



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-MEKINIST/V1/05042016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trametinib (Mekinist[®]) en melanoma irreseccable o metastásico con mutación V600 de BRAF

Fecha de publicación: 5 de abril de 2016

**Fecha de corrección: 21 de noviembre de 2016
(ver al final)**

La incidencia de melanoma en España es de aproximadamente 8 casos por cada 100.000 habitantes de los que un 2% aproximadamente se presentan en estadios avanzados. Además aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad ganglionar en estadio III desarrollarán finalmente enfermedad metastásica y un 17% enfermedad loco-regional inoperable (1). Si tenemos en cuenta su alta letalidad y el hecho de que aproximadamente un tercio de los pacientes se diagnostican en edades inferiores a los 40 años nos encontramos con uno de los tumores que ocasiona mayor número de años de vida perdidos y pérdida económica asociada (2, 3).

El manejo terapéutico de los pacientes con melanoma avanzado ha sufrido grandes modificaciones en los últimos cinco años pasando de ser una enfermedad en que prácticamente la única opción terapéutica era la quimioterapia paliativa con una expectativa de vida limitada a una situación en que las opciones terapéuticas actuales son múltiples y se asocian a importante incremento de la supervivencia.

Uno de los criterios actuales de selección de tratamiento es la presencia de mutaciones en el gen de BRAF que se pueden encontrar en el 40-50% de los pacientes aproximadamente y fundamentan el empleo en estos pacientes de fármacos inhibidores específicos que bloquean la señalización por esta vía oncogénica (4, 5). En estos pacientes se pueden utilizar inhibidores de BRAF (iBRAF) o inhibidores de MEK y también sus combinaciones.

Además de estas terapias dirigidas los pacientes con melanoma metastásico pueden ser candidatos a otras maniobras terapéuticas como la quimioterapia y la inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab), no estando claramente definida en la actualidad cuál es la secuencia óptima de tratamiento para estos pacientes, ya que carecemos de estudios controlados y toda la información que tenemos disponible proviene de análisis de subgrupos de diferentes ensayos y de pequeños estudios fase II.

TRAMETINIB (MEKINIST[®])

Trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irreseccable portadores de la mutación de BRAF V600. No se ha demostrado eficacia de este fármaco en los pacientes en progresión a un inhibidor de BRAF.

Se presenta en comprimidos recubiertos que contienen 0,5 ó 2 mg de trametinib.

La posología recomendada de trametinib, tanto en monoterapia como en combinación es de 2 mg al día administrados en ayunas.

Este tratamiento se mantendrá mientras se observe beneficio clínico para el paciente o hasta el desarrollo de toxicidad.

Para el manejo de la toxicidad se pueden requerir reducción de dosis, pausa del tratamiento o cese del tratamiento. La reducción de dosis recomendada de trametinib es de 0,5 mg/día en cada ajuste hasta un máximo de dos, de forma que no se debe administrar menos de 1 mg/día de trametinib. No se recomienda la reducción de dosis en caso de aparición de carcinoma escamoso cutáneo o nuevo melanoma primario.

Farmacología

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible y de alta especificidad de las quinasas MEK1 y MEK2 (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase*). Estas quinasas pertenecen a la vía de las MAP quinasas, considerada una vía crítica para la proliferación celular tanto en células normales como en células de una gran cantidad de neoplasias.

En asociación con dabrafenib ha demostrado en los modelos de experimentación que es capaz de retrasar el desarrollo de resistencia.

Eficacia

En monoterapia

La eficacia de trametinib como monoterapia está avalada por el ensayo pivotal fase III de registro MEK114267 (6).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,8 meses para los pacientes tratados con trametinib frente a 1,5 meses para los tratados con quimioterapia (HR 0,45 [95% CI 0,33-0,63]). Las medianas de supervivencia fueron de 15,6 y 11,3 meses respectivamente (HR 0,78; IC95% 0,57-1,06).

En combinación

La eficacia de trametinib en combinación con dabrafenib viene avalada por los dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotaes fase III (MEK115306 y MEK 116513) y un estudio de soporte fase II (BRF113220).

El estudio BRF113220 (7,8), es un fase I-II abierto de escalada de dosis con el objetivo de establecer la seguridad, la farmacocinética, farmacodinámica y eficacia clínica de la combinación de dabrafenib y trametinib. Se realizó en 4 partes diferentes; la parte C se considera como un estudio de apoyo para esta indicación. Se trata de un ensayo fase II, aleatorizado de tres brazos: dabrafenib 150 mg dos veces al día en monoterapia o combinado con 1 mg ó 2 mg diarios de trametinib.

