

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Trametinib- Dabrafenib (Mekinist®-Tafinlar®) en cáncer de pulmón no microcítico con mutación V600 de BRAF

IPT, 54/2019. V1

Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019<sup>1</sup>

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1). A nivel mundial, se estima que, cada año, se producen alrededor de 2 millones de nuevos casos, provocando cerca de 1,7 millones de muertes anuales (2). En 2017, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo, aunque ha experimentado un descenso del 10,7 % desde 2012. En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1 %. En Europa, la incidencia estimada es de 470.000 casos. En España, el CP es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con una incidencia estimada de 27.351 casos, siendo el segundo más frecuente en hombres y el cuarto en mujeres (3).

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa el 85 % de los casos de CP (4). En función de su histología, pueden diferenciarse tres subtipos: el carcinoma de células escamosas o epidermoide (que representa el 25-32 % de los casos), el carcinoma no escamoso o adenocarcinoma (37-47 %) y el carcinoma de células grandes (10-18 %) (5). El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular. La mayoría de pacientes en el momento del diagnóstico se encuentran en un estadio avanzado y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo. Es en estos casos en los que el subtipo histológico y el perfil molecular del tumor son importantes para decidir el tratamiento de elección (4,6-8).

En comparación con otros tipos de cáncer, el CPNM es uno de los que más alteraciones genéticas presentan (*EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *ROS*, *ERBB2*), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos (1, 7, 9). Estas nuevas terapias han logrado un mejor control de los síntomas de la enfermedad, mejores tasas de respuesta y una mejora tanto de la supervivencia libre de progresión (SLP) como de la supervivencia global (SG) de los pacientes con respecto a tratamientos convencionales como la quimioterapia. La supervivencia del CPNM a los 5 años en pacientes con estadio IIIB es del 5 %, siendo del 1 % con estadio IV o metastásico (10).

El gen *BRAF* codifica una serina-treonina quinasa perteneciente a la familia de las quinasas *RAF* que juega un papel importante en la vía de las proteínquinas activadas por mitógenos (*MAPK*). La mutación de *BRAF* (*BRAF<sub>m</sub>*) provoca que la vía de señalización de las *MAPK* (*RAS/RAF/MEK/ERK*) se encuentre permanentemente activada, lo que favorece el crecimiento y la proliferación tumoral (11). Esta mutación se ha visto en diferentes tipos de cáncer, mayoritariamente melanoma (50 %), cáncer colorrectal metastásico (9%) y cáncer papilar de tiroides (45 %) (12). En el caso del CPNM, está presente en el 2-3 % de los casos y se encuentra mayoritariamente en los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma (12-13).

Existen diferentes mutaciones del gen *BRAF*. La mutación *BRAF* más común es la V600E, que se encuentra en el 50-60 % de los pacientes con CPNM *BRAF<sub>m</sub>* (11, 13). El significado pronóstico de la mutación *BRAF* no está claro (algunos estudios han asociado una mayor SG a los pacientes con mutación *BRAF* V600 respecto a los no mutados, otros identifican la mutación como un factor de mal pronóstico, y existen series de casos que obtienen resultados similares en ambos grupos de pacientes) (11). En un metanálisis que incluía 16 estudios, se observó que la incidencia de *BRAF<sub>m</sub>* V600E sobre el total de pacientes con mutación *BRAF*, era mayor en no fumadores (87 % frente a 45 % en fumadores y exfumadores) y en mujeres (62,5 % frente a 32,6 % en hombres) (12).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (14). La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, la presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, la edad, el estado funcional, las comorbilidades, las preferencias del paciente y las toxicidades esperadas del tratamiento (8).

Existen tres fármacos capaces de inhibir la quinasa *BRAF*: sorafenib (primera generación), dabrafenib y vemurafenib (segunda generación). Tanto dabrafenib como vemurafenib han demostrado ser eficaces en el tratamiento del melanoma, un tipo de cáncer con elevada incidencia de *BRAF<sub>m</sub>*. Sorafenib, debido a que también inhibe receptores de tirosina-quinasa, como *VEGFR* y *PDGFR*, se utiliza mayoritariamente en otras patologías, como carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales y carcinoma diferenciado de tiroides (15-17).

Bloquear la vía *MAPK* por dos lugares diferentes (*BRAF* y *MEK*) presenta la ventaja de que permite superar la posible resistencia tumoral a los *iBRAF* (11). Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (18). Es frecuente además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (18).

## TRAMETINIB-DABRAFENIB (MEKINIST®-TAFINLAR®)

Trametinib, en combinación con dabrafenib, está aprobado en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación *BRAF* V600.

Además, trametinib, en combinación con dabrafenib también está autorizada para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con melanoma con mutación *BRAF* V600 en estadio III, tras una resección completa. Por otra parte, trametinib, en monoterapia o en combinación con dabrafenib, está autorizado en melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF* V600.

Dabrafenib presenta las mismas indicaciones aprobadas que trametinib.

Únicamente será objeto de este informe la indicación para CPNM.

Tanto trametinib como dabrafenib se administran por vía oral y en ayunas (al menos una hora antes o 2 horas después de las comidas). La dosis recomendada de trametinib es 2 mg (un comprimido) una vez al día y la de dabrafenib es 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg). Para posibles ajustes de dosis, se dispone de dos presentaciones tanto de trametinib (0,5 mg y 2 mg) como de dabrafenib (50 mg y 75 mg).

## Farmacología (11, 15, 19)

Dabrafenib es un inhibidor de quinasas *RAF* (incluida *BRAF*), presentes en la vía de señalización de las *MAPK*. Las mutaciones oncogénicas en *BRAF* conducen a la activación constitutiva de la vía *RAS/RAF/MEK/ERK*, favoreciendo el crecimiento y la

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de junio de 2019.

proliferación tumoral. Las mutaciones BRAF se han identificado frecuentemente en determinados tipos de tumor.

