



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DABRAFENIB/V2/17062016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dabrafenib (Tafinlar®)

Fecha de publicación: 17 de junio de 2016

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año (1). La mitad de los casos afecta, aproximadamente, al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 57 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades (2).

El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 19-25% de los pacientes diagnosticados de melanoma (3-5). El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia (ipilimumab, interleukina-2 IL-2, esta última no autorizada en nuestro país) o quimioterapia (dacarbazina, fotemustina) o fármacos que aunque carecen de la indicación en melanoma son utilizados en mayor o menor medida en nuestro entorno como temozolomida o carboplatino-paclitaxel.

El gen BRAF (V-RAF homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino), es la mutación más frecuente en el melanoma cutáneo y está presente en aproximadamente un 50% de los melanomas. Las mutaciones oncogénicas en BRAF provocan una activación de la ruta RAF-MEK-ERK estimulando la proliferación celular. Las mutaciones BRAF más frecuentemente observadas en melanoma parecen ser las V600E (74-90%), V600K (15-25%), V600R y V600D (6). La más frecuente se produce por una sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 600 BRAF (V600E); las mutaciones menos frecuentes comprenden el cambio de valina 600 por residuos de lisina o arginina (V600K/R). Vemurafenib (Zelboraf®) fue el primer inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF, aprobado en Europa para el tratamiento de melanoma. Fue evaluado en el tratamiento de tumores no reseables o metastásicos en pacientes con mutación de BRAF V600 positiva y demostró superioridad frente a dacarbazina en un estudio fase III (7).

DABRAFENIB (TAFINLAR®)

Dabrafenib ha sido autorizado en monoterapia o en combinación con trametinib¹ en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseable o melanoma metastásico con mutación BRAF V600 positiva (8).

Se dispone de cápsulas duras de 50 mg y de 75 mg de dabrafenib.

La dosis recomendada de dabrafenib es de 150 mg (2 cápsulas de 75 mg o 3 cápsulas de 50 mg) dos veces al día. Dabrafenib debe tomarse en ayunas, al menos una hora antes o dos horas después de una comida.

Antes de comenzar el tratamiento con dabrafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado.

Farmacología

Dabrafenib es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF y actúa evitando la proliferación celular.

La eficacia y seguridad de dabrafenib se basa en un total de 9 estudios clínicos, incluyendo 2 estudios fase II y un estudio pivotal fase III.

Eficacia

La eficacia de dabrafenib fue estudiada en 250 pacientes incluidos en el estudio pivotal BREAK-3 (PRF113683) (9, 10) y en dos estudios fase II BREAK-2 (11) y BREAK-MB (12) que incluyeron 92 y 172 pacientes respectivamente. La población de los estudios fue definida previamente como pacientes diagnosticados de melanoma avanzado con mutación BRAF V600 positiva confirmada mediante un laboratorio central.

La dosis propuesta para el estudio pivotal (150 mg dos veces al día) fue seleccionada en base a los resultados del estudio BRF112680 (fase I). El estudio BREAK-2 sirvió de base para el desarrollo del estudio confirmatorio.

El estudio BREAK-3 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, cuyo objetivo principal fue demostrar la superioridad de dabrafenib frente a dacarbazina, tratamiento de elección en el momento del comienzo del estudio en primera línea de pacientes con melanoma metastásico o no reseable.

De acuerdo a los principales criterios de exclusión/inclusión del estudio, los pacientes con diagnóstico de melanoma no reseable (III) o metastásico (IV) no debían haber recibido tratamiento previo para la enfermedad. Los pacientes debían presentar exclusivamente mutaciones V600E positivas, un estado funcional en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0-1 y una función orgánica adecuada. Se excluyeron pacientes con enfermedad cardíaca, melanoma ocular o metástasis activas de sistema nervioso central (sin evidencia de actividad más de tres meses tras cirugía o radiocirugía estereotáxica).

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador del estudio. Como variables secundarias se incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta global ("overall response rate"; ORR por su acrónimo en inglés) y duración de la respuesta. También se incluyó una medida de la calidad de vida de los pacientes (EORTC QLQ30 y EuroQoL-5D). La evaluación de los datos de SLP y ORR se realizó además por un comité independiente ciego al tratamiento.

Se aleatorizaron (3:1) 250 pacientes; 187 a dabrafenib 150 mg dos veces al día y 63 a dacarbazina 1.000 mg/m² cada 3 semanas. Se estratificó en función del estadio de la enfermedad (no reseable III+IVM1a+IVM1b vs. IVM1c). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o muerte.