Ciento ocho pacientes recibieron combinación con una mediana de supervivencia de 25 meses (IC 95% 17,5-NR), una supervivencia libre de progresión de 9,4 meses y una tasa de respuesta objetiva del 76% (9% RC y 67% RP). En el brazo de monoterapia 54 pacientes tratados con dabrafenib tuvieron una supervivencia de 20,2 meses (IC 95% 14,5-27,1) una supervivencia libre de progresión de 5,8 meses (IC 95% 4,6-7,4) y una tasa de respuesta objetiva de un 54% (4% RC y 50% RP).

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

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

Estudio MEK115306 (COMBI-D)

El estudio MEK115306 es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego que compara la combinación de dabrafenib (150 mg dos veces al día) más trametinib (2 mg una vez al día) frente a dabrafenib en monoterapia (9-11).

La estratificación de los pacientes se realizó por nivel de LDH y tipo de mutación V600.

La población de estudio fueron pacientes con melanoma cutáneo irresecable o metastásico sin ningún tratamiento previo para melanoma avanzado que presentaran las mutaciones V600 E o K de BRAF. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales si estas eran asintomáticas en ausencia de tratamiento esteroideo y si permanecían estables en las 12 semanas previas a la randomización. Se excluyeron pacientes con historia o evidencia/riesgo actual de oclusión de vena retiniana o retinopatía central serosa.

El tratamiento se administraba hasta la progresión de la enfermedad, decisión del paciente o aparición de toxicidad inaceptable. Tras diversas enmiendas del protocolo se permitió que los pacientes en progresión pudieran continuar el tratamiento a criterio del investigador. No se permitió el cruce de pacientes del brazo de placebo al de tratamiento en el momento de la progresión.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada a criterio del investigador y las secundarias: supervivencia global (SG), tasa y duración de respuesta, eventos adversos y farmacocinética.

Se aleatorizaron 423 pacientes (un 24% más de la población inicialmente prevista) siendo asignados 211 al brazo de combinación y 212 al brazo de monoterapia. El tratamiento fue recibido por 209 y 211 pacientes respectivamente.

Los brazos de tratamiento estuvieron bien balanceados para factores pronósticos. La mediana de edad fue de 56 años (22-89), la mayoría de pacientes tenían buen estado general ECOG 0 (72%) o ECOG 1 (27%) y un 66% presentaban enfermedad en estadio IVc. La enfermedad presentaba afectación visceral en el 73% de los pacientes y niveles de LDH por encima de la normalidad en el 36%. La mutación de BRAF predominante fue de V600E en el 84% de los enfermos.

La mediana de seguimiento (enero 2015) fue de 20 meses (rango 0-30) para el grupo dabrafenib-trametinib y de 16 meses (rango 0-32) para el grupo dabrafenib.

En el momento del corte de datos (enero 2015), el 44 % de los pacientes del grupo combinación y el 36 % del grupo monoterapia seguían con el tratamiento.

Tras progresión, un número similar en ambos brazos continuó con el tratamiento (29 % vs. 31%). Menos pacientes en el grupo dabrafenib-trametinib que en el grupo dabrafenib recibieron segunda línea de tratamiento (33 % vs. 51 %), y, en ambos casos fue ipilimumab el más común.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

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

pronósticos no se encontraron diferencias significativas entre subgrupos siendo todos consistentes con el beneficio de la terapia combinada.

Tabla 1. Resultados de eficacia COMBI-D.

	Dabrafenib-trametinib (n=211)	Dabrafenib (n=212)	HR (IC 95%)
Variable principal			
SLP, mediana en meses (IC 95 %)	11 (8-13,9)	8,8 (5,9-9,3)	0,67 (0,53-0,84) p=0,0004
Variabes secundarias			
SG, mediana en meses (IC 95 %)	25,1 (19,2-NA)	18,7 (15,2-23,7)	0,71 (0,55-0,92) p=0,0107
SG estimada al año, % (IC 95 %)	73,5 (66,8-79,0)	67,7 (60,8-73,5)	
SG estimada a los dos años, % (IC 95 %)	51,4 (44,1-58,2)	42,1 (35,2-48,8)	
	Dabrafenib-trametinib (n=211)	Dabrafenib (n=212)	Diferencia absoluta, % (IC 95 %)
Tasa de respuesta objetiva (RC+RP), n (%)	144 (69)	112 (53)	15 (6,0-24,5) p=0,0014
RC	33 (16)	28 (13)	
RP	111 (53)	84 (40)	
EE	50 (24)	66 (31)	
PE	13 (6)	19 (9)	
No evaluable	3 (1)	13 (6)	
Duración de la respuesta, mediana en meses (IC 95 %)	12,9 (9,4-19,5)	10,6 (9,1-13,8)	

n=número de pacientes, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad, NA: no alcanzado. NOTA: Los resultados de eficacia que se muestran en la tabla corresponden con la fecha de corte del 12 de enero de 2015 (última actualización).

