

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de encorafenib (Braftovi®) y binimetinib (Mektovi®) en melanoma irreseccable o metastásico que sea portador de la mutación V600 de BRAF

IPT, 44/2019. V1

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019<sup>1</sup>

La incidencia de melanoma en España es de aproximadamente 8 casos por cada 100.000 habitantes de los que un 2% aproximadamente se presentan en estadios avanzados. Además, aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad ganglionar en estadio III desarrollarán finalmente enfermedad metastásica y un 17% enfermedad locorregional 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 y pérdida económica asociada (2).

El manejo terapéutico de los pacientes con melanoma avanzado ha sufrido grandes modificaciones en los últimos cinco años pasando de ser una enfermedad en la que prácticamente la única opción terapéutica era la quimioterapia paliativa con una expectativa de vida limitada a una situación en que las opciones terapéuticas actuales son múltiples y se asocian a importante prolongación de la supervivencia.

Uno de los criterios actuales de selección de tratamiento es la presencia de mutaciones en el gen de BRAF V600 que se pueden encontrar en el 40% de los pacientes aproximadamente y permiten el empleo de fármacos inhibidores específicos que bloquean la señalización por esta vía oncogénica (3).

En los pacientes con mutación en el gen BRAF V600 los tratamientos recomendados en primera línea son la combinación de un inhibidor BRAF y un inhibidor MEK o la inmunoterapia con anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab) (4, 5). La secuencia óptima de estos tratamientos no está claramente establecida en la actualidad, ya que se carece de estudios controlados y la mayor parte de la información disponible proviene de análisis de subgrupos de diferentes ensayos y de pequeños estudios fase II. Se considera que los anti-PD1 pueden ser adecuados en pacientes que no necesitan una rápida respuesta.

Con respecto a ipilimumab los datos en pacientes con mutación BRAF son limitados. La quimioterapia ha mostrado peores resultados que las alternativas anteriores.

## ENCORAFENIB (BRAFTOVI®) Y BINIMETINIB (MEKTOVI®)

Encorafenib en combinación con binimetinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico que sea portador de la mutación V600 de BRAF.

Encorafenib se presenta como capsulas duras de 50 y 75 mg. Binimetinib se presenta en comprimidos recubiertos de 15 mg.

En combinación, la posología recomendada es: 450 mg de encorafenib (6 cápsulas de 75 mg) una vez al día y binimetinib 45 mg (3 comprimidos de 15 mg) cada 12 horas. Este tratamiento se administra hasta pérdida de beneficio clínico para el paciente o aparición de toxicidad inaceptable.

En caso de toxicidad se pueden hacer modificaciones de dosis en ambos fármacos. Encorafenib se puede reducir en un primer nivel a 300 mg al día y en un segundo a 200 mg al día no recomendándose reducciones adicionales de dosis. Binimetinib se puede reducir hasta 30 mg cada 12 horas. Si se interrumpe de forma temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día ya que encorafenib no es bien tolerado a 450 mg en monoterapia. Binimetinib no debe usarse en monoterapia, si se interrumpe encorafenib se debe interrumpir también binimetinib.

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática leve-moderada. En insuficiencia hepática grave se recomienda reducir la dosis de binimetinib a 15 mg cada 12 horas.

### Farmacología

Encorafenib es una pequeña molécula que causa inhibición selectiva de RAF quinasa en células tumorales que expresen la mutación BRAF V600. Binimetinib es un potente inhibidor selectivo de las quinazas MEK1 y MEK2. Estas quinazas pertenecen a la vía de las MAP quinazas (RAF-MEK-ERK) considerada una vía crítica para la proliferación celular tanto en células normales como en células tumorales. El tratamiento combinado de encorafenib-binimetinib inhibe esta vía de señalización a dos niveles.

### Eficacia

La eficacia de encorafenib en asociación con binimetinib está avalada por el ensayo de registro COLUMBUS (6, 7). Se trata de un ensayo fase III de 2 partes, aleatorizado y abierto. En la primera se compara la combinación encorafenib- binimetinib (450 mg/24 h + 45 mg/12h) (combo 450) con vemurafenib (960 mg/12 h) y con encorafenib (300 mg/24 h) ambos en monoterapia. En la segunda parte se evalúa la contribución de binimetinib a la combinación encorafenib-binimetinib para lo que se compara la combinación (300 mg/24 h de encorafenib y 45 mg/12 h de binimetinib) (combo 300) frente al brazo ampliado de encorafenib en monoterapia (300 mg/24 h).

Se incluyeron pacientes de 18 o más años con melanoma no resecable estadio III o metastásico (IV) con mutación BRAF (V600E o V600K), con un ECOG 0-1 y que no hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores BRAF o MEK. Sí se permitió tratamiento con una única línea previa de inmunoterapia. Se excluyeron pacientes con patología cardíaca, metástasis activas en sistema nervioso central, melanoma ocular, pacientes con patología infecciosa (VIH y hepatitis B o C) y con riesgo de oclusión retiniana.

