AETSA | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Síntesis de evidencia: medicamentos

Mayo 2016

Cobimetinib en el tratamiento del melanoma avanzado.

Eficacia y Seguridad

JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayuda a la tom
decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayu
la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clí
ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guía
práctica clínica ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emerge
guías de práctica clínica ayuda a la toma de decisionesevaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnolo

Cobimetinib en el tratamiento del melanoma avanzado.
Eficacia y seguridad.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

Fecha: Mayo 2016

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada 3
2. Descripción de la enfermedad..... 4
3. Tratamiento de referencia de la patología..... 5
4. Evaluación de la eficacia y seguridad……..7
    4.1. Metodología……..7
    4.2. Resultados de eficacia y seguridad……..8
    4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia……14
5. Puntos clave..... 17
6. Referencias 18
7. Anexos 20

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En diciembre de 2015, cobimetinib (Cotellic®) recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA) para el uso en combinación con vemurafenib en el tratamiento del melanoma irresecable o metastático en adultos con mutación BRAF V600 positiva[1].

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC	Cobimetinib. Cotellic®. L01.
Mecanismo de acción	Cobimetinib bloquea la proteína quinasa activada por el mitógeno (MAPK) al dirigirse a las quinasas MEK1 y MEK2, inhibiendo de este modo la señalización intracelular, disminuyendo la proliferación de células tumorales, y retrasando la aparición de resistencia en comparación con la monoterapia con inhibidor de BRAF (vemurafenib).
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Uso en combinación con vemurafenib en el tratamiento del melanoma irresecable o metastático en adultos con mutación BRAF V600 positiva. (EMA,10/12/2015)[1]
Posología recomendada	60 mg una vez al día durante 21 días, seguido de 7 días de descanso.
Vía de administración	Oral.
Presentación	Comprimidos recubiertos 20 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Roche Registration Ltd.

2. Descripción de la enfermedad

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y menos frecuentemente (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina y meninges. El melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable de 80 % de las muertes por este tipo de tumores[2].

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España es del orden de 5,2 por cada 100.000 habitantes/año. Es más común en las mujeres (57,2 %), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres[2]. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades[3].

Cerca de un 15 % de los pacientes con melanoma desarrollan estadio avanzado de la enfermedad[4]. Y, aproximadamente un 50 % de los melanomas metastáticos presentan mutación BRAF V600, lo que implica la activación de vía MAPK[5].

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia (interleukina-2 - IL-2 e interferón alfa) o quimioterapia (dacarbazina, temozolomida, fotemustina, platinos y taxanos o la combinación de estos). Posteriormente se han autorizado nuevos medicamentos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastático. Entre los que se encuentra la inmunoterapia: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y la terapia dirigida: vemurafenib y dabrafenib (estos dos últimos para pacientes que presenten mutación BRAF V600 positiva), así como trametinib asociado a dabrafenib (también para pacientes que presenten mutación BRAF V600 positiva). Cobimetinib ha sido autorizado recientemente, con fecha de diciembre 2015, por la EMA para el uso en combinación con vemurafenib en el tratamiento del melanoma irresecable o metastático en adultos con mutación BRAF V600 positiva[1]. Actualmente la elección de la terapia de primera línea depende de factores como las mutaciones en la ruta MAPK (BRAF V600), el *tempo* de la enfermedad y la presencia de sintomatología relacionada con el cáncer[6].

Se realizó una búsqueda (13 de octubre de 2015) de guías de práctica clínica de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)* y en las páginas *webs* de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, europea, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el melanoma avanzado o metastático en cada una de las guías localizadas:

- **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma, 2013[7].** Recomienda como primera línea de tratamiento en pacientes con la mutación BRAF positiva: ensayos clínicos, vemurafenib, ipilimumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel. Y en pacientes con la mutación BRAF negativa: ensayos clínicos, ipilimumab, terapia dirigida basada en el estado mutacional del tumor y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel. Para la segunda línea recomiendan: ensayos clínicos, tratamiento con un agente distinto al utilizado en la primera línea e ipilimumab (si el paciente recibió vemurafenib como primera línea).

