

Dabrafenib

(Tafinlar®, Pfizer)

RESUMEN

El melanoma es, con toda seguridad, la forma de cáncer cutáneo más peligrosa por su facilidad para diseminarse por otros tejidos, haciendo metástasis en diversos órganos distales (cerebro, hígado, pulmones, etc.), aunque si se detecta con la antelación necesaria puede ser eficazmente erradicado.

El vemurafenib y el dabrafenib son agentes antineoplásicos que actúan inhibiendo potente y selectivamente determinadas proteínas cinasas particularmente implicadas en la proliferación celular tumoral. En concreto, inhiben selectivamente las diversas formas mutadas de la serina-treonina cinasa BRAF, relacionadas con la promoción de la proliferación celular en ausencia de factores de crecimiento. En este sentido, más del 65% de los melanomas contienen mutaciones activadoras de la vía RAS/RAF/MEK/ERK, entre las que las mutaciones en la cinasa BRAF se llegan a identificar en el 40-50% de los melanomas cutáneos, en particular en la posición V600. Vemurafenib y dabrafenib son activos sobre todas ellas, motivo por el cual han sido autorizados para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.

Con la incorporación reciente del ipilimumab y de los inhibidores de la cinasa mutada BRAF vemurafenib y dabrafenib, se está produciendo un cambio del panorama terapéutico del melanoma metastásico. De hecho, estas nuevas terapias han demostrado una mejora a largo plazo en la evolución del paciente, un beneficio que no ofrece la quimioterapia convencional. No obstante, es muy importante optimizar la secuencia y/o la combinación de los tratamientos actuales, con el fin de aumentar el número de pacientes potencialmente beneficiados con un aumento significativo de su supervivencia en condiciones de calidad de vida razonablemente buena.

MELANOMA

Los **melanomas** se originan a partir de los melanocitos presentes en la epidermis cutánea. Es, con toda seguridad, la forma de cáncer cutáneo más peligrosa por su facilidad para diseminarse por otros tejidos, haciendo metástasis en diversos órganos distales (cerebro, hígado, pulmones, etc.), aunque si se detecta con la antelación necesaria puede ser eficazmente erradicado. Sin embargo, el melanoma no es, de lejos, la forma más frecuente de cáncer cutáneo. Todas las formas de cáncer de piel provocaron 80.000 muertes en 2010, de las que 49.000 fueron debidas a melanoma y 31.000 al resto de cánceres cutáneos (Lozano, 2012). En Europa, aproximadamente 26.100 varones y 33.300 mujeres

son diagnosticadas anualmente de melanoma y aproximadamente 8.300 varones y 7.600 mujeres mueren por este motivo cada año (EPAR, 2012).

La prevalencia del **melanoma** tiene una gran variabilidad geográfica. Es uno de los 10 tumores malignos más frecuentes en el mundo occidental, pero es raro en la mayoría de los países de África, Asia y Sudamérica. El mayor número de casos se observa en Australia, con una tasa de 55,8 por 100.000 habitantes para varones y de 42,9 para mujeres, lo que hace que sea el cuarto tumor más frecuente en varones y el tercero más frecuente en mujeres. Actualmente se estima que 1 de cada 25 varones y 1 de cada 34 mujeres en Australia desarrollarán un melanoma a lo largo de su vida. En 2010, 8.700 estadounidenses murieron a causa de

Vemurafenib

(Zelboraf®, Roche)

este cáncer. En general, la incidencia del melanoma en todo el mundo aumenta a medida que nos acercamos al Ecuador, pero no así en Europa, donde es más frecuente en países nórdicos. En las últimas décadas, su número se ha incrementado de manera importante y se trata de uno de los tumores malignos que más ha aumentado en la población blanca. Se estima que cada 10 o 20 años se duplica su número. El número estimado de casos nuevos y muertes por melanoma en los Estados Unidos en 2014 es de 76.100 nuevos casos y 9.710 muertes (NCI, 2014).

España tiene una de las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma más bajas de los países desarrollados (Sáenz, 2005). Sin embargo, es una de las patologías de mayor crecimiento en nuestro país, con un aumento del 181,3% en la tasa de incidencia en hombres y aumento 205,3 % en las mujeres. Representa el 1,3% y el 2,5% de los tumores malignos en hombres y mujeres, respectivamente, mientras que la tasa estandarizada en todo el mundo actual es, respectivamente, 2,4% y 4,9%. Los niveles más altos de incidencia corresponden a Tarragona para los hombres (6,81 %) y Girona para las mujeres (8,2%), y la más baja a las Islas Canarias y Zaragoza (3,6% y 4,3% para las mujeres y los hombres, respectivamente). Esta mayor incidencia en el sexo femenino diferencia a España del resto de Europa y Estados Unidos, en donde ocurre lo contrario. La mortalidad también se ha incrementado en España en las últimas décadas (1,8% en varones y 1,3% en las mujeres), aunque esta tendencia al alza se ha estabilizado en los últimos años. Tasa de mortalidad de España es la más baja de Europa. Es un tumor más típico de edades jóvenes y medias de la vida; aproximadamente, el 50% de los melanomas aparecen en individuos menores de 50 años y el 30% ocurre en edades inferiores a 45 años.