La variable principal del estudio fue la comparación de la supervivencia libre de progresión (SLP) del combo 450 frente a vemurafenib, evaluada por un comité de revisión independiente que desconocía la asignación de los tratamientos.

Se consideraron variables secundarias la SLP del combo 450 y del combo 300, ambos frente a encorafenib 300 en monoterapia. Otras variables secundarias fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global, la mejor respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo hasta alcanzarla, así como la comparación entre los combos en términos de SLP, SG, seguridad y tolerabilidad.

### Resultados

#### Parte I

En la parte I se aleatorizaron 577 pacientes de los que 192 recibieron el combo 450 (194 encorafenib y 191 vemurafenib). La mediana de edad fue de 56 años (20-89), 58% eran varones, el 90%

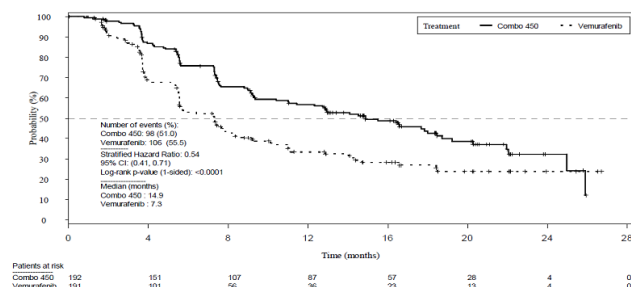
<sup>1</sup>Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de mayo de 2019.

caucásicos y el 72% tenían un ECOG de 0. La mayor parte de los pacientes tenía enfermedad metastásica (95%), de los cuales un 64% eran estadio IVM1c, un 45% presentaba afectación de al menos tres órganos y un 3,5% metástasis cerebrales. Además, un 27% mostró elevación de la LDH. Un 5% de los pacientes había recibido tratamiento previo con fármacos anti PD-1/PD-L1 o ipilimumab.

• **Combo 450 vs vemurafenib**

En el análisis realizado en mayo de 2016 la mediana de la SLP evaluada por un comité ciego independiente fue de 14,9 meses (IC95% 11,0-18,5) para el combo 450 y de 7,3 meses (IC95% 5,6-8,2) para vemurafenib, con una HR de 0,54 (IC95% 0,41-0,71) (figura 1). Los resultados obtenidos en el análisis realizado por los investigadores fueron consistentes, la mediana de SLP fue de 14,8 y 7,3 meses para el combo 450 y vemurafenib, respectivamente (HR:0,49 IC95%, 0,37- 0,64). La mediana de seguimiento fue de 16,7 meses en el brazo del combo 450 y de 14,4 en el brazo vemurafenib.

**Figura 1. Curva de SLP de Combo 450 frente a vemurafenib (Objetivo primario)**



En el análisis de subgrupos, el único factor pronóstico que influyó significativamente en la SLP fue la concentración de LDH > 125 UI/ml. El beneficio en la SLP del combo 450 fue consistente en todos los subgrupos analizados (tipo de mutación, sexo, región geográfica, edad, tipo de mutación, ECOG, estados AJCC) salvo en el subgrupo de pacientes con presencia de metástasis cerebrales, si bien, el número de pacientes incluidos en este subgrupo fue muy reducido (9 en el combo 450 y 3 en vemurafenib) para extraer conclusiones de eficacia.

• **Combo 450 vs encorafenib**

En el análisis realizado por el grupo independiente, las diferencias en la SLP entre el combo 450 y encorafenib no fueron significativas. En el análisis de mayo 2016, la mediana de SLP fue de 14,9 meses (IC95% 11,0-18,5) para el combo 450 y de 9,6 meses (IC95% 7,5-14,8) para encorafenib (HR: 0,75; IC95% 0,56-1,00; p=0,051). En el análisis posterior realizado en noviembre de 2017 los resultados fueron consistentes y tampoco se alcanzó la significación estadística; la SLP fue de 14,9 y 9,6 meses (HR: 0,77 IC95% 0,59-1; p=0,050).

La comparación entre encorafenib y vemurafenib favoreció a encorafenib con una mediana de SLP de 9,6 frente a 7,3 meses, HR 0,68 (IC95% 0,52-0,90).

En cuanto a la tasa de respuesta global esta fue del 63% para el combo 450, 50,5% para encorafenib y 40,3% para vemurafenib. La mediana de tiempo hasta la aparición de la respuesta fue similar en los tres grupos de tratamiento: 1,9 meses para el combo 450, 2 para encorafenib y 2,1 para vemurafenib. Los tipos de respuesta se detallan en la tabla 1.