La mayoría de los pacientes que recibieron dabrafenib fueron varones (60%) y de raza caucásica (99,6%), con una edad media de 54 años (21% mayores de 65). Un 98,4% de los pacientes presentaron un estado funcional (ECOG) de 0 ó 1 (67% ECOG 0) y la gran mayoría de los pacientes presentaban enfermedad metastásica (3% en estadio IIIc), con un 66% de la población con estadio M1c. No se observaron diferencias entre grupos en cuanto

¹ Para la combinación de dabrafenib con trametinib ver el IPT de Mekinist® (trametinib). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trametinib-mekinist.pdf>. Acceso abril 2016.

a características demográficas basales, en factores de riesgo de la enfermedad ni en características de la misma.

En el análisis principal (con fecha 19 de diciembre de 2011) un 41% de la población en el brazo de dabrafenib había progresado frente a un 65% en el brazo de control activo. En el análisis llevado a cabo por los investigadores del estudio, dabrafenib mostró diferencias significativas con respecto a dacarbazina ($p < 0,0001$) en términos de la variable primaria (SLP). Los resultados mostraron una reducción del riesgo de progresión o muerte del 70 % [HR 0,3 IC95% (0,18; 0,51)] y una diferencia en la mediana de tiempo hasta la progresión o muerte de 2,4 meses a favor del brazo de dabrafenib (5,1 meses vs. 2,7 meses). Este resultado estuvo respaldado por la evaluación llevada a cabo por el comité independiente [HR 0,35 IC95% (0,20; 0,61)] (medianas de 6,7 meses y 2,9 meses, para los brazos de dabrafenib y dacarbazina, respectivamente).

El análisis de subgrupos mostró un efecto consistente entre los diferentes grupos analizados: número de metástasis (<3 vs. ≥ 3), ECOG (0 vs. ≥ 1), niveles LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN), edad (<65 vs. ≥ 65), sexo, estadio de la enfermedad (III+IVM1a+IVM1b vs. IVM1c), lo que aporta robustez al análisis principal.

La tasa de respuestas globales (ORR) (respuestas completas + respuestas parciales; criterios RECIST; evaluación por el investigador) en el momento del análisis principal se mostró a favor del brazo de dabrafenib (53% [IC 95% 45,5; 60,3] vs. 19 % [IC 95% 10,2; 30,9]). En el brazo de dabrafenib se registró un 3% de respuestas completas, 50% de respuestas parciales y un 40% de estabilización de la enfermedad (0%, 19% y 30% respectivamente en el brazo de dacarbazina). La duración mediana de la respuesta fue de 5,6 meses para dabrafenib y no se alcanzó la mediana en el grupo de dacarbazina.

La evaluación llevada a cabo por el comité independiente mostró una ORR del 50% para el brazo de dabrafenib (3% respuesta completa, 47% respuesta parcial) y 42% de estabilización de la enfermedad). En el brazo de dacarbazina se registró una ORR del 6% (2% respuesta completa, 4% respuesta parcial) y 48% de estabilización de la enfermedad.

El estudio BREAK3 permitió el cruce de pacientes aleatorizados al brazo de dacarbazina al brazo dabrafenib tras progresión de la enfermedad.

A su vez, y tras la publicación de los resultados positivos obtenidos en el análisis principal, se permitió también el cruce de los pacientes del brazo de dacarbazina al brazo de dabrafenib sin necesidad de haber mostrado progresión del tumor.

Un análisis actualizado (25 de junio de 2012, 29% de eventos para dabrafenib y 33% de eventos para dacarbazina, tasa de cruce del 56%) llevado a cabo por los investigadores del estudio, confirmó los datos de SLP: se observó una diferencia de 4,2 meses entre los brazos del estudio (6,9 meses dabrafenib vs. 2,7 meses dacarbazina) [HR 0,37 IC95% (0,24; 0,58)].

Los datos de ORR actualizados están en línea con los anteriores, 59% y 24% para dabrafenib y su comparador respectivamente. La duración mediana de la respuesta fue de 8 meses (IC95% 6,6; 11,5) y 7,6 meses (IC95% 5,0; 9,7) a favor de dabrafenib.

Posteriormente, con datos más maduros se llevó a cabo un análisis de SG (18 de diciembre de 2012, 42% de eventos para dabrafenib y 44% de eventos para dacarbazina, tasa de cruce del 57%). Esta tasa de cruce al brazo de dabrafenib corresponde a 36 pacientes. No se aplicaron censuras por el cruce de brazo de tratamiento). Este análisis resultó estadísticamente no significativo pero mostró una tendencia positiva a favor de dabrafenib (mediana de supervivencia de 18,2 meses en el brazo de dabrafenib vs. 15,6 meses en el brazo de dacarbazina) HR 0,76 (IC95% 0,48; 1,21).

El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 70% y 63% en los brazos de dabrafenib y dacarbazina respectivamente.

Los datos de calidad de vida no fueron interpretables principalmente debido al carácter abierto y al bajo número de pacientes con datos evaluables.

En el momento de realización de este informe, el estudio BREAK-3 se encuentra en curso.

Además del estudio fase III, se presentaron datos de dos estudios fase II.

