

ISSN 2362-6143



IECS
INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

Dabrafenib, trametinib y cobimetinib para el tratamiento del melanoma

Reporte orientado a la formulación de políticas
de cobertura N° 051

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2017

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

Autores

Dr. Martín Oubiña
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi

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

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

Reporte orientado a la formulación de políticas de cobertura: este modelo de informe constituye un resumen de la evidencia disponible orientada a la definición de políticas de cobertura. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura). No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

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

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

Reporte orientado a la formulación de políticas de cobertura N° 051

Dabrafenib, trametinib y cobimetinib para el tratamiento del melanoma.

Fecha de realización: Julio de 2017.
ISSN 2362-6143

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

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

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y ECONOMÍA
DE LA SALUD

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

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

Para Citar este informe:

Oubiña M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Dabrafenib, trametinib y cobimetinib para el tratamiento del melanoma.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Reporte orientado a la formulación de políticas de cobertura N° 051, Buenos Aires, Argentina. Julio de 2017. Disponible en www.iecs.org.ar.

Reporte Orientado a la Formulación de Políticas de Cobertura (ROFPC)

El presente reporte fue elaborado para orientar el desarrollo de políticas de cobertura que traduzcan la evidencia científica en una decisión de cobertura, vinculando la investigación y la evidencia a la toma de decisiones en salud. Este documento se basa en políticas de cobertura y/o legislaciones nacionales e internacionales sobre el tema, y en los informes de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 545 “Dabrafenib y trametinib para el tratamiento del melanoma” y N° 554 “Cobimetinib para el tratamiento del melanoma” de Mayo de 2017 realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Es un insumo para la definición posterior de las políticas de cobertura por parte de los financiadores de los servicios de salud integrantes del consorcio de evaluación de tecnologías sanitarias del IECS.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| PARTE I – GENERALIDADES | 6 |
| Contexto Clínico | 6 |
| Tecnología | 6 |
| Conclusiones basadas en los reportes N° 545 y N° 554..... | 6 |
| Metodología..... | 7 |
| PARTE II – FICHA TÉCNICA | 8 |
| PARTE III – RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE LAS POLITICAS DE COBERTURA Y RECOMENDACIONES RELEVADAS. | 9 |
| PARTE IV – RESUMEN DE LAS POLÍTICAS DE COBERTURA Y RECOMENDACIONES SELECCIONADAS | 10 |
| Políticas de cobertura | 12 |
| Argentina..... | 12 |
| Latinoamérica..... | 12 |
| Otros | 13 |
| Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas | 14 |
| BIBLIOGRAFIA | 15 |
| ANEXO I: Ejemplo de Política de cobertura de dabrafenib, trametinib o cobimetinib para tratamiento de melanoma basado en la información relevada | 18 |

PARTE I – GENERALIDADES

Contexto Clínico

El melanoma es un tumor maligno que surge de células melanocíticas y principalmente involucra la piel. En Europa, la incidencia es de 10 a 25 nuevos casos por 100.000 habitantes. En Estados Unidos es de 20 a 30 nuevos casos por 100.000 habitantes.¹

La sobrevida a diez años cuando no hay evidencia de metástasis es de 75 a 85%. En aquellos pacientes que presentan micrometástasis de ganglios linfáticos, la misma es de 30 a 70%, mientras que aquellos que presentan metástasis linfáticas regionales clínicamente aparentes, es del 20 a 40%. Quienes presentan metástasis a distancia tienen un pronóstico de sobrevida sin tratamiento de seis a nueve meses.¹

Las opciones de tratamiento de los estadios tempranos comprenden la cirugía, la radioterapia e inmunoterapia adyuvante con interferón alfa. En el caso de estadios avanzados o metastásicos, se consideran de primera línea los inhibidores PD-1 como pembrolizumab y nivolumab, y los inhibidores CTLA-4 como ipilimumab.¹