**Tabla 1: Respuestas globales confirmadas por comité ciego independiente (fecha de corte: 19 mayo 2016)**

	<b>Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib n = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib n = 191 (Vem)</b>
<b>Respuestas globales confirmadas</b>			
Tasa de respuesta global, n (%) (IC 95 %)	121 (63,0) (55,8 - 69,9)	98 (50,5) (43,3 - 57,8)	77 (40,3) (33,3 - 47,6)
RC, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
RP, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
EE, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
TCE, n (%) (IC 95 %)	177 (92,2) (87,4 - 95,6)	163 (84,0) (78,1 - 88,9)	156 (81,7) (75,4 - 86,9)

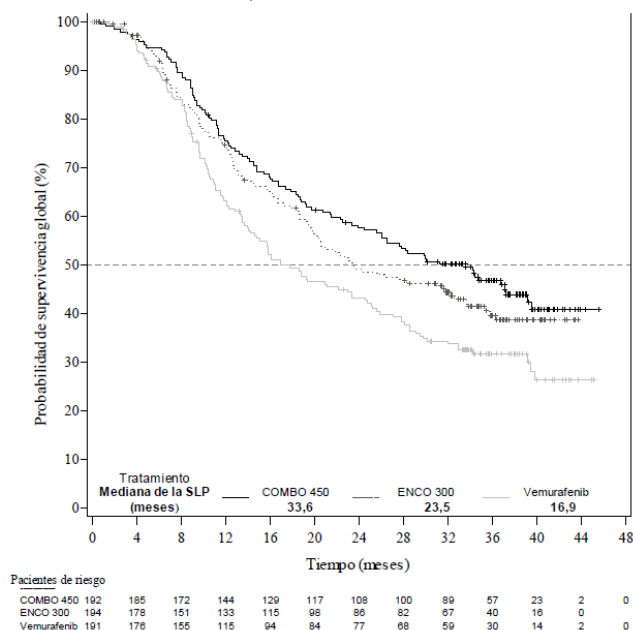
IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; TCE = tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE + no RC/no PE; no RC/no PE se aplica solo a los pacientes sin una lesión diana que no alcanzan RC o sufren PE); RP = respuesta parcial; EE = enfermedad estable. Vem = vemurafenib.

El análisis de supervivencia global se realizó con los datos disponibles hasta el 7 de noviembre de 2017 (fecha de corte). La mediana de SG para el combo 450 fue de 33,6 meses (IC95% 24,4-39,2), de 23,5 meses (IC95% 19,6-33,6) para encorafenib y de 16,9 (IC95% 14-24,5) para vemurafenib. Las diferencias observadas en la SG fueron estadísticamente significativas entre combo 450 y vemurafenib (HR: 0,61; IC95% 0,47-0,79); entre encorafenib y vemurafenib (HR: 0,76; IC95% 0,58-0,98); pero no entre combo 450 y encorafenib (HR: 0,81; IC95% 0,61-1,06) (tabla 2, figura 2).

**Tabla 2: Resultados provisionales de SG (fecha de corte: 7 noviembre 2017)**

	<b>Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib n = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib n = 191 (Vem)</b>
<b>SG</b>			
Número de acontecimientos(%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, meses(IC 95%)	33,6 (24,4 - 39,2)	23,5 (19,6 - 33,6)	16,9 (14,0 - 24,5)
Supervivencia a los 12 meses(IC 95%)	75,5% (68,8 - 81,0)	74,6% (67,6 - 80,3)	63,1% (55,7 - 69,6)
Supervivencia a los 24 meses (IC 95%)	57,6% (50,3 - 64,3)	49,1% (41,5 - 56,2)	43,2% (35,9 - 50,2)
HR (IC 95%) (vs Vem)	0,61 (0,47 - 0,79)		
Valor de p (orden logarítmico estratificado)	<0,0001		
HR (IC 95%) (vs Enco 300)	0,81 (0,61 - 1,06)		
Valor de p (orden logarítmicoestratificado)	0,061		

**Figura 2: Gráfica Kaplan-Meier de la SG provisional (fecha de corte: 7 noviembre 2017)**



Con respecto a los análisis de calidad de vida se utilizaron los siguientes cuestionarios: FACT-M, EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L. Tanto en el cuestionario FACT-M como en el EORTC QLQ-C30 hubo un retraso estadísticamente significativo en la mediana de tiempo hasta el deterioro definitivo del 10% en los pacientes tratados con el combo 450 respecto a los tratados con encorafenib y vemurafenib. En el test EQ-5D-5L los tratados con el combo no mostraron cambios o mostraron mejoría en todas las visitas mientras que en los pacientes tratados con vemurafenib o encorafenib se observaron disminuciones en todas las visitas.

#### Parte II (combo 300 vs encorafenib)

En la parte II del ensayo se aleatorizaron 344 pacientes, 258 recibieron tratamiento con el combo 300 (300 mg/24 h de encorafenib + 45 mg/12 h de binimetinib) y 86 encorafenib 300 mg/24 h en monoterapia. Los factores pronósticos conocidos estaban bien balanceados entre los dos grupos de tratamiento, si bien se encontraron pequeñas diferencias entre los pacientes que recibieron monoterapia con encorafenib en la parte 1 y la 2, ya que los pacientes de la parte 2 presentaban peor pronóstico: eran más mayores, había mayor proporción de pacientes con estadio IVM1c y con elevación de LDH (37,2% frente a 25,8%).