El estudio BREAK-2 fue un ensayo multicéntrico, de un solo brazo y abierto en el que se evaluó la eficacia de dabrafenib en 92 pacientes con melanoma metastásico (IV) y mutación BRAF V600E (n = 76) y V600K (n = 16) positiva. Los pacientes podían haber recibido previamente tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica y debían presentar un estado funcional (ECOG) de 0-1. La mayoría de los pacientes (84%) habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica; el 80% recibió quimioterapia.

Este estudio mostró la actividad de dabrafenib en términos de ORR. Según el análisis de los investigadores del estudio, en los pacientes con mutación V600E se registró una ORR de 59% (45/76) con una mediana de duración de la respuesta de 5,2 meses y una mediana de SLP de 6,3 meses. Para los pacientes con mutación V600K positiva la tasa global de respuesta fue 13% (2/16) con una mediana de duración de la respuesta de 5,3 y una mediana de SLP de 4,5 meses. Para pacientes con mutación V600E positiva se registró una mediana de SG de 13,1 meses y para los pacientes con mutación V600K positiva, 12,9 meses (valores obtenidos tras 12 meses de seguimiento).

El estudio BREAK-MB fue un estudio multicéntrico, de un solo brazo y abierto en el que se reclutaron pacientes con metástasis cerebral. Se incluyeron 139 pacientes, con ECOG 0-1, con mutación BRAF V600E (74 pacientes sin tratamiento previo y 65 pacientes con tratamiento previo para las metástasis cerebrales) y 33 pacientes con mutación V600K positiva (15 pacientes sin tratamiento previo y 18 pacientes con tratamiento previo para las metástasis cerebrales). La tasa de respuesta global intracraneal (OIRR por sus siglas en inglés; respuestas completas + respuestas parciales) en los pacientes BRAF V600E positivos fue del 39% (29/74) y 31% (20/65) para las cohortes sin y con tratamiento previo de las metástasis cerebrales respectivamente. El OIRR para los pacientes BRAF V600K positivos fue del 7% (1/15) para la cohorte de los pacientes sin tratamiento previo y del 22% (4/18) para los pacientes con tratamiento previo.

La mediana de SLP para los pacientes BRAF V600E sin tratamiento previo de las metástasis fue de 3,7 meses y para los pacientes V600E positivos con tratamiento previo de las metástasis cerebrales fue de 3,8 meses. Para los pacientes V600K, se registró una mediana de SLP de 1,9 meses y 3,6 meses para las cohortes sin y con tratamiento previo de las metástasis cerebrales respectivamente.

Los datos de SG, ascendieron a 7,6 meses para los pacientes V600E positivos sin tratamiento previo y a 7,2 meses para los pacientes V600E positivos con tratamiento previo de las metástasis cerebrales. Para los pacientes BRAF V600K estos datos fueron de 3,7 meses y 5,0 meses para las cohortes sin y con tratamiento previo de las metástasis cerebrales respectivamente.

Seguridad

En el estudio pivotal 215 pacientes fueron tratados con dabrafenib en monoterapia (187 pacientes aleatorizados al comienzo del estudio y 28 pacientes tratados con dabrafenib tras progresar en

el brazo de dacarbazina). Un total de 578 pacientes recibieron dabrafenib en monoterapia incluyendo los estudios fase I y II.

En el estudio pivotal BREAK-3 la mediana de duración del tratamiento con dabrafenib fue de 4,9 meses y tan solo 49 pacientes recibieron tratamiento durante más de 6 meses. En el brazo de dacarbazina la mediana de tratamiento fue de 2,8 meses y tan sólo 2 pacientes recibieron tratamiento durante más de 6 meses.

Un 99% y un 92% de los pacientes en los brazos de dabrafenib y dacarbazina respectivamente sufrieron acontecimientos adversos (AA) durante el estudio pivotal de las cuales un 88% para dabrafenib y un 73 % para dacarbazina se consideraron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RA).

Las RA más notificadas con más frecuencia durante el estudio en el brazo de dabrafenib fueron hiperqueratosis (34% vs. 0% para dacarbazina), cefalea (17% vs. 3%), pirexia (15% vs. 0%), artralgia (16% vs. 0%), papiloma cutáneo (21% vs. 0%), alopecia (20% vs. 2%), erupción (16% vs. 0%) y eritrodisestesia palmo-plantar (PPE; 19% vs. 2%).

En el brazo de dabrafenib la mayoría de los AA fueron de bajo grado, un 29% de la población sufrió AA de grado 3, un 4% sufrió AA grado 4 y los AA grado 5 fueron registrados en menos del 1% de los pacientes tratados con dabrafenib. Los AA de grado 3 notificados con más frecuencia fueron pirexia, carcinoma de células escamosas (CCE) y dolor lumbar (dolor intenso limitante), todos ellos notificados en el 3% de los pacientes. Las malignidades epiteliales de células escamosas fueron manejables clínicamente.

