



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 56/2016

Versión 1

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016[†]

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

Los paradigmas sobre el melanoma metastásico han sufrido grandes modificaciones en los últimos años gracias al desarrollo de nuevas moléculas que han logrado aumentar la supervivencia de los pacientes.

Uno de los criterios actuales de selección de tratamiento es la presencia de mutaciones en el gen BRAF, que se detectan en aproximadamente el 40% de los pacientes. La mutación oncogénica V600 de BRAF produce la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK (vía de señalización MAPK), una vía crítica en la proliferación celular (4, 5). En los pacientes con mutación de BRAF se pueden emplear los inhibidores de BRAF (como vemurafenib o dabrafenib), los inhibidores de MEK (trametinib), así como sus combinaciones (dabrafenib- trametinib y vemurafenib-cobimetinib).

Los pacientes con melanoma metastásico pueden además ser candidatos a otras maniobras terapéuticas como la quimioterapia y la inmunoterapia. La selección entre tratamientos dirigidos e inmunoterapia en primera línea no está clara, excepto cuando sea preciso obtener una respuesta rápida en cuyo caso se considera preferible iniciar tratamiento con tratamientos dirigidos en pacientes con mutación de BRAF (6, 7). Tanto los inhibidores de BRAF como inhibidores de MEK e inmunoterapia han demostrado superioridad frente a quimioterapia en supervivencia y otras variables clínicamente relevantes y por tanto esta ha quedado relegada a pacientes refractarios a otros tratamientos (6, 7).

COBIMETINIB (COTELIC[®])

Cobimetinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 20 mg que deben tragarse enteros con o sin alimento. La posología recomendada es de 60 mg de cobimetinib cada 24 horas durante 21 días, seguido de 7 días de descanso, asociado a 960 mg de vemurafenib cada 12 horas durante 28 días. El tratamiento debe

mantenerse mientras se presente beneficio clínico o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Los ajustes de dosis de uno o ambos medicamentos deben realizarse de manera independiente en función de las toxicidades específicas de cada uno de los fármacos y de acuerdo con las fichas técnicas del producto.

Farmacología

Cobimetinib es un inhibidor oral reversible, selectivo y alostérico que bloquea la vía MAPK (mitogen-activated protein kinase) bloqueando las kinasas MEK 1 y MEK 2 e inhibiendo de este modo la proliferación celular.

Los pacientes tratados con un inhibidor de BRAF suelen presentar resistencia adquirida a estos fármacos tras un periodo variable de tiempo, frecuentemente a través de la reactivación de MAPK mediada por MEK (8-10). Los datos preclínicos y clínicos, indican que el tratamiento con inhibidores de MEK en monoterapia tras progresión a inhibidores de BRAF no se traduce en actividad clínica significativa, sin embargo la combinación sí ha demostrado que es capaz de retrasar el desarrollo de resistencias (11).

Eficacia

Los datos que avalan la eficacia de cobimetinib y vemurafenib combinados para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación V600 de BRAF proceden del estudio Fase Ib NO25395 (BRIM 7) y el ensayo clínico aleatorizado pivotal Fase III confirmatorio GO28141 (coBRIM).

Estudio GO28141 (coBRIM)

Se trata de un estudio fase III aleatorizado, multi-céntrico, doble-ciego, controlado con placebo, que compara cobimetinib y vemurafenib versus vemurafenib y placebo en pacientes con melanoma metastásico (estadio IV) o localmente avanzado irreseccable (IIIc) y mutación V600 de BRAF que no hubiesen recibido un tratamiento previo para la enfermedad metastásica o irreseccable. Para la documentación de la mutación V600 de BRAF se empleó el test cobas[®] (12).

La estratificación de los pacientes se realizó según afectación metastásica (IIIc, M1a, M1b y M1c) y región geográfica.

Los pacientes debían además presentar un ECOG de 0 o 1 y no se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales que no hubiesen recibido un tratamiento radical (cirugía o tratamiento estereotáctico) y no fuesen estables durante al menos 3 semanas después del tratamiento. Tampoco se incluyeron pacientes con historia o evidencia actual de patología retiniana, o disfunción cardíaca importante.

El tratamiento continuó hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. No se permitió que los pacientes incluidos en el brazo de placebo cruzasen al brazo contrario tras progresión.

