



Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías
Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer de Piel

Tecnología Sanitaria Evaluada: Vismodegib, Dabrafenib, Avelumab, Trametinib, Vemurafenib.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Cáncer de Piel.
Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	6
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	6
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	6
5. RESUMEN EJECUTIVO.....	7
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	13
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	17
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	19
Vismodegib	19
Dabrafenib	19
Trametinib	20
Vemurafenib	20
Avelumab.....	21
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO.....	22
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	23
10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	23
Avelumab.....	23
Dabrafenib	27
Trametinib	31
Vemurafenib	35
Dabrafenib y trametinib comparados con vemurafenib	38
Cobimetinib más vemurafenib comparado con vemurafenib	42
Vismodegib	46
10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	49
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	61
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	61
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria	66
Acuerdos de riesgo compartido.....	68
Precio Máximo Industrial.....	69
Costo por paciente.....	69
Impacto Presupuestario	70
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES.....	73

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	76
Repercusiones Éticas	76
Repercusiones Sociales.....	76
Repercusiones Jurídicas.....	77
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	81
15. CONCLUSIÓN	82
16. REFERENCIAS.....	83
17. AGRADECIMIENTOS	88

CÁNCER DE PIEL

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Vismodegib
Dabrafenib
Avelumab
Trametinib
Vemurafenib

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer de piel.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Avelumab para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico.

Dabrafenib, Trametinib y Vemurafenib para el tratamiento de primera línea de melanoma no resecable o metastásico, en pacientes con mutación BRAF V600.

Vismodegib para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células basales o basocelular (CCB) metastásico, en pacientes sintomáticos o localmente avanzado en pacientes no candidatos para cirugía.

5. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de piel es el crecimiento descontrolado de células anómalas de la piel. Se presenta cuando el daño en el ADN de las células de la piel desencadena mutaciones o defectos genéticos que hacen que las células de la piel se multipliquen rápidamente dando lugar a tumores malignos. Existen dos formas de cáncer de piel con características diferentes en apariencia, síntomas y mortalidad, éstos son el carcinoma y el melanoma. El carcinoma basocelular y el carcinoma de células escamosas de la piel, son los tumores malignos más comúnmente diagnosticados en población caucásica. El cáncer de células basales (CB) es el tipo más común de los dos tipos no melanoma y representa cerca de tres cuartos de los cánceres de piel no melanoma. El factor más común involucrado en el desarrollo del carcinoma basocelular es la exposición a la luz ultravioleta.

El melanoma afecta a los melanocitos, células pigmentarias de la piel que le dan el color. Consiste en el crecimiento y la multiplicación descontrolada de estas células que invaden la piel. Es el cáncer de piel más grave y el sexto cáncer más común en América del Norte, su incidencia aumenta con la edad.

Eficacia de los tratamientos

Eficacia de los tratamientos: Avelumab, Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib y Vismodegib.

Carcinoma de células de Merkel:

Avelumab

No se identificó evidencia directa que evaluara el efecto de Avelumab en comparación a placebo en personas mayores de 15 años con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico sin tratamiento previo, por lo que recurrió a evidencia indirecta, seleccionándose un estudio no aleatorizado, denominado JAVELIN, para el outcome solicitado respecto a mortalidad global. De acuerdo a esta evidencia no está claro si avelumab tiene un efecto sobre la mortalidad, porque la certeza de la evidencia es muy baja; y no está clara la frecuencia de efectos adversos atribuibles a avelumab, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Melanoma:

Dabrafenib

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado denominado BREAK 3 con evidencia directa; que evaluó los efectos de usar dabrafenib en comparación a dacarbazina en personas con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado.

De acuerdo a esta evidencia dabrafenib podría no disminuir la mortalidad en comparación con quimioterapia, pero la certeza de la evidencia es baja; y dabrafenib probablemente se asocia a más efectos adversos severos que quimioterapia.

Trametinib

Se identificó el ensayo clínico aleatorizado denominado METRIC, con evidencia directa; que evaluaba los efectos de usar trametinib en comparación a quimioterapia (dacarbazina o paclitaxel), en personas con melanoma no resecable o metastásico avanzado, BRAF mutado sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada con anti BRAF o Inmunoterapia.

De acuerdo a esta evidencia trametinib podría disminuir la mortalidad en comparación con quimioterapia, pero la certeza en la evidencia es baja; y trametinib probablemente se asocia a más efectos adversos severos que quimioterapia.

Vemurafenib

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado denominado BRIM-3 con evidencia directa que evaluó los efectos del uso de vemurafenib en comparación a quimioterapia (dacarbazina) en personas con melanoma metastásico, BRAF mutado, sin tratamiento previo (primera línea).

De acuerdo a esta evidencia vemurafenib podría disminuir la mortalidad en comparación con quimioterapia, pero la certeza de la evidencia es baja; y vemurafenib aumenta los efectos adversos severos.

Dabrafenib y Trametinib comparados con Vemurafenib

Se identificó un único ensayo abierto aleatorizado, denominado COMBI-v con evidencia que evaluó los efectos del uso de dabrafenib y trametinib comparados con vemurafenib en personas con Melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo.

De acuerdo a esta evidencia la combinación de dabrafenib y trametinib podría disminuir la mortalidad por sobre vemurafenib, pero la certeza de la evidencia es baja; y la combinación de dabrafenib y trametinib probablemente se asocia a menos efectos adversos severos que vemurafenib.

Cobimetinib más Vemurafenib comparado con Vemurafenib más placebo

Se identificó un único ensayo clínico aleatorizado, denominado coBRIM, con evidencia directa que evaluó los efectos del uso de cobimetinib más vemurafenib comparado con vemurafenib más placebo en personas con melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo (primera línea).

De acuerdo a esta evidencia la combinación la adición de cobimetinib al tratamiento con vemurafenib disminuye la mortalidad; y la adición de cobimetinib al tratamiento con vemurafenib aumenta los efectos adversos severos.

Carcinoma de células basales o Basocelular:

Vismodegib

No se identificó evidencia directa que evaluara el efecto de vismodegib en comparación a placebo en personas mayores de 15 años con carcinoma de células basales o basocelular (CCB) metastásico sintomático; o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o RDT, por lo que recurrió a evidencia indirecta debido a que no reportaba el outcome de mortalidad buscado, seleccionándose una revisión sistemática, que incluyó 10 estudios no controlados no aleatorizados. De acuerdo a esta evidencia, no está claro si el uso de vismodegib tiene un efecto sobre la mortalidad, porque la certeza de la evidencia es muy baja; y no está clara la frecuencia de efectos adversos atribuibles a vismodegib, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Análisis Económico

Los estudios encontrados utilizaron en general modelos de decisión simple que representan la historia natural de la enfermedad por medio de 3 estados, supervivencia libre de enfermedad (PFS), enfermedad en progreso y muerte. Uno de los estudios utilizó un modelo de curvas de supervivencia (partitioned-survival analysis), con los mismos estados de salud mencionados anteriormente y ajustando curvas paramétricas a las curvas Kaplan-Meier para la proyección. Con excepción de 1 estudio, se analizaron los costos desde la perspectiva del pagador de salud. De los resultados analizados, se puede concluir que los costos de tratamientos son los que más impactan los resultados. Las utilidades para los estados de salud de las patologías provinieron de publicaciones que utilizaron la herramienta EQ-5D para su cálculo.

A pesar de que las características de los sistemas de salud donde se evaluaron los tratamientos son diferentes entre sí y diferentes al sistema de salud chileno, todos los estudios concluyen en su caso base que los tratamientos evaluados no son costo-efectivos tomando en cuenta la disposición a pagar de cada uno de los escenarios donde fueron evaluados.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias:

NICE, Inglaterra:

- Vemurafenib se recomienda como una opción para tratar el melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF V600, sólo si aplica el descuento acordado.
- Vemurafenib en combinación con cobimetinib no se recomienda para el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico en adultos con mutación BRAF V600.

- Avelumab: se recomienda como una opción para tratar el carcinoma de células de Merkel metastásico en adultos, luego de fracaso a 1 ó más líneas de quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- Dabrafenib: se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma positivo para mutación BRAF V600 irresecable o metastásico, sólo si aplica el descuento acordado.
- Trametinib en combinación con dabrafenib se recomienda, como una opción para tratar el melanoma irresecable o metastásico en adultos con una mutación BRAF V600, sólo si aplica el descuento acordado.
- Vismodegib: Vismodegib no puede recomendarse debido a la incertidumbre en la evidencia y porque no es costo-efectivo.

CADTH, Canadá:

- Vemurafenib se recomienda en pacientes en primera línea para melanoma BRAF V600 (+) irresecable en estadio IIIC o IV o con metástasis condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.
- Avelumab no se recomienda en comparación con las terapias disponibles.
- Dabrafenib se recomienda en pacientes en primera línea para melanoma BRAF V600 (+) irresecable o metastásico, condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.
- Trametinib se recomienda como monoterapia en pacientes con melanoma BRAF V600 (+) irresecable o metastásico, condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.
- Vismodegib se recomienda para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía o radioterapia, condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.

PBAC, Australia:

- Vemurafenib: Se decidió aplazar la decisión para considerar recolección de nuevos datos y un precio apropiado para Vemurafenib, teniendo en cuenta la incertidumbre de los datos presentados.
- Dabrafenib: Se recomendó para el tratamiento de pacientes con melanoma BRAF V600 positivo irresecable estadio IIIC o metastásico (estadio IV).

- Trametinib + Dabrafenib: Luego de una reducción del precio se recomendó para pacientes con melanoma BRAF V600 positivo irresecable estadio IIIC o metastásico.
- Vismodegib: Fue recomendado para el tratamiento de BCC metastásico o localmente avanzado inadecuado para cirugía y radioterapia curativa.
- Vemurafenib+cobimetinib: El PBAC recomendó su inclusión para el tratamiento de BRAF V600 mutación positiva de melanoma irresecable o metastásico.

Impacto Presupuestario

Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Dabrafenib 75mg comp	\$ 11.633	\$ 12.109	\$ 12.605	\$ 13.120	\$ 13.657
Trametinib 2mg comp	\$ 4.384	\$ 4.563	\$ 4.750	\$ 4.944	\$ 5.147
Vemurafenib 240 mg comp	\$ 14.579	\$ 2.168	\$ 2.257	\$ 2.349	\$ 2.445
Trametinib + dabrafenib	\$ 21.274	\$ 22.144	\$ 23.050	\$ 23.994	\$ 24.975
Vemurafenib + cobimetinib	\$ 24.578	\$ 25.584	\$ 26.631	\$ 27.721	\$ 28.855

En millones de pesos.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Actualmente se cuenta con red potencial tanto en el sector Público, Privado y FFAA y de Orden. En el sector público corresponde potencialmente a la red de quimioterapia para tumores sólidos.

Existe brecha de Imagenología compleja (TAC o RNM.) y exámenes diagnósticos y de indicación de la terapia que como el PCR y estudio de mutación BRAF V600 que son obligatorios para este problema de salud y actualmente no se encuentran en la red pública de atención. El examen de mutación BRAF V600, incluso en la red privada de atención, la oferta es limitada, sólo disponible en dos establecimientos. Para el avelumab además existe un número limitado de sillones de para oncología ambulatoria en la red de atención pública, lo que limitaría el acceso a inicio y continuidad de terapia considerando la demanda de quimioterapia ambulatoria.

Para ambos tipos de tratamientos, se recomienda con nivel medio bajo y con observaciones. Hay limitaciones en exámenes específicos para determinar diagnóstico y elección de terapia según tipo de cáncer de piel.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer de piel	Vismodegib	No favorable	Eficacia	No está claro si vismodegib tiene un efecto sobre la mortalidad, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Cáncer de piel	Dabrafenib	No Favorable	Eficacia (en monoterapia) Impacto presupuestario (en combinación con trametinib)	No produjo un aumento en la supervivencia y sí produjo un aumento de los efectos adversos en monoterapia.
Cáncer de piel	Avelumab	No favorable	Eficacia	No está claro si avelumab tiene un efecto sobre la mortalidad, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Cáncer de piel	Trametinib	Favorable	No se excluye	
Cáncer de piel	Vemurafenib	No favorable	Impacto presupuestario	

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer de piel es el crecimiento descontrolado de células anómalas de la piel. Se presenta cuando el daño en el ADN de las células de la piel desencadena mutaciones o defectos genéticos que hacen que las células de la piel se multipliquen rápidamente dando lugar a tumores malignos. Existen dos formas de cáncer de piel con características diferentes en apariencia, síntomas y mortalidad, estos son el carcinoma y el melanoma. Aunque alrededor del 95% de los casos de melanoma se ubican en la piel (principalmente en la epidermis), también es posible encontrar formas primarias en otras localizaciones como el ojo, los pulmones, el tracto gastrointestinal y genitourinario, y en otras mucosas (1).

El carcinoma basocelular y el carcinoma de células escamosas de la piel o espinocelular, denominados en conjunto, cáncer de piel no melanoma, son los tumores malignos más comúnmente diagnosticados en la población caucásica y a pesar de su alta prevalencia raramente son fatales. El cáncer de células basales (CB), es el tipo más común de los dos tipos no melanomas y representa cerca del 80% de los cánceres de piel no melanoma (2). El factor más común involucrado en el desarrollo del carcinoma basocelular es la exposición a la luz ultravioleta. La exposición al sol puede actuar tanto en daño acumulativo como permanente (3).

Las estimaciones de la incidencia de carcinoma basocelular son imprecisas. La sociedad americana del cáncer estimó que el año 2012 se diagnosticaron 5,3 millones de casos de cánceres de piel no melanoma en EEUU, de los cuales aproximadamente 8 en 10 casos habrían sido carcinoma Basocelular (4).

El melanoma afecta a los melanocitos, células pigmentarias de la piel que le dan el color. Consiste en el crecimiento y la multiplicación descontrolada de estas células que invaden la piel (5). Es el cáncer de piel más grave y el sexto cáncer más común en América del Norte (6), su incidencia aumenta con la edad.

En Chile no existe un registro nacional actualizado que permita estimar la incidencia de cáncer de piel a nivel poblacional. El informe de la IARC, realizado con el registro de la ciudad de Valdivia en el 2008, estimó una tasa estandarizada de incidencia de 2,2 casos por 100.000 habitantes (1).

Diagnóstico e identificación de Subgrupos

El cáncer de piel se puede clasificar en melanoma y no melanoma de acuerdo a su origen celular. Entre los no melanomas, el carcinoma basocelular y el carcinoma de células escamosas de la piel o espinocelular, denominados en conjunto, cáncer de piel no melanoma, son los tumores malignos más comúnmente diagnosticados en la población caucásica y a pesar de su alta prevalencia raramente son fatales. También son diferentes en cuanto a patogenia, manifestaciones clínicas, tratamiento, evolución y sobrevida, entre otras características.