Estudio MEK116513 (COMBI-V)

El estudio MEK116513 es un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto que compara la administración de dabrafenib (150 mg dos veces al día) y trametinib (2 mg una vez al día) con vemurafenib (960 mg dos veces al día) (12, 13).

Los pacientes se estratificaron por nivel de LDH y subtipo de mutación V600.

La población de estudio es superponible a la del estudio MEK115306, pacientes con melanoma cutáneo no tratados previamente para enfermedad metastásica que presentaran estadio III irresecable o IV y mutación V600 E o K de BRAF. De nuevo se permitieron pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas sin esteroides, tratadas previamente y que permanecían estables por más de 12 semanas antes de la randomización.

El tratamiento se administraba hasta la progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes en progresión pudieran continuar el tratamiento a criterio del investigador.

Se planificó un análisis intermedio (abril de 2014) de la SG cuando el 70 % de la población por intención de tratar había muerto. El análisis intermedio se consideró como el análisis final para la SG debido a que se había cruzado el límite de parada prespecificado para evaluar la eficacia. Por otra parte, una modificación en el protocolo permitía el cruce de pacientes del grupo monoterapia al grupo combinación, aunque no se había producido cruce de pacientes cuando se analizaron los resultados de eficacia.

La variable principal del estudio fue la SG y las secundarias: SLP, tasa y duración de respuesta y eventos adversos.

Se aleatorizaron 704 pacientes de los que 352 fueron asignados al brazo de combinación y 352 al brazo de monoterapia. De ellos recibieron la medicación de estudio 350 y 349 pacientes respectivamente.

Los brazos de tratamiento se pueden considerar bien balanceados para factores pronósticos. La mediana de edad fue de 54,5 años (18-91), el 99% de los pacientes tenían buen estado general, ECOG 0 70% y ECOG 1 29%. El 61% de los pacientes tenían enfermedad en estadio IVc, estando la afectación visceral presente en el 78% de los pacientes incluidos y los niveles de LDH por encima de la normalidad en el 33%. La mutación V600 predominante fue la E presente en el 89% de los pacientes.

Tabla 2. Resultados de eficacia COMBI-V.

	Dabrafenib-trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	HR (IC 95%)
Variable principal			
SG, mediana en meses (IC 95 %)*	25,6 (22,6-NA)	18,0 (15,6-20,7)	0,66 (0,53-0,81) p<0,001
SG estimada al año, % (IC 95 %)	72 (67-77)	65 (59-70)	
Variables secundarias			
SLP, mediana en meses (IC 95 %)	11,4	7,3	0,56 (0,46-0,69) p<0,001
	Dabrafenib-trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Diferencia absoluta, % (IC 95 %)
Tasa de respuesta objetiva (RC+RP), n (%)	226 (64)	180 (51)	13 (5,7-20,2) p=0,0005
RC	47 (13)	27 (8)	
RP	179 (51)	153 (44)	
EE	92 (26)	106 (30)	
PE	22 (6)	38 (11)	
No evaluable	11 (3)	26 (7)	
Duración de la respuesta, mediana en meses (IC 95 %)	13,8 (11-NA)	7,5 (7,3-9,3)	

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

En el momento del análisis, la duración mediana de seguimiento fue de 11 y 10 meses para el grupo combinación y el grupo vemurafenib respectivamente.

Ochenta pacientes del grupo combinación y 81 del grupo vemurafenib (el 23 % en ambos casos) continuó recibiendo el tratamiento de estudio durante al menos 15 días después de la progresión de la enfermedad.

Tras la suspensión del tratamiento, fueron tratados en 2ª línea un 20 y 43 % de los pacientes en los grupos combinación y vemurafenib respectivamente, siendo ipilimumab el tratamiento más frecuente en ambos casos.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 2.

Respecto a la calidad de vida, las diferencias en la puntuación media para ambos grupos de tratamiento fueron significativas y clínicamente relevantes a favor del tratamiento en combinación para la mayoría de los dominios de los tres cuestionarios (EORTC QLQ-

C30 *thermometer scores*, EQ-5D y FACT-M *Melanoma Subscale score*) utilizados durante el estudio y en el momento de progresión de la enfermedad.

En el análisis por subgrupos para la SG todos los grupos de pacientes obtienen beneficio de la combinación excepto los pacientes con ECOG 1 y ausencia de enfermedad visceral que tienen HR de 1,03 (IC 95% 0,7-1,51) y 1,15 (IC 95% 0,56-2,36) respectivamente si bien el poder de este análisis de subgrupos es insuficiente para establecer diferencias significativas y no fueron los subgrupos en los que se estratificaron los pacientes. En el análisis para supervivencia libre de progresión todos los grupos se beneficiaron del tratamiento combinado.

Seguridad

Los datos de seguridad de trametinib asociado a dabrafenib se basan en los resultados de los ensayos que compararon la asociación con monoterapia de vemurafenib o dabrafenib.