Se han desarrollado opciones de tratamiento dirigido específicos para melanomas en estadios avanzados que presentan la mutación V600 del gen BRAF, la cual se encuentra en el 45% de los mismos. Entre ellos se encuentran el dabrafenib, el trametinib y el cobimetinib.¹

Tecnología

El dabrafenib y trametinib son drogas que actúan inhibiendo la vía MAP-kinasa en pacientes que presentan un melanoma con la mutación BRAF. El dabrafenib es un fármaco inhibidor de la proteína BRAF. Se administra por vía oral en una dosis de 150 mg dos veces al día. El trametinib es fármaco inhibidor de la proteína MEK que se administra por vía oral en una dosis de 2 mg por día. El cobimetinib es un inhibidor MEK que se administra por vía oral en una dosis de 60 mg por día durante los primeros 21 días de un ciclo de 28 días.²

Están aprobados para el tratamiento del melanoma por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*)^{1,3} y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT).⁴⁻⁶

Conclusiones basadas en los reportes N° 545 y N° 554

Evidencia de moderada calidad sugiere que el tratamiento del melanoma avanzado con dabrafenib combinado con trametinib está asociado a una mayor sobrevida global al compararlo con vemurafenib. No se encontraron otros estudios que compararan estas drogas con otras de primera línea (como ipilimumab, pembrolizumab o nivolumab).

Evidencia de moderada calidad sugiere que al comparar dabrafenib y trametinib individualmente con dacarbazina, no se observó una mejoría de la sobrevida global ni tampoco se observó dicha mejoría al compararlos individualmente con otros esquemas de tratamiento (ipilimumab + dacarbazina, temozolamida y vemurafenib).

Evidencia de moderada calidad sugiere que la terapia combinada de cobimetinib y vemurafenib es superior al vemurafenib solo, en términos de sobrevida global en aproximadamente cinco meses. No se encontraron estudios que comparasen el cobimetinib como monoterapia con otros tratamientos de primera línea.

Evidencia de moderada calidad sugiere que estas drogas utilizadas en forma combinada se asocian a una mayor sobrevida global que la monoterapia.

Las guías de práctica clínica de las principales sociedades de oncología y evaluaciones de tecnología sanitaria consideran estas drogas como una opción de primera o de segunda línea en la población mencionada. Asimismo, los agentes financiadores privados de salud estadounidenses relevados consideran médicamente necesarios el uso de dabrafenib y trametinib en pacientes con melanoma avanzado. Algunos no contemplan el uso de cobimetinib más vemurafenib en estos pacientes.

Metodología

Para la generación del siguiente documento se siguió la siguiente metodología:

1. Definición del tema (tecnología).
2. Acuerdo para abordaje de la misma (objetivos, prioridades de la cobertura).
3. Consulta al documento previo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), sus fuentes y actualización.
4. Búsqueda específica de documentos de políticas de cobertura y guías de práctica clínica de la tecnología evaluada.
5. Análisis crítico por el equipo de expertos del área de ETS para determinar los puntos de consenso total, parcial o disenso relativas a las indicaciones para cobertura.
6. Generación del reporte.

PARTE II – FICHA TÉCNICA

Legislación vigente: No.

Recupero por sistema SUR: No.

Condiciones de recupero: No aplica.

Documentos que respalda la política de cobertura: N°545: “Dabrafenib y trametinib para el tratamiento del melanoma” y N° 554: “Cobimetinib para el tratamiento del melanoma” de Mayo de 2017

PARTE III – RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE LAS POLITICAS DE COBERTURA Y RECOMENDACIONES RELEVADAS.

Consideraciones especiales para los países de la región: El siguiente resumen de indicaciones está basado solamente en políticas de cobertura de países de altos ingresos ya que los países de Latinoamérica aún no han evaluado la cobertura de dabrafenib, trametinib o cobimetinib, o no se han expedido al respecto.

