



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 035-2021

VEMURAFENIB MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO IRRESECABLE O METASTÁSICO BRAF V600 MUTADO

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 07 de diciembre del 2021

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efraín Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib Monoterapia Para El Tratamiento De Primera Línea En Pacientes Con Melanoma Maligno Irresecable O Metastásico Braf V600 Mutado; Lima, Diciembre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartsvirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irsecable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-ENEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	3
II. ANTECEDENTES	4
III. DATOS DE LA SOLICITUD	4
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	7
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	10
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	10
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	11
X. DISCUSIÓN	11
XI. CONCLUSIONES	12

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El melanoma es un tumor maligno que afecta a los melanocitos y es característicamente agresivo. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y con menos frecuencia (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges. Alrededor de 50 % de los casos recién diagnosticados se presentan en pacientes de 35 a 65 años de edad. En el 2018, a nivel mundial se estimó que la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 3.1 casos por cada 100,000 habitantes en tanto que para el Perú la tasa de incidencia estandarizada por edad estimada fue de 2.7 casos por cada 100,000 habitantes.
- La mutación BRAF es la más frecuentemente encontrada reportándose en cerca del 50 % de los melanomas cutáneos. El esquema de tratamiento empleado dependerá de la etapa en la que se encuentre el paciente al momento del diagnóstico según la clasificación clínica y genómica.
- El Vemurafenib es un inhibidor de la proteína BRAF, lo que permite la inhibición de la vía de señalización MAP quinasa, con detención del ciclo celular y muerte del melanocito. Está indicado en primera línea para el tratamiento de melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF V600 mutado.
- La presente evaluación evaluó el uso de vemurafenib para melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF V600 mutado. Para responder a la pregunta PICO de interés se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta diciembre del 2021. La evidencia considerada en el presente documento incluye guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y evaluaciones económicas. Además, se realizó una búsqueda de la mejor evidencia científica disponible en Medline (Ingresado por PubMed) y Cochrane, de la selección final se eligió un ECA BRIM-3.
- En el estudio pivotal BRIM-3, Vemurafenib obtuvo un beneficio en la supervivencia global (data inmadura) como objetivo primario versus quimioterapia (Dacarbazina), con un HR de 0,37 (IC 95% 0,26 - 0,55; $p < 0,001$), siendo un resultado estadístico y clínicamente significativo. En el estudio extendido, se encontró que la mediana de SG, fue significativamente mayor para vemurafenib que para dacarbazina (13,6 meses versus 9,7 meses; con un HR 0,81 [IC 95% 0,67-0,98]; $p = 0,03$). Los eventos adversos comunes asociados con vemurafenib fueron artralgia, erupción cutánea, fatiga, alopecia, queratoacantoma o carcinoma de células escamosas, fotosensibilidad, náuseas, y diarrea
- Vemurafenib se encuentra disponible en el Perú y se estima un costo de S/ 31,964.40 en un mes de tratamiento para un paciente. Ante ello se encontró que es costo-efectivo para el tratamiento de los pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF V600 mutado según estudios clínicos de costo efectividad comparados con inmunoterapia.

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- Luego de la revisión de la evidencia científica por parte del panel multidisciplinario, se emitió una recomendación a favor de considerar el uso de Vemurafenib como monoterapia en primera línea para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF mutado V600 (V600E, V600K).

II. ANTECEDENTES

Como parte de las funciones de UFETS inciso e: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, se ha elaborado el presente informe sobre el uso de vemurafenib como monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	Vemurafenib 240mg tableta recubierta para administración oral
Indicación clínica solicitada	Tratamiento en primera línea de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado.
Número de casos anuales	Aproximadamente 9 casos al año*.

*Datos de Oficina epidemiológica del INEN.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Vemurafenib monoterapia como tratamiento de primera línea?