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de las quinasas MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK son componentes de la vía de señalización de las MAPK, que se encuentra activada en algunos tumores. Trametinib inhibe la activación de MEK por BRAF, inhibiendo así la proliferación celular.

Por tanto, trametinib y dabrafenib inhiben dos quinasas de la misma vía, MEK y RAF, por lo que la combinación proporciona una doble inhibición de ésta y ha demostrado actividad antitumoral in vitro en las líneas celulares con melanoma con la mutación BRAF V600 y ha retrasado la aparición de resistencias in vivo en injertos con melanoma con la mutación BRAF V600.

### Eficacia

#### Estudio BRF113928 (20-23)

La eficacia de dabrafenib solo y en combinación con trametinib en pacientes con CPNM se evaluó en el estudio BRF113928, un estudio fase II, multicéntrico, no aleatorizado, de un solo brazo y abierto en el que se incluyeron pacientes con CPNM estadio IV con BRAF<sub>m</sub> V600E y ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-2. Los pacientes con mutaciones de los genes EGFR o ALK debían haber recibido tratamiento dirigido frente a estas dianas. Fueron excluidos aquellos pacientes con metástasis cerebrales activas, riesgo cardiovascular elevado, antecedentes de oclusión venosa retiniana o enfermedad pulmonar intersticial.

Se diferenciaron 3 cohortes:

- **Cohorte A:** dabrafenib 150 mg dos veces al día en monoterapia en segunda línea o superior de tratamiento (al menos una basada en platinos). En abril 2013 se hizo una enmienda para incluir pacientes en primera línea. Se reclutaron 84 pacientes, de los cuales 78 habían recibido tratamiento sistémico previo y 6 no habían recibido ninguna línea previa.
- **Cohorte B:** dabrafenib 150 mg dos veces al día en combinación con trametinib 2 mg una vez al día en segunda línea o superior de tratamiento (máximo 3 líneas previas, al menos una basada en platinos). Se reclutaron un total de 59 pacientes, 57 habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento sistémico previo y dos pacientes no habían recibido tratamiento sistémico previo, por lo que finalmente se incluyeron en la cohorte C, quedando por tanto 57 pacientes incluidos esta cohorte.
- **Cohorte C:** dabrafenib 150 mg dos veces al día en combinación con trametinib 2 mg una vez al día. Todos los pacientes recibieron la medicación del estudio como tratamiento en primera línea para la enfermedad metastásica. Se reclutaron inicialmente 34 pacientes, a los que se añadieron los dos pacientes procedentes de la cohorte B, incluyéndose finalmente un total de 36 pacientes.

Los pacientes fueron incluidos de forma secuencial: primero en la cohorte A, después en la cohorte B y, por último, la C. En los tres casos, el tratamiento fue hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. Los pacientes de la cohorte A que progresaran podían recibir la combinación de trametinib-dabrafenib.

El régimen de dosificación propuesto de dabrafenib 150 mg por vía oral dos veces al día y trametinib 2 mg por vía oral una vez al día en pacientes con CPNM metastásico que albergan una mutación BRAF V600 es el mismo que el que ya se aprobó para la indicación en melanoma metastásico, y se ha seleccionado sobre la base de

datos no clínicos y de eficacia clínica y datos de seguridad realizados esencialmente en pacientes con melanoma.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta global (TRG), definida como el porcentaje de sujetos que alcanzan respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Como variables secundarias se incluyeron: la duración de la respuesta (DR, tiempo desde la primera RC o RP hasta progresión o muerte por cualquier causa), la supervivencia libre de progresión (SLP, tiempo desde la primera dosis hasta progresión o muerte por cualquier causa), y la supervivencia global (SG, tiempo desde la primera dosis hasta la muerte por cualquier causa). Tanto la TRG como la SLP y la DR fueron también evaluadas por un Comité de Revisión Independiente (CRI). La evaluación radiológica del tumor se realizó cada 6 semanas hasta la semana 36, y cada 12 semanas de ahí en adelante.

Al tratarse de un estudio con un único brazo, no se comparó directamente el tratamiento en monoterapia con dabrafenib frente a la combinación con trametinib. Las características basales de los pacientes incluidos en las 3 cohortes fueron similares: la mediana de edad fue de 64 años en pacientes en segunda línea o superior de tratamiento, y de 68 años en primera línea. El 51 % de los participantes eran mujeres, el 82 % eran caucásicos y el 89 % presentaba un estado funcional ECOG 0-1. El 33 % no había fumado nunca y la mayoría de los pacientes presentaba una histología no escamosa.

La mayoría de los pacientes entre el total de los 93 que se reclutaron en las cohortes B y C con tratamiento en combinación, eran de raza caucásica (>90%), con un porcentaje similar de mujeres y hombres (54% vs. 46%). La mayoría de los pacientes reclutados en las cohortes con tratamiento en combinación (94%) presentaban un estado de desarrollo ECOG de 0 o 1 y presentaba una histología no escamosa y 26 pacientes (28%) no habían fumado nunca. En la población previamente tratada, 38 pacientes (67%) habían recibido una línea de tratamiento antineoplásico sistémico para enfermedad metastásica.

Tras una mediana de seguimiento de 10,7 meses (4,5-16,2 meses) (fecha de corte: 21-Nov-2014), la TRG de los pacientes de la cohorte A tratados con dabrafenib en monoterapia en segunda línea o superior (N=78) fue del 33,3 % (IC95%: 23,1-44,9), según el investigador, siendo muy similar a la obtenida por el CRI (32,8%). Todas las respuestas fueron parciales (n=26) (excepto una que el CRI consideró RC), consiguiéndose el control de la enfermedad en el 58% (IC95%: 46-67) de los pacientes (proporción de pacientes con una respuesta global o enfermedad estable). La SLP (madurez 76%) fue de 5,5 meses (IC95%: 3,4-7,3) y, en un análisis secundario a fecha de corte 7-Oct-2015 (madurez del 71%), se obtuvo una mediana de SG de 12,7 meses (IC95%: 7,3-16,3). El tratamiento con dabrafenib se mantuvo una mediana de 4,6 meses (IC95%: 1,8-11,1) en estos pacientes.