Un 23% de los pacientes que recibieron dabrafenib durante el estudio pivotal experimentaron AA graves (AAg) frente a un 22% en el brazo de dacarbazina. Los AAg más frecuentes en el brazo de dabrafenib fueron CCE (4%), pirexia (4%), melanoma maligno (2%).

Entre los acontecimientos adversos de especial interés de dabrafenib se describieron malignidades secundarias, pirexia y casos graves de fiebre, uveítis, fracción de eyección anormal, alteraciones vulvulares, fallo renal, hepatitis, pancreatitis, y paniculitis algunos de ellos ya registrados en el tratamiento con inhibidores BRAF (vemurafenib).

En el estudio BREAK-3, un 31% de los pacientes requirieron interrupciones de la dosis. De ellas un 81% fueron debidas a AA (principalmente pirexia, eritrodisestesia palmo-plantar (PPE) y escalofríos). Tan solo un 3% interrumpió el tratamiento de manera permanente debido a AA. En un 28% de los pacientes tratados únicamente con dacarbazina y en un 14% de los pacientes que cruzaron de brazo se registraron reducciones de dosis.

DISCUSIÓN

Durante décadas, la monoterapia con agentes citotóxicos (dacarbazina, temozolomida, fotemustina o carboplatino) o con inmunoterapia (interleukina 2) ha constituido el tratamiento de primera línea en melanoma metastásico, siendo la terapia con dacarbazina el tratamiento de elección (13).

Vemurafenib, un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF en base a la superioridad demostrada frente a dacarbazina se posicionaría desde un punto de vista clínico, como una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes que presenten mutación BRAF V600 positiva (aproximadamente un 45-50% de la población total), si bien otros tratamientos disponibles tales como ipilimumab y la combinación de carboplatino/paclitaxel podrían mostrar una eficacia comparable o menor (14). Todo ello asumiendo que tanto ipilimumab como la combinación de paclitaxel/carboplatino otorgan

un aumento de la supervivencia independientemente del estado mutacional del BRAF (15-18).

Los resultados del estudio BREAK-3 han demostrado que el efecto del tratamiento con dabrafenib en términos de supervivencia libre de progresión es clínicamente relevante. Con una ganancia en tiempo hasta la progresión o muerte de aproximadamente 4 meses con respecto a dacarbazina, dabrafenib se plantea como una nueva alternativa en el contexto de melanoma no reseccable o metastásico en pacientes con mutación positiva en BRAF V600. El beneficio observado en SLP fue consistente en los diferentes subgrupos analizados (características clínicas de la enfermedad) y fue acompañado por las favorables tasas de respuesta global.

Si bien la SLP resultó ser clínicamente relevante, resulta necesario resaltar que el objetivo final de cualquier tratamiento oncológico que no es capaz de curar la enfermedad, es aumentar la esperanza de vida. Pese a que podemos confirmar que los datos en términos de SG del estudio mostraron una tendencia positiva a favor del brazo de dabrafenib, la magnitud del efecto real resulta difícil de interpretar dadas las deficiencias metodológicas implícitas en un estudio que permitió el cruce de pacientes al brazo experimental primero, tras progresión del tumor y más tarde (tras publicación del análisis principal) antes de la progresión del tumor.

Dado que no disponemos de una comparación directa entre dabrafenib y vemurafenib, podemos llevar a cabo una comparación indirecta.

En general, el diseño de los estudios pivotaes para ambos productos fue similar: estudios aleatorizados, abiertos, controlados con dacarbazina y con poblaciones altamente comparables en cuanto a características demográficas basales y de la enfermedad.

La aprobación de vemurafenib se basó en los datos derivados de un estudio fase III (BRIM3) en el que SLP y SG fueron variables principales co-primarias. Por el contrario, el estudio BREAK-3 incluyó SLP como variable primaria, siendo SG variable secundaria. Los datos de SG al tiempo del análisis principal del estudio BREAK-3 eran todavía muy inmaduros y no permitían extraer conclusiones. Además, el hecho de que tan sólo dispongamos de datos de SG de pacientes cuando ya han sido cruzados del brazo control al brazo experimental es la mayor limitación del estudio. Es importante tener en cuenta que el cruce de pacientes se permitió a lo largo de todo el estudio BREAK-3 mientras que en el caso del estudio con vemurafenib, estudio BRIM3, tan sólo se permitió el cruce tras el análisis principal.