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2015**[8]. Contempla como tratamiento tanto para la primera como para la segunda línea en pacientes con la mutación BRAF negativa: pembrolizumab (2A), nivolumab (1), ipilimumab (1), altas dosis de IL-2 (2A), agentes citotóxicos (dacarbazina, temozolamida, paclitaxel, paclitaxel-albúmina o carboplatino/paclitaxel) (2A), imatinib para tumores con mutaciones activas c-KIT (2A) y bioquimioterapia (2B). Para pacientes con mutación BRAF positiva, tanto en la primera como en la segunda línea, además de los indicados anteriormente: dabrafenib+trametinib (1), dabrafenib (1) y vemurafenib (1).

- **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015[9].** Opciones de primera y segunda línea incluyen

anticuerpos anti-PD1 (pembrolizumab y nivolumab) e ipilimumab para todos los pacientes, y combinaciones de inhibidores BRAF/MEK para pacientes con mutación BRAF (IIB). Si no están disponibles los nuevos fármacos puede emplearse dacarbazina o temozolamida (IIC).

- **NICE Guideline. Melanoma: assessment and Management, 2015**[10]**.** Recomienda ipilimumab para todos los pacientes y vemurafenib/dabrafenib en pacientes con mutación BRAF V600. Respecto a la quimioterapia, si la inmunoterapia o la terapia dirigida no son adecuadas propone dacarbazina, y en pacientes previamente tratados con dacarbazina no recomienda ofrecer quimioterapia, excepto en el contexto de un ensayo clínico.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Se realizó una búsqueda (13 de octubre de 2015) en las siguientes bases de datos para los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library,* las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y MEDLINE* (a través de *Pubmed)*. Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para la localización del EPAR en el caso de que ya estuviera publicado) y la *Food and Drug Administration* (FDA) (en su defecto) y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH).

La selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados fue realizada por dos evaluadores.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[11].

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) *(**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcomes, Study **D**esign).*

Población	Pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastático) con mutación BRAF V600 positiva.
Intervención	Cobimetinib-vemurafenib.
Comparador (es) más apropiado (s)	• Vemurafenib • Dabrafenib • Dabrafenib-trametinib • Nivolumab • Pembrolizumab • Ipilimumab
Resultados de eficacia	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Tasa de respuesta • Tasa de control de la enfermedad • Tiempo hasta la respuesta • Duración de la respuesta
Resultados de seguridad	• Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 33 artículos (dos en *The Cochrane Library*, uno en CRD y 30 en MEDLINE). Sólo uno de ellos cumplió los criterios de inclusión (ECA pivotal)[12].

Se identificaron los siguientes informes de evaluación de tecnologías sanitarias:

- NICE está llevando a cabo el siguiente proyecto:

- "*Cobimetinib with vemurafenib for treating advanced, unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma",* cuya publicación se prevé para junio de 2016[13].

- *Horizon Scanning in Oncology. Vemurafenib and cobimetinib for previously untreated BRAFV600-mutation positive, unresectable, locally advanced or metastatic melanoma – first line*[14]*.* Se concluye que cobimetinib tiene impacto en la reducción de la morbi-mortalidad, implicando un incremento de costes. También se identifican áreas de incertidumbre.

Este documento no se incluye en el presente informe por no contener información completa sobre cobimetinib. Su publicación es anterior a la del ECA pivotal y a la del EPAR.

No se han localizado informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen cobimetinib en la indicación señalada anteriormente.

Por tanto para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los resultados del ECA pivotal[12] así como los datos de actualización del mismo disponibles en el EPAR[1]. En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4 y figura 1). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

ECA pivotal (Larkin J *et al*. 2014)[1,12]

Tabla 3. Características del ECA pivotal.

Estudio	CoBRIM. NCT01689519.
Diseño	Fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego. Los pacientes fueron estratificados en función del estadio de la enfermedad (*American Joint Committee in Cancer*) y la región geográfica.
Duración	Enero 2013-Enero 2014.
Hipótesis	Se espera un incremento en la SLP, de 6 meses en los pacientes con vemurafenib-placebo a 11 meses en los pacientes con vemurafenib-cobimetinib.
Grupo tratamiento	Vemurafenib (960 mg dos veces al día) durante 28 días y cobimetinib (60 mg una vez al día) durante 21 días, seguido de siete días de descanso. Se administró hasta la retirada del consentimiento informado, la aparición de eventos adversos inaceptables o progresión de la enfermedad.

