

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-356/V1/25042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de encorafenib (Braftovi®) en combinación con binimetinib (Mektovi®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación BRAF V600E

Fecha de publicación: 25 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Encorafenib y binimetinib (Braftovi® y Mektovi®)	2
Farmacología	3
Eficacia (23)(24)(25)	3
Diseño estudio principal PHAROS (PfizerC4221008/ARRAY-818-202, EudraCT Number 2019-000417-37, NCT03915951)	3
Seguridad	5
Discusión	7
Conclusión	9
Grupo de expertos	10
Anexo	11
Referencias	13

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con el 20,7 % del total de muertes por este cáncer en 2022 en Europa (1)(2). En España, los tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón, fueron la primera causa de mortalidad por cáncer en 2022 (22.727 fallecimientos), siendo también la principal causa de mortalidad en varones (16.760) y la segunda en mujeres (5.967) (3). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (4).

La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (5)(6). El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%)(7). No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP se diagnostican en personas que nunca han fumado. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco, exposición a ciertos carcinógenos como asbesto o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (8).

Los tumores pulmonares se clasifican según su histología en dos grandes grupos: carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (15-20%) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas. (80-85%)(8). Dentro de los carcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM) se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los



más prevalentes: adenocarcinoma (ADC) (37-47 %), carcinoma epidermoide o de células escamosas (SCC) (25-32 %) y carcinoma de células grandes (10-18 %)(9)(10). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (11).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV) y presentan muy mal pronóstico como refleja la tasa de supervivencia a 5 años del 10-13% en estadios avanzados e inferior al 5% en metastásicos (12), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo.

Las mutaciones del protooncogén B-Raf (B-Raf *proto-oncogene* [*BRAF*]) se observan en 2% de los carcinomas de pulmón, son excluyentes con otras y aparecen en su mayoría en adenocarcinomas, sobre todo de tipo papilar (80%)(13). La mutación más frecuente es la *BRAF V600E* (50%), predomina en mujeres y puede implicar una mayor agresividad tumoral, mientras que el resto son más habituales en varones o pacientes con hábito tabáquico (14)(15).

La caracterización molecular de los tumores de CPNM se ha convertido en una herramienta clave para facilitar las decisiones de tratamiento y la gestión clínica de los pacientes con CPNM. Las directrices de la ESMO de 2023 para el tratamiento del CPNM metastásico (CPNMm) confirman las pruebas de mutación como un paso obligatorio en el tratamiento de la enfermedad y amplían la lista de impulsores oncogénicos que deben someterse a pruebas (16). Las pruebas deben incluir *EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, HER2, NTRK, KRAS* y *MET*(15).

El objetivo del tratamiento en CPNM avanzado es retrasar o prevenir la recurrencia, reducir el riesgo de recaídas en el SNC, aumentar la supervivencia, el manejo de los síntomas y mejorar la calidad de vida, reduciendo al mínimo los posibles efectos secundarios producidos por el tratamiento (17).

En la elección del tratamiento se debe tener en cuenta factores pronósticos como la histología del tumor, comorbilidades, la afectación ganglionar, el estadio de la enfermedad, así como los factores predictivos como son la presencia de alteraciones moleculares susceptibles de ser tratadas con terapias dirigidas (mutación *EGFR*, traslocación *EML4- ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK*), o bien la expresión de PD-L1 para evaluar la indicación de una inmunoterapia como tratamiento único en tumores con alta expresión de PD-L1 en las células tumorales (definida como $\geq 50\%$) en CPNM sin alteraciones oncogénicas. Por ello, antes de iniciar un tratamiento en pacientes con CPNM avanzado las guías de tratamiento recomiendan la realización de tests moleculares para priorizar las terapias dirigidas y evaluar la expresión de PD-L1 (18)(19)(20)(21)(22).

Según las guías de 2023, el tratamiento de primera línea para el CPNM metastásico/avanzado con mutación *BRAF V600* (ESMO)/*V600E* (NCCN) en adultos era dabrafenib y trametinib(Ver tabla 1 del Anexo). Vemurafenib o dabrafenib en monoterapia son opciones de tratamiento si no se tolera la combinación preferida. Si los pacientes progresan con estos tratamientos dirigidos o como otra opción en primera línea, se debe ofrecer terapia sistémica (quimioterapia y/o inmunoterapia), y el tipo de terapia variará según el tipo de histología del tumor (ADC o SCC) (16)(21)(20).

La combinación encorafenib/binimetinib, objeto de este IPT, fue aprobada el 11 de octubre de 2023 por la FDA para esta indicación y en el 2024 por la Comisión Europea y se encuentra entre los esquemas terapéuticos de las guías más recientes (23)(24)

Encorafenib y binimetinib (Braftovi® y Mektovi®)

Encorafenib en combinación con binimetinib ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos del cáncer de pulmón (CPNM) avanzado con mutación *BRAF V600*.

La combinación cuenta, desde septiembre de 2018, con otra indicación para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF V600*. Encorafenib en combinación con cetuximab está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con mutación *BRAF V600E* en cáncer colorrectal metastásico que han recibido tratamiento sistémico previo.