La exposición a la radiación UV (natural o artificial) es un factor de riesgo relevante para la mayoría de

los melanomas. En este sentido, la naturaleza de la exposición a la radiación UV desempeña un papel modulador de dicho riesgo; por ejemplo, se ha asociado el melanoma en la zona torácica (tanto en el pecho como en la espalda) y las piernas a quemaduras de sol (actínicas) frecuentes, especialmente en la niñez. El hecho de que estas áreas habitualmente no estén expuestas a la luz solar (y, por tanto, a la radiación UV) ha sido destacado por el hecho de que los melanomas en estas áreas parecen ser histopatológicamente diferentes a aquellos que se originan en el rostro y el cuello, donde la exposición al sol es más común. Además, estos melanomas son diferentes a los que se originan en las palmas de las manos, las plantas de los pies, debajo de las uñas o en las superficies internas, como lo son la boca y la vagina, donde no hay realmente ninguna exposición solar (Reszko, 2011).

Tradicionalmente, se considera que los **lunares** son tumores pigmentados benignos, que empiezan a aparecer durante la infancia y la primera juventud; la mayoría de ellos nunca llegará a causar ningún problema, más allá de los eventuales aspectos estéticos; no obstante, se estima que las personas que tienen muchos lunares son más propensas a padecer melanoma. Los denominados **nevos displásicos** o atípicos, tienen cierto parecido con los lunares, pero también presentan ciertas características propias del melanoma; en concreto, los nevos displásicos ser más grandes que los lunares comunes y presentan forma o colores anormales. De hecho, una pequeña fracción de nevos displásicos puede acabar convirtiéndose en melanomas, aunque la mayoría nunca lo hará y, además, la mayoría de los melanomas se originan sin que exista un nevo displásico preexistente en el lugar. No obstante, existe una patología denominada **síndrome del nevo displásico** que se caracteriza por el desarrollo de numerosos nevos, en la que el riesgo de melanoma a lo largo de la vida podría superar el 10%. Por otro lado, frecuentemente la presencia de nevos displásicos sigue una pauta hereditaria, por lo que es muy

recomendable que cualquier persona que presente muchos nevos displásicos y algún familiar cercano con melanoma visite periódicamente al dermatólogo, ya que tiene un riesgo elevado de padecer melanoma en el transcurso de su vida. Por otro lado, el riesgo de que se desarrolle un melanoma a lo largo de la vida oscila entre el 0% y el 10% en personas con **nevos melanocíticos congénitos** (lunares presentes en el nacimiento), dependiendo del tamaño del nevo (tanto mayor cuanto más extenso es el nevo).

En el caso de la raza (fundamentalmente, en relación con el tipo de piel), el riesgo de padecer melanoma es más de diez veces mayor en las personas de raza blanca que en las de raza negra. En particular, aquellas personas de raza blanca de pelo rubio o pelirrojo con ojos azules o verdes, o de piel muy blanca, que se queman o se llenan de pecas con facilidad, tienen un mayor riesgo (NCI, 2014).

Igualmente, el riesgo de padecer un melanoma es mayor si uno o varios de los familiares de primer grado tienen o han tenido melanoma. Aproximadamente 10% de todas las personas con melanoma tienen antecedentes familiares de esta enfermedad, aunque no todo implica condicionamiento genético, ya que este incremento del riesgo también puede ser debido al hecho de compartir un estilo de vida familiar relativo a la exposición frecuente al sol, u otros factores gregarios.

En cualquier caso, la genética tiene una relevancia especial en el melanoma, ya que las mutaciones típicamente asociadas al melanoma están presentes en el 10-40% de las familias con una tasa elevada de melanoma. En este sentido, más del 65% de los melanomas contienen mutaciones activadoras de la vía *RAS/RAF/MEK/ERK*, entre las que las mutaciones en la *cinasa BRAF* se llegan a identificar en el 40-50% de los melanomas cutáneos, en particular en la posición *V600* (sustitución de valina por otro aminoácido en dicha posición de la cadena proteica de la *cinasa*); entre el 74% y el 90% de las mutaciones *V600* detectadas en clínica son *V600E* (valina por ácido glutámico), seguidas en frecuencia por

la *V600K* (15-25%); muchos menos comunes son las *V600R, D, G, M, A* y *WT*. Otro 10-15% tienen la mutación *NRAS* (Voskoboinik, 2014).

Por otro lado, los propios antecedentes personales son un factor de riesgo asociado al melanoma, ya que una persona que ha lo padecido anteriormente tiene un mayor riesgo de padecer otro melanoma. Se estima que el 5% de las personas con melanoma padecerán un segundo melanoma en algún momento de sus vidas. Para pacientes con melanoma metastásico o irresecable quirúrgicamente, el pronóstico es poco favorable, con una tasa de supervivencia al cabo de un año desde el diagnóstico del 25%, que desciende al 15% a los cinco años.

Como ocurre con otros cánceres cutáneos, la **inmunosupresión** patológica o farmacológica tiene un riesgo aumentado de melanoma. También la **edad** es un factor de riesgo, en el sentido de aunque el melanoma es más probable que se presente en personas de edad madura, también se detecta en personas jóvenes. De hecho, el melanoma es uno de los cánceres más comunes en las personas que tienen menos de 30 años de edad (especialmente en mujeres). En el caso del melanoma con antecedentes familiares evidentes, tiende a presentarse a una edad más temprana. Asimismo, la existencia de **xeroderma pigmentoso** incrementa notablemente el riesgo de melanoma y otros cánceres cutáneos a una edad temprana (como ya se indicó en los cánceres basocelulares y escamosos).