La mediana de duración del tratamiento combinado en los pacientes del ensayo COMBI-D fue de 11 meses (0-30) con un 46% de los pacientes recibiendo tratamiento durante 12 o más meses. En el ensayo COMBI-V la mediana de duración del tratamiento con la combinación fue de 10 meses (0-21) con un 25% de los pacientes recibiendo el tratamiento por más de 12 meses. El 87% de los pacientes que recibieron combinación en el ensayo COMBI-D y el 91% de los que la recibieron en el ensayo COMBI-V presentaron algún efecto adverso relacionado con el tratamiento de los que el 42% y 37% respectivamente fueron efectos adversos graves. Los efectos adversos que motivaron modificación de dosis también fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron combinación.

La pirexia es el efecto adverso más frecuentemente documentado en los brazos de combinación ocurriendo en aproximadamente la mitad de los pacientes (57% COMBI-D y 53% COMBI-V). De forma adicional, la cefalea, escalofríos y diarrea ocurren en más del 30% de los pacientes que reciben combinación en ambos estudios y de forma adicional astenia y cefalea se comunican en más de un 30% de los pacientes en el ensayo COMBI-D.

Los efectos adversos de grado 3 ocurrieron en el 40% de los pacientes del estadio COMBI-D y en el 48% de los del estudio COMBI-V, siendo los más frecuentes de estos pirexia (7% y 4% respectivamente) e hipertensión (6% y 14% respectivamente). Otros efectos adversos de grado III que ocurrieron en un 4% o más de pacientes en alguno de los estudios fue alteración de la fracción de eyección, elevación de GGT, hiponatremia y neutropenia. Los efectos adversos de grado IV ocurrieron en el 5% de los pacientes en cada uno de los dos ensayos. Al igual que con los iBRAF se han descrito neoplasias asociadas al uso de la combinación fundamentalmente carcinoma escamoso cutáneo y segundos melanomas, aunque hay que tener en cuenta que con el tratamiento combinado se describen con menor frecuencia carcinoma escamoso y queratoacantoma respecto a la monoterapia con iBRAF. Otros eventos adversos de especial interés poco frecuentes fueron la toxicidad ocular, neumonitis y la insuficiencia renal.

Los efectos adversos que ocasionaron reducción de dosis en un 3% o más de los pacientes fueron la pirexia. Finalmente los efectos adversos que motivaron interrupción del tratamiento en un 3% o más de los pacientes fueron pirexia, escalofríos, náuseas y vómitos y alteración de la fracción de eyección.

Entre los dos ensayos fallecieron 8 pacientes por causas no relacionadas con el tratamiento. Estas muertes fueron por causas hemorrágicas en 6 de los enfermos (hemorragias intracraneales). En la mayoría de casos coexistían factores de confusión como metástasis cerebrales en tres, caída accidental en uno y trombocitopenia en el restante.

La mayor parte de las alteraciones analíticas reportadas fueron de grado uno o dos. Las más frecuentemente reportadas fueron hipoalbuminemia, hiperkaliemia, hiponatremia e hipofosfatemia. Las citopenias de grado 3 o superior fueron poco frecuentes con un 2% de anemia, 8% de linfopenia y 6% de neutropenia.

La mayor parte de los pacientes tratados en los ensayos son menores de 65 años (72% en COMBI-D y 76% en COMBI-V). La incidencia global de efectos secundarios parece similar entre los dos grupos de edad, sin embargo las interrupciones definitivas del tratamiento, las modificaciones de dosis y los efectos adversos graves ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes de más de 65 años. En ambos estudios fue más frecuente la diarrea, los edemas y la hipertensión entre los pacientes de más edad.

DISCUSIÓN

En relación a la eficacia de trametinib en monoterapia no se dispone de comparación directa con iBRAF, la comparación indirecta no ajustada con otros estudios muestra una eficacia similar en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión a otros iBRAF. Sin embargo las tasas de respuesta global son menores con este fármaco respecto a los iBRAF (22% vs 48% y 59% trametinib, vemurafenib y dabrafenib respectivamente). Además trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo a un inhibidor BRAF.

La eficacia de la combinación de trametinib y dabrafenib frente a la monoterapia con iBRAF queda documentada en los ensayos fase III frente a dabrafenib y vemurafenib y en el estudio previo fase II.

La población es muy homogénea entre ambos ensayos, si bien hay que notar que los pacientes que se incluyeron en ambos son de un pronóstico algo mejor que los que se incluyeron en el fase II BRF113220. En este último estudio había mayor proporción de pacientes con ECOG distinto de 0, con más de tres localizaciones metastásicas y con LDH elevada y puede que refleje de una forma más realista la población que recibirá tratamiento en la práctica asistencial.