El tratamiento de encorafenib en combinación con binimetinib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Antes de tomar encorafenib en combinación con binimetinib, los pacientes deben tener la confirmación de la mutación *BRAF V600E* evaluada mediante un producto sanitario de diagnóstico in vitro (IVD) con marcado CE para dicha finalidad. Si el IVD con marcado CE no está disponible, se debe utilizar una prueba alternativa validada.

Encorafenib se administra en cápsulas duras de 50 mg y 75 mg para administración oral. La dosis propuesta recomendada es de 450 mg al día (QD). Binimetinib se administra en forma de comprimidos recubiertos con película de 15 mg. La dosis propuesta recomendada es de 45 mg dos veces al día. Desde junio de 2024, tras una extensión de línea, binimetinib se presenta como un único comprimido de 45 mg.

En caso de reacciones adversas con binimetinib, puede ser necesario reducir la dosis a 30 mg dos veces al día, pero no se recomienda bajar de esta cantidad. Si la dosis es reducida, se puede considerar aumentarla nuevamente a 45 mg dos veces al día si las reacciones adversas se controlan. En caso de toxicidad relacionada con el tratamiento combinado con encorafenib, ambos tratamientos deben ajustarse simultáneamente. Si se interrumpe o suspende binimetinib, también se deben ajustar las dosis de encorafenib. (25)(26)

Farmacología

Encorafenib es una pequeña molécula competitiva del ATP, inhibidora potente y altamente selectiva de la RAF-quinasa. Suprime la vía RAF/MEK/ERK en células tumorales que expresan diversas formas mutadas de BRAF cinasa (V600E, D y K).

Binimetinib es un inhibidor reversible, no competitivo con el ATP, de la actividad quinasa regulada por señales extracelulares, de la proteínquinasa activada por mitógenos 1 (*MEK1*) y la *MEK2*. Inhibe la activación de las *MEK* por el *BRAF* e inhibe la actividad quinasa de las *MEK*.

La combinación encorafenib/binimetinib inhibe la vía MAPK, dando como resultado una mayor actividad antitumoral, en comparación con el tratamiento con cualquiera de los fármacos de manera individual. (25)(26)

Eficacia (25)(26)(27)

Diseño estudio principal PHAROS (PfizerC4221008/ARRAY-818-202, EudraCT Number 2019-000417-37, NCT03915951)

La eficacia de encorafenib en combinación con binimetinib se ha evaluado en el estudio *PHAROS*, es un ensayo abierto, fase 2, multicéntrico, multinacional (56 centros en 5 países) de un solo brazo que investigó dos cohortes, pacientes con CPNM que no han recibido tratamiento previo (naïves) y pacientes que han sido tratados previamente.

Los pacientes con CPNM metastásico con mutación *BRAF V600E* recibieron encorafenib oral 450 mg una vez al día más binimetinib 45 mg dos veces al día en ciclos de 28 días.

Los pacientes incluidos debían tener ≥ 18 años; tener un diagnóstico CPNM confirmado histológicamente en estadio IV, presencia de la mutación *BRAF V600E* en el tejido tumoral previamente determinada por un ensayo de laboratorio local, un estado funcional ECOG de 0 o 1 y una enfermedad medible. Los pacientes habían recibido 0 o 1 línea previa de terapia sistémica en el contexto metastásico (QT basada en platino o inhibidores PD-L1 en monoterapia o en combinación con QT basada en platino o en combinación con inmunoterapia con o sin QT).

Quedaron excluidos los pacientes sin tratamiento previo para metástasis encefálicas sintomáticas, enfermedad leptomeníngea u otras metástasis activas del SNC. Se prohibió el uso previo de inhibidores de *BRAF* o inhibidores de *MEK*.

Este estudio abierto se modificó varias veces mientras estaba en curso, incluyendo cambios en elementos centrales del diseño, como las hipótesis estadísticas, las poblaciones de análisis y el tamaño de la muestra. Aunque en el protocolo original del estudio solo se planificó un análisis en la población general, este se cambió a análisis separados para pacientes no tratados previamente y pacientes pretratados. También se realizó un análisis intermedio cuando el estudio estaba casi completamente reclutado, pero el seguimiento aún estaba en curso (los resultados del análisis intermedio no se informan en este informe de estudio clínico)(25)

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) definida por los pacientes que alcanzaron respuesta completa y/o respuesta parcial (RC o RP) y se realizó de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 según lo evaluado por una Revisión Radiológica Independiente (RRI). Las variables secundarias fueron:

- La TRG confirmada por el investigador según RECIST v1.1
- La duración de la respuesta (DR) por RRI y por el investigador
- Tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas en inglés), por RRI e investigador
- Supervivencia libre de progresión (SLP)
- Tiempo hasta respuesta (TTR, *time to response*)
- Supervivencia global (SG)

Las fechas de corte de datos del análisis principal fue el 22 de septiembre de 2022, además se han proporcionado datos de una fecha de corte posterior, el 19 de julio de 2023.

Un total de 98 pacientes fueron incluidos y recibieron al menos una dosis del tratamiento de estudio, 59 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 39 habían sido previamente tratados.