Aunque más del 95% de los casos de **melanoma** tienen localización cutánea, no se considera un cáncer exclusivamente cutáneo ya que puede aparecer en ojo, mucosas, tracto gastrointestinal, tracto urogenital, meninges y nódulos linfáticos. En cualquier caso, el melanoma es el tumor maligno cutáneo más importante en razón de su pronóstico, ya que es el responsable de la mayoría de las muertes asociadas a cánceres cutáneos. La mayoría se origina *de novo* y otras veces aparece sobre nevos melanocíticos preexistentes.

El melanoma se presenta predominantemente en adultos y más de 50% de los casos aparecen en áreas



de la piel que son aparentemente normales. Entre los primeros signos en el nevo que indican cambios malignos están una coloración más oscura o variable, picazón, un aumento en el tamaño o el surgimiento de formaciones satélites. La ulceración o hemorragia son signos tardíos. El melanoma en mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades, y en hombres generalmente se presenta en el tronco, o en la cabeza y cuello, pero puede surgir en cualquier sitio de la superficie cutánea. La lesión típica es una mancha, generalmente asimétrica, mayor de 6 mm de diámetro, cuya coloración varía desde el marrón claro hasta el negro intenso, y generalmente irregular, con bordes dentados. Estas 4 características clínicas constituyen la denominada **regla ABCD** del melanoma (A: *asimetría*; B: *bordes irregulares*; C: *color intenso*; y D: *diámetro* mayor de 6 mm). Sin embargo, estos criterios también pueden observarse en lesiones melanocíticas benignas, así como hay melanomas que no las cumplen, por lo que no constituyen criterios diagnósticos absolutos. Clínicamente, se distinguen cuatro tipos de melanoma:

1. **Melanoma lentigo maligno.** Se origina en la piel fotoexpuesta de la cara de personas de edad avanzada, con fototipo bajo y daño solar crónico. Consiste en una mancha irregular con zonas más claras, con bordes irregulares. La lesión tiene un crecimiento lento y progresivo y, al cabo de un tiempo variable, generalmente años, aparece una elevación dentro de la mancha indicando que la lesión ya ha invadido la dermis.
2. **Melanoma de extensión superficial.** Es el más frecuente. Las localizaciones preferentes son el tronco en hombres y las piernas

en mujeres. Es una placa de coloración oscura, con las características ya señaladas, a veces negruzca, generalmente intensa, sobre la que ulteriormente aparece una lesión elevada.

3. **Melanoma acrolentiginoso y mucoso.** Es más frecuente en las personas de raza negra, apareciendo en palmas, plantas, región subungueal y en mucosas. Es una mácula amplia, de coloración desigual y bordes irregulares, en cuya superficie se pueden encontrar lesiones papulosas o tuberosas.
4. **Melanoma nodular.** Aparece como una lesión papulosa o papulotuberosa, de tamaño variable y de superficie habitualmente negruzca, aunque puede ser incolora (*melanoma amelanótico*), que puede estar erosionada o ulcerada. Es la forma clínica de más rápido crecimiento y de peor pronóstico.

En la génesis del melanoma intervienen factores genéticos y adquiridos. De entre estos, la exposición a la luz ultravioleta parece el de mayor importancia, singularmente si es esporádica e intensa, aunque no todos los melanomas están relacionados con el sol. Aparecen más frecuentemente en fototipos I y II (se ponen morenos con dificultad pero se queman fácilmente y se suele acompañar de ojos y pelo claros). La existencia de antecedentes personales o familiares de melanoma o de quemaduras solares en la niñez, un número elevado de nevos, y la presencia de nevos congénitos grandes son considerados factores de riesgo.

El objetivo general del tratamiento del melanoma es la curación del proceso. Ello se consigue siempre que se actúa eliminando todas las células cancerosas, lo cual puede ser complicado dada la notable tendencia del melanoma a hacer metástasis con relativa precocidad. En principio, los melanomas cutáneos *in situ* pueden ser tratados con **cirugía** o con los diversos tratamientos médicos locales. La regresión espontánea ha sido reportada con una incidencia menor del 1% y aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de melanoma desarrollan metástasis,

los cuales tienen una mediana de supervivencia de siete meses.

La terapia sistémica, como norma general, solo se recomienda cuando los pacientes no son tributarios de cirugía y los tumores son suficientemente invasivos o están diseminados. La **dacarbazina** se utiliza para el tratamiento del melanoma metastásico y durante mucho tiempo se consideró como el fármaco de mayor eficacia como agente único (Pretto, 2013). Las tasas de respuesta están en torno al 20% (del que un 5% son remisiones completas), con una mediana de duración de las respuestas de 4-6 meses. Los principales efectos secundarios son náuseas y vómitos. Por su parte, la **temozolomida** es semejante a la dacarbazina, pero es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y puede ser absorbida por vía oral; por ello, se utiliza preferentemente como tratamiento de las metástasis cerebrales del melanoma. Se pueden utilizar asimismo tratamientos combinados diversos, asociando dacarbazina junto con otros agentes citotóxicos, como cisplatino, vinblastina, carmustina o tamoxifeno.