La TRG de los pacientes incluidos en la cohorte B (dabrafenib-trametinib en 2ª-4ª línea), tras una mediana de seguimiento de 11,6 meses (8,8-15,2 meses) (fecha de corte: 7-Oct-2015), fue del 63,2 % (IC95%: 49,3-75,6), tanto para el IP como para el CRI. Se consiguió un 4 % de respuestas completas (0 % según el CRI) y el control de la enfermedad en el 78,9 % de los pacientes (IC95%: 66,1-88,6). La mediana de SLP (madurez 56%) fue de 9,7 meses (IC95%: 6,9-19,6), siendo de 8,6 meses para el CRI (IC95%: 5,2-19,1) y, en el análisis secundario (fecha de corte: 8-Agosto-2016), se obtuvo una SLP (madurez 72%) de 10,2 meses (6,9-16,7) y una SG (madurez 58%) de 18,2 meses (IC95%: 14,3-no estimable). La mediana de duración del tratamiento en los pacientes de la cohorte B fue 10,6 meses (IC95%: 4,2-12,2).

Los resultados de la cohorte C (dabrafenib-trametinib en 1ª línea) (fecha de corte: 28-Abril-2017) fueron similares a los obtenidos en la cohorte B, aunque debe tenerse en cuenta el pequeño tamaño de la muestra (36 pacientes). La TRG tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses (7,8-22 meses) fue del 64 % (IC95%: 46-79), con un 6 % de respuestas completas, lográndose el control de la enfermedad en el 75 % (IC95%: 58-88) de los pacientes. La mediana de SLP (madurez 67%) fue de 10,9 meses (IC95% 7-16,6) y la mediana de la SG (madurez 47%) de 24,6 meses (IC95% 12,3-no estimable). La mediana de duración del tratamiento fue 9,0 meses (3,1-20,5) para dabrafenib y 9,5 meses (3,2-19,3) para trametinib. Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultados de eficacia (estudio BRF113928)**

	COHORTE A Dabrafenib en 2ª línea o superior (N=78)	COHORTE B Dabrafenib + trametinib en 2ª línea o superior (N=57)	COHORTE C Dabrafenib + trametinib en 1ª línea (N=36)
Respuesta, n (%):			
RC	0 (0)	2 (4)	2 (6)
RP	26 (33)	34 (60)	21 (58)
EE	19 (24)	9 (16)	4 (11)
Progresión	23 (29)	7 (12)	5 (14)
NE	10 (13)	5 (9)	4 (11)
Variable principal:			
TRG, % (IC95%)	33,3 (23,1-44,9)	63,2 (49,3-75,6)	64 (46-79)
Variables secundarias:			
DR, meses (IC95%)	9,6 (5,4-15,2)	9,0 (6,9-18,3)	10,4 (8,3-17,9)
SLP, meses(IC95%)	5,5 (3,4-7,3)	10,2 (6,9-16,7)	10,9 (7,0-16,6)
SG, meses (IC95%)	12,7 (7,3-16,3)	18,2 (14,3-NA)	24,6 (12,3-NA)
DR: duración de la respuesta; EE: enfermedad estable; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; NE: no evaluable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRG: tasa de respuesta global.			

#### Estudio IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique) (20)

El estudio IFCT proporciona datos de una serie de casosl y recoge información de pacientes con CPNM con o sin BRAF<sub>m</sub> V600E en tratamiento con las terapias de elección aprobadas, con el objetivo de conocer sus características, su perfil molecular y su evolución.

De los 250 pacientes incluidos con BRAF<sub>m</sub> (1,4 %), 189 (75,6%) presentaban la mutación V600E. De estos, el 57,9% eran hombres, la mediana de edad era de 66,4 años (42,9-88,7 años), el 69,2% eran fumadores o exfumadores y el 88,4 % presentaban adenocarcinoma. El 65,7% de los pacientes había recibido una primera línea de tratamiento (49 % basada en platino) y el 42,9% una segunda línea de tratamiento (16,1% basada en platino).

La TRG de los pacientes con mutación V600E que habían recibido una segunda línea de tratamiento fue del 20,8% (IC95%: 9,8-31,7), y del 30,3% (IC95%: 21,6-38,9) en los que habían recibido una única línea de tratamiento, excluyendo en ambos casos aquellos pacientes tratados con iBRAF.

La mediana de SG de los pacientes con BRAF<sub>m</sub> V600E fue de 17,2 meses, siendo de 15,2 meses en aquellos no tratados con iBRAF. En los pacientes no mutados, la SG fue de 11,8 meses.

#### **Seguridad**

La seguridad de la combinación de dabrafenib-trametinib se ha evaluado en la población de seguridad integrada de 4 estudios que incluían pacientes diagnosticados de melanoma y CPNM y que presentaban la mutación BRAF V600 y fueron tratados con dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día (n=1076). De estos pacientes, 82 recibieron la combinación para el tratamiento del CPNM con mutación BRAF V600 en un estudio fase II (BRF113928) (aunque son 93 pacientes los que recibieron el tratamiento combinado de dabrafenib y trametinib, 57 de la cohorte B y 36 de la cohorte C, el análisis de seguridad se realizó cuando aún no había finalizado el periodo de reclutamiento de la cohorte C, por lo que de ésta solo se incluyeron 25 pacientes en el análisis de seguridad); 559 para el tratamiento del melanoma con mutación BRAF V600 en dos estudios fase III (MEK115306-COMBI-d y MEK116513-COMBI-v); y 435 para el tratamiento adyuvante de melanoma con mutación BRAF V600 en estadio III después de resección completa en un estudio fase III (BRF115532-COMBI-AD) (15).

