INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-481/V1/15102026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dabrafenib (Tafinlar®) en combinación con trametinib (Mekinist®) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E, refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI, por sus siglas en inglés), que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 2
3.- Discusión 2
4.- Conclusión 8
5.- Grupo de expertos 9
6.- Referencias 10

1.- Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es el tipo más frecuente de cáncer de tiroides, ya que supone más del 90 % de los casos. Deriva de las células foliculares del tiroides y agrupa al carcinoma papilar, al folicular y al oncocítico (1). A escala mundial se registraron más de 800.000 casos nuevos de cáncer de tiroides en 2022, lo que lo situó como el séptimo tumor en incidencia (1). No se dispone de cifras precisas de incidencia y prevalencia del CDT refractario al yodo radiactivo en Europa y en España; la literatura sitúa su incidencia en torno a 4 a 5 casos nuevos por millón de habitantes y año (2).

La mutación BRAF V600E es la alteración molecular más frecuente del cáncer de tiroides y se identifica con frecuencia en el CDT refractario a yodo radiactivo. Aparece aproximadamente en el 40 a 45 % de los carcinomas papilares, que constituyen el subtipo de CDT más asociado a esta mutación, y es rara en el carcinoma folicular, donde se detecta en torno al 1 % de los casos (1); no se dispone, sin embargo, de estimaciones precisas y consistentes de su frecuencia en la población específicamente refractaria al yodo radiactivo. La mutación BRAF V600E activa de forma constitutiva la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), lo que se asocia a mayor agresividad tumoral y peor pronóstico, y favorece la pérdida de expresión de los genes implicados en el metabolismo del yodo, con la consiguiente refractariedad al yodo radiactivo (1).

El CDT se trata habitualmente con cirugía y, en función del riesgo de recurrencia, con yodo radiactivo. La mayoría de los pacientes se cura con esta estrategia y presenta un pronóstico favorable; incluso uno de cada tres pacientes con metástasis a distancia se cura con yodo radiactivo y mantiene una esperanza de vida prácticamente normal (1,3). Sin embargo, alrededor del 10 a 15 % de los cánceres de tiroides terminan siendo refractarios al yodo radiactivo y, en los pacientes con enfermedad metastásica, hasta dos tercios desarrollan refractariedad durante su evolución (1). La refractariedad al yodo radiactivo se asocia a un peor pronóstico, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica, con una supervivencia a 10 años desde la detección de las metástasis en torno al 10 % y una supervivencia media estimada de 3 a 5 años (1,2).

El objetivo del tratamiento en la enfermedad localmente avanzada o metastásica refractaria al yodo radiactivo es prolongar la supervivencia global, controlar la progresión, retrasar el deterioro clínico y preservar la calidad de vida, en un contexto de enfermedad incurable. El tratamiento sistémico suele iniciarse ante enfermedad progresiva, habitualmente sintomática, cuando el tratamiento local mediante cirugía o radioterapia ya no es viable (1,3).

El tratamiento sistémico actual del CDT refractario al yodo radiactivo se basa en inhibidores multidiana de tirosina quinasa dirigidos principalmente frente al receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). En primera línea se dispone de sorafenib, autorizado en la Unión Europea en mayo de 2014 (4), y de lenvatinib, autorizado en mayo de 2015 (5); para ninguno de los dos se ha establecido beneficio en supervivencia global (1). En segunda línea, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa, está autorizado cabozantinib en la Unión Europea, desde abril de 2022, para el CDT localmente avanzado o metastásico, refractario o no elegible a yodo radiactivo, que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa (1,6). Para subtipos moleculares concretos existen el selpercatinib, en tumores con fusión de RET, y el larotrectinib y el entrectinib, en tumores con fusiones de NTRK; estas alteraciones son poco frecuentes y no suelen coexistir con la mutación BRAF V600E (1). Antes de esta autorización no existía en la Unión Europea ninguna terapia dirigida selectivamente frente al driver BRAF V600E para el CDT, y las opciones para los pacientes que progresan a la terapia con inhibidores de tirosina quinasa siguen siendo limitadas (1). Tras la progresión a lenvatinib o sorafenib, cabozantinib constituye el comparador autorizado clínicamente más relevante en esta misma línea de tratamiento; el empleo secuencial del otro inhibidor multidiana de primera línea dependerá del tratamiento previo, la tolerancia y la disponibilidad, y el mejor tratamiento de soporte es la opción cuando se han agotado o no se toleran las terapias dirigidas (1).

