

Trametinib 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.....	19
5. Puntos clave.....	22
6. Referencias.....	23
7. Anexos.....	26

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

Trametinib (Mekinist®) recibió la autorización de la European Medicine Agency (EMA) para el tratamiento, en monoterapia (julio de 2014) o en combinación con dabrafenib (noviembre de 2015), de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600^{1,2}.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC	Trametinib. Mekinist®. L01XE25.
Mecanismo de acción	Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad quinasa, de las quinasas MEK1 y MEK2.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento en monoterapia o en combinación con dabrafenib de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600. (EMA, 09/07/2014) ¹ (EMA, 04/11/2015) ² .
Posología recomendada	2 mg una vez al día.
Vía de administración	Oral.
Presentación	Comprimidos recubiertos de 0,5 mg y 2 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Novartis Europharm 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 tumores³.

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 hombres³. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades⁴.

Cerca de un 15 % de los pacientes con melanoma desarrollan estadio avanzado de la enfermedad⁵. Y, aproximadamente un 50 % de los melanomas metastáticos presentan mutación BRAF V600, lo que implica la activación de la vía de las MAP quinasas⁶.

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: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, vemurafenib y dabrafenib (estos dos últimos para pacientes que presenten mutación BRAF V600 positiva). Trametinib ha sido autorizado recientemente por la EMA, para el tratamiento en monoterapia o en combinación con dabrafenib de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastático con mutación BRAF V600^{1,2}. 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 cáncer⁷.

Se realizó una búsqueda (6 de noviembre 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, 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, 2013⁸.** 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, 2016⁹.** Contempla como tratamiento de primera línea en pacientes tanto con mutación BRAF positiva como negativa: inmunoterapia con pembrolizumab (2A), nivolumab (1) y nivolumab/ipilimumab (2A); así como ensayos clínicos. Además, en el caso de mutación BRAF V600 positiva, se contempla preferentemente el uso de dabrafenib/trametinib (1) y también vemurafenib (1) o dabrafenib (1). En segunda línea, en pacientes tanto con mutación BRAF positiva como negativa incluye: pembrolizumab (2A), nivolumab (2A), nivolumab/ipilimumab (2A), ipilimumab (1), altas dosis de IL-2 (2A), bioquimioterapia (2B), agentes citotóxicos (2A), imatinib en el caso de tumores con mutaciones activadas C-KIT (2A) y ensayos clínicos (2A). Además, para pacientes con mutación BRAF V600 positiva, se contempla preferentemente el uso de dabrafenib/trametinib (2A) y también vemurafenib (2A) o dabrafenib (2A).

- **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015¹⁰.** 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, 2015¹¹.** 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

Metodología

Se realizó una búsqueda (10 de noviembre 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 Cochrane¹².

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)
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastático) con mutación BRAF V600 positiva.
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Trametinib-Dabrafenib*
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib • Dabrafenib • Cobimetinib-vemurafenib • Nivolumab • Pembrolizumab • Ipilimumab
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y

	ensayos clínicos pivotaes [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].
* No se valora en este informe la eficacia de trametinib en monoterapia, dado que, pese a disponer de dicha indicación, en el EPAR se indica: - Aunque no se dispone de comparaciones directas con inhibidores de BRAF, analizando los estudios se observa que muestra una eficacia similar en términos de SG y SLP, pero tasas de respuesta menores. - Además, trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF.	

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 175 artículos (13 en *The Cochrane Library*, 3 en CRD y 159 en MEDLINE). Seis documentos cumplieron los criterios de inclusión: un metanálisis¹³, tres artículos con los resultados del ECA pivotal COMBI-D¹⁴⁻¹⁶ y dos artículos con los resultados del ECA pivotal COMBI-V^{17,18}.

Se identificaron los siguientes informes de evaluación de tecnologías sanitarias:

- NICE está llevando a cabo el siguiente proyecto: “*Dabrafenib and trametinib for treating advanced unresectable or metastatic BRAFV600 mutation-positive melanoma*” cuya publicación se prevé para agosto de 2016¹⁹.
- La CADTH ha realizado el informe: “*Pan Canadian Oncology Drug Review: Taniflar & Mekinist in combo for Metastatic Melanoma*”²⁰.

Conclusión del informe: Recomienda el uso de trametinib-dabrafenib en pacientes con melanoma irresecable o metastático con mutación BRAF V600 positiva, condicionado a que el coste-efectividad del fármaco se mejore hasta un nivel aceptable. No se detalla en el presente informe por no contener toda la información necesaria de los distintos estudios a valorar.

- Horizon Scanning in Oncology: “*Trametinib in combination with dabrafenib for V600 BRAF positive advanced malignant melanoma-first line*”²¹.

Se concluye que el uso de la asociación trametinib-dabrafenib tiene impacto en la reducción de la morbi-mortalidad, implicando un incremento de costes. No se incluye en el presente informe por ser una publicación anterior a la del EPAR y a la de los ECA pivotaes.

Por tanto, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación:

- Un breve resumen del metanálisis.
- Del ECA pivotal COMBI-D: características (tabla 3), resultados de eficacia (tabla 4, figuras 1 y 2) y resultados de seguridad (tabla 5).
- Del ECA pivotal COMBI-V: características (tabla 6), resultados de eficacia (tabla 7, figuras 3 y 4) y resultados de seguridad (tabla 8).

