

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dabrafenib y trametinib (Tafinlar® y Mekinist®) en adyuvancia de melanoma

IPT, 11/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos y que afecta fundamentalmente a la piel, causando el 90% de la mortalidad de cáncer de piel (1). El melanoma se diagnostica histopatológicamente y luego se trata de acuerdo con la clasificación histológica y del riesgo. La clasificación tiene en cuenta: el espesor del tumor, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis (2). El criterio más importante para evaluar el pronóstico y posterior tratamiento, incluyendo los márgenes de seguridad requeridos y la biopsia del ganglio linfático centinela, es el grosor del tumor. La ulceración es otro marcador histopatológico relevante que se asocia en forma independiente con un mal pronóstico. Todos ellos son factores predictivos independientes para la supervivencia en pacientes con estadio III.

La incidencia de enfermedad metastásica reseccable no está bien establecida en la literatura pero se considera que es una situación infrecuente, el grupo cooperativo SWOG encontró solo 77 casos entre 18 centros en un periodo de 9 años (3). La incidencia de melanoma con afectación ganglionar es de 0,29 a 0,35 casos por 100.000 habitantes o un 7 a 10% de los casos de melanoma diagnosticado (2). A estos estadios III “de novo” habría que añadir los casos que recaen de forma locorregional desde un estadio I o II inicial, se estima que recaen alrededor de un 15% de estos enfermos y que el 75% de las recaídas serán locorregionales (4).

La cirugía es un tratamiento potencialmente curativo en los pacientes con melanoma, siempre que esta sea factible. Sin embargo, hay situaciones en que la cirugía tiene pocas posibilidades de curar al paciente ya que el estadio de la enfermedad se asocia a altas posibilidades de recaída de la neoplasia. Los pacientes en los que la enfermedad tiene un espesor de 4 o más milímetros, ha alcanzado los ganglios linfáticos o ha desarrollado metástasis reseccables son los que se consideran con mayor riesgo de recaída tras la cirugía y a los que se han dirigido los tratamientos adyuvantes preventivos de esta. El pronóstico es variable en estos pacientes en función de la extensión de la afectación de los ganglios y la presencia o no de ulceración en el tumor primario (5).

En melanoma se han descrito diferentes mutaciones activadoras, fundamentalmente relacionadas con un aumento de la señalización de las MAP quinasa que conllevan a una proliferación celular. Alrededor del 45% de los pacientes de melanoma tienen la mutación BRAF V600 (6).

Hasta ahora las únicas opciones de tratamiento adyuvante o preventivo de la recaída, disponibles en España, eran la radioterapia y el tratamiento con interferón. La radioterapia puede tener un impacto sobre la supervivencia libre de recidiva locorregional, sin

embargo, no ha demostrado beneficio en el caso de la supervivencia global (7, 8). Por ello se reserva para pacientes con una recaída previa o de muy alto riesgo por la afectación ganglionar extensa siempre balanceando el riesgo de su toxicidad aguda y crónica. El interferón α (IFN- α) ha demostrado un efecto sobre la supervivencia global (SG) y la libre de recidiva (SLR) consistente en diversos metaanálisis. Sin embargo el efecto neto es escaso con unas diferencias absolutas a 5 y 10 años de 3,5 y 2,7% para supervivencia libre de eventos y de 3 y 2,8% para la supervivencia global (9), lo que unido a su elevada toxicidad ha motivado que este tratamiento no sea generalizado a todos los pacientes potencialmente candidatos.

Recientemente se han autorizado los fármacos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, y la asociación de dabrafenib (inhibidor de la quinasa BRAF) y trametinib (inhibidor de las quinasas MEK1 y MEK2) en el tratamiento adyuvante de adultos con melanoma.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes. Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (10).

DABRAFENIB Y TRAMETINIB (TAFINLAR® Y MEKINIST®)

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III que se ha reseccado completamente y son portadores de la mutación V600 de B-RAF (11).

Dabrafenib se presenta en cápsulas duras de 50 mg y de 75 mg. La dosis recomendada es de 150 mg (2 cápsulas de 75mg 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.

Trametinib se presenta en comprimidos recubiertos que contienen 0,5 ó 2 mg. La posología recomendada, tanto en monoterapia como en combinación es de 2 mg al día administrados en ayunas.