La variable primaria del estudio fue supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador, y las secundarias fueron supervivencia global (SG), tasa de respuestas (TR), duración de respuesta (DR) evaluada por el investigador, tiempo hasta respuesta objetiva (TTR) y SLP evaluada por un comité de revisión independiente. La evaluación de la respuesta se realizó mediante RECIST v1.1 cada 8 semanas.

Se aleatorizó a los pacientes con una distribución 1:1, para recibir 60 mg de cobimetinib o placebo cada 24 horas durante 21 días; asociado a 960 mg de vemurafenib cada 12 horas durante 28 días, en ciclos de 28 días. Se incluyeron 495 pacientes. Un 58% de los pacientes fueron varones, la mediana de edad fue de 55 años (rango de 23 a 88 años), un 60% presentaban enfermedad metastásica M1c y la proporción de pacientes con elevación de LDH

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de mayo de 2016

fue de 46,3% en la población de cobimetinib y vemurafenib; frente a un 43,0% en la que recibió placebo y vemurafenib. Los pacientes del brazo de la combinación presentaron un estado funcional basal discretamente mejor (un 76% del brazo de la combinación frente a un 67% de los pacientes del brazo de vemurafenib presentaron un ECOG 0). No hubo otras diferencias significativas en las características basales de los pacientes.

El análisis primario del estudio se realizó con los datos disponibles en mayo 2014 (206 eventos), observándose diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado para la variable primaria SLP determinada por el investigador (HR 0,51; IC 95% 0,39, 0,68; $p < 0,0001$; mediana 9,9 meses para vemurafenib-cobimetinib; 6,2 para vemurafenib-placebo. Los resultados de subgrupos para la variable primaria, SLP, del análisis de la variable primaria sin estratificar, así como el análisis de las variables secundarias fueron concordantes, incluidos los de SLP determinada de forma independiente (HR 0,6; IC 95% 5,6, 7,5; $p < 0,001$; estimación de medianas 11,3 versus 6,9 meses). Sin embargo, en este momento sólo se habían alcanzado 85 eventos para mortalidad por lo que los resultados, aunque favorables a la combinación no podían considerarse concluyentes (12).

Con posterioridad se presentó en ASCO (Congreso de la Sociedad Americana de Oncología) (13), y recogidos en el EPAR, la actualización de los datos tras un seguimiento aproximado de 14 meses (fecha de corte de datos en enero de 2015). Estos datos quedan reflejados en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de eficacia del estudio coBRIM (corte de datos en enero de 2015)

	Cobimetinib + vemurafenib N=247	Placebo + vemurafenib N=248
Variable primaria		
SLP (investigador)		
Mediana (meses)	12,3	7,2
95 % CI	(9,5, 13,4)	(5,6, 7,5)
Hazard ratio (95% CI)	0,58 (0,46; 0,72)	
P	<0,001	
Objetivos secundarios		
SG		
SG % a 12 meses (95% CI)	74,9 (69,3, 80,5)	63,0 (56,8, 69,3)
Mediana (meses)	ND	17,0
95 % CI	(20,7, ND)	(15,0, ND)
Hazard ratio (95% CI)	0,65 (0,49, 0,87)	
TR C o P (TRO)	172 (69,6%)	124 (50,0%)
95% CI	(63,5%, 75,3%)	(43,6%, 56,4%)
Mejor respuesta global		
Respuesta completa	39 (15,8%)	26 (10,5%)
Respuesta parcial	133 (53,8%)	98 (39,5%)
Enfermedad estable	44 (17,8%)	92 (37,1%)
Duración de respuesta (DR)		
Mediana (meses)	13	9,2
95% CI mediana	(11,1, 16,6)	(7,5, 12,8)

ND = No disponible.

Más recientemente (corte de datos en agosto de 2015), se presentó en el congreso de la SMR (Society for Melanoma Research) el análisis final de supervivencia pre-especificado por protocolo que se realizó tras 250 eventos. La mediana de los pacientes en tratamiento con la combinación fue de 22,3 meses (95% CI: 20,3; ND) versus 17,4 en los tratados con vemurafenib en monoterapia (95% CI: 15,0; 19,8; HR 0,70; CI 95% 0,55; 0,90; $p=0,005$). De nuevo, los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos (14).

El estado global de salud y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), la gravedad de los síntomas y la interferencia de los mismos en la funcionalidad del paciente se midieron a través del cuestionario EORTC QLQ-C30. Para el estado global de salud así como para la mayoría de las escalas funcionales y sintomáticas, la diferencia en la proporción de respondedores fue pequeña, indicando la similitud entre ambos brazos para HRQoL. Las mayores diferencias se dieron para el insomnio y las funciones sociales, y en menor medida para el dolor y la fatiga, en todos los casos a favor del grupo cobimetinib y vemurafenib (13).