Metanálisis: Abdel-Rahman O et al ¹³

El objetivo del metanálisis fue evaluar la eficacia y seguridad de la estrategia de combinación de los inhibidores del vía MAP de las quinasas frente a la monoterapia con un inhibidor BRAF en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF positiva.

Para ello se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed/Medline, Cochrane Library y Google scholar (agosto 2015). Se incluyeron todos aquellos estudios que evaluaron la monoterapia con inhibidor BRAF frente a la combinación de inhibidores MEK y BRAF en pacientes adultos con melanoma avanzado con mutación BRAF positiva.

Se incluyeron para el análisis final un total de cuatro artículos, tres de ellos para la combinación de trametinib/dabrafenib frente a dabrafenib o vemurafenib, y uno para la combinación cobimetinib/vemurafenib frente a vemurafenib.

El metanálisis pone de manifiesto como la combinación de inhibidores MEK/BRAF se asocia a mayores tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global que la monoterapia con un inhibidor BRAF. Sin embargo, implica un mayor riesgo de determinados eventos adversos.

ECA pivotal MEK1153306 (COMBI-D) ^{1,2,14-16}

Tabla 3. Características del ECA pivotal COMBI-D.

Estudio	MEK1153306 (COMBI-D).
Diseño	Fase III, aleatorizado, controlado y doble ciego. Los pacientes se estratificaron de acuerdo a los niveles basales de lactato deshidrogenasa y el genotipo BRAF.
Duración	Inicio en mayo 2012. Fecha estimada para tener todos los datos: enero 2018.
Hipótesis	El estudio se diseñó inicialmente con un poder de más del 90 % para detectar una reducción del 41 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (<i>hazard ratio</i> 0,59) en el grupo dabrafenib-trametinib en comparación con el grupo dabrafenib, con una tasa de error tipo 1 de 0,025.
Grupo tratamiento	Dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg una vez al día). <i>NOTA: Se permitió el tratamiento tras progresión pero no el cruce de brazo.</i>
Grupo control	Dabrafenib (150 mg dos veces al día) y placebo. <i>NOTA: Se permitió el tratamiento tras progresión pero no el cruce de brazo.</i>
Variables evaluadas	<u>Variable principal:</u> - Supervivencia libre de progresión (SLP) valorada por el investigador. <u>Variables secundarias:</u> - Supervivencia global (SG). - Tasa de respuesta. - Duración de la respuesta.

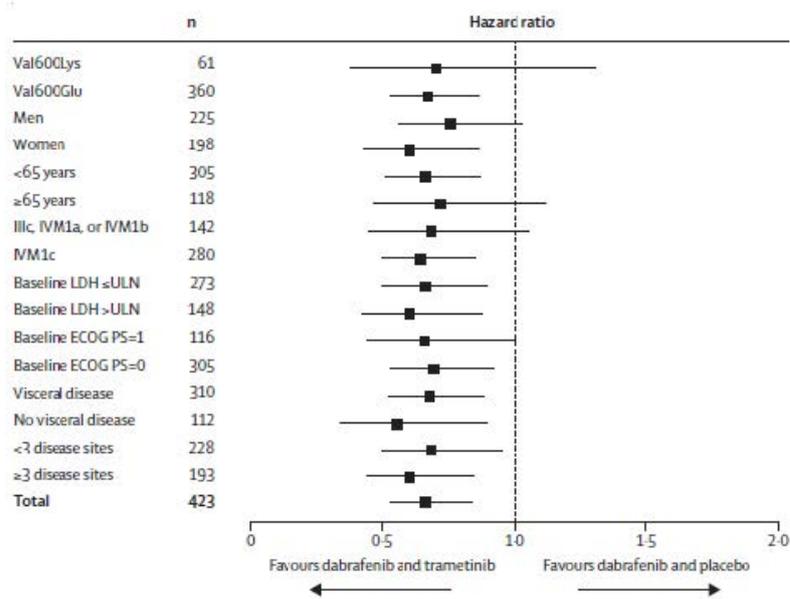
	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos. - Farmacocinética.
Descripción del análisis	<p>Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la SLP y la SG y la prueba de long-rank estratificada para las comparaciones de tratamiento.</p> <p>El análisis final de la SG se realizó cuando el 70 % de la población por intención de tratar había muerto o habían sufrido pérdida del seguimiento.</p> <p>El análisis de eficacia se llevó 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.</p>
Criterios de Inclusión	<p>Adultos de al menos 18 años de edad con diagnóstico confirmado de melanoma irreseccable estadio IIIc o metastático estadio IV, con mutaciones BRAF V600E o V600K (determinadas con el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa real).</p> <p>Los pacientes con metástasis cerebrales eran candidatos a inclusión si habían sido tratados y presentaban enfermedad estable durante al menos 12 semanas.</p>
Criterios de Exclusión	<p>Tratamiento previo con terapia sistémica (incluyendo inhibidores BRAF o MEK).</p>
Características basales (dabrafenib-trametinib vs. dabrafenib)	<p>Edad, mediana en años: 55 vs. 56,5</p> <p>Hombres, n (%): 111 (53) vs. 114 (54)</p> <p>Inmunoterapia previa, n/n total (%): 56/210 (27) vs. 61/211 (29)</p> <p>ECOG, n/n total (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0: 155/210 (74) vs. 150/211 (71) - 1: 55/210 (26) vs. 61/211 (29) <p>Mutación BRAF, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - V600E: 179 (85) vs. 181 (85) - V600K: 32 (15) vs. 30 (14) <p>Estadio del tumor, n (%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVM1c: 142 (67) vs. 138 (65) - IIIc, IVM1a o IVM1b: 69 (33) vs. 73 (34) <p>Niveles de lactato deshidrogenasa, n/n total (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ ULN: 77/210 (37) vs. 71/211 (34) - ≤ ULN: 133/210 (63) vs. 140/211 (66)
Seguimiento del tratamiento	<p>La mediana de seguimiento final (enero 2015) fue de 20 meses (rango 0-30) para el grupo dabrafenib-trametinib y, de 16 meses (rango 0-32) para el grupo dabrafenib.</p> <p>En el momento del corte final de los datos (enero 2015), el 44 % de los pacientes del grupo combinación y el 36 % del grupo monoterapia seguían con el tratamiento.</p> <p>Tras progresión, un número similar en ambos brazos continuó con el tratamiento (29 vs. 31 %). Menos pacientes en el grupo dabrafenib-trametinib que en el grupo dabrafenib recibieron segunda línea de tratamiento (33 % vs. 51 %), y en ambos casos, fue ipilimumab el más común.</p>