Para el manejo de la toxicidad se pueden requerir reducción de dosis, pausa 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. La reducción de dosis de dabrafenib será de 50 mg en cada toma en el primer nivel y de 25 mg los dos siguientes no recomendándose administrar menos de 50 mg cada 12 horas.

El tratamiento adyuvante se mantendrá en ausencia de recaída o toxicidad durante un periodo máximo de 12 meses.

Farmacología

Dabrafenib es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF, presentes en la vía de señalización de las MAP quinasa (MAPK), y actúa evitando la proliferación celular.

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 MAPK, considerada una vía crítica para la proliferación celular tanto en células normales como en células de una gran cantidad de neoplasias. Por tanto, trametinib y dabrafenib inhiben dos quinasas de la misma vía, MEK y BRAF, por lo que la combinación proporciona una doble inhibición de ésta. En asociación con dabrafenib ha demostrado en los modelos de experimentación que es capaz de retrasar el desarrollo de resistencia.

Eficacia (6, 12)

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

La autorización positiva de la EMA de dabrafenib y trametinib en el tratamiento adyuvante del melanoma se basó en los resultados del ensayo fase III de registro BRF 115532 (Combi-AD) (12).

Se trata de un estudio fase III, aleatorizado 1:1, doble ciego en el que pacientes con melanoma estadio III completamente resecaado y mutación V600 E o K de B-RAF, recibieron la combinación de dabrafenib y trametinib frente a dos placebos durante un año y un periodo de seguimiento.

Entre los criterios de inclusión se destaca que los pacientes debían ser considerados de alto riesgo de recaída definido como estadios IIIB o IIIC y en el caso del IIIA el diámetro de la metástasis ganglionar de más de 1 mm, estado funcional ECOG 0-1, intervalo de tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización de 12 semanas o menos y adecuada función orgánica.

No se permitió la inclusión de pacientes con melanoma primario desconocido, de mucosas u ocular ni con tratamiento oncológico previo incluyendo la radioterapia.

El esquema de tratamiento era 150 mg de dabrafenib cada 12 horas y 2 mg de trametinib cada 24 horas. En caso de toxicidad se podían hacer dos niveles de reducción de dosis comentados anteriormente.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de recidiva (SLR) y se consideraron secundarias, la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD), tiempo libre de recidiva y la seguridad. Se consideraron objetivos exploratorios la calidad de vida, la farmacocinética y la investigación traslacional. Se estratificó por tipo de mutación y por estadio. Se realizó análisis de los resultados por intención de tratar (ITT).

Entre el 31 de enero de 2013 y el 11 de diciembre de 2014 se aleatorizaron 870 pacientes, 438 en el brazo de dabrafenib y trametinib y 432 en el de placebo.

Respecto a las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 51 años (18-89), predominaban ligeramente los varones 55%, un 18% tenía estadio IIIA, un 41% IIIB y un 40% IIIC. El 41% de los pacientes presentaban ulceración, un 9% tenían mutación V600K, un 10% presentaban metástasis en tránsito y la mayoría de los pacientes presentaban ECOG 0.

El primer análisis (30 junio 2017) se hizo con una mediana de seguimiento de 2,8 años en el que todos los pacientes estaban fuera del periodo de tratamiento y estaban en la fase de seguimiento. El brazo de intervención contaba con 331 pacientes (76%) y el brazo placebo con 277 pacientes (64%). Las pérdidas de ambos brazos fueron del 11% y 14% respectivamente, el resto fueron muertes. En el brazo de dabrafenib y trametinib, el 63% de los pacientes completaron el tratamiento mientras que en el brazo placebo fue del 53%. La principal razón de la discontinuación del tratamiento fue la aparición de eventos adversos.

El análisis primario de eficacia se realizó en la fecha predefinida de corte 30 de junio de 2017 y se confirmó el objetivo primario de superioridad de dabrafenib y trametinib sobre placebo en la prolongación de la SLR con un HR de 0,47 (IC95%, 0,39-0,58) (tabla 1), una actualización posterior de datos en 30 de abril de 2018 mantiene este resultado con una HR de 0,49 (IC95%, 0,40-0,59), con un periodo de seguimiento de 44 meses (grupo tratamiento) y 42 meses (grupo placebo). Las curvas de SLR evaluada por el investigador se muestran en la figura 1.