P	Pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF mutado (V600E-V600K) sin tratamiento sistémico previo
I	VEMURAFENIB 960 mg (4 tab de 240 mg) vía oral cada 12 horas diario hasta progresión o toxicidad inaceptable
C	Quimioterapia (Dacarbazina 1000 mg/m ² cada 3 semanas) intravenoso hasta progresión o toxicidad inaceptable
O	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Tasa de respuesta objetiva Efectos adversos Calidad de vida

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Medline (A través de Pubmed) y Cochrane.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2011 al 2021. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta diciembre del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
MEDLINE	Árbol de búsqueda #1 P: ((melanoma[MeSH] OR Melanoma[Tiab]) AND ((metastasis[MeSH] OR metasta*[tiab] OR Neoplas*[Tiab] OR Carcinoma[Tiab] OR Cancer*[Tiab] OR Malignan*[Tiab]))) I: ((vemurafenib[MeSH] OR vemurafenib[Tiab] OR Zelboraf[Tiab]) O: -	MET/ RS: 18 Seleccionados RS:0 OBS: 1

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Tipo de estudio: RS: (((((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]))) Fecha de búsqueda 04/12/21 Total: 100	
Cochrane	(([mh melanoma] OR Melanoma:ti,ab) AND (([mh metastasis] OR metasta*:ti,ab OR Neoplas*:ti,ab OR Carcinoma:ti,ab OR Cancer*:ti,ab OR Malignan*:ti,ab))) AND (([mh vemurafenib] OR vemurafenib:ti,ab OR Zelboraf:ti,ab))	OBS: 1

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

El melanoma es un tipo de cáncer cuyas características metastásicas le confieren una agresividad singular entre los cánceres de piel. La población más afectada es la caucásica y su incidencia en general se incrementa en forma preocupante. Ocupa el segundo lugar en el diagnóstico de cáncer en menores de 30 años ¹, mientras que solo el 15% de pacientes con metástasis logra sobrevivir a los 3 años ². Por ello, es necesario identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollar melanoma, ya que un diagnóstico temprano mejora el pronóstico de la enfermedad³.

Alrededor del 1,7% de todos los cánceres primarios malignos de reciente diagnóstico (excluyendo otros cánceres de piel) son casos de melanoma, y el 0,7% de todas las muertes anuales por cáncer se deben esta enfermedad. Las tasas de incidencia y mortalidad de melanoma difieren por países. En Latinoamérica, se estima una incidencia estandarizada por edad de 4,6 por 100 000 personas-año⁴. En Perú, la incidencia reportada es de 3,1 casos por 100 000 personas-año, la mediana de edad de diagnóstico es 63 años y un 50% presenta mutación del gen BRAF⁵.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma cutáneo metastásico son portadoras de la mutación activadora del BRAF, una kinasa intracelular de la vía de señalización MAPK. La mayoría de las mutaciones activadoras ocurren en el residuo V600 (usualmente V600E en el 87.3%, pero ocasionalmente en V600K 7.9%, o en otras

¹ Bleyer A, Viny A, Barr R. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. The oncologist. 2006;11(6):590-601.

² Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. 2009;27(36):6199-206.

³ Puig S, Malvehy J. Monitoring Patients with Multiple Nevi. Dermatologic Clinics. 2013;31(4):565-77.

⁴ Sortino-Rachou AM, Curado MP, Cancela MdCJCdsp. Cutaneous melanoma in Latin America: a population-based descriptive study. 2011;27:565-72.

⁵ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Características patológicas y factores pronósticos en melanoma cutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2009-2011.

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

sustituciones con menor proporción <1%)⁶.

La exposición solar temprana y la propensión a los nevus promovidos por factores del huésped y la exposición solar intermitente, tiende a dar lugar a una vía de propensión a los nevus asociada al protooncogén B-Raf serina/treoninaquinasa (BRAF), caracterizada por un diagnóstico a edades tempranas, ausencia de daño solar de la piel, melanoma de propagación superficial y aparición de melanomas en el tórax⁷.

El tratamiento primario de la enfermedad localizada consiste en una escisión local amplia con diferentes márgenes de seguridad, en función del grosor de Breslow del melanoma. La biopsia del ganglio linfático centinela se recomienda para los melanomas primarios con un grosor tumoral de al menos 1 mm. La recurrencia del melanoma tras la cirugía definitiva es un riesgo sustancial para los pacientes con melanoma en estadios mayores a 2. Por ello, un tratamiento adyuvante debe considerarse para prevenir la recaída de la enfermedad y la diseminación a órganos distantes y mejorar la supervivencia global⁸.

Vemurafenib y Dabrafenib fueron desarrollados para el tratamiento de melanoma que presente una mutación V600 en el gen BRAF⁹. Ensayos clínicos fase III (por ejm, BRIM-3, BREAK-3) han demostrado que monoterapia con alguno de estos agentes mejora la tasa de respuesta, PFS y OS comparado con Dacarbazina.