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal COMBI-D.

	Dabrafenib-trametinib (n=211)	Dabrafenib (n=212)	HR (IC 95%)
Variable principal			
SLP, mediana en meses (IC 95 %)	11 (8-13,9)	8,8 (5,9-9,3)	0,67 (0,53-0,84) p=0,0004
Variabes secundarias			
- SG, mediana en meses (IC 95 %)	25,1 (19,2-NA)	18,7 (15,2-23,7)	0,71 (0,55-0,92) p=0,0107
- SG estimada al año, % (IC 95 %)	73,5 (66,8-79,0)	67,7 (60,8-73,5)	
- SG estimada a los dos años, % (IC 95 %)	51,4 (44,1-58,2)	42,1 (35,2-48,8)	
	Dabrafenib-trametinib (n=211)	Dabrafenib (n=212)	Diferencia absoluta, % (IC 95 %)
- Tasa de respuesta global (RC+RP), n (%)	144 (69)	112 (53)	15 (6,0-24,5) p=0,0014
- RC, n (%)	33 (16)	28 (13)	
- RP, n (%)	111 (53)	84 (40)	
- EE, n (%)	50 (24)	66 (31)	
- PE, n (%)	13 (6)	19 (9)	
- No evaluable, n (%)	3 (1)	13 (6)	
Duración de la respuesta, mediana en meses (IC 95 %)	12,9 (9,4-19,5)	10,6 (9,1-13,8)	
n=número de pacientes, HR: <i>hazard ratio</i> , IC: intervalo de confianza, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad, NA: no alcanzado. NOTA: Los resultados de eficacia que se muestran en la tabla corresponden con la fecha de corte del 12 de enero de 2015 (última actualización).			

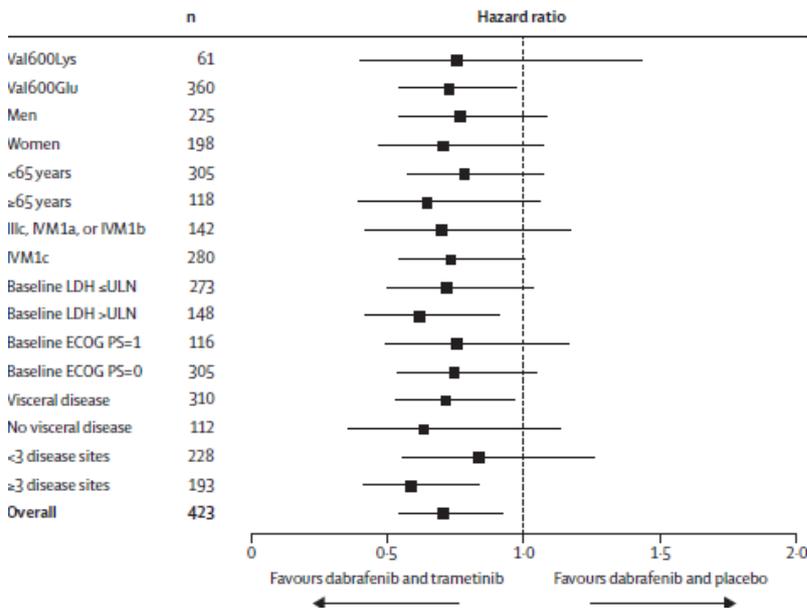
En el análisis de subgrupos se observa, en la mayoría de los casos, tanto para SLP como para SG mejores resultados para los pacientes en tratamiento con la combinación.

Figura 1. Análisis de subgrupos para la SLP en el ECA pivotal COMBI-D.



Fuente: Long GV *et al.* 2015.

Figura 2. Análisis de subgrupos para la SG en el ECA pivotal COMBI-D.



Fuente: Long GV *et al.* 2015.