- Carcinoma basocelular metastásico (CBM): Cáncer de piel no melanoma. El riesgo de metástasis para carcinoma basocelular se estima que está entre 0,05 a 0,1% (7,8). El carcinoma basocelular metastásico con frecuencia involucra ganglios linfáticos, pulmones, hueso, piel e hígado (9). Las lesiones grandes (más de 10 cm) y los tumores que invaden estructuras profundas como el cartílago, músculo esquelético o el hueso tienen más probabilidades de metástasis (7).
- Melanoma maligno: En este tipo de cáncer el tumor ha invadido la epidermis y la dermis. En este caso es posible que se disemine a ganglios linfáticos u otros órganos distantes, como hígado o pulmones, es decir que presente metástasis (5).
- Melanoma etapa III c: En esta etapa se encuentra el melanoma que puede ser de cualquier grosor y que puede estar o no ulcerado, que se propaga a uno, a cuatro o a más ganglios cercanos al área de la piel afectada o a ganglios linfáticos adyacentes que están agrupados, o se ha propagado a la piel cercana o a los canales linfáticos alrededor del tumor original y a los ganglios linfáticos cercanos, aunque también están los casos en los que el cáncer se ha propagado a áreas pequeñas de piel cercana o a los canales linfáticos, pero los ganglios no contienen melanoma. En todos estos casos no hay propagación distante (10).
- Melanoma etapa IV: En este subgrupo el melanoma se ha propagado más allá del área original de la piel y de los ganglios linfáticos cercanos hacia otros órganos tales como los pulmones, hígado o cerebro, o en áreas distantes de la piel, tejido subcutáneo o a los ganglios linfáticos distantes. En esta etapa, no se considera ni la propagación a los ganglios linfáticos adyacentes ni el grosor, pero generalmente el melanoma será grueso y se habrá propagado a los ganglios linfáticos (10).

Tabla 1. Otras neoplasias cutáneas no melanomas

NEOPLASIAS	CARACTERÍSTICAS
CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL	Raro, cáncer piel neuroendocrino a menudo letal.
	Factores de riesgo: exposición UV, piel clara, inmunosupresión, infección por poliomavirus de células de Merkel.
	Nódulo dérmico de crecimiento rápido, firme, asintomático, de color de piel a rojo a violáceo, comúnmente en áreas expuestas al sol.
CARCINOMA ADNEXAL MICROSÍTICO	Normalmente se localiza en la cara, con preferencia por el labio superior. Se presenta con mayor frecuencia en adultos de alrededor de 60 años, con predominio femenino.
	Placa o nódulo indurado mal definido con crecimiento lento.
CARCINOMA SEBÁCEO	Más comúnmente en el párpado.
	Nódulo firme de crecimiento lento, a menudo ulcerado.
	Fuerte asociación con síndrome de Muir-Torre.
ENFERMEDAD DE PAGET	De aparición mamaria y extra mamaria.
	La forma extra mamaria comúnmente afecta la vulva o el escroto, perineo o axilar.

	La aparición mamaria comúnmente asociada con nódulos mamarios o mamografía anormal.
	Aparece como dermatitis no resuelta; un eritematoso escamoso en placa que puede ulcerarse, o causar edema.
SARCOMA DE KAPOSI	Proceso reactivo, multifocal, vascular, neoplásico que se podría originar en células endoteliales infectadas con virus herpes humano 8.
	De apariencia variada: bien definido rojo a parches violáceos parecidos hematomas a nódulos firmes subcutáneos.
	Hay cuatro tipos: 1. Epidémico: Relacionado a infección por VIH 2. Iatrogénico: relacionado con supresión inmune 3. Clásico: en ancianos de descendencia Mediterránea 4. Endémico: ocurre en África, no relacionado al VIH
ANGIOSARCOMA	Tumor raro, agresivo localizado en cabeza y cuello en adultos mayores y en el contexto de linfedema y radiación crónica.
	Lesiones tipo hematomas no cicatrizantes o edema facial con eritema mínimo. Las lesiones avanzadas pueden formar nódulos. A menudo ulcerado.
	Extensa extensión subclínica es común.
DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS	Pápula de crecimiento lento de color carne a violáceos o placa que progresa a una masa profunda multinodular.
	A menudo en tronco o extremidades.
	Raramente metastásico.
FIBROXANTOMA ATÍPICO	Placa de color rojo o nódulo en áreas expuestas al sol localmente agresivo usualmente ulcerado.
	Comúnmente visto en ancianos.
	Raramente metastásico.
HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO	También conocido como sarcoma pleomórfico indiferenciado.
	Sarcoma de tejido blando más común en adultos.
	Masa subcutánea profunda que ocurre con frecuencia en las extremidades.
	Tumor agresivo con potencial metástasis.
LEIOMIOSARCOMA	Nódulo rosado dérmico o subcutáneo.
	Encontrado más comúnmente en las extremidades.
LINFOMA CUTÁNEO (MICOSIS FUNGOIDES)	Linfoma de células T más común de los cuales la micosis fungoides es la variedad más frecuente.
	El linfoma cutáneo de células T más comúnmente, de los cuales la micosis fungoide es la variante más común.
	La micosis fungoide se presenta de manera similar a las dermatosis inflamatorias, pero a menudo es recalcitrante al tratamiento y puede progresar indolente de parches a placas y nódulos tumorales.
	Afecta clásicamente a los senos, las nalgas y las regiones intertriginosas.

	Puede evolucionar al síndrome de Sezary, una variante leucémica progresiva del linfoma cutáneo de células T que se presenta con eritrodermia, edema, queratoderma palmoplantar y escamas finas.
--	---

Fuente: Gandhi et al. 2015 (11)

Método diagnóstico

El diagnóstico se basa en las características clínicas. Las biopsias son útiles para confirmar un diagnóstico y determinar el subtipo histológico de un tumor. Una biopsia está particularmente indicada en casos en los que el diagnóstico es incierto, el paciente carece de antecedentes, la lesión muestra características que sugieren un mayor riesgo de recurrencia del tumor después del tratamiento, o cuando el tumor exhibe características clínicas atípicas. El diagnóstico definitivo de melanoma es histopatológico.

La inmunohistoquímica puede ser útil en la evaluación de lesiones melanocíticas difíciles. Los marcadores más utilizados son S-100, MART-1 y HMB-45. Otras técnicas moleculares pueden ayudar en el diagnóstico del melanoma. Estas incluyen hibridación genómica comparada, hibridación fluorescente in situ (FISH), perfiles de expresión génica de tumores, y el análisis genómico. El FISH permite la evaluación de anomalías cromosómicas específicas asociadas con el melanoma y está surgiendo como una herramienta para diagnosticar lesiones melanocíticas complejas.

En el caso de las terapias dirigidas para los tumores BRAF V600 (+), se necesita del kit diagnóstico para su determinación. Para el diagnóstico de metástasis, es necesario realizar una tomografía. El diagnóstico de confirmación del carcinoma de células de Merkel se realiza mediante la técnica CK-20 en conjunto con el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1).

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Melanoma

Cuando los casos de melanoma maligno se diagnostican en una etapa temprana, la resección quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, algunos pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento de la presentación, y algunos desarrollan metástasis después del tratamiento inicial. Cuando esto sucede, existen diferentes estrategias de tratamiento que pueden tener éxito (12):

- Metastasectomía quirúrgica: en pacientes con una o una cantidad muy limitada de metástasis, la extirpación quirúrgica de todas las enfermedades metastásicas puede ocasionalmente producir un beneficio duradero. La inmunoterapia se debe considerar en pacientes que se han sometido a una resección definitiva de todas las enfermedades metastásicas. La metastasectomía también puede tener un papel importante en la erradicación de la enfermedad residual en pacientes que han tenido una buena respuesta a la terapia sistémica.
- Inmunoterapia: la inmunoterapia es una importante modalidad de tratamiento sistémico para el melanoma metastásico. Las respuestas a la inmunoterapia pueden desarrollarse lentamente, y los pacientes pueden tener un empeoramiento transitorio de la enfermedad antes de que la enfermedad se estabilice o el tumor regrese. Los pacientes que tienen una respuesta continua a la inmunoterapia deben ser reevaluados para una posible resección quirúrgica de metástasis residuales.
- Terapia dirigida: Mediante la identificación de mutaciones del gen BRAF en la vía MAPK, que ocurre en al menos un 50% de los pacientes con melanoma cutáneo, el que puede ser tratado con terapias dirigidas con pequeñas moléculas que inhiben la proteína BRAF, MEK o ambas.

Carcinoma de células de Merkel (13)

La extirpación quirúrgica del carcinoma primario de células de Merkel es el enfoque estándar para el tratamiento inicial del tumor primario siempre que sea posible. Este carcinoma a menudo tiene un crecimiento vertical extenso y a veces se extiende al músculo. Por esta razón, para aquellos pacientes que la resección quirúrgica no es técnicamente factible o quienes no son médicamente aptos para la cirugía, la radiación brinda una alternativa.

La quimioterapia sistémica ha demostrado altas tasas de respuesta en pacientes con enfermedad metastásica, pero la duración de la respuesta es corta. El papel de la quimioterapia, ya sea solo o en combinación con RT, como adyuvante después de la cirugía para la terapia locorregional es incierto o controvertido.

Por último, la inmunoterapia ha mostrado actividad en pacientes metastásicos. Avelumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la muerte celular del ligando 1 (PD-L1), está aprobado para

tratar pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico, independientemente de la terapia previa.

Carcinoma Basocelular (14)

Para pequeñas lesiones, se puede utilizar criocirugía o se raspa el tumor y se deseca con un electrocauterizador. El procedimiento tiene tasas de curación generalmente superiores al 95 por ciento. En algunas áreas del cuerpo, se repite varias veces para ayudar a asegurar que se eliminen todas las células cancerosas. Para lesiones menores, la terapia fotodinámica, cirugía láser o tratamientos con medicamentos tópicos con imiquimod ó 5- fluorouracilo son una alternativa terapéutica. Estas técnicas, sin embargo, pueden no ser útiles para estadios graves de la enfermedad, donde se utilizan técnicas quirúrgicas avanzadas como la cirugía micrográfica de Mohs. Para tumores de difícil manejo quirúrgico y para pacientes de edad avanzada u otras personas con problemas de salud, se puede utilizar radioterapia o medicamentos orales como los inhibidores de la ruta Hedgehog.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Entre los tratamientos evaluados se encuentran inhibidores de la ruta de Hedgehog, inmunoterapias e inhibidores de la proteína quinasa B-raf.

Vismodegib

Registro e Indicación

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales metastásico sintomático, carcinoma de células basales localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.

Registro sanitario F-21332/14.

Laboratorio

Erivedge® (Roche).

Posología

Posología: la dosis recomendada es una cápsula de 150 mg una vez al día (15).

Dabrafenib

Registro e Indicación

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa. Es un inhibidor de quinasas RAF (16). Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico, con una mutación BRAF V600.

Registro sanitario F-20677/13.

Laboratorio

Tafinlar. Laboratorio Novartis Chile S.A.

Presentación: cápsulas de 50 mg y 75 mg.

Posología

Posología: La dosis recomendada, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg). La dosis recomendada de trametinib, cuando se utiliza en combinación con dabrafenib, es de 2 mg una vez al día (16).

Trametinib

Registro e Indicación

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa. Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad quinasa, de las quinasas MEK1 y MEK2(17).

Indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutaciones BRAF V600E o V600K, las cuales deben ser detectadas con un test específico que esté validado. En combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutaciones de BRAF V600E o V600K, las cuales deben ser detectadas con un test específico que esté validado. Limitación de uso: En monoterapia no está indicado para el tratamiento de pacientes que han recibido antes terapia inhibidora de BRAF.

Registro sanitario F-21403/14 y F-21402/14.

Presentación: Comprimidos recubiertos 2 mg y 0,5 mg

Laboratorio

Mekinist. Laboratorio Novartis Chile S.A.

Posología

2 mg una vez al día. Se recomienda que los pacientes continúen el tratamiento hasta que no obtengan un beneficio clínico o cuando se desarrolle una toxicidad intolerable (17).

Vemurafenib

Registro e Indicación

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa. Es una molécula de bajo peso molecular, que se administra por vía oral, inhibidor de la de la serina-treonina quinasa BRAF(18).

Indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico de BRAF V600 positiva.

Registro ISP F-19782/18.

Presentación: comprimidos recubiertos 240 mg.

Laboratorio

Zelboraf. Laboratorio Roche Chile LTDA.

Posología

Posología: la dosis recomendada es de 960 mg dos veces al día equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse en la mañana y la segunda dosis debe tomarse por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. El tratamiento se debe

continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable (18).

Avelumab

Registro e Indicación

Es un anticuerpo monoclonal humano de clase IgG1 (inmunoglobulina G1) dirigido contra el ligando de muerte programada 1 (PD-L1). Avelumab se une al PD-L1 y bloquea la interacción entre éste y los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7.1. Ésto elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8+ citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T.

Indicado en EMA como monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico.

Sin registro ISP, presentado en noviembre del 2017 con referencia RF925273.

Presentación: Ampollas de 20 mg/mL.

Laboratorio

Bavencio. Laboratorio Merck S.A.

Posología

Posología: La dosis recomendada de Bavencio es de 10 mg/kg de peso corporal, administrados por vía intravenosa durante 60 minutos, cada 2 semanas.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo nº 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Éstos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley, y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

En esta sección se evalúa la eficacia de Avelumab, Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib y Vismodegib con relación a las alternativas de tratamiento identificadas por especialistas en la patología.

Avelumab

En personas mayores de 15 años con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico sin tratamiento previo: ¿Se debe utilizar Avelumab en comparación a Placebo?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas mayores de 15 años con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico.

Intervención: Avelumab.

Comparación: Placebo.

Desenlaces (outcomes): Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

No se identificaron revisiones sistemáticas evaluando avelumab en Carcinoma de Células de Merkel.

Una búsqueda en revisiones no sistemáticas y mediante la técnica de cross-citation identificamos un estudio no aleatorizado (19,20).

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>No se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos controlados aleatorizados. Fue detectado un estudio no aleatorizado, JAVELIN (19,20), el cual tiene dos partes, una en primera línea y otra en segunda línea. Sólo la primera fue considerada para el presente informe.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión: Pacientes adultos con CCM metastásico, sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada. Tanto la expresión de PDL1 como el estado respecto al poliomavirus del CCM no fueron considerados como criterios de inclusión. Excluyeron pacientes con condiciones autoinmunes. Características basales: Incluyeron 39 pacientes, mediana de edad 75 años,</p>

	<p>con 8 pacientes menores de 65 años; 76% hombres, ECOG 0 79,5%, 1 el 20,5%, 100% sitio primario en la piel, 66% con metástasis viscerales, 87% sin quimioterapia previa (el resto la recibió como tratamiento adyuvante o por enfermedad localmente avanzada). No reportaron expresión de PDL1 ni otro biomarcador predictivo, y tampoco reportaron el estado respecto al poliomavirus.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Avelumab, 10 mg/kg, intravenoso, en infusión de 1 hora, cada 2 semanas, hasta la progresión de enfermedad, efectos tóxicos inaceptables o retiro de consentimiento. No hubo comparador (estudio de una sola rama).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Respuesta duradera, definida como respuesta objetiva de al menos 6 meses de duración, evaluada por RECIST 1.1 en revisión independiente. Desenlaces secundarios: Mejor respuesta objetiva, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, seguridad.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Merck KGaA y Pfizer Inc.</p>

Resumen de resultados

Tabla 3. Resumen de evidencia del efecto de Avelumab en comparación a placebo para la primera línea de tratamiento de carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico sin tratamiento previo.