La terapia adyuvante con **interferón alfa** es un tratamiento adicional para los pacientes con alto riesgo de recaída después del tratamiento quirúrgico del melanoma (primarios de grosor >4 mm o con enfermedad nodal), habiendo demostrado aumento de la supervivencia libre de enfermedad. Hay que tener en cuenta que el promedio de supervivencia del melanoma en estadio avanzado rondaba los 8 meses hasta hace poco tiempo y que ninguna terapia sistémica había demostrado de manera significativa aumentar la supervivencia (Ismail, 2014). La opción de la observación y el tratamiento conservador es razonable, sobre todo en los pacientes asintomáticos, ancianos o con comorbilidades graves.

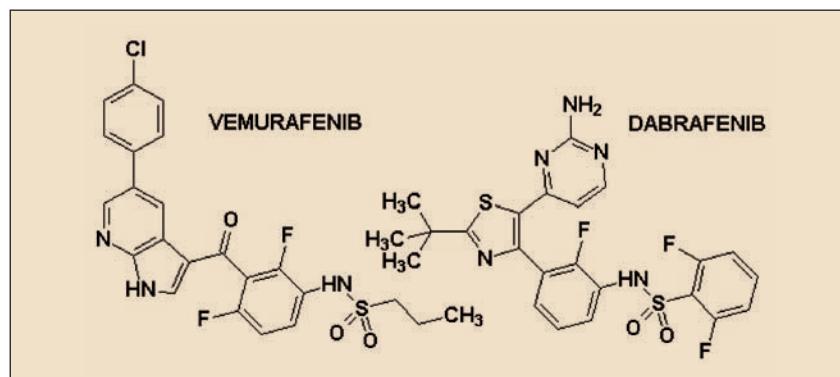
La interleucina 2 (IL-2) o **aldesleukina** se ha utilizado para el melanoma metastásico (aunque la indicación no está autorizada en España), incluso en niños (Bernhardt, 2009), aunque con respuestas de poca duración y toxicidad significativa, incluyendo hipotensión,

síndrome de fuga capilar, arritmia, dificultad respiratoria, insuficiencia renal y sepsis. Su uso está limitado a los programas especializados.

Por su parte, el **ipilimumab** es un anticuerpo monoclonal que impide la acción del *Antígeno 4 de los Linfocitos T Cítotóxicos (CTLA-4)*, el cual es un regulador negativo de la activación de los linfocitos, por lo que el efecto del ipilimumab se traduce en la activación y proliferación de linfocitos T, así como de su infiltración tumoral, lo que provoca la destrucción de las células tumorales. El desarrollo de este medicamento se basó en el hecho de que el melanoma es uno de los cánceres con mayor actividad inmunogénica, por lo que el ipilimumab está enfocado a potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales naturales. En concreto, el ipilimumab interfiere en el proceso de interacción entre el CTLA-4 y las moléculas B7 (CD80/CD86) portadas por las *células presentadoras de antígenos*. Esto conduce a una potenciación de los linfocitos T debido al bloqueo de la modulación inhibitoria promovida por la interacción CTLA-4/B7; sin embargo, no se han observado modificaciones en las frecuencias de linfocitos T CD4+ o CD8+, ni en la expresión de otros marcadores de subpoblaciones linfocitarias (CD89, CD25, HLS-DR, etc.). Es decir, no parece provocar una sobreestimulación generalizada de los linfocitos T.

ACCIÓN Y MECANISMO

El vemurafenib y el dabrafenib son agentes antineoplásicos que actúan inhibiendo potente y selectivamente determinadas *proteína cinasas* particularmente implicadas en la proliferación celular tumoral. En concreto, inhiben selectivamente las diversas formas mutadas de la *serina-treonina cinasa BRAF*, relacionadas con la promoción de la proliferación celular en ausencia de factores de crecimiento. En este sentido, más del 65% de los melanomas contienen mutaciones activadoras de la vía *RAS/RAF/MEK/ERK*, entre las que las mutaciones en la *cinasa BRAF* se llegan a identificar



en el 40-50% de los melanomas cutáneos, en particular en la posición *V600* (sustitución de valina por otro aminoácido en dicha posición de la cadena proteica de la *cinasa*); entre el 74% y el 90% de las mutaciones *V600* detectadas en clínica son *V600E* (valina por ácido glutámico), seguidas en frecuencia por la *V600K* (15-25%); muchos menos comunes son las *V600R, D, G, M, A* y *WT*. Vemurafenib y dabrafenib son activos sobre todas ellas, motivo por el cual han sido autorizados para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF V600* positiva.

ASPECTOS MOLECULARES

El vemurafenib y el dabrafenib están estrechamente relacionados farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de *proteína cinasas*, aunque se aprecia una cierta diversidad estructural entre ellos. El vemurafenib es el *ácido propano-1-sulfónico {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]2,4-difluorofenil}-amida*; por lo que respecta al dabrafenib, su nomenclatura es *N-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(2-metil-2-propanil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenzosulfonamida*.

Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de sustancias, con el fin de predecir las interacciones estéricas y electrónicas, facilitando la selección de aquellas estructuras con un mayor potencial

inhibitorio selectivo sobre las diversas *proteína cinasa* conocidas e implicadas en mecanismos tumorales específicos.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del **vemurafenib** y del **dabrafenib** han sido adecuadamente testadas en la indicación autorizada.