Estudio NO25395 (BRIM 7)

Como datos de apoyo, se dispone, además, de los resultados del estudio NO25395 (BRIM7) Fase Ib, abierto, multicéntrico, de escalada de dosis diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de vemurafenib en combinación con cobimetinib en pacientes con mutación V600 de BRAF en estadio IIIc o IV (15). El estudio incluía una fase de escalada y una fase de expansión. Globalmente 129 pacientes con mutación V600 de BRAF recibieron tratamiento con la combinación. De los 129 pacientes, 63 no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF y 66 habían progresado a tratamiento con vemurafenib. De los 63 pacientes, 20 habían recibido tratamiento sistémico previo (en la mayor parte de los casos con inmunoterapia). La enfermedad fue estadio IVc en el 70 % y LDH elevada en el 46 %. Los resultados se presentaron de forma agrupada independientemente de la dosis y pauta recibida.

En la fase de escalada los pacientes recibieron vemurafenib 720 mg o 960 mg cada 12 horas de forma continua y cobimetinib 60, 80 o 100 mg cada 24 horas durante 14 días (y posteriormente 14 días de descanso), durante 21 días (y 7 de descanso) o de forma continua. El objetivo primario del estudio fue determinar la seguridad de la combinación e identificar las toxicidades limitantes de dosis (TLD) y la máxima dosis tolerada (MDT), así como caracterizar la dosis y el esquema de administración recomendados para la fase 3.

En la fase de expansión, 39 pacientes recibieron la dosis finalmente seleccionada para la fase 3 (20 no habían recibido tratamiento con inhibidores de BRAF previamente y 19 sí lo habían hecho). Además, 27 pacientes recibieron una pauta similar pero tan sólo 720 mg de vemurafenib.

Aunque se trataba de un objetivo secundario del estudio, se proporcionaron los primeros datos de eficacia de la combinación.

Los resultados de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF fueron concordantes con los del estudio coBRIM. Se objetivó una respuesta objetiva en 55 (87%) de los pacientes, incluyendo 6 (10%) respuestas completas. La mediana de SLP fue de 13,7 meses (IC 95% 10,1; 17,5) tras una mediana de seguimiento de 12,7 meses. En el caso de los pacientes con progresión a inhibidores de BRAF, se detectaron respuestas en 10 pacientes (15%) y una mediana de SLP de 2,8 meses (IC 95% 2,6; 3,4).

Los datos actualizados de supervivencia de este estudio se presentaron en ASCO 2015 (16). La mediana de supervivencia para los pacientes que no habían recibido inhibidores de BRAF con anterioridad fue de 28,5 meses (IC 95% 23,3; 34,6) frente a 8,4 meses (IC 95% 6,7; 11,1) para los que sí lo habían recibido. Además

se actualizaron los datos de duración de respuesta: 14,3 meses (IC 95% 9,7; 24,9 meses) en pacientes sin tratamiento con inhibidores de BRAF previo versus 6,8 meses (CI 95% 4,9; 10,4) en pacientes que sí los habían recibido.

Seguridad

Los datos de seguridad de cobimetinib asociado a vemurafenib se basan en los resultados de los ensayos previamente mencionados. Los resultados de estudio MEK4592g (ensayo clínico fase I, abierto, de escalada de dosis de cobimetinib en monoterapia), proporcionan información sobre la seguridad de cobimetinib en monoterapia.

Casi todos los pacientes del estudio coBRIM sufrieron alguna reacción adversa (97-98% en cada brazo). Los acontecimientos adversos (AE) muy frecuentes ($\geq 10\%$) detectados en pacientes tratados con cobimetinib más vemurafenib fueron anemia, retinopatía serosa, hipertensión, hemorragia, diarrea, náuseas, vómitos, fotosensibilidad, rash, dermatitis acneiforme, hiperqueratosis, fiebre, elevación de CPK, GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina.

Los AE frecuentes para el grupo de tratamiento con la combinación ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) fueron carcinoma de células basales, carcinoma epidermoide cutáneo, queratoacantoma, deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperglucemia, visión borrosa, disminución de agudeza visual, neumonitis, escalofríos, disminución de FEVI, elevación de bilirrubina.

