



***FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE***

**TRABAJO FIN DE GRADO**

***TRATAMIENTO ORAL DEL MELANOMA  
METASTÁSICO.***

**Autor:** Patricia Lobo Fernández

**Tutor:** Amelia Sánchez Guerrero

**Convocatoria:** Febrero 2020

## **ÍNDICE**

1	JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	3
2	RESUMEN .....	3
3	INTRODUCCIÓN.....	4
3.1	Descripción de la enfermedad.....	4
3.2	Fisiopatología.....	5
3.3	Diagnóstico.....	5
3.4	Implicación de la mutación de BRAF en el melanoma .....	6
3.5	Manejo del melanoma metastásico irresecable .....	7
3.6	Influencia de la Calidad de Vida en la elección del tratamiento .....	8
4	OBJETIVO.....	9
5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	10
6.1	ECA pivotal COMBI-D.....	10
6.2	ECA pivotal COMBI-V .....	11
6.3	ECA pivotal coBRIM .....	13
6.4	Eca pivotal COLUMBUS.....	14
7	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS COMBINACIONES DE iBRAf+iMEK. ....	16
8	ESTIMACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO GLOBAL .....	17
9	CONCLUSIONES.....	19
10	BIBLIOGRAFÍA.....	20



## 1 JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El melanoma metastásico (o melanoma en estadio IV) es un cáncer de piel que ha evolucionado a una fase de la enfermedad en el que las células tumorales en lugar de permanecer localizadas, se han diseminado a otras zonas del cuerpo.

He seleccionado este tema ya que me ha generado un gran interés conocer cómo ha avanzado de manera extraordinaria el tratamiento de esta enfermedad; desde opciones terapéuticas limitadas como era la quimioterapia citotóxica convencional, hasta la aparición de terapias dirigidas, las cuales están teniendo un impacto positivo sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

En consecuencia, gracias al desarrollo e investigación de nuevos tratamientos, pacientes con esta patología han mejorado significativamente su pronóstico y calidad de vida, retrasando tanto la progresión de la enfermedad como la aparición de resistencias al tratamiento e incrementando tanto la respuesta del tumor como la supervivencia.

## 2 RESUMEN

El melanoma cutáneo es un tipo de cáncer que ha alcanzado gran relevancia en las últimas décadas debido al aumento en su incidencia y a su comportamiento agresivo.

El 40-60% de los melanomas cutáneos presentan mutación del protooncogén BRAF. La determinación de esta mutación en pacientes con enfermedad avanzada condiciona la selección del tratamiento.

Los pacientes con melanoma en estadios avanzados presentan un elevado riesgo de recurrencia y muerte. Las terapias adyuvantes como el interferón o la quimioterapia tienen un uso limitado en la práctica clínica por su alta toxicidad. Por ello, nos ha llevado a la búsqueda de soluciones terapéuticas que mejoren la supervivencia global de estos pacientes, así como su estado de salud.

En la actualidad, se ha producido un aumento logarítmico de ensayos clínicos fase III de adyuvancia con inmunoterapia (anti-CTLA-4 y anti-PD-1) y con terapia dirigida (inhibidores BRAF/MEK) en sus diferentes variantes.

En la presente revisión se realiza una actualización sobre los datos disponibles de la innovadora terapia dirigida, así como un repaso del desarrollo clínico que ha permitido la aprobación para su uso en la práctica clínica habitual, aportando de esta manera importantes mejoras en el tratamiento de esta enfermedad que impactan en la supervivencia de los pacientes, quedando la quimioterapia citotóxica relegada a un segundo plano.



**Palabras clave:** Melanoma metastásico, terapia dirigida, tratamiento oral, mutación BRAF V600, ensayos clínicos pivotaes, inmunoterapia.

### 3 INTRODUCCIÓN

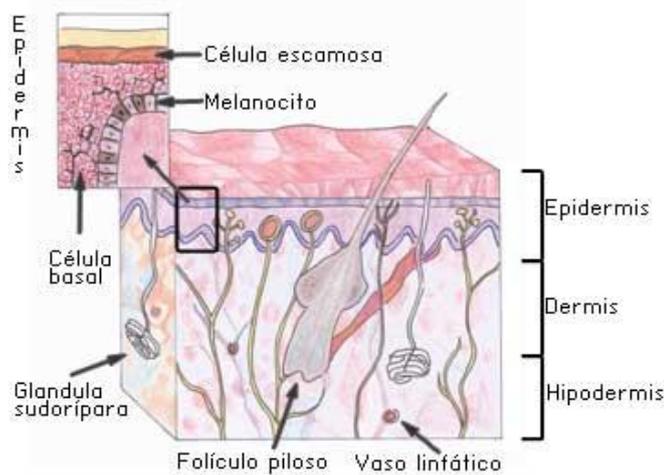
#### 3.1 Descripción de la enfermedad

El melanoma metastásico es una de las neoplasias cutáneas más peligrosas y agresivas. La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año. Aunque sólo representa un 4% de los tumores de piel, es responsable del 80% de las muertes por cáncer de piel.