Con relación al **vemurafenib**, los datos clínicos más relevantes proceden de un ensayo clínico principal de fase III (*McArthur, 2014*), aleatorizado, controlado, multicéntrico (104 centros) y multinacional (12 países, procedentes de Europa, Norte América, Australia e Israel), que fue llevado a cabo en un conjunto de 675 pacientes adultos, con diagnóstico de melanoma metastásico confirmado histológicamente, sin tratamiento antineoplásico previo y portadores de al menos una mutación del gen *BRAF V600* (mayoritariamente *V600E* y *V600K*), con una expectativa de al menos tres meses de vida y adecuado funcionalismo renal, hepático y hematológico. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a un tratamiento con **vemurafenib** (960 mg/12 h, oral) de forma continua, o **dacarbazina** (1000 mg/m², infusión IV en 60 minutos) cada tres semanas.

Como variables co-primarias de la eficacia se emplearon la **supervivencia global**¹ y la **supervivencia**

¹ Tiempo transcurrido entre la primera dosis hasta la muerte por cualquier causa.

sin progresión tumoral² (*libre de progresión*). El seguimiento medio fue de 12,5 meses (7,7-16,0) para los pacientes tratados con vemurafenib y de 9,5 (3,1-14,7) con dacarbazina. El 25% (83) de los pacientes asignados inicialmente para ser tratados con dacarbazina se cambiaron al grupo del vemurafenib a lo largo del estudio.

El 54-59% de los pacientes eran varones, 100% caucásicos, con una mediana de edad de 52,6-55,2 años (17-86), de los que el 72-80% eran menores de 65 años; la mediana de peso fue de 79 kg. Los pacientes presentaban una mediana de 2,6 metástasis (un 55% tenía menos de tres) y habían transcurrido alrededor de 9 meses desde el diagnóstico de metástasis, aunque en ninguno de los pacientes había metástasis cerebrales. El genotipo tumoral mayoritario era *V600E* (70-79%), seguido de *V600K* (27-43%).

Los resultados mostraron una supervivencia global de 13,6 meses (IC_{95%} 12,0 a 15,2) con vemurafenib vs. 9,7 (IC_{95%} 7,9 a 12,8) con dacarbazina, lo que supone una reducción estadísticamente significativa de la tasa de riesgo del 30% (HR=0,70; IC_{95%} 0,57 a 0,87; p=0,0008). A los 12 meses, las correspondientes tasas de supervivencia eran del 55% (IC_{95%} 49% a 61%) vs. 43% (IC_{95%} 36% a 49%). Por lo que respecta a la mediana de la supervivencia sin progresión tumoral, fue de 6,9 meses (IC_{95%} 6,1 a 7,0) vs. 1,6 (IC_{95%} 1,6 a 2,1), que implica una reducción estadísticamente significativa de la tasa de riesgo del 62% (HR=0,38; IC_{95%} 0,32 a 0,46; p<0,0001).

Considerando específicamente el genotipo tumoral *V600E*, los datos de supervivencia global con vemurafenib fueron de 13,3 meses (IC_{95%} 11,9 a 14,9) vs. 10,0 (IC_{95%} 8,0 a 14,0), con una reducción estadísticamente significativa de la tasa de riesgo del 25% (HR= 0,75; IC_{95%} 0,60 a 0,93; p= 0,0085), mientras que la mediana de la supervivencia sin progresión tumoral fue de 6,9 meses (IC_{95%} 6,2 a 7,0) vs. 1,6 (IC_{95%}

1,6 a 2,1), con una reducción estadísticamente significativa de la tasa de riesgo del 61% (HR=0,39; IC_{95%} 0,33 a 0,47; p<0,0001). En cuanto al genotipo tumoral *V600K* (57 pacientes, un 9% del total), los datos de supervivencia global fueron de 14,5 meses (IC_{95%} 11,2 a indeterminado) vs. 7,6 (IC_{95%} 6,1 a 16,6), con una reducción de la tasa de riesgo del 57% (HR=0,43; IC_{95%} 0,21 a 0,90; p=0,024), mientras que la mediana de la supervivencia sin progresión tumoral fue de 5,9 meses (IC_{95%} 4,4 a 9,0) vs. 1,7 (IC_{95%} 1,4 a 2,9), con una reducción de la tasa de riesgo del 70% (HR=0,30; IC_{95%} 0,16 a 0,56; p<0,0001).

Por lo que respecta al **dabrafenib**, el ensayo clínico pivotal es un estudio de fase III (*BREAK-3; Hauschild, 2012*), aleatorizado, controlado, multicéntrico y multinacional (12 países, procedentes de Europa, Norte América y Rusia), que fue llevado a cabo en un conjunto de 250 pacientes adultos, con diagnóstico de melanoma metastásico confirmado histológicamente, sin tratamiento antineoplásico previo y portadores de una mutación del gen *BRAF V600E*, con una expectativa de al menos tres meses de vida y adecuado funcionalismo renal, hepático y hematológico. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a un tratamiento con **dabrafenib** (150 mg/12 h, oral) de forma continua, o **dacarbazina** (1000 mg/m², infusión IV en 60 minutos) cada tres semanas.