Los AE comunes ($>20\%$) que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con la combinación en comparación con vemurafenib y placebo (diferencia $\geq 2\%$) fueron diarrea (56,7 vs. 28,0%), rash (39,0% vs. 35,6%), náuseas (39,0% vs. 23,8%), elevación de CPK (29,9% vs. 2,9%), reacciones de fotosensibilidad (28,3 vs. 15,9%), fiebre (26,0% vs. 22,2%), elevación de AST (22,0% vs. 12,6%), elevación de ALT (23,6% vs. 18,0%), y vómitos (21,3% vs. 12,1%).

Estos patrones no se modificaron en las sucesivas actualizaciones de los datos, aunque las incidencias son ligeramente mayores, probablemente debidos a la exposición más prolongada. Además, los datos son concordantes en cuanto a tipo y frecuencia con los del estudio BRIM7.

Un 65% de los pacientes en tratamiento con la combinación y un 59% de los pacientes en tratamiento con vemurafenib y placebo experimentaron al menos un evento $\geq G3$. Más pacientes del brazo de la combinación experimentaron un AE G4 (13,4% vs. 9,2%).

Los AE \geq grado 3 que fueron más frecuentes en el brazo de la combinación que en el brazo de vemurafenib y placebo (diferencia $\geq 2\%$) fueron elevación de GPT (11,4% vs. 6,3%), elevación de CPK (10,2% vs. 0%), elevación de GOT (8,3% vs. 2,1%), diarrea (6,3% vs. 0%), elevación de fosfatasa alcalina (4,3% vs. 1,7%), hiponatremia (2,4% vs. 0,4%), fotosensibilidad (2,4% vs. 0%) y desprendimiento de retina (2,4% vs. 0%).

En los 384 pacientes tratados con vemurafenib y cobimetinib los eventos oculares, las reacciones de fotosensibilidad de grado ≥ 3 y las elevaciones de CPK parecen asociadas a cobimetinib.

Los AE de especial interés identificados y que requieren un seguimiento específico serían:

- Retinopatía serosa.
- Eventos de sangrado, en su mayoría G1 o 2 (mayor porcentaje de eventos en los pacientes tratados con la combinación 10 vs 6%; incluyendo hemorragia cerebral 1% vs 0% y digestiva 3% vs 1%).
- Fotosensibilidad (más frecuentemente en el brazo de la combinación 41 vs 31%; grado ≥ 3 en un 3% vs 0%).
- Disfunción ventricular izquierda.
- Diarrea.

- Elevación asintomática de CPK (más frecuente en el brazo de la combinación; habiéndose detectado dos casos de rhabdomiólisis uno en cada brazo del estudio coBRIM).

Se carece de datos en pacientes con síntomas oculares basales o insuficiencia cardíaca basal, FEVI $<50\%$ o angina inestable. Tampoco se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática. No parece preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada de acuerdo con el análisis poblacional farmacocinético.

La mayoría de los AE comunes grado ≥ 3 en los pacientes que no habían recibido inhibidores de BRAF previamente tuvieron su máxima incidencia en los ciclos 1-3 (diarrea, náuseas y vómitos, retinopatía serosa o desprendimiento de retina, fotosensibilidad, elevación de CPK, elevación de GOT y GPT, fiebre, rash, artralgias y astenia). Este patrón no se detectó para otros AE comunes como alopecia, elevación de GGT, carcinoma epidermoide cutáneo, queratoacantoma e hiperqueratosis, que fueron más frecuentes en el brazo de vemurafenib y placebo, a excepción del aumento de la GGT.

La proporción de pacientes tratados con la combinación que sufren AE fue similar entre los pacientes con menos de 65 años y los que superaban esta edad. La mayoría de los pacientes del estudio coBRIM tenían menos de 65 años, aunque se incluyeron un 17,3% de pacientes entre 65 y 74 años, un 6,7% entre 75 y 84 años y un 0,4% tenían 85 años o más. Los hallazgos de seguridad fueron consistentes con la población general aunque se detectaron más AE graves y AE propios de este tipo de pacientes (caídas, síncope, ortostatismo, mareo, fracturas etc); así como una disminución del estado general de salud que no se detectó en el brazo de vemurafenib y placebo. El perfil de seguridad y los porcentajes de pacientes de edad avanzada fueron similares en el estudio BRIM7 (un 17 % tenían entre 65 y 74 años, 17% tenían entre 75 y 84 años y 2% fueron mayores de 85 años). El perfil de seguridad y los porcentajes de pacientes de edad avanzada fueron similares en el estudio BRIM7.