Aproximadamente, la mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años. (1)

Nuestra piel está constituida por 3 capas. De la más superficial a la más profunda tenemos la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis a su vez, está formada principalmente por tres tipos de células: las células escamosas, las células basales y los melanocitos. En estos tres tipos de células se origina normalmente el cáncer de piel. (2)

Una amplia variedad de neoplasias se originan en los melanocitos, dando lugar a distintos fenotipos, siendo el más común el melanoma cutáneo, el cual se localiza el 95% de las veces en la piel (Figura 1). (3)



*Figura 1: Anatomía de la piel*

Hay diversos factores que pueden influir en el melanoma metastásico como por ejemplo la localización de la metástasis, el número de localizaciones metastásicas, el estado general del paciente y los niveles de LDH. (4)

La exposición a rayos UV se considera el factor de riesgo principal. Otros factores de riesgo son por ejemplo el fenotipo cutáneo, la presencia de nevus, los antecedentes familiares, los antecedentes personales de melanoma u otros tipos de cáncer de piel, y la predisposición genética del melanoma. (5)

### **3.2 Fisiopatología.**

La progresión del melanoma desde un nevus melanocítico benigno hasta un melanoma metastásico ocurre de forma lenta pero regular. La mayoría de los nevus son benignos, ocasionados a partir de una proliferación controlada de melanocitos normales.

La patogénesis del melanoma es compleja. Para su desarrollo es necesaria una transformación maligna de los melanocitos, que ocurre tanto en individuos genéticamente normales como genéticamente predispuestos. En el desarrollo y progresión de esta neoplasia, el melanocito adquiere la habilidad de proliferar horizontalmente en la epidermis (crecimiento radial), y más adelante las células malignas invaden la membrana basal y proliferan verticalmente en la dermis profunda, adquiriendo además potencial metastásico (crecimiento vertical). De esa manera, los melanocitos malignos terminan extendiéndose hasta otras áreas del cuerpo provocando metástasis. Esto implica que el melanoma se ha difundido a través de los ganglios linfáticos y/o el sistema vascular a otros sitios lejanos y/o órganos viscerales como el cerebro, pulmones, hígado, huesos, o ganglios linfáticos lejanos. (6)

### **3.3 Diagnóstico**

Hallar el cáncer en sus etapas iniciales permite a menudo la posibilidad de contar con más opciones de tratamiento. El diagnóstico precoz del melanoma cutáneo es muy complicado ya que esta enfermedad no suele cursar con síntomas en los estadios tempranos. Los síntomas sistémicos como la pérdida de peso, la debilidad o el hinchazón de una zona del cuerpo, comienzan a aparecer cuando la enfermedad ya está diseminada por el organismo.

El diagnóstico precoz del melanoma se basa por tanto en el reconocimiento de las características de las formas de este, siguiendo criterios clínicos resumidos en el acrónimo ABCDE (A: asimetría; B: bordes irregulares; C: coloración heterogénea; D: diámetro mayor de 6mm; E: en evolución), que resulta útil para discriminar entre las lesiones benignas y aquellas en las que existe un grado de sospecha. (7)

Además de este examen físico, también se usa una técnica denominada dermoscopia, donde se observan áreas de la piel con más claridad.



Si realmente se sospecha de que pueda ser un melanoma, se procede en último lugar a la confirmación mediante biopsia de la piel y examen histopatológico.

### 3.4 Implicación de la mutación de BRAF en el melanoma

El 40-60 % de los melanomas cutáneos presentan la mutación del protooncogén de B-Raf (BRAF) en la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK, de las siglas en inglés Mitogen-Activated Protein Kinase). La vía MAPK (Figura 2) se compone de cascadas de señalización que regulan la proliferación, diferenciación y supervivencia celular, siendo un factor importante en el desarrollo del melanoma.

Las mutaciones oncogénicas en BRAF provocan una activación de la ruta RAF-MEK-ERK estimulando la proliferación celular. Las mutaciones BRAF que se observan normalmente en el melanoma parecen ser las V600E (74-90%), V600K (15-25%), V600R y V600D. La más frecuente se produce por una sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 600 BRAF (V600E). Las mutaciones menos frecuentes comprenden el cambio de valina 600 por residuos de lisina o arginina (V600K/R respectivamente). (8)

Una mutación del gen que codifica para BRAF en un solo punto es suficiente para convertirlo en un oncogén. Resulta obligatorio determinar esta mutación en los pacientes dado que tiene impacto en las decisiones terapéuticas. Los nuevos tratamientos ponen de manifiesto la combinación de inhibidores de la proteína BRAF junto con inhibidores de la proteína MEK, actuando de esta manera en dos niveles de la cascada de señalización y ejerciendo como consecuencia un efecto más potente.

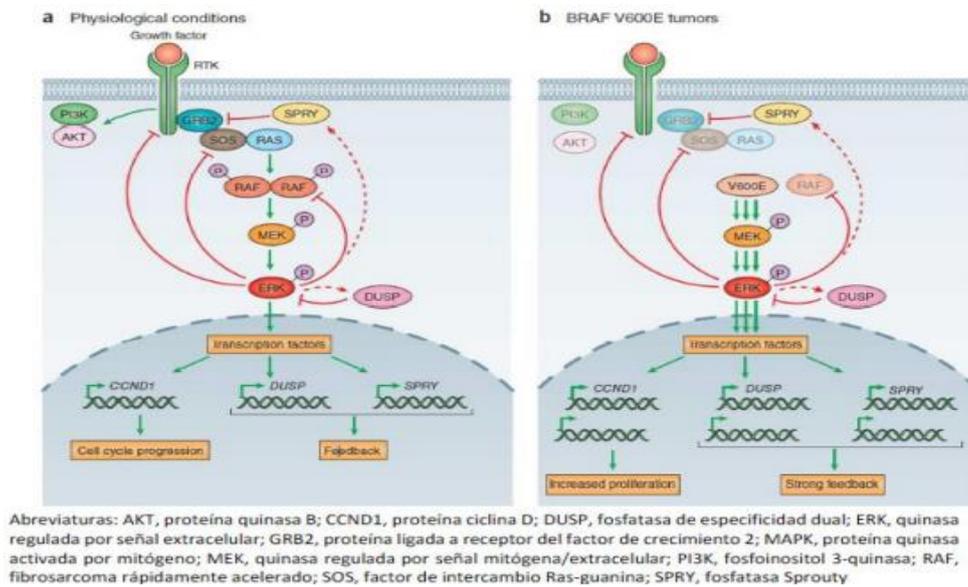


Figura 2. Vía de señalización MAPK: (a) en condiciones fisiológicas; (b) en tumores que contienen la mutación V600E de BRAF.