Respecto a la calidad de vida, evaluada con el cuestionario EORTC-QLQ-C30, para la dimensión del estado de salud global, los resultados fueron significativamente mejores en las semanas 8, 16 y 24 y en el momento de progresión para los pacientes en tratamiento con la combinación. En la mayoría de las dimensiones funcionales la tendencia es a favor del grupo combinación. Para las puntuaciones respecto al dolor, los resultados son significativamente y clínicamente relevante mejores para el grupo combinación. Y, para otras dimensiones relacionadas con los síntomas la tendencia también es a favor de la combinación.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal COMBI-D.

	Dabrafenib-trametinib (n=209)		Dabrafenib (n=211)	
	Cualquier grado	Grado 3	Cualquier grado	Grado 3
Eventos adversos en $\geq 10\%$ de los pacientes, n (%)				
- Cualquiera	181 (87)	66 (32)	189 (90)	63 (30)
- Pirexia	108 (52)	15 (7)	52 (25)	4 (2)
- Escalofríos	58 (28)	0	29 (14)	1 (<1)
- Fatiga	56 (27)	4 (2)	59 (28)	2 (<1)
- Rash	50 (24)	0	42 (20)	1 (<1)
- Náusea	41 (20)	0	31 (15)	1 (<1)
- Dolor de cabeza	39 (19)	0	35 (17)	0
- Diarrea	38 (18)	1 (<1)	19 (9)	2 (1)
- Artralgia	34 (16)	1 (<1)	49 (23)	0
- Vómito	30 (14)	1 (<1)	20 (9)	1 (<1)
- ASP aumentada	22 (11)	6 (3)	6 (3)	1 (<1)
- Edema periférico	22 (11)	2 (1)	4 (2)	0
- ALT aumentada	20 (10)	4 (2)	7 (3)	0
- Piel seca	19 (9)	0	29 (14)	0
- Prurito	15 (7)	0	23 (11)	0
- Hiperqueratosis	13 (6)	0	70 (33)	1 (<1)
- Síndrome mano-pie	13 (6)	1 (<1)	57 (27)	1 (<1)
- Alopecia	10 (5)	0	55 (26)	0
- Papiloma de piel	3 (1)	0	39 (18)	0
Eventos adversos de interés en $\leq 10\%$ de los pacientes, n (%)				
- Dermatitis acneiforme	17 (8)	0	7 (3)	0
- Eventos de sangrado	13 (6)	1 (<1)	9 (4)	1 (<1)
- Disminución de la fracción de eyección	9 (4)	3 (1)	7 (3)	4 (2)
- Querocantoma/enfermedad de Bowen	6 (3)	6 (3)	20 (9)	20 (9)
- Visión borrosa	4 (2)	0	4 (2)	0
- Cáncer no cutáneo	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	4 (2)
- Corioretinopatía	1 (<1)	0	1 (<1)	0
- Nuevo melanoma primario	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)
n: número de pacientes, ASP: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa. NOTA: Los resultados de seguridad que se muestran en la tabla corresponden con la fecha de corte del 12 de enero de 2015.				

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 87 % de los pacientes del grupo en tratamiento con dabrafenib-trametinib y en un 90 % del grupo dabrafenib. Los más frecuentes fueron, para dabrafenib-trametinib: pirexia, escalofríos, fatiga, rash y náusea, y, para dabrafenib: hiperqueratosis, fatiga, síndrome mano-pie, alopecia, pirexia y artralgia.

Un 11 % y un 7 % de los pacientes suspendieron el tratamiento por eventos adversos en los grupos de dabrafenib-trametinib y dabrafenib respectivamente, debido fundamentalmente a pirexia y a disminución de la fracción de eyección.

Los eventos adversos grado 3-4 fueron similares en ambos grupos. Respecto a la mortalidad, ocurrieron 5 muertes para dabrafenib-trametinib (no relacionadas con el tratamiento) y una, para dabrafenib (relacionada con el tratamiento).

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.

ECA pivotal MEK116513 (COMBI-V)^{2,17,18}

Tabla 6. Características del ECA pivotal COMBI-V.

Estudio	MEK116513 (COMBI-V).
Diseño	Fase III, aleatorizado, controlado y abierto. Los pacientes se estratificaron de acuerdo a los niveles basales de lactato deshidrogenasa y el genotipo BRAF.
Duración	Inicio en junio 2012. Fecha estimada para tener todos los datos: septiembre 2018.
Hipótesis	Se estimaron necesarios 288 eventos para detectar un hazard ratio para muerte de 0,675 con un nivel alfa de 0,05.
Grupo tratamiento	Dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg una vez al día). <i>NOTA: Se permitió el tratamiento tras progresión, así como el cruce de brazo tras la modificación del protocolo.</i>
Grupo control	Vemurafenib (960 mg dos veces al día). <i>NOTA: Se permitió el tratamiento tras progresión, así como el cruce de brazo tras la modificación del protocolo.</i>
Variables evaluadas	<u>Variable principal:</u> - Supervivencia global <u>Variables secundarias:</u> - Supervivencia libre de progresión - Tasa de respuesta global - Duración de la respuesta - Eventos adversos
Descripción del análisis	Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la SLP y la SG y la prueba de long-rank estratificada para las comparaciones de tratamiento. Se planificó un análisis intermedio (abril de 2014) de la SG cuando el 70 % de la población por intención de tratar había muerto. El análisis intermedio se consideró como el análisis final para la SG debido a que se había cruzado el límite de parada preespecificado para evaluar la eficacia. Por otra parte, una modificación en el protocolo permitía el cruce de pacientes del grupo monoterapia al grupo combinación, aunque no se había producido cruce de pacientes cuando se analizaron los resultados de eficacia. Posteriormente se ha realizado un análisis actualizado de SG (marzo 2015). El análisis de eficacia se llevó 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.
Criterios de Inclusión	Adultos de al menos 18 años de edad con diagnóstico confirmado de melanoma irsecable estadio IIIc o metastático estadio IV, enfermedad medible en base a los criterios RECIST v1.1 y estadio ECOG de 0-1. Los pacientes con metástasis cerebrales eran candidatos a inclusión

