

# Trametinib

▼ **Mekinist® (Novartis)**

## en melanoma no resecable o metastásico

### RESUMEN

*El trametinib es un agente antineoplásico que actúa inhibiendo potente y selectivamente determinadas proteínas cinasas implicadas especialmente en la proliferación celular tumoral. En concreto, inhibe selectivamente MEK1 y MEK2, componentes de la vía de señalización extracelular relacionadas con cinasas (ERK), al impedir la activación de las MEK por diversas formas mutadas de la serina-treonina cinasa BRAF. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia o en combinación con dabrafenib de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Se trata de una nueva opción dentro de los inhibidores de proteína cinasas inhibidores BRAF/MEK, que viene a complementar a los anteriores y, en combinación con dabrafenib, permite incrementar modesta pero significativamente la supervivencia libre de progresión tumoral y la supervivencia global con relación a la monoterapia con dabrafenib o vemurafenib. Eso sí, a costa de incrementar también la toxicidad.*

### ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Los melanomas son tumores cutáneos malignos se originan a partir de los melanocitos, aunque estos también pueden dar lugar a crecimientos benignos (no cancerosos), como son los **lunares**. 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.

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 y, en general, la incidencia del mela-

noma 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 (Cuéllar, 2016).

España tiene una de las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma más bajas de los países desarrollados (Sáenz, 2005); aunque, 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%. En concreto, en España la incidencia ajustada

por 100.000 habitantes es de 5,2 para el total de población, siendo más común en las mujeres (57,2%), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres; el subtipo histológico más frecuente el de extensión superficial (60%). A pesar del aumento del número de casos, la mortalidad permanece estable, probablemente en relación con la mejoría diagnóstica y precocidad quirúrgica (Martínez, 2016). Esta mayor incidencia en el sexo femenino diferencia a España del resto de Europa y Estados Unidos, en donde ocurre lo contrario.

Como se ha indicado, los melanomas derivan de los melanocitos, fundamentalmente de aquellos localizados en la unión dermoepidérmica; en general, es más común en partes descubiertas de la piel y en personas inmunosuprimidas. 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.

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 *cinasina 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 *cinasina*); 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* (Voskoboynik, 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.

El objetivo general del **tratamiento** del melanoma no metastásico es la curación del proceso. Para ello, el tratamiento debe ser precoz y definitivo, individualizado de acuerdo con el tipo de tumor, el tipo de paciente y la experiencia clínica. 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.

El **vemurafenib** y el **dabrafenib** son inhibidores de la serina/treonina proteína cinasa *B-Raf* codificada por este gen, considerando que, en determinados melanomas que poseen una mutación especial que aparece aproximadamente en el 50% de los pacientes con melanoma metastásico. Los datos clínicos actualmente disponibles muestran una clara superioridad del vemurafenib y del dabrafenib frente a dacarbazina en pacientes previamente no tratados y que presenten la mutación positiva *V600* del gen *B-Raf*, con medianas de supervivencia libre de progresión tumoral de 6,9

vs. 1,6 meses (vemurafenib) y de 6,9 vs. 2,7 (dabrafenib).

Por su parte, el **ipilimumab** es un anticuerpo monoclonal que impide la acción del *Antígeno 4 de los Linfocitos T Citotóxicos (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. Ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos que han recibido tratamiento anterior. 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.). En definitiva, el empleo de ipilimumab no parece provocar una sobreestimulación generalizada del comportamiento de los linfocitos T.