Avelumab para carcinoma de células de Merkel				
Pacientes	Mayores de 15 años con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico sin tratamiento previo			
Intervención	Avelumab			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Mortalidad	Medida de efecto no estimable (estudio no comparativo y no reportaron el desenlace) (1 estudio/ 39 pacientes) (20)	La mortalidad global no fue reportada. Indirectamente, el efecto sobre otros desenlaces podría dar una indicación del efecto que se podría esperar sobre la mortalidad: por ejemplo, de 29 pacientes con al menos 3 meses de seguimiento, un 62,1% tuvo una respuesta objetiva (IC 95% 42,3% a 79,3%)	⊕ ○ ○ ○ ¹ Muy baja	No está claro si avelumab tiene un efecto sobre la mortalidad, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos severos* Mediana de seguimiento 5,1 meses	Medida de efecto no estimable (estudio no comparativo (1 estudio/ 39 pacientes) (20)	20% tuvieron un efecto adverso grado 3; No hubo efectos adversos grado 4 ó 5	⊕ ○ ○ ○ ¹ Muy baja	No está clara la frecuencia de efectos adversos atribuibles a avelumab, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

* Respecto a los efectos adversos, fueron en su mayoría de origen autoinmune, siendo muy variados (ej. nefritis, trastorno de la marcha, polineuropatía, etc.).

¹ El estudio no corresponde a un ensayo aleatorizado. Se disminuyó la certeza de la evidencia adicionalmente por tratarse de un estudio no controlado, y por existir alto riesgo de reporte selectivo de desenlaces en los sustitutos de mortalidad (por ejemplo, se reporta respuesta objetiva, pero no sobrevida libre de progresión).

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con CCM avanzado, sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica o irreseccable, independiente de la expresión de PDL1 ó del estado respecto al poliomavirus del CCM que tengan en sus tumores, con buena función de órganos y sin condiciones autoinmunes.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Incluimos mortalidad por tratarse de un desenlace crítico para la toma de decisiones, pero no fue reportada por los autores y se trata de un estudio no comparativo. Los autores reportaron, en 14 pacientes con al menos 6 meses de seguimiento, un 71% de respuesta objetiva, lo cual se compara favorablemente con la quimioterapia citotóxica, que típicamente induce una respuesta de corta duración (<4 meses). No se reportó calidad de vida.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

No identificamos revisiones sistemáticas con las cuales se pueda comparar este informe.

Las conclusiones de este informe no coinciden con el reporte identificado, que entrega una conclusión más optimista sobre el efecto de esta intervención, en base al efecto en otros desenlaces (tasa de respuesta en imágenes y resecciones).

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, Avelumab no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

Dabrafenib

En pacientes mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado ¿Se debe usar dabrafenib en comparación a quimioterapia (dacarbazina o carboplatino más paclitaxel)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado.

Intervención: Dabrafenib

Comparación: Quimioterapia (dacarbazina o carboplatino paclitaxel)

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un único ensayo directo (21). Mediante la búsqueda adicional se identificó un segundo reporte de más largo plazo del mismo ensayo (22), que era pertinente para responder la pregunta.

Tabla 4. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 9 revisiones sistemáticas (23–31), que incluyen un ensayo pertinente, el ensayo BREAK 3 (21,22); tanto esta tabla como el resto de este informe se basan en sus hallazgos.</p> <p>Para mayores detalles consultar ¹</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Criterios de inclusión: Melanoma confirmado histológicamente, etapa III irresecable o etapa IV, con mutación de BRAF V600E documentada en forma central (PCR, Response Genetics Inc.). No se permitía terapia sistémica previa para la enfermedad avanzada exceptuando IL2. Otros criterios de inclusión fueron edad ≥ 18 años, estado funcional de la ECOG 0-1, y función adecuada de órganos (hematológica, hepática, renal y cardíaca). Excluyeron a pacientes con < 4 semanas desde tratamiento con radioterapia, cirugía o inmunoterapia, infección por VIH, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, y otras neoplasias en los 5 años precedentes al estudio. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales a menos que estuvieran sin</p>

¹ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6086f96ec0d6582724cfd2>

	<p>evidencia de actividad de la enfermedad en SNC por ≥ 3 meses desde un tratamiento con cirugía o radiocirugía.</p> <p>Características basales: Mediana de edad 52 años, 70% ECOG 0, 98% etapa IV, 33% LDH elevada. 97% habían sido tratados en estadios tempranos para enfermedad localizada (26% había recibido inmunoterapia y 18% radioterapia previa).</p>
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<p>Rama intervención: Dabrafenib, vía oral, 150 mg cada 12 horas.</p> <p>Rama control: Dacarbazina, vía intravenosa, 1000 mg/m² cada 3 semanas.</p> <p>La aleatorización fue 3:1. El tratamiento se mantiene hasta la progresión de la enfermedad, muerte, discontinuación por toxicidad o retiro de consentimiento. Se permite el crossover tras la progresión confirmada en forma central.</p>
Qué tipo de desenlaces se midieron	<p>Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión.</p> <p>Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva por RECIST, sobrevida libre de progresión tras el crossover, duración de la respuesta, calidad de vida, seguridad y tolerabilidad, validación de un ensayo para la detección de la mutación de BRAF.</p>
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	GlaxoSmithKline.

Resumen de resultados

Tabla 5. Resumen de evidencia del efecto de Dabrafenib versus quimioterapia para la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado, BRAF mutado.

Dabrafenib versus quimioterapia para la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado, BRAF mutado.						
Pacientes	Melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo					
Intervención	Dabrafenib					
Comparación	Quimioterapia (dacarbazina)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON quimioterapia	CON dabrafenib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Mediana de seguimiento 5,5 meses	RR 1,12 (0,56 a 2,23) (1 ensayo/ 250 pacientes) (21)	143 por 1000	160 por 1000	17 más (ME: 63 menos a 176 más)	⊕ ⊕ ○ ○ ^{1,2} Baja	Dabrafenib podría no disminuir la mortalidad en comparación con quimioterapia, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos ** Mediana de seguimiento 5,5 meses	RR 2,40 (1,27 a 4,53) (1 ensayo/ 250 pacientes) (21)	143 por 1000	343 por 1000	200 más (ME: 39 a 504 más)	⊕ ⊕ ⊕ ○ ² Moderada	Dabrafenib probablemente se asocia a más efectos adversos severos que quimioterapia.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON quimioterapia** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON dabrafenib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los efectos adversos severos más frecuentes con dabrafenib fueron efectos tóxicos cutáneos, fiebre, fatiga, artralgias y cefalea. Con quimioterapia fueron náuseas, vómitos, neutropenia, fatiga y astenia.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza no excluye la posibilidad de efecto.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo porque durante el periodo en que los pacientes cumplieron los criterios para progresión de enfermedad y el momento en que fallecieron, podían recibir cointervenciones, las cuales fueron mayores en el grupo quimioterapia. Esto corresponde a sesgo de desempeño (performance bias), que podría llevar a la dilución del efecto. Si bien el ensayo no fue ciego para los participantes ni para los tratantes, no se disminuyó adicionalmente por este factor, ya que en ausencia de sesgo la conclusión se vería reafirmada.

Consideraciones adicionales

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento sistémico previo para su enfermedad metastásica. Puede aplicarse a pacientes con metástasis cerebrales tratadas, estables en seguimiento. No se aplica a pacientes con enfermedad localizada, en los cuales el tratamiento tiene intención curativa, ni tampoco a

pacientes que ya fueron tratados con terapia anti BRAF ni con inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales (por ejemplo, pembrolizumab).

La evidencia debe aplicarse con cautela a quimioterapias diferentes a dacarbazina, ya que no se identificaron estudios comparando contra otros esquemas (por ejemplo, paclitaxel, o quimioterapia combinada con carboplatino + paclitaxel).

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó mortalidad como desenlace a presentar en la tabla de resumen de resultados, por ser el desenlace crítico para la toma de decisiones. Si bien la sobrevida libre de progresión podría constituir un desenlace sustituto apropiado (32) la estimación del efecto sobre la mortalidad a partir del desenlace sustituto “sobrevida libre de progresión” no generaba evidencia de mayor certeza (HR 0,30, IC 95% 0,18 a 0,51; baja certeza por ser indirecta y por riesgo de sesgo), por lo que se decidió no incorporar a la tabla, de acuerdo a las recomendaciones del grupo GRADE (33). En otras palabras, dabrafenib no produjo un aumento en la sobrevida, pero es importante tener en cuenta que existió cruce (*crossover*), ya que según el protocolo, los pacientes que progresaban podían recibir otros tratamientos, ya sea dabrafenib si no lo habían recibido, u otros tratamientos (por ejemplo, anti CTLA-4), como fue descrito en un reporte posterior (22).

Dabrafenib sí produjo un aumento de los efectos adversos; es destacable que, aunque si bien califican como severos de acuerdo a la definición empleada por el ensayo, se trata de eventos que revisten poca gravedad para el paciente, lo cual se corrobora en el análisis de calidad de vida de este estudio, donde dabrafenib fue superior a la quimioterapia (33). En línea con esto último, en relación al alivio sintomático, la tasa de respuesta objetiva a la droga en estudio fue muy superior a la observada con quimioterapia (50 vs 7%) (21).

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe concuerdan parcialmente con las revisiones sistemáticas identificadas (23–28), las cuales basan sus conclusiones en desenlaces diferentes a los presentados en este reporte. Por otra parte, las revisiones presentan escasas conclusiones en relación a la comparación evaluada en este informe, a excepción de aquellas que realizan un análisis exhaustivo de las comparaciones posibles (27,29).

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, dabrafenib no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

Trametinib

En pacientes mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado.
¿Se debe usar Trametinib comparado con quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado.

Intervención: Trametinib

Comparación: Quimioterapia (dacarbazina o carboplatino + paclitaxel)

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un único ensayo pertinente (34), no se identificaron ensayos adicionales mediante la búsqueda adicional que fuese pertinente para responder la pregunta.

Tabla 5. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 9 revisiones sistemáticas (23–31) que incluyen un ensayo pertinente, el ensayo METRIC (34) esta tabla y el resto de este informe se basan en sus resultados.</p> <p>Para mayores detalles consultar²</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Criterios de inclusión: Melanoma confirmado histológicamente, etapa IIIC irresecable o IV, con mutación de BRAF V600E o V600K, determinado con un ensayo por PCR (Response genetics). Otros criterios de inclusión fueron edad ≥ 18 años, enfermedad medible, ECOG 0-1, y función de órganos adecuada. Se permitió tratamiento previo con quimioterapia en estadio previo del cáncer (por ejemplo, adyuvante o neoadyuvante), pero no con terapia anti BRAF ni con ipilimumab. Se permitió el ingreso de pacientes con metástasis cerebrales, si se encontraban estables. Excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular o intersticial pulmonar significativa, como asimismo aquellos con o en riesgo de</p>

² Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b638df86ec0d619c58611a9>

	<p>trombosis de vena retiniana o retinopatía serosa central.</p> <p>Características basales: Incluyeron 322 pacientes, mediana de edad 55 años, 53% hombres, 64% ECOG 0, 94% etapa IV, 3% con metástasis cerebrales, 37% LDH elevada, 34% con quimioterapia previa y 30% con inmunoterapia previa (la mayoría fue interferón adyuvante).</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Intervención: Trametinib vía oral, 2 mg al día.</p> <p>Comparación: Dacarbazina, vía intravenosa, 1000 mg/m², o paclitaxel, vía intravenosa, 175 mg/m². La elección de la droga era a discreción del investigador; ambas administradas cada 21 días.</p> <p>Aleatorización 2:1. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión, muerte o retiro de consentimiento. Se permitió el crossover a los pacientes asignados a quimioterapia tras la confirmación central de la progresión de su enfermedad.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión.</p> <p>Desenlaces secundarios: Sobrevida global, tasa de respuesta, duración de respuesta, seguridad.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>GlaxoSmithKline.</p>

Resumen de resultados

Tabla 6. Resumen de evidencia del efecto de Trametinib versus quimioterapia para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado, BRAF mutado.

Trametinib versus quimioterapia para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado, BRAF mutado.						
Pacientes	Melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada con anti BRAF o Inmunoterapia.					
Intervención	Trametinib					
Comparación	Quimioterapia (Dacarbazina o paclitaxel).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON quimioterapia	CON Trametinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A 6 meses de seguimiento	RR 0,68 (0,43 a 1,07) (1 ensayo/ 322 pacientes) (34)	241 por 1000	164 por 1000	77 menos (ME: 137 menos a 17 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Trametinib podría disminuir la mortalidad en comparación con quimioterapia, pero la certeza en la evidencia es baja.
Efectos adversos severos A 6 meses de seguimiento	RR 1,28 (0,80 a 2,05) (1 ensayo/ 310 pacientes) (34)	192 por 1000	246 por 1000	54 más (ME: 38 menos a 202 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Trametinib probablemente se asocia a más efectos adversos severos que quimioterapia.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON quimioterapia** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON trametinib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los eventos adversos severos más comunes en el grupo trametinib fueron rash (8% vs 0) e hipertensión (12% vs 3%). Los eventos adversos severos más comunes en el grupo quimioterapia fueron fatiga, náuseas, constipación, vómitos y alopecia.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza no excluye la posibilidad de no efecto.

² El ensayo no fue ciego para los participantes ni para los tratantes, por lo que se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel para mortalidad. Además, durante el periodo en que los pacientes cumplieron los criterios para progresión de enfermedad y el momento en que fallecieron, podían recibir cointervenciones, las cuales fueron mayores en el grupo quimioterapia. Esto corresponde a sesgo de desempeño (performance bias), que podría llevar a la dilución del efecto. Sin embargo, no se disminuyó la certeza adicionalmente por este último factor, ya que en ausencia de este factor se reforzaría la conclusión. Para efectos adversos no se disminuyó por ninguno de estos factores, ya que en ausencia de ambos la conclusión se vería reafirmada.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a adultos con melanoma avanzado, BRAF mutado, en buen estado funcional, con buena función de órganos y que no hayan recibido tratamiento previo con terapia Anti BRAF ni inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales. Se puede aplicar en caso de metástasis cerebrales tratadas, estables, y asimismo en pacientes que ya recibieron quimioterapia citotóxica como tratamiento paliativo o interferón como tratamiento adyuvante. Las conclusiones de este informe no se aplican en enfermedad localizada, resecable, donde la intención del tratamiento es curativa y donde hoy en día se acepta que la quimioterapia no tiene rol.

La evidencia debe aplicarse con cautela a quimioterapias diferentes a dacarbazina o paclitaxel, ya que no se identificaron estudios comparando contra otros esquemas (por ejemplo, quimioterapia combinada con carboplatino + paclitaxel).

