



## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**ETS-EMC N° 033-2025-RENETSA**

OCTUBRE

**Encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica**

**ETS  
EMC**

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 24-SDETS/CETS-2025

Octubre, 2025

**Encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica**

**Red Nacional de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias -  
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**





Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda  
Presidente ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Alonso Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumpa Armas  
Subdirector II  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad; a través de un proceso transparente y colaborativo. Los resultados de esta evaluación fueron presentados al grupo de trabajo quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



## Equipo metodológico

Ricardo Ponce Jáuregui. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Naysha Becerra Chauca. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Stefany Fernández Ortiz. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

## Revisores

Sergio André Goicochea Lugo. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

José Manuel Montes Alvis. Profesional de la salud que presta servicios especializados a la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

## Grupo de trabajo

Panel colegiado, encargado de formular la recomendación de uso de la tecnología sanitaria evaluada, conformado por:

Dr. Guillermo Valencia Mesías. Representante del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN (IPRESS solicitante)

Dr. Luis Salinas Agramonte. Representante de la Red Oncológica Nacional (RON)

Lic. Jessy Chang Chang. Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN) del Ministerio de Salud (MINS)

Dra. Janet Loayza Fernandez. Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) del Ministerio de Salud (MINS)

Q.F. María Ledezma Carbajal. Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud (MINS)

Lic. Sherly Figueroa Maturrano. Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Sistema Integral de Salud (IAFAS SIS)

Dr. Miguel Zuñiga Olivares. Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (IAFAS SALUDPOL)

Dr. Germán Rodríguez Díaz. Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS FOSFAP)



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



## Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud del Perú.

### Cita recomendada

Instituto Nacional de Salud (Perú). Encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Elaborado por César Ricardo Ponce Jáuregui, Naysha Becerra Chauca y Stefany Fernández Ortiz. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud. Octubre de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 24-SDETS/CETS-2025.



## TABLA DE CONTENIDO

<b>SIGLAS Y ABREVIATURAS .....</b>	<b>9</b>
<b>MENSAJES CLAVE .....</b>	<b>10</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>12</b>
<b>I INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
I.1 Cuadro clínico .....	19
I.2 Tecnología sanitaria.....	20
I.3 Justificación de la evaluación .....	22
<b>II OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<b>III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....</b>	<b>22</b>
III.1 Formulación de pregunta PICO .....	22
III.2 Graduación de los desenlaces.....	24
<b>IV METODOLOGÍA .....</b>	<b>25</b>
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	25
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.....	29
IV.3 Recursos necesarios (Costos).....	29
IV.4 Costo-efectividad .....	32
IV.5 Identificación de la evidencia sobre la carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	
33	
<b>V RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD .....	34
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	34
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	49
V.5 BALANCE DE EFECTOS .....	49
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN .....	52
V.7 EQUIDAD.....	53
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) .....	54
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD .....	55
<b>VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....</b>	<b>55</b>



<b>VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>58</b>
<b>VIII CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....</b>	<b>60</b>
<b>IX DECLARACIÓN DE INTERESES .....</b>	<b>61</b>
<b>X FINANCIAMIENTO .....</b>	<b>61</b>
<b>XI REFERENCIAS.....</b>	<b>62</b>
<b>XII ANEXOS .....</b>	<b>66</b>



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Cost of Illness
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CONOSCE	Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
NMA	Metaanálisis en red
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), mediante Oficio N° 000814-2024-GG/INEN.
- El melanoma es el tipo más agresivo de cáncer de piel, con una incidencia creciente a nivel mundial, especialmente en adultos jóvenes. En 2022 se estimaron alrededor de 330 000 nuevos casos, y en 2021 la prevalencia global del melanoma cutáneo alcanzó los 833 215 casos, lo que representa un aumento del 161.3 % desde 1990. En Perú, según GLOBOCAN 2022, se reportaron 1 360 nuevos casos y 443 muertes, mientras que el INEN registró 2 310 casos entre 2000 y 2020, de los cuales el 14 % fueron diagnosticados en estadio IV.
- El encorafenib es un inhibidor de las quinasas BRAF, indicado en combinación con binimetinib, un inhibidor de la quinasa MEK, para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutaciones BRAF V600E o V600K. Ambos medicamentos cuentan con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID): N.º EE11314 para encorafenib y N.º EE11308 para binimetinib.
- La pregunta PICO validada y la graduación de importancia de desenlaces fue: **P**: adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica; **I**: encorafenib más binimetinib; **C**: quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos: dacarbazina, temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), eventos adversos de grado 3 o 4 (importante) y discontinuidad de la terapia por eventos adversos (importante).
- No se encontraron estudios de comparación directa, sean ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales. En la búsqueda de evidencia indirecta se encontraron dos revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis en red, las cuales fueron incluidas. Sin embargo, una de las RS presentó discrepancias entre los datos reportados por los autores a partir de los cuáles se elaboró el metaanálisis en red y los datos originales reportados por los estudios primarios. Debido a la falta de

credibilidad de los resultados, dicha RS no fue seleccionada como cuerpo de evidencia. La segunda revisión sistemática no presentó discrepancias entre los datos reportados por los autores y los estudios primarios por lo que fue seleccionada como cuerpo de evidencia. Dicha RS solo reportó información para el desenlace de eventos adversos grado 3 o 4.

- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir una recomendación. Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo se definieron por votaciones en todos los criterios evaluados debido a la ausencia de consenso y, en resumen, fueron los siguientes: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: **desconocidos (no lo sé)**; efectos indeseables: **pequeños**; certeza global de la evidencia: **muy baja**; balance de los efectos: **probablemente favorece a la intervención**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; equidad: **probablemente aumentada**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma maligno metastásico irreseccable o metastásico con mutación BRAF (V600E O V600K) positiva, sin tratamiento sistémico previo (**Recomendación en contra de la intervención, con certeza global de evidencia “muy baja”**).

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### Cuadro clínico

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel, con alta incidencia en adultos jóvenes y una prevalencia en constante aumento a nivel mundial. En 2022, se estimaron aproximadamente 330 000 nuevos casos, mientras que la prevalencia global del melanoma cutáneo (MC) alcanzó los 833 215 casos en 2021, lo que representa un incremento del 161.3% desde 1990.

En Perú, según GLOBOCAN 2022, se registraron 1 360 nuevos casos de melanoma y 443 muertes asociadas a la enfermedad. Por su parte, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó 2 310 casos entre 2000 y 2020, con un 14% de pacientes diagnosticados en estadio IV.

#### Tecnología sanitaria

El encorafenib (Braftovi®) es un fármaco que actúa como inhibidor de las quinasas BRAF. Está indicado para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K, en combinación con binimetinib (Mektovi®), un inhibidor de la quinasa MEK. Ambos medicamentos cuentan con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID): N.º EE11314 para encorafenib y N.º EE11308 para binimetinib.

#### Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del INEN, mediante oficio N° 000814-2024-GG/INEN, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

### OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de encorafenib más binimetinib en comparación con quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos: dacarbazina, temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino en adultos con melanoma cutáneo irrecesable o metastásico con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica.

## **METODOLOGÍA**

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre encorafenib más binimetinib considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Para ello, se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* en base a los marcos *Evidence to decision (EtD)*.

### **Pregunta clínica y graduación de desenlaces**

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. No se pudo contactar con la paciente del INEN, pese a reiterados intentos de comunicación.

### **Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)**

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL] y Cochrane Database of Systematic Reviews)*, LILACS (Biblioteca virtual en salud) y el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*, desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 12 de julio del 2025. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador, revisado por otro, y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane y se evaluó la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas mediante la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)*. La certeza de la evidencia para cada desenlace se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)*, la cual pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada” o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia

(SoF) para presentar los resultados para cada desenlace y se reportaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos relativos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, se tuvo en cuenta los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, por sus siglas en alemán)*. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande”.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia más baja para los desenlaces críticos acorde a lo propuesto por la metodología GRADE.

### **Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad**

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease (GBD)*, GLOBOCAN y en la unidad de epidemiología del cáncer del INEN.

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron Guías de Práctica Clínica (GPC) relevantes para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 12 de julio 2025 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

### **Recursos necesarios (costos)**

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud".

### **Costo-efectividad**

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 12 de julio del 2025.

### **Elaboración de la recomendación**

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (INEN), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Sistema Integral de Salud (SIS), de la IAFAS de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL), de la IAFAS de la Fuerza Aérea del Perú (FOSFAP) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron formulados por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

## **RESULTADOS**

**Pregunta clínica:** La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** Adultos con melanoma cutáneo irsecable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica; **I:** Encorafenib + binimetinib; **C:** Quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos: dacarbazina, temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino; **O:** sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 o 4 y discontinuidad de la terapia por eventos adversos. La graduación de desenlaces fue la siguiente: los desenlaces críticos fueron la sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios; y los desenlaces importantes fueron los eventos adversos grado 3 a 4 y discontinuidad por eventos adversos.

**Necesidad clínica:** En pacientes con melanoma cutáneo metastásico o irresecable, las guías de práctica clínica de *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan como opciones iniciales preferentes la inmunoterapia combinada (nivolumab más ipilimumab o relatlimab) o la monoterapia con inhibidores de PD-1. También consideran apropiadas las terapias dirigidas con inhibidores BRAF/MEK en pacientes con mutación BRAF V600. En casos de progresión o contraindicación a terapias estándar, la NCCN contempla el uso de agentes citotóxicos (quimioterapia) como dacarbazina o esquemas con platinos y taxanos, en el contexto de enfermedad metastásica o irresecable. Los agentes citotóxicos (quimioterapia) cuentan con registros sanitarios vigentes y están incorporados en el sistema de salud peruano. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró que **“existe alternativa”** para este grupo de pacientes.

**Efectos deseables e indeseables:** No se identificaron estudios de comparación directa, sean estos ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales, que evaluaran la eficacia de encorafenib más binimetinib en comparación con quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos: dacarbazina, temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino en la población definida en la pregunta PICO.

En la búsqueda de evidencia indirecta se encontraron dos revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis en red, las cuales fueron incluidas. Sin embargo, una de las RS presentó discrepancias entre los datos reportados por los autores a partir de los cuáles se elaboró el metaanálisis en red y los datos originales reportados por los estudios primarios. Debido a la falta de credibilidad de los resultados, dicha RS no fue seleccionada como cuerpo de evidencia. La segunda revisión sistemática no presentó discrepancias entre los datos reportados por los autores y los estudios primarios por lo que fue seleccionada como cuerpo de evidencia. Dicha RS solo reportó información para el desenlace de eventos adversos grado 3 o 4.

En base a lo anterior, el grupo de trabajo consideró, por mayoría, que los efectos deseables son **“desconocidos (no lo sé)”**. Por otro lado, el uso de encorafenib más binimetinib en los adversos de grado 3 o 4, a un tiempo de seguimiento de cuatro años, son inciertos debido a que la certeza de la evidencia muy baja. Con dichos resultados, el grupo de trabajo consideró, por mayoría, que los efectos indeseables eran **“pequeños”**.

**Certeza de la evidencia:** La certeza global de la evidencia fue considerada **“muy baja”**.

**Balance de efectos deseables e indeseables:** Los efectos deseables se calificaron como “desconocidos (no lo sé)”, los efectos indeseables como “pequeños” y la certeza global de la evidencia como “muy baja”. Pese a ello, el grupo de trabajo consideró por mayoría que el balance de efectos **“probablemente favorece a la intervención”**.

**Nivel de innovación:** Los representantes del grupo de trabajo determinaron que encorafenib más binimetinib no cumplía con la definición operacional de tecnología sanitaria innovadora establecida en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”. En consecuencia, fue clasificada como **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

**Equidad:** No se encontraron estudios que analizaran el impacto de encorafenib más binimetinib en la equidad en salud dentro de la población de interés. No obstante, el grupo de trabajo decidió, por mayoría, que la equidad sería **“probablemente aumentada”**.

**Recursos necesarios (costos):** La diferencia de costos entre la intervención y el comparador del tratamiento de un adulto con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica durante un año de tratamiento es de S/. 429 651.19. Con base en esta información, el grupo de trabajo emitió el juicio **“costos extensos”** para este criterio.

**Costo-efectividad:** No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad de encorafenib más binimetinib en la población de interés. En consecuencia, los representantes del grupo de trabajo determinaron que no disponían de información sobre su costo-efectividad en el contexto peruano, debido a la ausencia de estudios nacionales o regionales que abordaran este aspecto. Por consiguiente, el juicio para este criterio fue **“ningún estudio incluido”**.

## **RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN**

En adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, no se recomienda el uso de encorafenib más binimetinib (**Recomendación en contra de la intervención, con certeza global de evidencia “muy baja”**).

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es “probablemente favorece a la intervención”.	Los efectos deseables fueron calificados como “desconocidos (no lo sé)”, los efectos indeseables como “pequeños” y la certeza global de la evidencia como “muy baja”. Pese a ello, el grupo de trabajo consideró, por mayoría, que el balance de efectos “probablemente favorece a la intervención”.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como “muy baja”	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces relevantes para la toma de decisiones. La certeza general de la evidencia fue “muy baja”.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponde a desenlace final.	La recomendación fue emitida valorando los efectos de un desenlace final: eventos adversos grados 3 o 4.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”</b>		

**PALABRAS CLAVES:** Melanoma Cutáneo Maligno; Metástasis; Binimetinib; Encorafenib.

## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel, con alta incidencia en adultos jóvenes y una prevalencia en constante aumento a nivel mundial (1,2). En 2022, se estimaron aproximadamente 330.000 nuevos casos, mientras que la prevalencia global del melanoma cutáneo (MC) alcanzó los 833.215 casos en 2021, lo que representa un incremento del 161.3 % desde 1990 (3).

En Perú, según GLOBOCAN 2022, se registraron 1.360 nuevos casos de melanoma y 443 muertes asociadas a la enfermedad (4). Por su parte, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó 2.310 casos entre 2000 y 2020, con un 14% de pacientes diagnosticados en estadio IV (5).

Dado que no se hallaron datos específicos sobre la carga de enfermedad para el estadio y la mutación evaluados, se presentaron datos generales sobre el melanoma. En Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) reportó en 2016 una pérdida total de 3.445 años de vida saludable (AVISA) en pacientes con melanoma, con 2.827 AVPP y 618 AVD (6). En casos de melanoma metastásico, un estudio en Bélgica estimó una pérdida anual de 21.08 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), compuestos por 16 años vividos con discapacidad (AVD) y 20.03 años perdidos por muerte prematura (AVPP) (7).

Los principales factores de riesgo para desarrollar MC son la exposición a radiación ultravioleta y la susceptibilidad fenotípica y genética (8). En cuanto al pronóstico, en pacientes con melanoma metastásico, la mediana de supervivencia global ha oscilado históricamente entre 5 y 7 meses (9). Otros factores pronósticos incluyen la presencia de ulceración y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (5). Asimismo, el número de órganos afectados por metástasis constituye el factor pronóstico más relevante (10).

El melanoma se clasifica mediante el sistema de estadificación TNM (tumor, ganglio linfático, metástasis) del *American Joint Committee on Cancer* (11). No obstante, en la última década, se pueden identificar distintos subtipos de melanoma según la presencia de mutaciones en diversos oncogenes, siendo el gen BRAF uno de los más relevantes. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con melanoma metastásico presentan

mutaciones en BRAF (12), las cuales activan proteínas anómalas que promueven el desarrollo y la progresión del tumor (13).

En el contexto peruano, el manejo de pacientes con melanoma metastásico se basa principalmente en la quimioterapia, siendo la dacarbazina la opción terapéutica más utilizada en la práctica clínica habitual. Actualmente, las guías de práctica clínica (GPC) internacionales (14–16) señalan inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (PD-1, CTLA-4, LAG-3) o terapia dirigida en pacientes con mutaciones en BRAF como nuevas opciones terapéuticas.

En base a esto, los especialistas consideran que inhibidores BRAF + MEK podrían proporcionar un perfil de eficacia y seguridad superior al seguimiento en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, se justifica la realización de esta evaluación de ETS-EMC.

Considerando la solicitud de los médicos tratantes, quienes estiman que la combinación de encorafenib más binimetinib podría presentar un mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con la quimioterapia en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, se justifica llevar a cabo esta evaluación de ETS-EMC.

## **I.2 Tecnología sanitaria**

### **Encorafenib + binimetinib:**

Encorafenib (Braftovi®) es un inhibidor selectivo de las quinasas BRAF, mientras que Binimetinib (Mektovi®) es un inhibidor de la quinasa MEK (17,18). Ambos fármacos actúan bloqueando la vía de señalización MAPK, que se encuentra anormalmente activada en presencia de mutaciones BRAF V600, contribuyendo así a inhibir el crecimiento tumoral (19).

Se presentan en forma de cápsulas duras (Braftovi® 75 mg) y comprimidos recubiertos (Mektovi® 15 mg). La vía de administración es oral. La dosis recomendada para adultos es de 450 mg de encorafenib una vez al día (tres cápsulas de 150 mg) en combinación con 45 mg de binimetinib (dos comprimidos de 15 mg, dos veces al día). El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (20,21).

El 27 de junio de 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó esta combinación (BRAFTOVI® y MEKTOVI®) para pacientes con melanoma avanzado portadores de mutaciones BRAF V600E o V600K (22). Ese mismo año, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) otorgó su autorización condicional para esta indicación (23,24). En Perú, ambos medicamentos cuentan con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID): N.º EE11314 para Braftovi (20) y N.º EE11308 para Mektovi (21).

La ficha técnica reporta entre las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25$  %) observadas en los pacientes tratados con la combinación se encuentran: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal y artralgia (17,18,20,21). Aproximadamente un 5 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos, siendo las causas más comunes la hemorragia y la cefalea (22)

El costo anual por paciente proporcionado por el equipo económico para la combinación de encorafenib + binimetinib asciende a S/. 439,314.00, lo que justifica la necesidad de realizar una ETS-EMC.

**Tabla 1.** Costo anual de tratamiento con encorafenib + binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica

Nombre de la TS/ presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Encorafenib 75mg / tableta.	156.94	450mg (seis tabletas de 75 mg) administrada vía oral una vez al día**	2 190	343 698.60
Binimetinib 15mg / tableta.	43.66	45mg (tres tabletas de 15 mg) administrada vía oral dos veces al día***	2 190	95 615.40

\* El precio fue obtenido mediante carta enviada por Pfizer-Perú el 04 de junio del 2025.

\*\*Fuente: ficha técnica de Encorafenib aprobada por DIGEMID:

[https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11314\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11314_FT_V01.pdf)

\*\*\* Fuente: ficha técnica de Binimetinib aprobada por DIGEMID:

[https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11308\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11308_FT_V01.pdf)

### I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del INEN, mediante el Oficio N° 000814-2024-GG/INEN, en el marco del Artículo 13, numeral 13.8, y de la Décimo Quinta Disposición Complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer, aprobada mediante el Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica.

## III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

### III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del INEN se presenta en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Pregunta PICO inicial enviada por el INEN

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo
<b>Intervención</b>	Encorafenib + binimetinib
<b>Comparador</b>	Vemurafenib o quimioterapia (dacarbazina)
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global</li><li>• Sobrevida libre de progresión</li><li>• Eventos adversos serios</li><li>• Calidad de vida</li></ul>

Tras la recepción de la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO. Para ello, se revisaron guías nacionales e internacionales con el fin de definir la población beneficiaria de la tecnología en evaluación. Asimismo, se consultaron las fichas técnicas para determinar la dosis e indicaciones de la Tecnología Sanitaria (TS) encorafenib + binimetinib, verificando su uso en este grupo de pacientes. Posteriormente, el equipo metodológico realizó una revisión de la literatura para identificar los desenlaces clínicamente relevantes (*core outcome set*).

