

Antecedents

- El melanoma és la forma més greu de càncer de pell i representa el 4% de tots els tumors malignes d'aquest òrgan. Es tracta d'un tumor altament invasiu, i en fase avançada (melanoma irreseccable o metastàtic) la seva taxa de supervivència als 5 anys és del 17%.
- En els darrers anys el tractament del melanoma s'ha ampliat amb l'aparició de noves teràpies dirigides front a les quinases BRAF i MEK en la via MAPK i dels fàrmacs immunoteràpics, que han demostrat un augment en la supervivència global (SG) dels pacients.¹⁻⁹
- Respecte a la teràpia dirigida, el tractament amb la combinació d'un inhibidor BRAF (dabrafenib, vemurafenib i recentment s'ha comercialitzat encorafenib) i un inhibidor MEK (cobimetinib, trametinib i darrerament s'ha comercialitzat binimetinib) ha demostrat major eficàcia que la monoteràpia.¹⁰⁻¹³ Els fàrmacs immunoteràpics disponibles són l'anticòs monoclonal anti CTLA-4 (ipilimumab) i els anticòssos anti-PD1 (nivolumab i pembrolizumab).
- Al desembre del 2016, en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica (PHF), es van actualitzar les recomanacions sobre els criteris d'ús de les teràpies dirigides pel tractament dels pacients amb melanoma avançat (irreseccable o metastàtic) amb mutació BRAF V600 en monoteràpia o en combinació¹⁰⁻¹³ i dels immunoteràpics per a pacients amb mutació positiva o sense mutació BRAF en monoteràpia.¹⁴⁻¹⁶ Ipilimumab en monoteràpia es va acordar que era un fàrmac d'ús excepcional en el tractament de primera línia.¹⁷ Per a la resta, es va acordar la recomanació del seu ús segons criteris (ECOG, presència o absència de mutació BRAF V600 segons fàrmac i/o línia de tractament i tipus de tractament previ utilitzat), amb un seguiment de la resposta cada 2-3 mesos des de l'inici del tractament.¹⁰⁻¹⁶
- En determinats centres es van acordar dos esquemes de pagament per resultats (EPR) per a la utilització de pembrolizumab i la combinació de trametinib i dabrafenib, en què es condicionava el pagament del tractament a l'absència de progressió de la malaltia entre la setmana 10 i la 14.

Metodologia

- S'han seleccionat les dades per als pacients amb melanoma avançat (irreseccable o metastàtic) tractats amb cobimetinib, vemurafenib, trametinib, dabrafenib, ipilimumab, nivolumab i pembrolizumab al Sistema Integral de Salut de Catalunya (SISCAT) i que estiguessin inclosos a l'RPT del CatSalut entre el 30 de juliol de 2013 i l'1 de setembre de 2019. L'informe no inclou dades d'ipilimumab en primera línia, atès que està considerat com un medicament amb indicació d'ús excepcional.¹⁷
- L'1 de desembre de 2016 es va actualitzar l'acord del PHF d'aquests tractaments i es van modificar a l'RPT les variables específiques per a indicar el nombre i tipus de tractaments previs. Això permet analitzar separatament els pacients amb una 1ª indicació de teràpies dirigides o immunoteràpics respecte dels que tenen indicacions successives. Per aquest motiu, s'han analitzat les dades dels tractaments a partir d'aquest període.
- A l'avaluació de seguiment dels criteris establerts en els acords d'harmonització i de la resposta al tractament també s'han inclòs els pacients que havien estat tractats en l'entorn d'un EPR.
- Atès que el criteri d'inici sobre la presència de metàstasi cerebral no especificava si s'estaven registrant únicament les metàstasis simptomàtiques o asimptomàtiques que requereixen tractament amb corticoides, es va excloure de l'anàlisi de compliment de l'acord.
- Els resultats en salut inclouen l'avaluació clínica de la resposta al tractament determinada pels metges. S'ha calculat la taxa de resposta global (TRG), que comprèn la resposta completa i la resposta parcial, i la taxa de benefici clínic (TBC), que comprèn els dos criteris anteriors i la malaltia estable. També inclouen l'anàlisi de la supervivència global (SG) que s'ha calculat mitjançant el creuament de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA) per obtenir l'estat vital i, en el seu cas, la data de defunció.
- La valoració de l'adequació del seguiment clínic dels pacients es va mesurar considerant si el període entre la data d'inici del tractament i la primera visita de seguiment i, les visites successives s'ajustaven a les recomanacions de l'acord (cada 2-3 mesos), amb una tolerància de desviacions de +/- 4 setmanes.
- Es va excloure de l'anàlisi de resultats els tractaments dels pacients sense dades de seguiment, aquells que encara no havien assolit un temps de 12 setmanes per a ser avaluats i els que havien discontinuat per algun dels següents motius: trasllat de centre, embaràs, inclusió en un assaig clínic, intervenció quirúrgica, dificultat d'accés a via venosa, comorbiditat que no feia adequat el tractament o interacció amb altres fàrmacs. Els pacients tractats amb ipilimumab en segona línia també es van excloure perquè l'acord actual no recull l'avaluació clínica de la resposta com a variable de seguiment.
- La despesa i l'avaluació de la durada dels tractaments farmacològics es va calcular a partir de les dades dels pacients dels quals es disposa d'informació de facturació.