1. Indicaciones con consenso de cobertura:

- Tratamiento con monoterapia con dabrafenib o trametinib o bien terapia combinada con dabrafenib asociado a trametinib, o cobimetinib asociado a vemurafenib para tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma avanzado (estadios III C y IV), que presentan la mutación V600 del gen BRAF.

2. Indicaciones con consenso de NO de cobertura:

- Pacientes con melanoma avanzado (estadios III C y IV) sin mutación V600 del gen BRAF o si la misma es desconocida.
- Pacientes con estadios tempranos con intención adyuvante o neoadyuvante.

3. Indicaciones sin consenso de cobertura:

- Pacientes con melanoma avanzado que hayan recibido previamente un esquema inhibidor BRAF diferente (segunda línea de tratamiento).

En el Anexo I se muestra un ejemplo de política de cobertura basada en la información relevada en este documento, que podría servir como insumo para la definición de la política de cobertura.

PARTE IV – RESUMEN DE LAS POLÍTICAS DE COBERTURA Y RECOMENDACIONES SELECCIONADAS

A continuación se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo.

Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 1 y luego se resumen los documentos hallados, en primer lugar los de Argentina, luego los de Latinoamérica y por último los del resto del mundo, separándolos por entidades públicas y privadas.

Tabla 1: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

| | Financiador o Institución | País | Año | Dabrafenib | Trametinib | Cobimetinib + vemurafenib | Dabrafenib + Trametinib |
|------------------------|--|-------------|-----------|---------------|---------------|---------------------------|-------------------------|
| Políticas de cobertura | ARGENTINA | | | | | | |
| | Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) | | 2002/2014 | No SUR/No PMO | No SUR/No PMO | No SUR/No PMO | No SUR/No PMO |
| | Banco Nacional de drogas del Ministerio de Salud de la Nación (#) | Argentina | 2016 | No | No | No | No |
| | Banco de drogas del Ministerio de Salud la Provincia de Buenos Aires (#) | Argentina | 2016 | No | No | No | No |
| | OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA | | | | | | |
| | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS | Brasil | - | NM | NM | NM | NM |
| | Agência Nacional de Saúde Suplementar | Brasil | - | NM | NM | NM | NM |
| | Garantías Explícitas en Salud | Chile | - | NM | NM | NM | NM |
| | POS | Colombia | - | NM | NM | NM | NM |
| | Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) | México | - | No | No | No | No |
| | Fondo Nacional de Recursos | Uruguay | - | NM | NM | NM | NM |
| | OTROS PAÍSES | | | | | | |
| | IQWIG | Alemania | 2013-2016 | No | NM | Si | Si |
| | PBAC | Australia | 2014 | Si | Si | Si | Si |
| | CADTH | Canadá | 2013-2015 | Si | Si | Si | Si |
| | HAS | Francia | 2014 | Si | NM | Si | Si |
| | NICE | Reino Unido | 2014-2016 | Si | NM | No | Sí |
| | Centers for Medicare and Medicaid Services | EE.UU | 2017 | Si | Si | Si | Si |
| | Aetna | EE.UU | 2016 | Si | Si | Si | Si |
| | Anthem | EE.UU | 2016 | Si | Si | Si | Si |
| Cigna | EE.UU | 2017 | Si | Si | Si | Si | |
| Guías de Práctica | Ministerio de Salud de la Nación | Argentina | 2015 | Si | NM | NM | NM |
| | Consenso interdisciplinario Europeo de Melanoma | Europa | 2016 | NM | NM | Si | Si |
| | ESMO | Europa | 2015 | Si | NM | Si | Si |
| | NCCN | EEUU | 2016 | NM | NM | Si | Si |
| | Sociedad Española de Oncología | España | 2015 | NM | NM | Si | Si |

Fuente: Elaboración propia en base a las política de cobertura y recomendaciones relevadas.

En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada. En el caso de los listados positivos (#), debido a que la no mención significa la negación de la cobertura, en esos casos se coloca "No".