### 3.5 Manejo del melanoma metastásico irresecable

El tratamiento establecido para el melanoma metastásico incluye cirugía, radio-terapia y/o terapia sistémica.

La cirugía es el principal tratamiento para el melanoma en sus etapas iniciales pero no presenta demasiada utilidad en estadios más avanzados.

La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras.

La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia (IL-2 e IFN-alfa) o quimioterapia (decarbazona, temozolamida, fotemustina, platinos y taxanos o la combinación de estos). (9)

En la actualidad, se han autorizado nuevos medicamentos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico en base a drogas inmunomoduladoras o drogas que bloquean la transducción de señales. Estas han demostrado presentar una actividad antitumoral relevante y se han convertido en el eje principal del tratamiento sistémico en el melanoma metastásico. Estos medicamentos son por ejemplo ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, vemurafenib y dabrafenib (estos dos últimos para pacientes que presentaban mutación BRAF V600 positiva). (10)

En este trabajo, profundizaremos sobre todo en las terapias dirigidas que bloquean la transducción de señales, es decir, en el tratamiento oral del melanoma metastásico para pacientes que presentan mutación BRAF V600.

Como hemos comentado anteriormente, aproximadamente entre el 40 y 50% de los melanomas cutáneos está activada esta mutación. Un problema muy importante con los inhibidores de BRAF y MEK es que la duración de su respuesta es corta, debido a que el tumor desarrolla mecanismos de resistencia. Para evitar esto, estas terapias actúan bloqueando a diferentes niveles la vía de la MAPK (inhibiendo tanto las proteínas BRAF como las MEK) con una combinación de fármacos (Figura 3) (11). De esta forma, se consigue que disminuya la proliferación y el crecimiento celular incontrolado de las células tumorales. (12)

La Guía Española sitúa como el estándar de tratamiento en primera línea para el melanoma avanzado (estadio IV) con mutación de BRAF, a la combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK. (13)



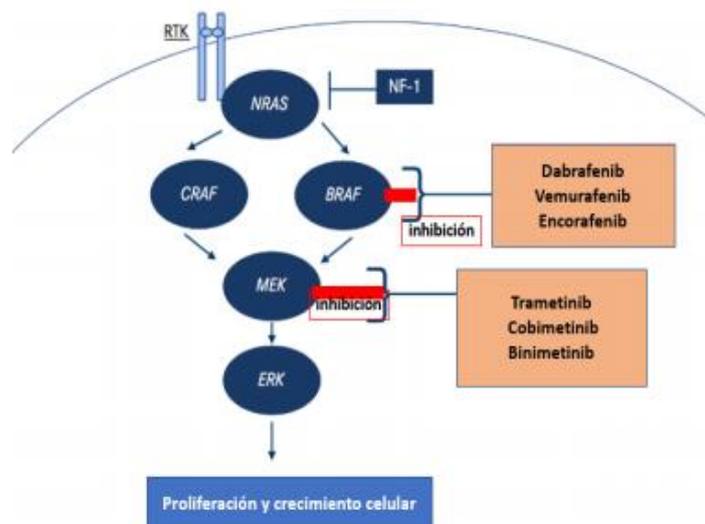


Figura 3. Mecanismo de acción de algunos fármacos de terapia dirigida.

La determinación de esta mutación en los pacientes que presentan la enfermedad en estadios avanzados es fundamental ya que condiciona la selección del tratamiento.

### 3.6 Influencia de la Calidad de Vida en la elección del tratamiento

La alta letalidad del melanoma avanzado provoca una inmensa carga psicológica en los pacientes. Además, los síntomas físicos afectan directamente a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Es uno de los tumores que ocasiona mayor número de años de vida perdidos dado que afecta a la población en edades laboralmente activas.

A medida que avanza la enfermedad en pacientes con melanoma cutáneo, se observa reducción sustancial y clínicamente relevante en la CVRS.

El impacto en la CVRS de los regímenes de quimioterapia anteriormente utilizados en el tratamiento del melanoma tendía a ser negativo o neutro. No se obtuvieron mejoras de CVRS aportadas por la inmunoterapia respecto a la quimioterapia estándar. Sin embargo, las terapias dirigidas han demostrado aportar mayores beneficios definidos respecto a la CVRS.

## 4 OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es conocer, a través de la bibliografía más reciente, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotaes publicados sobre la eficacia y seguridad de la nueva terapia dirigida para el tratamiento del melanoma metastásico en pacientes adultos con mutación BRAF positiva frente a la monoterapia.

Esta innovadora terapia se trata de la combinación de inhibidores selectivos de BRAF y MEK y se compara con la monoterapia, la cual sólo incluye un inhibidor de BRAF. De esta manera, podremos analizar cómo esta nueva combinación de inhibidores se asocia a mayores tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) que la monoterapia. Sin embargo, implica un mayor riesgo de efectos adversos.