Resultats

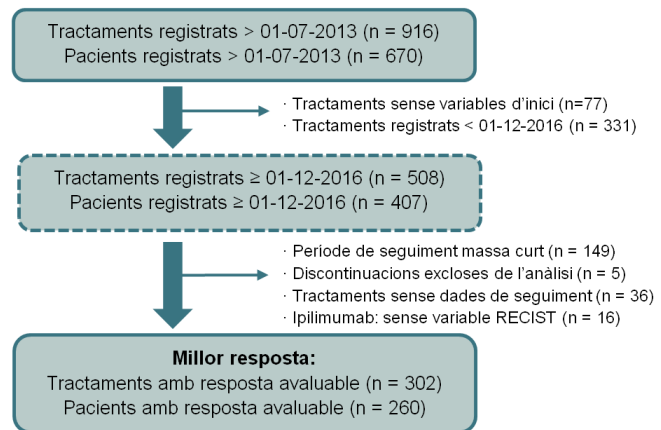
- A l'RPT s'han registrat dades de 670 pacients que han rebut 916 tractaments per al melanoma avançat, dels que 77 no tenien les variables clíniques d'inici i 331 havien iniciat el tractament abans de l'1 de desembre de 2016, data en què es va actualitzar l'acord, pel que s'han exclòs de l'anàlisi. A la figura 1 es mostra el flux de pacients tractats.
- S'han avaluat els criteris d'inici per a 508 tractaments, dels que 176 (34,6%) eren actius en el moment de l'anàlisi. Per avaluar els resultats en salut, s'han exclòs 206 (40,5%) tractaments per no tenir prou temps de seguiment o informació incompleta.
- En el moment d'iniciar el tractament, els pacients tenien una edat mitjana (desviació estàndard [DE]) de 64,4 (15,1) anys i una edat mediana (rang interquartílic [RIQ]) de 67 [54-76] anys, dels que 231 (56,8%) eren homes i 176 (43,2%) eren dones (Taula 1). Les medianes d'edat observades a l'inici del tractament per sexe varen ser similars.

Taula 1. Edat i sexe dels pacients tractats.

	Dona (N = 176)	Home (N = 231)	Total (N = 407)
Mitjana (anys)	64,1	64,6	64,4
Mediana (anys)	65,5	67	67
DE (anys)	15,1	15,2	15,1
Rang (anys)	27-94	21-89	21-94
Percentils			
25	53,8	54	54
75	76	77	76
< 65 anys (%)	84 (48)	103 (45)	187 (46)
65-74 anys (%)	43 (24,4)	63 (27,3)	106 (26)
>75 anys (%)	49 (27,8)	65 (28,1)	114 (28)

- Els valors basals de les principals característiques clíniques emprades per valorar els criteris d'indicació dels pacients segons sexe es mostren a la taula 2.
- Els valors d'ECOG dels pacients a l'inici de cada tractament van ser de 0 ó 1 en un 87,6% (n = 445) dels casos, de 2 en un 10,2% (n = 52) i ≥ 3 en un 2,2% (n = 11).
- La majoria dels pacients tractats tenien un melanoma d'estadi IV (n = 465; 92%). El percentatge de pacients amb nivells d'enzim LDH per sobre del límit superior de la normalitat (LSN) va ser major en els casos dels pacients amb melanoma d'estadi IV – M1c (n = 119; 74%) que en els pacients amb estadi III irreseccable o estadi IV – M1a o M1b (n = 42; 26%).
- El 62% (n = 315) dels tractaments es van iniciar en pacients amb mutació BRAF, dels que en només un 40% se'n coneixia el subtipus genètic (35,8% amb V600E, 4,3% amb V600K i un 0,2% amb V600D).
- Les característiques clíniques de la població que va rebre un tractament van ser semblants entre homes i dones (Taula 2).
- Els tractaments farmacològics més emprats en tot el període han estat la combinació de trametinib i dabrafenib (n = 175; 34,4%), i pembrolizumab (n = 172; 33,9%) (Figura 2).