2.- Datos sobre la autorización

Con base en el Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 30/04/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de Tafinlar® (dabrafenib) en combinación con Mekinist® (trametinib) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E, refractario o no elegible a yodo radiactivo (RAI, por sus siglas en inglés), que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de los medicamentos Tafinlar® en combinación con Mekinist® publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (1,7,8).

3.- Discusión

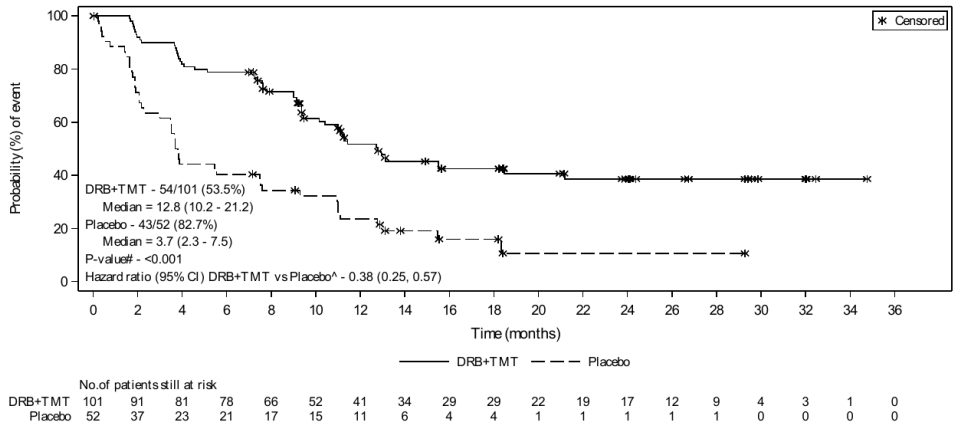
La solicitud se basa en un único estudio pivotal, el estudio J12301 (CDRB436J12301; NCT04940052), un ensayo de fase III, global, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (1,9). Incluyó pacientes adultos con CDT

localmente avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E confirmada de forma centralizada mediante un diagnóstico in vitro con marcado CE (test Roche cobas 4800), refractario al yodo radiactivo y con progresión tras una o dos líneas previas de terapia dirigida frente a VEGFR. Se excluyeron los pacientes con tumores portadores de fusión de RET, los tratados previamente con un inhibidor de BRAF o de MEK y aquellos con antecedente o riesgo de oclusión de la vena retiniana o de retinopatía serosa central. Se aleatorizaron 153 pacientes en proporción 2:1 a recibir dabrafenib 150 mg dos veces al día más trametinib 2 mg una vez al día (101 pacientes) o placebo (52 pacientes), con estratificación por tratamiento previo con lenvatinib y por número de líneas previas dirigidas a VEGFR. Se permitió el cruce de los pacientes del brazo placebo a la combinación abierta tras la progresión confirmada por el comité independiente de revisión ciega (BIRC). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el BIRC según los criterios RECIST 1.1, y las variables secundarias clave, sometidas a una estrategia de contraste jerárquico, fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la supervivencia global (SG) (1).

La población incluida fue mayoritariamente asiática (85,6 %), con histología papilar en el 100 % de los casos, una mediana de edad de 64 años, estado funcional ECOG 0 en torno al 50 % y enfermedad predominantemente metastásica. El 31,4 % había recibido lenvatinib previo y el 22,2 % había recibido dos líneas previas dirigidas a VEGFR. El estudio se realizó en 42 centros de 11 países, sin incluir ningún paciente de la Unión Europea y con solo 22 pacientes no asiáticos (1). Al haberse incluido pacientes que habían progresado tras una o dos líneas previas dirigidas a VEGFR, la combinación se posiciona a partir de la segunda línea de tratamiento, e incluso en tercera línea, solapándose en parte con el espacio terapéutico de cabozantinib (1).

