



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*

## **Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)**

### **Imatinib para Melanoma mucosa vagina estadio IV con compromiso pulmonar**

**Reporte No. 4**

**Diciembre 2020**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

García-Lozada, Diana. Optómetra. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

### **Revisores**

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

### **Entidad que solicita el estudio**

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Consideraciones técnicas**

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

García-Lozada Diana, León-Guzmán Érika. Bogotá D.C. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Imatinib para melanoma de mucosa vaginal, estadio IV con compromiso pulmonar. Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co) © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

## **Imatinib (tableta 400 mg) para Melanoma mucosa vagina estadio IV con compromiso pulmonar**

### **1. Descripción del medicamento**

**Principio activo del medicamento:** imatinib

**Forma farmacéutica/Concentración:** tableta 400 mg

**Vía de administración:** oral

**Indicación INVIMA:**

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma filadelfia positivo (ph +) (BCR-ABL) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC PH + en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma filadelfia positivo (LLA PH+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA PH+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/ mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR.
- El tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos KIT (CD 117) positivos.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST KIT (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante.
- El tratamiento de pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) no resecable y pacientes adultos con DFSP recurrente y/o metastásico que no son de elección para cirugía

**Uso UNIRS:** melanoma mucosa vagina estadio IV con compromiso pulmonar

## 2. Pregunta de investigación

¿Es imatinib efectivo y seguro para pacientes con melanoma mucoso de vagina en estadio IV con compromiso pulmonar?

<b>Población</b>	Pacientes con melanoma mucoso de vagina estadio IV con compromiso pulmonar
<b>Intervenciones</b>	Imatinib tableta 400 mg
<b>Comparador</b>	Cuidado estándar
<b>Desenlaces</b>	Efectividad/ Seguridad (Eventos adversos)

## 3. Metodología

Se realizó una revisión de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, que incluyó estudios de tipo ensayos clínicos. La búsqueda sistemática se hizo en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE y revisiones sistemáticas Cochrane (ambas mediante Ovid), EMBASE, LILACS y Epistemonikos). Se buscó literatura gris en Opengray y Google scholar).

Una vez realizado este paso, la selección de los artículos incluidos fue realizada en dos pasos: tamización por título y resumen y lectura por texto completo, siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Ya que fueron identificados pocos estudios, también se aplicó la estrategia de búsqueda en bola de nieve, sin encontrar estudios adicionales.

## 4. Resultados

### Síntesis de la evidencia

El ensayo fase 2 de un solo grupo realizado por *Carvajal et al.* 2011, incluyó 28 pacientes con melanoma metastásico irresecable que surgía de sitios acrales, mucosos y con daño solar crónico. De los 13 participantes con melanoma de mucosa, al menos 1 era vaginal. El tratamiento consistió en mesilato de imatinib 400 mg por vía oral dos veces al día en ciclos de 6 semanas hasta que la toxicidad o la progresión de la enfermedad fueran inaceptables. La dosis se redujo a 400 mg/d en el contexto de la toxicidad, y se permitió una reducción adicional a 300 mg/d. Se suspendió la participación en el estudio si los efectos adversos persistían. No se halló asociación significativa entre el subtipo de melanoma (mucosa, acral y CSD) y la respuesta (mucoso: 3%; IC 95% 8%-50%). En general, se observaron 2 respuestas completas que duraron 94 (en curso) y 95 semanas, 2 respuestas parciales duraderas que duraron 53 y 89 (en curso) semanas, y 2 respuestas parciales transitorias que duraron 12 y 18 semanas entre los 25 pacientes evaluables. La tasa de respuesta duradera general fue del 16% (IC 95% 2% -30%), con

una mediana de tiempo hasta la progresión de 12 semanas (rango intercuartílico (IQR) 6-18 semanas; IC 95%, 11-18 semanas) y una mediana de supervivencia general de 46,3 semanas (IQR 28 semanas: no alcanzado; IC 95%, 28 semanas: no logrado). La tasa de respuesta fue mejor en los casos con mutaciones que afectaban a hotspots recurrentes o con una proporción alélica de tipo salvaje de más de 1 (40% frente a 0%,  $p = 0,05$ ), lo que indica una selección positiva para el alelo mutado. Los autores concluyeron que, entre los pacientes con melanoma avanzado que albergan alteraciones de KIT, el tratamiento con mesilato de imatinib produce respuestas clínicas significativas en un subconjunto de ellos. Las respuestas pueden limitarse a los tumores que albergan alteraciones de KIT de probada relevancia funcional. Una paciente con melanoma de mucosa vulvovaginal albergaba una mutación del exón 11 L576P y amplificación de KIT. Después de 6 semanas de tratamiento con mesilato de imatinib, hubo una significativa contracción en el tamaño de esta masa. Esta paciente finalmente logró una respuesta radiográfica completa a la terapia en su exploración de la semana 12 (1).