Figura 1. Flux de pacients

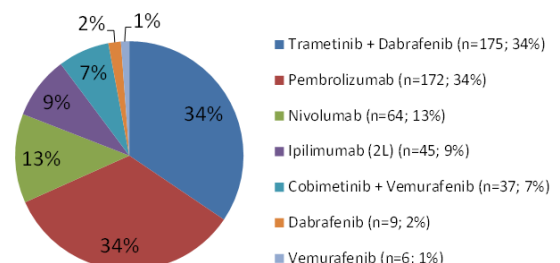


Taula 2. Característiques dels pacients a l'inici del tractament segons sexe.

	Dona Nre. tract. (%)	Home Nre. tract. (%)	Total Nre. tract. (%)
ECOG :			
0	77 (35,5)	118 (40,5)	195 (38,4)
1	110 (50,7)	140 (48,1)	250 (49,2)
2	26 (12)	26 (8,9)	52 (10,2)
≥ 3	4 (1,9)	7 (2,4)	11 (2,2)
Estadificació melanoma :			
IIIc irreseccable	18 (8,3)	25 (8,6)	43 (8,5)
IV - M1a	35 (16,1)	44 (15,1)	79 (15,6)
IV - M1b	40 (18,4)	54 (18,6)	94 (18,5)
IV - M1c	124 (57,1)	168 (57,7)	292 (57,5)
LDH :			
> LSN	71 (32,7)	90 (30,9)	161 (31,7)
Normal	146 (67,3)	201 (69,1)	347 (68,3)
Estatus mutacional :			
V600D	1 (0,5)	0	1 (0,2)
V600E	84 (38,7)	98 (33,7)	182 (35,8)
V600K	3 (1,4)	19 (6,5)	22 (4,3)
Subtipus desconegut	48 (22,1)	62 (21,3)	110 (21,7)
No mutat	81 (37,3)	112 (38,5)	193 (38)
*Metàstasi cerebral :			
Si	39 (18)	68 (23,4)	107 (21,1)
No	160 (73,7)	197 (67,7)	357 (70,3)
Desconegut	18 (8,3)	26 (8,9)	44 (8,7)
Total	217	291	508

LDH: lactat deshidrogenasa, LSN: límit superior a la normalitat
*Criteri exclòs de l'anàlisi del compliment dels criteris establerts a l'acord

Figura 2. Tractaments farmacològics utilitzats per al melanoma avançat (desembre 2016 - setembre 2019).



- Del total de tractaments, 258 (50,8%) han estat indicats com a primera línia de tractament, 175 (34,4%) com a segona o posteriors i en 75 (14,8%) no ha estat possible fer aquesta valoració. En els 433 (85,2%) casos en que es troba disponible aquesta informació, els tractaments previs més utilitzats han estat la combinació de trametinib i dabrafenib (n = 56; 12,9%), la combinació de dabrafenib i cobimetinib (n = 28; 6,4%), i pembrolizumab (n = 26; 6%).
- En aquells pacients que han rebut només un tractament de primera línia (n = 188; 46,2%), el fàrmac més utilitzat ha estat pembrolizumab (n = 86; 45,7%). Per els pacients que han rebut més d'un fàrmac (n = 149; 36,6%); pembrolizumab (n = 43; 28,9%) i la combinació de trametinib i dabrafenib (n = 42; 28,2%) han estat els últims tractaments registrats més freqüents. El percentatge d'ús dels fàrmacs va ser semblants entre homes i dones.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'Acord