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos en el estudio fueron: la mediana de edad de 69,5 años (intervalo: 47-86), el 53,1% eran mujeres, el 88% eran de etnia caucásica y el 29,6% nunca había fumado. El 73,5% tenía un estado funcional ECOG inicial de 1 (de los cuales el 67,8% de los participantes tenía un ECOG inicial de 1 en la población sin tratamiento previo y el 82,1% en la población tratada previamente). Todos los pacientes presentaban enfermedad metastásica, de los cuales el 8,2% tenía metástasis cerebrales al inicio del estudio y el 96,9% presentaba adenocarcinoma (28).

Resultados del análisis principal PHAROS

En el momento del análisis primario, la duración media de la exposición al tratamiento fue de 15,1 meses en pacientes sin tratamiento previo y de 5,4 meses en pacientes tratados previamente. Con una fecha de corte de datos del 22 de septiembre de 2022, la TRG evaluada por el RRI como variable principal en la población sin tratamiento previo fue de 74,6% (IC 95%, 61,6-85%), incluidos 9 RC (15,3%) y 35 RP (59,3%). La TRG por RRI en la población previamente tratada fue de 46,2% (IC 95%, 30,1-62,8%), incluidas 4 RC (10,3%) y 14 RP (35,9%)

Las variables secundarias fueron:

La DR (por RRI y por investigador) definida como el tiempo desde la fecha primera respuesta confirmada (RC o RP) hasta la fecha más temprana de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, fue de 40,0 meses (IC 95%, 23,1-NE) en lo pacientes naïve y de 16,7 meses (IC 95%, 7,4-NE) en pacientes previamente tratados.

La DCR (tasa de control de la enfermedad) determinada por el RRI a las 48 semanas fue 40,8% (IC 95%, 31-51,2).

A fecha 19 de julio de 2023, la mediana de SLP evaluada por RRI fue 24,9 meses (IC 95%, 15,7-44,0) en el brazo de pacientes naïve y de 9,3 meses (IC95%, 6,2-24,8) en el brazo de pacientes previamente tratados. La SLP evaluada por el investigador

fue de 30,5 meses (IC 95%, 11,1-NE) en los pacientes naïve y de 9,3 meses (IC 95%, 6,2-13,8) en el brazo de pacientes tratados previamente.

En el brazo de pacientes naïve la mediana de TTR evaluada por RRI fue de 1,86 meses (intervalo: 1,1-19,1 meses). En el brazo de previamente tratados la mediana de TTR fue de 1,74 meses (intervalo: 1,2-7,3 meses)

Dentro de los pacientes sin tratamiento previo, los datos SG en el momento de la fecha de corte de datos de 19 de julio de 2023 incluyeron a 22 (37,3%) participantes que fallecieron y 57,6% todavía seguían en seguimiento para la supervivencia. Entre los pacientes previamente tratados, 17 participantes (43,6%) fallecieron y 38,5% todavía estaban en seguimiento para la supervivencia. La mediana de seguimiento de la SG para ambos brazos fue de 32,1 y 28,0 meses, respectivamente.

Seguridad

La seguridad de la combinación objeto de este IPT, llamada COMBO 450 en este apartado de seguridad (450 mg de encorafenib una vez al día (QD) y 45 mg de binimetinib dos veces al día (BD)) se evaluó en CPNM avanzado en el estudio *PHAROS*. Otros estudios que respaldan la evaluación de seguridad de COMBO 450 son *CMEK162B2301* [Parte 1] (192 participantes) y *CLGX818X2109* [Parte A] (75 participantes) y *CMEK162X2110* (7 participantes) y forman la población de melanoma (274 participantes) que sirvió de base para la primera aprobación de encorafenib 450 mg QD y binimetinib 45 mg BD para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación BRAF V600.

Un total de 372 pacientes recibieron al menos 1 dosis de COMBO 450 y fueron incluidos en el grupo de seguridad integrado (ISP, por sus siglas en inglés), y se representan en la siguiente tabla:

Estudio	ARRAY 818-202/C4221008	CMEK162X2110/C4221005	CMEK162B2301/C4221004 Part 1	CLGX818X2109/ C4221013
Diseño	Estudio de fase 2, abierto de encorafenib + binimetinib en participantes con cáncer de pulmón no microcítico mutante BRAF V600 - PHAROS (NCT03915951).	Estudio de fase Ib/II, multicéntrico, abierto, de escalada de dosis de LGX818 en combinación con MEK162 en participantes adultos con tumores sólidos avanzados dependientes de BRAF V600 (NCT01543698).	CMEK162B2301: Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto de fase III de LGX818 + MEK162 versus Vemurafenib y LGX818 en monoterapia en participantes con melanoma no resecable o metastásico mutante BRAF V600 - COLUMBUS (NCT01909453).	LOGIC 2: Estudio de fase II, multicéntrico, abierto de combinación secuencial LGX818/MEK162 seguido por una combinación racional con agentes dirigidos tras progresión, para superar la resistencia en participantes adultos con melanoma localmente avanzado o metastásico mutante BRAF V600 (CLGX8182109).
Corte de datos	22 de enero de 2023	31 de diciembre 2016	09 de noviembre 2016	30 diciembre 2016
Población de seguridad	Población CPNM N= 98 59 naïve y 39 previo tratados	COMBO450 Población Melanoma N= 274		
		COMBO450 N=7	COMBO450 N=192	COMBO450 N=75
	POBLACIÓN COMBO450 ISP N=372			