Como variable primaria de la eficacia se empleó la **supervivencia sin progresión tumoral** (*libre de progresión*), y como variables secundarias la supervivencia global, la tasa global de respuesta y la duración de la respuesta. El 59% de los pacientes eran varones, 96% caucásicos, con una mediana de edad de 52 años (21-93). El 96% de los pacientes presentaban melanoma en fase VI (y un 4% IIIb o IIIc), un 95% habían sido sometidos previamente a cirugía, un 26% a inmunoterapia y un 18% a radioterapia. Prácticamente ninguno (<1%) de los pacientes había recibido previamente quimioterapia o terapia biológica u hormonal.

Los resultados mostraron una supervivencia libre de progresión

de 5,1 meses (IC_{95%} 4,9 a 6,9) con dabrafenib vs. 2,7 meses con dacarbazina (IC_{95%} 1,5 a 3,2), en el análisis inicial, con una reducción de la tasa de riesgo del 70% (HR= 0,30; IC_{95%} 0,18 a 0,51; p< 0,0001); asimismo, la tasa de respuesta global fue del 53% (IC_{95%} 45,3% a 60,3%) vs. 19% (IC_{95%} 10,2% a 30,9%), lo que supone una diferencia del 34% (IC_{95%} 19,8% a 47,6%). Posteriormente, los datos clínicos fueron progresivamente actualizados, mostrando una supervivencia libre de progresión de 6,9 meses (IC_{95%} 5,2 a 9,0) con dabrafenib vs. 2,7 meses con dacarbazina (IC_{95%} 1,5 a 3,2), en el análisis inicial, con una reducción de la tasa de riesgo del 63% (HR= 0,30; IC_{95%} 0,23 a 0,58; p< 0,0001); asimismo, la tasa de respuesta global fue del 59% (IC_{95%} 51,4% a 60,6%) vs. 24% (IC_{95%} 14,0% a 36,2%), lo que supone una diferencia del 35% (IC_{95%} 20,9% a 48,7%). Por su parte, la mediana de la duración de la respuesta fue de 8,0 meses (IC_{95%} 6,6 a 11,5) vs. 7,6 (IC_{95%} 5,0 a 9,7) y la mediana de la supervivencia global fue de 18,2 meses (IC_{95%} 16,6 a indeterminado) vs. 15,6 (IC_{95%} 12,7 a indeterminado), con una reducción no significativa de la tasa de riesgo del 24% (HR= 0,76; IC_{95%} 0,48 a 1,21).

La utilización de dabrafenib se relaciona con mejoras clínicamente significativas desde el inicio del tratamiento también en el funcionamiento emocional y social, náuseas y vómitos, pérdida de apetito, diarrea, fatiga, disnea, insomnio; mejoras que se evidencian particularmente al cambiar el tratamiento con dacarbazina por dabrafenib (*Grob, 2014*).

Desde el punto de vista de la seguridad del **vemurafenib**, los datos procedentes del estudio pivotal indican que el vemurafenib es un fármaco con un perfil toxicológico complejo, con efectos adversos graves y frecuentes, comparativamente diferentes que los registrados con dacarbazina. En este sentido, la incidencia de eventos adversos graves (grado ≥3) relacionados con el tratamiento fue del 43% con vemurafenib vs. 19% con dacarbazina. En este sentido, hubo de modificarse la pauta posológica o interrumpir el tratamiento en el 38% vs. 16% de los pacientes.

² Tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la progresión tumoral histológicamente confirmada, o muerte por cualquier causa).

Los eventos adversos más frecuentemente descritos (incluyendo aquellos graves de grado ≥ 3) fueron:

- Artralgia: 49% (3) vs. 3% (1)
- Alopecia: 35% (1) vs. 2% (0)
- Fatiga: 33% (2) vs. 31% (2)
- Náusea: 30% (1) vs. 41% (1)
- Reacciones de fotosensibilidad: 30% (3) vs. 4(0)
- Erupciones exantemáticas: 26% (8) vs. 1% (0)
- Diarrea: 25% (1) vs. 12% (0)
- Prurito: 22% (1) vs. 1% (0)
- Cefalea: 21% (1) vs. 9% (0)
- Hiperqueratosis: 20% (1) vs. 0% (0)
- Papilomas cutáneos (verrugas): 18% (1) vs. 0% (0)
- Fiebre: 18% (1) vs. 9% (1)
- Anorexia/Falta de apetito: 16% (0) vs. 7% (0)
- Xerosis cutánea: 16% (1) vs. 0% (0)
- Vómitos: 15% (1) vs. 24% (1)
- Edema periférico: 15% (1) vs. 5% (0)
- Dolor en las extremidades: 13% (1) vs. 6% (2)
- Disgeusia (alteración de la percepción del sabor): 13% (0) vs. 3% (0)
- Cáncer cutáneo de células escamosas: 12% (11) vs. 0% (0)
- Mialgia: 12% (0) vs. 1% (0)
- Estreñimiento: 10% (0) vs. 23% (0)

La aparición de cáncer cutáneo de células escamosas tuvo lugar predominantemente durante las primeras fases del tratamiento con vemurafenib, con una tercera parte manifestándose en las primeras seis semanas, mayoritariamente bajo la forma de queratoacantomas.

Por lo que respecta a la seguridad del **dabrafenib**, los datos son superponibles a los del vemurafenib, con efectos adversos graves y frecuentes. En este sentido, la incidencia de eventos adversos graves (grado ≥ 3) relacionados con el tratamiento fue del 33% con dabrafenib vs. 41% con dacarbazina. En este sentido, hubo de modificarse la pauta posológica o interrumpir el tratamiento en el 38% vs. 16% de los pacientes.