Sin olvidar los riesgos y limitaciones de una comparación indirecta entre estudios, los datos disponibles sugieren que ambos productos tendrían una actividad similar en términos de SG. En el análisis más actualizado disponible, en relación a la SG, dabrafenib mostró una reducción del riesgo de muerte de un 24% [HR 0,76 (IC95% 0,48; 1,21)] en comparación con el control activo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo cual podría atribuirse al impacto de la alta tasa de cruce de pacientes del brazo de dacarbazina a tratamiento con dabrafenib (57%). El porcentaje de pacientes vivos tras 6 meses de tratamiento fue de aproximadamente 85% para ambos brazos del estudio, y la tasa a 12 meses de tratamiento fue del 70% para dabrafenib y del 63% para dacarbazina. En el análisis de SG para el estudio BRIM3 (en el que se registró una tasa de cruce de pacientes del 24%) se observó una reducción del riesgo del 33% [HR 0,67 (IC95% 0,54; 0,84)]. El porcentaje de pacientes vivos tras 6 meses fue de 84% para vemurafenib y 67% para dacarbazina, y la tasa a 12 meses de tratamiento fue de 55% y 44% para vemurafenib y dacarbazina respectivamente.

El análisis más actualizado mostró un HR [HR 0,76 (IC95% 0,63; 0,93)] más próximo al observado para dabrafenib.

Tabla comparativa de los datos de SG para los estudios BREAK-3 y BRIM3:

	Estudio BRIM3		Estudio BREAK-3	
	Vemurafenib	Dacarbazina	Dabrafenib	Dacarbazina
	30 diciembre 2010 ^(*)		19 diciembre 2011 ^(*)	
Nº eventos (%)	43 (13%)	75 (22%)	21 (11%)	9 (14%)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,37 (0,26; 0,55)		0,61 (0,25; 1,48)	
Nº de pacientes que cruzaron de brazo (%)	0 (no aplicable)		28 (44%)	
	31 marzo de 2011		25 de junio de 2012	
Nº eventos (%)	78 (23%)	122 (36%)	55 (29%)	21 (33%)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,47 (0,35; 0,62)		0,75 (0,44; 1,29)	
Nº de pacientes que cruzaron de brazo (%)	50 (15%)		35 (56%)	
	3 de octubre de 2011		18 de diciembre de 2012	
Nº eventos (%)	159 (47%)	175 (52%)	78 (42%)	28 (44%)
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,67 (0,54; 0,84)		0,76 (0,48; 1,21)	
Nº de pacientes que cruzaron de brazo (%)	81 (24%)		36 (57%)	
Tasa de supervivencia a 6 meses (KM)	84%	67%	85%	85%
Tasa de supervivencia a 12 meses (KM)	55%	44%	70%	63%
	1 de febrero de 2012			
Nº eventos (%)	199 (59%)	200 (59%)		
Hazard Ratio (IC del 95%)	0,76 (0,63; 0,93)			
Nº de pacientes que cruzaron de brazo (%)	83 (25%)			

^(*)Análisis principal.

Resultados censurados en la fecha cruce de pacientes para Vemurafenib: fecha 31 de marzo de 2011: 0,44 (0,33; 0,59); fecha 3 de octubre de 2011: 0,62 (0,49; 0,77); fecha 1 de febrero de 2012: 0,70 (0,57; 0,87).

La alta tasa de cruce de pacientes en el estudio BREAK-3 en comparación con la tasa del estudio BRIM3, constituye un artefacto más en la comparación indirecta de los estudios. Atendiendo a las tasas de supervivencia del brazo de dabrafenib y vemurafenib de ambos estudios (dato en el que el cruce de pacientes no influye, ya que no se contabiliza el grupo control en el cálculo del mismo), se observa una tendencia hacia una mayor supervivencia con dabrafenib a los 12 meses. Las tasas de supervivencia a los 6 meses con dabrafenib son similares a las obtenidas con vemurafenib, en cambio a los 12 meses se observa una tasa de supervivencia del 70% para dabrafenib y del 55% para vemurafenib.

Si tenemos en cuenta que no se han identificado diferencias críticas en las características basales de la población de ambos estudios, ni diferencias en los principales factores pronósticos de la enfermedad, tan solo quedaría considerar la posible influencia de la administración de terapias susceptibles de prolongar la supervivencia, tras progresión en el estudio.

En este sentido, sabemos que a fecha del análisis principal del estudio BREAK-3 (19 de diciembre de 2011; tasa de eventos de SLP 41% para dabrafenib, 65% para dacarbazina) un 15% de los pacientes en el brazo de dabrafenib y un 23% de los pacientes en el brazo de dacarbazina recibieron terapias posteriores.

Aunque se podría anticipar un uso más extendido de terapias tras progresión en el estudio BREAK-3 en comparación con el BRIM3 (por la mayor disponibilidad de las mismas), no disponemos de datos concretos acerca de las terapias administradas en fechas de análisis posteriores y por ello no podemos concluir acerca del impacto real de las mismas sobre la tasa de supervivencia registrada.