En la siguiente tabla podemos observar los cuatro tipos de ensayos clínicos aleatorizados pivotaes realizados para mostrar la eficacia de la combinación de estos nuevos fármacos en comparación con la monoterapia.

En este trabajo se analizará de forma detallada cada estudio por separado incluyendo los datos más relevantes respecto a la eficacia de estas nuevas terapias de fármacos.

Tipo de estudio	Fármacos a estudiar
COMBI-D	Dabrafenib (Tafinlar®)+Trametinib (Mekinist®) vs Dabrafenib
COMBI-V	Dabrafenib (Tafinlar®)+Trametinib (Mekinist®) vs Vemurafenib
CoBRIM	Vemurafenib (Zelboraf®)+Cobimetinib (Cotellic®) vs Vemurafenib
COLUMBUS	Encorafenib (Braftovi®)+Binimetinib (Mektovi®) vs Vemurafenib y Encorafenib

*Tabla 1. Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotaes*

## 5 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una amplia revisión bibliográfica consultado diversas bases de datos científico-médico entre las que destacan Pharmgkb, UpToDate, PubMed, Google Scholar y MedlinePlus, entre otras. A su vez se han consultado páginas web con información especializada de la enfermedad y de tratamientos relacionados con ésta, así como sus Fichas Técnicas generadas por las principales instituciones sanitarias (FDA, EMA, AEMPS).

Tras la localización de una gran variedad de artículos, se han seleccionado aquellos de mayor relevancia en los que basar el trabajo, preferentemente los que se centraron en las nuevas terapias innovadoras del tratamiento oral del melanoma metastásico.



Para la búsqueda sistemática se han utilizado diferentes palabras clave: "melanoma cutáneo", "tratamiento", "ensayos pivotaes", "inmunoterapia", "Vemurafenib".

La lista completa de todas las fuentes consultadas se citan al final del trabajo, en el apartado de Bibliografía.

## 6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 ECA pivotal COMBI-D

Se trata de un estudio fase III aleatorizado, multicéntrico y doble ciego. En este estudio se evalúa la asociación del Dabrafenib (150 mg dos veces al día), el cual es un inhibidor del BRAF, junto con Trametinib (2 mg una vez al día), que es un inhibidor del MEK, frente a la monoterapia con Dabrafenib (150 mg dos veces al día). (14)

La población de estudio se dividió de acuerdo a los niveles basales de lactato deshidrogenasa (LDH) y la mutación BRAF V600. El ensayo se llevó a cabo con 423 pacientes (con una mediana de edad de 56 años), de los cuales 211 recibieron el tratamiento de combinación y 212 el de monoterapia.

Todos ellos presentaban melanoma cutáneo metastásico sin haber sido tratados con anterioridad. La enfermedad en estadio IV la desarrollaba un 66%. Un 73% tenía además afectación visceral y un 36% niveles de LDH por encima de la normalidad. La mutación de BRAF predominante fue la V600E (en el 84% de los enfermos).

La SLP fue la variable principal de este estudio y la SG y duración de respuesta y los efectos adversos fueron las variables secundarias.

La mediana de seguimiento para el grupo de combinación fue de 20 meses y de 16 meses para el grupo de monoterapia.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 2. (15)



	Dabrafenib+ Trametinib (n=211)	Dabrafenib (n=212)	HR (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
SLP, mediana en meses (IC 95%)	<b>11 (8-13,9)</b>	<b>8,8 (5,9-9,3)</b>	0,67 (0,53-0,84) p=0,0004
<b>Variables secundarias</b>			
SG, mediana en meses (IC 95%)	<b>25,1 (19,2-NA)</b>	<b>18,7(15,2-23,7)</b>	
SG estimada al año, % (IC 95%)	73,5 (66,8-79,0)	67,7 (60,8-73,5)	0,71 (0,55-0,92) p=0,0107
SG estimada a los dos años, % (IC 95%)	51,4 (44,1-58,2)	42,1 (35,2-48,8)	
	<b>Dabrafenib+ Trametinib (n=211)</b>	<b>Dabrafenib (n=212)</b>	<b>Diferencia absoluta % (IC 95%)</b>
Tasa de respuesta objetiva (RC+RP), n%	144 (69)	112 (53)	15 (6,0-24,5) p=0,0014

Tabla 2. Resultados de eficacia COMBI-D

## 6.2 ECA pivotal COMBI-V

El ensayo pivotal COMBI-V de fase III es muy similar al anterior; se compara la administración de la combinación de Dabrafenib (150mg dos veces al día) junto con Trametinib (2 mg una vez al día) pero, a diferencia del anterior estudio, se evalúa frente a Vemurafenib (960 mg dos veces al día), que es otro inhibidor BRAF.

La población es superponible a la del estudio anterior; pacientes con melanoma cutáneo no tratados y mutación V600E o K de BRAF. Sin embargo, a diferencia del anterior ensayo, en el COMBI-V la variable principal fue la SG, y las secundarias fueron la SLP, la duración de respuesta y los eventos adversos.