Las interrupciones y reducciones de dosis debidas a AE en los estudios coBRIM y BRIM 7 fueron más frecuentes en los ciclos 1-3, y fueron más elevadas en los pacientes tratados con la combinación que en los tratados con vemurafenib y placebo. Los AE que provocaron reducciones o interrupciones de dosis de cobimetinib o placebo, de vemurafenib o ambas fueron igualmente mayores en el brazo de la combinación (54,7%, 58,3% y 44,5%) que en brazo de vemurafenib y placebo (37%, 49,2% y 35,4% respectivamente). En los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF del estudio BRIM 7 el porcentaje de AE que provocaron reducción o interrupción de dosis de cobimetinib, vemurafenib o ambas fueron 63,5%, 76,2% y 60,3% respectivamente. Esta tasa de interrupciones o reducciones de dosis indica una tolerabilidad menor al tratamiento de la combinación. La mayoría de estos AE fueron reversibles y manejados adecuadamente con tratamiento de soporte y modificaciones e interrupciones de dosis.

La mayoría de las muertes fueron debidas a progresión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Los resultados del ensayo coBRIM (12-14) tal y como sucede en los ensayos realizados con la combinación de trametinib y dabrafenib (17, 18), demuestran la superioridad de la combinación de inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK frente a inhibidores de BRAF en monoterapia.

En el caso que nos ocupa, en el estudio principal coBRIM se detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado en la variable primaria, SLP determinada por el investigador, (HR 0,51; IC 95% 0,39, 0,68; $p < 0,0001$) (12). Los resultados de los análisis de subgrupos y de variables secundarias fueron concordantes, incluidos los de SLP determinada de forma independiente. Las actualizaciones de los datos posteriores mostraron resultados similares para la variable primaria (13) (HR 0,58; $p < 0,001$; mediana de SLP determinada por el investigador de 12,3 versus 7,2 meses). El tratamiento combinado aumentó la tasa de respuestas (69,6% vs 50 %), así como la duración de las mismas (13 versus 9,2 meses de mediana). En cuanto a la supervivencia, se detectó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la combinación (HR 0,70; $p=0,005$) con medianas de supervivencia de 22,3 versus 17,4 meses (agosto 2015). La relevancia clínica de estos hallazgos es clara.

En el estudio Fase 1b BRIM7, la SLP en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF fue de 13,7, presentando una tasa de respuestas de 87%, con una duración de las mismas de 12,5 meses (15). La mediana de supervivencia para los pacientes que no habían recibido inhibidores de BRAF fue de 28,5 meses (16).

El estudio coBRIM sólo incluyó pacientes que no habían recibido tratamiento con inhibidores de BRAF previo, por lo que los datos en pacientes con progresión a estos fármacos sólo procede de los 66 pacientes incluidos en el estudio BRIM7. La tasa de respuestas en este subgrupo fue de 15%, y la mediana de SLP de 2,8 meses. Estos resultados son similares a los obtenidos con la combinación de dabrafenib-trametinib tras progresión a otros inhibidores de BRAF (19), especialmente en casos de progresión rápida a estos. Así, el tratamiento combinado no revirtió la resistencia a BRAF obteniéndose una eficacia muy limitada, por lo que no puede recomendarse el uso combinado de cobimetinib y vemurafenib tras progresión a inhibidores de BRAF.

Un aspecto esencial que no fue estudiado en este ensayo es el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales, una de las principales causas de muerte en este tipo de pacientes. La presencia de metástasis cerebrales activas (que no habían sido tratadas con un tratamiento radical como neurocirugía o radiocirugía y no presentaban progresión en un plazo mínimo de 3 meses) suponía un criterio de exclusión, por lo que sólo se incluyeron 3 pacientes que habían presentado metástasis cerebrales y que presumiblemente se encontraban controladas (2 pacientes en el brazo de la combinación, 1 en el brazo control). No se dispone, por tanto, de datos de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales activas, siendo desconocida la eficacia intracerebral de cobimetinib.

Sí se dispone, sin embargo, de datos de actividad cerebral con inhibidores de BRAF en monoterapia. En un estudio Fase 2 en pacientes con metástasis cerebrales que no habían recibido tratamiento previo y en pacientes con metástasis cerebrales tratadas en progresión, las tasas de respuestas intracraneal para dabrafenib en monoterapia fueron del 39% y del 31 % respectivamente (20). Del mismo modo existen datos para vemurafenib con tasas de respuestas parciales tanto a nivel intra como extracraneales de entorno a un 42% (21), o incluso algo mayores si se trata de datos obtenidos de estudios retrospectivos (22, 23).