Los eventos adversos graves más frecuentemente descritos (grado ≥ 3) fueron, en relación a la dacarbazina:

- Fiebre: 3% vs. 0%

- Síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar)³: 2% vs. 0%
- Dolor de espalda: 3% vs. 0%
- Reducción del apetito: 0% vs. 3%
- Dolor abdominal: 0% vs. 2%
- Anemia: 0% vs. 2%
- Carcinoma cutáneo de células escamosas: 3% vs. 0%
- Hipertensión: <1% vs. 2%
- Neutropenia: <1% vs. 14%
- Leucopenia: 0% vs. 3%
- Trombocitopenia: <1% vs. 5%

En general, la fiebre y el síndrome mano-pie fueron los motivos más comunes para realizar ajustes de dosis, sin embargo ninguno de ellos condujeron a interrupciones del tratamiento definitivo. El inicio de estos eventos febriles graves de origen no infeccioso se produjo en el primer mes de tratamiento, posiblemente a través de la liberación de PGE₂ u otros mecanismos implicados en la termorregulación y la inflamación. En cualquier caso, los pacientes respondieron adecuadamente a la reducción de la dosis y al manejo farmacológico convencional. El carcinoma epitelial escamosa fue detectado en un 6%, aunque solo en un 3% de los pacientes tratados con dabrafenib fue considerado grave; como en el caso de la vemurafenib, en la mayoría de los casos se trataba de un queratoacantoma.

cimiento. En este sentido, han sido autorizados para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF V600* positiva.

La eficacia clínica de dabrafenib y vemurafenib ha sido contrastada frente a la dacarbazina en amplios y bien diseñados ensayo clínicos, mostrando valores de supervivencia en ausencia de progresión tumoral de 6,9 meses en ambos casos (frente a 1,6 y 2,9 meses con dacarbazina, en los dos ensayos clínicos con vemurafenib y dabrafenib, respectivamente). Aunque con las obvias precauciones con que deben hacerse las comparaciones indirectas entre estudios clínicos diferentes (con poblaciones de pacientes no necesariamente idénticas), ambos sugieren una clara superioridad de los dos inhibidores de proteína cinasas sobre la dacarbazina. Otro tanto puede indicarse para las variables de supervivencia global, con valores medianos de 13,6 vs. 9,7 meses (vemurafenib vs. dacarbazina) y 18,2 vs. 15,6 (dabrafenib vs. dacarbazina). En este sentido, cabe agregar que las variables de eficacia clínica de supervivencia global y supervivencia libre de progresión muestran una notable correlación en melanoma (Flaherty, 2014).

El vemurafenib y el dabrafenib presentan un perfil importante de toxicidad, con frecuentes y graves efectos adversos, solo aceptables en el contexto de un proceso terminal de cáncer, en el que el objetivo es prolongar la supervivencia. Tampoco en este aspecto son directamente comparables los datos cuantitativos procedentes de los respectivos estudios pivotales de ambos fármacos frente a dacarbazina, pero es preciso mencionar la aparición de neoplasias cutáneas secundarias (principalmente cánceres de células escamosas) que, aunque manejables terapéuticamente, no dejan de ser un complicación notable y obligan a unos controles y cuidados clínicos adicionales.

Además de la referencia comparativa clínica de la dacarbazina, no se dispone de datos comparativos con otros agentes antineoplásicos en esta indicación. Tal como está configurada, la indicación es similar a la del **ipilimumab** (Yervoy[®]), si bien

ASPECTOS INNOVADORES

El vemurafenib y el dabrafenib son agentes antineoplásicos, que actúan inhibiendo potente y selectivamente determinadas **proteína cinasas** particularmente implicadas en la proliferación celular tumoral. En concreto, inhiben selectivamente las diversas formas mutadas de la **serina-treonina cinasa BRAF**, relacionadas con la promoción de la proliferación celular en ausencia de factores de cre-

³ El síndrome mano-pie o **eritrodisestesia palmoplantar** es un efecto adverso asociado a algunos agentes antineoplásicos, incluyendo a varios inhibidores de proteína cinasas. Se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies; en ocasiones, aparecen ampollas. Puede afectar a otras áreas de la piel, como las rodillas y los codos.

vemurafenib y dabrafenib se centran específicamente en pacientes con genotipo tumoral *BRAF V600* positivo. Los datos clínicos disponibles de ipilimumab indican una mediana de supervivencia global, calculada en un meta-análisis de ensayos clínicos (Dequen, 2012), de 18,8 meses. Una vez más es preciso tener una especial cautela al considerar las comparaciones indirectas con los ensayos clínicos de vemurafenib y dabrafenib.

En cualquier caso, hay autores que valoran la complementariedad de mecanismos entre ipilimumab y los dos nuevos inhibidores de proteína cinasas como un elemento de mejora de las opciones terapéuticas en melanoma metastásico, incluso con la posibilidad de combinarlos en caso de resistencia tumoral a al-

guno de los inhibidores de proteína cinasas (Burgeiro, 2013). Es más, algunos (Ascierto, 2012) sugieren que podría ser posible identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad en caso de recidiva con un inhibidor de BRAF, los cuales podrían no beneficiarse de la eficacia de un tratamiento posterior con ipilimumab; en este sentido, posiblemente estos pacientes con mutación BRAF positiva podrían beneficiarse más del tratamiento previo con ipilimumab. Sea como fuere, es relevante la aportación de estos nuevos inhibidores de proteína cinasas en el conocimiento y aplicación terapéutica del bloqueo de la vía BRAF (Jang, 2014) en el melanoma metastásico, amén de las evidentes ventajas de la administración oral.