Se identificaron desenlaces subrogados en la solicitud, por lo que se buscó evidencia que respaldara su validez como predictores de desenlaces finales. Para ello, se presentó la mejor evidencia disponible respecto a la validez del desenlace subrogado. Sin embargo; no se encontró evidencia que muestre que el desenlace sobrevida libre de progresión era válido como sustituto de un desenlace final. (**anexo 1a**)

Se intentó contactar, vía telefónica, con la paciente con el fin de determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento. Sin embargo; no se obtuvo respuesta.

Con esta información, se convocó a una reunión técnica para el ajuste de la pregunta PICO, con la participación de un médico especialista en oncología del INEN, un representante del Comité Farmacoterapéutico de la misma institución y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En esta reunión, y en base a la propuesta, se identificaron desenlaces subrogados que requerían validación para su inclusión en el conjunto de desenlaces priorizados. Sin embargo, no se encontró evidencia que respaldara la “sobrevida libre de progresión” como un desenlace subrogado válido. La versión final validada se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

<b>Población</b>	Adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica
<b>Intervención</b>	Encorafenib* + Binimetinib**
<b>Comparador</b>	Quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos <sup>+</sup> : dacarbazina, temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino

<b>Desenlaces</b>	<b>Críticos:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>
	<b>Importante:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento adverso de grado 3 o 4</li> <li>• Discontinuidad de la terapia por eventos adversos</li> </ul>

\* Presentación de 75 mg. Dosis: 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) una vez al día. Vía de administración: Oral. Indicación terapéutica en combinación con binimetinib

\*\* Presentación de 15 mg. Dosis: 45 mg (tres tabletas recubiertas de 15 mg) dos veces al día. Vía de administración: Oral. Indicación terapéutica en combinación con encorafenib

+ Tratamiento quimioterápico monoterapia o terapia combinada:

- Dacarbazina: Puede administrarse como monoterapia a dosis de 200-250 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal/día en forma de inyecciones intravenosas (IV) durante 5 días cada 3 semanas. Como alternativa a la inyección IV en bolo, dacarbazina puede administrarse como infusión rápida (de 15 a 30 minutos)
- Temozolomida: 200 mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días cada 28 días. Vía oral
- Paclitaxel: 225 mg/m<sup>2</sup> endovenoso, una vez, cada 21 días.
- Carboplatino: La dosis inicial recomendada de carboplatino como agente único en pacientes no tratados previamente con función renal normal, es 360-400 mg/m<sup>2</sup> administrados como una dosis única intravenosa en perfusión, de 15 a 60 minutos. No se debe repetir el tratamiento hasta pasadas 4 semanas.

### III.2 Graduación de los desenlaces

Al definir la pregunta PICO, se estableció la clasificación de los desenlaces según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las recomendaciones propuestas por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (25). Este proceso se realizó durante la reunión de validación de PICO con el médico oncólogo. Así, mediante un proceso de diálogo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada (**Tabla 4**).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron desenlaces críticos e importantes.

**Tabla 4.** Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 o 4	Importante
Discontinuidad de la terapia por eventos adversos	Importante

## IV METODOLOGÍA

### IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

#### A. Métodos de búsqueda

Para identificar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de encorafenib + binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irresecable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica se diseñó una estrategia de búsqueda específica en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library*, y LILACS, utilizando términos en lenguaje controlado y términos libres, adaptados a los tesauros de cada base de datos. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov.

El período de búsqueda abarcó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 12 de julio de 2025. Inicialmente, se buscó Revisiones Sistemáticas (RS) y Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), pero ninguno de los estudios respondió a la PICO de interés. Por ello, se buscó estudios observacionales comparativos, sin hallar estudios elegibles para la evaluación. Finalmente, se realizó una búsqueda más amplia, sin restricción por tipo de diseño, para identificar estudios que permitieran responder a la pregunta PICO, lo que permitió seleccionar dos metaanálisis en red (NMA) considerados pertinentes para el análisis.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1b**.

#### B. Criterios de elegibilidad

Fueron considerados para su inclusión las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, y en su ausencia estudios observacionales comparativos que respondan a la PICO, conforme a las directrices del Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (26). Se consideraron estudios publicados en inglés o español, sin restricción de fecha de publicación. No obstante, se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos y otros formatos de reporte breve.

### C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios se llevó a cabo por un evaluador, mediante la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) y fue supervisada por un revisor. Las referencias obtenidas en cada base de datos fueron transferidas a la plataforma en formato RIS, tras lo cual se realizó la eliminación de duplicados. Luego, se realizó la selección de estudios mediante una fase inicial de revisión de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura completa de los textos de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase anterior. Además, se priorizaron los estudios que evaluaban la eficacia y seguridad de la TS frente a un comparador activo (head-to head trial) sobre otras publicaciones que incluían evidencia indirecta (network metaanalysis). En caso de identificar investigaciones que respondieran a la pregunta PICO, los datos fueron extraídos según lo reportado por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión en la fase de lectura a texto completo se encuentran en los **Anexos 3 y 4**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

### D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica o riesgo de sesgo en los estudios considerados para su inclusión en el cuerpo de la evidencia se evaluó según el diseño del estudio. En el caso de las revisiones sistemáticas, se aplicó la herramienta AMSTAR-II (27), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (28). La herramienta RoB 1.0 abarcó los dominios de generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento en la evaluación de resultados, manejo de datos incompletos, reporte selectivo de desenlaces y otras posibles fuentes de sesgo.

Para fines de esta ETS-EMC, y en consonancia con el enfoque GRADE, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó para cada desenlace considerado en la toma de decisiones.

## E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (29), con supervisión de un revisor. Siguiendo este enfoque, la evaluación se realizó en función de cinco aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Tras este análisis, la certeza de la evidencia se clasificó en alguno de los siguientes cuatro niveles: alta, moderada, baja o muy baja. En adición, se evaluaron otros dominios de la certeza en el contexto de contar con evidencia a partir de revisiones sistemáticas con metaanálisis en red acorde a lo descrito por GRADE.

Además, la valoración de la certeza de la evidencia tuvo en cuenta el tipo de estudio que se consideró como cuerpo de evidencia. Cuando la evidencia correspondía a un ECA, podía iniciar con un nivel alto y podía reducirse en función de las limitaciones identificadas en los siguientes aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación (29). En cambio, si la evidencia procedía de un estudio observacional, comenzaba con un nivel bajo y podía aumentar si no presentaba limitaciones en los aspectos mencionados y cumplía con al menos uno de los siguientes criterios: magnitud del efecto, gradiente dosis-respuesta o control de factores de confusión (30).

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings (SoF, por sus siglas en inglés)* y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (31).

Al estimar el nivel de certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, se procedió a asignar la certeza global de la evidencia para la recomendación. Cuando la certeza de la evidencia fue la misma para todos los desenlaces, esta se consideró como la certeza global de la recomendación. No obstante, si existieron diferencias en la certeza de la evidencia entre los desenlaces, se tomó en cuenta la menor calificación de certeza de cualquier desenlace relevante para la consideración global de la recomendación. La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia de los desenlaces, así como de la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo empleado para comunicar los resultados, se presentó en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
<b>Certeza del resultado de un desenlace</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>estamos seguros que ...</b> ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente ...</b> ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que ...</b> ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>la evidencia es muy incierta sobre ...</b> ”
<b>Certeza global de una recomendación para ETS-EMC</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

#### F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

El juicio sobre la magnitud de los efectos consideró la magnitud relativa de cada efecto, tanto en términos de beneficio como de daño, para los desenlaces críticos e importantes, junto con su respectiva certeza de la evidencia. En este contexto, la magnitud de los efectos se determinó con base en los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania (32).

El tamaño del efecto se determinó utilizando medidas de efecto relativas, como el riesgo relativo (RR), la razón de riesgos (HR) o la razón de tasas de incidencia (RTI), con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se establecieron tres umbrales

clínicos para diferenciar las magnitudes del efecto como “nulo”, “pequeño”, “moderado” o “grande” para un desenlace. Para clasificar un efecto en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debía ser inferior al umbral específico correspondiente. Además, cada umbral se definió considerando las características de los desenlaces evaluados (dicotómico, numérico no reportado por pacientes, o numérico reportado por pacientes), diferenciando entre desenlaces críticos e importantes, así como el nivel de certeza de la evidencia (muy baja, baja, moderada o alta). En casos con un nivel de certeza muy bajo, los desenlaces fueron excluidos de la evaluación de la magnitud del efecto, considerándose estos efectos como “no cuantificables” debido a su alta incertidumbre.

Para revisar en detalle los umbrales fijos establecidos por IQWiG, se puede consultar el **Anexo 1c**.

#### **IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés**

Con el propósito de determinar si los desenlaces de la pregunta PICO guardaban relación con los valores y preferencias de los pacientes, así como para evaluar la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible sobre la importancia relativa que la población de interés asignaba a los desenlaces priorizados para esta evaluación. Para ello, se formuló una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La búsqueda abarcó desde la fecha de inserción de la base de datos hasta el 01 de julio del 2025. Esta estrategia se registró en el **Anexo 1d**.

Se incluyeron estudios que proporcionaran información cualitativa o cuantitativa sobre el valor asignado por los pacientes a los desenlaces de interés. Además, se priorizaron revisiones sistemáticas o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

#### **IV.3 Recursos necesarios (Costos)**

La estimación de los recursos necesarios para la incorporación de encorafenib + binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (*COI*, del inglés *Cost of Illness*) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque

epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN u otra institución que solicite la ETS y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, si no se contara con documentos oficiales disponibles se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si en caso no se tuvieran los costos disponibles de la IPRESS solicitante, se utilizarán los costos del INEN. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la

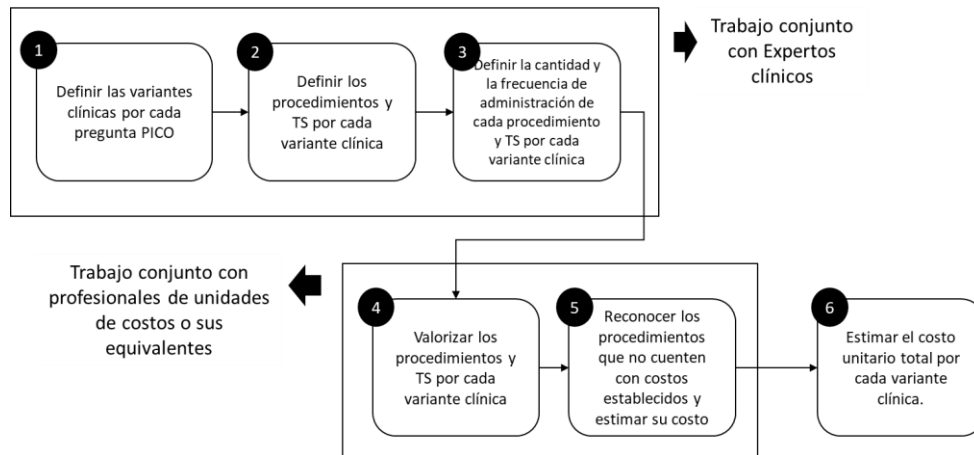
fuentes principales consultadas se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad

- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud", y los precios de mercado. Asimismo, si un procedimiento de alta complejidad no se encuentra costado, es posible que se pueda utilizar como proxy un procedimiento de la misma complejidad.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costos unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. Además, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, DIGEMID, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otros, según corresponda.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos, se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

**Figura 1.** Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



Fuente: Elaboración propia

#### IV.4 Costo-efectividad

Con el propósito de obtener datos sobre los resultados de costo-efectividad a nivel local en Perú para el uso de encorafenib + binimetinib como terapia en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica; se llevó a cabo una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Además, se realizó una consulta en las páginas web de agencias regionales dedicadas a la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONNECTEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Como último proceso, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de encorafenib + binimetinib como terapia en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. La búsqueda se realizó el 12 de julio de 2025 e incluyó

términos relacionados con la intervención, la población, la costo-efectividad y filtros para estudios en Latinoamérica. La estrategia de búsqueda respectiva se encuentra en el **Anexo 1e**. Se incluyeron los estudios que cumplían con los criterios de la PICO de esta evaluación.

#### **IV.5 Identificación de la evidencia sobre la carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.**

Con el propósito de obtener evidencia sobre el criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (3), GLOBOCAN (4) y en la unidad de epidemiología del cáncer del INEN (5,33).

Para evaluar la necesidad clínica de encorafenib + binimetinib como terapia en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (34,35). Además, se consultaron sobre los tratamientos recomendados en las guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la GPC de NCCN (16), la GPC de ASCO (14) y la GPC del ESMO (15) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Con respecto al impacto en la equidad en salud del uso de encorafenib + binimetinib como terapia en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, se llevó a cabo una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed), considerando términos relacionados con la población objetivo, la intervención y la equidad, y aplicando filtros para estudios locales o regionales. La búsqueda se realizó el 12 de julio de 2025. La estrategia de búsqueda se encuentra en el **Anexo 1f**.

## V RESULTADOS

### V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la introducción de esta informe sección “I.1. cuadro clínico”.

### V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Las GPC de *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (14) y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (16) identifican diversas opciones de tratamiento para pacientes con melanoma cutáneo metastásico o irresecable. Entre ellas se incluyen combinaciones de inmunoterapia (como nivolumab con ipilimumab o relatlimab), monoterapia con inhibidores de PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) y, en pacientes con mutación BRAF V600, combinaciones de inhibidores BRAF/MEK (como dabrafenib con trametinib, vemurafenib con cobimetinib o encorafenib con binimetinib). Ambas guías destacan la importancia de ajustar el tratamiento según el estado funcional y las terapias previamente recibidas. Además, la NCCN señala que, en contextos de contraindicación o acceso limitado, el uso de quimioterapia (como dacarbazina, temozolomida o esquemas con platinos y taxanos) continúa siendo una opción válida.

Actualmente, se dispone de opciones de quimioterapia como dacarbazina, temozolomida, paclitaxel y carboplatino, las cuales están incluidas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 2023. Estas representan alternativas válidas para el tratamiento de esta condición.

Considerando la información previa, el grupo de trabajo, por mayoría, consideró que “**existe alternativa**”. Cabe precisar que los representantes de RON e IPRESS solicitante mencionaron que no existía alternativa ya que ellos manifestaron que se brinda como opción paliativa, aunque no se presentó evidencia de ello.

### V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

#### A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

En la búsqueda de Revisiones Sistemáticas (RS) y Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), se identificaron 339 artículos en cuatro bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS. Tras eliminar 56 duplicados, se examinaron 283 artículos por título y resumen, de los cuales 280 fueron excluidos. Se

evaluaron 3 artículos en texto completo, pero ninguno de ellos cumplió los criterios de inclusión.

Ante la ausencia de RS y ECA, se diseñó una estrategia de búsqueda para estudios observacionales comparativos. Se identificaron 242 artículos en las cuatro bases de datos anteriormente mencionadas. Tras eliminar 34 duplicados, se examinaron 208 artículos por título y resumen, de los cuales 205 fueron excluidos. Posteriormente, se evaluaron 3 artículos en texto completo, pero ninguno cumplió con los criterios de inclusión.

Finalmente, se procedió a buscar estudios que compararan indirectamente la intervención y al comparador definidos en la PICO, sin aplicar el filtro por tipo de estudio. Producto de ello, se identificaron 3 012 artículos en las cuatro bases de datos previamente mencionadas. Se eliminaron 562 por duplicados y 2 429 por título y resumen. Se evaluaron 21 artículos en texto completo, seleccionándose 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) (36,37). Para más detalles sobre el proceso de selección de estudios y las razones de exclusión, consultar los **Anexos 2 y 3**.

## **B. Características de los estudios identificados**

### **Revisión sistemática con metaanálisis en red (Corrie, et al.) (36)**

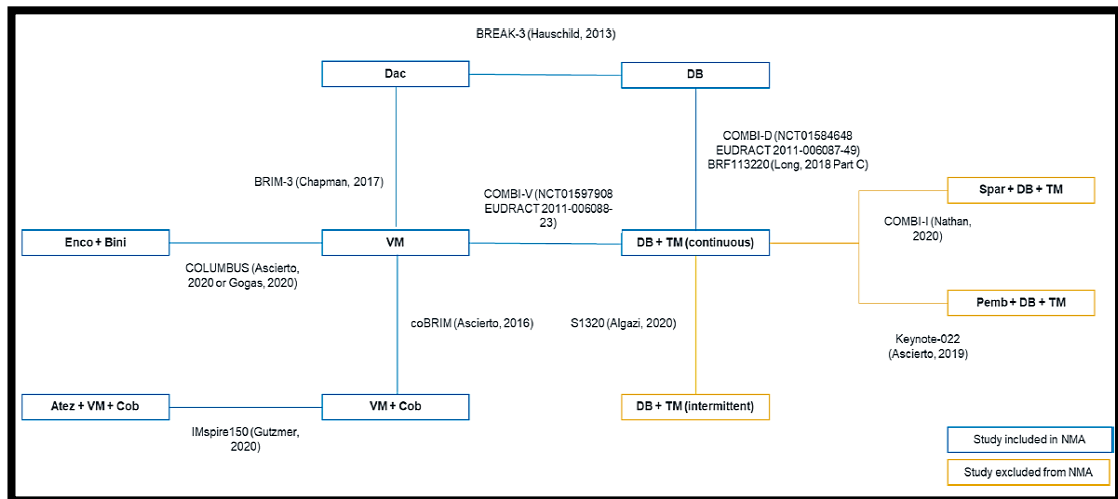
Es una revisión sistemática con metaanálisis en red (NMA), publicada en 2022, cuyo objetivo fue buscar ensayos que investigaron la eficacia y seguridad de todas las opciones de tratamiento actualmente disponibles para pacientes con melanoma maligno con mutación BRAF y realizar una comparación de dichas terapias dirigidas (e inmunoterapias si es posible) utilizando un NMA.

Los autores realizaron la búsqueda sistemática en noviembre del 2020 e incluyó estudios publicados desde el año 2000, en inglés o con resumen en inglés. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de cualquier fase y estudios observacionales, siempre que contaran con al menos 10 pacientes por brazo. Se excluyeron estudios en población pediátrica o no humana, aquellos con otros tipos de cáncer de piel, así como artículos no originales (editoriales, revisiones, reportes de caso).

El estudio incluyó intervenciones con aprobación regulatoria, entre ellas encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib y las monoterapias de

dabrafenib, vemurafenib y dacarbazina. Inicialmente se consideraron inmunoterapias (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, entre otros), pero los autores excluyeron estudios que evaluaron dichas terapias de la red final debido a que la población de estos estudios no incluía a participantes con mutación BRAF.

**Figura 2.** Red de evidencia para desenlaces de eficacia y seguridad del estudio de Corrie et al.



Abreviaturas: Atez: atezolizumab; Bini: binimetinib; Cob: cobimetinib; DB: dabrafenib; Dac: dacarbazina; Enco: encorafenib; Pemb: pembrolizumab; Spar: espartalizumab; TM: trametinib; VM: vemurafenib.

Asimismo, los autores excluyeron los estudios KEYNOTE-022, COMBI-I y S1320, debido a que sus intervenciones experimentales no contaban con autorización de comercialización y no demostraron superioridad frente al tratamiento estándar. La red final se limitó a comparaciones entre terapias dirigidas y quimioterapia en pacientes adultos con melanoma metastásico con mutación BRAF confirmada, e incluyó un total de 11 ECA (BREAK-3, BRF113220-parteC, BRIM-3, CoBRIM, COLUMBUS, COMBI-D, COMBI-V, EudraCT 2011-002545-35, IMspire150, METRIC y NCT02314143) con datos sobre eficacia y seguridad.