El estudio COMBI-D se asocia a un incremento del tiempo de supervivencia a favor de la combinación con un HR de 0,71 (IC 95% 0,55-0,92). La separación de las curvas de supervivencia se inicia entre el segundo y tercer mes de tratamiento y se mantiene hasta los 24 meses de seguimiento. Las medianas de supervivencia son de 25,1 meses para los pacientes de combinación y 18,7 para monoterapia. Esta diferencia de 6,4 meses no sólo es estadísticamente significativa sino que además es de relevancia clínica.

En la comparación con vemurafenib el estudio COMBI-V también se asocia a un incremento del tiempo de supervivencia a favor de la combinación con un HR de 0,69 (95%CI 0,53-0,89). Las curvas se separan entre el tercer y cuarto mes y se mantienen separadas durante todo el periodo de seguimiento.

Los datos de supervivencia libre de progresión y de tasa de respuestas objetivas son también consistentemente superiores para los brazos de combinación de estos estudios confirmando el beneficio del tratamiento combinado sobre la monoterapia.

Los estudios de calidad de vida favorecen a la combinación pero deben ser interpretados con cuidado ya que algunas puntuaciones de la calidad de vida que pueden estar relacionadas con efectos adversos como náusea, diarrea o estreñimiento son mejores en el brazo de monoterapia y además los estudios se realizaron en intervalos de tiempo limitados a 24 semanas por lo que el efecto sobre la calidad de vida de la toxicidad a largo plazo puede no estar correctamente evaluado.

Respecto a la población de metástasis cerebrales, los pacientes incluidos son muy pocos y no se ha comunicado su supervivencia libre de progresión ni supervivencia global en el análisis por subgrupos de ninguno de los ensayos analizados. Además los pacientes que se incluyeron presentan unas características especiales como el hecho de haber sido tratados de forma radical con cirugía o radiocirugía y estar asintomáticos, que no son frecuentes entre los pacientes con metástasis cerebrales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los iBRAF, tanto dabrafenib (14) como vemurafenib (15, 16) han demostrado eficacia en pacientes con metástasis cerebrales con resultados satisfactorios tanto en tasa de respuesta como en supervivencia global. Actualmente está en curso un ensayo fase II que evalúa específicamente la combinación en pacientes con metástasis cerebrales BRF117277 (COMBI-MB) (17) que permitirá establecer conclusiones definitivas acerca de la eficacia de la combinación en este tipo de pacientes.

La indicación aprobada de la combinación no especifica en qué línea de tratamiento, si bien los ensayos clínicos realizados incluyeron sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo. En el caso de la inmunoterapia con ipilimumab, pembrolizumab o nivolumab, dado que tienen un mecanismo de acción totalmente independiente de la vía de señalización de las MAP quinasas y del estado mutacional de BRAF, no es de esperar que la eficacia de la combinación se vea comprometida por el tratamiento previo con estos fármacos. No ocurre lo mismo con el tratamiento previo con fármacos dirigidos a la vía de BRAF. Trametinib no ha demostrado eficacia y no se considera indicado en el tratamiento de pacientes que han progresado a iBRAF administrados previamente (18). En el caso de la combinación se dispone de algunos datos muy reducidos del estudio BRF113220 derivados del cruce de pacientes que no permiten extraer conclusiones dado el pequeño número de casos y el hecho de que se trata de un estudio no controlado. Por ello se puede concluir que no hay evidencia de eficacia clínica demostrada de la combinación en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con acción en la vía de MAP quinasas.

Como alternativas al tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib disponemos de la combinación de vemurafenib y cobimetinib y fuera del entorno de las terapias dirigidas disponemos de quimioterapia, e inmunoterapia con ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab. No disponemos de datos comparativos de la combinación de dabrafenib y trametinib con estas alternativas terapéuticas por lo que solo podremos valorar la posibilidad de hacer comparaciones indirectas.

Respecto a la combinación de vemurafenib y cobimetinib disponemos de un estudio fase Ib, un estudio fase III que compara la combinación con vemurafenib en monoterapia y un fase II aun en curso que evalúa la combinación en pacientes con metástasis cerebrales (19-21).

El estudio fase III de vemurafenib más cobimetinib (coBRIM) frente a vemurafenib incluyó una población de pacientes completamente superponible a la de los dos ensayos aleatorizados de combinación de dabrafenib y trametinib (21). La actualización de datos con punto de corte en enero de 2015 (22), la mediana de supervivencia libre de progresión es de 12,3 meses para la combinación frente a 7,2 para la monoterapia con un HR de 0,58 (95%CI 0,46-0,72) manteniéndose la consistencia en todos los subgrupos analizados. La tasa de respuestas objetivas se sitúa en 69,6% (15,8% respuesta completa y 53,8 respuesta parcial). En cuanto a la supervivencia, se detectó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la combinación (HR 0,70; p=0,005) con medianas de supervivencia de 22,3 versus 17,4 meses (agosto 2015) (23). Se documentaron efectos adversos de grado 3 en el 49% de los pacientes tratados en el grupo de combinación y de grado 4 en el 13%, de estos, el más frecuente 4% fue la elevación de la creatina quinasa.