COMBO450: encorafenib 450 mg QD en combinación con binimetinib 45 mg

En la fecha de corte de datos (22 de febrero de 2023) 29 pacientes (29,6%) continuaron recibiendo tratamiento. La razón más frecuente de discontinuación del tratamiento de estudio fue la progresión de la enfermedad (PE) (41,9%)

En la población COMBO 450 ISP la duración media de la exposición al tratamiento del estudio fue 11,04 meses, mientras que en la población CPNM la mediana de exposición al tratamiento fue de 9,5 meses, con una exposición menor para los pacientes previamente tratados en comparación con los pacientes naïve (5,4 meses vs 15,1 meses, respectivamente).

Los eventos adversos (EA) totales más comunes en los pacientes tratados con esta combinación COMBO 450 ISP incluyen náuseas (46%), diarrea (41.7%), fatiga (34.7%), vómitos (31.2%) y artralgia (25,5%). Otros eventos notables son el

aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (23.9%) y anemia (22.3%). Además, los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes fueron el aumento de creatina fosfoquinasa (5.1%), anemia (7%), y diarrea (3.8%).

Los EA asociados al tratamiento se produjeron en el 98,1% de los participantes en el COMBO 450 ISP, con un 48,9% de acontecimientos de grado ≥ 3 . Los más frecuentes fueron fatiga (48,1%), náuseas (46,0%), diarrea (41,7%), vómitos (31,2%), dolor abdominal (28,5%), miopatía/trastorno muscular (26,1%) y artralgia (25,8%).

En la población COMBO 450 ISP (N=372):

Los EA provocaron la muerte durante el tratamiento en 8 (2,2%) de los participantes. Estos EA fueron infarto de miocardio (población de CPNM), hemorragia intracraneal (población de CPNM), hemorragia cerebral (población de melanoma), síndrome de disfunción multiorgánica (población de melanoma), muerte (2 eventos, población de melanoma), eutanasia (población de melanoma) y suicidio (población de melanoma).

Los EA graves (SAEs, por sus siglas en inglés) más frecuentes ($\geq 2\%$ de los participantes) fueron neumonía y anemia (2,2% cada uno).

Los EA notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de todo el tratamiento del estudio ($\geq 1\%$ de los de los participantes) por PT (*preferred term*) fueron aumento de ALT y AST (1,3% cada uno), y aumento de creatinina en sangre (1,1%).

Los EA más frecuentes que dieron lugar a la modificación de la dosis de todos los tratamientos del estudio ($\geq 5\%$ de incidencia) por PT fueron náuseas (9,7%), diarrea (8,1%), vómitos (7,0%), aumento de ALT (5,6%) y disminución de la fracción de eyección (5,1%).

Los EA más frecuentes que requirieron tratamiento adicional ($\geq 10\%$ de incidencia) por PT fueron náuseas (26,6%), diarrea (16,9%), estreñimiento (14,2%) y anemia (11,3%).

En la subpoblación CPNM:

Hubo 2 (2,0%) fallecimientos en los 30 días siguientes a la última administración del tratamiento del estudio que se debieron a acontecimientos adversos (infarto de miocardio considerado no relacionado por el investigador y hemorragia intracraneal considerada relacionada con el tratamiento del estudio por el investigador).

Los EA graves notificados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$ de los participantes) fueron progresión de la enfermedad (6,1%) progresión de la neoplasia y colitis (4,1% cada una), anemia y disnea (3,1% cada una), neumonía, derrame pleural, edema periférico, infarto de miocardio, hemotórax, infección relacionada con dispositivos y fibrilación auricular (2% cada uno).

Los EA notificados con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de todos los tratamientos del estudio ($\geq 2\%$ de participantes) fueron diarrea, náuseas, vómitos, mialgia y disminución de la fracción de eyección (2,0% cada uno).

Los EA más frecuentes que dieron lugar a la modificación de la dosis de todos los tratamientos del estudio ($\geq 5\%$ de incidencia) por PT fueron por PT fueron diarrea (18,4 %), náuseas (16,3 %), vómitos (9,2 %), fatiga, anemia y AST aumentaron (7,1% cada una) y ALT aumentó (6,1%).

El porcentaje de participantes con EA que requirieron tratamiento adicional fue del 93,9% (45,9% debido a EA de grado ≥ 3) fueron, dentro de los más frecuentes, náuseas (42,9%), diarrea (24,5%), estreñimiento (17,3%), anemia (16,3%), vómitos (15,3%), dolor de espalda (14,3%) y prurito. espalda (14,3%) y prurito (10,2%).

Las principales diferencias entre las poblaciones de CPNM y melanoma fueron:

Los EA fueron náuseas (58,2% frente a 41,6%), anemia (32,7% frente a 18,6%), aumento de la lipasa (15,3% frente a 5,1%), hiponatremia (12,2% frente a 1,1%), tos productiva (11,2% frente a 1,1%) y COVID19 (10,2% frente a ninguno), se notificaron con mayor incidencia en la población de CPNM que en la de melanoma.

