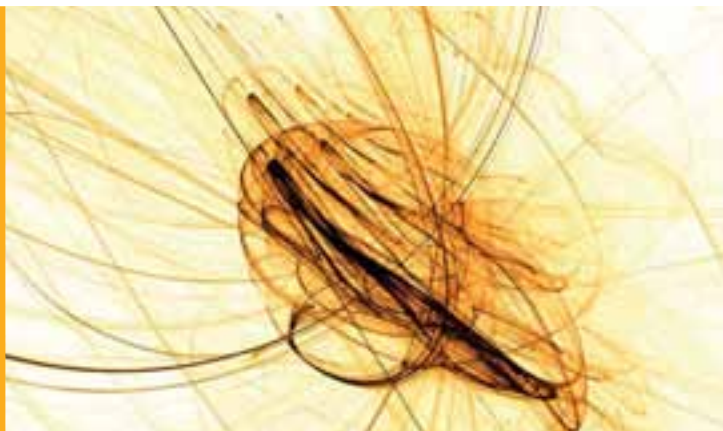


# Artículo Destacado



## Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph. D., John B. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Lebbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O' Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph. D., Brigitte Dreno, M.D., Ph. D., Keith Napol, M.D., Jiang Li, Ph. D., Betty Nelson, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group\*

*Comentario realizado por la Dra. Cristina Grávalos*

### Comentario

Los pacientes con melanoma metastático tienen un pronóstico adverso con una supervivencia de 8-18 meses. La dacarbacina (DTIC) es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastático pero las tasas de respuesta son bajas (7-12%) y la supervivencia global (SG) muy corta, solo 5.6-7.8 meses<sup>1,2,3</sup>. Las combinaciones de quimioterapia consiguen tasas de respuestas más altas pero sin impacto en la supervivencia.

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea en los linfocitos el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4). Se ha demostrado que el ipilimumab aumenta la SG en comparación con una vacuna<sup>4</sup>. Además, el ipilimumab combinado con DTIC produce una supervivencia más prolongada que el DTIC en monoterapia<sup>5</sup>.

Entre el 40%-60% de los melanomas cutáneos son portadores de mutaciones en BRAF lo que produce una activación constitutiva de la señalización "downstream" a través de la vía MAPK<sup>6,7</sup>. Aproximadamente el 90% de estas mutaciones se producen por una substitución del ácido glutámico por valina en el codón 600 (BRAF V600E), aunque también se han

descrito otras mutaciones activantes (BRAF V600K y BRAF V600R).

Vemurafenib (PLX4032) es un inhibidor potente de BRAF mutado<sup>8</sup> con actividad antitumoral en líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600E pero no contra células BRAF wild type<sup>9</sup>. En un estudio fase I se estableció la dosis máxima tolerada en 960 mg dos veces al día<sup>10</sup> y en un estudio fase II con pacientes previamente tratados con melanoma con mutación BRAF V600E se observó una tasa de respuestas confirmadas de 53% con una duración mediana de la respuesta de 6.7 meses<sup>11</sup>.

Chapman y col realizaron este estudio fase III para determinar si vemurafenib podía prolongar la supervivencia libre de enfermedad (SLP) o la SG en comparación con DTIC. El análisis final se planeó después de 196 muertes y el análisis intermedio después del 50% de las muertes proyectadas. Los objetivos secundarios incluían tasa de respuestas confirmadas, duración de la respuesta y tiempo hasta la respuesta. El estudio se diseñó con una potencia del 80% para detectar un Hazard ratio (HR) de 0.65 para la SG con un nivel alfa de 0.045 (un aumento de la supervivencia mediana

de 8 meses con DTIC a 12.3 meses con vemurafenib) y una potencia del 90% para detectar un HR de 0.55 para la SLP con una nivel alfa de 0.005 (un incremento en la mediana de SLP de 2.5 meses con DTIC a 4.5 meses con vemurafenib).