A la vista de los datos presentados podemos establecer que las dos combinaciones de inhibidor de BRAF más inhibidor MEK presentan una eficacia similar en términos de respuesta, y supervivencia libre de progresión, con un perfil de toxicidad diferente y de tolerancia similar no pudiéndose establecer un criterio clínico de selección de una sobre otra. Esta conclusión se ve avalada por una reciente comparación indirecta realizada por la AETSA (24).

Respecto a la quimioterapia, de nuevo no disponemos de estudios comparativos de la combinación frente a ésta y son estudios que no se realizarán ya que las dos monoterapias con vemurafenib o dabrafenib demostraron la superioridad en monoterapia frente a quimioterapia por lo que esta no sería un adecuado brazo de control para la combinación. En cualquier caso si comparamos los resultados obtenidos con carboplatino y paclitaxel (mediana de supervivencia de 11 meses, tasa de respuesta global del 18% y supervivencia libre de progresión de unos 4 meses) quedan muy por debajo de los resultados terapéuticos de la combinación de inhibidores BRAF y MEK (25).

Respecto a la inmunoterapia tampoco se dispone de estudios comparativos entre ambas alternativas terapéuticas así como tampoco disponemos de ensayos que nos permitan establecer cuál es la secuencia óptima de tratamiento entre estas dos alternativas terapéuticas para los pacientes que presentan mutación de BRAF. Los datos disponibles de pequeños estudios fase II y los análisis de subgrupos de los pacientes incluidos en los ensayos fase III parece que indican que el estado mutacional BRAF no condiciona la posibilidad de respuesta a la inmunoterapia ni que la administración de esta perjudique el resultado posterior con iBRAF o viceversa (26), si bien como se ha comentado faltan datos controlados.

Ipilimumab a la dosis autorizada en primera línea de 3 mg/kg, en el ensayo fase III Keynote 006 donde se comparó con pembrolizumab obtiene unas respuestas globales de 11,9%, con unas respuestas completas del 1,4%, con una supervivencia libre de progresión de 2,8 meses y una supervivencia al año del 58,2% sin haberse alcanzado la mediana de supervivencia global (27). Estos resultados para ipilimumab son inferiores a los que se obtienen con el tratamiento combinado de inhibidor de BRAF y MEK, si bien la fortaleza de ipilimumab es que su mayor tiempo de desarrollo clínico posibilita la demostración de su capacidad de generar una tasa de supervivientes a largo plazo (i.e. más de 2 años) del 20%.

La comparación clave va a estar pues entre los anticuerpos anti-PD1 y el tratamiento combinado con inhibidores de BRAF y MEK.

En el estudio CheckMate 066 se aleatorizaron pacientes sin mutación de BRAF y en primera línea de tratamiento a recibir bien nivolumab o quimioterapia con dacarbacina (28). De un total de 418 pacientes 210 recibieron nivolumab. La población de estudio fue de características generales y pronósticas similar a la tratada en los ensayos de combinación de dabrafenib y trametinib como aparece en el IPT de nivolumab.

La tasa de respuestas objetivas para nivolumab fue del 40% (7,6% respuesta completa y 32,4% respuesta parcial) en el estudio Checkmate 066 sin que en el momento del análisis se haya conseguido la mediana de duración de respuesta. La supervivencia libre de progresión para nivolumab es de 5,1 meses (95%CI 3,5-10,8). De forma significativa el 39% de los pacientes no han experimentado progresión a los dos años de seguimiento. Aun no disponemos de datos de supervivencia global ya que no se ha alcanzado la mediana pero en estos momentos es superior a los 24 meses. La tasa de supervivientes a uno y dos años es del 70,7% y del 57,7% respectivamente en la última actualización de datos. Por otra parte la toxicidad de este tratamiento fue baja documentándose un 11% de toxicidades de grado III a IV relacionadas con nivolumab. En relación al estudio Checkmate 037, la tasa de respuesta global (TRG) en los pacientes con la mutación BRAF positiva y previamente tratados con

ipilimumab e inhibidores BRAF (n = 79) fue del 19,3% vs 13,6%, nivolumab y quimioterapia respectivamente, y en los pacientes sin mutación BRAF (n = 291) fue del 27,5% vs 10% nivolumab y quimioterapia respectivamente.