Finalmente, el **nivolumab** es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de *muerte programada PD-1 (programmed death 1)* presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos rela-

cionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales (así como en las células presentadoras de antígenos, APC), provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el nivolumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. Es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas y del cáncer, así como en el desarrollo de tolerancia inmunológica a los antígenos propios (a través de las células presentadoras de antígenos, APC). La inducción y mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PD-L1 limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad. Las alteraciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por las células tumorales facilitando la progresión del cáncer; asimismo ciertos microorganismos pueden alterar esta vía dando como resultado el desarrollo y progresión de las infecciones crónicas.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El trametinib es un agente antineoplásico que actúa inhibiendo potente y selectivamente determinadas *proteína cinasas* implicadas especialmente en la proliferación celular tumoral. En concreto, inhibe selectivamente *MEK1* y *MEK2* (*Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase 1 y 2*), componentes de la vía de señalización extracelular relacionadas con cinasas (*ERK*), al impedir la activación de las *MEK* por diversas formas mutadas de

la serina-treonina cinasa *BRAF*, a su vez 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 extracelular *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*. Trametinib es activo sobre todas ellas, motivo por el cual ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia o en combinación con dabrafenib de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF V600*.

En los estudios *in vitro*, fueron sensibles al trametinib el 80% de las líneas celulares mutantes *BRAF* y el 72% de las *RAS*. La inhibición de la fosforilación *ERK* provocada por el trametinib provoca una alteración cuantitativa de síntesis de proteínas celulares y, con ello, induce la apoptosis celular. Se han observado efectos citotóxicos sinérgicos de trametinib con dabrafenib en líneas celulares mutantes de melanoma, aunque 24 horas después del tratamiento la combinación no incrementó la apoptosis más que cada uno de los fármacos por separado, en varias líneas celulares de melanoma *BRAF V600E/K*.

## ASPECTOS MOLECULARES

El trametinib está estrechamente relacionado farmacológicamente con otros miembros de

la serie de inhibidores de *proteína cinasas*. Aunque se aprecia una cierta diversidad estructural entre todos ellos, es evidente el paralelismo estructural entre trametinib con el vemurafenib y, especialmente, el afatanib.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del trametinib han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante tres ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, abiertos (2) o doblemente ciegos (1) y controlados con placebo y con comparadores activos. Los pacientes presentaban melanoma avanzado irresecable (IIIc) o metastásico (IV) histológicamente confirmado con mutación *BRAF V600E* o *V600K*, sin haber recibido ningún tratamiento previo oral específico. Las características y resultados de los ensayos clínicos están recopilados en la tabla 1.

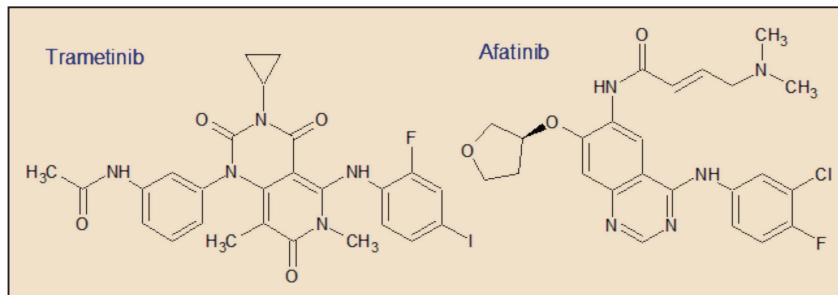
Desde el punto de vista de la **seguridad**, el trametinib presenta un **perfil toxicológico** importante, con frecuentes y clínicamente relevantes efectos adversos en monoterapia, destacando por encima de todo los efectos adversos de naturaleza cutánea (erupciones exantemáticas, dermatitis aceniforme, sequedad, etc.) y gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos, etc.), así como alteraciones oculares (visión borrosa, sequedad),

edema periférico e hipertensión. Asimismo, la combinación con dabrafenib es peor tolerada que cada uno de los medicamentos por separado, destacando en este caso la incidencia de las alteraciones hepáticas (incrementos de los valores de diversos enzimas), diarrea, hipertensión, edema, pirexia (y otros síntomas de tipo gripal, como escalofríos), hiperglucemia y neutropenia; en este sentido, los eventos adversos más frecuentemente descritos con la combinación son pirexia (71%), escalofríos (58%), fatiga (53%), náusea (44%) y vómitos (40%). Sin embargo, la incidencia de erupciones exantemáticas (27%) y de diarrea (36%) de la combinación trametinib/dabrafenib fueron notablemente inferiores a las observadas con la monoterapia con trametinib (58 y 49%, respectivamente (EMA, 2015).