El análisis se realizó bajo un modelo bayesiano, utilizando comparaciones directas e indirectas, con evaluación explícita de la homogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos. Se consideraron desenlaces de eficacia como sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta objetiva (TRO), así como desenlaces de seguridad como eventos adversos serios (EAS) y discontinuación por eventos adversos (EA).

Aunque el NMA realizado por Corrie et al. (36) cumplía con los criterios de elegibilidad definidos en la pregunta PICO, una revisión en profundidad del estudio permitió identificar incongruencias entre los datos utilizados en el análisis del NMA y los datos reportados en los estudios primarios originales, lo que compromete su credibilidad como fuente de evidencia para esta evaluación.

En la comparación entre encorafenib más binimetinib y vemurafenib, se identificaron incongruencias en los desenlaces de eficacia y seguridad, sin justificación metodológica clara ni ajustes estadísticos que las respalden. Por ejemplo, en el estudio primario (38), el hazard ratio (HR) de sobrevida global fue de 0.61 (IC 95%: 0.47–0.79), mientras que en el material suplementario del NMA se reporta un HR de 0.62 (IC 95%: 0.49–0.79). Además, no se explicita ningún ajuste que justifique la modificación de la estimación.

Para la misma comparación, respecto a desenlaces de seguridad, el estudio primario (39) reportó 66 eventos adversos severos (EAS) y 20 discontinuaciones por eventos adversos (EA) (40), mientras que los autores de la revisión sistemática reportan 74 EAS y 31 discontinuaciones por EA, respectivamente. Estas diferencias representan un incremento sustancial no explicado y modifican el perfil de seguridad del tratamiento.

De forma similar, para la comparación entre dacarbazina y vemurafenib, el HR de sobrevida global reportado en el estudio primario (41) fue de 0.81 (IC 95%: 0.70 – 1.00), mientras que el NMA utilizó un HR de 0.70 (IC 95%: 0.57–0.87). Además, la proporción de pacientes con al menos un EAS fue del 18 % en el estudio primario (41), pero el NMA reporta solo 2%, subestimando el riesgo asociado al tratamiento.

Estas inconsistencias comprometen la credibilidad del modelo, especialmente en comparaciones basadas únicamente en evidencia indirecta. Dado que la congruencia de los datos es esencial para garantizar la solidez de las estimaciones, se concluyó que este NMA no constituye una fuente confiable de evidencia para esta evaluación. En consecuencia, el metaanálisis en red de Corrie et al. (36) no fue seleccionado como cuerpo de evidencia, decisión basada en la evaluación metodológica rigurosa y en la detección de discrepancias no justificadas con las fuentes originales.

### **Revisión sistemática con metaanálisis en red (Hong, et al.) (37)**

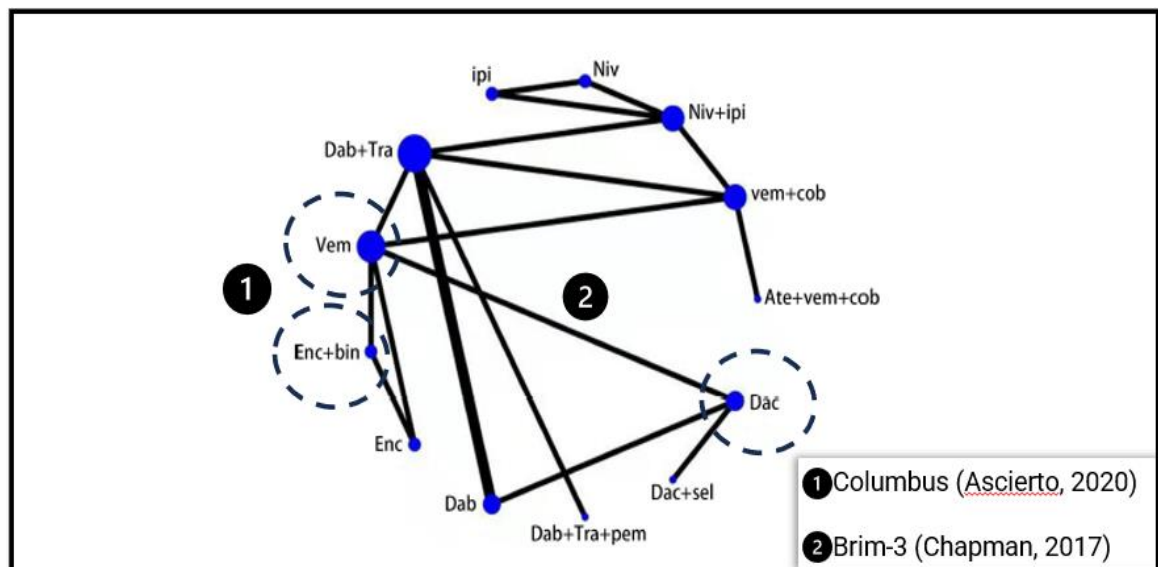
Es una revisión sistemática con NMA, publicada en 2022. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la incidencia de EA de cualquier grado y de grado severo (grado 3 – 5) en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600.

Asimismo, buscó establecer un ranking de aceptabilidad entre terapias combinadas y monoterapias, como apoyo en la toma de decisiones clínicas centradas en la tolerabilidad del tratamiento.

El estudio realizó una búsqueda sistemática hasta diciembre de 2021 en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, y CENTRAL. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de fase II o III, que evaluaran tratamientos aprobados para melanoma con mutación BRAF. Se excluyeron los estudios con diseño cruzado, salvo que proporcionaran datos utilizables del primer período, considerándose en ese caso como ensayos paralelos. También se excluyeron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes con neoplasias activas distintas al melanoma, y aquellos que recibieran vacunas, medicina tradicional china u otras inmunoterapias no específicas o no dirigidas.

La red de tratamientos incluyó terapias dirigidas (como dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib), así como inmunoterapias aprobadas (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab y sus combinaciones). En total, se incluyeron 11 ECA, descritos en 12 publicaciones, integrando tanto monoterapias como combinaciones bajo criterios de similitud metodológica y clínica entre los estudios.

**Figura 3.** Diagrama de red de 13 regímenes de tratamiento para el melanoma con mutación BRAF V600 en 11 ensayos de Hong et al.



Abreviaturas: Ate+vem+cob, Atezolizumab más Vemurafenib más Cobimetinib; vem+cob, vemurafenib más cobimetinib; Niv+ipi, Nivolumab más Ipilimumab; Niv, Nivolumab; ipi, ipilimumab; Dab+Tra, Dabrafenib más Trametinib; Vem, Vemurafenib; Enc+bin, Encorafenib más Binimetinib; Enc, encorafenib; Dab, dabrafenib; Dab+Tra+pem, Dabrafenib más Trametinib más Pembrolizumab; Dac+sel, Dacarbazina más Selumetinib; Dac, dacarbazina.

Se aplicó un modelo bayesiano para estimar los efectos relativos sobre la base de los EA de cualquier grado y grado severo (grado mayor o igual a 3). Para la comparación entre tratamientos, se emplearon rankings probabilísticos basados en SUCRA. Se exploró la consistencia de la red mediante análisis de bucles cerrados y sensibilidad, sin hallarse incoherencias relevantes.

El NMA no identificó ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente encorafenib más binimetinib contra la quimioterapia. La comparación entre estas intervenciones se estableció mediante un comparador común, vemurafenib, lo que permitió obtener una estimación indirecta. Asimismo, se realizó una verificación de los datos utilizados en el análisis, comparándolos con los resultados reportados en los estudios primarios incluidos, observándose concordancia entre ambas fuentes.

Si bien el resultado global del NMA se construye a partir de todos los ensayos clínicos aleatorizados incluidos, de acuerdo con la metodología GRADE aplicada a metaanálisis en red (37,42), se ha priorizado el análisis de las intervenciones que conforman el *loop* más cercano a la comparación de interés. Esta comparación específica se establece entre encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib y vemurafenib frente a dacarbazina, y permite evaluar la consistencia y calidad de la evidencia indirecta más relevante. A continuación, se detallan los estudios que integran dicho *loop*:

- **Ensayo clínico aleatorizado fase III de Ascierto, et al. (NCT01909453) (40)**

Es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, abierto y multicéntrico, denominado COLUMBUS. El estudio se llevó a cabo en 162 centros de 28 países, incluyendo Estados Unidos, Canadá, Australia, varios países europeos, así como en regiones de Asia y América Latina, según lo reportado en el registro de ClinicalTrials.gov. El estudio se registró con el identificador NCT01909453 y se desarrolló en dos partes. La Parte 1 fue conducida entre diciembre de 2013 y abril de 2015, mientras que la Parte 2 se inició posteriormente. En la Parte 1 se aleatorizó a un total de 577 pacientes, utilizando una proporción 1:1:1 entre los tres brazos del estudio. La aleatorización fue estratificada por estadio de la enfermedad según AJCC y estado funcional ECOG.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de encorafenib (inhibidor de BRAF) y binimetinib (inhibidor de MEK) en comparación con encorafenib en monoterapia y con vemurafenib, en pacientes adultos con

diagnóstico de melanoma cutáneo localmente avanzado irreseccable o metastásico, con mutación BRAF V600 confirmada, que no hubieran recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, o que hubieran progresado después de inmunoterapia.

Los criterios de elegibilidad incluyeron: pacientes  $\geq 18$  años con melanoma cutáneo en estadios IIIB, IIIC o IV (según la clasificación AJCC) no resecable o metastásico, con mutación BRAF V600E o V600K confirmada por análisis central, al menos una lesión medible según RECIST v1.1, estado funcional ECOG de 0 o 1 y función orgánica adecuada. Se excluyeron pacientes con melanoma uveal o mucoso, metástasis cerebrales no tratadas, antecedentes de oclusión venosa retiniana o síndrome de Gilbert, y aquellos que hubieran recibido previamente inhibidores de BRAF o MEK.

Los participantes fueron asignados a uno de tres grupos de tratamiento: combinación de encorafenib 450 mg una vez al día con binimetinib 45 mg dos veces al día; encorafenib 300 mg una vez al día en monoterapia; o vemurafenib 960 mg dos veces al día. Los tratamientos se administraron de forma continua hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del paciente. Durante el estudio no se permitieron terapias antitumorales concomitantes, aunque se autorizaba la atención de soporte según el criterio del médico tratante.

El desenlace primario del estudio fue la supervivencia global, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Entre los desenlaces secundarios se evaluaron la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la seguridad del tratamiento. Los eventos adversos fueron clasificados conforme a los criterios del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versión 4.03.

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se consideró la evidencia correspondiente a eventos adversos de grado 3 o 4. No se reportó información específica sobre calidad de vida.

- **Ensayo clínico aleatorizado fase III de Chapman, et al. (NCT01006980) (41)**

Es un ensayo clínico aleatorizado, de fase III, multicéntrico, abierto y de grupos paralelos, denominado BRIM-3. Este estudio se llevó a cabo en 104 centros de 12 países, incluyendo Estados Unidos, Australia, Europa, y América Latina, según lo

reportado en el registro de ClinicalTrials.gov. El reclutamiento se realizó entre enero de 2010 y diciembre de 2010, logrando incluir a un total de 675 pacientes. La asignación aleatoria se realizó en una proporción 1:1 mediante un sistema centralizado, estratificando por región geográfica y niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) basales. El estudio está registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT01006980.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de vemurafenib, un inhibidor selectivo de BRAF, frente a dacarbazina (quimioterapia estándar en ese momento), en pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable, portadores de la mutación BRAF V600E, confirmada mediante un test de PCR realizado centralmente. Los pacientes debían tener enfermedad en estadio IIIC (irresecable) o estadio IV, con al menos una lesión medible según los criterios RECIST v1.1, sin tratamientos previos para enfermedad metastásica.

Los criterios de elegibilidad incluyeron: edad  $\geq 18$  años, melanoma metastásico con mutación BRAF V600E confirmada, ECOG 0 o 1, sin metástasis cerebrales activas, función orgánica adecuada y sin tratamientos previos para la enfermedad avanzada. Los pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas y estables podían ser incluidos bajo criterios específicos.

El tratamiento consistió en vemurafenib administrado por vía oral a una dosis de 960 mg dos veces al día, o dacarbazina a una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada tres semanas. Ambos tratamientos continuaban hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento. No se permitieron terapias antitumorales concomitantes durante el periodo del estudio.

El desenlace primario fue la sobrevida global, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Como desenlace coprimario se evaluó la sobrevida libre de progresión, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte. Los desenlaces secundarios incluyeron tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta y seguridad. Los eventos adversos fueron clasificados conforme a los criterios del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0.

En línea con los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se consideró la evidencia correspondiente a eventos adversos de grado 3 o 4. No se reportó información específica sobre calidad de vida.

Las características de los estudios incluidos en el NMA, que responde a la PICO de forma indirecta, se detallan en la **Tabla 6 y 7**.

**Tabla 6.** Características del estudio de Ascierto et al 2020

	<b>Ascierto et al. 2020 (40)</b>		
Registro	NCT01909453		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado / Fase III		
Lugar / Periodo de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio COLUMBUS en 162 centros de 28 países (Norteamérica, Europa, entre otros). Reclutamiento: diciembre 2013 – abril 2015.</li> <li>• Se aleatorizaron 577 pacientes; 9 excluidos por violaciones menores al protocolo; análisis final: 568 pacientes.</li> </ul>		
Participantes	<b>Brazo combinación (encorafenib + binimetinib) (n = 192):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana edad: 57 años (rango 20–89).</li> <li>• Sexo: 59.9 % masculino.</li> <li>• ECOG 0: 70.8%</li> <li>• Mutación BRAF:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ V600E: 89 %</li> <li>○ V600K: 11 %.</li> </ul> </li> <li>• LDH:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt;ULN: 29%.</li> <li>○ ≤ULN: 71%</li> </ul> </li> <li>• Estadio del tumor:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IIIB/IIIC: 4.7%</li> <li>○ IV: 95.3%</li> </ul> </li> <li>• Discontinuación del tratamiento: 81.3%                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Por evento adverso: 10.4%</li> </ul> </li> </ul>	<b>Brazo encorafenib monoterapia (n = 194):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana edad: 54 años (rango 23–88).</li> <li>• Sexo: 55.7 % masculino.</li> <li>• ECOG 0: 72.2%</li> <li>• Mutación BRAF:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ V600E: 89 %</li> <li>○ V600K: 10 %.</li> </ul> </li> <li>• LDH:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt;ULN: 24%.</li> <li>○ ≤ULN: 76%</li> </ul> </li> <li>• Estadio del tumor:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IIIB/IIIC: 3.1%</li> <li>○ IV: 96.9%</li> </ul> </li> <li>• Discontinuación del tratamiento: 88.7%                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Por evento adverso: 12.4%</li> </ul> </li> </ul>	<b>Brazo vemurafenib monoterapia (n = 191):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana edad: 56 años (rango 21–82).</li> <li>• Sexo: 58.1 % masculino.</li> <li>• ECOG 0: 73.3%</li> <li>• Mutación BRAF:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ V600E: 88 %</li> <li>○ V600K: 12 %.</li> </ul> </li> <li>• LDH:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt;ULN: 27%.</li> <li>○ ≤ULN: 73%</li> </ul> </li> <li>• Estadio del tumor:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IIIB/IIIC: 5.7%</li> <li>○ IV: 94.3%</li> </ul> </li> <li>• Discontinuación del tratamiento: 92.7%                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Por evento adverso: 13.6%</li> </ul> </li> </ul>
Intervención	Encorafenib 450 mg VO una vez al día + binimetinib 45 mg VO cada 12 h, ciclos de 28 días, hasta progresión/toxicidad.		
Comparador	Vemurafenib 960 mg VO cada 12 h o encorafenib 300 mg VO una vez al día, hasta progresión/toxicidad.		
Desenlaces reportados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de progresión (SLP)</li> <li>• Supervivencia global (SG)</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva (TRO)</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>		
Financiamiento	Pfizer		

\*LDH: Lactato deshidrogenasa; ULN: Límite superior de lo normal; VO: vía oral

**Tabla 7.** Características del estudio de Chapman et al 2017

	<b>Chapman et al. 2017 (41)</b>	
Registro	NCT01006980	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado / Fase III	
Lugar / Periodo de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio BRIM-3 en 111 centros en EE. UU. y Europa. Reclutamiento: enero 2010 – diciembre 2010.</li> <li>• Se aleatorizó a 675 participantes; 5 excluidos; análisis final: 670 pacientes.</li> </ul>	
Participantes	<b>Brazo Vemurafenib (n = 337):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana edad: 56 años (rango 21–86).</li> <li>• Sexo: 59% masculino.</li> <li>• ECOG 0: 68%</li> <li>• LDH:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Elevado: 58%.</li> <li>○ Normal: 42%</li> </ul> </li> <li>• Estadio del tumor:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IIIC: 6%</li> <li>○ IV: 94%</li> </ul> </li> <li>• Discontinuación del tratamiento: 99%               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Por evento adverso: 7.4%</li> </ul> </li> </ul>	<b>Brazo Dacarbazina (n = 338):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana edad: 57 años (rango 20–89).</li> <li>• Sexo: 60 % masculino.</li> <li>• ECOG 0: 68%</li> <li>• LDH:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Elevado: 58%.</li> <li>○ Normal: 42%</li> </ul> </li> <li>• Estadio del tumor:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IIIC: 4%</li> <li>○ IV: 96%</li> </ul> </li> <li>• Discontinuación del tratamiento: 86%               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Por evento adverso: 1.7%</li> </ul> </li> </ul>
Intervención	Vemurafenib 960 mg VO cada 12 h, hasta progresión/toxicidad.	
Comparador	Dacarbazina 1000 mg/m <sup>2</sup> IV cada 21 días, hasta progresión/toxicidad.	
Desenlaces reportados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de progresión (SLP)</li> <li>• Supervivencia global (SG)</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>	
Financiamiento	Roche	

\*LDH: Lactato deshidrogenasa; VO: vía oral; IV: Intravenoso

### C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El estudio de Hong et al. (37) es una revisión sistemática con NMA. Para la presente ETS-EMC, se utilizaron los resultados de la comparación indirecta entre encorafenib más binimetinib frente a dacarbazina, empleando a vemurafenib como comparador común. La calidad de la revisión sistemática fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR-II, mientras que la calidad metodológica de la evidencia se valoró utilizando los criterios de GRADE. Asimismo, el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en las comparaciones indirectas fue evaluado por desenlace, siguiendo la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane.

La evaluación con AMSTAR-II permitió identificar diversas limitaciones metodológicas relevantes. Entre ellas, destaca la ausencia de un protocolo registrado previamente, una debilidad crítica que afecta la transparencia y dificulta la detección de posibles desviaciones respecto al plan original. Asimismo, no se realizó la extracción de datos por duplicado, lo que puede incrementar el riesgo de errores en la recopilación de información. Tampoco se proporcionó una lista de estudios excluidos con sus respectivas

razones, limitando la reproducibilidad del proceso de selección. Además, no se informaron las fuentes de financiamiento de los estudios primarios, lo que impide valorar la presencia de posibles conflictos de interés. Finalmente, aunque se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, no se discutió de manera explícita su posible impacto sobre los resultados, lo que debilita la interpretación crítica de los hallazgos.

Dado que no se cuenta con evidencia de comparaciones directas entre encorafenib más binimetinib y dacarbazina, se procedió a evaluar el riesgo de sesgo de los estudios que conforman la comparación indirecta. Estas comparaciones se derivan de los estudios que evaluaron encorafenib más binimetinib versus vemurafenib (Ascierto et al. (40)) y vemurafenib versus dacarbazina (Chapman et al. (41)), los cuales fueron priorizados por aportar evidencia clave a la red de comparaciones.