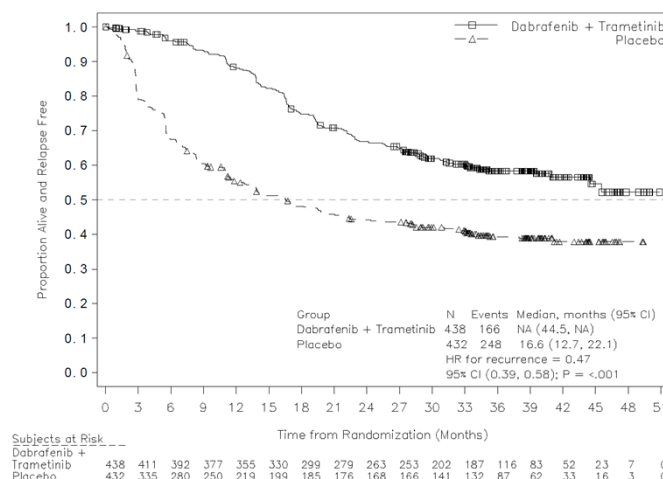
Tabla 1: Resultados de SLR evaluada por el investigador en el estudio BRF115532 (COMBI-AD)

Parámetro SLR	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Número de acontecimientos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recaída con metástasis distante	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16,6
(IC 95%)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
HR ¹		0,47
(IC 95%)		(0,39, 0,58)
p-valor ²		1,53 x 10 ⁻¹⁴
Tasa año 1 (IC 95%)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Tasa año 2 (IC 95%)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Tasa año 3 (IC 95%)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

¹Hazard ratio obtenido del modelo estratificado de Pike.

²Valor-p obtenido de la prueba logrank bilateral estratificada (los factores de estratificación fueron el estadio de la enfermedad: IIIA vs IIIB vs IIIC y tipo de mutación BRAF V600: V600E vsV600K)
NE=no estimado

Figura 1: Curva de SLR evaluada por el investigador



Las tasas de SLR (IC 95%) en el brazo de intervención a uno, dos y tres años fueron de 88% (IC 95% 85% – 91%), 67% (IC 95% 63 – 72%) y 58% (IC 95% 54% – 64%) mientras que en el brazo placebo fueron 56% (IC 95% 51% – 61%), 44% (IC 95% 40% – 49%) y 39% (IC 95% 35% – 44%) (tabla 1). La mayor parte de las recaídas ocurrieron como recaídas a distancia en ambos brazos.

El análisis de subgrupos para SLR mostró consistencia del beneficio en todos los subgrupos predefinidos, con independencia de sexo, edad, estadio, tipo de mutación, tipo de afectación ganglionar o presencia de ulceración.

Respecto al objetivo secundario de supervivencia global (SG) se ha realizado un análisis interino con 153 eventos (60 en el brazo intervención y 93 en el brazo placebo) que representa el 26% de las muertes requeridas para un análisis final de la SG, por lo que se debe esperar a los resultados de este. La mediana de SG no fue alcanzada por ninguno de los brazos. Se obtuvo un HR de 0,57 (IC 95%, 0,42-0,79; p=0,0006), mostrando efecto en la supervivencia del tratamiento con dabrafenib más trametinib, pero sin cumplir con los límites preestablecidos para afirmar significación estadística en el primer análisis interino.

En cuanto a la SLMD, el análisis de los datos de 30 de junio de 2017 muestra una HR de 0,51 (IC95%, 0,40-0,65) a favor del tratamiento con dabrafenib y trametinib. La estimación de Kaplan-

Meier de pacientes libres de metástasis a 3 años es de 71% (IC 95% 66% –76%) para dabrafenib y trametinib y 57% (IC 95% 52% – 63%) para placebo. La actualización de los datos a 30 de abril de 2018 muestra una HR de 0,53 (IC95%, 0,42-0,67). La mediana de SLMD no fue alcanzada por ninguno de los brazos.

En la variable tiempo hasta la recaída se obtuvo una HR de 0,47 (IC 95% 0,39 – 0,57) a favor de dabrafenib-trametinib, no alcanzándose la mediana en este brazo (NA; 44,5 – NA) y sí en el brazo placebo (16,6; 12,7 – 22,3).

El análisis de calidad de vida mediante el cuestionario EQ-5D no mostró diferencias significativas en la calidad de vida basal ni a lo largo del tiempo entre los dos brazos.

La reclasificación de los pacientes con la nueva AJCC 8ª edición no modifica de forma substancial las HR para SLR de ninguno de los estadios.

