAF. Como conclusión la Mesa Técnica observó que la evaluación económica FAVORECE desde PROBABLEMENTE AL COMPARADOR, que es el placebo o la no adyuvancia.

Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación de la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia versus placebo en pacientes con melanoma estadio III con mutación BRAF es PROBABLEMENTE INEQUITATIVO frente a no adyuvancia.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en 2015 y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina referidas a reducción de mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento de las mismas, podría asumirse que la implementación combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia versus placebo en pacientes con melanoma estadio III con mutación BRAF, probablemente colabore con alcanzar dichas metas, aunque existe incertidumbre respecto a si su inclusión interfiere con la implementación y desarrollo de otras metas o políticas del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

Es por lo expuesto que se estima que la incorporación de la combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia en pacientes con melanoma estadio III con mutación BRAF a la cobertura del país NO REPRESENTARÍA IMPACTO (ni positivo ni negativo) en la salud pública en comparación con la no adyuvancia.

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final.

Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

En base a nivel de evidencia moderado puede establecerse que el uso de la combinación trametinib + dabrafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma BRAF+ estadio 3 resecado como adyuvancia presenta un moderado beneficio en la evolución clínica, con un nivel de riesgo también moderado en comparación con la no adyuvancia. Con un nivel de certeza baja para las evaluaciones económicas, este análisis favorece probablemente a la no intervención con adyuvancia, dado el extenso gasto que implica la incorporación de la combinación trametinib + dabrafenib a los precios corrientes.

La tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría incrementar sensiblemente los umbrales de gasto sanitario de referencia considerados por la CONETEC:

- cubrir la terapia para la población objetivo anual pasible de recibir este tratamiento (= 96) implicaría un gasto de salud anual per cápita 18 veces superior al valor límite (= 4,9) considerado para este parámetro
- dar cobertura con esta combinación dentro del sistema de salud argentino sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud de 4.485 personas, o bien necesitando incorporar 4.485 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología
- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto en salud anual de 79 personas o requerir la incorporación de 79 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 1.457 haberes mínimos jubilatorios anuales

Completando el análisis del marco de valor, el uso de trametinib + dabrafenib sería probablemente inequitativo, y presentando un impacto neutro para la salud pública.

Por lo tanto, en el marco actual y ante las condiciones evaluadas en el marco de valor y los parámetros de costos actualizados, puede sugerirse una COBERTURA CONDICIONAL en pacientes adultos con melanoma tras resección completa (incluyendo metástasis en tránsito) estadio III BRAFV600 (+), sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- reducción sensible del precio
- indicación en población específica, en función de un adecuado status funcional del paciente (ECOG 0-1)
- el tratamiento puede continuar hasta la reaparición de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 12 meses.

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

Durante el proceso de consulta pública dispuesto por la CONETEC, se recibieron aportes del laboratorio productor y de la cámara de productores de tecnología farmacéutica, así como de especialistas en Oncología independientes, principalmente en relación a la evidencia revisada para la evaluación de desenlaces, las políticas de cobertura en otros países y sobre el formato de presentación de los datos y alcances de la evaluación económica.

Las solicitudes fueron evaluadas en consulta metodológica con el Grupo de Trabajo e incorporadas las aclaraciones correspondientes al presente informe final, incluyendo un ajuste en el modelo de impacto presupuestario.

REFERENCIAS

1. Sosman J, Atkins M, Shah S. UpToDate. Adjuvant and neoadjuvant therapy for cutaneous melanoma. www.uptodate.com. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
2. Instituto Nacional del Cáncer. Drogas de Alto Costo en el Tratamiento del Melanoma Cutáneo. Guía de Práctica Clínica. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/drogas-de-alto-costo-en-el-tratamiento-del-melanoma-cutaneo>. Published 2015. Accessed December 30, 2020.
3. Swetter S, Geller A, Tsao H. UpToDate. Melanoma: Clinical features and diagnosis. www.uptodate.com. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma, version4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
5. Michielin O, van Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/melanoma/cutaneous-melanoma>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
7. Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC). <https://sad.org.ar/xxxviii-radla-asuncion-2020/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
8. Micromedex solutions. Trametinib/Dabrafenib. www.micromedexsolutions.com. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
9. U.S Food and Drug Administration. Trametinib. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
10. U.S Food and Drug Administration. Dabrafenib. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
11. European Medicines Agency. Trametinib. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
12. European Medicines Agency. Dabrafenib. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 3662/19. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2019/Dispo_MSYS_3662-19.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 66/18. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2018/Dispo_MSYS_0066-18.pdf. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
15. Long G V, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa1708539
16. Kairos web. Dabrafenib. <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=7074>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
17. Kairos web. Trametinib. <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=7083>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
18. Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF(V600)-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):358-372. doi:10.1016/S1470-

19. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1139-1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
20. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalá M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357
21. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1465-1477. doi:10.1016/S1470-2045(20)30494-0
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Dabrafenib and Trametinib (Tafinlar and Mekinist) for Melanoma Adjuvant Therapy. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10152DabrafenibTrametinibMAT_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03May2019_final.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
23. Gerbasi ME, Stellato D, Ghate SR, et al. Cost-effectiveness of dabrafenib and trametinib in combination as adjuvant treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma from a US healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2019;22(12):1243-1252. doi:10.1080/13696998.2019.1635487
24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tafinlar & Mekinist in combo Melanoma Adjuvant Therapy. <https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-melanoma-adjuvant-therapy-details>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A18-59] Dabrafenib (Melanom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.iqwig.de/projekte/a18-59.html>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
27. Agenzia Italiana del Fármaco (AIFA). Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro TAFINLAR in associazione con MEKINIST (melanoma adiuvante). <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-tafinlar-in-associazione-con-mekinist-melanoma-adiuvante->. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
28. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-310-2004-94218>. Published 2004. Accessed December 30, 2020.
29. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-400-2016-266970/normas-modifican>. Published 2016. Accessed December 30, 2020.
30. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Dabrafenib/Trametinib. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=dabrafenib&ordering=newest&searchphrase=all>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
31. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Anexo Decreto. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
32. Fondo Nacional de Recursos (FNR) de Uruguay. Dabrafenib/Trametinib. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/trametinib>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
33. https://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp81/medicamentos/RE_242_Dabrafenibe_trametinibe_Melanoma.pdf

34. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Dabrafenib/Trametinib. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10003L-11823G-2846T>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
35. Haute Autorité de Santé (HAS). Dabrafenib/Trametinib. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982830/fr/mekinist-tafinlar. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
36. Escrig Sos J, Gómez Quiles L, Maiocchi K. La 8.^a edición de la clasificación AJCC-TNM: nuevas aportaciones a la estadificación del cáncer de la unión esofagogástrica. *Cirugía Española*. 2019;97(8):432-437. doi:10.1016/j.ciresp.2019.03.006

ANEXO

Clasificación TMN para melanoma (8va edición de la AJCC, American Joint Committee on Cancer)³⁶

TX Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje...)		
T0	Sin evidencia de tumor primario	
Tis	melanoma in situ	
T	T1	≤1mm a (<0,8 sin ulceración) b (<0,8mm con ulceración o 0,8-1mm con o sin ulceración)
	T2	>1mm-2mm a (sin ulceración) b (con ulceración)
	T3	>2mm-4mm a (sin ulceración) b (con ulceración)
	T4	>4mm a (sin ulceración) b (con ulceración)
	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
N	N1	N1a: micrometástasis en un ganglio linfático (clínicamente oculto)
		N1b: ganglio linfático clínicamente detectado
		N1c: metástasis en tránsito, satélites o microsátélites sin afectación ganglionar
	N2	N2a: micrometástasis en 2 o 3 ganglios (clínicamente ocultos)
		N2b: metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos
		N2c: metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsátélites
	N3	N3a: 4 o más micrometástasis en ganglios linfáticos
		N3b: 4 o más metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de conglomerado adenopático
		N3c: 2 o más micrometástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado adenopático y metástasis en tránsito, satélites o microsátélites
M	M0	Sin evidencia de metástasis ganglionares
	M1	M1a: metástasis a distancia en piel, tejidos blandos (incluyendo músculo) y/o ganglios linfáticos no regionales - M1a(0): LDH normal - M1a(1): LDH elevada
		M1b: metástasis pulmonares con/sin M1a - M1b(0): LDH normal - M1b(1): LDH elevada
		M1c: metástasis a distancia en órganos distintos del SNC con/sin M1a y M1b - M1c(0): LDH normal - M1c(1): LDH elevada
		M1d: metástasis al SNC con/sin M1a, M1b o M1c - M1d(0): LDH normal - M1d(1): LDH elevada

Sistema de estadificación para melanoma (8va edición de la AJCC, *American Joint Committee on Cancer*)³⁶

Tis	N0	M0	Estadio 0
T1a-T1b	N0	M0	Estadio IA
T2a	N0	M0	Estadio IB
T2b-T3a	N0	M0	Estadio IIA
T3b-T4a	N0	M0	Estadio IIB
T4b	N0	M0	Estadio IIC
T0	N1b/1c	M0	Estadio IIIB
T0	N2b/2c, N3b/3c	M0	Estadio IIIC
T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0	Estadio IIIA
T1a/b-T2a	N1b/1c, N2b	M0	Estadio IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	Estadio IIIB
T1a/T3a	N2c/N3a,b,c	M0	Estadio IIIC
T3b/T4a	N1-N3	M0	Estadio IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	Estadio IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	Estadio IIID
Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1	Estadio IV

www.argentina.gob.ar/salud