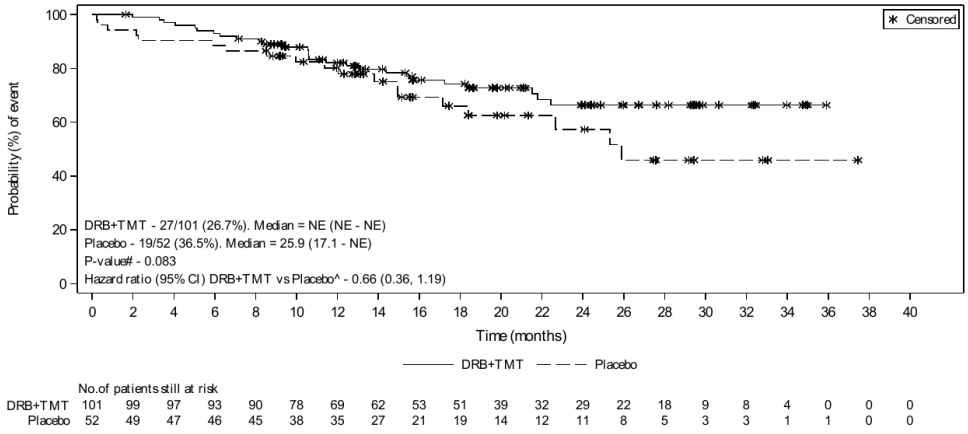
En el análisis con fecha de corte de 22 de enero de 2025, la combinación de dabrafenib y trametinib mostró una mediana de SLP de 12,8 meses (IC95 % 10,2 a 21,2) frente a 3,7 meses (IC95 % 2,3 a 7,5) con placebo, lo que supone una diferencia absoluta de 9,1 meses, con un cociente de riesgos (HR) de 0,38 (IC95 % 0,25 a 0,57; $p < 0,001$). La TRG fue del 57,4 % (IC95 % 47,2 a 67,2) con la combinación frente al 3,8 % (IC95 % 0,5 a 13,2) con placebo ($p < 0,001$), con una diferencia estratificada de 53,4 puntos porcentuales (IC95 % 42,3 a 64,5) y una razón de momios (odds ratio) estratificada de 29,9 (IC95 % 7,0 a 127,4), e incluyó un 5,9 % de respuestas completas y un 51,5 % de respuestas parciales. La tasa de control de enfermedad fue del 88,1 % (IC95 % 80,2 a 93,7) frente al 63,5 % (IC95 % 49,0 a 76,4) con placebo (1). Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de la respuesta no alcanzada y una proporción estimada de respuesta mantenida a 12 meses del 61,6 %. En el análisis intermedio de SG, con una madurez de datos de solo el 30 %, se registraron 27 muertes (26,7 %) con la combinación y 19 (36,5 %) con placebo; la mediana de SG no fue estimable con la combinación frente a 25,9 meses con placebo, con un HR de 0,658 (IC95 % 0,362 a 1,194; $p = 0,083$), sin alcanzar significación estadística. El análisis ajustado por el cruce mediante un modelo de tiempo de fallo estructural con preservación del rango ofreció un HR de 0,512 (IC95 % 0,197 a 1,328); aunque tampoco alcanza significación estadística, la amplitud de su intervalo de confianza está condicionada por el reducido número de eventos, el seguimiento corto y el elevado porcentaje de cruce (57,7 %), por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela; los datos preliminares no muestran un efecto perjudicial y la magnitud del efecto sobre la supervivencia global deberá confirmarse en el análisis final. Los resultados notificados por el paciente, evaluados mediante determinados ítems del PRO-CTCAE, que recogen la gravedad de los síntomas y las toxicidades comunicadas por el paciente, y mediante la escala visual analógica del EQ-5D-5L, que recoge el estado de salud autopercibido, no sugieren un deterioro relevante frente a placebo, si bien su interpretación está limitada por el tamaño muestral, la duración del seguimiento, los datos faltantes y el efecto del cruce (1). Las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la supervivencia global (SG) se muestran en las Figuras 1 y 2.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión (BIRC, RECIST 1.1). Reproducida del informe de evaluación de la EMA, Figura 3 (1).



One-sided p-value obtained from log-rank test stratified based on the randomisation stratification factors: VEGFR targeted therapy (1 vs 2) and lenvatinib treatment (Yes vs No).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global (análisis intermedio). Reproducida del informe de evaluación de la EMA, Figura 4 (1).



NE=Not Estimable.

#One-sided p-value obtained from log-rank test stratified based on the randomisation stratification factors: VEGFR targeted therapy (1 vs. 2) and lenvatinib treatment (Yes vs. No).