En el análisis considerando los resultados de la parte 1 y parte 2 los resultados obtenidos fueron:

- SLP: incremento de 3,7 meses a favor del combo 300 respecto a encorafenib, 12,9 meses para el combo 300 (IC95% 10,1-14,0) y 9,2 meses para encorafenib (IC95% 7,4-11,0) con un HR de 0,77 (IC95% 0,61-0,97).
- Tasa de respuesta global: 65,9% (IC95% 59,8-71,7) para el combo 300 y de 50,4% (IC95% 44,3-56,4) para encorafenib.
- Mediana de duración de la respuesta: 12,7 meses (IC95% 9,3-15,1) para el combo 300 y 12,9 meses (IC95% 8,9-15,5) para encorafenib.

Considerando solo los pacientes de la parte 2, la SLP para encorafenib fue de 7,4 meses (IC95% 5,6-9,2) y la comparación con el combo 300 mostró un HR de 0,57 (IC95% 0,41-0,78).

La SLP de encorafenib en la parte 1 y encorafenib en la parte 2 fue de 9,6 meses (IC95% 7,4-14,8) y 7,4 meses (IC95% 5,6-9,2), respectivamente (HR: 0,68; IC95% 0,49-0,95).

#### Combo 450 vs combo 300

El análisis “post hoc” de los dos combos no mostró diferencias significativas en la SLP, 14,9 meses frente a 12,9 para el combo 450 y 300, respectivamente. La tasa de respuesta objetiva fue similar entre ambos combos, 63% para el combo 450 y 65,9% para el combo 300 aunque la duración de la respuesta fue mayor en el combo 450 (16,6 meses frente a 12,7). El análisis de regresión de Cox para los factores de estratificación del estudio demostró beneficio del combo 450 respecto al 300 tras corregir por factores pronósticos, HR 0,74 (IC95% 0,56-0,98).

Además, se dispone de datos del estudio LOGIC (fase II) que apoyan el uso del combo 450. En el grupo A, de la parte 1 de este estudio, que es el grupo de pacientes que no han recibido tratamiento previo con inhibidores BRAF/MEK (población similar al estudio COLUMBUS), la tasa de respuesta objetiva fue de 69,3% (IC95% 57,9-79,5) y la mediana de SLP de 10,8 meses (IC95% 8,08-15,24).

#### Seguridad

Los datos de seguridad de encorafenib solo o asociado a binimetinib vienen de 1495 pacientes tratados hasta el 11 de mayo de 2016. Esta población incluye tanto voluntarios sanos como pacientes con cáncer. En estos datos están incluidos 5 estudios realizados en pacientes con melanoma metastásico.

La información de seguridad sobre el combo 450 se apoya en los datos de 371 pacientes (274 naives a un inhibidor BRAF/MEK y 97 no naive). Estos datos de seguridad se complementan con los obtenidos de pacientes tratados con el combo 300.

La mediana de exposición al tratamiento combinado combo 450 fue de 11,7 meses, para encorafenib en monoterapia 7,1 meses y para vemurafenib en monoterapia de 6,2 meses.

En el combo 450 se documentaron efectos adversos en el 98,9% de los pacientes y con encorafenib en el 99,5%. Los efectos adversos de grado 3 y 4 se produjeron en el 57,8% y en el 66,1% de los pacientes y la tasa de abandonos por efectos adversos fue de 11,7% y 18,0% para el combo 450 y encorafenib, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer efecto adverso de grado 3-4 fue de 2,5 meses con el combo 450 y de 0,4 meses con encorafenib. Más pacientes requirieron modificación de dosis o interrupción del tratamiento en los tratados con encorafenib (52,2% vs. 71%).

Sin embargo, la incidencia de muertes fue más alta con el combo 450 que con encorafenib (10,2% vs 7,4%) y la de efectos adversos graves también (40,1% vs 32,7%). Al ajustar ambos parámetros por la exposición al tratamiento los valores obtenidos fueron similares en ambos grupos.

#### Combo 450

En el pool de pacientes tratados con el combo 450 los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal: náuseas (39,4%), diarrea (36,1%), fatiga (30,3%) y vómitos (26,6%), seguidos de elevación de creatin-quinasa (24,8%), artralgia (24,8%) y estreñimiento (22,6%). Los efectos adversos grado 3 más frecuentes fueron elevación de GGT (8%), hipertensión (5,8%) y elevación de creatin-quinasa (5,5%). Los efectos adversos que requirieron modificación de dosis o interrupción del tratamiento

fueron náuseas (6,6%), vómitos (5,8%), elevación de GPT (5,5%) y reducción de la fracción de eyección (5,1%).