El riesgo de sesgo del estudio de Ascierto et al. (40), fue evaluado como riesgo de sesgo muy alto, debido a que se trató de un ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento; es decir, ni los participantes ni el personal del estudio estaban cegados al tratamiento asignado. Esta falta de cegamiento introduce un riesgo elevado de sesgo, ya que puede generar diferencias en el manejo clínico, en la percepción de los efectos adversos y en su reporte, dependiendo del grupo al que pertenecía el paciente.

Por otro lado, el estudio de Chapman et al. (41) presentó un riesgo de sesgo muy alto. En este caso, se identificó la falta de ocultamiento en la asignación y la ausencia de cegamiento. Además, no se justificó la exclusión de 45 participantes del brazo de dacarbazina antes de la aleatorización. Finalmente, durante el estudio se permitió el cruce de participantes del grupo de dacarbazina al de vemurafenib, y estos pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad del brazo de vemurafenib. Esta situación distorsiona el perfil de seguridad al atribuir a vemurafenib eventos adversos ocurridos en pacientes originalmente asignados a dacarbazina.

## D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico. La certeza de la evidencia corresponde al nivel más bajo entre la evidencia directa e indirecta que alimenta el metaanálisis en red. En este caso, no se cuenta con datos de estudios que evalúen directamente la comparación entre encorafenib + binimetinib vs dacarbazina. Por lo tanto, la certeza se basa únicamente en evidencia indirecta, derivada de los *loops* formados por las comparaciones encorafenib + binimetinib vs vemurafenib y vemurafenib vs dacarbazina. Cabe mencionar que el equipo metodológico utilizó GRADEpro para los cálculos de la diferencia absoluta.

### 1. Sobrevida global:

No se encontraron estudios para este desenlace.

### 2. Calidad de vida:

No se encontraron estudios para este desenlace.

### 3. Eventos adversos serios:

No se encontraron estudios para este desenlace.

### 4. Eventos adversos de grado 3 o 4:

Para este desenlace, se consideró el estudio de Hong et al. (37), que incluyó una población con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico con mutación BRAF que no recibieron tratamiento sistémico previo. Con una mediana de seguimiento de 4 años, la incidencia de eventos adversos grados 3 o 4 fue de 96/287 eventos (33.4%) en quienes recibieron dacarbazina y el estimado de la evaluación mixta fue RR 1.97 (ICr 95%: 1.36 a 2.86). El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó la diferencia absoluta, el cual fue 324 más por 1000 (IC: de 120 más a 622 más).

La certeza de la evidencia indirecta fue muy baja. Se consideró la certeza a partir del menor nivel de certeza entre las comparaciones directas que lo componen la evidencia indirecta. En la comparación directa entre encorafenib + binimetinib versus

vemurafenib la certeza fue muy baja porque se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo y un nivel por evidencia indirecta. En la comparación directa entre vemurafenib versus dacarbazina la certeza fue muy baja porque se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo y un nivel por evidencia indirecta.

Se evaluaron los supuestos metodológicos de transitividad e incoherencia, y no se identificaron razones que justificaran una disminución adicional del nivel de certeza. Por lo tanto, la certeza global del NMA, basada exclusivamente en evidencia indirecta, fue clasificada como muy baja. Debido a esta baja certeza, no fue posible estimar con precisión la magnitud del efecto. Para mayor detalle revisar **tabla 8**.

**Tabla 8.** Certeza de la evidencia de eventos adversos grados 3 o 4

Desenlace	Evidencia directa	Evidencia indirecta		Metaanálisis en red
	Certeza de la evidencia	Certeza de la evidencia directa <sup>δ</sup>	Certeza de la evidencia directa <sup>β</sup>	Certeza de la evidencia
Eventos adversos grados 3 y 4	No reportado	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>	⊕○○○ MUY BAJA <sup>b,c</sup>	⊕○○○ MUY BAJA <sup>d</sup>
		⊕○○○ MUY BAJA <sup>*</sup>		

<sup>δ</sup> Certeza del estudio de Ascierto et al. que compara Encorafenib más binimetinib versus vemurafenib  
<sup>β</sup> Certeza del estudio de Chapman et al. que compara vemurafenib versus dacarbazina  
<sup>\*</sup> La certeza del estimado indirecto se determina a partir del menor nivel de certeza entre las comparaciones directas que lo componen

Explicaciones:  
 a. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo, ya que, es un ECA sin cegamiento, es decir que ni participantes ni personal del estudio estaban cegados, lo que introduce un alto riesgo de sesgo por posibles diferencias en el manejo clínico, reporte o percepción de eventos adversos según el grupo asignado.  
 b. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta, ya que, únicamente la evidencia proviene de comparaciones indirectas.  
 c. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo, ya que, es el ECA no hubo ocultamiento de la asignación y la ausencia de cegamiento, lo cual incrementa el riesgo de sesgo por conocimiento del tratamiento recibido. Además, no se proporciona justificación sobre por qué 45 de los 338 participantes en el brazo de dacarbazina no fueron aleatorizados. Finalmente, se permitió el cruce de participantes del grupo de dacarbazina al de vemurafenib durante el estudio, y estos pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad del brazo de vemurafenib.  
 d. La certeza de la evidencia del NMA se basó únicamente en evidencia indirecta, cuya certeza fue calificada como muy baja por riesgo de sesgo y evidencia indirecta.

**5. Discontinuidad del tratamiento por eventos adversos:**

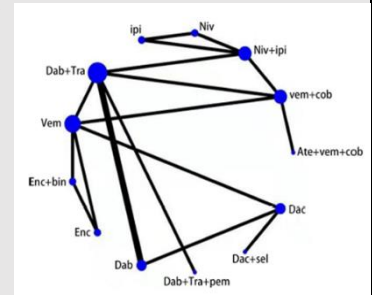
No se encontraron estudios para este desenlace.

**Tabla 9.** Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Tipo de estudios	Comparación: Quimioterapia*	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia**	Interpretación
<b>Sobrevida global</b>	CRITICO	No se encontraron estudios para este desenlace					-
<b>Calidad de vida</b>	CRITICO	No se encontraron estudios para este desenlace					-
<b>Eventos adversos serios</b>	CRITICO	No se encontraron estudios para este desenlace					-
<b>Eventos adversos grado 3 o 4</b>	IMPORTANTE	11 ECA	96/287 <sup>y</sup> (33.4%)	<b>RR 1.97</b> (ICr 95%: 1.36 a 2.86)	<b>324 más por 1000</b> (de 120 más a 622 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a</sup>	En adultos con melanoma cutáneo irresecable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, podría ser que el número de eventos adversos 3 o 4, al brindar encorafenib + binimetib en lugar de quimioterapia (dacarbazina), aumenta en 324 más por cada 1000 (IC95%: de 120 más a 622 más). Aunque la evidencia es incierta.
<b>Discontinuidad del tratamiento por eventos adversos</b>	IMPORTANTE	No se encontraron estudios para este desenlace					-

Abreviaturas utilizadas: **RR**: Riesgo relativo; **IC**: Intervalo de confianza  
 \* El NMA empleó dacarbazina como quimioterápico; no se identificó evidencia para temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino.

NMA Hong et al. 2022





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



\*\* La certeza de la evidencia del NMA se estimó en base a la certeza de la evidencia indirecta, incoherencia e imprecisión.  
y El dato proviene del estudio de Chapman et al. 2017

Explicaciones:

- a. La certeza de la evidencia indirecta se consideró muy baja, ya que a calificación de la certeza de la evidencia indirecta se basó en el menor nivel de certeza observado entre las comparaciones directas que la componen. En la comparación directa entre encorafenib + binimetinib versus vemurafenib, se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo (estudio no fue cegado) y uno por evidencia indirecta, lo que resultó en una certeza muy baja. De manera similar, en la comparación entre vemurafenib versus dacarbazina, la certeza fue muy baja, se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo (no hubo ocultamiento de la asignación, ausencia de cegamiento, no se proporciona justificación sobre por qué 45 de los 338 participantes en el brazo de dacarbazina no fueron aleatorizados y se permitió el cruce de participantes del grupo de dacarbazina al de vemurafenib durante el estudio, y estos pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad del brazo de vemurafenib) y uno por evidencia indirecta, lo que resultó en una certeza muy baja.

#### V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia, se consideró la certeza de los desenlaces críticos e importantes. En este caso, solo se reportó evidencia para el desenlace de eventos adversos de grado 3 o 4, cuya certeza se consideró como muy baja. Según el Documento Técnico Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo, cuando la certeza de la evidencia difiere entre los diferentes desenlaces relevantes, la menor certeza determina la certeza global. Sin embargo, al disponerse únicamente de un desenlace con certeza muy baja, la certeza global de la evidencia fue considerada como “muy baja”.

#### V.5 BALANCE DE EFECTOS

##### A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

No se identificaron estudios para establecer la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC. Además, Se intentó contactar, vía telefónica, con la paciente con el fin de determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento. Sin embargo; no se obtuvo respuesta. (ver tabla 4).

##### B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del IQWiG.

Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son los siguientes:

- Para desenlaces dicotómicos:

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Otros Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.9

### C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de encorafenib más binimetinib en comparación con quimioterapia como tratamiento para adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 16 de julio del 2025 (en adelante reunión de deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (INEN), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Sistema Integral de Salud (SIS), de la IAFAS SALUDPOL, de la IAFAS de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS FOSFAP) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teniendo en cuenta el estudio de Hong et al. (37) sobre la seguridad de la TS, junto a los umbrales clínicos previamente definidos (**ver Anexo 1c**) y a la certeza de evidencia para cada desenlace se obtuvo las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**ver Tabla 10**).

**Tabla 10.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de encorafenib más binimetinib comparado con quimioterapia

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global – mortalidad [CRÍTICO]		Ningún estudio se incluyó.
Calidad de vida [CRÍTICO]		Ningún estudio se incluyó.
Eventos adversos serios [CRÍTICO]		Ningún estudio se incluyó.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Eventos adversos de grado 3 o 4 [IMPORTANTE]	RR: 1.97 (ICr 95%: 1.36 a 2.86) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia <b>muy baja</b> . Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> .
Discontinuidad del tratamiento por eventos adversos [IMPORTANTE]	Ningún estudio se incluyó.	

Abreviaturas: IC: Intervalo de confianza, ICr: Intervalo de Credibilidad

### 1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios).

En adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, no se encontró evidencia para los efectos deseables (beneficios) en la supervivencia global y calidad de vida. Ante esto, el grupo de trabajo consideró, en primera ronda de votación y por mayoría, que los efectos deseables son desconocidos por lo que votaron por el juicio de “**desconocido (no lo sé)**”. No obstante, el representante de la RON señaló que, desde su criterio y con base en su conocimiento, los beneficios que aporta la intervención serían “grandes” y altamente favorables para la población atendida.

### 2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, el efecto de encorafenib más binimetinib en comparación con quimioterapia sobre los eventos adversos grados 3 o 4, con una mediana de seguimiento de 4 años, tiene una certeza de la evidencia muy baja por lo que no fue posible cuantificar la magnitud de dichos efectos. Con respecto a los eventos adversos serios y la discontinuidad del tratamiento por eventos adversos, estos desenlaces no fueron reportados en el estudio. Debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja, no se pudo cuantificar la magnitud de los efectos indeseables.

A pesar de ello, el grupo de trabajo consideró, en primera ronda de votación y por mayoría, que estos efectos eran “**pequeños**”. No obstante, los representantes de

la DIGEMID e IAFAS SALUDPOL señalaron que los efectos indeseables se desconocen, dado que no se identificaron estudios para los desenlaces críticos y solo se halló evidencia con certeza muy baja para un desenlace importante.

### 3. Balance entre los efectos deseables e indeseables.

Tomando en cuenta que los beneficios se consideraron como “no lo sé”, los daños como “pequeños” y la certeza global de la evidencia como “muy baja”, se solicitó al grupo de trabajo que respondiera a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Pese a ello, el grupo de trabajo consideró por mayoría que el balance de efectos **“probablemente favorece a la intervención”**. Esta decisión se alcanzó tras dos rondas de votación, ya que en la primera no se logró el 70 % requerido en alguna de las opciones.

Los representantes de la IPRESS solicitante y de la RON manifestaron que, si bien no se muestra evidencia sobre los efectos deseables, su experiencia clínica indica un efecto favorable. Esto, sumado a que los efectos indeseables serían pequeños y con certeza de la evidencia muy baja, los llevó a considerar que el balance entre los efectos “probablemente favorece a la intervención”.

Así mismo, los representantes de la IAFAS FOSFAP y de la DGAIN expresaron que, si bien reconocen la certeza muy baja de la evidencia, destacan que el efecto indeseable asociado a la intervención es pequeño. En ese sentido, consideraron que, el balance entre los efectos deseables e indeseables “probablemente favorece a la intervención”.

No obstante, los representantes de la DIGEMID, IAFAS SIS e IAFAS SALUDPOL señalaron que el balance de efectos se desconoce, dado que los efectos deseables se consideraron como inciertos, los efectos indeseables como pequeños y la certeza de la evidencia como muy baja.

## V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Se consideró que una tecnología sanitaria era innovadora si mostraba una mejora significativa en desenlaces finales relevantes para la salud de los pacientes, reflejada en una mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, y respaldada por evidencia de al menos certeza moderada.

Los representantes del grupo de trabajo decidieron, por mayoría, calificaron esta tecnología sanitaria como **“tecnología sanitaria no innovadora”**, dado que no cumplía con la definición operacional establecida en el documento técnico titulado “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (26). Sin embargo, los representantes de RON e IPRESS solicitante emitieron su voto como “TS innovadora”, en base a sus criterios.

## V.7 EQUIDAD

Se evaluó el impacto potencial de la tecnología en la equidad en salud, considerando sus efectos diferenciados en poblaciones vulnerables o con características asociadas a desventajas o disparidades (26). Sin embargo, la búsqueda realizada no identificó estudios en Perú ni en otros países de América Latina que analizaran el impacto del uso de encorafenib + binimetinib en adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica.

Dado que la TS evaluada se administra por vía oral, en contraste con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales, se consideró que esta modalidad podría facilitar el acceso al tratamiento para pacientes con limitaciones geográficas, económicas o logísticas, especialmente en contextos donde la administración intravenosa implica barreras adicionales. Además, se resaltó que la simplificación del régimen terapéutico reduciría la necesidad de hospitalizaciones, uso de sillones oncológicos y personal especializado en infusión, lo cual podría traducirse en una mejora en la distribución equitativa de los recursos sanitarios.

Asimismo, varios representantes destacaron que la aprobación de esta tecnología permitiría ampliar el acceso a terapias dirigidas para pacientes con mutación BRAF, quienes actualmente no disponen de alternativas en el sector público. Esta situación es especialmente relevante en el contexto nacional, donde solo una proporción minoritaria de pacientes tiene acceso a diagnóstico molecular y tratamientos innovadores, generando una brecha que esta tecnología podría ayudar a reducir.

Durante la sesión deliberativa, se llevó a cabo una primera ronda de votación para valorar la equidad de la tecnología evaluada. En esta ronda no se alcanzó el consenso establecido del 70% de los votos, ya que se obtuvieron tres votos por la opción “no lo sé”, cuatro votos por “aumentada” y uno por “probablemente aumentada”, sin que ninguna de las alternativas superara el umbral requerido.

Ante la falta de consenso, se procedió a una segunda ronda de votación. En esta ocasión, se obtuvo un empate: tres votos por “no lo sé”, tres por “aumentada” y dos por probablemente “aumentada”, por lo que no se logró una mayoría. Se llevó a cabo una tercera ronda de votación, en la cual se mantuvieron las mismas preferencias.

Finalmente, se realizó una cuarta ronda de votación, el grupo de trabajo emitió un juicio por mayoría simple: cuatro de los participantes votaron por la opción “**probablemente aumentada**”. Esta decisión fue respaldada por los representantes de IAFAS SIS, RON, DGAIN e IPRESS solicitante.

## V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se planteó variantes clínicas. Además, los costos del total de medicamentos e insumos se listan a continuación:

**Tabla 11.** Costos de Medicamentos e insumos utilizados en todas las variantes clínicas identificadas

Tecnología Sanitaria	Variante clínica		Costos (S/)		
			Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
<b>Comparador:</b> Quimioterapia como monoterapia o terapia combinada	Melanoma cutáneo irresecable	INEN	13 435.08	5 143.87	<b>18 578.95</b>
	Melanoma cutáneo metastásico no visceral		13 435.08	5 143.87	<b>18 578.95</b>
	Melanoma cutáneo metastásico visceral		14 125.08	5 143.87	<b>19 268.95</b>
<b>Tecnología Sanitaria:</b> Encorafenib + binimetinib	Melanoma cutáneo irresecable	INEN	8 885.88	439 344.26	<b>448 230.14</b>
	Melanoma cutáneo metastásico no visceral		8 885.88	439 344.26	<b>448 230.14</b>
	Melanoma cutáneo metastásico visceral		9 575.88	439 344.26	<b>448 920.14</b>

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **anexo 4**.

La diferencia de costos de un año de tratamiento de un adulto con melanoma cutáneo irresecable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin

tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica con encorafenib más binimetinib versus quimioterapia es de S/. 429 651.19.

**Tabla 12.** Diferencia de costos del comparador y la tecnología sanitaria

Variante Clínica		Comparador: Quimioterapia	Intervención: Encorafenib más binimetinib	Diferencia de costos (S/)
Melanoma cutáneo irreseccable	INEN	18 578.95	448 230.14	429 651.19
Melanoma cutáneo metastásico no visceral	INEN	18 578.95	448 230.14	429 651.19
Melanoma cutáneo metastásico visceral	INEN	19 268.95	448 920.14	429 651.19

En la actualidad, no se dispone de criterios específicos que permitan distinguir claramente entre un costo extenso y uno moderado. Sin embargo, considerando la normativa vigente que establece como alto costo para una tecnología sanitaria oncológica un valor de 9 UIT (S/. 46 350) (46), y siguiendo la metodología de umbrales de GRADE junto con la experiencia de grupos internacionales que elaboran guías de práctica clínica (47), los cuales fijan el segundo umbral al doble del primero, se definió de manera operativa el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700).

Los representantes del grupo de trabajo valoraron la información económica presentado y votaron, por mayoría, por "**costos extensos**". Sin embargo, el representante de la RON expresó que, a su criterio, son "costos moderados".

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso de encorafenib más binimetinib en la población específica de la presente ETS-EMC. El grupo de trabajo considero, por mayoría, que "**ningún estudio incluido**" era la opción adecuada para valorar este criterio. No obstante, el representante de la RON expresó que, a su criterio, "probablemente favorece la intervención".

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo se presenta en la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balace de los efectos</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
<b>Nivel de innovación</b>	TS no innovadora				TS innovadora		
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
<b>Costo-efectividad</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### a. Recomendación formulada por los representantes del grupo de trabajo:

En adultos con melanoma cutáneo irsecable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, no se recomienda el uso de encorafenib más binimetinib (**Recomendación en contra de la intervención, con certeza global de evidencia “muy baja”**).