Políticas de cobertura

Argentina

Públicos

1. **Programa Médico Obligatorio, Argentina (2002)**⁷. No menciona el uso de dabrafenib, trametinib o cobimetinib para el tratamiento del melanoma.
2. **Sistema Único de Reintegro, Argentina (2014)**⁸. Dabrafenib, trametinib y cobimetinib no están incluidos en el listado de tecnologías pasibles de reintegro
3. **Banco de drogas del Ministerio de Salud la Provincia de Buenos Aires, Argentina (2016)**^{9,10}. El dabrafenib, trametinib y cobimetinib no se encuentra incluido por el vademecum de drogas oncológicas para el tratamiento del melanoma, ni son mencionados por la guía de recomendaciones para el tratamiento de dicha patología.
4. **Banco Nacional de drogas del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina (2016)**¹¹. El dabrafenib, trametinib y cobimetinib no se encuentran incluidos en el listado de drogas oncológicas o citostáticas para pacientes sin cobertura social.

Privados

No se encontraron políticas de cobertura de financiadores privados argentinos.

Latinoamérica

Públicos

Los sistemas de salud públicos de **Brasil (CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS)**, Colombia (**POS, Plan Obligatorio de Salud**), México (**Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos**), y Uruguay (**Fondo Nacional de Recursos**) no mencionan el uso de dabrafenib, trametinib o cobimetinib para el tratamiento del melanoma avanzado.¹²⁻¹⁵

Privados

1. **Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Brasil (2016)**¹⁶. No se menciona la cobertura de dabrafenib, trametinib o cobimetinib para el tratamiento del melanoma avanzado.

Otros

Públicos

1. **Instituto de Calidad y Eficiencia en Cuidados de la Salud de Alemania (IQWiG, del alemán Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013-2016)).**¹⁷⁻²⁰ Brinda cobertura únicamente con tratamientos combinados dabrafenib más trametinib y cobimetinib más vemurafenib.
2. **Régimen de Prestaciones Farmacéuticas (PBS, *Pharmaceutical Benefits Scheme*). Australia (2014).**²¹⁻²³ Brinda cobertura para dabrafenib, como monoterapia o combinado con trametinib, así como el tratamiento combinado con cobimetinib más vemurafenib.
3. **Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), Canadá (2013-2015).**²⁴⁻²⁶ Presta cobertura para dabrafenib, trametinib y cobimetinib combinado con vemurafenib en pacientes con melanoma avanzado con mutación V600 del gen BRAF.
4. **Alta Autoridad de Salud Francesa (HAS, del francés *Haute Autorité de Santé*), Francia (2014).**²⁷⁻²⁹ Brinda cobertura para dabrafenib, como monoterapia o combinado con trametinib, así como el tratamiento combinado con cobimetinib más vemurafenib.
5. **Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*), Reino Unido (2014-2016).**³⁰⁻³² Presta cobertura para dabrafenib, combinado con trametinib en pacientes con melanoma avanzado con mutación V600 del gen BRAF. No brinda cobertura de cobimetinib combinado con vemurafenib, en dichos pacientes, dado que no lo considera un tratamiento costo-efectivo.
6. **CMS (*Centers for Medicare and Medicaid Services*), Estados Unidos (2017)**³³ Presta cobertura para dabrafenib, trametinib y cobimetinib combinado con vemurafenib en pacientes con melanoma avanzado con mutación V600 del gen BRAF.

Privados

1. **Aetna, Estados Unidos (2014).**³⁴ Considera médicamente necesario el uso de dabrafenib, trametinib como monoterapia y cobimetinib combinado con vemurafenib para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes con mutación V600 del gen BRAF.³⁴
2. **Anthem, Estados Unidos (2016).**³⁵⁻³⁷ Considera médicamente necesario el uso de dabrafenib, trametinib como monoterapia y cobimetinib combinado con vemurafenib para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes con mutación V600 del gen BRAF.
3. **Cigna, Estados Unidos (2017).**³⁸ Considera médicamente necesario el uso de dabrafenib, trametinib como monoterapia y cobimetinib combinado con vemurafenib para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes con mutación V600 del gen BRAF.

Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

1. El **Ministerio de Salud de la Nación Argentina**³⁹ publicó una guía de práctica clínica acerca del uso de dabrafenib en melanoma cutáneo. En la misma sugiere su uso como monoterapia en pacientes con melanoma cutáneo no resecable o metastásico con mutación V600 del gen BRAF, con función renal, hepática, hematológica y cardíaca adecuadas, estado funcional ECOG (ver anexoll) menor a dos y sin metástasis cerebrales activas. (Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada)
2. El **Consenso Interdisciplinario Europeo de Melanoma**¹ del año 2016 recomienda los inhibidores BRAF (dabrafenib y vemurafenib) e inhibidores MEK (trametinib y cobimetinib) como una opción de tratamiento para dichos pacientes, sin expedirse acerca de si deberían ser utilizados como primera o segunda línea.
3. En 2016 la **Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, del inglés *European Society of Medical Oncology*)**⁴⁰ publicó una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del melanoma. Considera a los inhibidores BRAF como de primera línea.
4. En 2016 la **Red de Centros Estadounidenses para el Tratamiento Integral del Cáncer (NCCN, del inglés *National Comprehensive Cancer Network*)**⁴¹ publicó una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del melanoma. En la misma se considera la terapia combinada con los inhibidores BRAF (dabrafenib + trametinib o vemurafenib + cobimetinib) como una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con metástasis o que cumplan criterios de irresecabilidad.
5. En 2015 se publicó una guía de práctica clínica de la **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**.⁴² En la misma se considera como tratamiento de primera línea la combinación de inhibidores BRAF combinados con inhibidores MEK, la cual es más efectiva que la monoterapia con un único inhibidor BRAF.

BIBLIOGRAFIA

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Aug 2016;63:201-217.
2. Srivastava K AM, Ahuja A, Stapelkamp C, Swann S, Casey M, Rana C. Systematic Review and Indirect Treatment Comparison of Dabrafenib and Trametinib versus Other Treatments Used in Previously Untreated Metastatic Melanoma Patients. 2016: <https://www.omicsonline.org/open-access/systematic-review-and-indirect-treatment-comparison-of-dabrafeniband-trametinib-versus-other-treatments-used-in-previously-untreatedmetastatic-melanoma-patients-2155-9554-10000294.php?aid=58295>. Accessed 2017 02 13.
3. Highlights of prescribing information *Cotellic*: Food and Drug Administration; 2015: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206192s000lbl.pdf. Accessed 2017 02 13.
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Disposición N° 3796. 2014: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2014/Dispo_3796-14.pdf. Accessed 2017 02 13.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5525. 2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2016/Dispo_5525-16.pdf. Accessed 2017 02 13.
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N 9051. 2016: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2016/Dispo_9051-16.pdf. Accessed 2017 02 13.
7. Programa Médico Obligatorio. *Res 201/2002*. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>.
8. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 400/2016. Argentina; 2016: <https://www.boletinoficial.gob.ar/!DetalleNorma/152932/null>. Accessed 2017 03 08.
9. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Listado de drogas para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Argentina; 2016. <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/controldecancer/files/2016/08/1-vadem%C3%A9cum-de-drogas-oncol%C3%B3gicas.pdf>. Accessed 2017 03 06.
10. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Guía de esquemas para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Argentina; 2016: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/controldecancer/files/2016/08/3-Gu%C3%ADas-Terap%C3%A9uticas-Oncol%C3%B3gicas-2016.pdf>. Accessed 2017 03 06.
11. Ministerio de Salud de la Nación. Banco de Drogas: Vademecum Oncológico Argentina; 2017. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/tramites-servicios/banco-drogas/vademecum-oncologico-filiales-interior-del-pais.pdf>. Accessed 2017 03 06.
12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No Sus (CONITEC). Brasil; 2016: <http://conitec.gov.br/>. Accessed 2017 03 06.
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia; 2017: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/paginas/home.aspx>. Accessed 2017 03 06.
14. Consejo de Salubridad General. Edición 2015 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Mexico; 2016: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2015_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed 2017 03 07.
15. Sistema Nacional Integrado de Salud. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Uruguay; 2017: <http://www.fnr.gub.uy/>. Accessed 2017 03 08.
16. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Verificar cobertura de plano. Brasil; 2017: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>. Accessed 2017 03 09.
17. Dabrafenib. Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/dabrafenib-in-melanoma-added-benefit-not-proven.5365.html>. Accessed 2017 03 02.
18. Trametinib. Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015: https://www.iqwig.de/download/A15-40_Trametinib_Extract-of-dossier-assessment.pdf. Accessed 2017 03 01.
19. Dabrafenib (new therapeutic indication). Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015: https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib-new-therapeutic-indication_Extract-of-dossier-assessment.pdf. Accessed 2017 03 10.