El estudio de *Guo et al. 2011* (financiado por Novartis) también fue un ensayo clínico de fase 2 de un solo brazo, en 43 pacientes con melanoma metastásico que alberga mutaciones o amplificaciones de c-Kit, 11 de ellos de mucosa, sin especificar la localización de los mismos. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 12,0 meses (rango 4 a 22). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3,5 meses y la tasa de SLP a los 6 meses fue del 36,6%. La tasa de control total de la enfermedad fue de 53,5%: 10 pacientes (23,3%; IC 95%, 10,2% a 36,4%) y 13 pacientes (30,2%; IC 95%, 16,0% a 44,4%) lograron una respuesta parcial (RP) y enfermedad estable, respectivamente. Dieciocho pacientes (41,9%) demostraron regresión de la masa tumoral. En particular, nueve de los 10 RP se observaron en pacientes con mutaciones en los exones 11 o 13. La tasa de supervivencia general (SG) a 1 año fue del 51,0%. La mediana de los tiempos de SLP y SG para los pacientes con RP o enfermedad estable versus progresión de la enfermedad fue de 9,0 meses versus 1,5 meses ( $p < 0,001$ ) y 15,0 meses versus 9,0 meses ( $p < 0,036$ ), respectivamente. Imatinib 400 mg / d fue bien tolerado y solo uno de los 15 pacientes que recibieron un aumento de la dosis a 800 mg / d logró la enfermedad estable. Imatinib demostró una actividad significativa en pacientes con melanoma metastásico que albergan aberraciones genéticas de c-Kit, con una tasa de respuesta global del 23,3%. El aumento a 800 mg / d no pudo restaurar el control de la enfermedad (2).

Existe un estudio publicado únicamente a manera de resumen (Mao 2016) que describe los resultados de un ensayo aleatorizado fase 2 pacientes con melanoma metastásico que albergan mutaciones en el gen C-Kit (exón 9,11 o 13) que tenían un riesgo alto (estadio IIB a estadio IIIC), pero no especifican subtipo de melanoma ni localización. Se comparó imatinib (400 mg diarios) versus interferón-alfa 2b (HDI) en 48 pacientes. La mediana de SLR de los pacientes que recibieron HDI fue de 29,8 meses (23,3-36,3 meses), que fue significativamente superior a la de los pacientes con imatinib (10,0 meses, 95% CI 0-20,0 meses) ( $P=0,029$ ), respectivamente. Se observó una tendencia similar en los pacientes con mutación L576P (mediana de SLR: 4,8 meses en el grupo de imatinib frente a 34,2 meses en el grupo de interferon ( $p=0,005$ )). La mediana de SG no se alcanzó en ambos grupos. La mediana de SG estimada fue similar en ambos grupos: 34,5 meses (rango: 4,6-37,3 meses) versus 38,4 meses (rango: 12,3-40 meses) ( $P=0,5$ ). Las toxicidades fueron consistentes con los estudios reportados anteriormente. Se concluyó que, es posible que imatinib no prolongue la supervivencia libre de recurrencia en comparación con el HDI y los autores no recomendaron imatinib en el tratamiento adyuvante del

melanoma de alto riesgo resecado curativamente (3).

## 6. Agencias sanitarias

### FDA

En consulta realizada el 14 de diciembre de 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, la lenalidomida no tiene uso designado de medicamento huérfano (4). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information se reconoce el medicamento imatinib como de uso “off label” en pacientes con melanoma avanzado o metastásico con mutación c-KIT, vía oral: 400 mg dos veces al día. Sin embargo no se especifica para melanoma vaginal(5).

### EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 14 de diciembre de 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de imatinib en pacientes con melanoma vaginal metastásico estadio IV.

## 5. Conclusiones

Los resultados se basan en pocos casos de pacientes con melanoma de mucosa, algunos de ellos sin especificar la localización vaginal. No obstante, los pacientes con melanoma metastásico que albergue mutaciones o amplificaciones de c-KIT, podrían beneficiarse del tratamiento con imatinib, ante la falta de respuesta a otros tratamientos.

En la plataforma UpToDate (Lexicomp), para el medicamento imatinib se reporta el uso “off label” en pacientes con melanoma avanzado o metastásico con mutación c-KIT, vía oral: 400 mg dos veces al día. Sin embargo no se especifica para melanoma vaginal.