**b. Justificación**

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es “probablemente favorece a la intervención”.	Los efectos deseables fueron calificados como “desconocidos (no lo sé)”, los efectos indeseables como “pequeños” y la certeza global de la evidencia como “muy baja”. Pese a ello, el grupo de trabajo consideró, por mayoría, que el balance de efectos “probablemente favorece a la intervención”.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como “muy baja”	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces relevantes para la toma de decisiones. La certeza general de la evidencia fue “muy baja”.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponde a desenlace final.	La recomendación fue emitida valorando los efectos de un desenlace final: eventos adversos grados 3 o 4.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”</b>		

## CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), mediante oficio N° 000814-2024-GG/INEN.
- El melanoma es el tipo más agresivo de cáncer de piel, con una incidencia creciente a nivel mundial, especialmente en adultos jóvenes. En 2022 se estimaron alrededor de 330 000 nuevos casos, y en 2021 la prevalencia global del melanoma cutáneo alcanzó los 833 215 casos, lo que representa un aumento del 161.3 % desde 1990. En Perú, según GLOBOCAN 2022, se reportaron 1 360 nuevos casos y 443 muertes, mientras que el INEN registró 2 310 casos entre 2000 y 2020, de los cuales el 14 % fueron diagnosticados en estadio IV.
- El encorafenib es un inhibidor de las quinasas BRAF, indicado en combinación con binimetinib, un inhibidor de la quinasa MEK, para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutaciones BRAF V600E o V600K. Ambos medicamentos cuentan con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID): N.º EE11314 para encorafenib y N.º EE11308 para binimetinib.
- La pregunta PICO validada y la graduación de importancia de desenlaces fue: **P**: adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica; **I**: encorafenib más binimetinib; **C**: quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos: dacarbazina, temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino; **O**: supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), eventos adversos de grado 3 o 4 (importante) y discontinuidad de la terapia por eventos adversos (importante).
- No se encontraron estudios de comparación directa, sean ensayos clínicos aleatorizados o estudios observacionales. En la búsqueda de evidencia indirecta se encontraron dos revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis en red, las cuales fueron incluidas. Sin embargo, una de las RS presentó discrepancias entre los datos reportados por los autores a partir de los cuáles se elaboró el metaanálisis en red y

los datos originales reportados por los estudios primarios. Debido a la falta de credibilidad de los resultados, dicha RS no fue seleccionada como cuerpo de evidencia. La segunda revisión sistemática no presentó discrepancias entre los datos reportados por los autores y los estudios primarios por lo que fue seleccionada como cuerpo de evidencia. Dicha RS solo reportó información para el desenlace de eventos adversos grado 3 o 4.

- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir una recomendación. Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo se definieron por votaciones en todos los criterios evaluados debido a la ausencia de consenso y, en resumen, fueron los siguientes: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: **desconocidos (no lo sé)**; efectos indeseables: **pequeños**; certeza global de la evidencia: **muy baja**; balance de los efectos: **probablemente favorece a la intervención**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; equidad: **probablemente aumentada**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de encorafenib más binimetinib en adultos con melanoma maligno metastásico irreseccable o metastásico con mutación BRAF (V600E O V600K) positiva, sin tratamiento sistémico previo (**Recomendación en contra de la intervención, con certeza global de evidencia “muy baja”**).

**VIII CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC**

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Rol</b>	<b>Contribución</b>
Ricardo PONCE JÁUREGUI	Equipo metodológico	Búsqueda, selección y evaluación del riesgo de sesgo, así como síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Apoyo en la elaboración de marcos para la evaluación multicriterio en la formulación de recomendaciones. Redacción del informe ETS-EMC.
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Apoyo metodológico en la búsqueda, selección, evaluación del riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia.
Stefany FERNANDEZ ORTIZ	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Revisión del informe final.
Fátima LAINES GONZALES	Coordinadora de gestión	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Guillermo VALENCIA MESÍAS	Grupo de trabajo- Médico especialista, IPRESS solicitante	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Luis SALINAS AGRAMONTE	Grupo de trabajo - Representante de la RON	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Magaly HERNÁNDEZ PORTAL	Grupo de trabajo – Representante de la DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo hasta la presentación de la metodología. No participó en la emisión de juicios para los criterios.
María LEDEZMA CARBAJAL	Grupo de trabajo – Representante de la DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Jessy CHANG CHANG	Grupo de trabajo - Representante de la DPCAN	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Rol</b>	<b>Contribución</b>
Sherly FIGUEROA MATURRANO	Grupo de trabajo – Representante de las IAFAS SIS	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Miguel ZUÑIGA OLIVARES	Grupo de trabajo – Representante de SALUDPOL	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Germán RODRIGUEZ DIAZ	Grupo de trabajo – Representante de las IAFAS FOSFAP	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Janet LOAYZA FERNANDEZ	Grupo de trabajo – Representante de las DGAIN	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

## **IX DECLARACIÓN DE INTERESES**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

## **X FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.



## XI REFERENCIAS

1. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(16).
2. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2018*. American Cancer Society. 2018.
3. Liu C, Liu X, Hu L, Li X, Xin H, Zhu S. Global, regional, and national burden of cutaneous malignant melanoma from 1990 to 2021 and prediction to 2045. *Front Oncol*. el 24 de diciembre de 2024;14.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3).
5. Valencia G, Roque K, Rioja P, Huamán J, Colomo V, Sánchez J, et al. Impact on Survival with Immunotherapy and Evaluation of Biomarkers in Peruvian Patients with Advanced Melanoma. *Onco Targets Ther*. noviembre de 2024;Volume 17:871–86.
6. CDC MINSA. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos 2016 [Internet]. 2018 [citado el 15 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/276778-carga-de-enfermedad-en-el-peru-estimacion-de-los-anos-de-vida-saludables-perdidos-2016>
7. Tromme I, Legrand C, Devleeschauwer B, Leiter U, Suciú S, Eggermont A, et al. Melanoma burden by melanoma stage: Assessment through a disease transition model. *Eur J Cancer*. 2016;53.
8. Rodríguez-Betancourt JD, Arias-Ortiz N. Cutaneous melanoma incidence, mortality, and survival in Manizales, Colombia: a population-based study. *Journal of International Medical Research*. 2022;50(6).
9. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JAW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *Journal of Clinical Oncology*. el 1 de febrero de 2008;26(4):527–34.
10. Li W, Xiao Y, Xu X, Zhang Y. A Novel Nomogram and Risk Classification System Predicting the Cancer-Specific Mortality of Patients with Initially Diagnosed Metastatic Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(7).
11. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2).
12. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892).



13. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. Vol. 10, Journal of Translational Medicine. 2012.
14. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. el 20 de octubre de 2023;41(30):4794–820.
15. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, Donia M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. el 1 de enero de 2024;
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma: Cutaneous. Version 2.2025 [Internet]. 2025 ene. Disponible en: [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)
17. FDA. BRAFTOVI® (encorafenib) [Internet]. 2022 feb. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
18. FDA. MEKTOVI® (binimetinib) [Internet]. 2018 jun. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
19. Augustyn K, Joseph J, Patel AB, Razmandi A, Ali AN, Tawbi HA. Treatment experience with encorafenib plus binimetinib for BRAF V600-mutant metastatic melanoma: management insights for clinical practice. Melanoma Res. octubre de 2023;33(5):406–16.
20. Pfizer. BRAFTOVI® (Encorafenib) [Internet]. 2022 jul [citado el 26 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11314\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11314_FT_V01.pdf)
21. Pfizer. MEKTOVI® 15 mg (Binimetinib). el 26 de enero de 2022 [citado el 26 de mayo de 2025]; Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11308\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11308_FT_V01.pdf)
22. La FDA aprueba la combinación de encorafenib y binimetinib para el melanoma irreseccable o metastásico con mutaciones BRAF | FDA [Internet]. [citado el 29 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-encorafenib-and-binimetinib-combination-unresectable-or-metastatic-melanoma-braf>
23. Braftovi | Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. [citado el 9 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi#authorisation-details>
24. Mektovi | Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [Internet]. [citado el 9 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi#authorisation-details>
25. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol [Internet]. el 1 de abril de 2011 [citado el 29 de junio de 2025];64(4):395–400. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435610003318>

26. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado el 29 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>
27. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia Actualización En La práctica Ambulatoria [Internet]. 2018 [citado el 29 de junio de 2025]; Disponible en: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v21i1.6834>
28. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ (Online). el 29 de octubre de 2011;343(7829).
29. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401–6.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(12).
31. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. marzo de 2020;119:126–35.
32. IQWiG. General Methods - Version 7.0 [Internet]. 2023 [citado el 29 de junio de 2025]. Disponible en: [https://www.iqwig.de/methoden/general-methods\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf)
33. Unidad de Epidemiología del Cáncer– Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000 - 2023 [Internet]. [citado el 15 de junio de 2025]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/>
34. Resolución Ministerial N.º 945-2022-MINSA - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [citado el 29 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3684926-945-2022-minsa>
35. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [citado el 29 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
36. Corrie P, Meyer N, Berardi R, Guidoboni M, Schlueter M, Kolovos S, et al. Comparative efficacy and safety of targeted therapies for BRAF-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from a systematic literature review and a network meta-analysis. Cancer Treat Rev. noviembre de 2022;110:102463.
37. Hong L, Huang P, Zheng X, Ye X, Zhao H, Wang J, et al. Acceptability of Drugs in the Treatment of Unresectable/Metastatic BRAF V600-Mutant Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Oncol. el 21 de abril de 2022;12.



38. Gogas H, Ascierto PA, Flaherty K, Arance A, Mandalà M, Liskay G, et al. Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. el 20 de mayo de 2020;38(15\_suppl):10012–10012.
39. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF -mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mayo de 2018;19(5):603–15.
40. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600–mutant melanoma. *Eur J Cancer*. febrero de 2020;126:33–44.
41. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Annals of Oncology*. octubre de 2017;28(10):2581–7.
42. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *BMJ*. el 27 de junio de 2023;e074495.



## XII ANEXOS

### ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

#### Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 28/05/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 28/05/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Validación de subrogados	1	("surrogate endpoints"[Title/Abstract] AND "overall survival"[Title/Abstract])	255
Desenlace para evaluar	2	"Progression-free survival"[Title/Abstract]	285
Población	3	"Melanoma, Cutaneous Malignant"[Mesh] OR ("Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract])	81,546
Final	4	#1 AND #2 AND AND #3	8



### Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

- Búsqueda de RS y ECA

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 11/06/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	"melanoma, cutaneous malignant"[MeSH Terms] OR "Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract]	147,849
Intervención	2	("encorafenib"[Supplementary Concept] OR "encorafenib"[Title/Abstract] OR "LGX818"[Title/Abstract] OR "Braftovi"[Title/Abstract]) AND ("binimetinib"[Supplementary Concept] OR "binimetinib"[Title/Abstract] OR "MEK162"[Title/Abstract] OR "Mektovi"[Title/Abstract])	285
RS	3	"Systematic Review"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Network Meta-Analysis"[MeSH Terms] OR "Systematic Review"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta Analyses"[Title/Abstract]	565,490
ECA	4	"clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]	6,827,535
Final	5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	137

<b>Base de datos:</b> Embase			
<b>Plataforma:</b> Embase			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 11/06/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	('cutaneous melanoma'/exp OR 'cutaneous malignant melanoma' OR 'cutaneous melanoma' OR 'melanoma skin cancer' OR 'melanoma skin malignancy' OR 'melanoma, cutaneous malignant' OR 'naevocarcinoma' OR 'nevocarcinoma')	39,082
Intervención	2	('encorafenib'/exp OR 'braftovi' OR 'encorafenib' OR 'lgx 818' OR 'lgx818' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl]	1,630



	<p>amino] isopropyl] carbamate' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'nvp lgx 818' OR 'nvp lgx 818 nxa' OR 'nvp lgx818' OR 'nvp lgx818 nxa' OR 'ono 7702' OR 'ono7702' OR 'pf 07263896' OR 'pf 7263896' OR 'pf07263896' OR 'pf7263896' OR 'w 0090' OR 'w0090') AND ('binimetinib'/exp OR '5 (4 bromo 2 fluoroanilino) 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '5 [ (4 bromo 2 fluorophenyl) amino] 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluoroanilino) 7 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 3 methylbenzimidazole 5 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluorophenylamino) 7 fluoro 3 methyl 3h benzoimidazole 5 carboxylic acid (2 hydroxyethoxy) amide' OR 'arry 162' OR 'arry 438162' OR 'arry162' OR 'arry438162' OR 'balimek' OR 'binimetinib' OR 'mek 162' OR 'mek162' OR 'mektovi' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamanilino) 1</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



		methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamino) 1 methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'ono 7703' OR 'ono7703' OR 'pf 06811462' OR 'pf 6811462' OR 'pf06811462' OR 'pf6811462')	
RS	3	('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'clinical trial'/exp)	3,176,520
ECA	4	('clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical')	2,491,019
Final	5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	70
<b>Base de datos:</b> Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).			
<b>Plataforma:</b> The Cochrane Library			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 11/06/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	([mh "melanoma, cutaneous malignant"] OR (Melanoma:ti,ab OR "cutaneous melanoma":ti,ab))	6,433
Intervención	2	(encorafenib:kw OR encorafenib:ti,ab OR LGX818:ti,ab OR Braftovi:ti,ab) AND (binimetinib:kw OR binimetinib:ti,ab OR MEK162:ti,ab OR Mektovi:ti,ab)	139
RS	3	"Systematic Review":pt OR "meta analysis":pt OR [mh "Meta-Analysis as Topic"] OR [mh "Network Meta-Analysis"] OR "Systematic Review":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR "Meta Analyses":ti,ab	20,860
ECA	4	clinical:ti,ab AND trial:ti,ab OR [mh "clinical trials as topic"] OR "clinical trial":pt OR random*:ti,ab OR [mh "random allocation"]	1,425,391
Final	5	#1 AND #2 (#3 OR #4)	91

<b>Base de datos:</b> LILACS			
<b>Plataforma:</b> Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 11/06/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	Melanoma Cutáneo Maligno	770
Intervención	2	(Encorafenib OR braftovi) AND (Binimetinib OR mektovi)	0
Final	3	#1 AND #2	0



- **Búsqueda de EO comparativos**

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 11/06/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"melanoma, cutaneous malignant"[MeSH Terms] OR "Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract]	147,849
Intervención	2	("encorafenib"[Supplementary Concept] OR "encorafenib"[Title/Abstract] OR "LGX818"[Title/Abstract] OR "Braftovi"[Title/Abstract]) AND ("binimetinib"[Supplementary Concept] OR "binimetinib"[Title/Abstract] OR "MEK162"[Title/Abstract] OR "Mektovi"[Title/Abstract])	285
Caso-control	3	"Case-Control Studies"[MeSH Terms] OR "retrospective studies"[MeSH Terms] OR "Control Groups"[MeSH Terms] OR ("case"[Title/Abstract] AND "control"[Title/Abstract]) OR ("cases"[Title/Abstract] AND "controls"[Title/Abstract]) OR ("cases"[Title/Abstract] AND "controlled"[Title/Abstract]) OR ("case"[Title/Abstract] AND "comparison*"[Title/Abstract]) OR ((("cases"[Title/Abstract] AND "comparison*"[Title/Abstract]) OR "control group"[Title/Abstract]) OR "Control Groups"[Title/Abstract])	2,574,295
Cohorte	4	"cohort studies"[MeSH Terms] OR "longitudinal studies"[MeSH Terms] OR "follow up studies"[MeSH Terms] OR "prospective studies"[MeSH Terms] OR "retrospective studies"[MeSH Terms] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "longitudinal"[Title/Abstract] OR "prospective"[Title/Abstract] OR "retrospective"[Title/Abstract] OR "observational study"[Title/Abstract]	3,817,815
Cross sectional with prevalence studies	5	"cross sectional studies"[MeSH Terms] OR "cross-sectional"[Title/Abstract] OR "prevalence"[MeSH Terms] OR "prevalence"[Title/Abstract] OR "transversal study"[Title/Abstract]	1,602,109
Final	6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5)	38

<b>Base de datos:</b> Embase			
<b>Plataforma:</b> Embase			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 11/06/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	('cutaneous melanoma'/exp OR 'cutaneous malignant melanoma' OR 'cutaneous melanoma' OR 'melanoma skin cancer' OR 'melanoma skin malignancy' OR 'melanoma, cutaneous malignant' OR 'naevocarcinoma' OR 'nevocarcinoma')	39,082
Intervención	2	('encorafenib'/exp OR 'braftovi' OR 'encorafenib' OR 'lgx 818' OR 'lgx818' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl]	1,630



	<p>amino] isopropyl] carbamate' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'nvp lgx 818' OR 'nvp lgx 818 nxa' OR 'nvp lgx818' OR 'nvp lgx818 nxa' OR 'ono 7702' OR 'ono7702' OR 'pf 07263896' OR 'pf 7263896' OR 'pf07263896' OR 'pf7263896' OR 'w 0090' OR 'w0090') AND ('binimetinib'/exp OR '5 (4 bromo 2 fluoroanilino) 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '5 [ (4 bromo 2 fluorophenyl) amino] 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluoroanilino) 7 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 3 methylbenzimidazole 5 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluorophenylamino) 7 fluoro 3 methyl 3h benzoimidazole 5 carboxylic acid (2 hydroxyethoxy) amide' OR 'arry 162' OR 'arry 438162' OR 'arry162' OR 'arry438162' OR 'balimek' OR 'binimetinib' OR 'mek 162' OR 'mek162' OR 'mektovi' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamanilino) 1</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamino) 1 methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'ono 7703' OR 'ono7703' OR 'pf 06811462' OR 'pf 6811462' OR 'pf06811462' OR 'pf6811462')	
Caso-control	3	'case-control studies'/exp OR 'retrospective studies'/exp OR 'control groups'/exp OR (case:ti,ab AND control:ti,ab) OR (cases:ti,ab AND controls:ti,ab) OR (cases:ti,ab AND controlled:ti,ab) OR (case:ti,ab AND comparison*:ti,ab) OR (cases:ti,ab AND comparison*:ti,ab) OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab	3,572,276
Cohorte	4	'cohort studies'/exp OR 'longitudinal studies'/exp OR 'follow up studies'/exp OR 'prospective studies'/exp OR 'retrospective studies'/exp OR cohort:ti,ab OR longitudinal:ti,ab OR prospective:ti,ab OR retrospective:ti,ab OR 'observational study':ti,ab	6,552,219
Cross sectional with prevalence studies	5	'cross sectional studies'/exp OR 'cross sectional':ti,ab OR 'prevalence'/exp OR prevalence:ti,ab OR 'transversal study':ti,ab	2,381,400
Final	6	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5)	61

**Base de datos:** Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).

**Plataforma:** The Cochrane Library

**Fecha de búsqueda:** 11/06/2025

**Rango de fecha de búsqueda:** Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025

			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	([mh "melanoma, cutaneous malignant"] OR (Melanoma:ti,ab OR "cutaneous melanoma":ti,ab))	6,433
Intervención	2	(encorafenib:kw OR encorafenib:ti,ab OR LGX818:ti,ab OR Braftovi:ti,ab) AND (binimetinib:kw OR binimetinib:ti,ab OR MEK162:ti,ab OR Mektovi:ti,ab)	139
Final	3	#1 AND #2	102



<b>Base de datos:</b> LILACS			
<b>Plataforma:</b> Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 11/06/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	Melanoma Cutáneo Maligno	770
Intervención	2	(Encorafenib OR braftovi) AND (Binimetinib OR mektovi)	0
Final	3	#1 AND #2	0

- **Búsqueda sin filtro de tipo de estudio**

<b>Base de datos:</b> MEDLINE			
<b>Plataforma:</b> PubMed			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 12/07/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 12/07/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	"melanoma, cutaneous malignant"[MeSH Terms] OR "Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract]	148,747
Intervención	2	("encorafenib"[Supplementary Concept] OR "encorafenib"[Title/Abstract] OR "LGX818"[Title/Abstract] OR "Braftovi"[Title/Abstract] OR "BRAF"[Title/Abstract]) AND ("binimetinib"[Supplementary Concept] OR "binimetinib"[Title/Abstract] OR "MEK162"[Title/Abstract] OR "Mektovi"[Title/Abstract] OR "MEK"[Title/Abstract])	4,337
Final	3	#1 AND #2	2481