Figura 2: HR para SLR en los diferentes estadios según la clasificación AJCC actual y la usada en el ensayo

	AJCC 7			AJCC 8		
	N	Events	HR (95% CI)	N	Events	HR (95% CI)
Stage IIIA	154	38	0.44 (0.23, 0.84)	89	17	0.46 (0.17-1.21)
Stage IIIB	356	174	0.50 (0.37, 0.67)	299	132	0.46 (0.33-0.65)
Stage IIIC	347	195	0.45 (0.33, 0.60)	431	233	0.49 (0.38-0.64)
Stage IIID	NA	NA	N/A	39	26	0.34 (0.15-0.80)

Un 70% de los pacientes tratados con la combinación y un 72% de los tratados con placebo recibieron tratamiento sistémico tras detectarse la progresión de la enfermedad. En el brazo de dabrafenib y trametinib el más frecuente fue a inmunoterapia 52% y en el brazo de placebo la terapia dirigida con inhibidores de BRAF y MEK 55%.

Seguridad

La mediana de duración de la exposición para la combinación de dabrafenib y trametinib fue de 11 meses, y 10 meses para placebo. El seguimiento se prolongó a 34 y 33 meses respectivamente.

Se recogió al menos un evento adverso (EA) en el 97% de los pacientes del brazo de intervención frente al 88% en el brazo placebo, estando la gran mayoría de ellos relacionados con el tratamiento, 91% y 63% respectivamente.

Los EA asociados a dabrafenib y trametinib más frecuentes que aparecieron en más del 10% de los pacientes en cualquier grado fueron pirexia (63%), fatiga (47%), náuseas (40%), cefalea (39%), escalofríos (37%), diarrea (33%), vómitos (28%), artralgia (28%), rash (24%).

Se documentaron efectos adversos de grado 3 a 4 en el 41% de los pacientes que recibieron dabrafenib y trametinib y en el 14% de los que recibieron placebo. Los efectos adversos más frecuentes con el brazo de combinación fueron hipertensión (6%), pirexia (5%), fatiga (4%), y elevación de GPT (4%). La mayor parte de los efectos adversos en el brazo de dabrafenib y trametinib fueron considerados relacionados con el fármaco. En el brazo de dabrafenib y trametinib un 30% de los pacientes experimentaron efectos adversos relacionados con el fármaco de grado 3 y un 2% de grado 4. En el brazo de placebo esto ocurrió en el 5% y < 1% respectivamente.

Un 35% de los pacientes que recibieron dabrafenib y trametinib y un 10% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron al menos un efecto adverso grave y un 25% y 6% requirieron hospitalización por este efecto adverso, respectivamente. La pirexia fue la causa más frecuente de hospitalización por estos eventos afectando al 11% de los pacientes. En el corte de datos el 94% de los efectos adversos graves de dabrafenib y trametinib se habían recuperado, y el 4,5% estaban en recuperación. Un 19% de los

pacientes experimentaron recidiva del efecto adverso grave al reiniciar el tratamiento. No se documentaron muertes que se relacionaran con el tratamiento.

Se documentaron efectos adversos que obligaron a reducir la dosis de tratamiento en el 38% de los pacientes que recibieron dabrafenib y trametinib y en el 3% de los que recibieron placebo. La pirexia (19%), escalofríos (4%), fatiga (3%), reducción de la fracción de eyección (3%), artralgia, neutropenia, elevación de GPT, síndrome pseudogripal, y vómitos (2% cada uno de ellos) fueron los efectos adversos que más frecuentemente causaron reducción de dosis. La mayor parte de los eventos que precisaron reducción de dosis ocurrieron en los tres primeros meses de tratamiento.

En un 66% de los pacientes del brazo intervención se detectaron EA que condujeron a la interrupción de la dosis frente a un 15% en el brazo placebo. Las causas más frecuentes fueron fiebre (45%), escalofríos (15%), fatiga y cefalea (6% cada una).

Las reducciones de dosis fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento con dabrafenib y trametinib. Se redujo a dabrafenib en el 43% de los pacientes, el trametinib en el 24% y el placebo en el 12%. Dabrafenib precisó 2 o más reducciones de dosis en el 20% de los pacientes y trametinib en el 7%.

Se tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos adversos en el 26% de los pacientes, de estos pacientes el 40% finaliza el tratamiento en los 3 primeros meses. El evento que más habitualmente conduce a interrumpir el tratamiento es la pirexia (9% de los pacientes) seguido de los escalofríos (4% de los pacientes).