Vemurafenib es un inhibidor de la proteína BRAF, cuya inhibición resulta en la detención de la proliferación y supervivencia de los melanocitos. La coadministración de inhibidores de MEK, una molécula regularizadora de la señalización del BRAF, potencia su efecto. La eficacia y seguridad de ensayos clínicos randomizados utilizando inhibidores del BRAF y MEK ha impactado en el tratamiento y son opciones de tratamiento recomendada para melanoma irreseccable o avanzado con mutación BRAF positivo. Anteriormente, se utilizaba terapia citotóxica, que incluye agentes como Dacarbazina, Temozolamida y Paclitaxel con o sin Carboplatino. Sólo han demostrado tasas de respuesta objetivo de $\leq 20\%$ con estos agentes en primera y segunda línea¹⁰.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC y RS/MA las cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

Uptodate¹¹: Overview of the management of advanced cutaneous

⁶ Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1239-1246.

⁷ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-2516.

⁸ Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus Dabrafenib and placebo for Val600 BRAF mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 444-451

⁹ Sala E, Mologni L, Truffa S, et al. BRAF silencing by short hairpin RNA of chemical blockade by PLX4032 lead to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res* 2008; 6:751-759.

¹⁰ Serrone L, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19:21-34

¹¹ Sosman J et al. UpToDate® Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. Fecha de actualización: Nov 2021. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

melanoma:

La elegibilidad para la inmunoterapia está influenciada por el estado funcional del paciente, las comorbilidades médicas, los antecedentes de enfermedad autoinmune y el uso de terapia inmunosupresora, incluidos los glucocorticoides. Consulte el contenido de UpToDate sobre el tratamiento sistémico del melanoma metastásico con alteraciones moleculares.

La elección se basa en el estado de la mutación de BRAF del tumor, las características clínicas que sugieren una enfermedad agresiva y el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente.

En pacientes con melanoma BRAF mutado V600 que eligen tratamiento con inmunoterapia, recomiendan vemurafenib con cobimetinib.

b. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA Y ETS

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology¹²

Esta guía dentro de los regímenes preferidos como primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado se encuentra los anti PD-1, nivolumab/ipilimumab y como combinación el uso de Vemurafenib con Cobimetinib, preferiblemente si se clínicamente se necesita una respuesta rápida se recomienda Vemurafenib/Cobimetinib, esto tiene un nivel de evidencia categoría 1.

Guías ESMO (European Society for Medical Oncology)¹³

En el tratamiento como primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado, se recomienda medicamentos como Nivolumab, Pembrolizumab, Nivolumab/Ipilimumab, Vemurafenib combinado con dabrafenib/cobimetinib, con un nivel Categoría II, B. No se hace mención de vemurafenib monoterapia como primera línea.

INEN –Tratamiento multidisciplinario del melanoma maligno (2020)¹⁴

La guía de melanoma maligno del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas recomienda el uso de Vemurafenib como una opción de tratamiento en primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado, clínicamente estable.

¹² National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: cutaneous melanoma. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2019. Version 2.2019 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)

¹³ R, Dummer, A Hauschild, N Lindenblatt, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v126-v32, 2015.

¹⁴ INEN. Documento técnico tratamiento multidisciplinario del melanoma maligno. Disponible: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/09/RJ-296-2020-J-ENEN.pdf>

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

c. METAANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 referencia que cumplieran con los criterios de inclusión.

Nombre del ECA	Resumen de la Revisión	Calidad de evidencia
Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study ¹⁵	<p>Este ensayo clínico, continuación del ensayo BRIM-3, tuvo como objetivo comparar la eficacia de Vemurafenib en comparación con dacarbazina en pacientes sin tratamiento previo con melanoma metastásico con mutación BRAF V600 positiva.</p> <p>La mediana de SG fue significativamente mayor para Vemurafenib que para dacarbazina (13,6 meses [IC 95% 12,0-15,4] versus 9,7 meses [IC 95% 7,9 – 12,8; con un HR 0,81 [IC 95% 0,67-0,98]; P = 0,03). Los eventos adversos comunes asociados con Vemurafenib fueron artralgia, erupción cutánea, fatiga, alopecia, queratoacantoma o carcinoma de células escamosas, fotosensibilidad, náuseas y diarrea.</p> <p>Vemurafenib sigue estando asociado con una mediana de SG mejorada en el ensayo BRIM-3 después de un seguimiento prolongado.</p>	Certeza de evidencia: Moderada (GRADE) Hubo sospecha de sesgo de cegamiento (estudio etiqueta abierta).