^Hazard ratio obtained from Cox PH model stratified based on the randomisation stratification factors: VEGFR targeted therapy (1 vs 2) and lenvatinib treatment (Yes vs No).

El beneficio clínico se sustenta en un diseño aleatorizado y doble ciego frente a placebo, en una población seleccionada por biomarcador y con características de enfermedad avanzada, si bien con limitaciones relevantes de representatividad externa, dada la ausencia de pacientes europeos, el predominio asiático y la inclusión exclusiva de carcinoma papilar. El desarrollo presenta, no obstante, limitaciones e incertidumbres que conviene contextualizar. El comparador del ensayo fue placebo, opción que el CHMP consideró aceptable porque cabozantinib, aunque autorizado poco antes del inicio del estudio, no estaba disponible en muchos de los países participantes, y porque se permitió el cruce a tratamiento activo tras la progresión. La supervivencia global es inmadura y no estadísticamente significativa, y su interpretación está condicionada por un porcentaje de cruce elevado, del 57,7 %, desde placebo a la combinación; los datos preliminares no muestran un efecto perjudicial, y el análisis final de supervivencia global se aportará tras la

autorización como compromiso post-comercialización, con un informe final previsto para 2028. El estimando primario no se ajusta plenamente a la guía de la EMA, que prefiere la estrategia de treatment policy para el evento intercurrente de inicio de una nueva terapia antineoplásica, si bien el análisis suplementario preespecificado fue concordante con el principal. La población fue casi exclusivamente asiática y sin pacientes de la Unión Europea, con histología papilar en todos los casos y sin datos en carcinoma folicular con mutación BRAF V600E, circunstancia que se hace constar de forma explícita en la sección 5.1 de la Ficha Técnica (1,7). Además, la evidencia directa procede de pacientes con enfermedad refractaria al yodo radiactivo, por lo que la aplicabilidad a los pacientes no elegibles a yodo radiactivo recogidos en la indicación deriva de la extrapolación regulatoria de esta (1). El CHMP consideró, pese a estas limitaciones, que los resultados son aplicables a la población europea, apoyándose en la ausencia de un perfil diferencial de farmacocinética, eficacia o seguridad entre pacientes asiáticos y no asiáticos y en un análisis post-hoc de la población no asiática (22 pacientes) que mostró resultados comparables a los de la población global. No se dispone de una puntuación en una escala validada de beneficio clínico, como la ESMO-MCBS, específica para esta indicación. Considerando la magnitud del beneficio en SLP y la elevada tasa de respuestas duraderas en una población de línea avanzada, la combinación contribuye a cubrir parcialmente una necesidad médica no completamente satisfecha, al constituir la primera opción autorizada en la Unión Europea dirigida específicamente a la vía BRAF/MEK en pacientes con mutación BRAF V600E para esta indicación, en un contexto de opciones limitadas tras los inhibidores de tirosina quinasa (1).