En este ensayo se asignaron de manera aleatoria 704 pacientes que presentaban una mediana de edad de 54,4 años (un poco más baja que en el estudio COMBI-D.). De todos ellos, 352 siguieron el tratamiento de la combinación y 352 el de monoterapia. El 61% de los pacientes presentaba esta enfermedad en estadio IV y en el 89% predominaba la mutación V600E.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 3. (15)



	<b>Dabrafenib+ Trametinib (n=352)</b>	<b>Vemurafenib (n=352)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
Variable principal			
<b>SG, mediana en meses (IC 95%)</b>	<b>25,6 (22,6-NA)</b>	<b>18,0(15,6-20,7)</b>	0,66 (0,53-0,81) P<0,001
<b>SG estimada al año, % (IC 95%)</b>	72 (67-77)	65 (59-70)	
Variables secundarias			
<b>SLP, mediana en meses (IC 95%)</b>	<b>11,4</b>	<b>7,3</b>	0,56 (0,46-0,69) p<0,001
	<b>Dabrafenib+ Trametinib (n=352)</b>	<b>Vemurafenib (n=352)</b>	<b>Diferencia absoluta, % (IC 95%)</b>
<b>Tasa de respuesta objetiva (RC+RP), n(%)</b>	226 (64)	180 (51)	13 (5,7-20,2) P=0,0005

*Tabla 3. Resultados de eficacia COMBI-V*

#### - Discusión:

Los datos obtenidos en estos dos estudios, COMBI-D y COMBI-V, comparan la eficacia y seguridad de los dos fármacos en combinación (Trametinib junto a Dabrafenib) frente a la monoterapia con Dabrafenib y Vemurafenib, respectivamente. (16)

A partir de los resultados de eficacia de los dos ensayos que aparecen plasmados en las tablas, podemos objetar:

1. En el estudio COMBI-D, la mediana de SG en meses es de 18,7 meses para pacientes que recibieron monoterapia y de 25,1 meses para los de combinación. Observamos por tanto una diferencia estadísticamente significativa de 6,4 meses a favor de la combinación.
2. En el estudio COMBI-V, donde se compara la combinación frente a la monoterapia con Vemurafenib, también se observa un incremento de la mediana de SG en meses (25 meses para el grupo de combinación frente a 18 meses para el de monoterapia). Esto resulta en una diferencia significativa de 7,6 a favor del tratamiento de la combinación.



3. Los datos de SLP y de tasa de respuestas objetivas son también consistentemente superiores para el tratamiento de combinación. La SLP en el ensayo COMBI-D es de 11 meses para el grupo de combinación vs 8,8 para el grupo de monoterapia. De la misma manera ocurre en el ensayo COMBI-V, pudiendo así confirmar el beneficio del tratamiento combinado sobre la monoterapia.
4. En contraposición, el tratamiento de combinación se asocia a mayores efectos adversos, siendo los más frecuentes pirexia, hipertensión, astenia, cefalea, escalofríos, etc.  
Pese a ello, podemos objetar que estos estudios se asocian a un aumento significativo del tiempo de supervivencia a favor de la combinación.

### 6.3 ECA pivotal coBRIM

Este ensayo pivotal es un estudio controlado con placebo. En él se compara la eficacia de la combinación de Cobimetinib, inhibidor MEK (con una dosis de 60 mg/24 h) junto con Vemurafenib, inhibidor BRAF, (con una dosis de 960 mg/12h) durante 21/30 días frente a la monoterapia con Vemurafenib (960 mg/12h) y placebo.<sup>(17)</sup>

Es un estudio aleatorizado y doble-ciego en el que la población se superpone a la de los dos ensayos anteriormente comentados.

Se incluyeron a 495 pacientes de los cuales 247 recibieron la terapia combinada y 248 placebo+Vemurafenib.

La variable principal de este estudio, al igual que en el COMBI-D, fue SLP, y las secundarias fueron la SG, la tasa de respuestas (TR) y la duración de respuesta objetiva (TTR)

Los principales resultados de este estudio se muestran en la tabla 4. <sup>(18)</sup>

	Cobimetinib + Vemurafenib N=247	Placebo + Vemurafenib N= 248	HR (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
SLP (investigador) mediana (meses)	<b>12,3 (9,5-13,4)</b>	<b>7,2 (5,6-7,5)</b>	0,58 (0,46-0,72) P<0,001
<b>Variable secundaria</b>			
SG % a 12 meses (95% CI)	<b>74,9 (69,3-80,5)</b>	<b>63,0 (56,8-69,3)</b>	0,65 (0,49-0,87)
Mediana (meses) 95% CI	ND (20,7-ND)	17,0 (15,0-ND)	

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio coBRIM



## - Discusión:

Al igual que en los estudios anteriormente comentados, los resultados del ensayo coBRIM demuestran la superioridad de eficacia en el tratamiento de combinación frente a la monoterapia por diferentes razones (19):

1. La mediana de SLP en meses de Vemurafenib en este ensayo es de 7,2 meses (muy similar a la del ensayo COMBI-v, con una mediana de 7,3 meses) y sin embargo, la del tratamiento de combinación es de 12,3 meses, por tanto, con el tratamiento de combinación ganaríamos una SLP mediana de 5,1 meses.
2. El tratamiento en combinación también aumentó la tasa de respuestas (69,6% vs 50%), así como la duración de las mismas (13 vs 9,2 meses de mediana). De la misma manera, se observó una diferencia significativa en cuanto a la mediana de SG en meses a favor de la combinación (con 22,3 meses) frente a la monoterapia (con 17,4 meses). De esta forma, podemos observar que la relevancia clínica de estos ensayos es clara.
3. Sin embargo, de la misma manera que ocurre en los anteriores ensayos, las reacciones adversas en pacientes que recibieron el tratamiento de combinación son más significativas que los que tuvieron tratamiento con monoterapia. Las más frecuentes fueron diarreas, erupciones, náuseas, disminución del apetito, pirexia, etc.
4. En ninguno de los ensayos comentados se disponen de datos de eficacia y seguridad en pacientes con metástasis cerebrales activas.