En definitiva, puede afirmarse que el ipilimumab y los inhibidores de la cinasa mutada BRAF vemurafenib y dabrafenib están cambiando el panorama de tratamiento del melanoma metastásico. De hecho, estas nuevas terapias han demostrado una mejora a largo plazo en la evolución del paciente, un beneficio que no ofrece la quimioterapia convencional (Olszanski, 2014). No obstante, como indicábamos anteriormente, es muy importante optimizar la secuencia y/o la combinación de los tratamientos actuales, con el fin de aumentar el número de pacientes potencialmente beneficiados con un aumento significativo de su supervivencia en condiciones de calidad de vida razonablemente buena.

BIBLIOGRAFIA

- Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med.* 2012; 10: 107. doi: 10.1186/1479-5876-10-107.
- Bernhardt MB, Hicks MJ, Pappo AS. Administration of high-dose interleukin-2 in a 2-year-old with metastatic melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(7): 1346-8. doi: 10.1002/pbc.22255.
- Burgeiro A, Mollinedo F, Oliveira PJ. Ipilimumab and vemurafenib: two different routes for targeting melanoma. *Curr Cancer Drug Targets.* 2013; 13(8): 879-94.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency. Zelboraf. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/92364/2012; EMEA/H/C/002409. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, van Baardewijk M, Ouwens MJ, Kotapati S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Overall Survival Comparing 3 mg/kg Ipilimumab with Alternative Therapies in the Management of Pretreated Patients with Unresectable Stage III or IV Melanoma. *Oncologist.* 2012; 17(11): 1376-85. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0427
- Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 297-304. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70007-5.
- Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, Haney P, Kämpgen E, Karaszewska B, Mauch C, Miller WH Jr, Millward M, Mirakhur B, Rutkowski P, Chiarion-Sileni V, Swann S, Hauschild A. Patient Perception of the Benefit of a BRAF Inhibitor in Metastatic Melanoma: Quality of Life Analyses of the BREAK-3 Study Comparing Dabrafenib With DTIC. *Ann Oncol.* 2014 Apr 25. [Epub ahead of print]
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhur B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9839): 358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- Ismail A, Yusuf N. Type I Interferons: Key Players in Normal Skin and Select Cutaneous Malignancies. *Dermatol Res Pract.* 2014; 2014:847545.
- Jang S, Atkins MB. Treatment of BRAF-mutant melanoma: the role of vemurafenib and other therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95(1): 24-31. doi: 10.1038/cpt.2013.197.
- Lozano R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380** (9859): 2095-128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(3): 323-32. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70012-9.
- NCI (National Cancer Institute). Melanoma. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/melanoma> (2014)
- Olszanski AJ. Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Pharm.* 2014; 20(4): 346-56.
- Pretto F, Neri D. Pharmacotherapy of metastatic melanoma: emerging trends and opportunities for a cure. *Pharmacol Ther.* 2013; 139(3): 405-11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.006.
- Reszko A, Aasi SZ, Wilson LD, et al. Cancer of the skin. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1610-33.
- Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96(7): 411-8.
- Tsai KY, Nowroozi S, Kim KB. Drug safety evaluation of vemurafenib in the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2013; 12(5): 767-75. doi: 10.1517/14740338.2013.813017.
- Voskoboinik M, Arkenau HT. Combination Therapies for the Treatment of Advanced Melanoma: A Review of Current Evidence. *Biochem Res Int.* 2014; 2014: 307059.

VALORACIÓN

DABRAFENIB y VEMURAFENIB

► TAFINLAR® (*Pfizer*) y ► ZELBORAF® (*Roche*)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos: inhibidores directos de la proteína cinasa.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.

Condiciones de conservación y dispensación:

- AR: Aportación reducida
- C: Caducidad inferior a cinco años
- DH: Diagnóstico hospitalario
- DIHSC: Dispensación hospitalaria sin cupón precinto
- PN: Precio notificado
- R: Receta médica

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar



Novedad físico-química: Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia en las condiciones de uso. Vías de administración sustancialmente más cómodos para el paciente.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Erlotinib	Tarceva	Roche	2006
Sunitinib	Sutent	Pfizer	2007
Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb	2007
Sorafenib	Nexavar	Bayer	2007
Lapatinib	Tyverb	Glaxo	2008
Nilotinib	Tasigna	Novartis	2008
Gefitinib	Iressa	AstraZeneca	2010
Pazopanib	Votrient	Glaxo	2011
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	2014
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	2014
Dabrafenib	Tafinlar	Pfizer	2014
Axitinib	Inlyta	Pfizer	2014

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste tres semanas
Vemurafenib	960 mg/12 h (oral)	5.190,83 €
Dabrafenib	150 mg/12 h (oral)	5.219,49 €
Ipilimumab*	3 mg/kg (IV), cada tres semanas	17.738,15 €
Dacarbazine	1000 mg/m² (IV), cada tres semanas	45,20 €

* Para un paciente de 65 kg de peso.