La comparación de los datos de SLP, ORR y duración de la respuesta (datos de los análisis principales, antes del cruce de pacientes) parece algo más adecuada para extraer conclusiones. Las diferencias en mediana de tiempo hasta la progresión con respecto a dacarbazina ascendieron a 4,2 meses para dabrafenib y 5,2 meses para vemurafenib. Las medianas de SLP de los grupos experimentales de ambos estudios fueron prácticamente iguales (6,9 meses en el caso de dabrafenib frente a 6,87 en el caso de vemurafenib). La mediana de SLP para dacarbazina resultó menor en el estudio BRIM3 (1,6 meses) que en el estudio BREAK-3 (2,7 meses), dando lugar a diferencias entre estudios aparentemente dirigidas por el grupo control.

Dabrafenib mostró una reducción del riesgo de progresión del 70% [HR 0,3 (IC95% 0,18; 0,51)] frente a un 74% para vemurafenib [HR 0,26 (IC95% 0,20; 0,33)] (para ambos fecha del análisis principal, sin cruce de pacientes). Ello permite llevar a cabo una comparación indirecta ajustada entre ambos inhibidores BRAF con respecto a SLP [HR 1,15 (0,65-2,06)]. El resultado, aunque se muestra estadísticamente no significativo, tiene algunas limitaciones importantes que nos impiden extraer conclusiones. En primer lugar, se observa un intervalo de confianza muy amplio que podría estar enmascarando posibles diferencias entre los fármacos. En segundo lugar, este análisis se limita a una comparación en términos de SLP, dejando de lado otros aspectos muy importantes de la comparación tales como datos de supervivencia global, tasas de respuesta y perfil de toxicidad, los cuales han sido objeto de análisis a lo largo de este documento.

En ambos estudios las ORR en el momento del análisis principal se mostraron a favor del brazo experimental siendo las tasas de respuesta de 53% en el caso de dabrafenib (vs. 19 % para dacarbazina) y del 48,4% para vemurafenib (vs. 5,5% para dacarbazina).

La duración mediana de la respuesta no se alcanzó para dacarbazina en ninguno de los estudios y fue de 5,49 meses para vemurafenib y 5,6 para dabrafenib.

Aunque no se puede afirmar de manera categórica la similitud de los datos en términos SLP y ORR, la evidencia disponible apunta a una eficacia muy similar entre ambos compuestos.

Llegados a este punto sería interesante determinar si ambos compuestos se comportan de la misma manera en diferentes estratos de la población, ya que vemurafenib mostró, aunque de manera no concluyente, una posible menor actividad en pacientes con estadio de la enfermedad IIIC/M1A/M1B (19). Estas conclusiones se extrajeron en base a los datos de SG en las diferentes poblaciones a lo largo de varios análisis actualizados en el tiempo. Sin embargo, no se dispone de datos de supervivencia en los diferentes subgrupos de población del estudio BREAK-3. Los análisis en términos de SLP de los diferentes subgrupos definidos en el estudio fueron consistentes con el análisis principal de esta variable, tanto para vemurafenib como para dabrafenib.

Todo apunta a que nos encontramos ante dos medicamentos dirigidos a una misma población diana y con una eficacia similar; por ello resulta adecuado analizar el perfil de seguridad, que ha demostrado ser diferente al de la convencional quimioterapia.

La mediana de exposición a vemurafenib en el estudio BRIM3 fue de 3 meses y la mediana de exposición a dabrafenib fue de aproximadamente 5 meses en el estudio BREAK-3. Se notificaron AA en más del 90% de los pacientes en ambos estudios. Los acontecimientos adversos más comunes (>30%) con vemurafenib fueron fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito mientras que para dabrafenib sólo hiperqueratosis y cefalea registraron una frecuencia similar.

En el estudio con vemurafenib un 33% de los pacientes que recibieron vemurafenib notificó alguna reducción de la dosis, mientras que hubo un 44% con alguna interrupción de la misma. Un 6% de los pacientes sufrieron AA que dieron lugar al abandono permanente del tratamiento.

En el estudio BREAK-3 un 31% de los pacientes requirieron interrupciones de la dosis y en un 28% de los pacientes se registraron reducciones de dosis en el brazo de dabrafenib. Un 3% de los pacientes sufrieron AA que dieron lugar al abandono permanente del tratamiento.

Un 50% de los pacientes en brazo de vemurafenib del estudio BRIM-3 registraron AA grado 3 o superior siendo un 49% de los pacientes los que registraron AA de grado 3, un 4% AA grado 4 y

un 2% grado 5. Los AA grado 3 fueron menos frecuentes en el caso de dabrafenib (29%) siendo las frecuencias de AA grado 3 en el brazo control de ambos estudios muy similares (alrededor del 27%).

En el estudio BRIM3 los AA grado 3 más frecuentes fueron CCE (11%) y erupción (8%) mientras que en el estudio BREAK-3 estos fueron pirexia, carcinoma de células escamosas y dolor lumbar (todas ellas en un 3%).