Grupo control	Vemurafenib (960 mg dos veces al día) durante 28 días y placebo durante 21 días, seguido de 7 días de descanso. Se administró hasta la retirada del consentimiento informado, la aparición de eventos adversos inaceptables o progresión de la enfermedad. *NOTA: No se permitió la continuación del tratamiento o el cruce tras progresión.*
Variables evaluadas	Variable principal: - Supervivencia libre de progresión (SLP) valorada por el investigador en base a los criterios RECIST v1.1 Variables secundarias: - Supervivencia global (SG) - Tasa objetiva de respuesta - Duración de la respuesta - SLP, valorada por un revisor independiente - Eventos adversos
Descripción del análisis	Todos los análisis de eficacia se llevaron a cabo en la población por intención de tratar. Y el de seguridad, en todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del fármaco en estudio. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la SLP y la SG y una prueba long-rank estratificada para todas las comparaciones. Se estimó que 206 eventos de progresión proporcionarían al estudio una potencia del 95 % para detectar un HR para muerte o progresión de la enfermedad del 0,55, con un nivel alfa de 0,05 (mejora de mediana de SLP de 6 meses en grupo placebo a 11 meses en grupo tratamiento). Se planificaron dos análisis intermedios para la SG, el primero en el momento del análisis final de la SLP y el segundo para la SG cuando se produjeron 256 muertes. El análisis final para la SG se llevaría a cabo cuando ocurrieran 385 muertes, pero en una enmienda del protocolo se ajustó a 250 muertes (mejora de mediana de SG de 15 meses en grupo placebo a 21,4 meses en grupo tratamiento). El corte para el análisis intermedio primario de la SG se llevó a cabo en mayo de 2014 (fecha de corte del análisis principal). En enero de 2015 se realizó una actualización de los resultados.
Criterios de Inclusión	Pacientes ≥ 18 años, diagnóstico histológico confirmado de melanoma irresecable estadío IIIc ó IV con mutación BRAF V600 (detectada con el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa real), enfermedad medible (en base a los criterios RECIST v1.1), ECOG 0-1 y adecuada función hematológica, hepática, renal y cardíaca. Se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas si tenían historia de al menos tres semanas de enfermedad estable.
Criterios de Exclusión	Tratamiento previo con un inhibidor MEK o RAF, radioterapia paliativa en los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento, cirugía mayor o daño traumático en los 14 días anteriores a la primera dosis del tratamiento, otro cáncer activo, glaucoma no controlado, colesterol sérico, hipertrigliceridemia o hiperglucemia ≥ 2, historia de disfunción cardíaca importante, lesiones activas del SNC, enfermedad sistémica no controlada o historia de mala absorción.
Características basales	Edad, mediana en años: 55 *vs.* 56 Sexo masculino, n (%): 140 (56) *vs.* 146 (59)

(vemurafenib-placebo *vs.* Vemurafenib-cobimetinib)	Estadío ECOG, n/n total (%): - 0: 164/244 (67) *vs.* 184/243 (76) - 1: 80/244 (33) *vs.* 58/243 (24) - 2: 0/244 *vs.* 1/243 (<1) Estadío metastático, n (%): - IIIc irresecable: 13 (5) *vs.* 21(9) - M1a: 40 (16) *vs*. 40 (16) - M1b: 42 (17) *vs*. 40 (16) - M1c: 153 (62) *vs.* 146 (59) LDH elevado, n/n total (%): 104/242 (43) *vs.* 112/242 (46) Historia de metástasis cerebrales, n (%): 2 (1) *vs.* 1 (<1) Genotipo de la mutación BRAF, n (%): - V600E: 174 (70) *vs.* 170 (69) - V600K: 32 (13) *vs.* 24 (10) - No evaluable: 42 (17) *vs.* 53 (21)
Seguimiento del tratamiento	La media de seguimiento en el análisis primario (mayo 2014) de los pacientes fue de 7,3 meses (rango: 0,5-16,5). En la actualización de los datos de enero de 2015 fue de 14,2 meses. Un total de 493 pacientes (> 99 %) recibieron al menos una dosis del fármaco y fueron incluidos en la población de seguridad.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal.