La ficha técnica advierte que la seguridad y eficacia para el tratamiento de las metástasis cerebrales no ha sido estudiada, y que no se dispone de datos sobre la actividad intracraneal de cobimetinib. Actualmente el estudio coBRIM-B con vemurafenib-cobimetinib y el COMBI-MB con dabrafenib-trametinib, permitirán estimar el valor añadido y la seguridad de estas combinaciones en pacientes con metástasis cerebrales (COMBI-MB NCT02039947, coBRIM-B NCT02230306).

El desarrollo clínico de cobimetinib se basa en el uso combinado de cobimetinib y vemurafenib, mientras que la eficacia de cobimetinib en monoterapia no ha sido estudiada. La comparación indirecta no ajustada de trametinib en monoterapia con estudios de inhibidores BRAF muestra tasas de respuesta global menores con este fármaco respecto a los inhibidores BRAF (22 % vs. 48 y 59 % para trametinib, vemurafenib y dabrafenib, respectivamente) (24,25).

En cuanto a la seguridad del tratamiento, la combinación de cobimetinib-vemurafenib presenta un perfil de toxicidad aceptable y manejable. Las reacciones adversas más frecuentes respecto a la monoterapia con vemurafenib son digestivas, fotosensibilidad, e incremento de AST y CPK. Por el contrario, hiperqueratosis, carcinoma de células escamosas y queratoacantomas se presentan con menor frecuencia en los pacientes tratados con la combinación. Los trastornos oculares, reacciones de fotosensibilidad grado ≥ 3 y elevación CPK parecen relacionados con cobimetinib. La mayoría de los efectos secundarios de grado ≥ 3 presentan una mayor incidencia en los ciclos 1-3, comparado con los posteriores, a lo que podía haber contribuido las frecuentes reducciones/interrupciones de dosis.

Como alternativas al tratamiento combinado con cobimetinib y vemurafenib se dispone de la combinación de trametinib y dabrafenib y, fuera del entorno de las terapias dirigidas, se dispone de quimioterapia e inmunoterapia. No se disponen actualmente de datos comparativos directos de cobimetinib y vemurafenib con las alternativas, por lo que sólo puede valorarse la posibilidad de hacer comparaciones indirectas (con las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas).

Respecto a la combinación de trametinib y dabrafenib, se dispone de dos estudios pivotaes fase III, el estudio COMBI-D (17) en el cual el brazo comparador es dabrafenib (SLP: HR 0,67; mediana 11 vs. 8,8 meses; SG: HR 0,71; mediana de supervivencia de 25,1 vs. 18,7; TRO: 69% vs. 53% para el brazo de dabrafenib-trametinib vs. dabrafenib) y, el estudio COMBI-V (18) en el que el brazo comparador es vemurafenib (SG: HR 0,66; mediana de supervivencia de 25,6 vs. 18,0; SLP: HR 0,56; mediana 11,4 vs. 7,3 meses; TRO: 64% vs. 51% para el brazo de dabrafenib-trametinib vs. vemurafenib). Los datos presentados parecen mostrar que las dos combinaciones de inhibidor de BRAF más inhibidor MEK presentan una eficacia similar en términos de respuesta y supervivencia libre de progresión. De hecho, se ha realizado una comparación indirecta ajustada entre ambas combinaciones que efectivamente sugiere que no existen diferencias en SLP y TR entre ambos tratamientos, aunque por supuesto, tal y como indican los autores, debería realizarse un ensayo clínico comparativo entre ambos tratamientos para confirmar los resultados (26).

Similar incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad de los pacientes con metástasis cerebrales existe para esta combinación.

Aparentemente, tampoco existen diferencias mayores en cuanto a la tolerabilidad del tratamiento (aunque existen algunos AE más frecuentes con alguna de las dos combinaciones como la pirexia, más habitual con dabrafenib-trametinib o la elevación de CPK y la fotosensibilidad, habituales con vemurafenib-cobimetinib).