	si habían sido tratados y presentaban enfermedad estable durante al menos 12 semanas.
Criterios de Exclusión	Tratamiento previo con terapia sistémica (incluyendo inhibidores BRAF o MEK).
Características basales (dabrafenib-trametinib vs. vemurafenib)	<p>Edad, mediana en años: 55 vs. 54</p> <p>Hombres, n (%): 208 (59) vs. 180 (51)</p> <p>Inmunoterapia previa, n (%): 61 (17) vs. 93 (26)</p> <p>ECOG, n/n total (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0: 248/350 (71) vs. 248/352 (70) - 1: 102/350 (29) vs. 104/352 (30) <p>Mutación BRAF, n/n total (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - V600E: 312/346 (90) vs. 317/351 (90) - V600K: 34/346 (10) vs. 34/351 (10) <p>Estadío del tumor, n/n total (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVM1c: 221/351 (63) vs. 208/351 (59) - IIIc,IVM1a o IVM1b: 130/351 (37) vs. 143/351 (41) <p>Niveles de lactato deshidrogenasa, n/n total (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ ULN: 118/351 (34) vs. 114/352 (32) - ≤ ULN: 233/351 (66) vs. 238/352 (68)
Seguimiento del tratamiento	<p>En el momento del análisis, la duración mediana de seguimiento fue de 11 y 10 meses para el grupo combinación y el grupo vemurafenib respectivamente. Y la duración mediana de exposición de 10 y 6 respectivamente.</p> <p>80 pacientes del grupo combinación y 81 del grupo vemurafenib (el 23 % en ambos casos) continuó recibiendo el tratamiento de estudio durante al menos 15 días después de la progresión de la enfermedad. La duración mediana del tratamiento tras progresión fue similar en ambos grupos y, en la mayoría de los pacientes, inferior a tres meses.</p> <p>Tras la suspensión del tratamiento, fueron tratados en 2ª línea un 20 y 43 % de los pacientes en los grupos combinación y vemurafenib respectivamente, siendo ipilimumab el tratamiento más frecuente en ambos casos.</p>

Tabla 7. Resultados de eficacia del ECA pivotal COMBI-V.

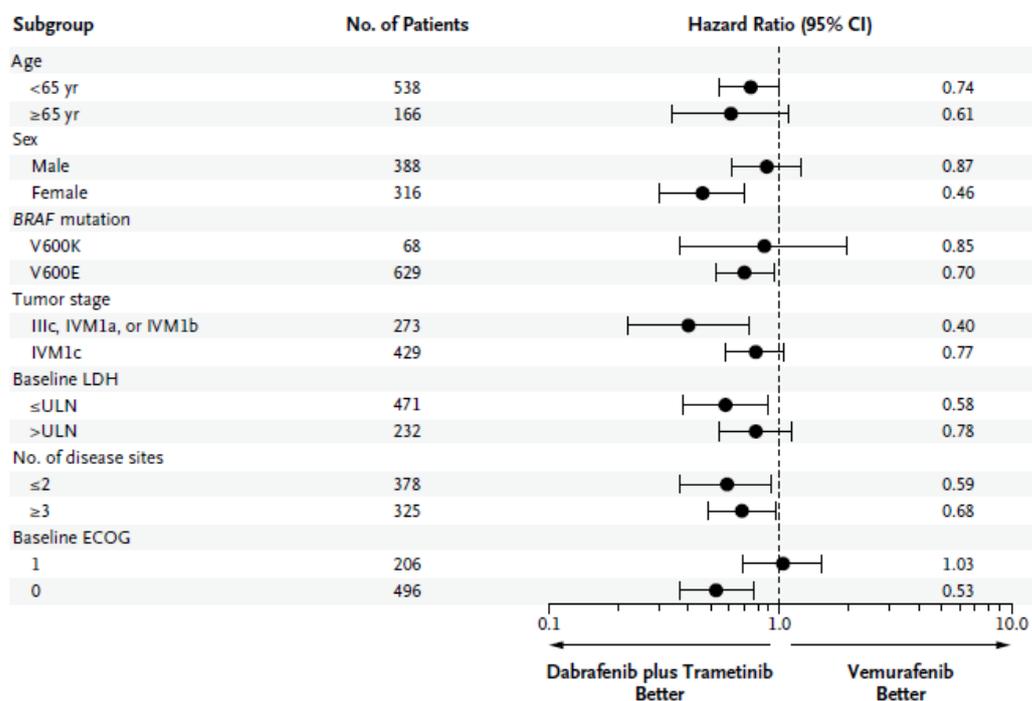
	Dabrafenib-trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	HR (IC 95%)
Variable principal			
- SG, mediana en meses (IC 95 %)*	25,6 (22,6-NA)	18,0 (15,6-20,7)	0,66 (0,53-0,81) p<0,001
- SG estimada al año, % (IC 95 %)	72 (67-77)	65 (59-70)	
Variabes secundarias			
SLP, mediana en meses (IC 95 %)	11,4	7,3	0,56 (0,46-0,69) p<0,001
	Dabrafenib-trametinib (n=351)	Vemurafenib (n=350)	Diferencia absoluta, % (IC 95 %)