Respecto a pembrolizumab en el ensayo Keynote 006, 556 pacientes recibieron pembrolizumab. De ellos 302 (36,2%) pacientes tenían mutación de BRAF y 151 habían recibido tratamiento previo con inhibidores BRAF/MEK (26). La población de pacientes incluidos en este estudio es similar a la de los estudios realizados con trametinib y dabrafenib. Es importante recordar que los pacientes con mutación en BRAF V600E sin tratamiento previo dirigido a esta mutación podían entrar en el estudio siempre y cuando la LDH fuera < al LSN, estuvieran asintomáticos o mínimamente sintomáticos y sin signos de progresión rápida a criterio del investigador.

En los pacientes BRAF mutados previamente tratados con inhibidores BRAF, el tratamiento con pembrolizumab (n=87) se tradujo en una TRG del 20,7%, mientras que en aquellos BRAF mutados sin tratamiento previo con inhibidores BRAF (n=108) la TRG fue del 40,7%. En población total del estudio, la tasa de respuestas fue de un 33,7% (5% respuesta completa) para la posología de pembrolizumab cada 2 semanas y 32,9% (6,1% respuesta completa) para la posología de 3 semanas. Las supervivencias libres de progresión fueron de 5,5 (95%CI 3,4-6,9 meses) y 4,1 (95%CI 2,9-6,9) meses para las posologías cada dos y tres semanas respectivamente. La mediana de supervivencia de nuevo aún no se ha alcanzado aunque las tasas de supervivencia al año son de un 74,1% para la posología cada 2 semanas y un 68,4% para la de tres semanas. Las toxicidades de grado 3 a 5 de nuevo fue baja afectando a un 13,3% y 10,1% de los pacientes para la posología de 2 y 3 semanas respectivamente.

En el estudio aleatorizado de Larkin que incluye la combinación de ipilimumab y nivolumab en pacientes (independientemente del estado mutacional de BRAF) sin tratamiento previo, los pacientes con mutación de BRAF y tratados con la combinación obtuvieron una TRG del 66,7% frente a un 22% para ipilimumab y un 36,7% para la monoterapia con nivolumab. El total de la población del estudio presenta unas tasas de respuesta objetiva para la combinación de 57,6% con un 11,5% de respuestas completas, sin embargo los resultados de supervivencia aún son muy inmaduros para establecer comparaciones con el resto de alternativas terapéuticas (29).

Si comparamos los resultados de supervivencia global y respuesta de los diferentes estudios analizados, podemos observar que las tasas de respuesta para la combinación de dabrafenib y trametinib son claramente superiores a las monoterapias de inmunoterapia, siendo un efecto que debe ser tenido en cuenta en los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o muy sintomática en los que la consecución de la respuesta es un factor clínico muy importante.

Respecto a la supervivencia con los datos de seguimiento actual no parecen existir diferencias de supervivencia importantes al año y a los dos años de seguimiento entre los tratamientos combinados con inhibidor de BRAF y MEK y los anticuerpos anti PD1 que permitan declinarnos por uno u otro tratamiento en los pacientes con mutación de BRAF y enfermedad de menor agresividad. Del conocimiento previo de los resultados a largo plazo de la inmunoterapia especialmente con ipilimumab sabemos que con este tipo de fármacos la curva de supervivencia alcanza un plateau entre el segundo y tercer año de seguimiento que no se observa con las terapias dirigidas. Ipilimumab podría ser una opción de tratamiento en el caso de disponerse de biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes que más puedan beneficiarse de este tratamiento. Sin embargo hasta que no se disponga de datos de seguimiento a más largo plazo no es posible realizar una decisión sobre la secuencia óptima de tratamiento.

CONCLUSIÓN

La asociación de dabrafenib y trametinib es superior a dabrafenib o vemurafenib en monoterapia en términos de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con mutación BRAF.

Se incluyeron pocos pacientes con metástasis cerebrales en los estudios pivotaes con trametinib, por lo que, a pesar de los resultados globales positivos, la eficacia de la terapia basada en trametinib en esta población no ha podido ser cuantificada con precisión. La eficacia de la combinación de trametinib con dabrafenib en pacientes con metástasis cerebrales está siendo evaluada en un estudio específico en curso.

No parecen existir diferencias importantes en términos de eficacia (tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión) y tolerabilidad al comparar la combinación de dabrafenib y trametinib con vemurafenib y cobimetinib.

Los pacientes con mutación de BRAF y una enfermedad muy sintomática deberían ser tratados inicialmente con terapia dirigida combinando inhibidor de BRAF y MEK frente a inmunoterapia por las mayores posibilidades de una respuesta objetiva.

En los pacientes mutados con una enfermedad de menor agresividad los resultados en supervivencia actuales no permiten establecer un criterio de selección del tratamiento debiendo individualizarse este para cada paciente entre inhibidor de BRAF asociado a inhibidor de MEK o anticuerpos anti PD1. Ipilimumab podría ser una opción de tratamiento en el caso de disponerse de biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes que más puedan beneficiarse de este tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez calculado el coste eficacia incremental que supone la utilización de trametinib-dabrafenib, en relación a sus alternativas dabrafenib y vemurafenib, se recomienda utilizar el tratamiento combinado en pacientes con melanoma irreseccable o metastático con mutación BRAF V600.