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se seleccionó mortalidad como desenlace a presentar en la tabla de resumen de resultados, por ser el desenlace crítico para la toma de decisiones. Si bien la sobrevida libre de progresión podría constituir un desenlace sustituto apropiado (31), la estimación del efecto sobre la mortalidad a partir del desenlace sustituto “sobrevida libre de progresión” no generaba evidencia de mayor certeza (HR 0,45, IC 95% 0,33 a 0,63; baja certeza por ser indirecta y por riesgo de sesgo), por lo que se decidió no incorporar a la tabla, de acuerdo a las recomendaciones del grupo GRADE (32). En otras palabras, trametinib produjo un aumento de baja certeza en la sobrevida, pero es importante tener en cuenta que existió cruce (*crossover*), ya que según el protocolo, los pacientes que progresaban podían recibir otros tratamientos, ya sea Anti BRAF (por ejemplo, trametinib si no lo habían recibido), u otros tratamientos (por ejemplo, anti CTLA-4, Anti PD1, etc.), lo cual, si se da en una proporción significativa de los pacientes, puede diluir el efecto sobre la sobrevida global del primer tratamiento administrado (34).

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe concuerdan parcialmente con las revisiones sistemáticas identificadas (24–29), las cuales basan sus conclusiones en desenlaces diferentes a los presentados en este reporte. Por otra parte, las revisiones presentan escasas conclusiones en relación a la comparación evaluada en este informe, a excepción de aquellas que realizan un análisis exhaustivo de las comparaciones posibles (27,29).

Vemurafenib

Personas mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado:
¿Se debe usar Vemurafenib en comparación a Quimioterapia (dacarbazina o carboplatino más paclitaxel)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado.

Intervención: Vemurafenib.

Comparación: Quimioterapia (dacarbazina o carboplatino + paclitaxel).

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un único ensayo pertinente (35,36). No se identificaron nuevos ensayos mediante la búsqueda adicional, pero se pesquisó un reporte de más largo plazo del mismo ensayo (37).

Tabla 7. Características de la evidencia encontrada

Características de la evidencia seleccionada	
Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 10 revisiones sistemáticas (23–30,38) que incluyen un ensayo pertinente a la pregunta de este informe, el ensayo BRIM-3 (35–37) sobre el cual se basa esta tabla y el resto de nuestro análisis. Para mayores detalles consultar ³ .
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Criterios de inclusión: Melanoma etapa IIIC o IV irresecable y sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica, positivos para mutación de BRAF V600E (Test de PCR Cobas 4800, Roche). Otros criterios de inclusión fueron edad de 18 años o más, expectativa de vida de 3 ó más meses, estado funcional de la ECOG 0-1, y función adecuada de órganos (hepática, hematológica, renal). Excluyeron personas con metástasis cerebrales a menos que hubiesen sido tratadas en forma definitiva >3 meses antes del reclutamiento, sin progresión posterior ni requerimiento de terapia esteroidal crónica. No se excluyó a pacientes que hubieran recibido tratamiento o biológicos cuando se encontraban en estadios

³ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6585127aac86c13cd404e>

	anteriores a IIIC. Características basales: Mediana de edad 54 años, 57% hombres, 68% ECOG 0, 95% etapa IV, 58% con LDH alta.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Rama intervención: Vemurafenib 960 mg vía oral dos veces al día. Rama control: Dacarbazina 1000 mg/m ² de superficie corporal, intravenosa, administrada cada 21 días. El tratamiento se mantenía hasta la progresión de la enfermedad a menos que, a juicio del investigador y del sponsor, se justificara por beneficio clínico. Se permitía el crossover tras la progresión de enfermedad.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario: Sobrevida global y sobrevida libre de progresión (desenlaces coprimarios). Desenlaces secundarios: Tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta, seguridad.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Hoffmann-La Roche.

Tabla 8. Resumen de evidencia del efecto de Vemurafenib en comparación a Quimioterapia (dacarbazina) en el tratamiento de primera línea para personas con melanoma avanzado, BRAF mutado.

Vemurafenib versus quimioterapia en el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado, BRAF mutado.						
Pacientes	Melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo (primera línea)					
Intervención	Vemurafenib					
Comparación	Quimioterapia (dacarbazina)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON quimioterapia	CON vemurafenib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A los 12 meses	RR 0,79 (0,68 a 0,92) (1 ensayo/ 675 pacientes) (35)	559 por 1000	442 por 1000	117 menos (ME: 45 a 179 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Vemurafenib podría disminuir la mortalidad en comparación con quimioterapia, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos ** A los 12 meses	RR 2,77 (2,11 a 3,62) (1 ensayo/ 629 pacientes) (35)	177 por 1000	492 por 1000	314 más (ME: 197 a 465 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Vemurafenib aumenta los efectos adversos severos.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON quimioterapia** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON vemurafenib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los efectos adversos severos más frecuentes con vemurafenib fueron carcinomas escamosos de piel, elevación de pruebas hepáticas, queratoacantomas, rash y artralgias. Los eventos grado 4 ó más ocurrieron en 29 (8%) pacientes en el grupo vemurafenib y 11% en el grupo quimioterapia. Ocho pacientes (2%) en el grupo vemurafenib desarrollaron nuevos melanomas primarios.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que se trata de un ensayo no ciego para participantes, tratantes, y aparentemente tampoco para adjudicadores de eventos ni otros investigadores, y los reportes del ensayo no reportan claramente las pérdidas ni otros factores que pudieran haber introducido sesgo de desempeño. Por otra parte, durante el periodo en que los pacientes cumplieron los criterios para progresión de enfermedad y el momento en que fallecieron, podían recibir cointervenciones, las cuales fueron mayores en el grupo quimioterapia. Esto corresponde a sesgo de desempeño (performance bias), que podría llevar a la dilución del efecto. Sin embargo, no se disminuyó la certeza adicionalmente por este último factor, ya que en ausencia de este factor se reforzaría la conclusión. Para efectos adversos no se disminuyó por ninguno de estos factores, ya que en ausencia de ellos la conclusión se vería reafirmada.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia porque el ensayo fue interrumpido precozmente por beneficio, lo cual hace prácticamente imposible interpretar los seguimientos de más largo plazo. Estos son fundamentales para entender el real beneficio en sobrevida de este tratamiento, ya que, si bien parece haber un beneficio inicial, también hay efectos adversos graves, que podrían contrarrestar el beneficio.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a adultos con melanoma avanzado, sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica o irreseccable, en buen estado funcional y con buena función de órganos, cuyos tumores tienen mutación de BRAF V600E (la más frecuente). Puede aplicarse a pacientes con metástasis cerebrales tratadas, estables en seguimiento. No se aplica a pacientes con enfermedad localizada, en los cuales el tratamiento tiene intención curativa, ni tampoco a pacientes que ya fueron tratados con terapia anti BRAF ni con inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales (por ejemplo, pembrolizumab).

La evidencia debe aplicarse con cautela a quimioterapias diferentes a dacarbazina, ya que no se identificaron estudios comparando contra otros esquemas, ya sea monodroga (ej. Paclitaxel) o combinaciones de fármacos (ej. Paclitaxel y carboplatino).

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen.

Se seleccionó mortalidad para la tabla resumen de resultados, por ser el desenlace crítico para la toma de decisiones. Vemurafenib produjo aumento en la sobrevida a 12 meses, y el estudio fue detenido precozmente por demostrarse beneficio de acuerdo a parámetros definidos previamente por los autores.

Un hecho muy importante para la interpretación de los resultados, es que existió cruce (crossover): según el protocolo, los pacientes que progresaban podían recibir otros tratamientos, ya sea vemurafenib (si no lo habían recibido) u otros (por ejemplo, anti CTLA-4), como fue descrito en reportes posteriores (36,37). Ésto hace muy difícil

interpretar la mortalidad a más largo plazo, que según lo presentado en el reporte final (37) no fue diferente entre el grupo inicialmente aleatorizado a vemurafenib (RR 1,05; IC 95% 0,91 a 1,14). Este punto es particularmente relevante para entender el real efecto en sobrevida de este tratamiento, ya que, si bien parece haber un beneficio inicial, también hay efectos adversos graves, que podrían contrarrestarlo, y se desconoce la secuencia ideal de tratamiento. Así, para efectos de nuestro análisis, es lamentable que el ensayo se haya detenido precozmente (35), ya que el perfil de efectos adversos hacía necesario tener datos robustos de más largo plazo.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe concuerdan parcialmente con las revisiones sistemáticas identificadas (23–28) las cuales basan sus conclusiones en desenlaces diferentes a los presentados en este reporte. Por otra parte, las revisiones presentan escasas conclusiones en relación a la comparación evaluada en este informe, a excepción de aquellas que realizan un análisis exhaustivo de las comparaciones posibles (27,28).

Dabrafenib y trametinib comparados con vemurafenib

En personas mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado
¿Se debe utilizar Dabrafenib y trametinib en comparación a vemurafenib?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado.

Intervención: Dabrafenib + trametinib.

Comparación: Vemurafenib.

Desenlaces (*outcomes*): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un único ensayo abierto aleatorizado.

Tabla 9. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 9 revisiones sistemáticas (23–30,39) que incluyen un ensayo pertinente a la pregunta de este informe, el ensayo COMBI-v (40), tanto esta tabla como el resto de este informe se basan en sus hallazgos. Para mayores detalles consultar⁴</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión: Melanoma etapa IIIC irresecable o etapa IV, con mutación V600E o V600K de BRAF determinada centralmente (Ensayo THxID BRAF, de BioMerieux), sin tratamiento previo. Otros criterios de inclusión fueron enfermedad medible por RECIST, y estado funcional de la ECOG 0-1; Se permitía ingreso a pacientes con metástasis cerebrales tratadas, que no tuvieran aumento de tamaño de las lesiones por al menos 12 semanas. Excluyeron a los pacientes con factores de riesgo para patología cardiovascular (por ejemplo, marcapasos permanente, metástasis cardíacas conocidas, etc.).</p> <p>Características basales: Incluyeron 704 pacientes, mediana de edad 55 años, 55% hombres, 71% ECOG 0, 89% mutación V600E, 33% con LDH alta, 78% con metástasis viscerales, 46% con 3 ó más sitios de metástasis.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Rama intervención: Dabrafenib, vía oral 150 mg dos veces al día, más trametinib, vía oral, 2 mg al día.</p> <p>Rama control: Vemurafenib, vía oral, 960 mg dos veces al día.</p> <p>No se permitía el crossover inicialmente, pero sí tras la detención precoz del estudio (fue detenido por un análisis interino que mostró eficacia de la combinación).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida global.</p> <p>Desenlaces secundarios: Sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta por RECIST, duración de respuesta, seguridad.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>GlaxoSmithKline.</p>

⁴ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6086f96ec0d6582724cfd2>

Resumen de resultados
Tabla 10. Resumen de evidencia del efecto de Dabrafenib y trametinib en comparación a vemurafenib para la primera línea de tratamiento en personas con melanoma avanzado, BRAF mutado.

Dabrafenib + trametinib versus vemurafenib para la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado, BRAF mutado						
Pacientes	Melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo					
Intervención	Dabrafenib + trametinib					
Comparación	Vemurafenib					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON vemurafenib	CON Dabrafenib + trametinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Mediana de seguimiento 10,5 meses	RR 0,82 (0,66 a 1,02) (1 ensayo/ 704 pacientes) (41)	347 por 1000	284 por 1000	63 menos (ME: 118 menos a 7 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	La combinación de dabrafenib y trametinib podría disminuir la mortalidad por sobre vemurafenib, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos** Mediana de seguimiento 10,5 meses	RR 0,82 (0,73 a 0,94) (1 ensayo/ 699 pacientes) (41)	630 por 1000	517 por 1000	113 menos (ME: 38 a 170 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	La combinación de dabrafenib y trametinib probablemente se asocia a menos efectos adversos severos que vemurafenib.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON vemurafenib** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON dabrafenib + trametinib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los efectos adversos severos más frecuentes con la combinación de dabrafenib y trametinib fueron fiebre, escalofríos, diarrea y vómitos. En el grupo vemurafenib fueron más frecuentes las artralgias y rash, y el desarrollo de carcinoma de células escamosas cutáneo.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que el único ensayo tiene limitaciones, en especial la ausencia de ciego.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza no excluye la posibilidad de una diferencia clínicamente irrelevante o la no diferencia.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con melanoma irresecable en los cuales se detecta mutación V600E o V600K, sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada, en buen estado funcional, y sin factores de riesgo para patología cardiovascular (que puede verse aumentada por el uso de estas drogas). No se aplica a pacientes con enfermedad localizada, en los cuales el tratamiento es curativo, ni tampoco a los que ya fueron tratados con terapia anti BRAF o inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales.

Es necesario considerar que vemurafenib no es un tratamiento garantizado por GES o por la Ley 20.850, sin embargo, se consideró importante llevar a cabo esta comparación, por considerarse una alternativa terapéutica clínicamente relevante.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen.**

Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad. Además, elegimos mortalidad por ser el desenlace más crítico para la toma de decisiones. La combinación de tratamientos anti BRAF podría mejorar la sobrevida global, lo cual está en línea con el aumento en la sobrevida libre de progresión y en la tasa de respuesta que se observaron en este mismo estudio. Un punto importante es que las medianas de sobrevida observadas son muy superiores a las típicamente obtenidas con otros tratamientos (por ejemplo, quimioterapia citotóxica), llegando a 22 y 17 meses de mediana para la rama intervención y comparación, respectivamente.

Es destacable que, como ocurre pocas veces en oncología, la terapia combinada se asoció a menos efectos adversos que la monoterapia; se cree que esto ocurre porque el tratamiento contra MEK disminuye la activación paradójica de la vía de la MAP kinasa en tejido cutáneo no tumoral, que sería el mecanismo que explica el aumento de segundas neoplasias cutáneas (no melanoma, sino otras histologías, lo más frecuente escamoso).

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe concuerdan con las revisiones sistemáticas identificadas que evalúan la pregunta de interés (29,30,39). Es interesante destacar que la principal revisión sistemática identificada, una revisión Cochrane de alta calidad y grado de actualización (39), agrupa los resultados de todos los ensayos que evalúan la adición de un fármaco contra MEK a la terapia anti BRAF, obteniendo conclusiones similares, pero de mayor certeza de evidencia (mortalidad: 4 ensayos; HR 0,70 [IC 95% 0,59 a 0,82]; evidencia de alta certeza).

Cobimetinib más vemurafenib comparado con vemurafenib

En personas mayores de 15 años con melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo (primera línea).

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas mayores de 15 años con melanoma no resecable o metastásico, BRAF mutado.

Intervención: Cobimetinib más vemurafenib.

Comparación: Vemurafenib.

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó un único ensayo clínico aleatorizado (42). No se identificaron nuevos ensayos mediante la búsqueda adicional, pero se pesquisó un reporte de más largo plazo del mismo ensayo (43).