Los eventos adversos (EA) se clasificaron en base a la escala CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 4.0 (20).

En el estudio BRF113928 en CPNM, el 98 % de los pacientes incluidos en la cohorte de dabrafenib-trametinib en 2ª línea o superior presentaron EA, siendo los más frecuentemente reportados: pirexia (42 %), náuseas (35 %), vómitos (26 %), diarrea (23 %) y sequedad de la piel (23 %). La mayoría fueron grado 1-2, aunque el 32 % presentó algún EA grado 3-4, destacando: neutropenia (9 %), hiponatremia (7 %), anemia (5 %) y leucopenia (4 %). El 56 % de los pacientes presentó EA graves, principalmente pirexia (16 %), anemia (5 %), confusión (4 %), disminución del apetito (4 %), hipercalcemia (4 %), hemoptisis (4 %) y carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCS) (4 %). El 12 % de los pacientes discontinuó el tratamiento por EA y el 40 % de los pacientes fallecieron (ninguna muerte se relacionó con EA) (20).

En la cohorte de dabrafenib en monoterapia, el 99 % de los pacientes presentó algún EA, destacando: hiperqueratosis (27 %), náuseas (25 %), papiloma cutáneo (24 %), sequedad de la piel (23 %), pirexia (21 %), astenia (21 %) y síndrome de eritrodismetasia palmo-plantar (20 %). La mayoría fueron leves o moderados (grado 1-2), el 32 % presentó algún EA grado 3 y solo 2 pacientes presentaron EA grado 4-5. El 43 % de los pacientes presentaron EA graves, siendo los más frecuentes: CCCS (10 %), pirexia (6 %), carcinoma de células basales (5 %), reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (2 %), neumonía (2 %) e infección del tracto respiratorio superior (2 %). Un paciente murió por hemorragia intracraneal, considerada relacionada con el tratamiento. Se discontinuó el tratamiento en el 6 % de los pacientes debido a EA y el 68 % de los pacientes fallecieron (1 % por EA) (20, 21).

Todos los pacientes incluidos en la cohorte de dabrafenib-trametinib en 1ª línea tuvieron algún EA. Los más frecuentes fueron: pirexia (64 %), náuseas (55 %), diarrea (36 %), fatiga (36 %), edema periférico (36 %), disminución del apetito (33 %), sequedad de la piel (33 %) y vómitos (33 %). El 69 % de los pacientes presentaron EA grado ≥3, mayoritariamente: pirexia (11 %), aumento de alanina aminotransferasa (11 %), hipertensión arterial (11 %) y vómitos (8 %). La tasa de discontinuación por EA fue del 22 % y el 4 % de los pacientes fallecieron (ninguna muerte se relacionó con EA) (23).

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en pacientes que han recibido la combinación de dabrafenib-trametinib para el tratamiento del melanoma.

En la población de seguridad tratada con la combinación (1076 pacientes diagnosticados de melanoma y CPNM), las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron: pirexia, fatiga, náuseas, escalofríos, cefalea, diarrea, vómitos, artralgia y erupción. En los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia, los EA más frecuentes fueron: hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma, alopecia, erupción cutánea y vómitos (15).

El 10 % de los pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia desarrollaron CCCS durante los primeros meses de tratamiento (primeras 12 semanas), mientras que este EA se presentó en el 2 % de los pacientes tratados con dabrafenib-trametinib, apareciendo de forma más tardía (semanas 18 a 31) (15, 21).

Tanto el tratamiento en monoterapia con dabrafenib como la combinación de dabrafenib-trametinib se relacionan con un elevado riesgo de desarrollar pirexia; sin embargo, la fiebre es más frecuente en los pacientes tratados con la combinación. En el estudio BRF113928, se notificó pirexia en el 48 % de los pacientes que recibían la combinación frente al 39 % en monoterapia, siendo del 57 % vs. 33 %, respectivamente, en el estudio MEK115306 y del 67 % vs. 15 % en el estudio BRF115532 (15).

Más del 10 % de los pacientes presentaron algún evento hemorrágico (hemoptisis, epistaxis, hematoma, hematuria, púrpura), notificándose <1 % de hemorragias intracraneales mortales en la población de seguridad tratada con la combinación (8/1076 pacientes). La mediana de tiempo hasta aparición de la primera hemorragia fue de 94 días en los estudios de melanoma y 75 días en el estudio de CPNM (19).

Otro de los efectos adversos característico de la combinación son las reacciones cutáneas, presentes en el 24 % de los pacientes, siendo la mayoría de grado 1-2 y no requiriendo interrupciones de tratamiento ni reducciones de dosis (19).

Aunque se han notificado casos de reducción de la FEVI en el 6% de los pacientes tratados con la combinación de dabrafenib-trametinib, en la mayoría de los casos fue asintomática y reversible (19).

En lo referente al análisis por subgrupos, la duración del tratamiento en los pacientes con edad <65 años (10,6 meses) y los pacientes ≥65 años (10,3 meses) tratados con dabrafenib-trametinib en 2ª línea fue similar. El porcentaje de EA y la incidencia de EA grado 3-4 también fue similar (48 % y 50 %, respectivamente). Los EA más frecuentes en los ≥65 años (con una diferencia ≥10 % respecto a los <65 años) fueron: sequedad de piel, boca seca y estreñimiento (20).