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

Ensayo Clínico Aleatorizado.

El ensayo BRIM-3¹⁵ realizó un estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado en el que 675 pacientes no tratados previamente con BRAF V600 mutado, recibieron Vemurafenib 960 mg cada 12 horas diario (N = 337) o Dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas (N = 338).

La mediana de SG, fue significativamente mayor para vemurafenib que para dacarbazina (13,6 meses [IC 95 % 12,0-15,4] versus 9,7 meses [IC 95 % 7,9 -12,8; con un HR 0,81 [IC 95% 0,67-0,98]; P = 0,03).

Los efectos adversos más frecuentes (>30%) en el grupo de Vemurafenib fueron eventos cutáneos, artralgia y fatiga; fiebre, y reacciones de fotosensibilidad grado 2/3 fueron caracterizadas por papilomas en piel e hiperqueratosis. Eventos grado 3 (≥5%) fueron kerato-acantoma, rash, artralgia e incremento de gamma-glutamilttransferasa (GGT). La mayoría de los efectos adversos severos en el grupo de Dacarbazina fueron

¹⁵ Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, Hamid O, Ascierto PA, Testori A, Lorigan PC, Dummer R, Sosman JA, Flaherty KT, Chang I, Coleman S, Caro I, Hauschild A, McArthur GA. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2581-2587.

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

fatiga, náuseas, vómitos y neutropenia. Efectos adversos que llevaron a la modificación de dosis o interrupción del tratamiento fue reportado en 129 de 336 pacientes (38%) en el grupo Vemurafenib y en 44 de 282 pacientes (16%) en el grupo Dacarbazina.

En el grupo Vemurafenib, un carcinoma cutáneo de células escamosas, keratoacantoma, o ambos, fueron reportados en 61 pacientes (18%). Las lesiones fueron tratadas con escisión simple. El análisis de las lesiones fue confirmado con histopatología.

El estudio mostró una adecuada aleatorización en ambos grupos, no hubo desviación de protocolos. Sin embargo, hubo desenmascaramiento acorde los pacientes dejaban el tratamiento, siendo el sesgo mínimo. Es por ello que la calidad de evidencia es moderada.

Experiencia en el INEN

Desde el mes de agosto del 2020, los pacientes con melanoma maligno metastásico o recurrente BRAF mutado reciben tratamiento con Vemurafenib monoterapia. En este periodo hasta junio 2021 son 7 pacientes han recibido este tratamiento, pero tres fallecieron (dentro del primer mes de tratamiento). De los 4 restantes, 1 paciente alcanzó respuesta parcial, 1 progresó y 2 aún queda pendiente evaluar respuesta, 2 presentaron toxicidad dérmica G2 y 2 toxicidad hepática G2.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Vemurafenib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) Zelboraf 240 mg, el titular del producto es ROCHE S.A. con registro sanitario es EE00023¹⁶.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis diaria	Costo del Tratamiento	Costo del Tratamiento
Vemurafenib	Tabletas	240 mg	Oral	960mg cada 12 horas diario (8 blister de 240 mg)	Dosis total: S/ 1,064.88	1 mes: S/ 31,964.40 6 meses: S/ 191,678.40

¹⁶ DIGEMID. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF v600 mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

En Estados Unidos, se realizó un estudio de rentabilidad de los inhibidores de BRAF V600E mutados en pacientes con melanoma no resecable o metastásico. El criterio principal de valoración fue el "aumento de la relación coste-efectividad" (ICER) entre vemurafenib y dacarbazina. Este valor se obtuvo dividiendo la diferencia total en los costos del tratamiento por el número total de años de diferencia de calidad de vida ajustada (AVAC) dentro de 1 año. En los resultados, se encontró que Vemurafenib era rentable (\$90 000/QALY, \$3600 por mes), aunque el factor más importante para su modesta rentabilidad fue el precio del tratamiento. Vemurafenib mostró claros beneficios en la calidad de vida y la longevidad en comparación con la dacarbazina.¹⁷

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIA REGULADORAD

INTERVENCIÓN	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA	EMA	DIGEMID - MINSA
VEMURAFENIB	Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento en primera línea de pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF V600E mutado.	Aprobado para el tratamiento en primera línea de pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF V600 mutado.	Aprobado, con registro sanitario EE000203 para tratamiento de primera línea en melanoma maligno EC III – C, no resecable o metastásico BRAF V600E mutado ¹⁸