En cuanto a los efectos adversos de especial interés, la fiebre se documentó en el 67% de los pacientes que recibieron dabrafenib y trametinib (frente a un 15% de los tratados con placebo) y en el 8% fue de grado 3 (frente a un 3% de los tratados con placebo). Las toxicidades cutáneas, siendo el rash la manifestación más frecuente, ocurrieron en el 63% de los pacientes con dabrafenib y trametinib y en el 39% de los de placebo, mayoritariamente fueron de grado 1 a 2. La diarrea ocurrió en el 33% de los pacientes con dabrafenib y trametinib y en el 15% de los que recibieron placebo. Las alteraciones hepáticas, principalmente aumento de transaminasas, también fueron más frecuentes en caso de recibir dabrafenib y trametinib (21%) que placebo (3%). Los efectos adversos oculares se documentaron en el 16% de los pacientes de dabrafenib y trametinib y en el 9% de los de placebo, la uveítis (3%) solo se observó en el brazo de tratamiento. Los eventos cardíacos ocurrieron en el 5% de los pacientes con dabrafenib y trametinib y en el 2% de los de placebo. Todos los eventos fueron reversibles.

No se observaron diferencias de toxicidad en función de la edad, en el caso de las mujeres parecen más frecuentes los efectos adversos de grado 3 que en los hombres, así como las interrupciones definitivas de tratamiento por toxicidad o las reducciones de dosis.

DISCUSIÓN

La combinación de dabrafenib y trametinib en adyuvancia en pacientes con melanoma y mutación B-RAF recibió la autorización positiva por parte de la EMA por los resultados obtenidos en el ensayo clínico fase III, aleatorizado, y doble ciego, Combi-AD. En relación a la validez externa del ensayo, de forma general, la población incluida (mutación B-RAF, la gran mayoría, sobre 90%, con buen estado funcional (ECOG 0) y fundamentalmente pacientes con estadio IIIB y IIIC (AJCC 7ª)) en el estudio es semejante a la población diana en la práctica clínica. No se incluyeron pacientes con ECOG 2. En cuanto a las posibles limitaciones de este ensayo, una evaluación centralizada de la progresión radiológica hubiera aportado una mayor objetividad en la evaluación de los resultados, sin embargo, se considera que dada la robustez de la variable

primaria de supervivencia libre de recidiva no hay incertidumbres respecto a la evaluación clínica.

Aunque en el ECA pivotal Combi-AD se han incluido a los pacientes con afectación ganglionar >1 mm y con mutación B-RAF V600 K o E (las más frecuentes), la autorización positiva de la EMA incluye en su indicación a todos los pacientes con estadio III (independientemente del tamaño de la afectación ganglionar) y mutación B-RAF V600, pudiendo no ser ni K ni E.

La elección de placebo como brazo comparador es aceptable ya que no hay un tratamiento estándar aceptado (interferón tiene un uso limitado debido a sus resultados de eficacia y seguridad, ipilimumab no está autorizado en Europa y también se utiliza la vigilancia y observación de los pacientes después de la resección) para los pacientes en estadio III en adyuvancia, comparador utilizado en otros ensayos como en el KEYNOTE-054 de pembrolizumab. Actualmente, se desconoce la duración más efectiva del tratamiento adyuvante. En este estudio la duración del tratamiento se estableció en un máximo de un año en ausencia de progresión o recidiva y si bien no parece existir un argumento científico para esta duración de un año, sí es congruente con lo realizado en otros estudios de adyuvancia (BRIM8, CheckMate 238 y CheckMate 915) (13-15) y está de acuerdo con las recomendaciones de la EMA para la realización de estudios de adyuvancia en melanoma. En el estudio KEYNOTE-054, ECA pivotal de pembrolizumab en adyuvancia en melanoma, ocurre lo mismo, se diseñó el estudio hasta un total de 18 dosis (un año aproximadamente) (1).