Los EA de artralgia (15,3% frente a 29,2%), cefalea (10,2% frente a 20,8%), aumento de CK en sangre (15,3% frente a 27,0%) y aumento de GGT (2,0% frente a 14,6%) se notificaron con mayor incidencia (diferencia absoluta $\geq 10\%$) en la población de melanoma que en la de CPNM.

Los eventos adversos de especial interés (AESI) se analizaron en la población de CPNM para determinar si algún acontecimiento adverso que aún no se hubiera notificado como EA debía evaluarse como posible EA. La lista de AESI se mantuvo sin cambios en comparación con la población de melanoma de la autorización de comercialización inicial de encorafenib y binimetinib. Entre los AESI destacan rash (25,5% en CPNM), anomalías en la función hepática (19,4%, siendo un 10,2% de grado ≥ 3), miopatía (18,4%), hemorragia (15,3%), taquicardia (10,2%) e infecciones cutáneas (8,2%). Las específicas para encorafenib más frecuentes: carcinoma cutáneo de células escamosas y síndrome palmar-plantar eritrodisestesia. Para binimetinib: oclusión venosa retiniana o edema periférico.

Discusión

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tumores que más alteraciones oncogénicas presenta (*BRAF*, *EGFR*, *ALK*, *ERBB2*...), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos. La mutación *BRAF* V600E se produce en el 1-2% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón; es la más común de las mutaciones puntuales de *BRAF* cuando se consideran todos los tipos de tumor. Los pacientes con mutaciones *BRAF* V600E suelen ser fumadores o ex fumadores (NCCN 2022)(29)(30).

Encorafenib en combinación con binimetinib ha obtenido una autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de cáncer de pulmón (CPNM) avanzado con mutación *BRAF* V600E basado en los resultados del *PHAROS (ARRAY-818-202)* un ensayo abierto, fase II, multicéntrico y de un solo brazo.

Los pacientes debían presentar CPNM metastásico confirmado histológicamente con una mutación *BRAF* V600E, un estado funcional ECOG de 0 o 1 y una enfermedad medible. Se incluyeron un total de 98 pacientes que fueron tratados con encorafenib 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día. De los pacientes incluidos, 59 (60,2%) no habían recibido tratamiento previo. La mediana de edad de los pacientes fue de 69,5 años (47-86), el 53,1% eran mujeres, el 88% eran de etnia caucásica y el 29,6% nunca había fumado. El 74% tenía un estado funcional ECOG inicial de 1 (el 67,8% de los participantes tenía un PS inicial de 1 en la población sin tratamiento previo y el 82,1% en la población tratada previamente) y el 96,9% presentaba adenocarcinoma.

En el momento del análisis primario, la TRG evaluada por RRI como variable primaria en la población sin tratamiento previo fue del 74,6% (IC 95%: 61,6-85,0), incluidos 9 RC (15,3%) y 35 RP (59,3%). La TRG por RRI en la población previamente tratada fue del 46,2% (IC 95%: 30,1-62,8), incluidas 4 RC (10,3%) y 14 RP (35,9%). Se observó una TRG respuesta del 58,3% en el subgrupo de pacientes tratados previamente con inmunoterapia (n=24) frente al 26,7% de los que no la recibieron (n=15). No se realizó un análisis formal de las diferencias observadas entre subgrupos (28).

De los resultados actualizados con un seguimiento adicional de 10 meses, la TRG evaluada por RRI fue del 75% (IC 95%: 62-85) en la población sin tratamiento previo. La TRG por RRI en la población previamente tratada fue del 46,0% (IC 95%: 30,0-63,0).

Las aseveraciones sobre la eficacia de encorafenib/binimetinib se basan en un único estudio pivotal de fase 2 abierto y no controlado. La naturaleza exploratoria del estudio, las modificaciones en el protocolo (criterios para pacientes con insuficiencia hepática moderada, tamaño de la muestra para dividir los pacientes en subgrupos...) y la falta de pruebas de hipótesis confirmatorias, son fuentes importantes de incertidumbre en la interpretación de los resultados, sin embargo, la magnitud de la TRG observada es suficiente para considerar que existen pruebas de actividad antitumoral.

Las variables "tiempo hasta acontecimiento", como la SG o la SLP, no pueden contextualizarse en ensayos no controlados y el efecto del fármaco no puede aislarse, al no existir grupo control no es posible definir la relevancia y magnitud de las variables

No se han identificado nuevas RAM tras la revisión de los EA individuales en las poblaciones de CPNM y Combo 450 ISP y la revisión de los EA no notificados previamente como reacciones adversas en la población de CPNM. No obstante, se produjo un aumento del 2,2% de la frecuencia de RAM "artralgia", sin embargo, este aumento no tiene ningún impacto en la categoría de frecuencia (muy común). Todos los demás cambios dieron lugar a variaciones de frecuencia <1% y no provocaron ningún cambio en la categoría de frecuencia. Las diferencias en los periodos de tiempo en los que se realizaron los estudios incluidos en el COMBO 450 ISP (antes y durante la pandemia COVID 19) y las diferencias en el seguimiento de las pruebas de laboratorio pueden explicar las diferencias entre las frecuencias de algunos EAs en las poblaciones de CPNM y melanoma.