- Considerant la cohort en que va ser possible valorar la línia de tractament (n = 433 tractaments), dels 190 tractaments iniciats amb teràpies dirigides, 184 (96,8%) es van iniciar en pacients amb un ECOG 0-2, 189 (99,5%) en pacients amb mutació BRAF o subtipus desconegut i 171 (90%) en pacients iniciats com a 1a línia o 2a línia o posteriors que s'estaven o s'havien tractat prèviament amb un inhibidor BRAF/MEK, respectivament, o havien informat el motiu pel qual no eren candidats a combinació amb inhibidor MEK. Un 86,3% (n = 164) d'aquests pacients complien a l'inici del tractament els criteris clínics establert en l'acord.
- Dels 206 tractaments iniciats amb nivolumab o pembrolizumab, 186 (90,5%) es van iniciar en pacients amb un ECOG 0-1, 129 (95,8%) en pacients iniciats com a 1a línia sense mutació BRAF o subtipus desconegut, 47 (22,8%) en pacients iniciats com a 2a línia o posteriors amb mutació BRAF o subtipus desconegut que s'havien tractat prèviament amb un inhibidor BRAF/MEK o havien informat el motiu pel qual no eren candidats a combinació amb inhibidor MEK i 15 (7,3%) en pacients iniciats com a 2a línia o posteriors sense mutació que no s'havien tractat prèviament amb fàrmacs anti-PD1.
- Dels 37 tractaments iniciats amb ipilimumab, 2 (5,4%) es van iniciar en pacients amb un ECOG ≥ 2 i 3 (8,1%) en pacients iniciats com a 1a línia (ús excepcional). Dels pacients tractats amb immunoteràpics, 205 (84,4%) complien a l'inici del tractament els criteris clínics establerts en l'acord.
- Segons les variables informades, 369 (85,2%) dels 433 tractaments complien tots els criteris clínics establerts a l'acord d'harmonització; els 64 (14,7%) casos d'incompliment ho van ser per tenir un ECOG superior a 1 o 2 segons el fàrmac utilitzat (n = 26), iniciar tractament amb un estatus mutacional que no es correspon a la indicació (n = 10), per emprar tractaments previs diferents als recomanats (n = 25) o presentar varis dels motius d'incompliment (n = 3).
- En els tractaments de 1a línia, 222 (86%) casos van complir amb els criteris de l'acord, i en els tractaments de 2a línia o posteriors, 147 (84%). No es van observar diferències de compliment segons el sexe dels pacients.

Dades de seguiment i resultats en salut

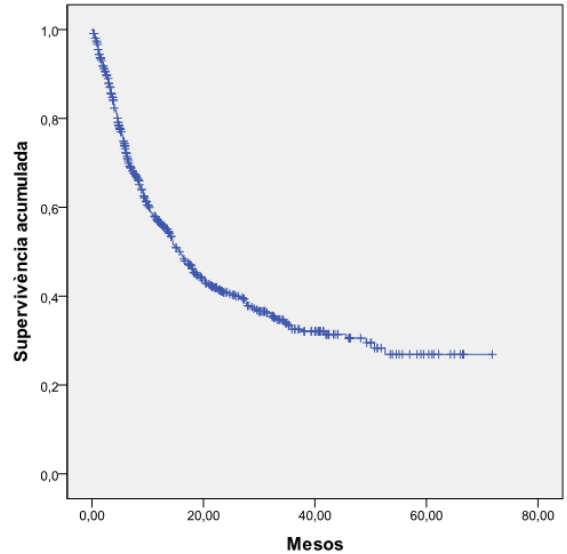
- Dels 508 tractaments iniciats, en 307 (60,4%) s'havia registrat informació de seguiment de dades clíniques, amb 1.101 seguiments informats. La informació del primer seguiment va seguir les recomanacions de l'acord en 169 tractaments (55% dels 307 tractaments), i en els que tenien més d'un seguiment (n = 245), 153 (62,4%) ho van fer per el darrer seguiment informat. Per a un total de 101 tractaments s'havia registrat la informació de seguiment fora les especificacions de l'acord.
- Dels 201 casos analitzats sense dades de seguiment, 36 (17,9%) corresponen a casos no informats, 149 (74,1%) a casos on el període de seguiment havia estat massa curt per a poder comunicar aquesta informació i 16 (7,9%) a casos tractats amb ipilimumab sense informació sobre l'avaluació clínica de la resposta.

Taula 3. Avaluació clínica de la resposta al tractament determinada pel metge segons tipus de tractaments i sexe.