En cuanto al sexo, la duración del tratamiento fue ligeramente superior en hombres que en mujeres (10,7 meses vs. 9,1 meses). Los hombres presentaron más efectos adversos grado 3-4 (55 % vs. 43 %) y requirieron más reducciones de dosis (41 % vs. 29 %) e interrupciones de tratamiento (69 % vs. 54 %). Las mujeres presentaron mayor número de EA fatales (11 % vs. 3 %) y muerte (26 % vs. 14 %) (20).

## DISCUSIÓN

En aquellos pacientes con CPNM que no presenten alteraciones moleculares que permitan un tratamiento dirigido, el tratamiento de elección en primera línea ha sido la quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino combinado con paclitaxel, gemcitabina, docetaxel o vinorelbina). En el caso de pacientes con CPNM no escamoso (adenocarcinoma) se recomienda asociar pemetrexed y/o bevacizumab a la quimioterapia basada en platino. Sin embargo, pembrolizumab (anticuerpo monoclonal antiPD-1) en monoterapia ha demostrado ser más eficaz que la quimioterapia basada en platino en pacientes con fuerte expresión de PDL1 (TPS≥50%) (24). Además, recientemente, pembrolizumab y atezolizumab en

combinación con quimioterapia basada en platino, han recibido la autorización como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en pacientes sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK (24, 25, 26). En cambio, en los pacientes que expresen marcadores tumorales como EGFR mutado o reordenamiento de ALK, o BRAF600, se recomienda tratamiento dirigido con fármacos específicos (7, 27, 28).

En la actualidad, las alternativas de tratamiento para pacientes con CPNM sin mutaciones de EGFR o ALK que progresan tras una primera línea incluyen a los fármacos inhibidores de PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab), con un mejor perfil de seguridad respecto a las opciones que estaban disponibles hasta su aprobación (como docetaxel en monoterapia o combinado con pemetrexed en pacientes con etiología no escamosa).

La eficacia de los esquemas de quimioterapia basados en platino en el tratamiento del CPNM es limitada. No existen diferencias entre las distintas combinaciones disponibles. La TRG en primera línea es del 19%, con una mediana de SG de 8 meses, siendo la tasa de supervivencia al año de tratamiento del 34% y del 12% a los dos años (29).

En pacientes con CPNM metastásico no tratados previamente con fuerte expresión de PDL1, pembrolizumab en monoterapia consiguió una mejora de 4,3 meses en la SLP (HR 0,50) y una TRG del 44,8% frente a la quimioterapia estándar. El beneficio en SG también fue estadísticamente significativo (HR 0,63). La incidencia de EA graves (grado 3-5) fue inferior en el brazo de pembrolizumab (26,6%) frente a la quimioterapia (53,3%) (30).

La combinación de pembrolizumab con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM metastásico no tratados previamente independientemente de la expresión de PD-L1 se evaluó en el ensayo pivotal de fase III KEYNOTE-189, y se obtuvo beneficio estadísticamente significativo en SG frente a la quimioterapia (HR: 0,49; p<0,00001), una mejora de 3,9 meses en la SLP (HR: 0,52; p<0,00001) y una TRO del 48%, con un peor perfil de seguridad que la quimioterapia sola (31).

Los resultados de eficacia de la combinación de dabrafenib con trametinib en pacientes con CPNM con BRAF V600, independientemente de la línea terapéutica, son modestos y no se ha establecido la eficacia de la monoterapia con dabrafenib.

Los resultados de SG del estudio IFCT parecen respaldar la hipótesis de que los pacientes con CPNM con mutaciones BRAF presentan una historia natural diferente en comparación con los pacientes sin mutaciones, ya que la mediana de SG fue más larga en los pacientes con CPNM con BRAF mutado (15,2 a 17,2 meses) en comparación con los pacientes sin mutaciones (11,8 meses), independientemente del tratamiento recibido.

En un estudio retrospectivo donde se evaluó la eficacia de los distintos inhibidores de BRAF (iBRAF) en monoterapia en el tratamiento del CPNM, se incluyeron 35 pacientes que habían recibido al menos una línea de tratamiento con dabrafenib (9 líneas), vemurafenib (29 líneas) o sorafenib (1 línea). La SLP tras una primera línea de tratamiento (con iBRAF o quimioterapia basada en platino) fue de 9,3 meses en los pacientes que presentaban la mutación V600E (n=29) frente a 1,5 meses en los que no la presentaban (n=6). Lo mismo sucedió con la SG, siendo 25,3 meses en los pacientes con la mutación y 11,8 meses sin ella. En los pacientes que recibieron iBRAF, la SLP fue 5 meses y la SG 10,8 meses, siendo la duración del tratamiento de 4,3 meses. Dos pacientes presentaron respuesta completa, 16 respuesta parcial y 11 pacientes presentaron enfermedad estable (32). Debido al reducido número de pacientes incluidos en el estudio, se debe tener cautela en la interpretación de estos resultados.

La actividad de vemurafenib en CPNM con BRAF<sub>m</sub> V600E, (indicación no autorizada actualmente en Europa), se ha evaluado en el estudio VE-BASKET (NCT01524978), que incluía pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos que expresaran esta mutación. Participaron un total de 62 pacientes con CPNM que recibieron vemurafenib en monoterapia. La variable principal fue la TRG. Tras 3 años de seguimiento, la TRG fue de 37,1 % (IC95% 25,16-50,31), siendo todas las respuestas parciales. La duración de la respuesta fue de 7,16 meses (IC95% 5,49-18,43), la SLP de 6,51 meses (IC95% 5,16-8,97) y la SG de 15,38 meses (IC 95% 9,56-22,77). En cuanto a la seguridad, el 100 % de los pacientes tratados con vemurafenib presentaron efectos adversos, siendo los más frecuentes: diarrea (27 %), náuseas (30 %), fatiga (33 %), disminución del apetito (28 %), artralgia (44 %), neoplasias benignas de la piel (28 % papiloma cutáneo), alopecia (31 %), hiperqueratosis (32 %), rash (24 %) y síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (27 %). El 50 % presentó EA graves, mayoritariamente: CCCS (14 %), carcinoma de células basales (CCB) (4 %), sepsis (3 %), daño renal (2 %), neumonía (3 %), infección pulmonar (2 %), disnea (2 %) y embolismo pulmonar (2 %) (33).