Tabla 11. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 10 revisiones sistemáticas (23–30,38,39) que incluyen un ensayo pertinente a la pregunta de este informe, el ensayo coBRIM (42,43) sobre el cual se basa esta tabla y el resto de nuestro análisis. Para mayores detalles consultar⁵.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión: Melanoma etapa IIIC irresecable o etapa IV, con mutación V600 determinada centralmente por PCR en tiempo real (<i>Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, Roche Molecular Systems</i>), sin tratamiento previo. Otros criterios de inclusión fueron enfermedad medible por RECIST, y estado funcional de la ECOG 0-1; Se permitía ingreso a pacientes con metástasis cerebrales, que no tuvieran aumento de tamaño de las lesiones por al menos 3 semanas.</p> <p>Características basales: Incluyeron 495 pacientes, mediana de edad 55 años, 57% hombres, 72% ECOG 0, 70% mutación V600E, 13% mutación V600K y en un 17% no se pudo evaluar la mutación; 45% con LDH alta, 76% con metástasis viscerales, 60% con 2 ó más sitios de metástasis.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Rama intervención: Cobimetinib, vía oral 60 mg al día por 21 días seguido de 7 días sin tratamiento, más vemurafenib, 960 mg dos veces al día.</p>

⁵ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6585127aac86c13cd404e>

	Rama control: Vemurafenib, vía oral, 960 mg dos veces al día más placebo.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión. Desenlaces secundarios: Sobrevida global, tasa de respuesta por RECIST, duración de respuesta, seguridad.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	F. Hoffmann–La Roche/Genentech

Resumen de resultados

Tabla 12. Resumen de evidencia del efecto de Cobimetinib más vemurafenib en comparación a vemurafenib más placebo en personas con Melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo (primera línea).

Cobimetinib más vemurafenib en el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado, BRAF mutado.						
Pacientes	Melanoma avanzado, BRAF mutado, sin tratamiento previo (primera línea)					
Intervención	Cobimetinib más vemurafenib					
Comparación	Vemurafenib más placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON vemurafenib	CON Cobimetinib + vemurafenib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A los 12 meses	RR 0,70 (0,54 a 0,92) (1 ensayo/ 495 pacientes) (42)	363 por 1000	254 por 1000	109 menos (ME: 29 a 167 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de cobimetinib al tratamiento con vemurafenib disminuye la mortalidad
Efectos adversos severos** A los 12 meses	RR 1,34 (1,03 a 1,73) (1 ensayo/ 495 pacientes) (42)	278 por 1000	373 por 1000	95 más (ME: 8 a 203 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	La adición de cobimetinib al tratamiento con vemurafenib aumenta los efectos adversos severos.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON vemurafenib** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON cobimetinib + vemurafenib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los efectos adversos severos más frecuentes con la combinación de cobimetinib y vemurafenib fueron pirexia y deshidratación. También ocurrió con mayor frecuencia de elevación de aminotransferasas y elevación de creatinina. El desarrollo de carcinoma de células escamosas de piel y queratoacantoma fue mayor en el grupo vemurafenib (19 vs 3%).

¹ Si bien el extremo del intervalo de confianza incluye la posibilidad de que el efecto sea de escasa relevancia clínica, no se disminuyó la certeza de la evidencia, ya que fisiopatológicamente y en base a la experiencia clínica la existencia de efectos adversos es la hipótesis más plausible.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con melanoma irresecable en los cuales se detecta mutación V600E o V600K, sin tratamiento previo para su enfermedad avanzada, en buen estado funcional, y sin factores de riesgo para patología cardiovascular (que puede verse aumentada por el uso de estas drogas). No se aplica a pacientes con enfermedad localizada, en los cuales el tratamiento es curativo, ni tampoco a los que ya fueron tratados con terapia anti BRAF o inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales.

Es necesario considerar que vemurafenib no es un tratamiento garantizado por GES o por la Ley 20.850, sin embargo, se consideró importante llevar a cabo esta comparación, por considerarse una alternativa terapéutica clínicamente relevante.

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen.

Elegimos mortalidad por ser el desenlace más crítico para la toma de decisiones; la combinación de tratamientos anti BRAF podría mejorar la supervivencia global, lo cual está en línea con el aumento en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta que se observaron en este mismo estudio, los cuales no fueron incluidos en la tabla. Se seleccionó el seguimiento a los 12 meses para presentar la estimación del efecto tanto por criterios clínicos, como por ser el periodo reportado preferentemente en el ensayo. Si bien la tasa de eventos adversos severos fue mayor con la combinación, la tasa de segundas neoplasias cutáneas (no melanoma, sino otras histologías, lo más frecuente escamoso) fue mucho menor en la combinación; se cree que esto ocurre porque el tratamiento contra MEK disminuye la activación paradójica de la vía de la MAP quinasa en tejido cutáneo no tumoral, que sería el mecanismo que explica el aumento de segundas neoplasias cuando se ocupa monoterapia.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe concuerdan con las revisiones sistemáticas identificadas que evalúan la pregunta de interés (29,30,39). Es interesante destacar que la principal revisión sistemática identificada, una revisión Cochrane de alta calidad y grado de actualización (39), agrupa los resultados de todos los ensayos que evalúan la adición de un fármaco contra MEK a la terapia anti BRAF, obteniendo conclusiones similares, también con alta certeza de evidencia (mortalidad: 4 ensayos; HR 0,70 [IC 95% 0,59 a 0,82]; evidencia de alta certeza).

Vismodegib

En personas mayores de 15 años con carcinoma de células basales o basocelular (CCB) metastásico sintomático; o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o RDT. ¿Se debe usar Vismodegib en comparación a Placebo?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población: Personas mayores de 15 años con carcinoma de células basales o basocelular (CCB) metastásico sintomático; o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o RDT.

Intervención: Vismodegib

Comparación: Placebo

Desenlaces (outcomes): Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, efectos adversos grados 3 y 4, disminución del tamaño de masa tumoral.

Resultados de la búsqueda de evidencia

En ausencia de evidencia directa proveniente de ensayos aleatorizados, se consideraron dos conjuntos de evidencia: en primer lugar se analizaron los estudios no aleatorizados, los cuales fueron obtenidos desde la única revisión sistemática pertinente (44), que incluyó 10 estudios no controlados (45–54) relacionados con la pregunta de interés. Este conjunto de evidencia entrega evidencia de muy baja certeza, ya que además de tratarse de estudios no aleatorizados, estos son altamente heterogéneos y además tienen limitaciones por riesgo de sesgo; en segundo lugar, se analizó el único ensayo controlado aleatorizado, el cual evalúa una población de pacientes con síndrome de nevos basocelulares (55), el cual podría constituir evidencia indirecta. Sin embargo, el análisis de este ensayo también entrega evidencia de muy baja certeza para la pregunta de este informe, por lo que se prefirió presentar el estimador del efecto de los estudios evaluando directamente la pregunta de interés.

Tabla 13. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificó una revisión sistemática (56) que incluyó 10 estudios no controlados (45–54) pertinentes a la pregunta de interés. Todos ellos estudios no aleatorizados. Para mayores detalles consultar ⁶ .
-----------------------------------	---

⁶ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b65a7e27db23a1a8fea7c27>

Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	El tamaño muestral de los estudios varió entre 5 y 499 pacientes, todos adultos. Seis estudios evaluaron solamente a pacientes con CCB localmente avanzado (45,47–51), y el resto a una combinación de CCB localmente avanzado y metastásico.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	La mayoría de los estudios que reportaron las dosis utilizadas, administraron vismodegib 150 mg por vía oral, a excepción de los estudios de fase 1 que buscaban determinar la dosis, en los cuales algunos pacientes recibieron dosis mayores (270 y 540 mg) (45,57).
Qué tipo de desenlaces se midieron	Los diferentes estudios evaluaron de manera muy diversa la respuesta, parcial o completa, y la progresión o no progresión de la enfermedad. El seguimiento fluctuó entre 6,5 y 22,4 meses.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Los estudios no tuvieron financiamiento de la industria, o no lo declararon, a excepción del estudio STEVIE (54), que fue financiado por Genentech. Es importante destacar que este estudio es por lejos el de mayor tamaño muestral (499 pacientes, mientras que el segundo en tamaño tiene 95 pacientes).

Resumen de resultados

Tabla 14. Resumen de evidencia del efecto de Vismodegib en comparación a placebo en personas con cáncer de piel carcinoma de células basales o basocelular metastásico sintomático; o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.

Vismodegib para cáncer de piel no melanoma				
Pacientes	Mayores de 15 años con carcinoma de células basales o basocelular metastásico sintomático; o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.			
Intervención	Vismodegib			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Mortalidad Seguimientos de 6,5 a 22,4 meses en los diferentes estudios	Medida de efecto no estimable (estudios no comparativos y no reportaron el desenlace) (10 estudios) (45–54)	La mortalidad global no fue reportada. Indirectamente, el efecto sobre otros desenlaces podría dar una indicación del efecto que se podría esperar sobre la mortalidad: por ejemplo, el rango de respuesta completa estuvo en el rango de 0 a 54,2% y el de respuesta parcial de 29,3% a 66,7%.	⊕○○○ ¹ Muy baja	No está claro si vismodegib tiene un efecto sobre la mortalidad, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos severos*	Medida de efecto no estimable (estudios no comparativos)	El rango de efectos adversos severos en los diferentes estudios fue de 0 a 38,5%.	⊕○○○ ¹ Muy baja	No está clara la frecuencia de efectos adversos atribuibles a

Seguimientos de 6,5 a 22,4 meses en los diferentes estudios	(10 estudios) (45–54)			vismodegib, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
---	--------------------------	--	--	--

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

**Los efectos adversos fueron espasmos musculares, disgeusia, baja de peso, fatiga, alopecia y amenorrea. La aparición de carcinoma de células escamosas ocurrió estuvo en el rango de 0,8% a 20% de los casos en los diferentes estudios.*

¹ Los estudios no corresponden a ensayos aleatorizados. Se disminuyó la certeza de la evidencia adicionalmente por tratarse de estudios no controlados y por inconsistencia en los resultados.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con carcinoma de células basales metastásico sintomático y localmente avanzado, ya sea por progresión luego de cirugía o radioterapia, o por no ser candidatos a estas intervenciones.

Esta evidencia no se aplica a pacientes con síndrome de nevos basocelulares por un lado porque constituyen una población clínicamente diferente, y por otro, porque existe evidencia directa de mayor certeza para este grupo (55).

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque se considera el desenlace adecuado para la toma de decisiones en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica. No identificamos información sobre la validez de la supervivencia libre de progresión u otros desenlaces sustitutos en esta patología, sin embargo, las conclusiones de este informe no se modificarían en caso de haberse considerado otros desenlaces, dada la muy baja certeza de la evidencia encontrada.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe no coinciden con la revisión sistemática identificada, que entrega una conclusión más optimista sobre el efecto de esta intervención (56). Las principales razones que explican la diferencia de apreciación son la no consideración de la certeza de la evidencia y el uso de otros desenlaces para formular las conclusiones, como la respuesta objetiva parcial o completa.

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, temsirolimus no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se muestra en las Tabla 15, Tabla 16, Tabla 17, Tabla 18, Tabla 19 y Tabla 20, esta información es extraída de lo reportado en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Tabla 15. Reacciones adversas en los pacientes tratados con avelumab en ensayos clínicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia	Reacciones adversas medicamentosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia
Frecuentes	Limfopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, eosinofilia [§]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad medicamentosa, reacción anafiláctica por hipersensibilidad, hipersensibilidad de tipo 1
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Hipotiroidismo*
Poco frecuentes	Insuficiencia suprarrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia adrenocortical aguda*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Poco frecuentes	Diabetes mellitus*, diabetes mellitus de tipo 1*
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareo, neuropatía periférica
Poco frecuentes	Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Uveítis*
Trastornos cardiacos	
Raros	Miocarditis*
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión, hipotensión
Poco frecuentes	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos, disnea
Frecuentes	Neumonitis*

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
Frecuentes	Sequedad de boca
Poco frecuentes	Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, íleo
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Hepatitis autoinmune*, fallo hepático agudo*, insuficiencia hepática*, hepatitis*
	Erupción*, prurito*, erupción maculopapular*, sequedad cutánea
Poco frecuentes	Erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, psoriasis*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*, eccema, dermatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de espalda, artralgias
Frecuentes	Mialgia
Poco frecuentes	Miositis*
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Nefritis tubulointerstitial*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, edema periférico
Frecuentes	Astenia, escalofríos, síndrome pseudogripal
Poco frecuentes	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
Frecuentes	Aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la amilasa, aumento de la lipasa, aumento de la creatinina sanguínea
Poco frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de las transaminasas*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Muy frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión

* Reacción adversa de origen inmunitario según la revisión médica

§ Reacción solo observada en el ensayo EMR100070-003 (parte B) tras el corte de los datos del análisis combinado, con el que se estimó la frecuencia

Tabla 16. RAMs notificadas en pacientes tratados con vemurafenib procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos y fuentes poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Foliculitis		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (inc quistes y polipos)	Carcinoma de células escamosas de la piel, queratosis seborreica, papilloma cutáneo	Carcinoma de células basales, nuevo melanoma primario ⁽³⁾	Carcinoma no cutáneo de células escamosas ⁽¹⁾⁽³⁾	Leucemia mielomonocítica crónica ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenocarcinoma pancreático ⁽⁵⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, disgeusia	Parálisis del séptimo nervio, mareo	Neuropatía periférica	
Trastornos oculares		Uveítis	Oclusión venosa retiniana	
Trastornos vasculares			Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento		Pancreatitis ⁽²⁾	
Trastornos hepato biliares			Daño hepático ⁽¹⁾⁽²⁾	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, rash, rash maculopapular, rash papular, prurito, eritema, alopecia, sequedad cutánea, quemadura solar.	Síndrome de eritrodiseesiap almoplantar, paniculitis (incluyendo eritemanodoso), queratosis pilaris.	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos ⁽¹⁾⁽²⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis Contractura de Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾	Fibromatosis fascial plantar ⁽¹⁾⁽²⁾	

Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial aguda ⁽¹⁾⁽²⁾ , necrosis tubular aguda ⁽¹⁾⁽²⁾
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, edema periférico, astenia			
Exploraciones complementarias	Aumento de la GGT	Aumento de la ALT, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de labilirrubina, disminución de peso, prolongación del intervalo QT, aumento de la creatinina en sangre ⁽¹⁾⁽²⁾	Aumento de AST	

(1) Acontecimientos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos.

(2) Acontecimientos procedentes de la experiencia poscomercialización.

(3) Existe una posibilidad razonable de que se produzca una relación causal entre la toma de este medicamento y el acontecimiento adverso.

(4) Progresión de leucemia mielomonocítica crónica pre-existente con mutación NRAS.

(5) Progresión de un adenocarcinoma pancreático pre-existente con mutación en KRAS.

Tabla 17. Reacciones adversas comunicadas en la población de seguridad integrada de trametinib en monoterapia (n = 329)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Foliculitis
		Paroniquia
		Celulitis
		Erupción pustular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
		Edema periorbital
		Alteración visual
	Poco frecuentes	Coriorretinopatía
		Papiledema
		Desprendimiento de retina
		Oclusión venosa retiniana
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción del ventriculo izquierdo
		Disminución de la fracción de eyección
		Bradicardia
	Poco frecuentes	Fallo cardiaco
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^b
	Frecuentes	Linfoedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
		Disnea
	Frecuentes	Pneumonitis
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
		Náusea
		Vómitos
		Estreñimiento
		Dolor abdominal
		Boca seca
	Frecuentes	Estomatitis
	Poco frecuentes	Perforación gastrointestinal
Colitis		
	Muy frecuentes	Erupción
		Dermatitis acneiforme
		Piel seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito
		Alopecia
		Eritema
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Fisuras de la piel
		Piel agrietada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Edema periférico
		Pirexia
	Frecuentes	Edema facial
		Inflamación de la mucosa
		Astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada
		Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Creatina fosfoquinasa en sangre elevada

^a Se puede presentar con síntomas como fiebre, erupción, aumento de transaminasas hepáticas y alteraciones visuales.