En cuanto a la seguridad, el perfil observado en el estudio J12301 fue coherente con el ya conocido de la combinación de dabrafenib y trametinib en sus indicaciones previas. La práctica totalidad de los pacientes presentó algún acontecimiento adverso (98,0 % con la combinación frente a 90,4 % con placebo), con una mayor frecuencia de acontecimientos de grado igual o superior a 3 (54,5 % frente a 26,9 %), de acontecimientos adversos graves (42,6 % frente a 25,0 %) y de modificaciones de dosis. Los ajustes de dosis (reducción o interrupción) fueron frecuentes con la combinación y afectaron al 78,2 % de los pacientes para dabrafenib y al 79,2 % para trametinib. Los acontecimientos adversos graves con desenlace mortal se notificaron en el 7,9 % de los pacientes con la combinación y en el 3,8 % con placebo, de los que solo uno, un accidente cerebrovascular en el grupo de dabrafenib y trametinib, se consideró relacionado con el tratamiento, si bien el CHMP hizo constar que la causa última del fallecimiento no pudo establecerse y que concurrían factores de confusión. Los acontecimientos adversos más frecuentes con la combinación fueron pirexia, anemia, infección urinaria, hiperglucemia, descenso del recuento de neutrófilos, exantema y descenso del recuento de leucocitos. Entre los acontecimientos de grado igual o superior a 3 con incidencia superior al 5 % destacaron la neumonía y el aumento de lipasa. Como acontecimientos de especial interés se identificaron, entre otros, pirexia, toxicidad cutánea, neutropenia, hiperglucemia, eventos hemorrágicos, trastornos hepáticos, pancreatitis y eventos oculares y cardíacos. El plan de gestión de riesgos recoge como riesgos identificados importantes los eventos oculares para trametinib, incluida la oclusión de la vena retiniana y el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, y el fracaso renal prerrenal e intrínseco y la uveítis para dabrafenib. La toxicidad fue manejable mediante interrupciones y reducciones de dosis, con una discontinuación permanente por acontecimientos adversos del 4,0 % para dabrafenib y del 6,9 % para trametinib (1). En la práctica, estas toxicidades obligan a una monitorización estrecha, con control basal y periódico de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, vigilancia oftalmológica ante cualquier alteración visual, seguimiento de la glucemia, la función hepática y el hemograma, y determinación de amilasa y lipasa séricas ante la aparición de dolor abdominal inexplicado, por la posibilidad de pancreatitis, además del manejo protocolizado de la pirexia y la atención a las infecciones y a la toxicidad cutánea (1,7,8). Por su parte, la ficha técnica exige confirmar la mutación BRAF V600E mediante un producto sanitario de diagnóstico in vitro con marcado CE para dicha finalidad y, si no se dispone de él, mediante un test alternativo validado (7,8); esta última vía permite emplear, entre otras técnicas, los paneles de secuenciación masiva (NGS) validados para la detección de esta mutación, de uso creciente en la red hospitalaria, sin que el requisito deba entenderse restringido a una técnica o marca concreta.

Respecto a las opciones terapéuticas, la evidencia procede de ensayos frente a placebo en poblaciones no seleccionadas por BRAF o en una línea distinta de tratamiento, no de comparaciones directas frente a la combinación de dabrafenib y trametinib. En el estudio DECISION, un ensayo de fase III doble ciego con 417 pacientes, sorafenib prolongó la mediana de SLP frente a placebo en el CDT refractario al yodo radiactivo (10,8 frente a 5,8 meses; HR 0,59; IC95 % 0,45 a 0,76; p < 0,0001), sin beneficio establecido en supervivencia global y con acontecimientos adversos frecuentes como reacción mano-pie, diarrea, alopecia y exantema (4). En el estudio SELECT, un ensayo de fase III doble ciego con 392 pacientes, lenvatinib mostró una mediana de SLP de 18,3 frente a 3,6 meses (HR 0,21; IC99 % 0,14 a 0,31; p < 0,001) y una tasa de respuesta global del 64,8 % frente al 1,5 %, sin diferencias en supervivencia global y con una toxicidad frecuente que incluyó hipertensión, diarrea, fatiga, hiporexia, pérdida de peso y náuseas (5). En el estudio COSMIC-311, un ensayo de fase III doble ciego con 258 pacientes con CDT refractario al yodo radiactivo tras progresión a uno o dos inhibidores de tirosina quinasa, cabozantinib prolongó la SLP frente a placebo (mediana de 11,0 frente a 1,9 meses; HR 0,22; IC96 % 0,15 a 0,32; p < 0,0001), con una tasa de respuesta global del 11,0 % frente al 0 % y acontecimientos adversos de grado 3 o 4 en el 62 % de los pacientes frente al 28 % con placebo (6,11). Adicionalmente, un ensayo de fase II abierto con 53 pacientes comparó dabrafenib en monoterapia frente a dabrafenib más trametinib en el CDT refractario al yodo radiactivo con mutación BRAF, sin demostrar superioridad de la combinación sobre la monoterapia en la tasa de respuesta global (48 % frente a 42 %; p = 0,67), si bien con un tamaño muestral reducido (10).