En general la incidencia de eventos adversos graves fue del 12% en monoterapia (vs. 11% de la quimioterapia) y el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento por este motivo fue del 12% (9% con quimioterapia). En combinación con dabrafenib fue del 8% (frente a 2% con dabrafenib solo).

## ASPECTOS INNOVADORES

El trametinib es un agente antineoplásico que actúa inhibiendo potente y selectivamente determinadas *proteína cinasas* implicadas especialmente en la proliferación celular tumoral. En



**TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON TRAMETINIB EN MELANOMA AVANZADO O METASTÁSICO**

Indicación estudiada	Monoterapia	Adición a dabrafenib	Trametinib+dabrafenib vs. Vemurafenib
Tratamientos comparados	Trametinib: 2 mg/24 h (oral) Quimioterapia: dacarbazina 1000 mg/m <sup>2</sup> o paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> , cada 3 sem (IV)	Trametinib: 2 mg/24 + Dabrafenib: 150 mg/12 h (oral) Dabrafenib: 150 mg/12 h + Placebo (oral)	Trametinib: 2 mg/24 + Dabrafenib: 150 mg/12 h (oral) Vemurafenib: 960 mg/12 h
Tipo de estudio	Abierto	Doblemente ciego	Abierto
Pacientes aleatorizados	322	423	704
Edad (mediana)	54,0 años (78% <65 años)	56,0 años (72% <65 años)	54,5 años (60% <65 años)
Sexo (% varones)	47%	53%	
Pacientes con quimioterapia previa (%)	34%		
Pacientes con inmunoterapia previa (%)		28%	
Pacientes con metástasis distales (IV; M1c)	64%	66%	61%
Pacientes con más de tres localizaciones tumorales (%)	56%	46%	
Estatus mutacional BRAF V600 (E/K; %)	87/13%	84/16%	89/11%
Supervivencia libre de progresión tumoral <sup>1</sup> (mediana, meses)	Trametinib: 4,8 meses Quimioterapia: 1,5 meses	Dabrafenib+ Trametinib: 11,0 meses Dabrafenib + Placebo: 8,8 meses	Trametinib + Dabrafenib: 11,4 meses Vemurafenib: 7,3 meses
Supervivencia global <sup>2</sup> (mediana, meses)	Trametinib: 15,6 meses (ns) Quimioterapia: 11,3 meses	Dabrafenib+ Trametinib: 25,1 meses Dabrafenib + Placebo: 18,7 meses	Trametinib + Dabrafenib: 25,6 meses Vemurafenib: 18,0 meses
Supervivencia global a los 6 meses (% pacientes)	Trametinib: 81% Quimioterapia: 67%		
Supervivencia global a 1 año (% pacientes)			Trametinib + Dabrafenib: 72% (ns) Vemurafenib: 65%
Supervivencia global a los 2 años (% pacientes)		Dabrafenib+ Trametinib: 51% Dabrafenib + Placebo: 42%	
Tasa de respuesta (completa + parcial; %)	Trametinib: 24% Quimioterapia: 7%	Dabrafenib+ Trametinib: 67% Dabrafenib + Placebo: 51%	Trametinib + Dabrafenib: 64% Vemurafenib: 51%
Tasa de respuesta (C+P) en V600E	Trametinib: 24% Quimioterapia: 7%		
Tasa de respuesta (C+P) en V600K	Trametinib: 10% (ns) Quimioterapia: 18%		
Referencia	MEK114267 (Flaherty, 2012)	MEK115306; COMBI-D (Long, 2015)	MEK116513; COMBI-V (Robert, 2015)

**Nota:** Todas las diferencias en la variable primaria observadas con los datos del trametinib y los del comparador fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas **notadas con (ns)**.

<sup>1</sup> Tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la progresión tumoral histológicamente confirmada, o muerte por cualquier causa.