**Puntos clave de la evidencia:** El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

### Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

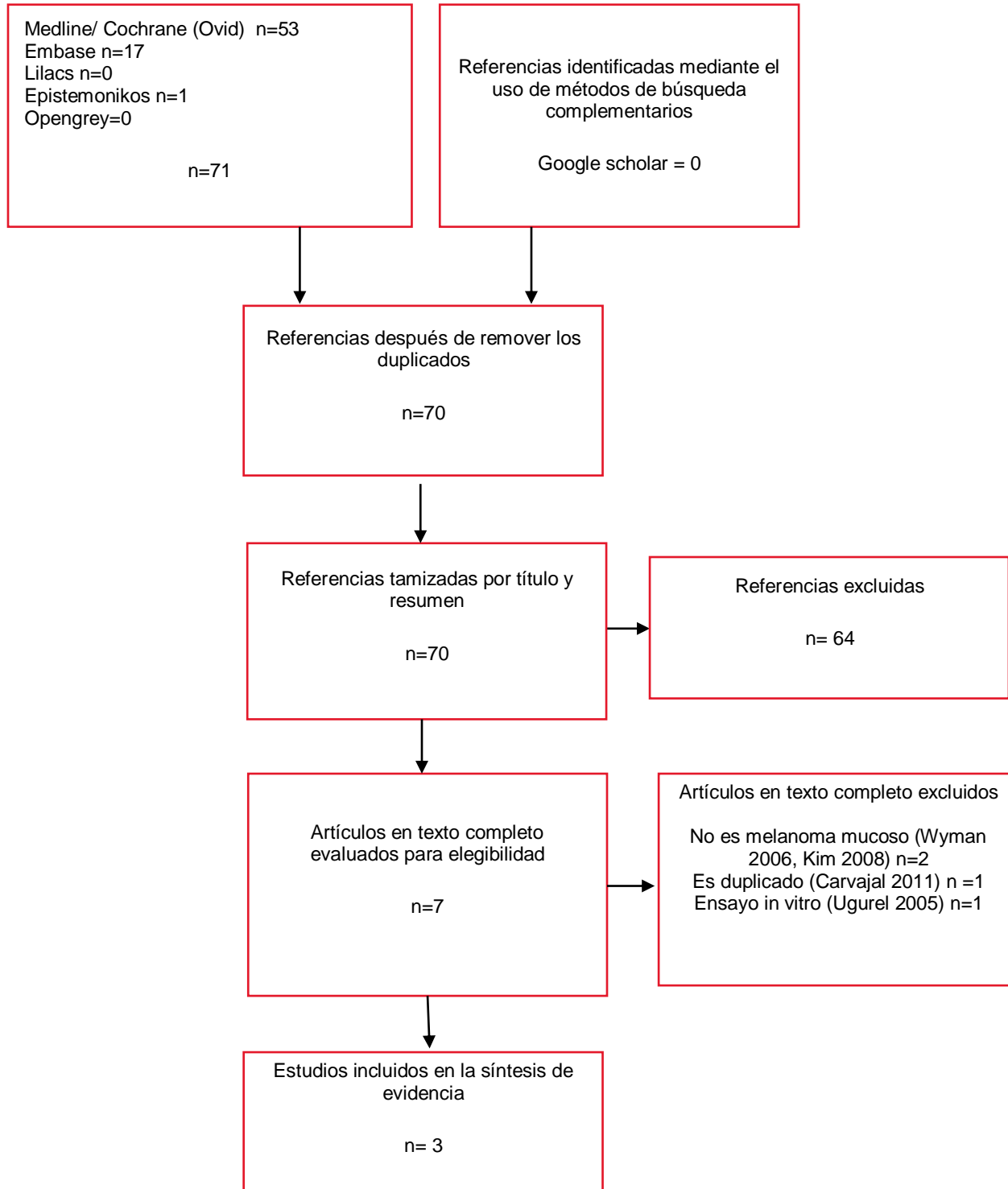
## 6. Referencias

1. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA - J Am Med Assoc. 2011;305(22):2327–34.
2. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. J Clin Oncol. 2011;29(21):2904–9.
3. Mao LL, Si L, Kong Y, Wang X, LIAN BIN, Chi Z, et al. Imatinib versus interferon as adjuvant therapy in a phase II study in patients with highrisk C-Kit mutated melanoma. J Clin Oncol. 2016 May;34(15\_suppl):e21073–e21073.
4. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
5. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>



## 7. Anexos

### Anexo 1. Diagrama PRISMA





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

***Evidencia que promueve Confianza***



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)