### 6.4 Eca pivotal COLUMBUS

El estudio fase III Columbus se basa en la evaluación de la asociación de Encorafenib junto con Binimetinib como tratamiento de pacientes con melanoma avanzado y mutación de BRAFV600. Encorafenib es una pequeña molécula que causa inhibición selectiva de RAF quinasa mientras que Binimetinib es un potente inhibidor selectivo de las quinazas MEK1 y MEK2. (20)

Este estudio se dividió en dos partes. El trabajo sólo se centra en la primera, donde se comparó la combinación de Encorafenib (450mg/24h) junto Binimetinib (45mg/12h) frente a Vemurafenib (960 mg/12h) y Encorafenib (300mg/12h) en monoterapia ambos. Se convierte así en el primer estudio que evalúa el efecto de dos iBRAF distintos en monoterapia. (21)



Se aleatorizaron 577 pacientes con una mediana de edad de 56 años, los cuales podían haber recibido inmunoterapia como tratamiento de primera línea. De todos ellos, 192 pacientes se incluyeron en el grupo que recibía el tratamiento de combinación, 194 en el de Encorafenib y 191 en el de Vemurafenib.

El objetivo principal fue evaluar la SLP de la combinación (Encorafenib+Binimetinib) frente a la monoterapia con Vemurafenib y el objetivo secundario fue determinar la contribución de Binimetinib a la combinación utilizando la comparación de la SLP de Encorafenib+Binimetinib frente a Encorafenib en monoterapia. También incluyó entre sus objetivos secundarios la comparación de la SG entre el brazo de Encorafenib+Binimetinib vs Vemurafenib en monoterapia.

Los resultados de eficacia del estudio COLUMBUS se muestran en la tabla 5.(22)

	Encorafenib + Binimetinib	Vemurafenib	Encorafenib	HR
<b>Variable principal</b>				
Mediana de SLP	14,9 meses	7,3 meses	—	IC 95% (0,39-0,67)
<b>Variables secundarias</b>				
Mediana de SLP	14,9 meses	—	9,6 meses	IC 95% (0,59-1,00)
Mediana de SLP	—	7,3 meses	9,6 meses	IC 95% (0,52-0,88)
Mediana de SG	33,6 meses	16,9 meses	—	IC 95% (0,47-0,79)
Mediana de SG	33,6 meses	—	23,5 meses	IC 95%(0,61-1,06)
Mediana de SG	—	16,9 meses	23,5 meses	IC 95%(0,58-0,98)

*Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio COLUMBUS*

#### **- Discusión:**

1. La mediana de SLP en los pacientes tratados con la combinación fue de 14,9 meses frente a 7,3 meses en los que recibieron monoterapia con Vemurafenib, observándose una diferencia estadísticamente significativa.
2. La mediana de SG de Encorafenib+Binimetinib fue muy superior a la de Vemurafenib, con una diferencia significativa entre ambos tratamientos de 16,7 meses. Del mismo modo ocurre en el tratamiento de monoterapia con Encorafenib, observándose una mediana de SG de 23,5 meses vs 33,6 meses con la combinación.(23)



3. La duración de la respuesta fue de 18,6 meses en el grupo de combinación, 15,2 meses en el grupo de Encorafenib y 12,3 meses en el grupo de Vemurafenib.
4. Algunos efectos adversos como la fotosensibilidad y la pirexia fueron menores en los pacientes que recibieron el tratamiento de combinación. En cambio, otros como los efectos gastrointestinales aumentaron en este grupo.

## 7 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS COMBINACIONES DE iBRAF+iMEK.

No se dispone de comparaciones directas entre las diferentes combinaciones de inhibidores de BRAF+MEK. No existe ningún estudio que compare directamente la combinación de Vemurafenib junto con Cobimetinib, ni con Dabrafenib y Trametinib, ni con Encorafenib y Binimetinib ni tampoco con ninguna de las inmunoterapias aprobadas en melanoma metastásico BRAF+ (Ipilimumab, Nivolumab o Pembrolizumab, las cuales han demostrado también eficacia en la población BRAF+). Por tanto, más allá del criterio estrictamente clínico no hay factores que nos hagan elegir entre cada alternativa.

En cambio, sí que existe una comparación indirecta ajustada entre las tres combinaciones que efectivamente sugiere que no hay diferencias significativas en términos de eficacia (tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión) y tolerabilidad entre estos tratamientos, aunque por supuesto, tal y como indican los autores, debería realizarse un ensayo clínico comparativo que confirme los resultados. (23)

La mediana de SLP de la combinación de Encorafenib+Binimetinib evaluada en el estudio COLUMBUS fue de 14,9 meses. Vemurafenib+Cobimetinib obtuvieron una mediana de SLP de 12,3 meses y Dabrafenib+Trametinib de 11 Y 11,4 meses en el ensayo COMBI-D y COMBI-V, respectivamente. Por tanto, podemos afirmar que no existen diferencias significativas entre las tres combinaciones.

Del mismo modo, las tasas de respuesta fueron muy similares en las tres combinaciones: 63% para el estudio COLUMBUS, 70% para el estudio COBRIM, 69% en el ensayo COMBI-D y 64% en el COMBI-V.

La variable de SG evaluada en los cuatro estudios sugiere también una eficacia muy similar respecto a las tres combinaciones de inhibidores iBRAF+iMEK.

La combinación de Encorafenib+Binimetinib podría presentar una menor tasa de pirexia que Dabrafenib+Trametinib y una menor tasa de fotosensibilidad que Vemurafenib+Cobimetinib. (22)

En la tabla 6 podemos observar las características diferenciales sobre la posología y la dosis de cada tratamiento de combinación. Para una buena adherencia al tratamiento,



Dabrafenib+Trametinib sería la combinación que mejor se podría ajustar al paciente ya que supone un menor número de cápsulas/comprimidos al día y con ello mejor manejo del tratamiento por parte del paciente.