En cuanto a qué tratamiento debe emplearse en primera línea, no disponemos de estudios de secuenciación. Sin embargo sí disponemos de datos indirectos, análisis retrospectivos o análisis de subgrupos de los distintos ensayos. Aproximadamente un 30% de los 63 pacientes del estudio BRIM7 que no habían progresado a inhibidores de BRAF habían recibido un tratamiento sistémico previo, inmunoterapia en la gran mayoría, (20 pacientes expuestos a cualquier dosis y 12 de los pacientes expuestos a la dosis finalmente seleccionada para proseguir el desarrollo clínico). Los resultados en cuanto a tasa y duración de las respuestas (tasa de respuestas objetivas de 87%, 80% para el grupo de pacientes pretratados, incluyendo un 10% de RC) y SLP (mediana de 13, 7 meses) y resto de variables no difieren en gran medida de los

resultados de los pacientes del estudio coBRIM, sin que existan diferencias sustanciales entre los distintos pacientes no expuestos a inhibidores de BRAF con anterioridad (pacientes pretratados o no pretratados).

Respecto a la quimioterapia, las dos monoterapias con vemurafenib o dabrafenib ya demostraron la superioridad en monoterapia frente a quimioterapia, y los anti-PD1 también lo han logrado, por lo que esta ha quedado relegada a pacientes refractarios.

Respecto a la inmunoterapia no disponemos de estudios comparativos con los inhibidores de BRAF-MEK, ni ensayos que permitan establecer la secuencia óptima. Los datos disponibles de pequeños estudios fase II y los análisis de subgrupos de los fase III, parecen indicar que el estado mutacional de BRAF no condiciona la respuesta a inmunoterapia, ni que el uso previo de esta interfiera en la respuesta a inhibidores de BRAF; si bien faltan datos obtenidos a partir de ensayos clínicos aleatorizados.

Ipilimumab a dosis de 3 mg/kg, obtuvo en el ensayo fase III Keynote 006 (comparado con pembrolizumab) una tasa de respuesta de 11,9% (1,5% RC) y una mediana de SLP de 2,8 meses (28). La tasa de SLP a los 6 meses fue de 47,3% para pembrolizumab cada dos semanas, 46,4% para pembrolizumab cada 3 semanas y 26,5 % para ipilimumab; mientras que la tasa de SG a los 12 meses fue de 74,1%, 68,4%, y 58,2%, respectivamente. Los pacientes con mutación BRAF, no tratados previamente con iBRAF y que recibieron Pembrolizumab en el ensayo Keynote 006 (n=108) presentaron una TRO del 40,7%. En la población global la TRO fue de aproximadamente un 33%, y la mediana de SLP fue de unos meses (28). De forma general, en los distintos ensayos y meta-análisis existe un 20% de largos supervivientes que viven más de 3 años.

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

Nivolumab obtuvo en el ensayo CheckMate 066 (29) (pacientes sin mutación de BRAF, primera línea de tratamiento), una tasa de respuestas del 40% (7,6% RC), sin que se hubiese alcanzado la mediana de duración de respuesta (el 39% de los pacientes no había progresado a los dos años de seguimiento). La mediana de SLP fue de 5,1 meses. No se había alcanzado aún la mediana de SG a los 24 meses de seguimiento. Se documentaron un 11% de toxicidades grado III-IV. En el ensayo (estudio Checkmate 037) en el que se incluyeron pacientes con mutación de BRAF previamente tratados con ipilimumab e inhibidores de BRAF (n=79), la TR fue del 19,3% (frente al 13,6% con quimioterapia) (pacientes tratados con ipilimumab e inhibidores de BRAF previamente); y del 27,5 % (versus 10% para el brazo de quimioterapia), en pacientes sin mutación de BRAF (30).

Mediante la combinación de ipilimumab y nivolumab en pacientes sin tratamiento previo, los pacientes con mutación de BRAF obtuvieron una TR del 66,7% frente a un 22% para ipilimumab y un 36,7% para la monoterapia con nivolumab. En la población global con independencia del estado mutacional de BRAF se obtuvo una TR de 57,6% (11,5% de RC); aunque aún no se han producido suficientes eventos de mortalidad para poder realizar análisis comparativos con otras alternativas terapéuticas (31).

Por tanto, en términos de respuesta, suele recomendarse el tratamiento inicial con las distintas combinaciones de inhibidores de BRAF/MEK en pacientes en los que sea preciso obtener una respuesta rápida. Sin embargo, en ausencia de los datos precisos de supervivencia de los antiPD1 y de la combinación nivolumab/ipilimumab, no pueden establecerse recomendaciones en otro sentido (aunque los datos de ipilimumab permiten intuir un plateau entre el segundo y tercer año de seguimiento y la aparición de un grupo de largos supervivientes).