	Vemurafenib-Placebo (n=248)	Vemurafenib-Cobimetinib (n=247)	HR (IC 95 %)
Variable principal:			
SLP valorada por el investigador, mediana en meses (IC 95 %)*	7,2 (5,55-7,49)	12,25 (9,46-13,37)	0,57 (0,46-0,79)
Variables secundarias:			
SLP valorada por un revisor independiente, mediana en meses (IC 95 %)**	6,0 (5,6-7,5)	11,3 (8,5-NA)	0,60 (0,45-0,79) p<0,001
Mejor respuesta, n (%)*: - RC, n (%) - RP, n (%) - EE, n (%) - PE, n (%) - Ni RC ni RP, n (%) - No evaluable	 26 (10,5) 98 (39,5) 92 (37,1) 25 (10,1) 1 (0,4) 6 (2,4)	 39 (15,8) 133 (53,8) 44 (17,8) 19 (7,7) 12 (4,9)	
RC o RP, % (IC 95 %)*	50 (43,61-56,39)	69,6 (63,49-75,31)	Diferencia absoluta, % (IC 95 %) 19,64 (10,95-28,32)

Duración mediana de la respuesta, meses (IC 95 %)**	7,29 (5,78- NA)	NA (9,30- NA)	
SG, mediana en meses (IC 95 %)*	17,02 (15,01-NA)	NA (20,73-NA)	0,65 (0,49-0,87)

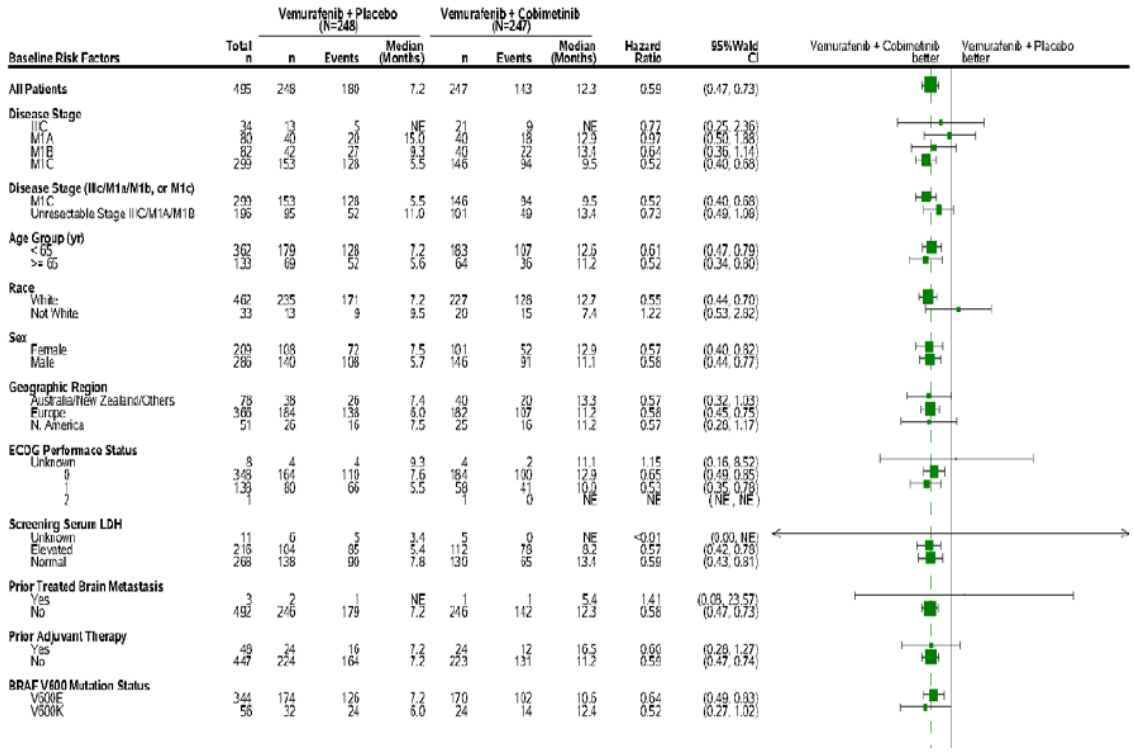
* Corte enero 2015[1].
** Corte mayo 2014.

n: número de pacientes, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, NA: no alcanzado, SLP: supervivencia libre de progresión, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad, SG: supervivencia global.