<b>Base de datos:</b> Embase			
<b>Plataforma:</b> Embase			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 12/07/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 12/07/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	('cutaneous melanoma'/exp OR 'cutaneous malignant melanoma' OR 'cutaneous melanoma' OR 'melanoma skin cancer' OR 'melanoma skin malignancy' OR 'melanoma, cutaneous malignant' OR 'naevocarcinoma' OR 'nevocarcinoma')	39,492



Intervención	2	<p>('encorafenib'/exp OR 'braftovi' OR 'encorafenib' OR 'lgx 818' OR 'BRAF' OR 'lgx818' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] 1 methylethyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'methyl n [1 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamate' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino]</p>	9,440
--------------	---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------



		<p>isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 (methanesulfonamido) phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (1 methylethyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 1 methylethyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (2 propanyl) 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] 2 propanyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 (propan 2 yl) 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] propan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] 2 pyrimidinyl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'n [2 [ [4 [3 [5 chloro 2 fluoro 3 [ (methylsulfonyl) amino] phenyl] 1 isopropyl 1h pyrazol 4 yl] pyrimidin 2 yl] amino] isopropyl] carbamic acid methyl ester' OR 'nvp lgx 818' OR 'nvp lgx 818 nxa' OR 'nvp lgx818' OR 'nvp lgx818 nxa' OR 'ono 7702' OR 'ono7702' OR 'pf 07263896' OR 'pf 7263896' OR 'pf07263896' OR 'pf7263896' OR 'w 0090' OR 'w0090') AND ('binimetinib'/exp OR '5 (4 bromo 2 fluoroanilino) 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '5 [ (4 bromo 2 fluorophenyl) amino] 4 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 1 methyl 1h benzimidazole 6 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluoroanilino) 7 fluoro n (2 hydroxyethoxy) 3 methylbenzimidazole 5 carboxamide' OR '6 (4 bromo 2 fluorophenylamino) 7 fluoro 3 methyl 3h benzoimidazole 5 carboxylic acid (2 hydroxyethoxy) amide' OR 'arry 162' OR 'arry 438162' OR 'arry162' OR 'arry438162' OR 'balimek' OR 'binimetinib' OR 'mek 162' OR 'mek162' OR 'mektovi' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamanilino) 1 methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'n (2 hydroxyethoxy) 4 fluoro 5 (2 fluoro 4 bromophenylamino) 1 methyl 1h benzoimidazole 6 carboxamide' OR 'ono 7703' OR 'ono7703' OR 'pf 06811462' OR 'pf 6811462' OR 'pf06811462' OR 'pf6811462' OR 'MEK')</p>	
Final	3	#1 AND #2	735



<b>Base de datos:</b> Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).			
<b>Plataforma:</b> The Cochrane Library			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 12/07/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 11/06/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	([mh "melanoma, cutaneous malignant"] OR (Melanoma:ti,ab OR "cutaneous melanoma":ti,ab))	6,443
Intervención	2	(encorafenib:kw OR encorafenib:ti,ab OR LGX818:ti,ab OR Braftovi:ti,ab OR BRAF:ti,ab) AND (binimetinib:kw OR binimetinib:ti,ab OR MEK162:ti,ab OR Mektovi:ti,ab OR MEK:ti,ab)	412
Final	3	#1 AND #2	317

<b>Base de datos:</b> LILACS			
<b>Plataforma:</b> Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )			
<b>Fecha de búsqueda:</b> 12/07/2025			
<b>Rango de fecha de búsqueda:</b> Desde inicio de los tiempos hasta 12/07/2025			<b>Resultados</b>
<b>Concepto</b>	<b>N°</b>	<b>Estrategia</b>	
Población	1	Melanoma Cutáneo Maligno	770
Intervención	2	(Encorafenib OR braftovi) AND (Binimetinib OR mektovi)	0
Final	3	#1 AND #2	0

**Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*.**

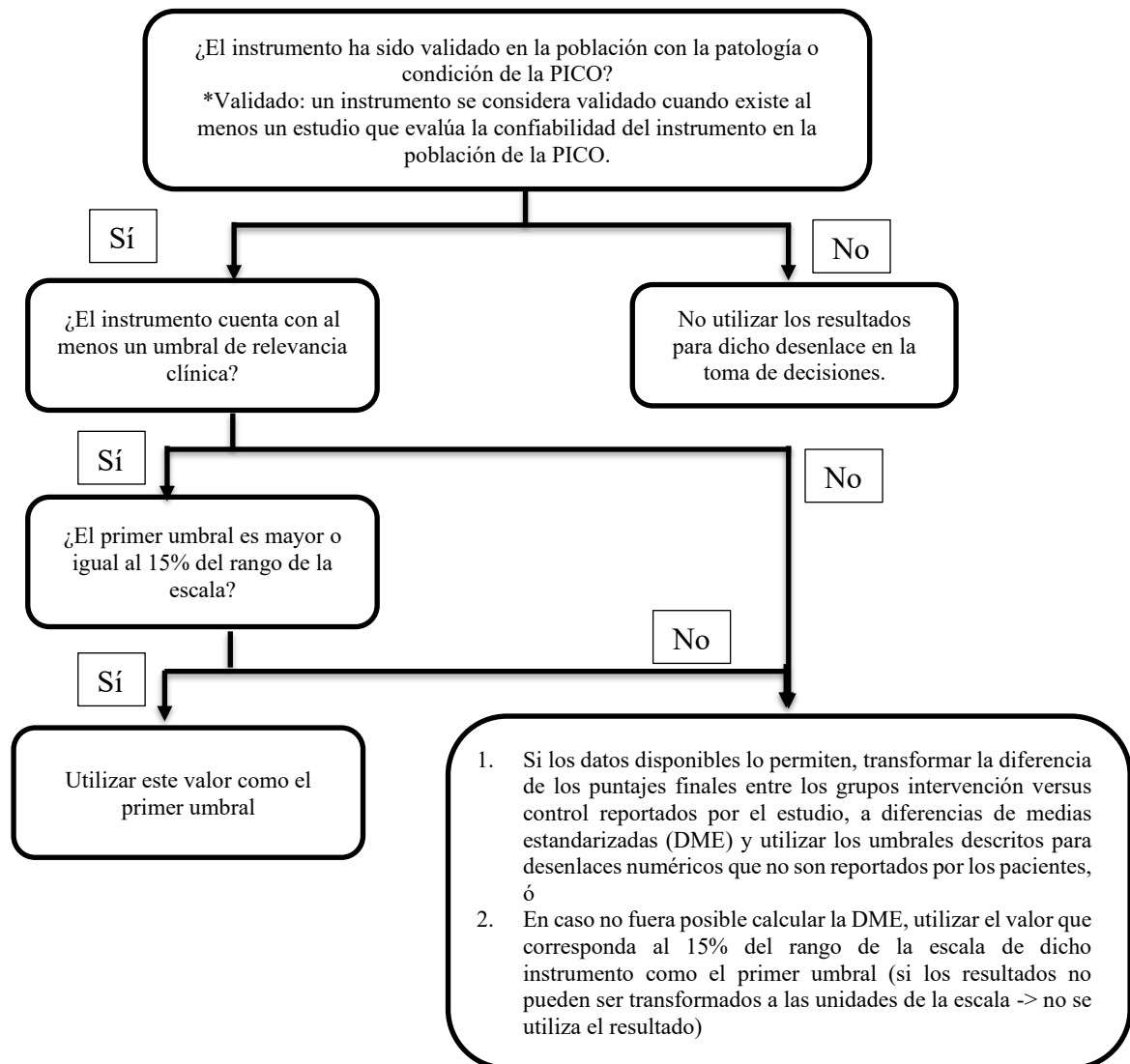
**Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:**

Magnitud del Ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:		
	Mortalidad	Otros desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.90

**Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:**

Magnitud de la diferencia de medias estandarizada (DME)	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística	
		<0.2

### Umbral clínico para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la d de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U2) = valor del primer umbral (U1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U3) = valor del primer umbral (U1) x 4.



**Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes**

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 01/07/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 01/07/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"melanoma, cutaneous malignant"[MeSH Terms] OR "Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract]	148,313
Preferencias, valores	2	Search: (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health" [MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[ tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*" [Title/Abstract] OR "decisions mak*" [Title/Abstract] AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract])) OR (("discrete choice*" [Title/Abstract] OR "decision board*" [Title/Abstract] OR "decision analy*" [Title/Abstract] OR "decisionsupport" [Title/Abstract] OR "decision tool*" [Title/Abstract] OR "decision aid*" [Title/Abstract] OR "discrete choice*" [Title/Abstract]) AND	2,457,240



		<p>("patient**[Title/Abstract] OR "user**[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit**"[Title]) OR "gamble**"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit**"[Title/Abstract] OR "utility value**"[Title/Abstract] OR "utility score**"[Title/Abstract] OR "utility estimate**"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer**"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score**"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQoL5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract] ) )</p>	
Revisión sistemática	3	<p>((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))</p>	669,511
Final	4	#1 AND #2 AND #3	354

**Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica**

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 12/07/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 12/07/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"melanoma, cutaneous malignant"[MeSH Terms] OR "Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract]	148,313
Intervención	2	("encorafenib"[Supplementary Concept] OR "encorafenib"[Title/Abstract] OR "LGX818"[Title/Abstract] OR "Braftovi"[Title/Abstract]) AND ("binimetinib"[Supplementary Concept] OR "binimetinib"[Title/Abstract] OR "MEK162"[Title/Abstract] OR "Mektovi"[Title/Abstract])	288
Estudios Económicos	3	"economics"[MeSH Major Topic:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Major Topic] OR ("economic"[Title/Abstract] AND "model*" [Title/Abstract]) OR "cost minimi*" [Title/Abstract] OR "cost utilit*" [Title/Abstract] OR "health utilit*" [Title/Abstract] OR "economic evaluation*" [Title/Abstract] OR "economic review*" [Title/Abstract] OR "cost outcome" [Title/Abstract] OR "cost analys*" [Title/Abstract] OR "economic analys*" [Title/Abstract] OR ("budget*" [Title/Abstract] AND "impact analys*" [Title/Abstract]) OR "cost effective*" [Title] OR "pharmacoeconomic*" [Title] OR "pharmaco economic*" [Title] OR "cost-benefit" [Title] OR "costs" [Title] OR "cost effective*" [Other Term] OR "pharmacoeconomic*" [Other Term] OR "pharmaco economic*" [Other Term] OR "cost-benefit" [Other Term] OR "costs" [Other Term] OR "life year" [Title/Abstract] OR "life years" [Title/Abstract] OR "qaly*" [Title/Abstract] OR "cost benefit analys*" [Title/Abstract] OR "cost effectiveness analys*" [Title/Abstract] OR (("cost" [Title] OR "economic*" [Title] OR "cost" [Other Term] OR "economic*" [Other Term]) AND ("costs" [Title/Abstract] OR "cost-effectiveness" [Title/Abstract] OR "markov" [Title/Abstract]))	293,912
Latinoamérica	4	"aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR	1,275,475



	<p>("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR "Brasil"[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "st lucia"[All Fields] OR "st kitts and nevis"[All Fields] OR "sint maarten dutch part"[All Fields] OR "st vincent and the grenadines"[All Fields] OR "st martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "virgin islands u s"[All</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



		Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND "RB"[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[MeSH Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

**Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria**

Repositorio	Enlace	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
International HTA database	<a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
IQWIG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care	<a href="https://www.iqwig.de/en/">https://www.iqwig.de/en/</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	<a href="https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipoid=1">https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipoid=1</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/">http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	<a href="https://www.cadth.ca/">https://www.cadth.ca/</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), Alemania	<a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=">https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	<a href="https://ets.iecs.org.ar/home#">https://ets.iecs.org.ar/home#</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	<a href="http://www.essalud.gob.pe/ietesi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html">http://www.essalud.gob.pe/ietesi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	<a href="https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home">https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home</a>	"Encorafenib" "Binimetinib"	0



**Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud**

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 12/07/2025			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 12/07/2025			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"melanoma, cutaneous malignant"[MeSH Terms] OR "Melanoma"[Title/Abstract] OR "cutaneous melanoma"[Title/Abstract]	148,313
Intervención	2	"encorafenib"[Supplementary Concept] OR "encorafenib"[Title/Abstract] OR "LGX818"[Title/Abstract] OR "Braftovi"[Title/Abstract] AND ("binimetinib"[Supplementary Concept] OR "binimetinib"[Title/Abstract] OR "MEK162"[Title/Abstract] OR "Mektovi"[Title/Abstract])	3,118
Equidad	3	"Residence Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Environment design"[MeSH Terms:noexp] OR "Marital status"[MeSH Terms] OR ("neighborhood*" [Title/Abstract] OR "neighbourhood*" [Title/Abstract]) OR "residential environment*" [Title/Abstract] OR "rural*" [Title/Abstract] OR "innercity" [Title/Abstract] OR "housing instability" [Title/Abstract] OR "housing insecurity" [Title/Abstract] OR "housing strain" [Title/Abstract] OR "housing security" [Title/Abstract] OR ("mortgage problem" [Title/Abstract:~3] OR "mortgage problems" [Title/Abstract:~3]) OR "foreclosure" [Title/Abstract] OR "eviction*" [Title/Abstract] OR "housing loss" [Title/Abstract] OR "home ownership" [Title/Abstract] OR ("repossess*" [Title/Abstract] AND "hous*" [Title/Abstract]) OR ("repossess*" [Title/Abstract] AND "propert*" [Title/Abstract]) OR "mortgage delinquency" [Title/Abstract] OR ("mortgage debt*" [Title/Abstract] AND "mortgage debt*" [Title/Abstract]) OR "overcrowding" [Title/Abstract] OR ("living outside" [Title/Abstract:~1] OR "living inside" [Title/Abstract:~1] OR "living near" [Title/Abstract:~1] OR "living adjacent" [Title/Abstract:~1]) OR "household size" [Title/Abstract:~2] OR ("Marital	2,454,434



	<p>status"[Title/Abstract] OR "marriage  status"[Title/Abstract]) OR  ("widow*"[Title/Abstract] OR  "cohabit*"[Title/Abstract] OR  "divorce*"[Title/Abstract] OR "single  parent*"[Title/Abstract] OR "live  alone"[Title/Abstract]) OR ("Cultural  Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR  "Acculturation"[MeSH Terms:noexp] OR  "Culture"[MeSH Terms:noexp] OR "Cross-  Cultural Comparison"[MeSH Terms:noexp] OR  "Cultural Characteristics"[MeSH Terms:noexp]  OR "Cultural Diversity"[MeSH Terms:noexp] OR  "Language"[MeSH Terms:noexp] OR "Transients  and Migrants"[MeSH Terms:noexp] OR  "Emigrants and Immigrants"[MeSH Terms] OR  "Minority groups"[MeSH Terms:noexp] OR  "Minority health"[MeSH Terms:noexp] OR  "Prejudice"[MeSH Terms:noexp] OR  "Racism"[MeSH Terms:noexp] OR  "Xenophobia"[MeSH Terms:noexp] OR "Social  Discrimination"[MeSH Terms:noexp] OR "Race  Relations"[MeSH Terms] OR "Ethnicity"[MeSH  Terms] OR "Racial Groups"[MeSH Terms] OR  "Refugees"[MeSH Terms:noexp] OR  "minorit*"[Title/Abstract] OR "migration  background"[Title/Abstract] OR  "racial"[Title/Abstract] OR  "Racism"[Title/Abstract] OR  "ethnology"[Title/Abstract] OR  "race"[Title/Abstract] OR "ethnic*"[Title/Abstract]  OR ("non-English"[Title/Abstract] OR "non-  English"[Title/Abstract]) OR "language other  than"[Title/Abstract] OR "latino*"[Title/Abstract]  OR "latina*"[Title/Abstract] OR  "hispanic*"[Title/Abstract] OR  "whites"[Title/Abstract] OR  "caucasian*"[Title/Abstract] OR ("non-  white"[Title/Abstract] OR "non-  white"[Title/Abstract]) OR  "aboriginal"[Title/Abstract] OR "first  nation*"[Title/Abstract] OR  "indigenous"[Title/Abstract] OR "english as a  second language"[Title/Abstract] OR "foreign  language"[Title/Abstract] OR "South American  People"[MeSH Terms] OR "Caribbean  People"[MeSH Terms] OR "Central American  People"[MeSH Terms]) OR  ("Occupations"[MeSH Terms:noexp] OR  "Unemployment"[MeSH Terms:noexp] OR  "Occupations"[Title/Abstract] OR  "Unemployment"[Title/Abstract]) OR ("Gender  Identity"[MeSH Terms] OR "Women's</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



	<p>Health"[MeSH Terms:noexp] OR "gender differences"[Title/Abstract] OR ("sex disparit*[Title/Abstract] OR "sex difference*[Title/Abstract] OR "Gender Identity"[Title/Abstract] OR "sex role"[Title/Abstract] OR ("woman role*[Title/Abstract] OR "women role*[Title/Abstract] OR ("man role*[Title/Abstract] OR "men role*[Title/Abstract] OR "gender role*[Title/Abstract] OR "servicewomen"[Title/Abstract] OR "Sex factors"[MeSH Terms:noexp] OR ("Educational status"[MeSH Terms] OR "Education"[MeSH Terms:noexp] OR "Schooling"[Title/Abstract] OR "Educational status"[Title/Abstract] OR ("education level"[Title/Abstract:~2] OR "educational level"[Title/Abstract:~2] OR "education levels"[Title/Abstract:~2] OR "educational levels"[Title/Abstract:~2]) OR ("higher educated"[Title/Abstract:~0] OR "better educated"[Title/Abstract:~0] OR "worse educated"[Title/Abstract:~0] OR "less educated"[Title/Abstract:~0]) OR ("higher level of education"[Title/Abstract:~0] OR "better level of education"[Title/Abstract:~0] OR "worse level of education"[Title/Abstract:~0] OR "less level of education"[Title/Abstract:~0])) OR ("Religion"[MeSH Terms:noexp] OR "religi*[Title/Abstract]) OR ("Social determinants of Health"[MeSH Terms:noexp] OR "Psychosocial Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Sociological Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Working Poor"[MeSH Terms:noexp] OR "hierarchy, social"[MeSH Terms:noexp] OR "disparit*[Title/Abstract] OR "inequalit*[Title/Abstract] OR "inequit*[Title/Abstract] OR "equity"[Title/Abstract] OR "deprivation"[Title/Abstract] OR "gini"[Title/Abstract] OR "concentration index"[Title/Abstract] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Welfare"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Class"[MeSH Terms] OR "Poverty"[MeSH Terms] OR "Income"[MeSH Terms:noexp] OR "social class*[Title/Abstract] OR "social determinants"[Title/Abstract] OR "social status"[Title/Abstract] OR "social position"[Title/Abstract] OR "social background"[Title/Abstract] OR "social circumstance*[Title/Abstract] OR "socio-economic"[Title/Abstract] OR</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