<sup>2</sup> Tiempo transcurrido entre la primera dosis hasta la muerte por cualquier causa.

concreto, inhibe selectivamente *MEK1* y *MEK2*, componentes de la vía de señalización extracelular relacionadas con cinasas (*ERK*), al impedir la activación de las *MEK* por diversas formas mutadas de la *serina-treonina cinasa BRAF*. En este sentido, más del 65% de

los melanomas contienen mutaciones activadoras de la vía extracelular *RAS/RAF/MEK/ERK*, entre las que las mutaciones en la *cinasa BRAF* están presentes en cerca del 50%, en particular la *V600E* y *V600K*. Trametinib es activo sobre todas ellas, motivo por

el cual ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia o en combinación con dabrafenib de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación *BRAF V600*.

Los estudios clínicos de fase 3 disponibles indican que el tra-

metinib en monoterapia tiene una eficacia superior a la de la quimioterapia (dacarbazina o paclitaxel) en esta indicación, con una supervivencia libre de progresión tumoral de 4,8 vs. 1,5 meses; en términos de supervivencia global, la diferencia registrada (15,6 vs. 11,3 meses) no fue estadísticamente significativa, pero sí lo fue en cuanto a la tasa de respuestas objetivas completas y parciales (24 vs. 7%). Aunque los datos apuntan a una peor respuesta objetiva en pacientes con mutación *V600K* que con *V600E*, los datos relativos a la supervivencia libre de progresión en ambos grupos de pacientes son similares, por lo que no se ha restringido la indicación (EMA, 2015).

En cuanto a la combinación de trametinib con dabrafenib, ésta ha demostrado su superioridad en todas las variables clínicos frente a dabrafenib solo o a vemurafenib: supervivencia libre de progresión (11,0 vs. 8,8 meses frente a dabrafenib solo; 11,4 vs. 7,3 meses frente a vemurafenib) y supervivencia global (25,1 vs. 18,7 meses y 25,6 vs. 18,0 meses, respectivamente). No obstante, la supervivencia global a un año no fue estadísticamente diferente de la del vemurafenib (72 vs. 65%), pero sí a los dos años frente a dabrafenib solo (51 vs. 42%). En ambos caso, la tasa de respuesta objetiva fue estadísticamente favorable a la combinación de trametinib con dabrafenib.

vemurafenib (67 vs. 51% y 64 vs. 51%, respectivamente).

El trametinib presenta un perfil toxicológico importante, tanto en monoterapia (más marcado que la quimioterapia) como en combinación con dabrafenib (mayor que la producida por cada uno de los fármacos por separado). La toxicidad dermatológica y digestiva son especialmente comunes, así como alteraciones oculares (visión borrosa, sequedad), edema periférico e hipertensión.

Los antecedentes clínicos también indican una clara superioridad del vemurafenib y del dabrafenib frente a la quimioterapia (dacarbazina) en pacientes previamente no tratados y que presenten la mutación positiva *V600* del gen *BRAF*, con medianas de supervivencia libre de progresión tumoral de 6,9 vs. 1,6 meses con vemurafenib (McArthur, 2014) y de 6,9 vs. 2,7 con dabrafenib (Hauschild, 2012). Obviamente, se trata de comparaciones indirectas y, por tanto, meramente ilustrativas; en cualquier caso, están en sintonía con los datos registrados para el trametinib.

En los últimos años se ha ido configurando las dos principales líneas terapéuticas para los casos avanzados y metastásicos del melanoma. Por un lado, los anticuerpos monoclonales ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab, que bloquean receptores clave de los linfocitos T; por otro, los inhibidores de la cinasa mutada *BRAF* vemurafenib, trametinib y dabrafenib. 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). A pesar de ello, el tratamiento del melanoma sigue siendo un reto importante, habida cuenta del rápido desarrollo de resistencia tumoral a las líneas farmacológicas actuales (Vennepureddy, 2016).