No se dispone de comparaciones directas mediante ensayos clínicos aleatorizados entre la combinación de dabrafenib y trametinib y las opciones terapéuticas relevantes (cabozantinib, lenvatinib o sorafenib) en el CDT refractario al yodo radiactivo. Tampoco se ha identificado una comparación indirecta ajustada ni un metaanálisis publicado que permita situar la combinación frente a esas opciones, y el EPAR no presenta una comparación de este tipo (1). El propio informe de evaluación advierte de que no puede establecerse una comparación formal. En una comparación descriptiva no ajustada entre ensayos, el CHMP señaló diferencias frente a cabozantinib en segunda línea en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta global, en una población seleccionada por la mutación BRAF V600E, sin que este ejercicio permita establecer una superioridad ni una ventaja relativa entre los tratamientos (1,6,11). Aunque el uso de placebo como comparador se consideró aceptable en el contexto regulatorio del desarrollo, desde la perspectiva del posicionamiento terapéutico la ausencia de comparación frente a cabozantinib, único fármaco autorizado en esta misma línea de tratamiento, constituye la principal incertidumbre clínica (1,6). La comparabilidad entre estudios es limitada, ya que DECISION y SELECT incluyeron pacientes de primera línea sin selección por BRAF, COSMIC-311 incluyó pacientes de segunda línea y el estudio J12301 incluyó una población seleccionada por BRAF V600E y casi exclusivamente asiática. El principal vacío de evidencia es, por tanto, la ausencia de comparación directa o indirecta ajustada frente al comparador autorizado más relevante en esta línea de tratamiento, cabozantinib, y la inmadurez de los datos de supervivencia global (1).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes (7,8,12-14).

Nombre	Dabrafenib + Trametinib (Tafinlar + Mekinist)	Cabozantinib (Cabometyx)	Lenvatinib (Lenvima)	Sorafenib (Nexavar)
Presentación	Dabrafenib cápsulas de 50 y 75 mg; trametinib comprimidos de 0,5 y 2 mg	Comprimidos de 20, 40 y 60 mg	Cápsulas de 4 y 10 mg	Comprimidos de 200 mg
Posología y vía de administración	Dabrafenib 150 mg cada 12 horas y trametinib 2 mg cada 24 horas, vía oral; el trametinib se toma a la vez que la dosis matutina o vespertina de dabrafenib	60 mg cada 24 horas, vía oral	24 mg cada 24 horas, vía oral	400 mg cada 12 horas, vía oral
Indicación aprobada en FT	CDT localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E, refractario o no elegible a yodo radiactivo, que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa	CDT localmente avanzado o metastásico refractario o no elegible a yodo radiactivo, que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa	CDT progresivo, localmente avanzado o metastásico, refractario al yodo radiactivo	CDT localmente avanzado o metastásico refractario al yodo radiactivo
Características diferenciales	Única terapia dirigida frente al driver BRAF V600E; requiere confirmación previa de la mutación BRAF V600E mediante una prueba diagnóstica validada; doble bloqueo de la vía MAPK; uso tras una terapia sistémica previa (segunda línea o posterior)	Inhibidor multidiana de tirosina quinasa (VEGFR, MET, AXL, RET); no requiere biomarcador; uso tras una terapia sistémica previa (segunda línea o posterior)	Inhibidor multidiana de tirosina quinasa (VEGFR, FGFR, PDGFRα, RET, KIT); no requiere biomarcador; uso en primera línea	Inhibidor multidiana de tirosina quinasa (VEGFR, RAF, PDGFR); no requiere biomarcador; uso en primera línea

4.- Conclusión

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E, refractario o no elegible a yodo radiactivo, que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa.

La evidencia que sustenta la autorización procede del estudio J12301, un ensayo de fase III, global, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En la indicación evaluada, la combinación de dabrafenib y trametinib produjo, frente a placebo, una prolongación clínicamente relevante de la supervivencia libre de progresión (mediana de 12,8 frente a 3,7 meses; HR 0,38, IC95 % 0,25 a 0,57), una tasa de respuesta global elevada (57,4 % frente a 3,8 %) y respuestas duraderas. Los datos de supervivencia global son inmaduros y no estadísticamente significativos, están condicionados por un porcentaje elevado de cruce y, en su análisis preliminar, no muestran un efecto perjudicial. El perfil de seguridad es coherente con el ya conocido de la combinación, con mayor toxicidad que placebo, pero manejable mediante ajustes de dosis. Estos resultados proceden de un ensayo cuya población fue mayoritariamente asiática (85,6 %), sin ningún paciente procedente de la Unión Europea y con solo 22 pacientes no asiáticos, lo que introduce incertidumbre en la extrapolación de los resultados de eficacia y seguridad a la población europea.

No se dispone de datos comparativos directos frente a las opciones terapéuticas (cabozantinib, lenvatinib o sorafenib), ni de comparaciones indirectas ajustadas que permitan establecer la superioridad o inferioridad de la combinación de dabrafenib y trametinib frente a ellas; las diferencias entre los ensayos disponibles en cuanto a diseño, selección por biomarcador, línea de tratamiento y características de los pacientes impiden, además, una comparación no ajustada fiable entre ellos.