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)¹⁸ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia encontrada es moderada. La evidencia analizada ha consistido en un ensayo clínico aleatorizado, así como estudios de GPC y ETS de agencias reconocidas. El ensayo encontró que el uso de vemurafenib en tratamiento en primera línea de pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF V600E mutado tiene un ligero beneficio en la sobrevida global (más de 3 meses de sobrevida), sin aumento de eventos adversos. El estudio mostró una adecuada aleatorización en ambos grupos, no hubo desviación de protocolos. Sin embargo, hubo desenmascaramiento acorde los pacientes dejaban el tratamiento, siendo el sesgo mínimo. Es por ello que la calidad de evidencia es moderada.

¹⁷ Patti Curl, Igor Vujic, Laura J, et al. Cost-Effectiveness of Treatment Strategies for BRAF Mutated Metastatic Melanoma. PLoS ONE. Comprehensive Cancer Center, California. United States of America. 2014

¹⁸ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. International Journal of Technology Assessment in HealthCare, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Desde el mes de agosto del 2020, los pacientes con melanoma maligno metastásico o recurrente BRAF mutado reciben tratamiento con Vemurafenib monoterapia. En este periodo hasta junio 2021 son 7 pacientes han recibido este tratamiento, pero tres fallecieron (dentro del primer mes de tratamiento). Quedando aún datos por evaluar

Una evaluación económica en la región no se tiene, sin embargo, en Estados Unidos encontró que Vemurafenib era rentable, aunque el factor más importante para su modesta rentabilidad fue el precio del tratamiento. Vemurafenib mostró claros beneficios en la calidad de vida y la longevidad en comparación con la dacarbazina

La magnitud del beneficio al momento es incierta, debido a una falta de comparador disponible en el INEN.

Se tiene aceptación por parte de los médicos tratantes para continuar el uso de vemurafenib en melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado. Se cuenta con el personal profesional en salud capacitado, y con los insumos para administrarla.

Luego de la discusión, el panel concluye que vemurafenib es una opción de tratamiento disponible para melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado.

XI. CONCLUSIONES

1. La presente evaluación evaluó el uso de vemurafenib para melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado.
2. El melanoma es un tumor maligno que afecta a los melanocitos y es característicamente agresivo. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y con menos frecuencia (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges.
3. El Vemurafenib es un inhibidor de la proteína BRAF, lo que permite la inhibición de la vía de señalización MAP kinasa, con detención del ciclo celular y muerte del melanocito. Está indicado en primera línea para el tratamiento de melanoma maligno irreseccable o metastásico BRAF V600 mutado.
4. Se realizó una búsqueda de la mejor evidencia científica disponible en PubMed y Cochrane, de la selección final se eligió un ECA BRIM-3.
5. En el estudio pivotal BRIM-3, Vemurafenib obtuvo un beneficio en la sobrevida global (data inmadura) como objetivo primario versus quimioterapia (Dacarbazina), con un HR de 0,37 (IC 95% 0,26 - 0,55; $p < 0,001$), siendo un resultado estadística y clínicamente significativo. En el estudio extendido, se encontró que la mediana de SG, fue significativamente mayor para vemurafenib que para dacarbazina (13,6 meses versus 9,7 meses; con un HR 0,81 [IC 95% 0,67-0,98]; $p = 0,03$). Los eventos adversos comunes asociados con vemurafenib fueron

Revisión Rápida N° 035-2021. Vemurafenib monoterapia para el tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF v600 mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 035-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

artralgia, erupción cutánea, fatiga, alopecia, queratoacantoma o carcinoma de células escamosas, fotosensibilidad, náuseas, y diarrea

6. Vemurafenib se encuentra disponible en el Perú y se estima un costo de S/ 31,964.40 en un mes de tratamiento para un paciente. Ante ello un estudio realizado en un país desarrollo ha encontrado que puede ser costo efectivo para el tratamiento de los pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF V600 mutado cuando se le compra con inmunoterapia.

7. Basado en toda la información presentada el panel multidisciplinario discutió la eficacia y seguridad de vemurafenib y emitió opinión favorable para Recomendamos considerar el uso de Vemurafenib como monoterapia en primera línea para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico BRAF mutado V600 (V600E, V600K).