El porcentaje de AA graves ascendió a 33% en el caso de vemurafenib frente a un 23% en el caso de dabrafenib. El porcentaje de muertes fue parecido en ambos estudios, para vemurafenib 13% (23% para el control) y para dabrafenib 11% (15% para el control).

En general, la menor proporción de AA grado 3, AA graves y muertes sugieren de manera global un mejor perfil de seguridad para dabrafenib frente a vemurafenib. La menor tasa de pacientes que interrumpieron el tratamiento de manera permanente debido AA y la menor proporción de interrupciones y reducciones de dosis apuntan en la misma dirección. Si bien quizá, el menor conocimiento del manejo de los pacientes con reacciones adversas y el perfil de toxicidad asociado a vemurafenib, dado que fue el primero en su clase, pudo haber influido en el porcentaje de pacientes con interrupciones y reducciones de dosis.

Resumen del perfil de seguridad de los estudios BREAK-3 y BRIM3:

	Estudio BRIM3		Estudio BREAK-3	
	Vemurafenib (N=336)	Dacarbazina (N=282)	Dabrafenib (N=187)	Dacarbazina (N=59)
Cualquier AA Asociados al tto Nº pacientes (%)	326 (97%) 316 (94%)	253 (90%) 194 (69%)	185 (99%) 164 (88%)	54 (92%) 43 (73%)
AA grado 3 Nº pacientes (%)	163 (49%)	74 (26%)	55 (29%)	16 (27%)
AA grado 4 Nº pacientes (%)	13 (4%)	22 (8%)	7 (4%)	8 (14%)
AA grado 5 Nº pacientes (%)	6 (2%)	6 (2%)	1 (<1%)	0
AA Serias Nº pacientes (%) Asociados al tto	110 (33%) 88 (26%)	45 (16%) 15 (5%)	43 (23%) 28 (15%)	13 (22%) 2 (3%)
Nº muertes (%)†	42 (13%)	66 (23%)	21 (11%)	9 (15%)
AA llevaron a interrupción permanente Nº pacientes (%)	19 (6%)	12 (4%)	5 (3%)	2 (3%)
Nº de pacientes con alguna interrupción de la dosis (%)	147 (44%)		58 (31%)	
Nº pacientes con alguna reducción de la dosis (%)	112 (33%)		52 (28%)	

†Las muertes registradas en el estudio BRIM3 se basan en toda la población tratada (N=336 para vemurafenib, N=289 para dacarbazina).

Ambos estudios limitaron principalmente su población a aquellos pacientes con mutación BRAF V600E, de manera que los datos en otros subtipos de mutaciones son limitados. En relación a dabrafenib, en los estudios fase II 49 pacientes con mutación V600K fueron incluidos. Las tasas de respuesta, SLP y SG en estos pacientes, aunque menores que en los pacientes con mutación V600E, se consideran positivos. En base a los resultados fase II y teniendo en cuenta los estudios preclínicos dabrafenib muestra ser un tratamiento eficaz para los pacientes V600K.

Para vemurafenib, en el estudio pivotal BRIM3, se identificaron retrospectivamente 57 pacientes con mutación BRAF V600K positiva. Los análisis de eficacia, aunque limitados por el bajo número de pacientes, sugerían un resultado positivo en términos de SG, SLP y respuesta global confirmada.

Debido al bajo número de pacientes con mutaciones V600K confirmadas incluidos en los estudios, no se pueden extraer conclusiones acerca de la comparación entre vemurafenib y dabrafenib.

Con relación a los pacientes con metástasis cerebral, un grupo de pacientes de especial mal pronóstico (20-22) generalmente excluido del ámbito de los estudios clínicos, el desarrollo clínico de dabrafenib incluyó un estudio fase II en estos pacientes (BREAK-MB). En base a dicho estudio, se anticipa actividad en pacientes con metástasis cerebral independientemente de si han recibido o no tratamiento previo.

Actualmente se está desarrollando un ensayo fase II (NCT01378975) (23) (n=146 pacientes) el cual evaluará la actividad de vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales sin tratamiento previo, y previamente tratadas (variable principal: mejor tasa de respuesta global). No obstante, son varios los estudios que han investigado la eficacia y seguridad de vemurafenib en esta población, llegando a la conclusión de que existe actividad antitumoral en estos pacientes.

La indicación autorizada de dabrafenib es el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva. En base a la comparación indirecta de los estudios pivotaes que han llevado a la aprobación de dabrafenib y vemurafenib en Europa se intuye que ambos compuestos poseen una eficacia similar en la misma población, habiendo demostrado ambos medicamentos su superioridad frente a dacarbazina.