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico* del trametinib (AEMPS, 2016), es recomendable el tratamiento combinado de trametinib y dabrafenib en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación *BRAF V600*, en relación a la monoterapia con dabrafenib o vemurafenib. Por otro lado, la elección entre los tratamientos con inhibidores *BRAF/MEK* y la inmunoterapia (ipilimumab, etc.) deberá individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta criterios clínicos (específicamente, la agresividad de la enfermedad) y de eficiencia.

En definitiva, una nueva opción dentro de los inhibidores de proteína cinasas inhibidores *BRAF/MEK*, que viene a complementar a los anteriores y, en combinación con dabrafenib, permite incrementar modesta pero significativamente la supervivencia libre de progresión tumoral (2-4 meses) y la supervivencia global (6-7 meses) con relación a la monoterapia con dabrafenib o vemurafenib. Eso sí, a costa de incrementar también la toxicidad.

## VALORACIÓN

### TRAMETINIB

#### ▼ MEKINIST® (Novartis)

**Grupo Terapéutico (ATC):** L01XE. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Otros: inhibidores directos de la proteína cinasa.

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

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

**Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica con relación al tratamiento estándar.

## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
<b>Imatinib</b>	Glivec	Novartis	2002
<b>Erlotinib</b>	Tarceva	Roche	2003
<b>Sunitinib</b>	Sutent	Pfizer	2007
<b>Dasatinib</b>	Sprycel	Bristol Myers Squibb	2007
<b>Sorafenib</b>	Nexavar	Bayer	2007
<b>Lapatinib</b>	Tyverb	Glaxo	2008
<b>Nilotinib</b>	Tasigna	Novartis	2008
<b>Gefitinib</b>	Iressa	AstraZeneca	2010
<b>Pazopanib</b>	Votrient	Glaxo	2011
<b>Crizotinib</b>	Xalkori	Pfizer	2014
<b>Vemurafenib</b>	Zelboraf	Roche	2014
<b>Dabrafenib</b>	Tafinlar	GlaxoSmithKline	2014
<b>Axitinib</b>	Inlyta	Pfizer	2014
<b>Afatinib</b>	Giotrif	Boehringer Ingelheim	2014
<b>Ruxolitinib</b>	Jakavi	Novartis	2015
<b>Vandetanib</b>	Caprelsa	AstraZeneca	2015
<b>Regorafenib</b>	Stivarga	Bayer	2015
<b>Nintedanib</b>	Ofev	Boehringer Ingelheim	2015
<b>Ibrutinib</b>	Imbruvica	Janssen Cilag	2016
<b>Trametinib</b>	Mekinist	Novartis	2016

## ■ BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de trametinib (Mekinist®) en melanoma irresecable o metastásico con mutación V600 de BRAF. Fecha de publicación: 5 de abril de 2016. <http://www.agemed.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trametinib-mekinist.pdf>
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Nivolumab (Opdivo®) en melanoma avanzado y cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med* 2016; 40(391): 192-5.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Dabrafenib (Tafinlar®) y vemurafenib (Zelboraf®) en melanoma. *Panorama Actual Med* 2014; 38(374): 494-501.
- **European Medicines Agency (EMA).** Mekinist®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/566589/2015; EMEA/H/C/002643. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002643/WC500169708.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002643/WC500169708.pdf)
- **Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al; METRIC Study Group.** Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012; 367(2): 107-14. doi: 10.1056/NEJMoa1203421.
- **Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al.** Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9839): 358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- **Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.** Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9992): 444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4.
- **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.
- **Olszanski AJ.** Current and future roles of targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma. *J Manag Care Pharm.* 2014; 20(4): 346-56.
- **Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakowski D, et al.** Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.
- **Vennepureddy A, Thummallapally N, Motilal Nehru V, Atallah JP, Terjanian T.** Novel Drugs and Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma. *J Clin Med Res.* 2016; 8(2): 63-75. doi: 10.14740/jocmr2424w.
- **Voskoboinik M, Arkenau HT.** Combination Therapies for the Treatment of Advanced Melanoma: A Review of Current Evidence. *Biochem Res Int.* 2014; 2014: 307059.