	Teràpies dirigides			Immunoteràpics			Total N = 302 (%)
	Dona N = 73 (%)	Home N = 100 (%)	Total N = 173 (%)	Dona N = 53 (%)	Home N = 76 (%)	Total N = 129 (%)	
Resposta completa	16 (21,9)	27 (27)	43 (24,9)	13 (24,6)	24 (31,6)	37 (28,7)	80 (26,5)
Resposta parcial	43 (58,9)	53 (53)	96 (55,5)	20 (37,7)	29 (38,2)	49 (37,9)	145 (48)
Malaltia estable	8 (11)	14 (14)	22 (12,7)	8 (15,1)	14 (18,4)	22 (17,1)	44 (14,6)
Malaltia en progressió	3 (4,1)	5 (5)	8 (4,6)	7 (13,2)	9 (11,8)	16 (12,4)	24 (7,9)
No avaluable	3 (4,1)	1 (1)	4 (1,7)	5 (9,4)	0	5 (3,9)	9 (3)
Taxa de resposta global							
Resposta	59 (80,8)	80 (80)	139 (80,3)	33 (62,3)	53 (69,7)	86 (66,7)	225 (74,5)
No resposta	14 (19,2)	20 (20)	34 (19,7)	20 (37,7)	23 (30,3)	43 (33,3)	77 (25,5)
Taxa de benefici clínic							
Resposta	67 (91,8)	94 (94)	161 (93)	41 (77,4)	67 (88,2)	108 (83,7)	269 (89)
No resposta	6 (8,2)	6 (6)	12 (7)	12 (22,6)	9 (11,8)	21 (16,3)	33 (11)

- Es van analitzar les dades de resposta d'un total de 302 tractaments (59,4% dels tractaments avaluables) (Figura 1).
- La taula 3 mostra l'avaluació clínica de la millor resposta al tractament determinada pels metges (registrada després d'un mínim de 12 setmanes de tractament) en funció del tipus de tractament i del sexe dels pacients. Independentment del fàrmac utilitzat, la taxa de resposta global (TRG) obtinguda va ser del 74,5% (n = 225) i la taxa de benefici clínic (TBC) del 89% (n = 269).
- No es van observar diferències en els percentatges de resposta al tractament entre homes i dones, ni entre els pacients que complien o no els criteris establerts a l'acord. No obstant, la TRG va variar segons la línia de tractament, sent significativament superior en els tractaments avaluats iniciats com a 1a línia (n = 268; TRG tractaments 1a línia = 79% vs. TRG tractaments de 2a línia o posteriors = 63%; p = 0,007). Aquestes diferències no es van observar per la TBC.
- Considerant tota la població, sense excloure els casos en que manquen variables i aquells iniciats amb anterioritat al desembre del 2016, s'han analitzat les dades de SG per a 665 pacients (99,2% del total de pacients), i han quedat exclosos els pacients sense codi d'identificació personal (n = 5). D'aquests, 363 havien mort (54,6%) i 302 casos continuaven vius en el moment de realitzar l'anàlisi.
- La mitjana del temps de seguiment de la cohort va ser de 15,3 mesos (mediana de 9,6 mesos), i l'estimació de la mediana de SG (IC 95%) de 15,9 (13,6 a 18,1) mesos (Figura 2).

Figura 2. Estimació de la supervivència global per a la població analitzada.



Durada del tractament i motius de discontinuació

- En el moment de l'extracció hi havia un total de 332 (65,4%) tractaments no actius. Únicament 237 (71,4%) d'aquests casos van informar d'un o varis motius de discontinuació. Els principals motius de discontinuació van ser: la progressió de la malaltia (148 tractaments; 62,4%), l'èxitus (44 tractaments; 18,5%), l'empijorament de l'ECOG (34 tractaments; 14,3%) i els efectes adversos (30 tractaments; 12,6%). Un 6,7% dels casos (n = 16) van discontinuar per motius aliens al tractament.
- Un dels 16 pacients tractats amb ipilimumab va finalitzar el tractament per defunció. De la resta de pacients només un continuava fent el tractament.
- La durada mitjana (DE) dels tractaments avaluats dins el període considerat ha estat de 7,7 (7,8) mesos, i la mediana (RIQ) de 4,7 (2 - 12) mesos, amb una durada mínima de < 3 i màxima de 32 mesos.