^b Estos eventos incluyen, aunque no limitados a: epistaxis, hematoquecia, sangrado gingival, hematuria y hemorragia rectal, hemorroidal, gástrica, vaginal, conjuntival y hemorragia intracraneal y postoperatoria.

Tabla 18. Reacciones adversas comunicadas en la población de seguridad integrada de trametinib en combinación con dabrafenib (n = 641).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones del tracto urinario
		Nasofaringitis
	Frecuentes	Celulitis
		Foliculitis
		Paroniquia
		Erupción pustular
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma de células escamosas ^a
		Papiloma ^b
		Queratosis seborreica
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario
		Acrocordón (marcas en la piel)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia
	Frecuentes	Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^c
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
		Mareo
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
		Alteraciones visuales
	Poco frecuentes	Coriorretinopatía
		Uveitis
		Desprendimiento de retina
		Edema periorbital
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Poco frecuentes	Bradicardia
	No conocida	Miocarditis
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^d
	Frecuentes	Hipotensión
		Linfoedema

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea Pneumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal
		Estreñimiento
		Diarrea
		Nausea
	Frecuentes	Vómitos
		Sequedad de boca
Poco frecuentes	Estomatitis	
	Pancreatitis	
	Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Colitis
		Piel seca
		Prurito
		Erupción
	Frecuentes	Eritema
		Dermatitis acneiforme
		Queratosis actínica
		Sudores nocturnos
		Hiperqueratosis
		Alopecia
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Lesiones de piel
		Hiperhidrosis
		Paniculitis
Fisuras de la piel		
Reacción de fotosensibilidad		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
		Mialgia
		Dolor en las extremidades
		Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal
	Poco frecuentes	Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Escalofríos
		Astenia
		Edema periférico
	Frecuentes	Pirexia
		Inflamación de la mucosa
		Síntomas gripales

		Edema facial
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada
		Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Gamma-glutamilttransferasa elevada
		Creatinina fosfoquinasa en sangre elevada
<p>^a <i>cuCCE: CEE, CEE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma</i></p> <p>^b <i>Papiloma, papiloma de piel</i></p> <p>^c <i>Incluye hipersensibilidad a medicamentos</i></p> <p>^d <i>Sangrado de varios sitios, incluido hemorragia intracraneal y sangrado grave y mortal</i></p>		

Tabla 19. Reacciones adversas notificadas en la población de seguridad integrada de dabrafenib en monoterapia (n = 578)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Papiloma
	Frecuentes	Carcinoma cutáneo de células escamosas
		Queratosis seborreica
		Acrocordón
Poco frecuentes	Carcinoma de células basales	
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuentes	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Hipofosfatemia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Hiper glucemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Uveítis
	Frecuentes	Tos
		Poco frecuentes
	Poco frecuentes	Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Diarrea
		Estreñimiento
		Pancreatitis
	Frecuentes	Hiperqueratosis
		Alopecia
		Erupción cutánea
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Piel seca
Poco frecuentes	Prurito	
	Queratosis actínica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Lesión en la piel
		Eritema
		Reacción de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Paniculitis
		Artralgia
		Mialgia
Trastornos generales y	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
		Fallo renal, fallo renal agudo
	Poco frecuentes	Nefritis
	Muy frecuentes	Pirexia

alteraciones en el lugar de administración		Fatiga
		Escalofríos
		Astenia
	Frecuentes	Enfermedad parecida a la gripe

^a:cu CCE: CCE CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma

^b Papiloma, papiloma de piel

^c Incluye hipersensibilidad a fármaco

^d Sangrado de varios sitios, incluido hemorragia intracraneal y sangrado grave y mortal

Tabla 20. RAMs observadas en pacientes tratados con Vismodegib en ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Ageusia	Hipogeusia	
Trastornos gastrointestinales	Náusea Diarrea Estreñimiento Vómitos Dispepsia	Dolor abdominal superior Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de enzimas hepáticas**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Prurito Erupción	Madarosis Crecimiento anormal del pelo	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares Artralgia Dolor en extremidades	Dolor de espalda Dolor torácico musculoesquelético Mialgia Dolor en flanco Dolor musculoesquelético Aumento de creatina fosfoquinasa sanguínea***	Fusión prematura de la epífisis****
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea *		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Disminución de peso Fatiga Dolor	Astenia	

Todas las notificaciones se basan en las RAMs de todos los grados usando los criterios de terminología común para acontecimientos adversos v 3.0 del Instituto Nacional del Cáncer, excepto donde se indique.

*De los 138 pacientes con CCB avanzado, 10 eran mujeres en edad fértil. Entre estas mujeres, se observó amenorrea en 3 de ellas (30%).

MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias)

**Incluye los términos preferidos: prueba de función hepática anormal, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de gamma glutamiltransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de las enzimas hepáticas.

*** Se observó en pacientes de un estudio posautorización con 1.215 pacientes evaluables para la seguridad.

**** Se han notificado casos individuales de pacientes con meduloblastoma durante el uso posmarketing.

El ISP reporta 25 reacciones adversas con vemurafenib entre 2015 y 2017, de las cuales 2 fueron evaluadas de alta seriedad (evaluación preliminar) y 1 reportada con el uso de vismodegib durante el 2015 calificada como no seria. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron los tratamientos Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib de acuerdo a las indicaciones aprobadas para cada uno de ellos.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

- Dabrafenib: Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed: (Dabrafenib) AND cost benefit analysis[MeSH Terms] obteniendo como resultados 6 publicaciones, de las cuales fueron seleccionadas 4.
- Trametinib: Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed: (Trametinib) AND cost benefit analysis[MeSH Terms] obteniéndose 3 publicaciones que fueron identificadas previamente en las búsquedas anteriores.
- Vemurafenib: Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Vemurafenib) AND cost benefit analysis[MeSH Terms] obteniéndose 10 resultados de los cuales 4 que fueron identificadas previamente en las búsquedas anteriores. De los 6 elegidos, 1 correspondía a la publicación de la evaluación que realiza el NICE de Inglaterra (58) y 4 correspondían solo a comparaciones de efectividad o temas diferentes a evaluaciones económicas en la población objetivo; finalmente se seleccionó 1 publicación para el análisis.

De las 6 publicaciones seleccionadas, una de ellas correspondía a una revisión sistemática de estudios de costo-efectividad de tratamientos para el melanoma (59). De las publicaciones incluidas en esta revisión sistemática, fue posible identificar una que no había sido pesquisada en la búsqueda anterior, sin embargo, solo se obtuvo el abstract por lo que no fue incluido en el análisis (60). En total, fueron posibles analizar 4 publicaciones que se resumen en la **Tabla 21**. Se incluyen, además los estudios analizados en las distintas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias que fueron identificados mediante búsqueda selectiva.

Los modelos utilizados en general fueron modelos de decisión simples que representan la historia natural de la enfermedad por medio de estados de Markov. Los modelos analizados contaban con 3 estados, supervivencia libre de enfermedad (PFS), enfermedad en progreso y muerte. Uno de los estudios utilizó un modelo de curvas de supervivencia (partitioned-survival analysis) con los mismo estados de salud mencionados anteriormente y ajustando curvas paramétricas a las curvas Kaplan-Meier para la proyección (61).

De los estudios analizados solo uno evaluó los costos sociales (62). Los estudios restantes que realizaron su estudio desde la perspectiva del pagador de salud, incluyeron costos de tratamientos y reacciones adversas; estos últimos fueron menores al compararlos con los costos de tratamientos, por lo que se puede concluir, que los costos de tratamientos son los

que más impactan los resultados. Las utilidades para los estados de salud de las patologías provinieron de publicaciones que utilizaron la herramienta EQ-5D para su cálculo.

A pesar de que las características de los sistemas de salud donde se evaluaron los tratamientos son diferentes entre sí y diferentes al sistema de salud chileno, todos los estudios concluyen en su caso base que los tratamientos evaluados no son costo-efectivos tomando en cuenta la disposición a pagar de cada uno de los escenarios donde fueron evaluados.

Tabla 21. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas.

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Pike E. (2017) (28)	Noruega Euros, 2015	Melanoma maligno avanzado	- Dacarbazina (comparador) - Dabrafenib - Dabrafenib + trametinib - Trametinib - Vemurafenib	Pagador de Salud	10 años	- Dacarbazina (comparador): \$ 141 - Dabrafenib: \$ 9043 - Dabrafenib + trametinib: \$ 18.982 - Trametinib: \$ 9.939 - Vemurafenib: \$ 9.331	- Dacarbazina (comparador): NA - Dabrafenib: 249.526 €/QALY - Dabrafenib + trametinib: 312.836 €/QALY - Trametinib: 295.405 €/QALY - Vemurafenib: 281.932 €/QALY	Análisis probabilístico y determinístico. Al cambiar de 10 a 5 años el horizonte, y el cálculo del QALY el ranking no cambió. El precio máximo de venta en farmacia tendría que reducirse en aproximadamente un 79% para dabrafenib, 83% para trametinib, 84% para dabrafenib en combinación con trametinib y 81% para vemurafenib para ser considerado costo efectivo en el país.	Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. Declara no tener conflictos de interés.	€55 850 por QALY	Ninguno de los medicamentos investigados puede considerarse costo-efectivo en Noruega. Las reducciones de precio de medicamentos varían entre 63% y 84% para ser considerados costo-efectivos al umbral declarado.
Matter-Walstra K (2015) (63)	Suiza, Francos suizos (CHF), 2015.	Melanoma metastásico BRAF V600 (+) en 1ra línea	- Vemurafenib - Dabrafenib + trametinib	Pagador de Salud	De por vida	- Vemurafeni: \$ 110,187. - Dabrafenib + trametinib: \$ 302,747.	CHF/QALY 302,747	Análisis de univariado mostró que la utilidad para el estado "progresión" de la intervención tuvo el mayor impacto en la RCEI, seguido por el HR de la muerte. Ninguna de los análisis realizados dio como resultado un ICER por debajo de 100.000 CHF/QALY.	State Secretariat for Education, Research and Innovation SERI Conflict	CHF 80,000 por QALY no oficial	Trametinib + dabrafenib en Suiza para el tratamiento del melanoma BRAF V600 (+) metastásico es poco probable que sea costo-efectivo en comparación con la monoterapia con vemurafenib. Se requiere una reducción en el precio de la terapia combinada para lograr una relación de costo-efectividad aceptable.
Delea T. (2014) (61)	Canadá, Dólar Canadiense (2012)	Melanoma metastásico o no resecable BRAF V600 (+)	- Dacarbazina (comparador) - Dabrafenib - Vemurafenib	Pagador de Salud	5 años	- Dacarbazina (comparador): \$ 253.17 - Dabrafenib: \$ 215.47 - Vemurafenib: \$ 215.47	- Dabrafenib v/s Dacarbazina: 363.136 \$/QALY - Vemurafenib v/s Dabrafenib: Dabrafenib fue dominante.	En el análisis de sensibilidad probabilístico, a un umbral de CA \$ 200,000/QALY, hubo un 8.2% de probabilidad de que el dabrafenib fuera costo-efectivo v/s dacarbazina. En los análisis de sensibilidad determinísticos, la costo-efectividad fue sensible a las distribuciones de sobre vida, utilidades y el horizonte temporal, siendo el HR de la sobrevida global de dabrafenib versus dacarbazina el parámetro más sensible.	GlaxoSmithKline.	CA \$ 200,000/QALY	Dabrafenib no es costo-efectivo en v/s dacarbazina al umbral utilizado. Aunque los datos clínicos apoyan la suposición de un efecto de clase para dabrafenib y vemurafenib, la efectividad relativa de los dos fármacos sobre la sobrevida global es altamente incierta. Por lo tanto, no es posible establecer conclusiones confiables con respecto a la costo-efectividad de dabrafenib versus vemurafenib.
Curli P. (2014) (62)	EEUA, US dólar (2013)	Melanoma metastásico BRAF V600 (+)	- Dacarbazina (comparador) - Vemurafenib	Sociedad	De por vida	- Dacarbazina (comparador): \$ 8,391 - Vemurafenib: \$ 156,831	- Dacarbazina (comparador): NA - Vemurafenib: \$ 353,993/QALY	En el análisis de sensibilidad univariado, el costo del tratamiento tuvo la mayor influencia en los resultados: el ICER para vemurafenib versus dacarbazina se redujo a \$ 100,000 / QALY con un costo de tratamiento de \$3.600 por mes.	Sin financiamiento externo, autores declaran no tener conflictos de interés.	\$100,000 por QALY	El costo por QALY para el tratamiento del melanoma metastásico BRAF + con vemurafenib solo o en combinación excede los umbrales ampliamente citados de costo-efectividad. Estas estrategias pueden ser rentables con precios de medicamentos más bajos o la confirmación de una respuesta duradera sin tratamiento continuo.

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
NICE TA 369, (2016)	UK, libras, 2016	Melanoma metastásico o no resecable BRAF V600 (+).	- Dabrafenib + trametinib - Tratamiento habitual	Pagador de salud	20 años	El costo de adquisición de trametinib es de £ 1,120 por caja conteniendo 7 comp de 2 mg y el costo de dabrafenib es de £ 1,400 por caja de comp de 75 mg (28 comp por caja).	Debido a la confidencialidad de los acuerdos, el ICER no puede ser presentado.	Al ajustar los parámetros del modelo de acuerdo al comité de recomendación sobre la extrapolación de la sobrevida, se redujo la cantidad de QALY adquiridos para trametinib más dabrafenib de 1.297 QALY a 0.878 QALY en comparación con dabrafenib solo, y de 1.345 QALY a 0.925 QALY en comparación con vemurafenib solo.	Estudio presentado por la industria farmacéutica y corregido de acuerdo a recomendaciones del comité.	£30,000 / QALY	Se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma irreseccable o metastásico en adultos con una mutación BRAF V600 solo cuando la compañía proporciona trametinib y dabrafenib con los descuentos acordados en los esquemas de acceso del paciente.
CADTH (2012)	Canadá, dólar canadiense 2012	Primera línea para melanoma BRAF V600 (+) irreseccable en estadio IIIC o IV o con metastásico	Vemurafenib v/s tratamiento habitual (dacarbazina)	Pagador de salud	5 años	- El costo promedio de un curso de 28 días de dacarbazina es de entre \$ 567 y \$ 945. - El costo promedio para un curso de 28 días de vemurafenib es de \$ 10,4254	El comité consideró el ICER en pacientes no tratados entre \$ 221,668 por QALY y \$ 275,707 por QALY cuando los costos de los test de mutación BRAF no están incluidos	NR	Estudio presentado por la industria farmacéutica y corregido de acuerdo a recomendaciones del comité.	NR	Se recomienda en pacientes en primera línea para melanoma BRAF V600 (+) irreseccable en estadio IIIC o IV o con metástasis condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.
CADTH (2018)	Canadá, dólar canadiense 2018	Carcinoma de células de Merkel metastásico	Avelumab v/s tratamiento estándar	Pagador de salud	NR	- El costo del etopósido + carboplatino es \$ 28.86 por día y \$ 808.08 por curso de 28 días - El costo de avelumab es \$ 331.25 por día y \$ 9,275.00 por curso de 28 días	El comité señaló que era difícil determinar el verdadero ICER.	NR	Estudio presentado por la industria farmacéutica y corregido de acuerdo a recomendaciones del comité	NR	La incertidumbre de los datos a largo plazo sobre el posible beneficio en sobrevida señala que era difícil determinar el verdadero ICER. El comité concluyó que el verdadero ICER es probablemente más alto de lo estimado, y por lo tanto avelumab no podría considerarse rentable en comparación con las terapias disponibles.
CADTH (2018)	Canadá, dólar canadiense 2018	Melanoma metastásico o no resecable BRAF V600 (+).	Dabrafenib v/s dacarbazina y vemurafenib	Pagador de salud	NR	- el costo de dabrafenib es de \$ 253 por día y el costo promedio por curso de 28 días es de \$ 7,093. - El costo promedio por curso de 28 días es de \$ 10,425.	- no es costo-efectivo en comparación con la dacarbazina, - gran incertidumbre del ICER en comparación con vemurafenib	NR	Estudio presentado por la industria farmacéutica y corregido de acuerdo a recomendaciones del comité	NR	Se recomienda en pacientes en primera línea para melanoma BRAF V600 (+) irreseccable o metástasis condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
CADTH 2013)	Canadá, dólar canadiense 2013	Melanoma metastásico o no reseccable BRAF V600 (+).	Trametinib v/s dacarbazina	Pagador de salud	NR	- Para trametinib, El costo promedio por tto de 28 días es de \$ 8,120.	- Al precio presentado, el comité concluyó que el trametinib no es costo-efectivo comparado con dacarbazina.	El comité observó que el análisis económico estaba fuertemente influenciado por el precio del trametinib, el horizonte temporal y las estimaciones de la sobrevida libre de progresión y la sobrevida general.	Estudio presentado por la industria farmacéutica y corregido de acuerdo a recomendaciones del comité	NR	Trametinib se recomienda como monoterapia en pacientes con melanoma BRAF V600 (+) irresecable o metastásico condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.