NOTA: Los resultados del corte 2014 y el corte 2015 son consistentes entre sí.

En el análisis de subgrupos para SLP se observa en la mayoría de los casos mejores resultados para los pacientes en tratamiento con la combinación. En relación a los subgrupos en los que se estratificaron los pacientes, en función del estadio de la enfermedad (*American Joint Committee in Cancer*) y la región geográfica, se observan diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación, para pacientes con estadio M1C y pacientes europeos.

Figura 1. Análisis de SLP por subgrupos del ECA pivotal.



Fuente: EPAR (corte 2015).

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

	Vemurafenib-Placebo (n=239)				Vemurafenib-Cobimetinib (n=254)			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Cualquier evento adverso, n (%)	21 (9)	70 (29)	117 (49)	22 (9)	19 (7)	66 (26)	125 (49)	34 (13)
Eventos adversos más frecuentes, n (%)								
-Diarrea	51 (21)	16 (7)	0	0	99 (39)	29 (11)	16 (6)	0
-Náusea	43 (18)	12 (5)	2 (1)	0	75 (30)	22 (9)	2 (1)	0
-Vómito	21 (9)	6 (3)	2 (1)	0	41 (16)	10 (4)	3 (1)	0
-Rash	46 (19)	27 (11)	12 (5)	0	55 (22)	29 (11)	13 (5)	2 (1)
-Reacción de fotosensibilidad	25 (10)	12 (5)	0	0	48 (19)	18 (7)	6 (2)	0
-Hiperqueratosis	49 (21)	14 (6)	5 (2)	0	23 (9)	3 (1)	0	0
-Fatiga	42 (18)	24 (10)	7 (3)	0	48 (19)	24 (9)	9 (4)	0
-Pirexia	43 (18)	10 (4)	0	0	49 (19)	13 (5)	4 (2)	0
-Artralgia	53 (22)	31 (13)	12 (5)	0	54 (21)	23 (9)	6 (2)	0
-Alopecia	55 (23)	14 (6)	1 (<1)	0	33 (13)	1 (<1)	1 (<1)	0
-Aumento ALT	17 (7)	11 (5)	14 (6)	1 (<1)	16 (6)	28 (11)	28 (11)	1 (<1)
-Aumento AST	15 (6)	10 (4)	4 (2)	1 (<1)	17 (7)	21 (8)	21 (8)	0
-Aumento CK	6 (3)	1 (<1)	0	0	23 (9)	17(7)	17 (7)	9 (4)

n: número de pacientes, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinina quinasa.

La combinación vemurafenib-cobimetinib se asoció a una mayor frecuencia de determinados eventos adversos, incluyendo retinopatía serosa central, eventos adversos gastrointestinales (diarrea, náusea y vómito), fotosensibilidad, aumento de los niveles de las aminotransferasas y de la creatinina quinasa, siendo la mayoría de ellos de grado 1-2.

Se observaron tasas similares de eventos adversos grado 3 (49 %) y, eventos adversos grado 4 sustancialmente menores en ambos grupos (9 % en el grupo control y 13 % en el grupo combinación).

La incidencia de eventos adversos tóxicos que llevaron a suspensión del tratamiento fue similar en ambos grupos (12 % en el grupo control y 13 % en el grupo combinación).

Se produjeron seis muertes atribuidas a los eventos adversos en el grupo combinación y tres en el grupo control.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo bajo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

Otros datos del EPAR [1]

El estado global de salud y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), la gravedad de los síntomas y la interferencia de los mismos en la funcionalidad del paciente se midieron a través del cuestionario EORTC QLQ-C30.

La tasa de cumplimentación fue consistente entre los ciclos para ambos brazos de tratamiento (≥ 88 %).

Para el estado global de salud, así como para la mayoría de las escalas funcionales y sintomáticas, la diferencia en la proporción de respondedores fue pequeña, indicando la similitud entre ambos brazos para HRQoL.

Las mayores diferencias se dieron para el insomnio y las funciones sociales, y en menor medida, para el dolor y la fatiga; en todos los casos a favor del grupo vemurafenib-cobimetinib.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

La población incluida en el ensayo pivotal es representativa de los pacientes susceptibles a tratamiento en la práctica clínica diaria.