La principal limitación del estudio pivotal BRF113928 de la combinación de dabrafenib-trametinib en el tratamiento del CPNM es que no se ha llevado a cabo una comparación directa con las alternativas disponibles ni entre las 3 cohortes de tratamiento (al igual que ha ocurrido con otras alteraciones oncogénicas aprobadas como ROS1). La realización de un estudio abierto de un solo brazo se justifica debido a la baja frecuencia de la mutación BRAF V600E en CPNM (1-3 % de adenocarcinomas), a la baja efectividad de la quimioterapia basada en platino en estos pacientes, y a que se esperaba una elevada actividad de la combinación dabrafenib-trametinib en CPNM con mutación BRAF V600E debido a los resultados obtenidos en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600E.

La TRG del tratamiento mediante quimioterapia basada en platinos en pacientes con CPNM en primera línea es baja (19 %). La asociación de inmunoterapia (pembrolizumab) obtiene una TRG del 71 % en la fase I del estudio KEYNOTE-021 (n=24 pacientes) y TRO del 48% en el estudio de fase III KEYNOTE-189 y SLP en la fase II del estudio KEYNOTE-021 de 13 meses, en el estudio KEYNOTE-189 la mediana de SG no se había alcanzado en el momento del corte de datos tras un seguimiento de 10,5 meses (31). Pembrolizumab en monoterapia en pacientes no tratados previamente presenta una SLP de 10,3 meses y una TRG del 44,8% (24). Vemurafenib en monoterapia frente a dabrafenib en monoterapia muestran una TRG de 37,1 % frente a 33 %, SLP 6,51 meses frente a 5,5 meses y SG 15,38 meses frente a 12,7 meses, respectivamente, mientras que la combinación obtiene una TRG de 63,2 %; SLP 9,7 meses y SG 18,2 meses. En segunda línea, la SLP obtenida con los fármacos inhibidores de PD-L1 se sitúa en torno a los 2-3 meses (llegando a 5,2 meses con pembrolizumab en pacientes con expresión de PDL1≥50%). Debido al pequeño tamaño muestral, es difícil comparar los resultados de la combinación de dabrafenib-trametinib en primera y segunda línea con resultados de eficacia de TRG ≥2ª línea 63,2 % frente a 64 % en 1ª línea; 4 % respuestas completas frente a 6 %, SLP 9,7 meses frente a 10,9 meses y SG 18,2 meses frente a 24,6 meses, respectivamente, si bien, estos resultados son aún inmaduros. Por tanto, el titular de la autorización de comercialización debe proporcionar resultados finales de eficacia más maduros de la cohorte C del estudio pivotal BRF113928 (combinación de dabrafenib-trametinib en primera línea de tratamiento) cuando estén disponibles, y por el momento estos resultados deben tenerse en cuenta con la debida cautela.

En un análisis secundario de los datos obtenidos en el estudio BRF113928 (34), se evaluó la posible asociación entre el tiempo

hasta progresión (TTP) y la supervivencia tras progresión (STP) de los pacientes incluidos en las cohortes A y B, es decir, que recibieron dabrafenib en monoterapia en 2ª línea o superior o la combinación de dabrafenib-trametinib en 2ª-4ª línea. Los pacientes se agruparon en dos subgrupos en función del TTP (<6 meses o ≥6 meses). Independientemente del tratamiento recibido, los pacientes que presentaron TTP ≥6 meses se relacionaron con una STP superior (9,5 meses, IC95%: 6,6-20,2) en comparación con los que presentaron TTP <6 meses (2,7 meses, IC95%: 1,6-4,8) ( $p<0,001$ ). Cada incremento de 3 meses en el TTP se asoció con un 32 % menos de riesgo de muerte tras progresión (HR 0,68; IC95%: 0,57-0,83;  $p<0,001$ ). Un estado funcional ECOG >1 antes o después de la progresión se asoció con un mayor riesgo de muerte tras progresión (HR 3,89; IC95%: 1,62-9,32;  $p<0,002$ ).

Los resultados fueron similares cuando se evaluaron las dos cohortes por separado. Cada incremento de 3 meses en el TTP se asoció con un 30 % menos de riesgo de muerte tras progresión en los pacientes tratados con dabrafenib (HR 0,70; IC95%: 0,57-0,88;  $p=0,001$ ) y con un 43 % menos de riesgo en los pacientes tratados con la combinación (HR 0,57; IC95%: 0,34-0,97;  $p=0,035$ ).

El perfil de seguridad de dabrafenib-trametinib es favorable frente al conocido para la quimioterapia basada en platinos, donde el 85 % de los pacientes experimentan EA grado ≥3, siendo los más frecuentes, neutropenia (60-75 %), anemia (10-28 %), náuseas (9-37 %) y vómitos (8-35 %) (29). En el caso de las combinaciones de carboplatino, pemetrexed o carboplatino, pemetrexed, pembrolizumab, los EA más frecuentemente relacionados con el tratamiento son: fatiga (40 % vs. 64 %, respectivamente), náuseas (44 % vs. 58 %) y anemia (53 % vs. 32 %). En cuanto a los EA grado ≥3, los más frecuentes son: anemia (15 % y 12 %), descenso en el número de neutrófilos (3 % y 5 %), trombocitopenia (3 %), descenso en el número de linfocitos (3 %) y sepsis (2 %) (35).