Estas tres combinaciones, al ser una medicación oral, suponen un menor impacto para los ciudadanos ya que reducen el número de visitas y la estancia en el hospital que si, de lo contrario, fuese un tratamiento endovenoso.

Nombre	Encorafenib+ Binimetinib	Dabrafenib+ Trametinib	Vemurafenib+ Cobimetinib
<b>Presentación</b>	<b>E:</b> cáps. de 75 mg <b>B:</b> comp. de 15 mg.	<b>D:</b> caps. de 50 y 75 mg. <b>T:</b> comp. de 0,5 y 2 mg.	<b>V:</b> comp. de 240mg <b>C:</b> comp. de 20 mg
<b>Posología</b>	<b>E:</b> 450 mg (6 caps)/ 24h VO <b>B:</b> 45 mg (3 comp)/12 h VO	<b>D:</b> 75 mg (2 caps) /12h VO durante 28 d. <b>T:</b> 2 mg (1 comp)/24h, VO durante 28 d.	<b>V:</b> 240 mg (4 comp)/12 h VO durante 28 d <b>C:</b> 20mg (3 comp)/24h VO durante 21 d y descanso de 7 d
<b>Características diferenciales</b>	<b>En total: 12 comps/caps/ día.</b> - <b>E y B:</b> pueden tomarse con o sin alimentos	<b>En total: 5 comps/caps/ día,</b> sin descanso en cada ciclo de 28 d. - <b>D y T:</b> Deben tomarse 1 h antes o 2 h después de las comidas.	<b>En total: 11 comps/día,</b> con peculiaridad de descanso de 7 días de C. - <b>V y C:</b> pueden tomarse con o sin alimento

*Tabla 5. Características diferenciales de las tres combinaciones de iBRAF+iMEK*

## 8 ESTIMACIÓN DEL IMPACTO ECONÓMICO GLOBAL

El coste del manejo del melanoma se incrementa según aumenta el estadio de diagnóstico de la enfermedad. La elevada carga económica no se atribuye solamente al coste de adquisición farmacológico, sino también al coste derivado del manejo del paciente y de los AAs relacionados con el tratamiento.(17)

En la siguiente tabla (tabla 7)(24), se muestran los costes de los diferentes tratamientos del melanoma metastásico. El coste de decarbazina incluye también el coste del uso de hospital de día de oncología para la administración del tratamiento, y el de la monoterapia y la combinación, considera el test para determinar la mutación de BRAF V600.(25)



Comparado con la mayoría de tipos de cáncer, el melanoma afecta a una gran proporción de población adulta en edad laboral y además es un tumor altamente letal.

El melanoma metastásico se asocia a una mayor carga de pérdida de productividad por muertes prematuras comparado con otros tipos de cáncer.

	<b>Decarbazina</b>	<b>Dabrafenib</b>	<b>Trametinib + Dabrafenib</b>	<b>Vemurafenib</b>	<b>Cobimetinib + Vemurafenib</b>	<b>Encorafenib + Binimetinib</b>
<b>Precio unitario (PVL+4%IVA-descuentos)</b>	50 € (vial 1000 mg)	1.681,6 €/28 comp 75 mg	T: 2 mg 7.201 €/ 30 comp + D: 1.681,22 €/ 28 comps	2.221,47 €/56 comp de 240 mg	C: 6.030,96 € / 63 comp 20 mg + V: 2.221,47 €/ 56 comp de 240 mg.	E: 1790,28€/40 caps 75 mg + B: 3.522,41€/84 comp 15 mg
<b>Posología</b>	200-250 mg/m <sup>2</sup> días 1-5c 21 días ó 1200 mg/m <sup>2</sup> 1c/21 días ó 1000 mg/m <sup>1</sup> c/21 días.	150 mg/12 h hasta progresión de la enfermedad.	T: 2 mg/ 1 vez al día + D: 150 mg/2 veces al día.	960 mg/12 h hasta progresión de la enfermedad	C: 60 mg/1 vez al día durante 21 días /28 días + V: 960 mg (4 comp)/2 veces al día.	E:450 mg/24h B: 45 mg/12 h
<b>Coste tratamiento Sup.=1,7m<sup>2</sup></b>	SLP: 1,5 meses  (1200 mg x1,7m <sup>2</sup> x2 ciclos) = 4.080 mg= 4,1 viales 1000 mg (50x4,1)=205€  Para 1000 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días, coste 1,5 meses=1000 mg x 1,7x 2 dosis=3400 mg= 3,4 viales = 3,4x50= 170 €	SLP: 8,8 meses  Coste día: 240, 22 €  Coste/ciclo 28 d: 6.726,4 €	SLP: 11 meses  Coste/ día Trametinib: 240, 23€  Coste/día combinación: 480,45 €  Coste combinación/28 días:13.451 €	SLP: 7,2 meses  Coste día: 317,35 €  Coste/28 días: 8.885,88 €	SLP: 12,3 meses  Coste/día combinación: 604,46 € durante 21 días + 317,35 € los otros 7 días de cada ciclo de 28.  Coste/28 días: 16.924 €	SLP: 14,9 meses  Coste/día Encorafenib: 268,542€/día  Coste/día Binimetinib: 251,58€/día  Coste /día combinación: 520,122€  Coste/28 días: 14.563,416€
<b>Coste global</b>	<b>170 - 205 €</b>	<b>59.192 €</b>	<b>157.372 €</b>	<b>68.547 €</b>	<b>23.034 €</b>	<b>174.760,992 €</b>