La combinación constituye la primera opción autorizada en la Unión Europea dirigida específicamente a la vía BRAF/MEK en pacientes con mutación BRAF V600E en esta indicación, en una población con opciones limitadas tras la progresión a inhibidores de tirosina quinasa.

Dabrafenib en combinación con trametinib se considera una opción terapéutica en pacientes adultos con cáncer diferenciado de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E, refractario o no elegible a yodo radiactivo, que ha progresado durante o después de una terapia sistémica previa. La evidencia directa procede de pacientes que habían progresado tras una o dos líneas previas de terapia dirigida frente a VEGFR y que presentaban, en su totalidad, carcinoma papilar y enfermedad refractaria al yodo radiactivo, por lo que su aplicación a otros subtipos de cáncer diferenciado de tiroides con mutación BRAF V600E (folicular u oncocítico) o a pacientes no elegibles a yodo radiactivo se apoya únicamente en la extrapolación y conlleva mayor incertidumbre acerca del beneficio clínico asociado.

Para considerar dabrafenib en combinación con trametinib es imprescindible confirmar previamente la mutación BRAF V600E. En pacientes con mutación BRAF V600E confirmada en los que se prioriza la obtención de una respuesta tumoral objetiva, la combinación de dabrafenib y trametinib constituye una opción terapéutica, atendiendo a la tasa de respuesta observada en el ensayo, sin que ello suponga una ventaja demostrada frente a las restantes alternativas autorizadas. Cuando no se disponga de una determinación molecular válida, debe procurarse la realización de un estudio molecular adecuado antes de descartar esta opción terapéutica.

En la línea de tratamiento evaluada, cabozantinib constituye el comparador autorizado clínicamente más relevante; al no existir comparación directa ni indirecta ajustada, no puede establecerse la superioridad ni la inferioridad de una opción frente a la otra. Asimismo, debe tenerse en cuenta que la evidencia disponible procede de una población mayoritariamente asiática, sin representación de pacientes de la Unión Europea, lo que introduce incertidumbre adicional sobre la extrapolación de los resultados a la población europea. La selección entre las opciones autorizadas deberá individualizarse atendiendo al tratamiento sistémico previo, al estado del paciente y al perfil de toxicidad.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Miguel Caselles Gil. Dirección Médico-Quirúrgica. Hospital Universitario de Fuenlabrada.

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 laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE), la Sociedad Española Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de cáncer de tiroides (AECAT), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. European Medicines Agency. Tafinlar/Mekinist. EPAR — Assessment report (variación tipo II; procedimiento EMA/VR/0000278305; documento EMADOC-1700519818-2934719). Opinión adoptada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) el 26 de marzo de 2026.
2. Pacini F. Which patient with thyroid cancer deserves systemic therapy and when? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;31(3):291-4. https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.08.001
3. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(12):1856-83. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400
4. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9940):319-28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9
5. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015;372(7):621-30. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470
6. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1126-38. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00332-6
7. Ficha Técnica de Tafinlar (dabrafenib). Novartis Europharm Ltd. Anexo I del Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar [Acceso junio de 2026]
8. Ficha Técnica de Mekinist (trametinib). Novartis Europharm Ltd. Anexo I del Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist [Acceso junio de 2026]
9. Estudio J12301 (CDRB436J12301). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of dabrafenib plus trametinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine refractory BRAF V600E mutation-positive differentiated thyroid cancer. ClinicalTrials.gov, identificador NCT04940052.
10. Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, et al. Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial. Thyroid. 2022;32(10):1184-92. https://doi.org/10.1089/thy.2022.0115
11. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, Jarzab B, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022;128(24):4203-12. https://doi.org/10.1002/cncr.34493
12. Ficha Técnica de Cabometyx (cabozantinib). Ipsen Pharma. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136006/FT_1161136006.html [Acceso julio de 2026]
13. Ficha Técnica de Lenvima (lenvatinib). Eisai GmbH. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151002002/FT_1151002002.html [Acceso julio de 2026]
14. Ficha Técnica de Nexavar (sorafenib). Bayer AG. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06342001/FT_06342001.html [Acceso julio de 2026]