Despesa i impacte pressupostari

- El nombre de nous pacients iniciats a l'RPT a partir de l'any 2014 ha estat d'aproximadament uns 110 pacients nous per any, que han oscil·lat entre 71 l'any 2014 fins a 120 l'any 2018. L'estimació del nombre de pacients anuals realitzada a l'informe tècnic (amb data de desembre 2016) va ser d'uns 172 casos nous de melanoma avançat.
- La taula 4 mostra la despesa dels pacients amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic) a partir de l'any 2013. La despesa total durant el període de temps ha estat de 39.350.189 d'euros per als 647 pacients dels quals es disposa d'informació de facturació, i l'impacte pressupostari mitjà anual ha estat d'1,8 milions d'euros, que han variat des d'1,3 a 2,6 milions d'euros anuals.

Taula 4. Despesa en teràpies dirigides i immunoteràpics per al tractament del melanoma avançat, per anys.

Any	Despesa (€)	Nre. Pacients*	Cost per pacient	Impacte pressupostari (€)	Increment anual (%)
2013	334.849	9	37.205,44	-	-
2014	2.845.311	72	39.518,21	2.510.462	+749,7
2015	4.167.605	114	36.557,94	1.322.294	+46,5
2016	5.854.191	183	31.990,11	1.686.586	+40,5
2017	8.507.602	233	36.513,31	2.653.411	+4,3
2018	9.677.392	249	38.865,03	1.169.790	+13,7
juliol 2019	7.963.239	263	30.278,48	-	-

* Número de pacients amb dades de facturació.

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 11 centres de referència i el nombre de tractaments iniciats ha variat de 6 fins a 181 per centre. Les dades dels 508 tractaments de pacients que disposaven de variables clíniques per al càlcul de l'adequació de la indicació i dels 302 tractaments dels quals es disposaven resultats en salut es mostren a la taula 5.
- Quatre dels centres agrupen el 75% (382 tractaments) de la informació sobre resultats analitzada.
- La interpretació d'aquests valors ha de considerar que no es disposa de dades sobre variabilitat en la gravetat, complexitat i comorbiditats dels casos en cada centre.

Taula 5. Compliment de criteris d'inici i resultats en salut per centres.

Centres de referència	
Rang de valors	Mediana (RIQ)
Compliment criteris d'inici (N = 369*)	91,7% (84,5% - 97,4%)
Taxa resposta global (N = 225)	81,8% (65,5% - 91,1%)
1ª línia (N = 141*)	83,5% (78,8% - 96,4%)
2ª línia i posteriors (N = 57*)	65% (48,9% - 83,9%)
Taxa benefici clínic (N = 269)	93,3% (91% - 98,6%)
1ª línia (N = 159*)	91% (85,5% - 100%)
2ª línia i posteriors (N = 76*)	83,3% (78,5% - 100%)

* No ha estat possible saber la línia de tractament en 34 casos

Comparació amb les evidències emprades a l'harmonització

- L'avaluació del tractament per al melanoma avançat (irresecable o metastàtic) s'ha fonamentat en 9 assaigs clínics pivot (COMBI-D,¹ COMBI-V,² PRF113683 [BREAK-3],³ GO28141/coBRIM⁴ i NO25026/BRIM3⁵ per a les teràpies dirigides i CheckMate 066,⁶ CheckMate 037,⁷ KEYNOTE 006⁸ i KEYNOTE 002⁹ per als immunoteràpics). Les característiques clíniques a l'inici del tractament i els resultats de SLP i SG segons dades actualitzades dels pacients inclosos als assaigs pivots i dels registrats a l'RPT en 1a línia de tractament es mostren a la taula 6.

Taula 6. Comparació de les característiques clíniques, SLP i SG dels pacients registrats a l'RPT amb els dels pacients dels diferents assaigs clínics.