Tabla 6. Comparación de costes de diferentes alternativas de tratamiento

## 9 CONCLUSIONES

Tras la recopilación de los datos de los distintos ensayos clínicos aleatorizados pivotaes recogidos en este trabajo bibliográfico, podemos concluir que en pacientes con melanoma avanzado o metastásico:

- 1.** Actualmente, la quimioterapia citotóxica apenas se usa en el tratamiento del melanoma metastásico o en estadio IV ya que se considera una terapia poco efectiva y sin beneficio alguno sobre la supervivencia global.
- 2.** En pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600, la asociación de un inhibidor BRAF junto con un inhibidor MEK ha demostrado ser superior a la monoterapia en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y respuesta objetiva.
- 3.** Los pacientes que presenten mutación BRAF y una enfermedad muy sintomática deberían ser tratados inicialmente con terapia dirigida (combinando inhibidores selectivos de BRAF y MEK) frente a la inmunoterapia por la mayor rapidez de respuesta de la combinación.
- 4.** La combinación de iBRAF+iMEK resulta ser un tratamiento bien tolerado. No disponemos de estudios directos que diferencien en términos de eficacia los tres tipos de tratamientos de combinación de iBRAF+iMEK.
- 5.** En los pacientes mutados con una enfermedad de menor agresividad, no disponemos de estudios comparativos entre la inmunoterapia y los inhibidores de BRAF+MEK que nos permitan establecer cuál es la secuencia óptima; si inmunoterapia seguida de terapia dirigida o la contraria.  
La comparación clave va a estar pues entre los anticuerpos anti-PD1 y el tratamiento combinado con inhibidores de BRAF y MEK. En la actualidad, hay ensayos en marcha que pretenden dar respuesta a esta cuestión.



## 10 BIBLIOGRAFÍA.

1. León N. Alberto de la Fuente-García y Jorge Ocampo-Candiani. 2010;146(2):10.
2. ¿Qué es el cáncer de piel tipo melanoma? [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/acerca/que-es-melanoma.html>
3. Cáncer de piel - Melanoma [Internet]. [citado 17 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel/melanoma>
4. Restrepo C, Velásquez MM. Mecanismos de patogénesis del melanoma maligno. Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica. 1 de abril de 2012;20(2):161-72.
5. Vaca LB, Noguera AR, Lizarazo D, Zuluaga J, Vargas H, Zapata M. Estrategias de adyuvancia en melanoma: actualización e implicaciones para la práctica. :13.
6. PROYECTO FINAL DE INGENIERÍA. :135.
7. Vidrio RMG. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. :11.
8. Mazzei ME, Hochmann J, Manrique G, Mariño AL, Delgado L, Martínez Asuaga M. Determinación de la mutación BRAF V600E en melanomas de pacientes uruguayos. Rev Médica Urug. junio de 2013;29(2):97-102.
9. Hernández JFG. Melanoma. Fundamentos del diagnóstico y la terapéutica. 2012;(4):7.
10. Lavanderos F. J, Pérez P. JA, Jeria N. S, Concha C. D. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. Cuad Cir. 2010;24(1):47-56.
11. García SD. En el tratamiento del melanoma: ¿resulta ventajosa la inmunoterapia frente a la quimioterapia convencional? :32.
12. Droppelmann M N, León R A, Goñi E I, González D H, Domínguez C F, Camus A M, et al. NUEVAS TERAPIAS SISTÉMICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA. Rev Chil Cir. febrero de 2016;68(1):81-6.
13. Ayala-Cortés AS. Actualidades en el tratamiento del melanoma en etapas avanzadas. Gac Médica México. :11.
14. Dabrafenib; preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions. [Internet]. PharmGKB. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/literature/15095999>
11. Riera DG. Informe de Posicionamiento Terapéutico de trametinib (Mekinist®) en melanoma irreseccable o metastásico con mutación V600 de BRAF. :7.



16. Trametinib en el tratamiento del melanoma avanzado. Eficacia y seguridad. 2016;28.
17. Vega Coca MD. Cobimetinib en melanoma no resecable o metastásico BRAF V600 mutado: informe Génesis-SEFH. Madrid: SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017.
18. Riera DG. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cobimetinib (Cotellic®) en melanoma irreseccable o metastásico con mutación V600 de BRAF. :7.
19. IPT\_COBIMETINIB.pdf [Internet]. [citado 17 de enero de 2020]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IPT\\_COBIMETINIB.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_COBIMETINIB.pdf)
20. encorafenib - Drug Label Annotations [Internet]. PharmGKB. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA166179872/labelAnnotation/PA166179878>
21. anx\_142207\_es.pdf [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142207/anx\\_142207\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180920142207/anx_142207_es.pdf)
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de encorafenib (Braftovi ®) y binimetinib (Mektovi®) en melanoma irreseccable o metastásico que sea portador de la mutación V600 de BRAF. :7.
23. IE\_SEOM\_encorafenib\_en\_combinacion\_binimetinib.pdf [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IE\\_SEOM\\_encorafenib\\_en\\_combinacion\\_binimetinib.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IE_SEOM_encorafenib_en_combinacion_binimetinib.pdf)
24. Binimetinib [Internet]. [citado 18 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-binimetinib-l01xe41>
25. Meng Y, Hertel N, Ellis J, Morais E, Johnson H, Philips Z, et al. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. noviembre de 2018;19(8):1163-72.