De los 196 pacientes que recibieron el combo 450 por más de seis meses el 57,7% reportó algún efecto adverso de grado 3-4. Los efectos adversos que aparecieron con más frecuencia en los pacientes que recibieron el tratamiento más de seis meses respecto a los que no fueron: diarrea (39,8% vs 26,9%), dolor abdominal (21,4% vs 2,6%), artralgia (29,6% vs 12,8%), elevación de creatinquinasa (27,6% vs 17,9%), pirexia (18,9% vs 7,7%) e hiperqueratosis (15,3% vs 5,1%). Otros efectos adversos menos frecuentes, pero también incrementados tras seis meses de tratamiento fueron alopecia (16,3% vs, 7,7%), hipertensión (13,3% vs, 6,4%) y reducción de la fracción de eyección (7,7% vs, 3,8%).

#### Encorafenib

En el pool de pacientes que recibieron encorafenib la toxicidad cutánea y neurológica fue la más característica. Los efectos adversos más frecuentes fueron alopecia (56,2%), eritrodisestesia palmoplantar (51,6%), artralgia (42,9%), hiperqueratosis (41%), náusea (37,8%), piel seca (31,3%), mialgia (29,5%), cefalea (28,1%), fatiga (27,6%), vómitos (26,7%), queratosis palmar y plantar (23%), pérdida de apetito (22,6%), insomnio (22,1%), rash (21,7%), prurito (21,7%) y dolor en las extremidades (20,7%). Los efectos adversos grado 3 más frecuentes fueron eritrodisestesia palmoplantar (12,4%), artralgia (9,2%) y mialgia (9,2%). Los efectos adversos que requirieron modificación de dosis o interrupción del tratamiento fueron eritrodisestesia palmoplantar (22,6%), artralgia (12%), mialgia (11,5%), náusea (7,8%), hiperqueratosis (7,4%) y cefalea (5,5%).

De los 122 pacientes que recibieron encorafenib durante más de 6 meses el 66,4% presentó toxicidad de grado 3-4. Los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron el tratamiento más de seis meses respecto a los que no fueron artralgia (54,1% vs 28,4%), dolor musculoesquelético (21,3 vs 10,5%), alopecia (69,7% vs 38,9%), piel seca (38,5% vs 22,1%) hiperqueratosis (50,8% vs 28,4%), prurito (26,2% vs 15,8%), queratosis palmar y plantar (30,3% vs 13,7%) y eritrodisestesia palmoplantar (55,7% vs 46,3%).

#### Eventos de especial interés

Con el Combo 450 se observó uveítis en el 4,4% de los pacientes, las alteraciones visuales con visión borrosa o pérdida de agudeza visual fueron más frecuentes ocurriendo en el 21,5% de los pacientes. Estas alteraciones fueron mayoritariamente de grados 1-2 y generalmente reversibles. Se observó desprendimiento de retina en el 29,6% de los pacientes, aunque solo fue de grado 3 o superior en el 1,8%. La disfunción ventricular se observó en el 8,4% de los pacientes con eventos de grado 3 en el 1,1%. , requiriéndose finalización de la medicación en un 0,4% de los pacientes y reducción o interrupción en el 6,6% de los pacientes. Con el combo 450 se documentaron eventos hemorrágicos en el 17,9% de los pacientes, el más frecuente fue la hematuria seguida de los sangrados rectales o digestivos, que generalmente fueron leves y sólo el 0,7% de los pacientes requirieron interrupciones o modificaciones de dosis. La eritrodisestesia palmoplantar ocurrió en el 6,2% de los casos y todos fueron de grado 1-2. La diarrea ocurrió en el 38% de los pacientes tratados con combo 450 y fue de grado 3 a 4 en el 3,3%, las náuseas en el 41,6% y de grado 3 a 4 en el 2,6%, los vómitos ocurrieron en el 28,1% y fueron de grado 3 a 4 en el 2,3% de los pacientes. Ocurrieron eventos tromboembólicos en el 4,7% de los pacientes, y aparición o agravamiento de hipertensión en el 11,7%.

En comparación con el combo 300 no se encontraron diferencias significativas de toxicidad, en términos generales, si bien los

vómitos y la diarrea fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron el combo 450.

En comparación con encorafenib en monoterapia, la incidencia de efectos adversos en pacientes que recibieron más de 6 meses el tratamiento de combinación mostró:

- Menor incidencia de problemas cutáneos, alopecia (16,3% vs 69,7%), hiperqueratosis (15,3% vs 50,8%), eritrodisestesia palmoplantar (6,6% vs 55,7%), queratoma palmoplantar (9,7% vs 33,3%) y nevus melanocítico (2% vs 13,9%).
- Mayor incidencia de visión borrosa (16,8% vs 4,1%), dolor abdominal (21,4% vs 5,7%), mareos (15,1% vs 5,3%) y retinopatía (9,2% vs 0,8%).