	Dabrafenib, Trametinib		Dabrafenib	Cobimetinib, Vemurafenib	Vemurafenib	RPT	Nivolumab		Pembrolizumab		RPT
	COMBI-D ¹	COMBI-V ²	PRF113683 (BREAK-3) ³	GO28141/coBRIM ⁴	NO25026/BRIM3 ⁵	1L	CheckMate 066 ⁶	CheckMate 037 ⁷	KEYNOTE 006 (10mg/kg c/ 3 set) ⁸	KEYNOTE 002 (2mg/kg c/ 3 set) ⁹	1L
N	211	352	187	247	337	92	210	272 (R=120)	277	180	86
Edat (mediana)	55	55	53	56	56	58	64	59	63	62	70
Homes (%)	111 (53)	208 (59)	112 (60)	146 (59)	200 (59)	53 (58)	121 (58)	176 (65)	174 (63)	104 (58)	49 (57)
ECOG:											
0	155 (74)	248 (71)	124 (66)	184 (76)	229 (68)	33 (36)	148 (71)	162 (60)	189 (68)	98 (54)	48 (56)
1	55 (26)	102 (29)	62 (33)	58 (24)	108 (32)	41 (45)	60 (29)	110 (40)	88 (32)	80 (44)	34 (40)
≥2	-	-	-	-	-	18 (19)	1 (<1)	-	-	2 (1)	4 (5)
Estadificació:											
IIIc irresecable	5 (2)	14 (4)	6 (3)	21 (9)	20 (6)	6 (7)	-	-	9 (3)	1 (<1)	11 (13)
IV - M1a	19 (9)	55 (16)	23 (12)	40 (16)	221 (66)	15 (16)	82 (39)	69 (25)	34 (12)	9 (5)	21 (24)
IV - M1b	45 (21)	61 (17)	34 (18)	40 (16)	62 (18)	12 (13)	128 (61)	203 (75)	41 (15)	22 (12)	23 (27)
IV - M1c	142 (67)	221 (63)	124 (66)	146 (59)	34 (10)	59 (64)	79 (38)	139 (51)	189 (68)	148 (82)	31 (36)
LDH (>LSN)	77 (37)	118 (34)	67 (36)	112 (46)	142 (42)	36 (39)	79 (38)	139 (51)	98 (35)	77 (43)	14 (16)
Mutació BRAF:											
V600E	179 (85)	312 (90)	187 (100)	170 (69)	337 (100)	54 (59)	-	-	-	-	5 (6)
V600K	32 (15)	34 (10)	-	24 (10)	-	6 (7)	-	-	-	-	1 (1)
Sub. desconegut	-	-	-	-	-	31 (34)	-	60 (22)	97 (35)	44 (24)	4 (5)
No mutat	-	-	-	-	-	1 (1)	210 (100)	212 (78)	180 (65)	136 (76)	76 (88)
Mediana de seguiment (mesos)	9*	13*	4,9*	14,2*	12,5*	10,4	38,4*	24*	57,7*	28*	12,9
Mediana durada de la resposta (mesos)	12,9*	13,8*	9,2*	13*	5,5*	10,6	NA*	31,9*	53,5*	22,8*	NA
Mediana temps fins a resposta (mesos)	ND	ND	1,5*	ND	1,4*	2,9	2,1*	2,2*	ND	-ND	3,4
SLP mediana (mesos)	11*	11,3*	6,9*	12,3*	6,9*	14,5	5,1*	3,1*	9,7*	2,9*	NA
SG mediana (mesos)	25,1*	25,6*	18,2	22,3*	13,6*	NA	37,5*	16*	34,2*	13,4*	NA

LDH: lactat deshidrogenasa, LSN: límit superior a la normalitat, SLP: supervivència lliure de progressió, SG: supervivència global, NA: no assolit, ND: no disponible
* Actualització últim estudi

- Si bé, en general les característiques basals dels pacients tractats al SISCAT amb teràpies dirigides i immunoteràpics van ser similars a les dels assaigs, existeixen certes diferències en les característiques clíniques a l'inici del tractament. Els pacients registrats a l'RPT que utilitzen teràpies dirigides tenen un ECOG superior en comparació amb els dels assaigs clínics, i en més casos es desconeixia el subtipus genètic de la mutació BRAF.
- Els pacients registrats tractats amb immunoteràpics tenien una edat superior en comparació a la dels pacients inclosos als assaigs clínics, un ECOG superior, un major percentatge de casos amb estadi IIIc irresecable, i un menor percentatge de casos amb valors d'LDH majors al LSN.