Actualmente se están llevando a cabo dos estudios de fase II con encorafenib/binimetinib en pacientes con CPNM con mutación BRAF V600E. El estudio *IFCT-1904* en Francia planea incluir a 119 pacientes y está previsto que su informe final sea publicado para el segundo trimestre de 2026, mientras que el estudio *OCEAN II* en China espera reclutar a 55 pacientes y emitir su informe final en el cuarto trimestre de 2025. Ambos ensayos permanecen en curso y aún no han concluido.

Las guías clínicas más actuales recomiendan dabrafenib/trametinib como opción terapéutica de primera línea (III A-MCBS 2) y encorafenib/binimetinib como opción terapéutica de primera línea (III A-MCBS 3) con un mayor nivel de beneficio clínico según la escala MCBS (23)(24). La monoterapia con dabrafenib o vemurefenib también es una opción para pacientes que no toleren el tratamiento con las combinaciones anteriores. Otras opciones de terapia de primera línea incluyen regímenes de terapia sistémica (p. ej., carboplatino/[pemetrexed o paclitaxel]) como quimioterapia con o sin inmunoterapia), aunque estos regímenes también pueden usarse como opciones de terapia subsecuente para pacientes cuya enfermedad haya progresado después de recibir una terapia de primera línea que incluyera un inhibidor de BRAF. Los resultados de estudios retrospectivos indican que los pacientes con CPNM avanzado y mutaciones en BRAF también pueden beneficiarse de los inhibidores de PD-1/PD-L1. Por lo tanto, se puede considerar el tratamiento de primera línea con un régimen basado en ICI, especialmente para aquellos con una carga mínima de la enfermedad y/o niveles altos de PD-L1.

En un ensayo con vemurafenib (*VE-BASKET*), se incluyeron pacientes con diversos tumores no melanoma con mutación BRAF V600 positiva en seis cohortes de cáncer preespecificadas, incluida una cohorte de CPNM con 20 pacientes (31). La mediana de edad fue 61 años (48-83), el 80% presentaba un ECOG de 0 o 1. En total, un paciente no había recibido tratamiento y el 50% y el 45% de los pacientes habían recibido una o dos o más líneas de tratamiento antes de la inclusión en el estudio, respectivamente. Se evaluó la respuesta de un total de 19 pacientes con CPNM. La TRG, la SLPm y la SGm fueron del 42%, 7,3 meses y aún no se han alcanzado, respectivamente.

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600. El estudio *BRF113928* es un estudio de fase II, multicéntrico, no aleatorizado y abierto, con tres cohortes de pacientes. La primera cohorte recibió monoterapia con dabrafenib, participaron 84 pacientes, de los cuales 78 habían recibido tratamiento sistémico previo para la metástasis. La segunda cohorte fue de tratamiento con la combinación de dabrafenib y trametinib y participaron 59 pacientes, de los cuales 57 habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento sistémico previo para sus metástasis y 2 no habían recibido tratamiento sistémico previo. La tercera cohorte fue de tratamiento en combinación de dabrafenib y trametinib y participaron 34 pacientes inicialmente (posteriormente se añadieron dos pacientes procedentes de la cohorte B, n=36), todos recibiendo la medicación del estudio como tratamiento en primera línea para la enfermedad metastásica. La mayoría de los pacientes tenían un buen estado general (ECOG de 0 a 1, 94%) y presentan una histología no escamosa. Para la cohorte de pacientes pretratados (segunda cohorte) y la cohorte de pacientes en primera línea (tercera cohorte), la TRG (IC del 95 %) fue del 68,4 % (54,8-80,1) y del 63,9 % (46,2-79,2), la SLP media (IC del 95 %) fue de 10,2 (6,9-16,7) y de 10,8 (7,0-14,5) meses, respectivamente. Estos resultados fueron consistentes con la evaluación realizada por un comité independiente y demostraron una eficacia superior del tratamiento combinado en comparación con la monoterapia.

Los EA más frecuentes (de cualquier grado), independientemente de la relación con el tratamiento del estudio en más del 30 % de los pacientes, fueron pirexia (56 %), náuseas (51 %), vómitos (41 %), piel seca (39 %), edema periférico (38 %), diarrea (37 %), disminución del apetito (33 %) y tos (31 %). Los EA más frecuentes de grado mayor o igual a 3 (en >5% de pacientes) fueron hipertensión, hiponatremia, neutropenia, pirexia, disnea, anemia y aumento de la alanina aminotransferasa. Un análisis actualizado informó de que los pacientes que recibieron dabrafenib/trametinib tuvieron una mediana de SG en los pacientes pretratados del 18,2% (IC 95%, 14,3-29,6) y en los pacientes en primera línea de 17,3 meses (IC del 95%, 12,3-40,2). Después de 5 años, la tasa de SG para los pacientes en primera línea fue del 22% (32)(33).

La variable principal TRG de la combinación encorafenib/binimetinib (por RRI e investigador) que se ha utilizado como indicador de la eficacia clínica, indica que en la subpoblación no tratada previamente (naïve), los resultados muestran una actividad clínica comparable y similar al tratamiento estándar con dabrafenib/trametinib, aunque la duración de la respuesta aún es inmadura. En la subpoblación previamente tratada, aunque el tamaño del efecto es menor en comparación con la cohorte no tratada previamente y con el estudio dabrafenib/trametinib *BRF113928*, el efecto sigue siendo suficiente para sustentar la actividad clínica (25).