- Tasa de respuesta objetiva (RC+RP), n (%)	226 (64)	180 (51)	13 (5,7-20,2) p=0,0005
- RC, n (%)	47 (13)	27 (8)	
- RP, n (%)	179 (51)	153 (44)	
- EE, n (%)	92 (26)	106 (30)	
- PE, n (%)	22 (6)	38 (11)	
- No evaluable, n (%)	11 (3)	26 (7)	
Duración de la respuesta, mediana en meses (IC 95 %)	13,8 (11-NA)	7,5 (7,3-9,3)	

n=número de pacientes, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad, NA: no alcanzado.
 NOTA: Los resultados de eficacia que se muestran en la tabla corresponden con la fecha de corte de abril 2014 (a excepción de la SG mediana).
 * Los datos para esta variable se corresponden con los de la actualización llevada a cabo el 13 de marzo de 2015.

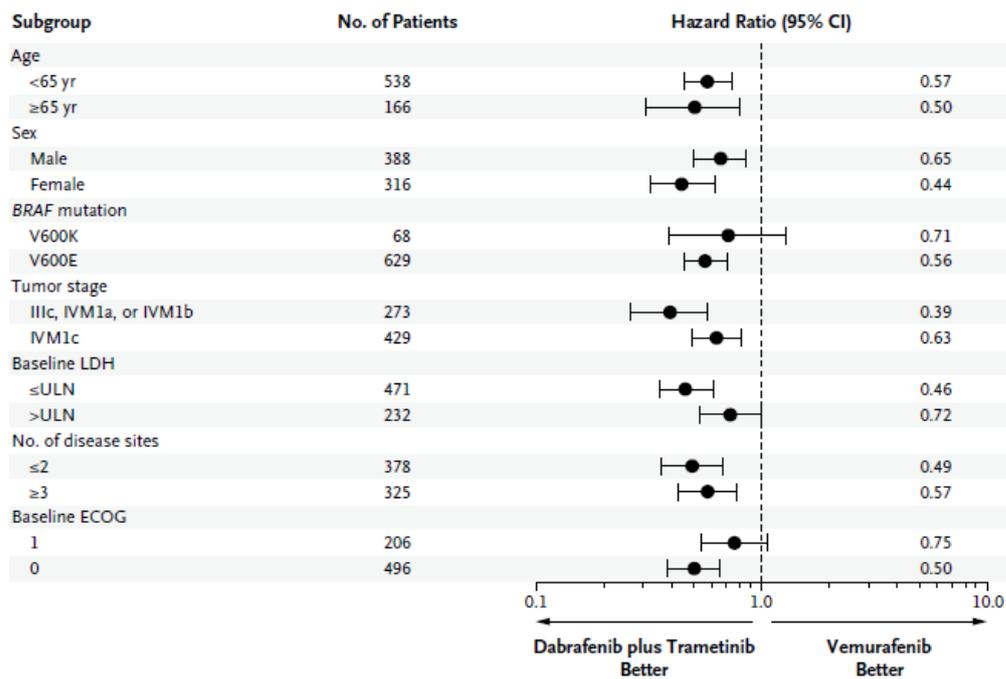
En el análisis de subgrupos se observa, en la mayoría de los casos, tanto para la SLP como para la SG mejores resultados para los pacientes en tratamiento con la combinación. Una excepción la constituye el subgrupo de pacientes con ECOG 1, en los que la SG es mayor para el grupo en monoterapia, sin diferencias estadísticamente significativas.

Figura 3. Análisis de subgrupos para la SG en el ECA pivotal COMBI-V.



Fuente: Robert C *et al.* 2015 (fecha de corte abril 2014).

Figura 4. Análisis de subgrupos para la SLP en el ECA pivotal COMBI-V.



Fuente: Robert C *et al.* 2015.

Respecto a la calidad de vida, las diferencias en la puntuación media para ambos grupos de tratamiento fueron significativas y clínicamente relevantes a favor del tratamiento en combinación para la mayoría de los dominios de los tres cuestionarios (EORTC QLQ-C30 *thermometer scores*, EQ-5D y FACT-M *Melanoma Subscale score*) utilizados durante el estudio y en el momento de progresión de la enfermedad.

Tabla 8. Resultados de seguridad del ECA pivotal COMBI-V.