Se consideran efectos adversos específicos asociados a la inhibición de RAF, las neoplasias cutáneas, los papilomas cutáneos, las artralgias, las toxicidades cutáneas y la prolongación del QTc.

Se consideran efectos adversos específicos asociados a la inhibición de MEK las toxicidades oculares, la elevación de creatinquinasa, la disfunción ventricular, las toxicidades cutáneas la hipertensión, la diarrea, los efectos tromboembólicos, la enfermedad pulmonar intersticial y la hemorragia.

#### **DISCUSIÓN**

En la actualidad, si se opta por la terapia dirigida para tratar el melanoma con mutación BRAF V600 se considera que el tratamiento estándar es la combinación de un inhibidor de MEK con inhibidor de RAF (4, 8, 9). En este sentido, las dos combinaciones estudiadas hasta ahora son trametinib-dabrafenib y cobimetinib-vemurafenib. Ambas han demostrado beneficio significativo en la SLP y en la SG frente a los tratamientos en monoterapia con dabrafenib y vemurafenib, respectivamente (10,11). El estudio COLUMBUS, al igual que los anteriores, utiliza como comparadores inhibidores de la RAF quinasa en monoterapia y tampoco incluye otras combinaciones como comparador. Por tanto, no se dispone de comparaciones directas entre las diferentes combinaciones recomendadas. En el momento del diseño del estudio COLUMBUS la recomendación de asociar un inhibidor de la RAF quinasa y un inhibidor de la MEK no estaba establecida.

El estudio COLUMBUS es un estudio fase III aleatorizado diseñado en dos partes. El objetivo primario fue comparar la SLP del combo 450 frente a vemurafenib y en los objetivos secundarios se incluyeron las comparaciones con encorafenib 300 mg.

En la parte 1 del estudio, el tratamiento con el combo 450 demostró una mediana de SLP y una mediana de SG doble a la obtenida con vemurafenib, (SLP 14,9 vs 7,3 meses y SG 33,6 vs 16,9 meses, respectivamente). La tasa de supervivencia a los 24 meses también fue superior (75,6% vs 43,2%). En todas las variables las diferencias obtenidas alcanzaron la significación estadística.

En comparación con encorafenib las diferencias obtenidas en SLP, SG y tasa de respuesta fueron numéricamente favorables a la combinación, sin embargo la SLP, en dos fechas de corte diferentes y la SG no alcanzaron la significación estadística. Por tanto, en términos de eficacia, el beneficio de la combinación 450 frente a la monoterapia con encorafenib no ha quedado demostrado en la parte 1 del estudio. Señalar, que en las curvas de supervivencia del combo 450 y encorafenib (figura 2) se observa un punto de máxima divergencia cuando han fallecido el 50% de los pacientes que no se mantiene a lo largo de la curva. Por tanto, considerar únicamente la mediana de SG conlleva claramente a sobrestimar el efecto.

La parte 2 del estudio pretendió evaluar la contribución de binimetinib a la terapia combinada y resultó en un incremento de SLP para el combo 300 frente a la monoterapia de 3,7 meses con un

HR de 0,77 (IC 95% 0,61-0,97), estadísticamente significativo. También demostró un incremento en la tasa de respuesta del 15,5%.

El análisis “post hoc” entre los combos no mostró diferencias significativas en la SLP entre el combo 450 y el combo 300 (14,9 meses frente a 12,9; HR: 0,79; IC95% 0,60-1,03) ni de la tasa de respuesta objetiva 63% frente a 65,9%. Estos resultados sugieren cierta incertidumbre acerca de cuál es la dosis óptima de encorafenib en el combo a falta de los datos definitivos con un mayor seguimiento.

El tratamiento establecido para los pacientes con melanoma con mutación de BRAF V600 es la inmunoterapia con fármacos anti PD-1 solos o en combinación con ipilimumab o la combinación de fármacos inhibidores de BRAF/MEK (4, 5). Debido al desarrollo de resistencia la mayor parte de los pacientes va a recibir ambos tratamientos de forma secuencial y es en este punto donde existe la mayor incertidumbre ya que no disponemos de ensayos clínicos que nos indiquen cual es la secuencia óptima si inmunoterapia seguida de terapia dirigida o la contraria. En la actualidad, hay ensayos en marcha que pretenden dar respuesta a esta cuestión.

En el estudio COLUMBUS muy pocos pacientes habían tenido exposición a inmunoterapia previa 3,7% (ipilimumab en adyuvancia o metastásico y anti PD-1 en el 0,5%), por lo que no es posible extraer conclusiones en este subgrupo.