20. Cobimetinib. Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016: https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Extract-of-dossier-assessment.pdf. Accessed 2017 03 11.
21. Dabrafenib. . PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme; 2013: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/dabrafenib>. Accessed 2017 03 03.
22. Trametinib. PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme; 2014: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/trametinib>. Accessed 2017 03 03.
23. Vemurafenib + Cobimetinib. PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme; 2016: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/cobimetinib-vemurafenib-zelboraf-psd-03-2016>. Accessed 2017 03 03.
24. Dabrafenib (tafinlar). Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2013: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-tafinlar-ptfdk-sysf.pdf>. Accessed 2017 03 03.
25. Trametinib (mekinist). *Expert Review Committee*: Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2013: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-mekinist-mm-fn-rec.pdf>. Accessed 2017 03 03.
26. Cobimetinib (Cotellic) and Vemurafenib (Zelboraf). Pan-Canadian Oncology Drug Review; 2016: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_cobimetinib_cotellic_metmela_fn_egr.pdf. Accessed 2017 03 03.
27. Tafinlar. Haute Autorité de Santé; 2014: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13242_TAFINLAR_PIC_INS_Avis3_CT13242.pdf. Accessed 2017 03 06.
28. Mekinist. Haute Autorité de Santé; 2016: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14705_MEKINIST_PIC_INS_Avis3_CT14705.pdf. Accessed 2017 03 12.
29. Cotellic. Haute Autorité de Santé; 2016: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14929_COTELLIC_PIC_INS_Avis2_CT14929.pdf. Accessed 2017 03 06.
30. Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. *Technology appraisal guidance*: National Institute for Health and Care Excellence; 2014: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321>. Accessed 2017 02 13.
31. Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma. *Technology appraisal guidance*: National Institute for Health and Care Excellence; 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396>. Accessed 2017 02 13.
32. Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. *Technology appraisal guidance*: National Institute for Health and Care Excellence; 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414>. Accessed 2017 02 13.
33. Centers for Medicare & Medicaid Services. National Coverage Determination (NCD). Unites State; 2016: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/indexes/ncd-by-chapter-and-section-index.aspx?bc=BAAAAAAAAAA&>. Accessed 2017 03 07.
34. Antineoplastics. Aetna; 2016: <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2016/ANEOPL/Antineoplastics.html>. Accessed 2017 02 13.
35. Mekinist (trametinib). Anthem; 2016: https://mediproviders.anthem.com/Clinical%20Pharmacy%20Policies/PHARM_ALL_Mekinist.pdf. Accessed 2017 03 05.
36. Tafinlar (Dabrafenib). Anthem; 2013: https://www11.anthem.com/provider/noapplication/f0/s0/t0/pw_e200663.pdf?na=pharminfo. Accessed 2017 03 11.
37. Cotellic (cobimetinib). Anthem; 2016: https://mediproviders.anthem.com/Clinical%20Pharmacy%20Policies/PHARM_ALL_Cotellic.pdf. Accessed 2017 03 07.
38. Cigna Drug and Biologic Coverage Policy. *Oncology Medications*: Cigna; 2017: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf. Accessed 2017 02 13.
39. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Drogas de Alto Costo en Melanoma Cutáneo. 2015: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000720cnt-60-drogas-de-alto-costo-para-melanoma-cutaneo.pdf> Accessed 2017 03 15.
40. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015: <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Accessed 2017 03 09.
41. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. 2016: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf. Accessed 2017 02 13.

42. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. Dec 2015;17(12):1030-1035.
43. Group ECO. ECOG Performance Status. 2017: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Accessed 2017 02 23.

ANEXO I: Ejemplo de Política de cobertura de dabrafenib, trametinib o cobimetinib para tratamiento de melanoma basado en la información relevada

Este ejemplo, basado en las indicaciones con consenso de cobertura, podría servir como insumo para la definición de una política por parte de los financiadores de los servicios de salud. Deberá tomarse en consideración que el ejemplo se ha confeccionado por completo a partir de las políticas de cobertura de países de altos ingresos ya que los países Latinoamericanos aún no han evaluado a dabrafenib, trametinib o cobimetinib para tratamiento de melanoma.

Indicaciones y criterios de auditoría

1. Dabrafenib. Tratamiento de pacientes con melanoma avanzado estadio III C o IV, que cumplan con los siguientes requisitos:

Presencia de mutación V600E del gen BRAF.

Pacientes con un puntaje menor a 2 en la escala ECOG (ver anexo II)

2. Trametinib. Tratamiento de pacientes con melanoma avanzado estadio III C o IV, que cumplan con los siguientes requisitos:

Presencia de mutación V600E o V600K del gen BRAF.

Pacientes con un puntaje menor a 2 en la escala ECOG.

3. Cobimetinib. Tratamiento de pacientes con melanoma avanzado estadio III C o IV, que cumplan con los siguientes requisitos:

Se administre en combinación con vemurafenib

Presencia de mutación V600E o V600K del gen BRAF.

Pacientes con un puntaje menor a 2 en la escala ECOG

Requisitos para evaluar su cobertura:

Para su autorización se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en oncología especificando fecha de diagnóstico y valoración de estado funcional según escala ECOG. También deberá detallar en el mismo los tratamientos realizados detallando dosis y duración del tratamiento (número de ciclos administrados). Se deberá adjuntar los resultados de anatomía patológica, estudio genético del gen BRAF y aquellos estudios que indiquen la presencia de metástasis a distancia o la irreseccabilidad del tumor. Duración de la cobertura: un año.

Para su renovación deberá presentarse resumen de historia clínica actualizado especificando valoración de estado funcional según escala ECOG actual, efectos adversos presentados y respuesta obtenida según criterios RECIST, respaldados por estudios de imágenes actualizados.

Modalidad de cobertura: A definir por el financiador.

Tipo de autorización: A definir por el financiador.

Características de los prestadores: No aplica.

ANEXO II

Escala del Estado Funcional del Grupo Cooperativo de Oncología de Estados Unidos (ECOG, del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*)⁴³

| GRADO | ESTADO FUNCIONAL ECOG |
|-------|--|
| 0 | Completamente activo, capaz de llevar a cabo todo el funcionamiento de pre-enfermedad sin restricción |
| 1 | Restringido en la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo ligero, por ejemplo, el trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina. |
| 2 | Ambulatorio y capaz del auto-cuidado, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo más prolongado que el 50% de las horas de vigilia |
| 3 | Sólo capaz de autocuidado en forma limitada; confinado a la cama o una silla más del 50% de las horas de vigilia. |
| 4 | Completamente dependiente; incapaz de cualquier actividad de autocuidado; totalmente confinado a la cama o una silla. |
| 5 | Muerte |