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y la tolerabilidad de trametinib-dabrafenib y cobimetinib-vemurafenib la elección entre ambas combinaciones se basará en criterios de eficiencia y en el perfil de seguridad.

No ha podido realizarse un estudio farmacoeconómico formal entre los tratamientos con inhibidores BRAF/MEK y la inmunoterapia, ya que no hay datos comparativos de eficacia entre ellos. La elección de uno u otro tratamiento deberá individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta criterios clínicos (específicamente, la agresividad de la enfermedad) y de eficiencia.

Se deberá valorar la suspensión del tratamiento en caso de progresión radiológica o clínica.

REFERENCIAS

1. Berrocal A, Cabanas L, Espinosa E, Fernandez-de-Misa R, Martin-Algarra S, Martinez-Cedres JC, et al. Melanoma: diagnosis, staging, and treatment. Consensus group recommendations. Adv Ther. 2014; 31(9):945-60.
2. Guy GP, Ekwueme DU. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. Pharmacoeconomics. 2011;29(10):863-74.

3. Albert VA, Koh HK, Geller AC, Miller DR, Prout MN, Lew RA. Years of potential life lost: another indicator of the impact of cutaneous malignant melanoma on society. J Am Acad Dermatol. 1990;23(2 Pt 1):308-10.
4. Martin-Algarra S, Fernandez-Figueras MT, Lopez-Martin JA, Santos-Briz A, Arance A, Lozano MD, et al. Guidelines for biomarker testing in metastatic melanoma: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2014;16(4):362-73.
5. Espinosa E, Berrocal A, Lopez Martin JA, Gonzalez Cao M, Cerezuela P, Mayordomo JI, et al. Advances in cutaneous melanoma. Clin Transl Oncol. 2012; 14(5):325-32.
6. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012; 367(2):107-14.
7. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012; 367(18):1694-703.
8. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Kefford RF, et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. J Clin Oncol. 2014; 32(33):3697-704.
9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386(9992):444-51.
10. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(20):1877-88.
11. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2015; 51(7):833-40.
12. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015; 372(1):30-9.
13. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2015; 16(13):1389-98.
14. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2012; 379(9829):1893-901.
15. Narayana A, Mathew M, Tam M, Kannan R, Madden KM, Goffinos JG, et al. Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. J Neurooncol. 2013; 113(3):411-6.
16. Dummer R, Goldinger SM, Turtzchi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. Eur J Cancer. 2014; 50(3):611-21.
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039947>.



18. Ficha técnica de mekinist. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169659.pdf. acceso Noviembre 2015.

19. A. C. Pavlick, A. Ribas, R. Gonzalez, O. Hamid, T. Gajewski, A. Daud, et al. Extended follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. J Clin Oncol. 2015; 33(Suppl):Abstract 9020.

20. M. K. Yee, Y. Lin, V. C. Gorantla, L. H. Butterfield, H. M. Kluger, P. B. Chapman, et al. Phase 2 study of cobimetinib in combination with vemurafenib in active melanoma brain metastases (coBRIM-B). J Clin Oncol. 2015; 33(suppl):Abstract TPS9088.

21. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(20):1867-76.

22. J. M. G. Larkin, Y. Yan, G. A. McArthur, P. A. Ascierto, G. Liskay, M. Maio, et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: Phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. J Clin Oncol. 2015; 33:(suppl; abstr 9006).

23. Atkinson V, Larkin J, McArthur G, Ribas A, Ascierto P, Liskay G et al. Improved overall survival (OS) with cobimetinib (COBI) + vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. En: Society for Melanoma Research Congress, 2015; 18-21 Nov ; San Francisco. EE.UU. [Último acceso 1 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.melanomacongress.com/docs/SMR_2015_Congress_Late_Breaking_Abstracts.pdf.

24. Galván-Banqueri M, Ubago-Pérez R, Molina-López T. The relative clinical efficacy of trametinib-dabrafenib and cobimetinib-vemurafenib in advanced melanoma: an indirect comparison. Int J Clin Pharm. 2016; (In Press).

25. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, Schuchter LM, Flaherty L, Kefford R, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013; 31(3):373-9.

26. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. Cancer. 2014;120(11):1695-701.

27. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521-32.

28. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015; 372(4):320-30.

29. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015; 373(1):23-34.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfonso Berrocal

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Con fecha 21 de noviembre de 2016, se ha añadido el siguiente párrafo en la página 6 en el apartado de Consideraciones Finales del GCPT:

Se deberá valorar la suspensión del tratamiento en caso de progresión radiológica o clínica.