En cuanto a los resultados obtenidos con inmunoterapia, se ha observado que la tasa de SLP a 4 años con pembrolizumab es de 31,1% para toda la población y de un 36,6% para los que no habían tenido tratamiento previo (12). Con nivolumab disponemos de datos a 3 años que nos indica una SLP de 32% (13). Respecto a las terapias dirigidas combinadas, con dabrafenib y trametinib la SLP a 4 y 5 años es del 13% (10). No disponemos de estos datos numéricos actualizados para la combinación de vemurafenib y cobimetinib, si bien las curvas de SLP muestran un comportamiento similar (11). Hay que tener en cuenta que las poblaciones son diferentes, los pacientes con mutación BRAF V600, por lo general, presentan peor pronóstico. En el caso del tratamiento con terapia dirigida todos los pacientes presentan mutación de BRAF V600, mientras que en los ensayos con inmunoterapia se incluyen pacientes mutados y no mutados. Teniendo en cuenta estas diferencias poblacionales es difícil priorizar una terapia sobre otra. Se ha demostrado una mejor SLP a 5 años para la inmunoterapia respecto a la terapia dirigida que podría favorecer su uso inicial de esta al ser menor el número de pacientes que precisarían un cambio terapéutico. Además disponemos de datos que sugieren que la inmunoterapia puede suspenderse a los dos años de tratamiento sin que se comprometa de manera significativa su eficacia (12).

Al menos dos meta-análisis publicados cuyo objetivo fue realizar una revisión sistemática acerca del uso de inmunoterapia o terapia dirigida en pacientes con melanoma sin tratamiento previo, señalaron la falta de diferencia en supervivencia global entre ambas alternativas terapéuticas.

Las diferencias halladas se centraron en las tasa de respuesta objetiva, mayor para las terapias dirigidas y en el perfil de seguridad de ambas opciones de tratamiento, también peor para las terapias dirigidas frente a la monoterapia con fármacos anti PD-1 (14, 15).

No disponemos de comparaciones directas ni indirectas no ajustadas entre las distintas combinaciones de inhibidores del BRAF/MEK.

La mediana de SLP del combo 450 ha sido de 14,9 meses (HR 0,54), con la combinación de vemurafenib-cobimetinib de 12,3 (HR 0,58) (16), y con la combinación de dabrafenib-trametinib de 11 meses (HR 0,67) en el ensayo Combi-D (17) y de 11,4 meses (HR 0,56) en el ensayo Combi-V (18). Señalar que en el estudio COLUMBUS la proporción de pacientes con LDH elevada fue

menor que en los otros estudios y también que en este ensayo se permitió tratamiento previo con una línea de inmunoterapia (aunque el porcentaje fue pequeño) mientras que en los otros no. Respecto a las tasas de respuesta fueron muy similares en las tres combinaciones: 63% para el combo 450, 70% para vemurafenib-cobimetinib, 69% (ensayo Combi-D) y 64% (ensayo combi-V) para dabrafenib-trametinib. En cuanto a la mediana de SG con el combo 450 fue de 33,6 meses (HR 0,61), con vemurafenib-cobimetinib de 22,3 meses (HR 0,70) y con dabrafenib-trametinib de 25,1 meses (HR 0,71) en el ensayo Combi-D y de 25,6 meses (HR 0,66) en el Combi-V. Estos datos son congruentes con lo conocido para las dos combinaciones disponibles hasta ahora, y sugiere una eficacia similar (19).

Con respecto a la seguridad, el combo 450 mostró mejor tolerabilidad que encorafenib en efectos adversos cutáneos, artralgia, mialgia, disminución del apetito e insomnio que encorafenib. Por el contrario, la incidencia de diarrea, dolor abdominal, retinopatía, hipertensión e incremento de transaminasas fue mayor con el combo 450 que con encorafenib. El combo 450 mostro menor incidencia de efectos adversos de grado 3-4 (61,3% vs 67,7%) y menor tasa de abandonos por efectos adversos (11,7% vs 18,0%); sin embargo, la proporción de efectos adversos graves fue más alta (40,1% vs 32,7%). Se ha observado, que la exposición a largo plazo se asocia a mayor probabilidad de sufrir un efecto adverso grave.

Respecto a la comparación con las otras combinaciones se documentaron efectos adversos de grado 3-4 en el 57,8% de los pacientes tratados con combo 450, en el 65% de los que recibieron vemurafenib-cobimetinib y en el 40 y 48% de los pacientes que recibieron dabrafenib-trametinib en los ensayos Combi-D y Combi-V, respectivamente. En relación con la toxicidad gastrointestinal, los vómitos y diarreas se observaron con una frecuencia similar en las tres combinaciones, exceptuando el estreñimiento, que se observó con mayor frecuencia en la combinación encorafenib-binimetinib (24% vs 10,9% con vemurafenib-cobimetinib y <20% con dabrafenib-trametinib). La elevación de creatina quinasa se observó con más frecuencia en la combinación de encorafenib-binimetinib, mientras que la fotosensibilidad fue menos frecuente que en la combinación vemurafenib-cobimetinib y la pirexia menos frecuente que en dabrafenib-trametinib.

Por último, conviene señalar como limitación que no se puede recomendar el uso de esta combinación en pacientes que han progresado al tratamiento con inhibidores BRAF; haber recibido previamente estos tratamientos fue criterio de exclusión en el ensayo.