NR: No reportado, UK: Reino Unido. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence. BRAF: es un gen que codifica para una proteína implicada en la señalización del receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFR). CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

NICE, Inglaterra:

- El proveedor decidió suspender el análisis de vemurafenib para tratar melanoma BRAF V600 (+) luego de la resección quirúrgica. Vemurafenib se recomienda como una opción para tratar el melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF V600 sólo si el fabricante proporciona vemurafenib con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.
- En octubre del 2016, Vemurafenib en combinación con cobimetinib, no se recomienda para el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico en adultos con mutación BRAF V600. El costo de cobimetinib (sin incluir el IVA) fue de £ 4,275.67 para un paquete de 63 tabletas de 20 mg. La relación costo-efectividad para esta combinación se estimó en más de £ 100,000 por QALY. Ésto está sustancialmente por encima del rango generalmente considerado como un uso rentable de los recursos del NHS.
- Dabrafenib: se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma positivo para mutación BRAF V600 irresecable o metastásico sólo si la compañía proporciona dabrafenib con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.
- Trametinib en combinación con dabrafenib se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma irresecable o metastásico en adultos con una mutación BRAF V600 sólo cuando la compañía proporciona trametinib y dabrafenib con los descuentos acordados en los esquemas de acceso del paciente.

CADTH, Canadá:

- Vemurafenib se recomienda en pacientes en primera línea para melanoma BRAF V600 (+) irresecable en estadio IIIC o IV o con metástasis condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.
- La incertidumbre de los datos a largo plazo sobre el posible beneficio en supervivencia señala que era difícil determinar el verdadero ICER. El comité concluyó que el verdadero ICER es probablemente más alto de lo estimado, y por lo tanto avelumab no podría considerarse costo-efectivo en comparación con las terapias disponibles.
- Dabrafenib se recomienda en pacientes en primera línea para melanoma BRAF V600 (+) irresecable o metastásico condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.

- Trametinib se recomienda como monoterapia en pacientes con melanoma BRAF V600 (+) irresecable o metastásico condicional a que su relación costo-efectividad mejore hasta un nivel aceptable.

PBAC, Australia:

- Vemurafenib: En el 2012 y nuevamente en el 2013, el comité decidió aplazar la decisión para considerar recolección de nuevos datos y un precio apropiado para vemurafenib teniendo en cuenta lo siguiente.
 - o el ICER fluctúa entre \$ 75-105,000/QALY era inaceptablemente alto e incierto.
 - o la recomendación de PBAC de noviembre de 2012 de ipilimumab en melanoma con un ICER en el rango de \$ 45,000 a \$ 75,000/QALY proporciona un punto de referencia.
 - o el tratamiento con vemurafenib depende del acceso a la prueba de mutación, que requiere la aceptación de cierta inexactitud en la prueba BRAF (particularmente falsos positivos) lo que reduce directamente la relación costo-efectividad.
 - o hay otras preocupaciones con la evaluación económica de vemurafenib, incluida una posible sobreestimación de la ganancia de supervivencia general.
 - o el PBAC pretende concluir que, en general, el vemurafenib y el dabrafenib son clínicamente no inferiores entre sí, por lo que deben minimizarse los costos con las dosis equi-efectivas (vemurafenib 960 mg dos veces al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día).
- Dabrafenib: Luego de una decisión de posponer la decisión en el 2012 y nueva información de precios enviada por el proveedor en el 2013, el PBAC recomendó dabrafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma BRAF V600 positivo irresecable estadio III o metastásico (estadio IV). La decisión anterior se basó fundamentalmente en la nueva propuesta de reducción de precios del proveedor, bajando el ICER entre \$ 45,000 a \$ 75,000/QALY. Además, el ICER fue considerado robusto en el análisis de sensibilidad de PBAC. Cabe señalar que la combinación dabrafenib + trametinib se encuentra en el listado de financiamiento en Australia para el tratamiento del melanoma maligno de fase III o estadio IV no resecable con mutación BRAF.
- Trametinib + Dabrafenib: En el 2014, el PBAC rechazó la recomendación porque no se había establecido la eficacia comparativa superior de trametinib con dabrafenib sobre la monoterapia con dabrafenib, además de una mayor tasa de eventos adversos con terapia combinada en comparación con la monoterapia con dabrafenib. Luego durante el 2015, después de una reducción de precios, se calculó el ICER entre \$ 45,000 / QALY - \$ 75,000 / QALY con beneficios clínicos reducidos.
- Vemurafenib+cobimetinib: El PBAC recomendó su inclusión para el tratamiento de BRAF V600 mutación positiva de melanoma irresecable o metastásico, en base al estudio de costo minimización contra dabrafenib + trametinib a una dosis igual de eficaz de

vemurafenib 960 mg dos veces al día + cobimetinib 60 mg una vez al día (días 1-21 de cada ciclo 28) versus dabrafenib 150 mg dos veces al día + trametinib 2 mg una vez al día.

El PBAC aceptó la no inferioridad comparativa de seguridad de vemurafenib + cobimetinib frente a dabrafenib + trametinib en general a pesar de los diferentes perfiles de seguridad informado, incluido el hecho de que la pirexia descontrolada ha surgido como un problema con dabrafenib + trametinib.

El PBAC señaló que se requeriría de un acuerdo riesgo compartido con el proveedor de dabrafenib + trametinib, para garantizar que no haya costos adicionales para el gobierno más allá de los límites financieros presentados; y también cualquier precio asociado a las consecuencias de su inclusión.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los tres países referidos en la sección anterior de recomendaciones de agencias internacionales.

NICE, Inglaterra:

- Se recomienda Vemurafenib para el melanoma metastásico o irreseccable con mutación BRAF V600 solo si el fabricante proporciona el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente. El costo de 1 pack de 56 comp × 240 mg es de £1.750 en Inglaterra, el proveedor implementó un sistema de descuento, sin embargo, dicho acuerdo no es de carácter público.
- El precio de lista de dabrafenib es de £ 1400 por un paquete de cápsulas de 75 mg (28 cápsulas por paquete) y £ 933.33 por un paquete de cápsulas de 50 mg (28 cápsulas por paquete). Novartis ha acordado un plan de acceso de pacientes con el Departamento de Salud que hace que el dabrafenib esté disponible con un descuento aplicado en el punto de compra o factura de carácter confidencial.
- El costo de adquisición de trametinib es de £ 1,120 por caja conteniendo 7 comp de 2 mg y el costo de dabrafenib es de £ 1,400 por caja de comprimidos de 75 mg (28 comp por caja). La compañía ha acordado esquemas de acceso de pacientes con el Departamento de Salud, sin embargo, los descuentos son confidenciales.

En Australia, para lograr un ICER aceptable, se implementó un acuerdo de riesgo compartido para el tratamiento de carcinoma basocelular metastásico o localmente avanzado inadecuado para cirugía y radioterapia curativa que considera un reembolso por respondedor libre de desfiguraciones.

Existe un acuerdo de riesgo compartido con el proveedor de trametinib que luego, cuando fue revisada la evidencia de cobimetinib, fue recomendado que se acogiera al mismo acuerdo

financiero que fue firmado para trametinib. Las características de estos acuerdos no son de carácter público.

Precio Máximo Industrial

Para calcular el precio de compras públicas, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para Vemurafenib 240 mg (Zelboraf), en 2016 para Dabrafenib 75 mg. Este último precio fue reajustado por IPC de 2017. No se encontraron licitaciones públicas de trametinib en ninguna de sus dosis.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. En el caso de Dabrafenib y Trametinib se ocupó el promedio de los precios de Argentina, Brasil y Colombia. En el caso de Vemurafenib se utilizó el promedio de Brasil, Colombia y México. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dólar).

Por último, se utilizó el precio de las ofertas entregadas por proveedores en las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 22. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Vemurafenib 240 mg	\$ 21.429	\$ 21.814	\$ 25.000	\$ 21.429
Dabrafenib 75 mg	\$ 41.796	\$ 40.680	\$30.762	\$30.762
Trametinib 0.5 mg	No encontrado	\$ 23.024	NA	\$ 23.024
Trametinib 2 mg	No encontrado	\$ 92.096	\$ 66.658	\$ 66.658

Costo por paciente

En el caso de dabrafenib, se utilizó una posología de 300 mg/día hasta progresión de la enfermedad (obtenida del folleto EMA de aproximadamente 29 semanas de tratamiento). Con ésto, se obtuvo un costo por paciente al año de \$ 24.268.855. Para trametinib, se utilizó una posología de 2 mg/día hasta progresión de la enfermedad (obtenida del folleto EMA de aproximadamente 20 semanas de tratamiento), obteniéndose un costo por paciente al año de \$ 41.010.480.

Con el tratamiento de vemurafenib, usando una posología de 1.920 mg/día, hasta progresión de la enfermedad (obtenida del folleto EMA de aproximadamente 22 semanas de tratamiento), se obtiene un costo por paciente al año de \$ 31.920.000.

Para la combinación de trametinib + vemurafenib, a las mismas dosis mencionadas en monoterapia hasta progresión de la enfermedad (obtenida del folleto EMA de aproximadamente 47 semanas de tratamiento), se obtiene un costo por paciente anual aproximado de \$ 65.279.335.

Para la combinación de Cobimitinib + Vemurafnib utilizando la misma posología anterior para Vemurafenib y 60 mg/día para Cobimetinib hasta progresión de la enfermedad (obtenida del folleto EMA de aproximadamente 39 semanas de tratamiento), se obtiene un costo anual por paciente aproximado de \$ 39.191.020.

Los precios para el cálculo del costo por paciente fueron obtenidos de la base de datos de IMS.

Impacto Presupuestario

Se estima un número de pacientes aproximado de acuerdo a incidencias internacionales ajustados por la realidad nacional. La incidencia estimada del carcinoma basocelular metastásico es de 45 pacientes año país, la incidencia del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 correspondería a aproximadamente 380 casos año país (tomando en cuenta el sub diagnóstico de este subgrupo de pacientes), y la incidencia estimada del carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico sería aproximadamente de 50 casos al año en el país.

Para el cálculo de las dosis promedio por paciente año se tomó el peso promedio de la población y las posologías aprobadas por el Instituto de Salud Pública de Chile. La duración del tratamiento fue obtenida de los estudios clínicos actualizados que se publican en la EMA según la progresión libre de enfermedad en cada uno de los tratamientos y se mencionan en el título anterior de costo por paciente. Los precios utilizados fueron los ofertados por los proveedores y se resumen en la Tabla 23.

Tabla 23. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Avelumab 200 mg/20mL	Ampolla 10 mL	\$ 913.444
Dabrafenib 75 mg	Cápsulas	\$ 36.973
Dabrafenib 75 mg en combinación con trametinib	Cápsulas	\$ 28.274
Trametinib 2 mg en combinación con dabrafenib	Comprimidos	\$ 56.553
Trametinib 2 mg	Comprimidos	\$ 80.117

Vemurafenib 240 mg	Comprimidos	\$ 25.756
Vemurafenib en combinación con cobimetinib	Tratamiento diario	\$ 218.131

En pesos chilenos, con IVA más intermediación de CENABAST.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile. La estimación para el impacto presupuestario se muestra en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Proyección Presupuestaria de los tratamientos en evaluación para el cáncer de piel.

Tratamiento	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Dabrafenib 75 mg comp	\$ 11.633	\$ 12.109	\$ 12.605	\$ 13.120	\$ 13.657
Trametinib 2 mg comp	\$ 4.384	\$ 4.563	\$ 4.750	\$ 4.944	\$ 5.147
Vemurafenib 240 mg comp	\$ 14.579	\$ 2.168	\$ 2.257	\$ 2.349	\$ 2.445
Trametinib + dabrafenib	\$ 21.274	\$ 22.144	\$ 23.050	\$ 23.994	\$ 24.975
Vemurafenib + cobematinib	\$ 24.578	\$ 25.584	\$ 26.631	\$ 27.721	\$ 28.855

Millones de pesos chilenos

Para el impacto presupuestario se asume que los pacientes necesitan exámenes diagnósticos de entrada. Para la determinación del BRAF, se asume que todos los pacientes con melanoma estadio III o IV necesitan de esta determinación. La tomografía se asume que se debe realizar en todos los pacientes mencionados anteriormente, más los diagnosticados con carcinoma de células de Merkel, debido a que la indicación es para estados metastásicos de la enfermedad. El diagnóstico de CK-20 y el del factor de transcripción tiroideo, se estiman sólo para los pacientes con carcinoma de células de Merkel. La Tabla 25 muestra el costo de los exámenes para las poblaciones en estudio. El precio del examen BRAF V600 fue obtenido como referencia del publicado en la página de Greenwood Genetic Center (64), el precio de la tomografía fue obtenido del arancel MAI de FONASA y el costo de los exámenes del carcinoma de células de Merkel del Laboratorio de Anatomía patológica de la Universidad Católica.

Es necesario tomar en cuenta que, dentro de las ofertas recibidas por algunos laboratorios, se ofrece financiar el test diagnóstico para la mutación BRAF V600 E/K.