Con el fin de evaluar la eficacia y seguridad relativas de encorafenib/binimetinib frente a dabrafenib/trametinib en primera línea, se realizó una comparación indirecta ajustada por emparejamiento (MAIC) no anclada utilizando datos a nivel de paciente de *PHAROS* (corte de julio de 2023) y datos agregados del ensayo dabrafenib/trametinib *BRF113928* (*NCT01336634*) con un seguimiento mínimo de 5 años (34). En el MAIC, los pacientes de *PHAROS* se emparejaron con las características basales del ensayo dabrafenib/trametinib en cuanto a estado funcional ECOG, tabaquismo, edad, sexo, raza, histología y presencia de metástasis cerebrales. Se ajustaron modelos de regresión logística y de Hazard proporcional ponderado de Cox para estimar la eficacia relativa de encorafenib/binimetinib frente a dabrafenib/trametinib para la SLP (evaluado mediante RRI), la supervivencia global (SG), la TRG (por RRI) y los eventos adversos. Tras el emparejamiento, la comparación indirecta ajustada mostró que encorafenib/binimetinib era numéricamente superior a dabrafenib/trametinib en cuanto a TRG. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la tasa de EA graves con encorafenib/binimetinib (OR=0,34 [0,14; 0,81]). No obstante, al tratarse de un MAIC estos resultados se deben interpretar con cautela.

Conclusión

Encorafenib en combinación con binimetinib ha obtenido una autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos de cáncer de pulmón (CPNM) avanzado con mutación BRAF V600 basado en los resultados del estudio *PHAROS* (*ARRAY-818-202*).

La variable principal TRG (confirmada por RRI) fue del 63,3% en la población global de *PHAROS*. El tratamiento con la combinación muestra diferencias entre los subgrupos (naïve y previamente tratados) una TRG del 74,6% (pacientes naïve, n=59) frente al 46,3% (pacientes tratados previamente, n=39) respectivamente. La DR fue de 40,0 meses (IC 95%, 23,1-NE) en los pacientes naïve y de 16,7 meses (IC 95%, 7,4-NE) en pacientes previamente tratados.

Con respecto a la seguridad los EA notificados con más frecuencia fueron: fatiga (48,1%), náuseas (46,0%), diarrea (41,7%), vómitos (31,2%), dolor abdominal (28,5%), miopatía/trastorno muscular (26,1%) y artralgia (25,8%).

Actualmente no se dispone de ninguna comparación directa entre dabrafenib/trametinib y la combinación encorafenib/binimetinib que pueda demostrar con resultados sólidos las diferencias en los resultados de eficacia de ambos tratamientos. Por lo tanto, se posiciona como una opción de tratamiento para pacientes CPNM avanzado con mutación BRAF V600.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorio titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECp), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Encorafenib + binimetinib (26)(27)	Dabrafenib + trametinib (35)(36)
Presentación	Encorafenib 75 mg cápsulas duras Binimetinib 15/45 mg en comprimidos recubiertos con película	Dabrafenib 75 mg o 50 mg cápsulas duras Trametinib 0,5 mg o 2 mg comprimidos recubiertos con película
Posología	Encorafenib 450 mg (seis cápsulas al día de 75 mg) una vez al día Binimetinib 45 mg (tres comprimidos de 15 mg o un comprimido de 45 mg) dos veces al día con una diferencia de 12 horas entre tomas, lo que corresponde con 90 mg totales al día	Dabrafenib, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg). Trametinib, cuando se utiliza en combinación con dabrafenib, es de 2 mg una vez al día.
Indicación aprobada en FT o no	Encorafenib en combinación con binimetinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600E	Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600E
Efectos adversos	Muy frecuentes: Anemia, neuropatía periférica, mareos, artralgia, transaminasas elevadas, cefalea, hemorragia, diarrea, náuseas, vómitos, hiperqueratosis, prurito Frecuentes: Carcinoma de células escamosas de la piel, hipersensibilidad, colitis, uveítis, fallo renal, lipasa elevada	Muy frecuentes: Tos, diarrea, vómitos, náuseas, erupciones, prurito, fatiga, edema periférico, pirexia, AST elevada Frecuentes: ALT elevada, síndrome eritrodisestesia palmoplantar, estomatitis, trastornos cardiacos, visión borrosa, anemia, deshidratación e infecciones, disnea, alopecia
Conveniencia*	El tratamiento con encorafenib en combinación con binimetinib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. No se recomienda/requiere un ajuste de la dosis para sujetos con insuficiencia renal leve o moderada basándose en el análisis FC poblacional y en la seguridad y tolerabilidad. No se ha establecido una dosis recomendada para sujetos con insuficiencia renal grave. Encorafenib debe utilizarse con precaución en estos participantes. No se recomienda encorafenib en participantes con insuficiencia hepática moderada o grave (ni a binimetinib, por extensión)	El tratamiento con dabrafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos Los pacientes > 65 años presentaron una mayor probabilidad de sufrir EA que conducían a interrupción del tratamiento o reducción de dosis No se requieren ajustes de dosis de dabrafenib en combinación con trametinib para pacientes con insuficiencia renal leve/moderada o hepática leve. Sin embargo, se debe tener precaución en casos graves de insuficiencia renal o hepática, ya que no hay suficientes datos clínicos

	No se recomienda/requiere ajuste de dosis con el COMBO 450 ISP para participantes de > 65 años.	
--	---	--

Tabla A2. Resultados del estudio principal.