El ensayo cumple con su objetivo primario y se demuestra un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión para el brazo de tratamiento con una HR de 0,47 (IC 95% 0,39-0,58; $p=1,53 \times 10^{-14}$). La mediana de tiempo a la recidiva es de 16,6 meses en el brazo de placebo y no alcanzada en el caso del brazo de tratamiento. Además las tasas de supervivencia libre de recidiva a 1, 2 y 3 años también favorecen al tratamiento con dabrafenib y trametinib respecto a placebo siendo de 0,88, 0,67, 0,58 y 0,56, 0,44 y 0,39 respectivamente. La actualización de los datos con el cierre posterior de la base de datos a 30 de abril 2018 mantiene una HR de 0,49 (IC 95% 0,40-0,59). La mediana de seguimiento es de 44 meses, por lo que si se tiene en cuenta que la mayoría de las recidivas de melanoma ocurren en los 3 primeros años podemos considerar que el seguimiento es suficiente para tener unos resultados de confianza. La superioridad de dabrafenib y trametinib frente a placebo en la variable SLR fue consistente en todos los subgrupos analizados.

Respecto al objetivo secundario de supervivencia global, los datos son aun inmaduros y las medianas de supervivencia no se alcanzan para ninguno de los dos brazos de tratamiento. Las tasas a 1, 2 y 3 años fueron 0,97 vs. 0,94, 0,91 vs. 0,83 y 0,86 vs. 0,77 a favor del brazo de tratamiento. La HR entre las curvas de supervivencia actuales es de 0,57 (IC 95% 0,42-0,79). El segundo objetivo secundario de SLMD tampoco ha alcanzado la mediana debido a la baja tasa de eventos; sin embargo, la HR de 0,51 (IC95% 0,40-0,65) muestra el beneficio del tratamiento respecto a placebo.

Se administró tratamiento sistémico al 70% y al 72% de los pacientes que experimentaron recidiva tras tratamiento o placebo respectivamente. En el brazo de tratamiento el tratamiento a la recidiva fue mayoritariamente inmunoterapia 52% seguido de inhibidores de B-RAF solos o con inhibición de MEK 37%. Las respuestas a segunda línea están documentadas en el estudio, mostrándose una tendencia no significativa a peor respuesta a inmunoterapia tras recidiva en el brazo de tratamiento con dabrafenib y trametinib. No se han recogido los datos de supervivencia libre de progresión tras el segundo tratamiento, por lo que no se ha valorado la eficacia de la siguiente línea de tratamiento.

El tratamiento adyuvante en los pacientes con melanoma de alto riesgo de recidiva es una necesidad no cubierta hasta la actualidad. La única opción terapéutica disponible en España para estos pacientes es el interferón α , que tiene un uso muy limitado debido a su elevada toxicidad y escaso beneficio terapéutico. El beneficio neto de SLR con interferón α respecto a placebo a 5 y 10 años es del 3,5% y 2,7% respectivamente (9). En estos momentos disponemos de tres alternativas terapéuticas que han demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados: dabrafenib y trametinib (12), nivolumab (14) y pembrolizumab (16). En el caso de los pacientes con mutación de B-RAF, las tres alternativas serían opciones adecuadas de tratamiento por lo que el posicionamiento debe realizarse entre ellas.

El ensayo combi-AD incluyó pacientes con estadios IIIA a IIIC, lo cual dificulta la comparación con el Checkmate 238 de nivolumab (14), que incluyó pacientes de peor pronóstico, además de que este utilizó como comparador ipilimumab en vez de placebo. El ensayo Keynote 054 (16) con pembrolizumab frente a placebo sí incluyó pacientes con el mismo estadio IIIA a IIIC que el ensayo combi-AD, pero de nuevo las características de los pacientes son diferentes ya que en el combi-AD todos los pacientes tienen mutación de B-RAF como criterio de inclusión y en el Keynote 054 estaban mutados el 49,8% del total de pacientes. Sin embargo, disponemos de los análisis por subgrupos según mutación BRAF de los estudios pivotaes de nivolumab y pembrolizumab, y son consistentes con el beneficio mostrado en el global del estudio.

Entre las diferencias entre las poblaciones incluidas en el Combi-AD y Keynote 054, habría que señalar el tipo de ganglio linfático implicado con macrometástasis (36 % vs. 63,6 %) y la ausencia de ulceración (58% vs, 44,7%).

En relación a los subgrupos, el beneficio de nivolumab podría ser menor y no se confirmaría en pacientes con expresión de PD-L1<1%, si bien, se debe tener en cuenta que esta observación proviene del análisis de subgrupos. Por su parte, pembrolizumab mantiene beneficio en PD-L1 negativo (teniendo en cuenta que los umbrales de negatividad son distintos a nivolumab), y este mantenimiento de beneficio es frente a un placebo.