La combinación de cobimetinib-vemurafenib presenta un perfil de toxicidad aceptable y manejable.

CONCLUSIÓN

La asociación de cobimetinib y vemurafenib es superior a la monoterapia con vemurafenib en términos de respuesta objetiva, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con melanoma y mutación V600 de BRAF.

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

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

Los pacientes con mutación de BRAF y una enfermedad muy sintomática deberían ser tratados inicialmente con terapia dirigida combinando inhibidor de BRAF y MEK frente a inmunoterapia por la mayor rapidez de la respuesta.

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez calculado el análisis de impacto presupuestario que supone la comercialización de cobimetinib en combinación con vemurafenib, así como un análisis coste efectividad incremental en relación a vemurafenib, y dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y la tolerabilidad de trametinib-dabrafenib y cobimetinib-vemurafenib, la elección entre ambas combinaciones se basará en criterios de eficiencia.

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

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

REFERENCIAS

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



3. Albert VA, Koh HK, Geller AC, Miller DR, Prout MN, Lew RA. Years of potential life lost: another indicator of the impact of cutaneous malignant melanoma on society. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(2 Pt 1):308-10.
4. Martin-Algarra S, Fernandez-Figueras MT, Lopez-Martin JA, Santos-Briz A, Arance A, Lozano MD, et al. Guidelines for biomarker testing in metastatic melanoma: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(4):362-73.
5. Espinosa E, Berrocal A, Lopez Martin JA, Gonzalez Cao M, Cerezuela P, Mayordomo JJ, et al. Advances in cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(5):325-32.
6. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentherudakis G and Keiholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol.* 2015;26(5):v216-v132
7. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. (versión 2.2016). [Último acceso 1 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
8. Van Allen E, Wagle N, Sucker A, Treacy D, Johannessen C, Goetz E et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov.* 2014;4(1):94-109.
9. Trunzer K, Pavlick A, Schuchter L, Gonzalez R, McArthur G, Hutson T et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 May 10;31(14):1767-74.
10. Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov.* 2014 Jan;4(1):80-93.
11. Kim K, Kefford R, Pavlick A, Infante J, Ribas A, Sosman J et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):482-9.
12. Larkin J, Ascierto P, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-1876.
13. European Medicine Agency (EMA). EPAR-Public Assessment Report. Cotellig® (cobimetinib) [Internet]. Londres: EMA; dic 2015 [consultado 14.12.2015]. Procedure number:EMA/H/C/003960/0000 URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003960/WC500198565.pdf
14. Atkinson V, Larkin J, McArthur G, Ribas A, Ascierto P, Liskay G et al. Improved overall survival (OS) with cobimetinib (COBI) + vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. En: Congreso de la Society for Melanoma Research, 2015; 18-21 Nov ; San Francisco. EE.UU. [Último acceso 1 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.melanomacongress.com/>
15. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski T, Daud A et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):954-65.
16. Pavlick A, Ribas A, Gonzalez R, Hamid O, Gajewski T, Daud A et al. Extended follow-up results of phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9020)
17. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-51.
18. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
19. Johnson D, Flaherty K, Weber J, Infante J, Kim K, Kefford R et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3697-704.
20. Long G, Trefzer U, Davies M, Kefford R, Ascierto P, Chapman P et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1087-95.
21. Dummer R, Goldinger SM, Turttschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer.* 2014;50(3):611-21.
22. Dzienis M and Atkinson V. Response rate to vemurafenib in patients with B-RAF-positive melanoma brain metastases: a retrospective review. *Melanoma Res.* 2014 Aug;24(4):349-53.
23. Narayana A, Mathew M, Tam M, Kannan R, Madden KM, Golfinos JG, et al. Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases. *J Neurooncol.* 2013;113(3):411-6.
24. Chapman P, Hauschild A, Robert C, Haanen J, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
25. Hauschild A, Grob J, Demidov L, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.
26. Galvan-Banqueri M, Ubago-Perez R, Molina Lopez T. the relative clinical efficacy of trametinib-dabrafenib and cobimetinib-vemurafenib in advanced melanoma: an indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Apr 15. doi: 10.1111/jcpt.12390. [Epub ahead of print].
27. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012;367(2):107-14.
28. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
29. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
30. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84.
31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao C et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 2;373(1):23-34.



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Aitana Calvo Ferrándiz

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

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

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