Resultados del principal estudio <i>PHAROS</i> (25)		
	Cohorte pacientes no tratados previamente, naïve (n= 59)	Cohorte de pacientes previamente tratados (n= 39)
Tasa de respuesta global (TRG) (por RRI) (95% intervalo de confianza [IC])	74,6% (61,6-85,0)	46,2% (30,1- 62,8)
Duración de la respuesta (DR) (IC 95%)	40,0 meses (23,1 meses – NE)	16,7 meses (7,4 - NE)
Supervivencia libre de progresión (SLP) (IC 95%)	24,9 meses (15,7 meses – 44,0)	9,3 meses (6,2 meses – 24,8)
Mediana de Supervivencia global (SG) (IC 95%)	NE (26,7 meses - NE)	30,3 meses (14,1 meses - NE)

* Todos los pacientes recibieron la combinación establecida en Ficha Técnica

Referencias

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. 2022.
2. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021;157:308–47.
3. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2024. 2024.
4. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol* 2022. 2022;29:1828–39.
5. Review SCS. Median Age of Cancer Patients at Diagnosis, 2006-2010 By Primary Cancer Site, Race and Sex [Internet]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/topic_med_age.pdf
6. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(August 2014):iii27–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu199>
7. Yano, T., Haro, A., Shikada Y et al. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2011;287–293. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-010-0160-8#citeas>
8. Wolf AMD, Oeffinger KC, Shih TY, Walter LC, Church TR, Fontham ETH, et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):50–81.
9. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015;10(9):1243–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
10. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version [Internet]. Available from: https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#section_2.1
11. Griffin R, Ramirez RA. Molecular targets in non-small cell lung cancer. *Ochsner J*. 2017;17(4):388–92.
12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51.
13. Plancharad D, Johnson BE. BRAF adds an additional piece of the puzzle to precision oncology-based treatment strategies in lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(7):796–7.
14. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, Peters S. BRAF alterations as therapeutic targets in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2015;10(10):1396–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000644>
15. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Rev Esp Patol* [Internet]. 2023;56(2):97–112. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.patol.2023.02.002>
16. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol* [Internet]. 2023;34(4):358–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>
17. American Cancer Society. Acerca del cáncer de pulmón. *Am Cancer Soc* [Internet]. :1–14. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9436.00.pdf>
18. American Cancer Society. Medicamentos de terapia dirigida para el cáncer de pulmón no microcítico [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/tratamiento-no-microcitico/terapias-dirigidas.html>
19. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):340–50.
20. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2022;20(5):497–530.
21. Plancharad D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(January):iv192–237. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>



22. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(1):3–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
23. ESMO. Management of Advanced and Metastatic Disease (after Positive Findings on Molecular Tests) BRAFF V600 mutation [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/management-of-advanced-and-metastatic-disease-after-positive-findings-on-molecular-tests/bra>
24. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2024;22(4):249–74.
25. EMA. EPAR. Mektovi-Braftovi. (binimetibin-encorafenib) [Internet]. Vol. 31. 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/mektovi-h-c-4579-ws-2538-epar-assessment-report-variation_en.pdf
26. AEMPS. Ficha técnica de Mektovi (binimetinib). Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
27. AEMPS. Ficha Técnica de Braktovi (encorafenib). Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/all-authorized-presentations/braftovi-all-authorized-presentations_es.pdf
28. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients with BRAF V600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(21):3700–11.
29. Planchard D, Smit PEF, Groen PHJM, Mazieres PJ, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204517306794?via%3Dihub>
30. David Planchard, Benjamin Besse, Tae Min Kim, Elisabeth A. Quoix, Pierre Jean Souquet, Julien Mazieres FB. Updated survival of patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who received dabrafenib (D) or D + trametinib (T) in the phase II BRF113928 study. *Am Soc Clin Oncol J* [Internet]. 2018; Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9075
31. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726–36.
32. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2022;17(1):103–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.08.011>
33. EMA. EPAR Dabrafenib y trametinib. 2017;44(February). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-0996-epar-assessment-report-variation_en.pdf
34. Planchard D, Mazières J, Grouin JM, Le Reun C, Luttenauer H, Boussahoua M MB. Encorafenib Plus Binimetinib Versus Dabrafenib Plus Trametinib in First-Line for Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring BRAF V600E Mutation: Matching Adjusted Indirect Comparison of Pharos and BRF113928 [Internet]. Available from: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/isporposter-itcco26143695-pdf.pdf?sfvrsn=25374878_0
35. AEMPS. Ficha técnica de Tafinlar (dabrafenib). Agencia Eur Medicam. 2014;1–33.
36. AEMPS. Ficha técnica Mekinist (trametinib). Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_en.pdf