Los datos disponibles, en ausencia de comparaciones directas y con las dificultades inherentes a las comparaciones indirectas, no permiten considerar superioridad ni inferioridad de dabrafenib/trametinib sobre nivolumab o pembrolizumab; los tres regímenes muestran un beneficio relevante en SLR en pacientes BRAF+.

En cuanto al perfil de seguridad, los EA más comunes de la combinación de fármacos fueron pirexia, fatiga, náuseas y cefalea, similares a los recogidos en los estudios con pacientes con melanoma irreseccable y/o metastásico, aunque con una frecuencia ligeramente superior, coincidiendo con que los pacientes suelen reportar mayor toxicidad en los casos de adyuvancias. Estos EA fueron, por lo general, manejables.

En este estudio el 63% de los pacientes del brazo dabrafenib y trametinib completaron el tratamiento frente al 51,4% de los pacientes del brazo de pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-054. La discontinuación del tratamiento se debe a diversos motivos como abandonos del paciente, recurrencias, eventos adversos. Sin embargo, un 26% de los pacientes finalizaron el tratamiento por toxicidad mientras que en el estudio de pembrolizumab este porcentaje fue del 13,6%, siendo el perfil de toxicidad de la combinación dabrafenib y trametinib mayor que el observado en el caso de los fármacos anti PD-1. No obstante, hay que tener en cuenta que los fármacos anti PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) se asocian a endocrinopatías en un 23,5% de los pacientes que pueden ser definitivas en la mitad de ellos. Finalmente, un 30% de los pacientes tratados con la combinación dabrafenib y trametinib presentaron

efectos adversos relacionados con el fármaco grado 3 y un 2% de grado 4. Como se observa en la Figura 2, los resultados de SLR a favor de dabrafenib más trametinib son consistentes en los diferentes subgrupos según el estadio atendiendo a las 2 clasificaciones de AJCC (anterior AJCC 7ª y actual AJCC 8ª). No obstante, tanto en el grupo de mejor pronóstico (IIIA AJCC 8ª) como en el de peor (IIID AJCC 8ª) los resultados están limitados por la escasez de pacientes incluidos en ellos. Según la bibliografía (5), la supervivencia específica de melanoma de los nuevos estadios de la AJCC 8ª a 5 y 10 años fueron los siguientes: IIIA (93%; 88%); IIIB (83%, 77%); IIIC (69%, 60%); IIID (32%, 24%).

Entre las áreas de incertidumbre se podrían citar la identificación de biomarcadores predictores, la calidad de vida de los pacientes y la influencia de haber recibido estos fármacos cuando ocurre la recurrencia.

Los ensayos clínicos recientes de adyuvancia utilizaron la AJCC 7ª edición para el estadiaje, que ha sido sustituida por una nueva clasificación. En la más reciente clasificación de la AJCC, aparece una nueva categoría IIID que antes no existía, pero estaba englobada en los estadios precedentes por lo que no impacta en las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos actuales de adyuvancia. Respecto al estadio IIIA, se ha modificado al pasar los pacientes de peor pronóstico (T3a, N1-2a) a la categoría IIIB, y ha recibido los pacientes de mejor pronóstico de la categoría IIIB (T1b, N1-2a), de forma que algunos pacientes considerados IIIB en el ensayo en la actualidad se consideran IIIA.

También hay que tener en cuenta que existen criterios adicionales de riesgo que valoran el volumen de la metástasis ganglionar y su localización dentro del ganglio en el estadio IIIA considerándose que los pacientes con enfermedad menor de 0,1-0,2 mm tienen el mismo riesgo de recaída que los pacientes N0 e incluso la misma supervivencia específica de melanoma (17, 18). Sin embargo, es cuestionable si los pacientes estadio IIIA con enfermedad ganglionar micrometastásica de menos de 0,1 mm se deben considerar de alto riesgo de recidiva y candidatos a tratamiento adyuvante. Particularmente, los pacientes con muy poca carga tumoral ganglionar (<0,1 mm) tienen muy buen pronóstico que haría que los riesgos de cualquier adyuvancia superaran a los potenciales beneficios.

CONCLUSIÓN

La combinación dabrafenib y trametinib en adyuvancia en melanoma, para pacientes con mutación BRAF V600, ha demostrado mejorar de forma significativa la supervivencia libre de recidiva frente a placebo con una HR 0,49 (IC 95% 0,40-0,59) tras una mediana de seguimiento de 44 meses, en un ensayo clínico fase III, en pacientes con enfermedad ganglionar completamente reseca administrados en las 12 semanas siguientes a la cirugía

Este beneficio se observa en los diferentes subgrupos analizados, incluyendo factores pronósticos conocidos como el estado ganglionar, ulceración y estadiaje.