	Dabrafenib-trametinib (n=350)		Vemurafenib (n=349)	
	Cualquier grado	Grado 3	Cualquier grado	Grado 3
Eventos adversos en ≥ 10 % de los pacientes, n (%)				
- Cualquiera	343 (98)	167 (48)	345 (99)	198 (57)
- Pirexia	184 (53)	15 (4)	73 (21)	2 (1)
- Náusea	121 (35)	1 (<1)	125 (36)	2 (1)
- Diarrea	112 (32)	4 (1)	131 (38)	1 (<1)
- Escalofríos	110 (31)	3 (1)	27 (8)	0
- Vómito	101 (29)	4 (1)	53 (15)	3 (1)
- Artralgia	84 (24)	3 (1)	178 (51)	15 (4)
- Rash	76 (22)	4 (1)	149 (43)	30 (9)
- Alopecia	20 (6)	0	137 (39)	1 (<1)
- Síndrome mano-pie	14 (4)	0	87 (25)	1 (<1)
- Hiperqueratosis				
- Papiloma de piel	15 (4)	0	86 (25)	2 (1)
- Reacción de fotosensibilidad	6 (2)	0	80 (23)	2 (1)
	13 (4)	0	78 (22)	1 (<1)

Eventos adversos de interés en ≤ 10 % de los pacientes, n (%)				
- Carcinoma cutáneo de células escamosas	5 (1)	5 (1)	63 (18)	60 (17)
- Disminución de la fracción de eyección	29 (8)	13 (4)	0	0
- Corioretinopatía				
- Dermatitis acneiforme	2 (1)	0	1 (<1)	0
	22 (6)	0	20 (6)	4 (1)
n: número de pacientes.				

El 91 % de los pacientes presentaron eventos adversos en el grupo combinación y el 98 % en el grupo vemurafenib. La tasa de suspensión del tratamiento por eventos adversos fue similar en ambos brazos (del 13 y 12 % respectivamente), siendo los motivos más frecuentes para el grupo combinación pirexia y disminución de la fracción de eyección (3 % en ambos casos), y artralgia (2 %) en el grupo vemurafenib.

La pirexia fue la principal razón de interrupción (30 %) y reducción de dosis (14 %) en el grupo combinación, y en el grupo vemurafenib fue el rash (14 y 11 % respectivamente).

Los eventos adversos más frecuentes en el grupo combinación fueron pirexia, náusea, diarrea, escalofríos, fatiga, dolor de cabeza y vómito. Los eventos adversos grado 3-4 ocurrieron en un 52 % de los pacientes en tratamiento con la combinación y en un 63 % en aquellos en tratamiento con vemurafenib.

Se produjeron tres muertes en cada uno de los brazos, no estando éstas relacionadas con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

El riesgo de sesgo en este estudio, en base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, viene determinado por el hecho de tener un diseño abierto. Ver Anexo I.

Otros datos del EPAR^{1,2}

El estudio BRF113220 es un fase I-II que consta de cuatro partes, abierto, diseñado para establecer la seguridad, la eficacia y la farmacocinética del tratamiento en combinación con dabrafenib y trametinib.

La parte B evalúa la eficacia y seguridad de la escalada de dosis de dabrafenib (75 y 150 mg dos veces al día) y trametinib (1, 1,5 y 2 mg una vez al día) en 26 pacientes que habían recibido tratamiento previo con iBRAF.

La parte C se considera como un estudio de apoyo para esta indicación. Se trata de un ensayo fase II, aleatorizado de tres brazos: dabrafenib 150 mg dos veces al día en monoterapia

o combinado con 1 mg o 2 mg diarios de trametinib. Se incluyeron un total de 162 pacientes (108 en el grupo combinación y 54 en el grupo monoterapia). Los resultados para SG, SLP y tasa de respuesta fueron consistentes con los de ambos ECA pivotaes (COMBI-D y COMBI-V).

Por otra parte, el grupo combinación ha demostrado presentar una eficacia limitada en pacientes que han progresado tras tratamiento con monoterapia iBRAF. Se valoró la eficacia de dabrafenib/trametinib en pacientes previamente tratados con iBRAF antes de su inclusión en el estudio (proporción de pacientes resistentes a iBRAF en la parte B) y aquellos que habían recibido monoterapia con dabrafenib pero que cruzaron al grupo combinación tras progresión (parte C).

La tasa de respuesta en este colectivo de pacientes fue del 15 y del 13 % respectivamente. Y la SLP mediana, de 3,6 meses en ambos casos.

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 emplean una de las mejores alternativas terapéuticas disponibles (dabrafenib o vemurafenib). No obstante sería deseable disponer de ensayos comparativos directos con la combinación vemurafenib-cobimetinib.

La variable principal es para COMBI-D la SLP y para COMBI-V la SG. La SLP es una variable potente, aunque es preferible la SG, ya que la SLP es una variable subrogada de la misma.

El análisis de subgrupos para las variables SG y SLP pone de manifiesto que se mantiene la tendencia en la superioridad del grupo combinación en todos los casos (a excepción de la SG en el subgrupo ECOG 1 para el estudio COMBI-V, aunque sin diferencias estadísticamente significativas).

Respecto a la validez interna, la calidad de los ensayos es aceptable, viniendo determinado el riesgo de sesgo, en el caso del ECA COMBI-V fundamentalmente por el diseño abierto del estudio.