Otra incertidumbre asociada a este fármaco y que deberá considerarse en la elección, es el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales, aspecto no estudiado en este ensayo, y una de las principales causas de muerte en este tipo de pacientes. Solo 12 pacientes (9 en el combo 450 y 3 vemurafenib) presentaron metástasis cerebrales. Por tanto, no se dispone de datos para conocer la eficacia intracerebral de esta combinación.

En términos de eficacia, los resultados de la parte I del estudio COLUMBUS plantean dudas sobre el beneficio del combo 450 frente a la monoterapia con encorafenib, ya que no se alcanzó la significación estadística en SLP, aunque sí en la parte II (combo 300). En cuanto a la SG (medida únicamente en la parte I) la combinación no ha demostrado estadísticamente la superioridad frente a encorafenib en monoterapia.

En términos de seguridad, el perfil de efectos adversos es diferente. Los de tipo cutáneo se producen con menor frecuencia en la combinación; la tolerabilidad del combo 450 parece ser superior a la de la monoterapia.

## CONCLUSIÓN

La asociación de encorafenib-binimetinib a dosis de 450 mg de encorafenib una vez al día y de 45 mg cada 12 horas de binimetinib ha demostrado eficacia en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico portadores de la mutación BRAF V600 E o K. La mediana de SLP alcanzada ha sido de 14,9 meses, la mediana de SG de 33,6 meses y la tasa de respuesta objetiva del 63%.

Esta combinación se ha comparado frente a vemurafenib y, de forma secundaria, frente a encorafenib, ambos en monoterapia. En comparación con vemurafenib la combinación ha demostrado superioridad en SLP (HR:0,49; IC95% 0,37- 0,64), en SG (HR: 0,6; IC95% 0,47 – 0,79) así como en otras variables analizadas.

La combinación a la dosis de 450 mg de encorafenib (parte I del estudio) no ha demostrado superioridad frente a encorafenib en la SLP (HR: 0,77; IC95% 0,59-1) ni en la SG (HR: 0,81; 0,61 – 1,06). En la parte II del estudio, la combinación (dosis 300 mg) sí ha demostrado superioridad en la SLP (HR de 0,77 (IC95% 0,61-0,97) frente a la monoterapia.

Existe incertidumbre acerca de cuál es la dosis correcta de encorafenib en la combinación (450 frente a 300 mg) a falta de datos adicionales de SLP y SG.

La combinación presenta un perfil de efectos adversos diferente a la monoterapia. La toxicidad cutánea se reduce con la combinación.

Con los datos disponibles no es posible establecer un beneficio adicional de la combinación encorafenib-binimetinib con respecto a las otras combinaciones (dabrafenib-trametinib, vemurafenib-cobimetinib) disponibles para el manejo de los pacientes con melanoma, por lo que en términos de eficacia se pueden considerar alternativas terapéuticas. El perfil de seguridad es el propio de la combinación de inhibidor de BRAF/MEK, si bien pueden existir aspectos diferenciales entre las diferentes combinaciones iBRAF + iMEK que pueden dirigir un posible cambio de tratamiento en caso de toxicidad. La combinación de encorafenib-binimetinib presenta un incremento de la toxicidad gastrointestinal (estreñimiento) y una reducción de fotosensibilidad y pirexia.

Son necesarios los resultados de estudios en marcha para establecer cuál es la mejor secuencia de tratamiento, entre inmunoterapia y combinaciones de inhibidores BRAF/MEK.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Mektovi® (binimetinib) en combinación con Braftovi® (encorafenib) ha sido financiado en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600.*

*En la selección entre esta combinación y las alternativas terapéuticas se deberán considerar criterios de eficiencia.*

## 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. *Advances in therapy*. 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. 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. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2014;16(4):362-73.

4. Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2018;20(1):69-74.

5. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma Version 2*. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2018.

6. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1315-27.

7. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(5):603-15.

8. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. 2014;371(20):1867-76.

9. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. 2015;372(1):30-9.

10. Long GV, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. 2018;36(7):667-73.

11. Dreno B, Ascierto PA, McArthur GA, Atkinson V, Liskay G, Giacomo AMD, et al. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. 2018;36(15\_suppl):9522-

12. Long GV, Schachter J, Ribas A, Arance AM, Grob J-J, Mortier L, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. 2018;36(15\_suppl):9503-

13. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2018.

14. Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):366-73.

15. da Silveira Nogueira Lima JP, Georgieva M, Haaland B, de Lima Lopes G. A systematic review and network meta-analysis of immunotherapy and targeted therapy for advanced melanoma. *Cancer medicine*. 2017;6(6):1143-53.

16. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1248-60.



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* (London, England). 2015;386(9992):444-51.

18. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_6):LBA40-LBA.

19. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja AJJoH, Oncology. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. 2017;10(1):3.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Alfonso Berrocal**

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

#### **Comité de Medicamentos de Sacyl**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes 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.