Los resultados de supervivencia global junto con los de supervivencia libre de metástasis a distancia, son favorables a la combinación dabrafenib y trametinib. No obstante, estos resultados son aún inmaduros, por lo que se necesita un mayor seguimiento de los pacientes para la obtención de resultados sólidos. Con estos datos, se puede considerar que la combinación de dabrafenib con trametinib ofrece un beneficio clínicamente relevante para estos pacientes.

Los datos de seguridad de la combinación de fármacos reportados no difieren de los conocidos para la enfermedad en estadio metastásico, sin haberse detectado nuevas señales de

toxicidad. Los EA más comunes fueron pirexia, fatiga, náuseas y cefalea. Por lo general, los EA identificados fueron manejables.

La interrupción del tratamiento por efectos adversos grado 3-5 fue del 26% en los pacientes que recibieron la combinación de dabrafenib y trametinib y del 3,5% en los que recibieron nivolumab, mientras que en pembrolizumab interrumpieron el tratamiento el 4,3% de los pacientes por efectos adversos graves.

En el contexto adyuvante, los pacientes deben ser tratados durante un periodo de 12 meses a no ser que se produzca una recurrencia de la enfermedad o toxicidad intolerable. Los datos disponibles para dabrafenib/trametinib, nivolumab y pembrolizumab, con ausencia de comparaciones directas y las limitaciones de las comparaciones indirectas, no permiten considerar diferencias relevantes de eficacia a favor de uno u otro tratamiento.

Por tanto, se considera la combinación dabrafenib y trametinib como una alternativa terapéutica a pembrolizumab y nivolumab en el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con melanoma estadio III con mutación BRAF V600 después de resección completa. La elección entre ellos deberá tener en cuenta sus distintos perfiles de seguridad y la estrategia global del tratamiento en caso de recidiva. Los pacientes deben tener afectación ganglionar, no considerándose adecuado el tratamiento de pacientes con enfermedad ganglionar micrometastásica de menos de 0,1 mm (estadio IIIA) salvo que existan factores de riesgo adicionales, como la presencia de tumor >4 mm y ulcerado (que por definición son IIIB por AJCC7 o IIIC por AJCC8, independiente de la carga tumoral ganglionar).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para la combinación de Mekinist® (trametinib) y Tafinlar® (dabrafenib) en adyuvancia de melanoma en estadio III con mutación V600 de BRAF.

REFERENCIAS

1. Informe público de evaluación (EPAR) de Keytruda® (pembrolizumab). Variación 47. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
2. Tardini A, Ghate S, Ionescu-Ittu R, Shi S, Nakasato A, Ndiye B, et al. Stage III melanoma incidence and impact of transitioning to the 8th AJCC staging system: a US population-based study. *Future oncology* (London, England). 2018.
3. Sondak VK, Liu PY, Warneke J, Vetto J, Tuthill R, Redman B, et al. Surgical resection for stage IV melanoma: A Southwest Oncology Group trial (S9430). *J Clin Oncol*. 2006;24(18_suppl):8019-.
4. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. *PloS one*. 2012;7(3):e32955.
5. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(6):472-92.
6. Informe público de evaluación (EPAR) de Tafinlar® (dabrafenib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy



versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(9):1049-60.

8. Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). *Clinical & translational oncology* : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2018;20(1):69-74.
9. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;82:171-83.
10. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
11. Ficha técnica de Tafinlar disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_es.pdf.
12. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1813-23.
13. [Maio M](#), [Lewis K](#), [Demidov L](#), [Mandalà M](#), [Bondarenko I](#), [Ascierto PA](#), et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):510-520. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2. Epub 2018 Feb 21.
14. Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1824-35
15. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. (CheckMate 915). *ClinicalTrials.gov*. NIH. National Library of Medicine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068455>
16. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(19):1789-801.
17. Ploeg APTvd, Akkooi ACJv, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in Patients With Sentinel Node–Positive Melanoma Is Accurately Defined by the Combined Rotterdam Tumor Load and Dewar Topography Criteria. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2206-14
18. Kim C, Economou S, Amatruda TT, Martin JC, Dudek AZ. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer research*. 2015;35(1):301-9.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

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, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.