Respecto al comparador, se emplea una de las mejores alternativas terapéuticas disponibles (vemurafenib). No obstante sería deseable disponer de ensayos comparativos directos con la combinación dabrafenib-trametinib.

La variable principal, supervivencia libre de progresión, es potente, aunque es preferible la SG, ya que la SLP es una variable subrogada de la misma. Es importante señalar que los datos que se presentan de SG son aún inmaduros, ya que no se ha alcanzado aún la SG mediana para el grupo combinación.

El análisis de subgrupos para la variable SLP, pone de manifiesto que se mantiene la tendencia en la superioridad del grupo combinación en la mayoría de los casos.

Respecto a la validez interna, la calidad del ensayo es buena, viniendo determinado el riesgo de sesgo fundamentalmente por la presencia de resultados aún incompletos.

En cuanto a la validez externa, los efectos observados en los estudios pueden reflejar los resultados esperados cuando esta intervención se aplique a la población de interés, y es, por tanto, aceptable.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irresecable estadío IIIc ó IV con mutación BRAF V600. Se excluyeron aquellos pacientes que había recibido tratamiento previo con terapia sistémica (incluyendo inhibidores BRAF o MEK). Los pacientes con metástasis cerebrales eran candidatos a inclusión si habían sido tratados y presentaban enfermedad estable durante al menos 3 semanas.
Intervención	La dosis y la posología (vemurafenib 960 mg dos veces al día y cobimetinib 60 mg una vez al día) empleada es la autorizada en ficha técnica.
Comparadores	Se utilizó vemurafenib a la dosis aprobada en ficha técnica (960 mg dos veces al día), éste se considera un comparador adecuado. Aunque no hay ECA de comparación directa con dabrafenib-trametinib, que sería lo idóneo. Ni hay ECA de comparación directa con la inmunoterapia.
Resultados	Los resultados medidos hasta el momento y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes. Aunque aún hay resultados incompletos de SG.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

Tabla 7. Perfil y *gaps* de evidencia.

<table>
<tr><th colspan="6">Perfil de evidencia del fármaco</th></tr>
<tr><td colspan="6">Justificación para el uso del fármaco:
Cobimetinib es un fármaco que se ha aprobado para su uso en combinación con vemurafenib para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastático) con mutación BRAF V600 en adultos. Para esta indicación existen algunas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar cobimetinib es una mejoría del perfil de eficacia.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Indicación del fármaco:
Tratamiento en combinación con vemurafenib del melanoma avanzado (irresecable o metastático) con mutación BRAF V600 en adultos.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Población
Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irresecable estadío IIIc ó IV y mutación BRAF V600.</td><td colspan="2">Intervención
Vemurafenib 960 mg dos veces al día y cobimetinib 60 mg una vez al día durante 21 días, seguido de 7 días de descanso.</td><td colspan="2">Comparador/es
- Vemurafenib 960 mg dos veces al día.
- Dabrafenib 150 mg dos veces al día.
- Dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día.
- Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.
- Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas.
- Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Diseños de los estudios:
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotales</td></tr>
<tr><td>Variable Resultado - 1</td><td>Variable Resultado-2</td><td>Variable Resultado - 3</td><td>Variable Resultado - 4</td><td>Variable Resultado-5</td><td>Variable Resultado- 6</td></tr>
<tr><td>Supervivencia global (SG)</td><td>Supervivencia libre de progresión (SLP)</td><td>Tasa de respuesta</td><td>Calidad de vida</td><td>Eventos adversos</td><td>Eventos adversos graves</td></tr>
<tr><th colspan="6">Gaps de evidencia</th></tr>
<tr><td colspan="6">Resultados de la evaluación</td></tr>
<tr><td>Variable Resultado - 1</td><td>Variable Resultado-2</td><td>Variable Resultado- 3</td><td>Variable Resultado - 4</td><td>Variable Resultado - 5</td><td>Variable Resultado- 6</td></tr>
<tr><td>1 ECA

vemurafenib-cobimetinib vs. vemurafenib-placebo

HR (IC 95%):</td><td>1 ECA

vemurafenib-cobimetinib vs. vemurafenib-placebo

HR (IC 95%)