Los efectos adversos de la combinación de dabrafenib-trametinib en pacientes con CPNM parecen estar en línea con los obtenidos en pacientes con melanoma, siendo los más frecuentes: pirexia (42 %), náuseas (35 %), vómitos (26 %), diarrea (23 %) y sequedad de piel (23 %). El 32 % de los pacientes tuvo EA grado 3-4 y el 56 % EA graves (pirexia (16 %), anemia (5 %), confusión (4 %), disminución del apetito (4 %), hipercalcemia (4 %) y hemoptisis (4 %)).

Uno de los EA más característicos de los iBRAF (dabrafenib, vemurafenib) es la aparición de tumores cutáneos secundarios, como el CCCS, CCB y nuevos melanomas. La asociación de un inhibidor de MEK (trametinib) reduce la incidencia de estos tumores cutáneos (11). Si comparamos la incidencia de CCCS en las cohortes del estudio pivotal BRF113928, el 10 % de los pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia desarrolló CCCS frente al 2 % de los pacientes tratados con la combinación.

Uno de los principales problemas de la terapia con iBRAF es la presencia de mutaciones no-V600E.

En un meta-análisis en el que se genotipó a 2690 pacientes con CPNM, se identificó la mutación BRAF en el 3 % de los pacientes, siendo no-V600E en el 48 % de los casos. Las mutaciones no-V600E fueron más frecuentes en pacientes fumadores, mientras que las V600E aparecieron mayoritariamente en no fumadores. Las mutaciones no-V600E tendían a ir asociadas a mutaciones KRAS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la edad, tipo histológico, estado funcional y momento del diagnóstico entre los diferentes tipos de mutación (36-37).

Se ha visto que las mutaciones no-V600E que se encuentran fuera del segmento de activación del dominio de la quinasa BRAF son refractarias al tratamiento con iBRAF (32). Debido a que la mayoría de estas mutaciones conlleva la activación de ERK, estos tumores podrían ser sensibles a la inhibición de la cascada MAPK

usando inhibidores de MEK o de ERK (38). Actualmente hay un ensayo clínico en curso (NCT02465060, NCI-MATCH trial) que evalúa la eficacia de trametinib en monoterapia en tumores que presentan mutaciones de BRAF no-V600E. Además, en un ensayo *in vitro* se ha observado que la exposición de la combinación de dabrafenib con trametinib sobre líneas celulares de CPNM con BRAF<sub>m</sub> no-V600 posee efecto antiproliferativo (39), aunque aún no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico en pacientes con esta mutación.

Otro problema importante de estos tratamientos es la aparición de resistencias. En melanoma, se ha asociado el aumento de resistencias adquiridas a los inhibidores de BRAF y MEK con la reactivación de ERK. La asociación de un inhibidor competitivo de ERK podría mejorar la eficacia del tratamiento en estos pacientes. Actualmente, está en estudio el inhibidor de ERK SCH772984, que ha demostrado actividad significativa *in vitro* en células que se han vuelto resistentes a la combinación de inhibidores de BRAF y MEK (38, 40).

Otras estrategias en estudio son la combinación de un inhibidor de EGFR y un inhibidor de MEK o el uso de un iBRAF de nueva generación (PLX8394) para conseguir la inhibición de la cascada MEK-ERK en mutaciones de BRAF no-V600E (38).

Al no disponer de grupo control, ni de comparaciones directas o indirectas ajustadas que comparen los diferentes tratamientos disponibles (quimioterapia basada en platino, dabrafenib en monoterapia y dabrafenib combinado con trametinib) y no siendo posible la comparación con la inmunoterapia, es difícil determinar la mejor estrategia de tratamiento en estos pacientes. Las características de las poblaciones de los estudios de las diferentes alternativas son similares en cuanto a la edad, el sexo, la raza, el estadio, la histología (aproximadamente el 90% de los pacientes tenían adenocarcinoma) y el estado funcional ECOG de los pacientes incluidos en los estudios; sin embargo, se diferencian en las líneas previas de tratamiento recibidas, en la presencia o no de metástasis cerebrales, en el porcentaje de fumadores o exfumadores entre otros y en el mecanismo de acción propio de los agentes disponibles. Estas diferencias dificultan la comparación. Es por esto que la combinación de dabrafenib y trametinib no se puede posicionar frente a la inmunoterapia. El tratamiento de elección, por tanto, tendrá en cuenta las características individuales de cada paciente y el perfil de toxicidad.

## CONCLUSIÓN

Trametinib, en combinación con dabrafenib, ha demostrado actividad antitumoral en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación BRAF V600 en un estudio fase II, abierto, no aleatorizado, de un único brazo. La TRG de los pacientes que habían recibido entre 2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> líneas de tratamiento previo fue del 63,2% (prácticamente en su totalidad fueron respuestas parciales). En segunda línea o posteriores, la mediana de SLP fue de 9,7 meses y la de SG de 18,2 meses. En los pacientes que recibieron dabrafenib-trametinib en 1<sup>a</sup> línea, se alcanzó una TRG del 64% mediana de SLP de 10,9 meses y SG de 24,6 meses. Sin embargo, la ausencia de datos comparativos tanto con primeras como con subsiguientes líneas de terapia actualmente utilizadas en este grupo de pacientes con mutación BRAF y la falta de evidencia de un beneficio relevante en SG del estudio de cohortes, hacen que los datos carezcan de la certidumbre necesaria como para constatar un beneficio clínico relevante en eficacia sobre las terapias actuales.

El perfil de seguridad de la combinación se ve limitado por el bajo número de pacientes que fueron incluidos en el ensayo pivotal BR113928. Con los datos disponibles, se considera que el perfil de toxicidad es similar al descrito en los estudios de pacientes con melanoma, siendo los eventos adversos más frecuentes: piroxia,

náuseas, vómitos, diarrea y sequedad de la piel. El porcentaje de pacientes que presentó EA fue del 56 %. Un 12 % suspendieron el tratamiento en segunda línea o superior y un 22 % en primera línea. Parece que la combinación de dabrafenib-trametinib reduce la incidencia de carcinoma cutáneo de células escamosas.