Conclusions

- Durant el període estudiat s'han iniciat 508 tractaments emprats per a tractar 407 pacients diagnosticats amb melanoma avançat (irreseccable o metastàtic). L'edat mitjana (DE) dels pacients ha estat de 64,4 (15,1) anys, dels que 231 (57%) eren homes.
- Els fàrmacs més emprats en tot el període han estat la combinació de trametinib i dabrafenib (n = 175; 34,4%), i pembrolizumab (n = 172; 33,9%).
- Un 50,8% (n = 258) dels tractaments es van administrar com a primera línia, un 34,4% (n = 175) com a segona línia o posteriors i en un 14,8% (n = 75) dels tractaments no tenien informació dels tractaments previs utilitzats.
- Els criteris d'inici establerts a l'acord s'han complert en 369 (85,2%) tractaments dels 433 avaluable segons línia de tractament. El compliment de les recomanacions del període de temps en que calia informar el registre establertes a l'acord per el primer seguiment ha estat d'un 55%, mentre que per els tractaments amb més d'un seguiment ha estat del 62,4% segons les dades del darrer seguiment informat.
- Ha estat possible avaluar la resposta en un total de 302 (59,4%) tractaments. La TRG obtinguda va ser del 75% (n = 225) i la TBC del 89% (n = 269) segons l'avaluació clínica de la millor resposta al tractament determinada pels metges facultatius.
- La despesa total acumulada des del 2013 ha estat de 39,3 M€, amb un impacte pressupostari mitja anual de 1,8 M€.
- S'han tractat pacients en 11 centres de referència. Quatre dels centres agrupen el 75% (382 tractaments) de la informació sobre resultats analitzada, observant variabilitat entre centres en el grau de compliment dels criteris d'inici i en els resultats clínics.

Bibliografia

1. Long G, Stroyakovskiy D, Gogas H. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014; 371: 1877-1888.
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 2015; 372: 30-399.
3. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 380: 358-365.
4. Larkin J, Ascierto P, Dréno B et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2014; 371: 1867-1876. UPDATE: Ascierto PA, et al. *Lancet Oncol*, 2016; 17: 1248-1260.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2507-2516. UPDATE: Chapman PB, et al. *Ann Oncol*, 2017; 28: 2581–2587.
6. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 375-384. UPDATE: Larkin J, et al. *J Clin Oncol*, 2018; 36: 383–390.
7. Robert C, Long G, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*, 2015; 372: 320-330. UPDATE: Ascierto PA, et al. *JAMA Oncol*, 2019; 5: 187-194.
8. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2521-2532. UPDATE: Robert, C, et al. *Lancet Oncol*, 2019; 20: 1239-1251.
9. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16: 908-918. UPDATE: Hamid O, et al. *Eur J Cancer*, 2017; 86: 37-45.
10. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de trametinib en combinació amb dabrafenib per al tractament de pacients adults amb melanoma no resecable o metastàtic amb mutació BRAF V600. 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/trametinib/Dictamen-PHMHDA-trametinib-dabrafenib-melanoma.pdf

Bibliografia (continuació)

11. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de dabrafenib en monoteràpia en el tractament de pacients adults amb melanoma metastàtic o irreseccable amb mutacions BRAF V600. 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/info/ormes/dabrafenib/Dictamen-PHMHDA-dabrafenib_modificat.pdf
12. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de cobimetinib en combinació amb vemurafenib per al tractament de pacients adults amb melanoma no resecable o metastàtic amb mutació BRAF V600. 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/info/ormes/cobimetinib/Dictamen-PHMHDA-cobimetinib-vemurafenib-melanoma.pdf
13. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de vemurafenib per al tractament de pacients amb melanoma metastàtic amb mutació BRAFV600. 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/info/ormes/vemurafenib/Dictamen-PHMHDA-vemurafenib_modificat.pdf
14. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de nivolumab en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irreseccable o metastàtic). 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/info/ormes/nivolumab2/Dictamen-PHMHDA-nivolumab-melanoma.pdf
15. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús de pembrolizumab en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irreseccable o metastàtic). 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/info/ormes/pembrolizumab/Dictamen-PHMHDA-pembrolizumab-melanoma.pdf
16. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús d'ipilimumab per al tractament del melanoma avançat prèviament tractat. 2014. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/arxius_dictamens/dictamen_ipilimumab.pdf
17. Dictamen de la CFTMHDA sobre l'ús d'ipilimumab en monoteràpia per al tractament de pacients amb melanoma avançat (irreseccable o metastàtic) prèviament no tractats. 2016. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/info/ormes/ipilimumab1L/Dictamen-PHMHDA-ipilimumab-melanoma-1a-linia.pdf

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Miriam Umbria, Gerard Solís, Daniel Gay, Jose Expósito, Sandra Fontanals, Ana Arance, José Luis Manzano, Margarita Majem, Eva Muñoz, Joana Vidal, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats per al tractament del melanoma avançat (irreseccable o metastàtic). Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>