0,57 (0,46-0,79)</td><td>1 ECA

vemurafenib-cobimetinib vs. vemurafenib-placebo

RC o RP, diferencia absoluta en % (IC 95 %):</td><td>---</td><td>1 ECA

vemurafenib-placebo vs. vemurafenib-cobimetinib

Grado 1, n (%):

21 (9) vs. 19 (7)</td><td>1 ECA

vemurafenib-placebo vs. vemurafenib-cobimetinib

Grado 3, n (%):

117 (49) vs. 125 (49)</td></tr>
</table>

0,65 (0,49-0,89) (Nivel de evidencia 1+)	(Nivel de evidencia 1+)	19,64 (10,95-28,32) (Nivel de evidencia 1+)		Grado 2, n (%): 70 (29) *vs.* 66 (26) (Nivel de evidencia 1+)	Grado 4, n (%): 22 (9) *vs.* 34 (13) (Nivel de evidencia 1+)

5. Puntos clave

En pacientes adultos con melanoma avanzado o metastásico con mutación BRAF V600, cobimetinib asociado a vemurafenib ha demostrado una mayor eficacia frente a vemurafenib para la variable principal SLP. Los datos de SG están aún inmaduros, aunque en el análisis actualizado ponen de manifiesto las diferencias entre ambos regímenes (nivel de evidencia 1 +).

En el análisis de SLP de subrupos pre-especificados (estadio de la enfermedad y región geográfica) se mantiene la tendencia en la superioridad del grupo combinación.

Respecto a la seguridad, la combinación vemurafenib-cobimetinib, con respecto a la monoterapia con vemurafenib, se asoció a una mayor frecuencia de determinados eventos adversos, incluyendo retinopatía serosa central, eventos adversos gastrointestinales (diarrea, náusea y vómito), fotosensibilidad, aumento de los niveles de las aminotransferasas y de la creatinina quinasa, siendo la mayoría de ellos de grado 1-2. Se observaron tasas similares de eventos adversos grado 3 para ambos grupos de tratamiento.

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)[15] (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Cotellic® (cobimetinib) [Internet]. Londres: EMA. 24/09/2015 [citado 14 dic 2015]. Cotellic EMEA/H/C/003960/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/003960/WC500198565.pdf

2. Martínez Jáñez N. Melanoma [Internet]. Madrid: SEOM; 2015. [citado 09 oct 2015].URL: http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma

3. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. Melanoma Res.2012;22(6):454-9.

4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, ParkinDM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and MortalityWorldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency forResearch on Cancer; 2013. [citado 09 oct 2015]. URL: http://globocan.iarc.fr

5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. NEngl J Med 2005;353(20):2135-47.

6. NIHR HSC. Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma [Internet]. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2012 [citado 09 oct 2015]. URL: http://www.akdae.de/Stellungnahmen/HSC/Nivolumab/HSO-50.pdf

7. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stageIII or metastatic cutaneous melanoma [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControlAlberta; 2013. 13 p. (Clinical practice guideline; no. CU-012). [citado 13 oct 2015] URL:http://www.guideline.gov/content.aspxid=47851&search=systemic+therapy+for+unresectable

8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Versión 3. 2015 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2015 [citado 13 oct 2015]. URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

9. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, on behalf of theESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines fordiagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v126-132.

10. National Collaborating Centre for Cancer. Melanoma: assessment and management. [Internet] Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); jul 2015 [citado 13 oct 2015]. 59 p.(NICE guideline; no. 14). https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853

11. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: http://www.cochrane-handbook.or

12. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1867-76.

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Melanoma (BRAF V600, mutation positive, unresectable, metastatic)- dabrafenib and trametinib [ID661] [Internet]. Londres: NICE; oct 2015 [citado 09 nov 2015]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag365

14. NIHR HSC. Vemurafenib and cobimetinib for previously untreated BRAF V600-mutation positive, unresectable, locally advanced or metastatic melanoma – first line [Internet]. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2014 [13 oct 2015] URL: http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/vemurafenib-and-cobimetinib-for-previously-untreated-brafv600-mutation-positive-unresectable-locally-advanced-or-metastatic-melanoma-first-line/

15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations; 2011 [citado 08 jul 2015]. URL: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[11]

Dominios	**Referencia:** Larkin *et al*. 2014[12]
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo poco claro
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones[11].	

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN[15].

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.