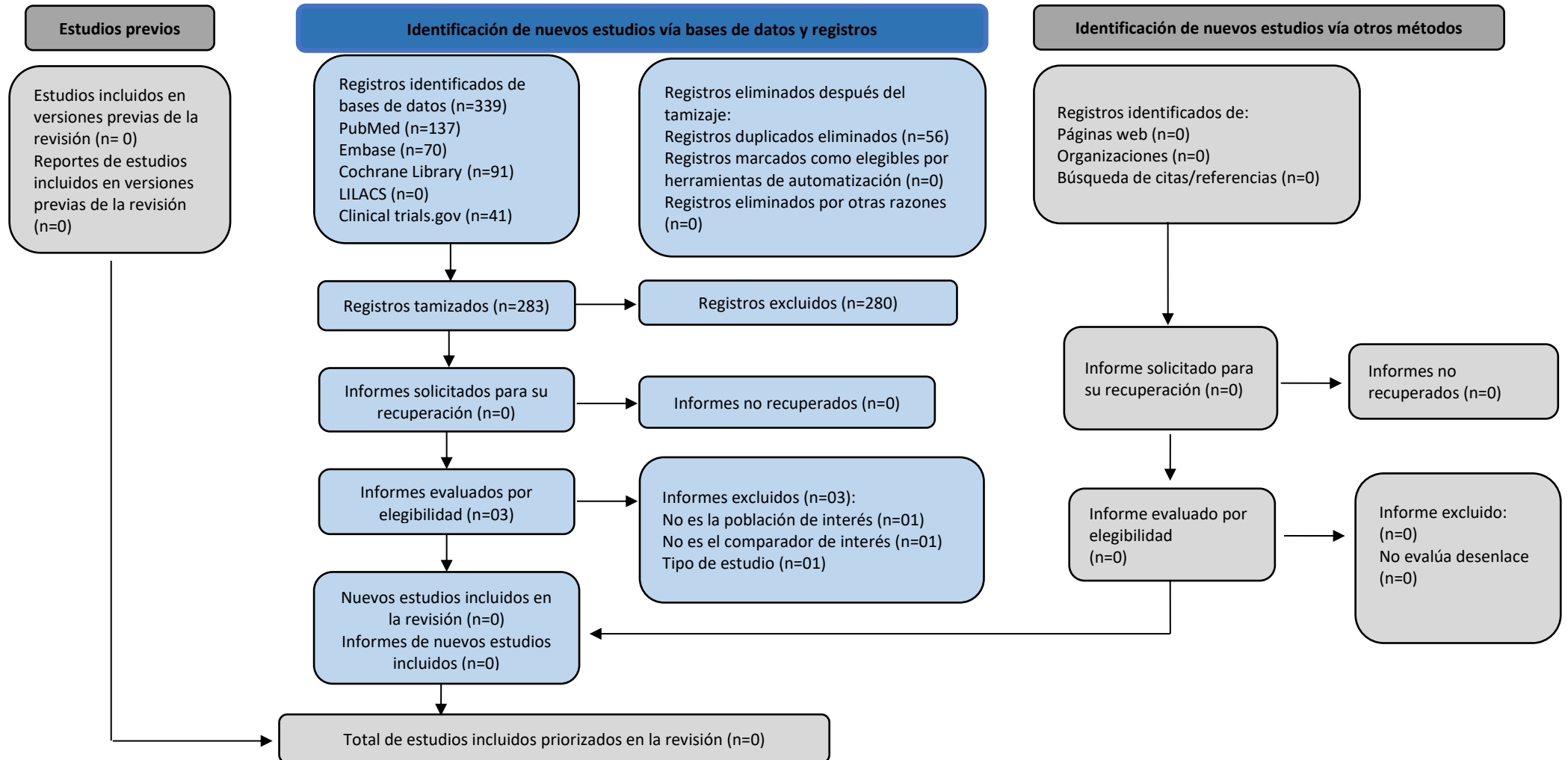
	<p>"socioeconomic"[Title/Abstract] OR  "sociodemographic"[Title/Abstract] OR "socio-demographic"[Title/Abstract] OR  "SES"[Title/Abstract] OR  "disadvantaged"[Title/Abstract] OR  "impoverished"[Title/Abstract] OR  "Poverty"[Title/Abstract] OR "economic level"[Title/Abstract] OR "assets index"[Title/Abstract] OR  "income*"[Title/Abstract]) OR ("Social Stigma"[MeSH Terms:noexp] OR "social capital"[MeSH Terms:noexp] OR "social control, informal"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Support"[MeSH Terms] OR "Social Environment"[MeSH Terms] OR "Trust"[MeSH Terms:noexp] OR "Social conditions"[MeSH Terms:noexp] OR "Social isolation"[MeSH Terms:noexp] OR "Social marginalization"[MeSH Terms:noexp] OR "Anomie"[MeSH Terms:noexp] OR "social participation"[MeSH Terms:noexp] OR "social exclusion"[Title/Abstract] OR ("social capital"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social organization"[Title/Abstract:~0] OR "social organism"[Title/Abstract:~0] OR "social organizational"[Title/Abstract:~0] OR "social organized"[Title/Abstract:~0] OR "social organisation"[Title/Abstract:~0] OR "social organisational"[Title/Abstract:~0] OR "social organised"[Title/Abstract:~0] OR ((("community cohesion"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesiveness"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesive"[Title/Abstract:~3] OR "community participation"[Title/Abstract:~3] OR "community participative"[Title/Abstract:~3]) AND "community participant"[Title/Abstract:~3]) OR "community participants"[Title/Abstract:~3] OR "community participate"[Title/Abstract:~3] OR "community participatory"[Title/Abstract:~3]) OR ("neighborhood cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesive"[Title/Abstract:~0]) OR "social relationships"[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR "collective efficacy"[Title/Abstract] OR "civil society"[Title/Abstract] OR "informal social control"[Title/Abstract] OR ("neighborhood disorder"[Title/Abstract] OR "neighbourhood disorder"[Title/Abstract]) OR ("social disorganization"[Title/Abstract] OR "social disorganisation"[Title/Abstract]) OR</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



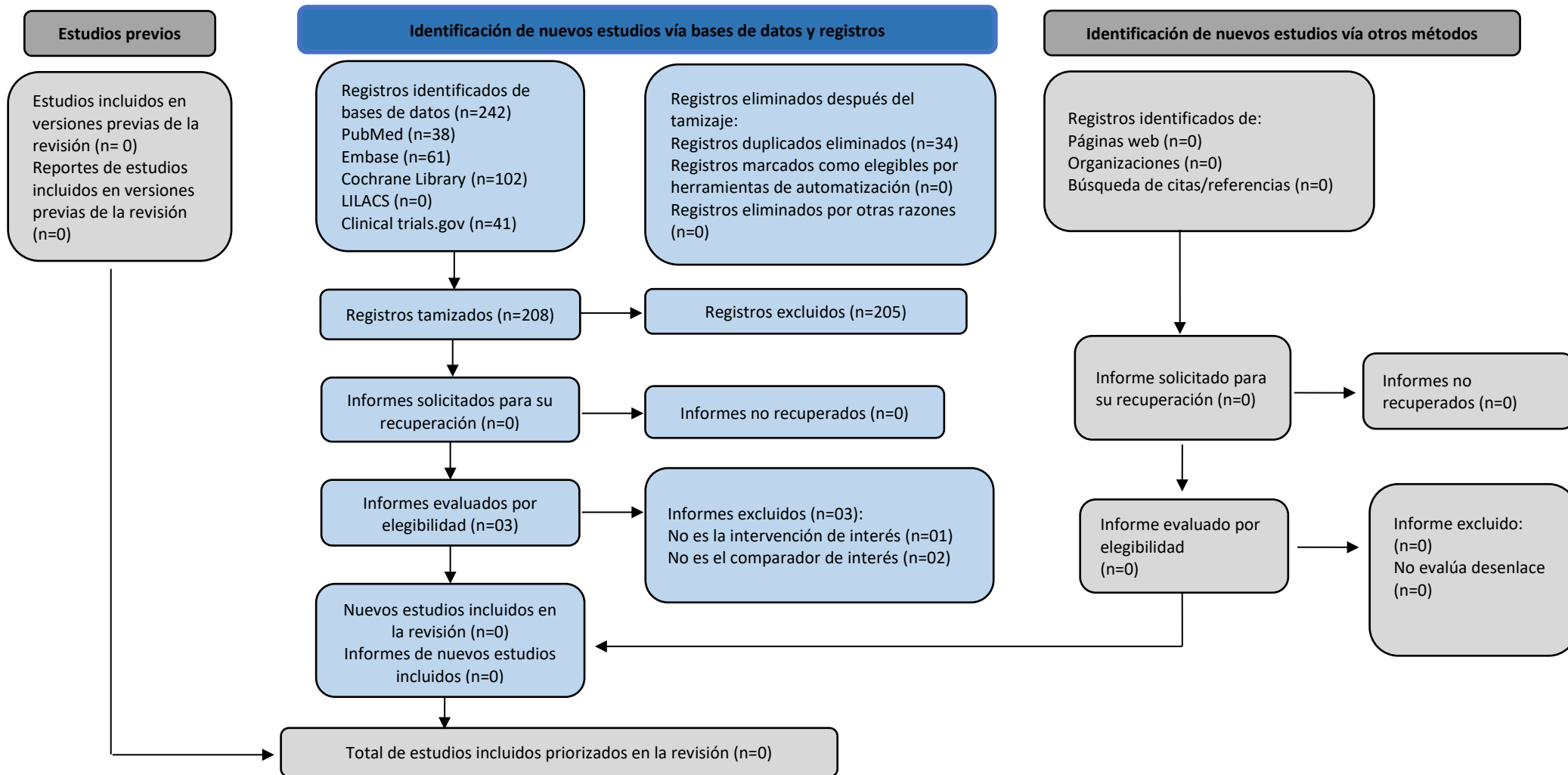
		"Anomie"[Title/Abstract] OR "Social Support"[Title/Abstract] OR "social participation"[Title/Abstract] OR "Trust"[Title/Abstract] OR "emotional support"[Title/Abstract] OR "psychosocial support"[Title/Abstract] OR "community capital"[Title/Abstract] OR "social influence"[Title/Abstract] OR ("social context"[Title/Abstract] OR "social context"[Title/Abstract])) OR ("Health Status Disparities"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Services Accessibility"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Equity"[MeSH Terms:noexp] OR ("healthcare disparit*[Title/Abstract] OR "health care disparit*[Title/Abstract]) OR "health status disparit*[Title/Abstract] OR "health disparit*[Title/Abstract] OR "health inequalit*[Title/Abstract] OR "health inequit*[Title/Abstract] OR "medically underserved"[Title/Abstract])	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	1

## ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD

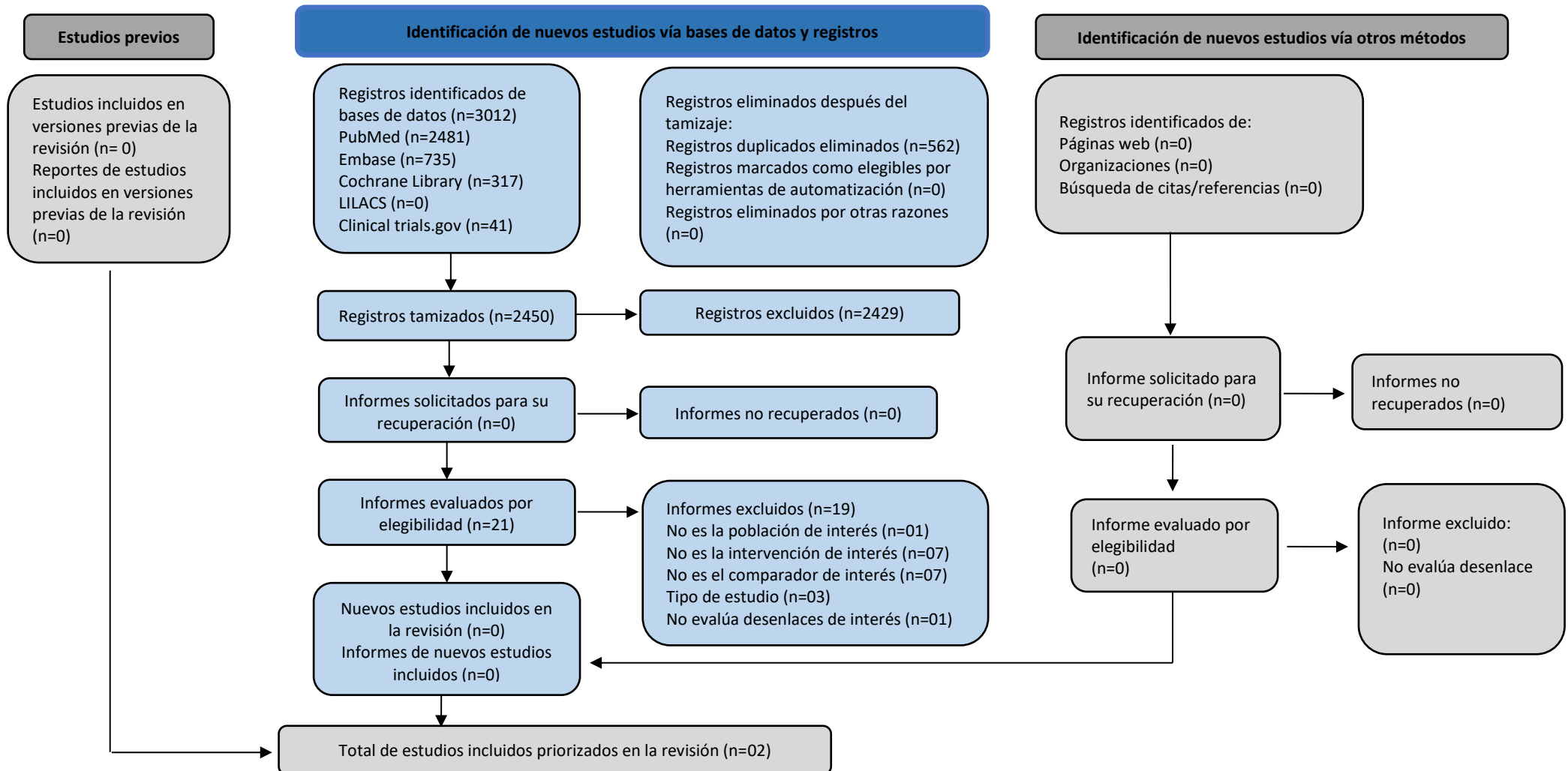
### Anexo 2a. Flujoograma de búsqueda de RS y ECA



### Anexo 2b. Flujoograma de búsqueda de EO comparativos



### Anexo 2c. Flujoograma de búsqueda de evidencia indirecta



## ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

### Anexo 3a. Motivos de exclusión de RS y ECA

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
1	Franken MG	2019	A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma	No evalúa la población de interés
2	Soria A	2025	Real-life evidence of encorafenib plus binimetinib in patients with unresectable advanced or metastatic BRAFV600-mutant melanoma in Spain: the BECARE (GEM-2002) trial.	Estudio observacional de tipo descriptivo.
3	Hamid O	2019	Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. Cancers (Basel).	No evalúa el comparador de interés

### Anexo 3b. Motivos de exclusión de EO

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
1	Nakano E	2024	Real-world efficacy and safety of BRAF -targeted therapy for patients with advanced melanoma: A single-center retrospective study in Japan.	No evalúa la intervención de interés
2	Okuda-Hiwatashi S	2024	The Evaluation of Immune Checkpoint Inhibitors and BRAF/MEK Inhibitors in Different Therapy Lines for Metastatic Melanoma: A Retrospective Study.	No evalúa el comparador de interés
3	Mattila KE	2024	Real-world results of first-line immunotherapy or targeted therapy for metastatic melanoma in Finland: a cohort study.	No evalúa el comparador de interés

### Anexo 3c. Motivos de exclusión sin aplicar filtro por tipo de estudio

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
1	Pala L	2023	Improved outcomes in women with BRAF-mutant melanoma treated with BRAF/MEK-targeted therapy across randomized clinical trials. A systematic review and meta-analysis	No evalúa el comparador de interés
2	Biedny A	2019	Combined BRAF and MEK Inhibition in Patients with unresectable or metastatic cutaneous melanoma: A meta-analysis of randomized controlled trials	Es un resumen de congreso
3	Sullivan RJ	2015	A phase Ib/II study of BRAF inhibitor (BRAFi) encorafenib (ENCO) plus MEK inhibitor (MEKi) binimetinib (BINI) in cutaneous melanoma patients naive to BRAFi treatment	Es un resumen de congreso
4	Queirolo P	2015	Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma	No evalúa el comparador de interés
5	Hamid O	2019	Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma	No evalúa el comparador de interés
6	Franken MG	2019	A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma	No evalúa la población de interés

N°	Primer autor	Año	Título	Motivo de exclusión
7	da Silveira Nogueira Lima JP	2017	A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma	No evalúa la intervención de interés
8	Mai R	2015	Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials	No evalúa la intervención de interés
9	Yu Q	2019	Clinical outcomes of BRAF plus MEK inhibition in melanoma: A meta-analysis and systematic review	No evalúa el comparador de interés
10	Kim S	2018	Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis.	Es un resumen de congreso
11	An Q	2019	Comparative efficacy and safety of combination therapies for advanced melanoma: a network meta-analysis	No evalúa la intervención de interés
12	Devji T	2017	Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	No evalúa la intervención de interés
13	Priantti JN	2023	Efficacy and Safety of Rechallenge with BRAF/MEK Inhibitors in Advanced Melanoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	No evalúa la población de interés
14	Boutros A	2023	Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis.	No evalúa los desenlaces de interés
15	Pasquali S	2018	Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma	No evalúa el comparador de interés
16	Huang YF	2020	Comparative Risks of High-Grade Adverse Events Among FDA-Approved Systemic Therapies in Advanced Melanoma: Systematic Review and Network Meta-Analysis	No evalúa la población de interés
17	Zoratti MJ	2019	Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma	No evalúa la intervención de interés
18	Pike E	2017	Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting	No evalúa la intervención de interés
19	Lengyel AS	2024	Safety and Efficacy Analysis of Targeted and Immune Combination Therapy in Advanced Melanoma-A Systematic Review and Network Meta-Analysis.	No evalúa la población de interés.  El estudio fue excluido porque no se centró específicamente en pacientes con melanoma con mutación BRAF. Aunque se reporta un análisis de subgrupo, el objetivo principal fue comparar terapia triple (PD-1/PD-L1 + BRAF + MEK) versus terapia doble (BRAF + MEK) en una población heterogénea (avanzado, recidivante o metastásico), sin restringir la inclusión a pacientes con mutación BRAF. Además, no se evidenció que la selección de estudios para el análisis se haya limitado exclusivamente a dicha población.

## ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

### Anexo 4a. Evaluación del AMSTAR-2

Ítems del instrumento	Hong et al. (2022)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	-
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	-
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	-
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	-
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (metaanálisis)	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en el metaanálisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar los resultados	-
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto	X
16. Se declararon los conflictos de interés	X
<b>Puntaje</b>	<b>11/16</b>
	<b>Críticamente baja</b>

**Anexo 4b. Evaluación del riesgo de sesgo para Encorafenib + binimetinib versus Vemurafenib mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane**








Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Eventos adversos grado 3 y 4	Ascierto (2020)	+	? a	- b	- b	+	+	+

**Abreviaturas utilizadas:** ECA: Ensayo clínico aleatorizado

\*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

- a. El protocolo del estudio señala que se empleó un sistema de tecnología de respuesta interactiva (IRT, por sus siglas en inglés) para el registro y la aleatorización de los pacientes. No obstante, los sistemas IRT pueden configurarse de manera que garanticen, o no, el ocultamiento de la asignación, y esta información no se especifica ni en el protocolo ni en el artículo principal.
- b. Es una ECA sin ningún enmascaramiento (etiqueta abierta), por lo que significa que el estudio se lleva a cabo sin ningún tipo de cegamiento. En otras palabras, todos los involucrados en el estudio (participantes, investigadores, personal clínico, evaluadores.) saben qué tratamiento está recibiendo cada participante, lo cual introduce un alto riesgo de sesgo por posibles diferencias en el manejo, reporte o tolerancia a los eventos adversos según el grupo asignado.