Tabla 25. Costo exámenes de confirmación diagnóstico

Examen	Año 1
Determinación BRAF V600 para melanoma	\$ 128
Diagnóstico de metástasis Scanner	\$ 64
Diagnóstico de CK-20 para células de Merkel	\$ 7
Transcripción tiroidea 1 (TTF-1) para células de Merkel	\$ 7

Millones de pesos chilenos.

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, dabrafenib, vemurafenib, y sus combinaciones con trametinib y cobimetinib respectivamente superan el fondo disponible informado por el Ministerio de Hacienda.

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Cáncer de Piel o Melanoma en etapa metastásica.

Garantía: Trametinib, Vemurafenib.

Tipo Garantía: Tratamiento.

Vía de administración: Oral.

Especificación:

- Trametinib para el tratamiento de primera línea de melanoma no resecable o metastásico, en pacientes con mutación BRAF V600.
- Vemurafenib para el tratamiento de primera línea de melanoma no resecable o metastásico, en pacientes con mutación BRAF V600.

Especialidades Requeridas: Oncología, Imagenología, Anatomía Patológica, Dermatología, Cirugía.

Equipo Profesional de Apoyo: Químico Farmacéutico para preparaciones oncológicas, Farmacovigilancia y dispensación de medicamentos, Enfermera para evaluación de paciente y educación sobre terapia, Tecnólogo Médico para el apoyo de imagenología.

Exámenes Asociados: Biopsia, RNM, TAC, radiografía, ecografía, PCR en tiempo real, mutación BRAF V600.

Otros Requerimientos: Cirugía tumoral previo a terapia en caso que sea necesario.

Red de atención Potencial: Actualmente se cuenta con red potencial tanto en el sector Público, Privado y FFAA y de Orden.

En el sector público corresponde potencialmente a la red de quimioterapia para tumores sólidos, expresada de la siguiente manera:

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO
ARICA	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames
ANTOFAGASTA	Centro Oncológico Ambulatorio
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
VALPARAÍSO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)

METROPOLITANO NORTE	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt
MAGALLANES	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria

POTENCIAL RED PRIVADA y FFAA

SEREMI	Nombre Establecimiento
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI RM	Hospital Clínico Universidad Católica
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Fundación Arturo López Pérez
FFAA	Hospital Militar
FFAA	Hospital DIPRECA

Brechas:

- Existe brecha de Imagenología compleja (TAC o RNM.)
- Exámenes diagnósticos y de indicación de la terapia que como PCR en tiempo real y estudio de mutación BRAF V600, son obligatorios en este problema de salud, actualmente no se encuentran en la red pública de atención. El examen de mutación BRAF V600 incluso en la red privada de atención la oferta es limitada, sólo disponible en dos establecimientos.
- En la siguiente tabla se observa las horas disponibles según fuente de programación junio 2018, La oferta actual de consultas programadas para la especialidad de Oncología Médica corresponde a la oferta total para todas las patologías oncológicas, por lo que se podría presentar limitaciones en horas disponibles para este problema de salud.

Oferta de consultas de Oncología Médica en la red

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO	ONCOLOGÍA MÉDICA
ARICA	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni	4236
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames	2745
ANTOFAGASTA	Centro Oncológico Ambulatorio	8181
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)	5194
VALPARAÍSO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)	8895
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José	6217
	Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa	95131
	Hospital Del Salvador	1744
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios	1121
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán	10726
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau	14809
METROPOLITANO SUR ORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río	18823
O'HIGGINS	Hospital Regional de Rancagua	10838
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)	20043
CONCEPCIÓN	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente	28236
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena	6217
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)	7744
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno	5582
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt	2393
MAGALLANES	Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria	2493
TOTAL HORAS ONCOLOGÍA		261368

Estrategia para abordar esta brecha:

En relación al examen diagnóstico los establecimientos públicos deben comprar el BRAF V 600. Se sugiere garantizar el examen para que el diagnóstico no sea una barrera de entrada.

Conclusión:

Recomendación media baja con observaciones. Hay limitaciones en exámenes específicos para determinar diagnóstico y elección de terapia según tipo de cáncer de piel.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de avelumab, vismodegib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, los estudios incluidos el análisis fueron financiados por Merck KGaA y Pfizer Inc., Genentech, Hoffmann-La Roche, F. Hoffmann–La Roche/Genentech y GlaxoSmithKline.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica todos los estudios encontrados con excepción de 2 estudios que evalúan Dabrafenib, Dabrafenib en combinación con Trametinib, Trametinib y Vemurafenib, todos fueron financiados por la industria farmacéutica.

Repercusiones Sociales

Las terapias evaluadas en este informe muestran, salvo una intervención, un aumento en sobrevida libre de progresión. Algunos demuestran además disminución de la mortalidad. En este sentido, la incorporación de las alternativas evaluadas en este informe podrían, potencialmente, favorecer la expectativa de vida de los pacientes que la reciban. Dado que la presentación de estos cánceres es en general durante la edad adulta y avanzada, el uso de estas intervenciones podría favorecer la mantención de las actividades básicas e instrumentales de la vida básica, favoreciendo la dinámica social cercana del paciente. Posiblemente la repercusión en la reinserción laboral y empleabilidad sea mínima.

Repercusiones Jurídicas

AVELUMAB MERCK Y PFIZER.

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por parte de Isapres, Fonasa o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por tres Isapres, Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no existen litigios ni acuerdos extracontractuales, respecto a este tratamiento.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12 del reglamento.	Si, el informe se ajusta a derecho, en el Primer Análisis secuencial. No se desarrolla Segundo Tercer y Cuarto Análisis Secuencial.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	NO se recibió cotización.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo con las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	NO alcanza el nivel de análisis para su fijación

COBIMETINIB ROCHE

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por parte de Isapres, Fonasa o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo con lo informado por tres Isapres, Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no existen litigios ni acuerdos extracontractuales, respecto a este tratamiento
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12 del reglamento.	Si, el informe se ajusta a derecho en el Primer y Segundo Análisis Secuencial. No se desarrolla tercer y cuarto análisis secuencial.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Si, la oferta es presentada en pesos y la vigencia es mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico

Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo con las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	NO alcanza el nivel de análisis para su fijación
-----------------------------	--	--

DABRAFENIB NOVARTIS

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por parte de Isapres, Fonasa o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por tres Isapres, Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no existen litigios ni acuerdos extracontractuales, respecto a este tratamiento
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12 del reglamento.	Si, se ajusta a derecho en el Primer y en el Segundo análisis secuencial. No alcanza al Tercer Análisis Secuencial
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Si. Presentada en pesos, con una vigencia superior a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	SI

TRAMETINIB NOVARTIS

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por parte de Isapres, Fonasa o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por tres Isapres, Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no existen litigios ni acuerdos extracontractuales, respecto a este tratamiento
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12 del reglamento.	Sí. el informe se ajusta a derecho, alcanzando los cuatro niveles de Análisis Secuencial

Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	SI. Presentada en pesos, con una vigencia superior a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	SI

VEMURAFENIB ROCHE

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por parte de Isapres, Fonasa o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo con lo informado por tres Isapres, Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no existen litigios ni acuerdos, extracontractuales, respecto a este tratamiento
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12 del reglamento.	Sí. El informe se ajusta a derecho, alcanzando los cuatro niveles de Análisis Secuencial.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí. Presentada en pesos, con una vigencia superior a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo con las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	SI

VISMODEGIB ROCHE

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por parte de Isapres, Fonasa o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por tres Isapres, Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no existen litigios ni acuerdos extracontractuales, respecto a este tratamiento
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12 del reglamento.	Si se ajusta a Derecho, en el Primer Análisis Secuencial, no alcanzando los siguientes niveles de análisis.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	SI, presentada en pesos, con vigencia superior a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo con las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	NO alcanza nivel de análisis para fijar precio.

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III, de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

16. REFERENCIAS

1. Faustino Alonso T. Epidemiología del melanoma cutáneo en Chile. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2011;22(4):459–65. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864011704515>
2. Reszko A, Aasi SZ, Wilson LD et al. Cancer of the skin. In: Wilkins LW&, editor. *Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. 2011. p. 1610–33.
3. *Dermatología Clínica D De, Condes L. Cáncer de piel no-melanoma*. 2011;22(6):737–48.
4. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2018 Aug 14];151(10):1081. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928283>
5. Red de Salud UC. Melanoma maligno: enemigo de la piel y de su salud.
6. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 64(1):9–29.
7. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Jun;10(6):1043–60.
8. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Litle V, Bilodeau E, Kimmell S. Nonmelanoma skin cancer mortality. A population-based study. *Arch Dermatol*. 1991 Aug;127(8):1194–7.
9. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2005 Jan;9(1):10–5.
10. Utara US. American Cancer Society. *Am Biol Teach* [Internet]. 1951 Mar;13(3):71–71. Available from: <http://abt.ucpress.edu/cgi/doi/10.2307/4438255>
11. Gandhi SA, Kampp J. Skin Cancer Epidemiology, Detection, and Management. *Med Clin North Am* [Internet]. 2015;99(6):1323–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2015.06.002>
12. Corrie P, Hategan M, Fife K, Parkinson C. Management of melanoma. *Br Med Bull* [Internet]. 2014 Sep 1;111(1):149–62. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/bmb/ldu019>
13. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396–403.
14. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2015;13(9):863–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.12798>
15. CHMP. Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto vismodegib. 2013;196.
16. European Medicines Agency (EMA). ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. 2013;196.
17. CHMP. Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto trametinib. 2013.

18. CHMP. Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto Vemurafenid. 2013.
19. Serono. E. Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200). *clinicaltrials.gov*. 2014;
20. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob J-J, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018 Mar;
21. Hauschild A, Grob J-J, Demidov L V, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul;380(9839):358–65.
22. Paul B. Chapman, Paolo Antonio Ascierto, Dirk Schadendorf, Jean Jacques Grob, Antoni Ribas FK. Updated 5-y landmark analyses of phase 2 (BREAK-2) and phase 3 (BREAK-3) studies evaluating dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600–mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;(15 suppl):9526–9526.
23. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. *Clin Transl Oncol*. 2016 Aug;18(8):848–58.
24. Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced *BRAF* -Mutated Melanoma. *JAMA Oncol*. 2017 Mar;3(3):366.
25. Liu M, Yang X, Liu J, Zhao B, Cai W, Li Y, et al. Efficacy and safety of BRAF inhibition alone versus combined BRAF and MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 May;8(19):32258–69.
26. Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y, et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2015 Sep;6(29):28502–12.
27. Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Mar;54:34–42.
28. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open*. 2017;7(8):e014880.
29. Srivastava K, Amonkar MM, Ahuja A, Stapelkamp C, Swann S, Casey M, et al. Systematic Review and Indirect Treatment Comparison of Dabrafenib and Trametinib versus Other Treatments Used in Previously Untreated Metastatic Melanoma Patients. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2015 Jul;06(04):1–13.
30. Xie T, Huang C-Y, Kang X, Luo J-S, Qin X-M, Han F. A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. *J Cell Biochem*. 2018 Jan;119(1):640–9.

31. Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, Ascierto PA, Dummer R, Eggermont AMM, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):297–304.
32. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G OA (editors). The GRADE Working Group. GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations.
33. Grob J-J, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov L V., Goodman V, Grotzinger K, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1428–36.
34. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2012 Jul;367(2):107–14.
35. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun;364(26):2507–16.
36. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):323–32.
37. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017 Oct;28(10):2581–7.
38. Quinn C, Ma Q, Kudlac A, Palmer S, Barber B, Zhao Z. Indirect Treatment Comparison of Talimogene Laherparepvec Compared with Ipilimumab and Vemurafenib for the Treatment of Patients with Metastatic Melanoma. *Adv Ther.* 2016 Apr;33(4):643–57.
39. Pasquali, Sandro, Hadjinicolaou, Andreas V, Chiarion Sileni, Vanna, Rossi, Carlo Riccardo, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2.
40. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan;372(1):30–9.
41. Rutkowski P, Lugowska I, Kosela-Paterczyk H, Kozak K. Trametinib: a MEK inhibitor for management of metastatic melanoma. *Onco Targets Ther.* 2015 Aug;8:2251.
42. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov;371(20):1867–76.
43. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1248–60.

44. Ruiz-Salas V, Alegre M, López-Ferrer A, Garcés JR. Vismodegib: revisión. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Oct;105(8):744–51.
45. Gill HS, Moscato EE, Chang ALS, Soon S, Silkiss RZ. Vismodegib for Periocular and Orbital Basal Cell Carcinoma. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Dec;131(12):1591.
46. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day B, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jan;70(1):60–9.
47. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the Hedgehog Pathway in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep;361(12):1164–72.
48. Viscusi KS, Hanke CW. Vismodegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: Descriptive Analysis of a Case Series and Comparison to the Literature. *J Drugs Dermatol*. 2015 Sep;14(9):956–62.
49. Simone PD, Schwarz JM, Strasswimmer JM. Four-year experience with vismodegib hedgehog inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74(6):1264–5.
50. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, et al. Phase I Trial of Hedgehog Pathway Inhibitor Vismodegib (GDC-0449) in Patients with Refractory, Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr;17(8):2502–11.
51. Demirci H, Worden F, Nelson CC, Elnor VM, Kahana A. Efficacy of Vismodegib (Erivedge) for Basal Cell Carcinoma Involving the Orbit and Periocular Area. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2015;31(6):463–6.
52. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun;72(6):1021–1026.e8.
53. Ozgur OK, Yin V, Chou E, Ball S, Kies M, William WN, et al. Hedgehog Pathway Inhibition for Locally Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Nevus Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2015 Aug;160(2):220–227.e2.
54. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob J-J, Kunstfeld R, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):729–36.
55. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the Hedgehog Pathway in Patients with the Basal-Cell Nevus Syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jun;366(23):2180–8.
56. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah V V., Strasswimmer J. Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatology*. 2016 Jul;152(7):816.
57. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependent on anatomic site and spread

- of disease. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(4):774–83.
58. Beale S, Dickson R, Bagust A, Blundell M, Dundar Y, Boland A, et al. Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: A NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(12):1121–9.
 59. Johnston KM, Mcpherson E, Osenenko K, Vergidis J, Levy AR, Peacock S. Cost-effectiveness of therapies for melanoma. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;15(2):229–42.
 60. Amdahl J, Wang A, Thabane M, Amonkar M, Delea TE. Cost Effectiveness of Trametinib as First-Line (1l) Treatment for Braf V600 Positive Advanced or Metastatic Melanoma — A Canadian Societal Perspective. *Value Heal [Internet]*. 2014 May 1 [cited 2018 Jun 13];17(3):A83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301514005361>
 61. Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(4):367–80.
 62. Curl P, Vujic I, Van 't Veer LJ, Ortiz-Urda S, Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS One*. 2014;9(9):1–9.
 63. Matter-Walstra K, Braun R, Kolb C, Ademi Z, Dummer R, Pestalozzi BC, et al. A cost-effectiveness analysis of trametinib plus dabrafenib as first-line therapy for metastatic BRAF V600-mutated melanoma in the Swiss setting. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1462–70.
 64. The Greenwood Genetic Center [Internet]. [cited 2018 Jun 21]. Available from: <https://www.ggc.org/>

17. AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Christopher Tabilo y Dra. Berta Cerda por su apoyo en la definición de las preguntas de investigación para evaluar la eficacia, así como también en las estimaciones de población elegible.