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 9. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	<p>Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irreseccable estadio IIIc ó IV con mutación BRAF V600.</p> <p>Se excluyeron aquellos pacientes que había recibido tratamiento previo con terapia sistémica (incluyendo inhibidores BRAF o MEK).</p>

	Los pacientes con metástasis cerebrales eran candidatos a inclusión si habían sido tratados y presentaban enfermedad estable durante al menos 12 semanas.
Intervención	La dosis y la posología (dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día) empleada es la autorizada en ficha técnica.
Comparadores	Se utilizaron dabrafenib o vemurafenib a las dosis aprobadas en ficha técnica (150 mg ó 960 mg dos veces al día, respectivamente). Ambos se consideran comparadores adecuados. No hay ECA de comparación directa con vemurafenib-cobimetinib.
Resultados	Los resultados medidos hasta el momento (alguno de los cuales son intermedios) y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

Tabla 10. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco					
Justificación para el uso del fármaco: Trametinib es un fármaco que se ha aprobado para su uso en monoterapia o en combinación con dabrafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastático) con mutación BRAF V600. Para esta indicación existen algunas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar trametinib es una mejoría del perfil de eficacia-seguridad.					
Indicación del fármaco: Tratamiento en monoterapia o en combinación con dabrafenib de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastático) con mutación BRAF V600.					
Población Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irreseccable estadio IIIc ó IV y mutación BRAF V600.	Intervención Dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día.			Comparador/es - Dabrafenib 150 mg dos veces al día. - Vemurafenib 960 mg dos veces al día. - Vemurafenib 960 mg dos veces al día más cobimetinib 60 mg al día. - Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. - Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas. - Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.	
Diseños de los estudios: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotaes					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado- 5	Variable Resultado- 6

Supervivencia global (SG)	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tasa de respuesta	Calidad de vida	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Gaps de evidencia					
Resultados de la evaluación					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado- 6
2 ECA HR (IC 95%): <u>COMBI-D</u> 0,71 (0,55-0,92) <u>COMBI-V</u> 0,66 (0,53-0,81) (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA HR (IC 95%): <u>COMBI-D</u> 0,67 (0,53-0,84) <u>COMBI-V</u> 0,56 (0,46-0,69) (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA RC o RP, % (grupo tratamiento o vs. grupo control): <u>COMBI-D</u> 69 vs. 53 <u>COMBI-V</u> 64 vs. 51 (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA Tanto para <u>COMBI-D</u> como para <u>COMBI-V</u> mejores resultados para el grupo combinación. (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA n (%) (grupo tratamiento vs. grupo control): <u>COMBI-D</u> 87 vs. 90 <u>COMBI-V</u> 98 vs. 99 (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA EA grado 3, n (%) (grupo tratamiento vs. grupo control): <u>COMBI-D</u> 32 vs. 30 <u>COMBI-V</u> 48 vs. 57 (Nivel de evidencia 1+)

5. Puntos clave

En pacientes adultos con melanoma avanzado o metastásico con mutación BRAF V600, trametinib asociado a dabrafenib ha demostrado una mayor eficacia tanto frente a dabrafenib como frente a vemurafenib (COMBI-D y COMBI-V) para las variables SG, SLP, tasa de respuesta objetiva y calidad de vida (nivel de evidencia 1 +).

En el análisis de subgrupos para las variables pre-especificadas (niveles basales de lactato deshidrogenasa y genotipo BRAF) se mantiene la tendencia en la superioridad del grupo combinación.

Respecto a la seguridad, la tasa de eventos adversos y eventos adversos graves es similar en el caso del tratamiento en combinación y en monoterapia, aunque sí varía el perfil de los mismos. La pirexia es el principal eventos adverso asociado al tratamiento en combinación.

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*²² (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Mekinist® (trametinib) [Internet]. Londres: EMA. 25/04/2014 [citado 10 nov 2015]. Mekinist EMEA/H/C/002643/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002643/WC500169708.pdf
2. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report - Variation. Mekinist® (trametinib) [Internet]. Londres: EMA; 02/11/2015 [citado 10 nov 2015]. Mekinist EMEA/H/C/WS/0736. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002643/WC500196317.pdf
3. 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>
4. 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.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [citado 09 oct 2015]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
6. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353(20):2135-47.
7. Ujeyl M, Nachtnebel A, Garbe C. Horizontong Scanning Centre. Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma [Internet]. Viena: LudwigBoltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2015 [citado 02 sep 2015]. URL: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/HSC/Nivolumab/HSO-50.pdf>
8. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta; 2013. 13 p. (Clinical practice guideline; no. CU-012). [citado 7 jul 2015] URL: <http://www.guideline.gov/content.aspxid=47851&search=systemic+therapy+for+unresectable>
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Versión 3. 2015 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2015 [citado 7 jul 2015]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
10. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v126-132.

11. 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>
12. 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>
13. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. Clin Transl Oncol. 2015 Oct 30.
14. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(20): 1877-88.
15. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J 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 (9992): 444-51.
16. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2015; 51(7): 833-840.
17. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. N Engl J Med. 2015; 372(1): 30-9.
18. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2015; 16(13): 1389-98.
19. 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>
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan Canadian Oncology Drug Review. Final Recommendation for Dabrafenib (Tafinlar) & Trametinib (Mekinist) Combo for Metastatic Melanoma [Internet]. Ottawa: CADTH; oct 2013 [citado 09 nov 2015]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_tafinlar_mekinist_metmelanoma_fn_rec.pdf

21. NIHR HSC. Trametinib in combination with dabrafenib for V600 BRAF positive advanced malignant melanoma – first line. [Internet] Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2012 [09 nov 2015]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/trametinib-in-combination-with-dabrafenib-for-v600/>

22. 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 Cochrane¹²

Dominios	COMBI-D	COMBI-V
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo bajo	Riesgo alto
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Riesgo alto
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo poco claro	Riesgo alto
Datos de resultado incompletos	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	Riesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo bajo	Riesgo 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 ¹² .		

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN²².

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.