La combinación de dabrafenib y trametinib consigue TRG de aproximadamente el 60% en pacientes adultos con CPNM avanzado con mutación BRAF V600. Sin embargo, se desconoce el impacto de dicha actividad antitumoral en la SG debido al diseño del estudio. Por ello dabrafenib y trametinib podría ser de elección en pacientes cuando las terapias que han demostrado mejoras en SG frente a un brazo control (quimioterapia basada en platino, inmunoterapia y combinaciones de ambos) no se puedan recibir o hayan fracasado. Se desconoce el efecto de la combinación de dabrafenib con trametinib en pacientes con metástasis cerebrales activas, con un estado funcional ECOG > 2, con riesgo cardiovascular elevado, antecedentes de oclusión venosa retiniana o enfermedad pulmonar intersticial.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para la combinación de Mekinist® (trametinib) y Tafinlar® (dabrafenib) en la indicación de cáncer de pulmón no microcítico con mutación V600 de BRAF.*

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11–30.
2. Globocan 2018: Lung. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (último acceso octubre 2018).
3. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_d\\_el\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_d_el_cancer_en_Espana2018.pdf) (último acceso octubre 2018).
4. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Clin Transl Oncol, 2015; 17(12):1020-9.
5. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcítico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcítico.html> (último acceso octubre 2018).
6. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 2014; 25:1681-1690.
7. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. Cancer cytopathol, 2017; 125(S6):470-476.
8. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2018; 29(4):iv192-iv237.

9. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*, 2013; 24(9):2371-6.
10. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
11. Caparica R, De Castro G, Gil-Bazo I, Caglevic C, Calogero R, Giallombardo M et al. BRAF mutation in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door?. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016; 101:32-39.
12. Chen D, Zhang LQ, Huang JF, Liu K, Chuai ZR, Yang Z et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 2014; 9(6):e101354.
13. Cui G, Liu D, Li W, Fu X, Liang Y, Li Y et al. A meta-analysis of the association between BRAF mutation and nonsmall cell lung cancer. *Medicine* 2017; 96(14):e6552.
14. American Society of Clinical Oncology. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/treatment-options> (último acceso diciembre 2018)
15. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Tafinlar® (dabrafenib). [Internet] Madrid. AEMPS; [último acceso octubre 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113865001/FT\\_113865001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113865001/FT_113865001.html.pdf).
16. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Nexavar® (sorafenib). [Internet] Madrid. AEMPS; [último acceso octubre 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06342001/FT\\_06342001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/06342001/FT_06342001.pdf)
17. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Zelboraf® (vemurafenib). [Internet] Madrid. AEMPS; [último acceso octubre 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/12751001/FT\\_12751001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/12751001/FT_12751001.pdf)
18. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
19. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Mekinist® (trametinib). [Internet] Madrid. AEMPS; [último acceso octubre 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114931006/FT\\_114931006.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114931006/FT_114931006.html.pdf)
20. EMA. European Public Assessment Report: Mekinist® (trametinib). [Internet] Londres. EMA; [ultimo acceso octubre de 2018]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/mekinist-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/mekinist-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
21. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F et al. Dabrafenib in patients with BRAF V600E-positive advanced non-small cell lung cancer: a single arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016; 17(5):642-650.
22. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7):984-993.
23. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1307-1316.
24. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html).
25. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT\\_1171220001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf).
26. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Keytruda® (Pembrolizumab) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. [Internet] Madrid. AEMPS; IPT, 58/2018. VI. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon-PL.pdf>.
27. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018) *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:3–17.
28. NCCN Guidelines. NSCLC v.4 2019. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl\\_block.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_block.pdf).
29. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002; 346:92-98.
30. EMA. European Public Assessment Report: Keytruda® (pembrolizumab). Variación II/11. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
31. EMA. European Public Assessment Report: Keytruda® (pembrolizumab). Variación II/43. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
32. Gautschi O, Milia J, Cabarrou, B, Bluthgen MV, Besse B, Smit EF et al. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer results from the European EURAF cohort. *J Thoracic Oncol*, 2015; 10:1451-1457.



33. A Study of Vemurafenib in Participants With BRAF V600 Mutation-Positive Cancers (VE-BASKET Trial). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01524978> (consultado noviembre 2018)
34. Li J, Sasane M, Zhang J, Zhao J, Ricculi ML, Yao Z et al. Is time to progression associated with post-progression survival in previously treated metastatic non-small cell lung cancer with BRAF V600E mutation? A secondary analysis of phase II clinical trial data. *BMJ Open* 2018;8:e021642.
35. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*, 2016; 17(11):1497-1508.
36. Weart TC, Miller KD, Simone CB. Spotlight on dabrafenib/trametinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: place in therapy. *Cancer Manag Res*, 2018;10:647-652.
37. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, Bringuier PP, Girard N, Souquet PJ. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer*, 2016; 91:23-28.
38. Khunger A, Khunger M, Velcheti V. Dabrafenib in combination with trametinib in the treatment of patients with BRAF V600-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: clinical evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis*, 2018; 12:1-9.
39. Noeparast A, Teugels E, Giron P, Verschelden G, De Brakeleer S, Decoster L et al. Non-V600 BRAF mutations recurrently found in lung cancer predict sensitivity to the combination of trametinib and dabrafenib. *Oncotarget*, 2017; 8:60094-60108.
40. Morris EJ, Jha S, Restaino CR, Dayananth P, Zhu H, Cooper A et al. Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors. *Cancer Discov*, 2013; 3(7):742-750.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

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

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