**Anexo 4b. Evaluación del riesgo de sesgo para Vemurafenib versus Dacarbazina mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane**

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Eventos adversos grado 3 y4	Chapman (2017)	 a	 b	 c	 c	 d	 +	 e

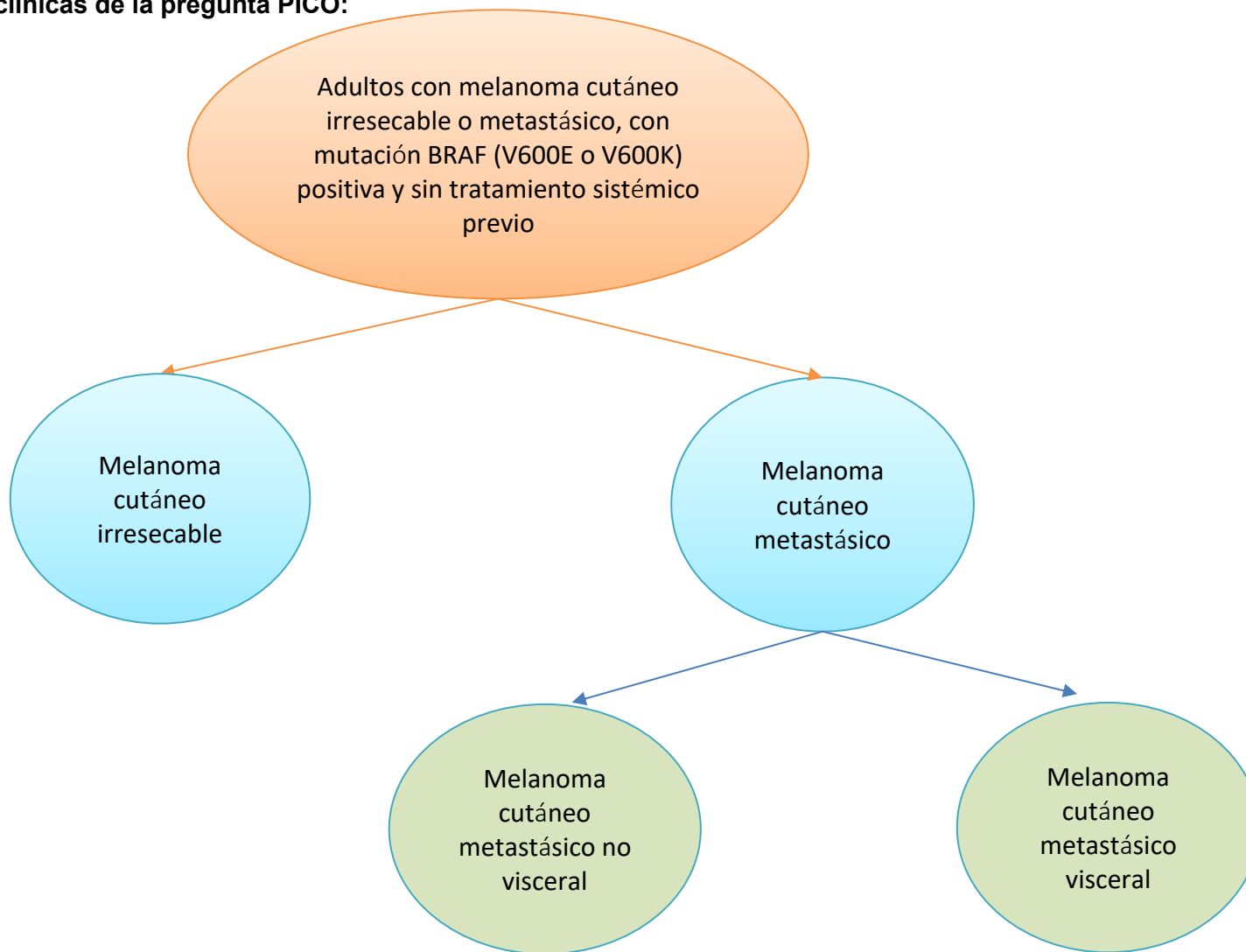
**Abreviaturas utilizadas:** ECA: Ensayo clínico aleatorizado

\*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

- a. El estudio menciona que los pacientes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema de reconocimiento de voz respaldado por un proveedor independiente, lo cual sugiere una aleatorización centralizada. Sin embargo, no se proporciona información sobre el software específico, el algoritmo de generación de la secuencia aleatoria.
- b. No hubo ocultamiento de la asignación, lo que implica que el proceso mediante el cual se asignaron los participantes a los grupos de intervención no estuvo protegido contra posibles influencias externas.
- c. Es una ECA sin ningún enmascaramiento (etiqueta abierta), por lo que significa que el estudio se lleva a cabo sin ningún tipo de cegamiento. En otras palabras, todos los involucrados en el estudio (participantes, investigadores, personal clínico, evaluadores.) saben qué tratamiento está recibiendo cada participante, lo cual introduce un alto riesgo de sesgo por posibles diferencias en el manejo, reporte o tolerancia a los eventos adversos según el grupo asignado.
- d. No se describe por qué 45 participantes de los 338, que fueron aleatorizados, no recibieron dacarbazina
- e. Los pacientes del brazo dacarbazina que cruzaron a vemurafenib fueron incluidos en el análisis de seguridad del brazo experimental, lo que introduce una mezcla de exposiciones entre los grupos y dificulta la atribución precisa de los eventos adversos al tratamiento originalmente asignado.

### ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

#### A. Variantes clínicas de la pregunta PICO:



**B. Costos por cada variante clínica:**

PATOLOGIA					
Melanoma cutáneo irresecable: Quimioterapia					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	13	100%	20.00	260.00
11100	BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA, A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; LESIÓN ÚNICA	1	100%	20.00	20.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
81404.11	DETECCION DE MUTACIONES POR SECUENCIAMIENTO DEL EXON 15 DEL GEN BRAF(MUTACIÓN V600)	1	100%	644.00	644.00
85014	HEMATOCRITO	13	100%	6.00	78.00
85018	HEMOGLOBINA	13	100%	11.00	143.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	13	100%	17.00	221.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	13	100%	6.00	78.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	13	100%	6.00	78.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	11.00	143.00
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	12.00	156.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	14.00	182.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	12.00	156.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	13	100%	12.00	156.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	12.00	156.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	13	100%	12.00	156.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	389.00	1,167.00



74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	3	100%	434.00	1,302.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	3	80%	445.00	1,068.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	3	20%	729.00	437.40
78816	TOMOGRFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO (**)	3	30%	1,674.00	1,506.60
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	80%	1,870.00	1,496.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	85	60%	45.00	2,295.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	17	10%	45.00	76.50
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	13	10%	45.00	58.50
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	3	10%	10.00	3.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	10%	85.00	25.50
85014	HEMATOCRITO	6	10%	6.00	3.60
85018	HEMOGLOBINA	6	10%	11.00	6.60
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	6	10%	17.00	10.20
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	6	10%	6.00	3.60
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	6	10%	6.00	3.60
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	6	10%	26.00	15.60
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	3	14%	10.00	4.20
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	14%	20.00	16.80
85014	HEMATOCRITO	6	14%	6.00	5.04
85018	HEMOGLOBINA	6	14%	11.00	9.24
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	6	14%	17.00	14.28
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	6	14%	6.00	5.04
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	6	14%	6.00	5.04
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	3	14%	10.00	4.20
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	14%	20.00	16.80
85014	HEMATOCRITO	6	14%	6.00	5.04
85018	HEMOGLOBINA	6	14%	11.00	9.24
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	6	14%	17.00	14.28
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	6	14%	6.00	5.04
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	6	14%	6.00	5.04



36430	TRANSFUSION DE PROC. AFERESIS	3	14%	26.00	10.92
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	3	28%	10.00	8.40
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	28%	85.00	71.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	28%	20.00	33.60
85014	HEMATOCRITO	6	28%	6.00	10.08
85018	HEMOGLOBINA	6	28%	11.00	18.48
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	6	28%	17.00	28.56
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	6	28%	6.00	10.08
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	6	28%	6.00	10.08
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	3	10%	10.00	3.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	6	10%	85.00	51.00
84132	POTASIO	3	10%	12.00	3.60
84295	SODIO	3	10%	12.00	3.60
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	3	10%	13.00	3.90
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	3	10%	11.00	3.30
84520	UREA	3	10%	12.00	3.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	3	10%	12.00	3.60
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	3	10%	14.00	4.20
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	3	10%	12.00	3.60
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	3	10%	12.00	3.60
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	3	10%	11.00	3.30
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	3	10%	11.00	3.30
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	3	10%	10.00	3.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	6	10%	85.00	51.00
84132	POTASIO	3	10%	12.00	3.60
84295	SODIO	3	10%	12.00	3.60
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	3	10%	13.00	3.90
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	3	10%	11.00	3.30
84520	UREA	3	10%	12.00	3.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	3	10%	12.00	3.60
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	3	10%	14.00	4.20
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	3	10%	12.00	3.60



84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	3	10%	12.00	3.60
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	3	10%	11.00	3.30
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	3	10%	11.00	3.30
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	4	5%	10.00	2.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	28	5%	85.00	119.00
85014	HEMATOCRITO	4	5%	6.00	1.20
85018	HEMOGLOBINA	4	5%	11.00	2.20
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	4	5%	17.00	3.40
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	4	5%	6.00	1.20
85590	RECuento DE PLAQUETAS	4	5%	6.00	1.20
20220	BIOPSIA DE HUESO	1	5%	28.00	1.40
85097	CITOMORFOLOGIA: MEDULA OSEA	1	5%	86.00	4.30
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	8	5%	26.00	10.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	4	5%	20.00	4.00
99282	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III	4	10%	10.00	4.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	8	10%	85.00	68.00
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	4	10%	300.00	120.00
<b>Subtotal</b>					<b>13 435.08</b>

**Medicamentos**

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
02542	DACARBAZINA	200 mg	INY		170	60%	34.50	3,519.00
06048	TEMOZOLOMIDA	250 mg	TAB		130	20%	39.00	1,014.00
26363	PACLITAXEL	100 mg	INY	16.7 mL	68	10%	16.80	114.24
24515	CARBOPLATINO	150 mg	INY		52	10%	29.00	150.80
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL (0.9 %)	INY	1L	31	80%	3.48	86.30
05157	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO) 4 mL	2 mg/ mL	INY	4 mL	85	60%	0.45	22.95
02641	DEXAMETASONA FOSFATO (COMO SAL SODICA)	4 mg/mL	INY	1 mL	85	20%	0.36	6.12



02128	CLORFENAMINA MALEATO	10 mg/mL	INY	1 mL	85	20%	0.04	0.68
05659	RANITIDINA	50 mg/5 mL	INY	5 mL	17	20%	0.01	0.03
05161	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	8 mg	TAB		65	20%	0.39	5.07
03568	FILGRASTIM	300 ug/mL	INY	1 mL	15	14%	25.60	53.76
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL (0.9 %)	INY	1L	3	14%	3.48	1.46
26357	ACIDO TRANEXAMICO	1 g	INY		9	14%	2.57	3.24
03568	FILGRASTIM	300 ug/mL	INY	1 mL	15	28%	25.60	107.52
00750	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO (COMO SAL POTASICA)	500mg + 125mg	TAB		45	28%	0.42	5.29
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL (0.9 %)	INY	1L	12	10%	3.48	4.18
05156	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	2 mg/ mL	INY	2 mL	12	10%	0.84	1.01
02883	DIMENHIDRINATO	50 mg	INY	1 mL	18	10%	1.50	2.70
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL (0.9 %)	INY	1L	12	10%	3.48	4.18
05156	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	2 mg/ mL	INY	2 mL	12	10%	0.84	1.01
02883	DIMENHIDRINATO	50 mg	INY	1 mL	18	10%	1.50	2.70
03568	FILGRASTIM	300 ug/mL	INY	1 mL	28	5%	25.60	35.84
03952	HIDROCORTISONA (COMO SUCCINATO SODICO)	100 mg	INY	2 mL	12	10%	0.16	0.19
02128	CLORFENAMINA MALEATO	10 mg/mL	INY	1 mL	8	10%	0.04	0.03
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		27	20%	0.09	0.49
02891	DIMENHIDRINATO	50 mg	TAB		27	40%	0.05	0.54
02891	DIMENHIDRINATO	50 mg	TAB		27	40%	0.05	0.54
<b>Subtotal</b>								<b>5 143.87</b>
<b>Total</b>								<b>18 578.95</b>

## ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Ricardo PONCE JÁUREGUI	Tecnólogo Médico	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Naysha BECERRA CHAUCA	Obstetra	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Stefany FERNANDEZ ORTIZ	Economista	INS/CETS	Equipo económico
4	Fátima LAINES GONZALES	Administradora en salud	INS/CETS	Proceso de Gestión
5	Guillermo VALENCIA MESÍAS	Médico, especialista en oncología	IPRESS solicitante	Representante del INEN
6	Luis SALINAS AGRAMONTE	Médico, especialista en oncología	RON	Representante de la RON
7	Magaly HERNÁNDEZ PORTAL*	Químico farmacéutico	DIGEMID	Representante de la DIGEMID
8	María LEDEZMA CARBAJAL	Químico farmacéutico	DIGEMID	Representante de la DIGEMID
9	Jessy CHANG CHANG	Obstetra	DPCAN	Representante de la DPCAN
10	Sherly FIGUEROA MATURRANO	Enfermera	IAFAS SIS	Representante de la IAFAS SIS
11	Miguel ZUÑIGA OLIVARES	Médico cirujano	SALUDPOL	Representante de la SALUDPOL
12	Janet LOAYZA FERNANDEZ	Médico cirujano	DGAIN	Representante de la DGAIN
13	Germán RODRIGUEZ DIAZ	Médico cirujano	IAFAS FOSFAP	Representante de la IAFAS FOSFAP

\* Magaly Hernández Portal participó como representante de la DIGEMID en el diálogo deliberativo hasta la presentación de la metodología, luego María Ledezma Carbajal participó como representante de la DIGEMID para la emisión de juicios de los criterios.

## ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Ricardo PONCE JÁUREGUI	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Stefany FERNANDEZ ORTIZ	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador y revisión metodológica	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Fátima LAINES GONZALES	Coordinación de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Guillermo VALENCIA MESÍAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Luis SALINAS AGRAMONTE	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Magaly HERNÁNDEZ PORTAL*	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
María LEDEZMA CARBAJAL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Jessy CHANG CHANG	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Sherly FIGUEROA MATURRANO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Miguel ZUÑIGA OLIVARES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Janet LOAYZA FERNANDEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna
Germán RODRIGUEZ DIAZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses.	Ninguna

\*Magaly Hernández Portal participó como representante de la DIGEMID en el diálogo deliberativo hasta la presentación de la metodología, luego María Ledezma Carbajal participó como representante de la DIGEMID para la emisión de juicios de los criterios.

## ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

### PREGUNTA:

**¿Debería usarse encorafenib + binimetinib para el tratamiento de adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica?**

<b>Población:</b>	adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica.
<b>Intervención:</b>	Encorafenib + binimetinib
<b>Comparador:</b>	Quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos: dacarbazina, temozolomida, taxanos o agentes que contienen platino
<b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global/crítico</li> <li>• Calidad de vida/crítico</li> <li>• Eventos adversos serios/crítico</li> <li>• Eventos adversos de grado 3 o 4/importante</li> <li>• Discontinuidad de la terapia por eventos adversos/importante</li> </ul>
<b>Contexto:</b>	Establecimientos de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Sistema de salud público
<b>Conflictos de interés:</b>	Los representantes del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

### EVALUACIÓN:

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<b>Necesidad clínica</b> - <b>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</b> - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME	- En el PNUME se cuenta con quimioterapia como monoterapia o terapia combinada de alguno de los siguientes fármacos: dacarbazina, temozolomida, paclitaxel o carboplatino, para poder atender a esta población. - Esta quimioterapia como monoterapia o terapia combinada es una posibilidad de tratamiento por guías internacionales.	El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que existía alternativa de tratamiento para esta población. Esta decisión se tomó tras dos rondas de votación, ya que en la primera no se logró el 70 % requerido en ninguna de las opciones.
<b>Efectos deseables</b> ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - <b>No sé</b>	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de sobrevida global y calidad de vida.	Ninguno.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<b>Efectos indeseables</b> <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i> - Grande - Moderado <b>- Pequeño</b> - Trivial - Varía - No sé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La evidencia presentada por el equipo metodológico, para el desenlace de eventos adversos grados 3 o 4, el nivel de certeza de la evidencia fue muy bajo, por lo que no fue posible determinar la magnitud de los efectos indeseables</li> <li>- A pesar de ello, el grupo de trabajo consideró, por mayoría, que estos efectos eran “pequeños”.</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Ninguno.</p>
<b>Certeza de la evidencia</b> <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i> - Alta - Moderada - Baja <b>- Muy baja</b> -Ningún estudio incluido	<p>La certeza global de la evidencia fue calificada como “muy baja”</p>	<p style="text-align: center;">Ninguno.</p>
<b>Balance de efectos</b> <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador <b>- Probablemente favorece a la intervención</b> - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tomando en cuenta que los beneficios se consideraron como “no lo sé”, los daños como “pequeños” y la certeza global de la evidencia como muy baja</li> <li>- Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría, la opción de “probablemente favorece a la intervención”.</li> </ul>	<p>Esta decisión se tomó tras dos rondas de votación, ya que en la primera no se logró el 70 % requerido en ninguna de las opciones.</p>
<b>Nivel de innovación</b> <b>- TS no innovadora</b> - TS innovadora	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple la opción “tecnología no innovadora” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.</p>	<p style="text-align: center;">Ninguno.</p>
<b>Equidad</b> <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i> - Reducida	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La búsqueda realizada no identificó estudios en Perú ni en otros países de América Latina que analizaran el impacto del uso de encorafenib + binimetinib en la población de interés</li> </ul>	<p>Esta decisión se tomó tras cuatro rondas de votación, ya que en la primera no se alcanzó el 70 % requerido en ninguna opción y en la</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Probablemente reducida</li> <li>- Probablemente ningún impacto</li> <li>- <b>Probablemente aumentada</b></li> <li>- Aumentada</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ante esta ausencia de evidencia, se presentaron las vías de administración tanto de la intervención como del comparador. Con base en esta información, el grupo de trabajo decidió, por mayoría, que la equidad sería “probablemente aumentada”</li> </ul>	segunda y tercera se produjo un empate.
<p><b>Recursos necesarios</b>  <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Costos extensos</b></li> <li>- Costos moderados</li> <li>- Costos y ahorros mínimos</li> <li>- Ahorros moderados</li> <li>- Ahorros extensos</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul>	El análisis de recursos necesarios (costos) fue valorado por el grupo de trabajo como “costos extensos”.	Ninguno.
<p><b>Costo-efectividad</b>  <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece ni a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b>Ningún estudio incluido</b></li> </ul>	No se identificaron estudios nacionales o regionales sobre la costo-efectividad del uso de encorafenib más binimetinib en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo que, la costo-efectividad se valoró como “ningún estudio incluido”.	Ninguno.

**RESUMEN DE JUICIOS**

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balance de los efectos</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
<b>Nivel de innovación</b>	TS no innovadora				TS innovadora		
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
<b>Costo-efectividad</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

**RECOMENDACIÓN EN CONTRA**  
**No se recomienda el uso**

**REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**
**a. Recomendación formulada por los representantes del Grupo de Trabajo:**

En adultos con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, con mutación BRAF (V600E o V600K) positiva y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, no se recomienda el uso de encorafenib más binimetinib (**Recomendación en contra de la intervención, con certeza global de evidencia “muy baja”**).

## b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo basaron su recomendación en base a los siguientes criterios:

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es “probablemente favorece a la intervención”.	Los efectos deseables fueron calificados como “desconocidos (no lo sé)”, los efectos indeseables como “pequeños” y la certeza global de la evidencia como “muy baja”. Pese a ello, el grupo de trabajo consideró, por mayoría, que el balance de efectos “probablemente favorece a la intervención”.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como “muy baja”	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces relevantes para la toma de decisiones. La certeza general de la evidencia fue “muy baja”.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponde a desenlace final.	La recomendación fue emitida valorando los efectos de un desenlace final: eventos adversos grados 3 o 4.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”</b>		