Si tenemos en cuenta los datos disponibles para otros compuestos, tanto ipilimumab (con medianas de SG en torno a los 11 meses) (24) como dabrafenib y vemurafenib, han demostrado aumentar la supervivencia global de manera similar, si bien dabrafenib y vemurafenib son los únicos medicamentos aprobados en base a estudios fase III en pacientes con mutación BRAFV600 positiva. Cabe resaltar que ipilimumab es el único de estos fármacos del que se conocen datos de SG tras 5 años de seguimiento (tasa de supervivencia a 5 años del 18-20%) (25-*).

Pese a que la combinación de carboplatino/paclitaxel mostró medianas de supervivencia similares (medianas de supervivencia de 11,3 meses y 9,6 meses en primera y segunda línea respectivamente) (15, 16), se debe tener en cuenta que a diferencia de ipilimumab, no se dispone de datos de supervivencia a largo plazo para esta combinación y la tasa de respuestas es menor que la registrada para los inhibidores de BRAF. Por todo ello, el nivel de incertidumbre a la hora de establecer una comparación con la combinación de carboplatino/paclitaxel es indudablemente mayor.

Con los datos disponibles, no se puede concluir acerca de los perfiles de seguridad de las diferentes alternativas de tratamiento.

Los pacientes con melanoma ocular no fueron incluidos en los estudios por lo que existe un nivel de incertidumbre mayor sobre su utilidad en esta población.

Actualmente se está investigando la eficacia de la asociación de inhibidores de BRAF con inhibidores MEK, combinación en desarrollo clínico en el momento de realización de este informe (26).

CONCLUSIÓN

Dabrafenib ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de melanoma no reseccable o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600 positiva, con un perfil de seguridad tolerable.

Teniendo en cuenta los datos disponibles y limitaciones de la comparación, fundamentalmente con carboplatino/paclitaxel, parece adecuado afirmar que los inhibidores BRAF son similares o superiores en eficacia a ipilimumab o carboplatino/paclitaxel en pacientes con mutación BRAFV600 positiva. Si bien, el nivel más alto de evidencia disponible para estos pacientes es para

vemurafenib y dabrafenib. En relación a la seguridad de las distintas opciones de tratamiento antes mencionadas y considerando los distintos perfiles de seguridad y los datos disponibles, no es posible establecer ninguna recomendación.

La evidencia disponible para vemurafenib y dabrafenib, sugiere una eficacia similar y una posible mejor tolerabilidad en el caso de dabrafenib. Esta mejor tolerabilidad podría estar influenciada por el mayor conocimiento del perfil de toxicidad asociada al uso de los inhibidores BRAF durante el desarrollo de dabrafenib. Así, aunque no existen criterios que orienten la selección de una terapia con un inhibidor del BRAF u otro, la elección del tratamiento deberá realizarse de manera individualizada.

Se dispone de los resultados de un estudio fase II, que indican actividad de dabrafenib en pacientes con metástasis cerebral independientemente de si han recibido o no tratamiento previo.

Para la combinación de dabrafenib con trametinib ver el IPT de Mekinist® (trametinib).

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y vemurafenib, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma> (Acceso septiembre 2013).
2. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012 Sep 16.
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii21-29.
4. L. Ríos et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789-799.
5. International Agency for Research on Cancer: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
6. Pollock PM, Meltzer PS: A genome-based strategy uncovers frequent BRAF mutations in melanoma. *Cancer Cell* 2 (1): 5-7, 2002.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
8. Ficha Técnica de Tafinlar. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf.
9. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
10. Assessment Report For Tafinlar (Dabrafenib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002604/WC500149673.pdf.
11. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3205-3211.
12. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1087-95.
13. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar;19(1):21-34.
14. IPT vemurafenib. PT/V1/15112013.2. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-zelboraf-melanoma.pdf>.
15. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):373-9.
16. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 10;27(17):2823-30.
17. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother.* 2012 May;61(5):733-7.
18. Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf (Acceso septiembre 2013).
19. Assessment Report For Zelboraf (Vemurafenib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf (Acceso Junio 2013).
20. Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117: 1687-1696.
21. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293-1300.
22. Eigentler TK, Figl A, Krex D, et al. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011; 117: 1697-1703.
23. An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases. EudraCT Number: 2011-000954-46. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=An+open-label%2C+single-arm%2C+phase+II%2C+multicenter+study+to+evaluate+the+efficacy+of+vemurafenib+in+metastatic+melanoma+patients+with+brain+metastases>.
24. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2001 Jun 30;364(26):2517-26.
25. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Apr 1;18(7):2039-47
26. Infante JR, Falchook gs, Lawrence dp, Weber JS. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK ½ inhibitor GSK1120212 dosed in combinations with the oral BRAF inhibitor GSK2118436. *J Clin Oncol* 2011;29:CRA8503.

* Datos no publicados.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Madrid.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
(AETSA)

Aitana Calvo Ferrándiz

Farmacóloga clínica y oncóloga médica. Hospital General.
Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Enrique Espinosa

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz.
Madrid.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio
Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión
farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en
la página web www.gencat.cat/catsalut

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica 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.