Los principales criterios de inclusión eran: melanoma estadio IIIC o IV no tratado previamente con mutación de BRAF V600E por PCR en tiempo real, edad  $\geq 18$  años, esperanza de vida  $\geq 3$  meses, PS 0-1, adecuada función hematológica, renal y hepática. Entre los criterios de exclusión destacan: metástasis en sistema nervioso central, salvo que si habían sido tratadas definitivamente más de tres meses antes, sin progresión y sin necesidad de corticoides de forma continua.

Entre enero y diciembre 2010, se realizó screening a 2.107 pacientes en 104 hospitales de 12 países. Un total de 675 pacientes fueron randomizados 1:1 a vemurafenib (dosis de 960 mg/dos veces al día, vía oral) o DTIC (dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup>, iv, cada 3 semanas). La estratificación se hizo por estadio (IIIC, M1a, M1b, o M1c), estado general (ECOG 0 o 1), región geográfica y nivel de LDH (normal o alto). En caso de toxicidad intolerable grado  $\geq 2$  por vemurafenib o DTIC, se reducía la dosis aunque el desarrollo de carcinoma cutáneo escamoso no requería reducción de dosis. El vemurafenib se interrumpía hasta resolución del evento adverso a grado  $\leq 1$  y se reiniciaba a 720 mg/dos veces al día (480 mg/dos veces al día en caso de toxicidad grado 4) con una reducción de dosis de 480 mg/dos veces al día si la toxicidad reaparecía. El DTIC se interrumpía en caso de toxicidad grado 3-4 y la dosis se ajustaba según intensidad del evento adverso.

En cuanto a eficacia, se cumplieron los objetivos de SG y SLP en el momento del análisis intermedio, con una diferencia estadísticamente significativa a favor del vemurafenib, por lo que el Comité recomendó que se permitiera a los pacientes del grupo de DTIC ser "cruzados" a recibir vemurafenib y el protocolo se modificó en este sentido en enero 2011.

- El HR para muerte en el grupo de vemurafenib fue 0.37 (IC95% 0.26-0.55; P<0.001). El beneficio en SG se observó en cada subgrupo preespecificado (edad, sexo, PS, estadio tumoral, nivel LDH y región geográfica). A 6 meses, la SG fue 84% (IC95% 78-89) con vemurafenib y 64% (IC95% 56-73) con DTIC.
- El HR para progresión tumoral en el grupo de vemurafenib fue 0.26 (IC95% 0.20-0.33; P<0.001). La

mediana de SLP fue 5.3 meses con vemurafenib vs 1.6 meses con dacarbacina. Este beneficio se observó en todos los subgrupos.

- La tasa de respuestas confirmadas fue más elevada con vemurafenib que con DTIC (48% vs 5%; P<0.001), con un tiempo hasta la respuesta de 1.45 y 2.7 meses, respectivamente.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

---

ORIGINAL ARTICLE

---

## Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation

Paul B. Chapman, M.D., Axel Hauschild, M.D., Caroline Robert, M.D., Ph.D., John S. Haanen, M.D., Paolo Ascierto, M.D., James Larkin, M.D., Reinhard Dummer, M.D., Claus Garbe, M.D., Alessandro Testori, M.D., Michele Maio, M.D., David Hogg, M.D., Paul Lorigan, M.D., Celeste Labbe, M.D., Thomas Jouary, M.D., Dirk Schadendorf, M.D., Antoni Ribas, M.D., Steven J. O'Day, M.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., John M. Kirkwood, M.D., Alexander M.M. Eggermont, M.D., Ph.D., Brigitte Dreins, M.D., Ph.D., Keith Nislog, M.D., Jiang Li, Ph.D., Betty Nabour, M.A., Jeannie Hou, M.D., Richard J. Lee, M.D., Keith T. Flaherty, M.D., and Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., for the BRIM-3 Study Group\*

---

ABSTRACT

**BACKGROUND**  
Phase 1 and 2 clinical trials of the ERAF kinase inhibitor vemurafenib (PLX4032) have shown response rates of more than 50% in patients with metastatic melanoma with the ERAF V600E mutation.

**METHODS**  
We conducted a phase 3 randomized clinical trial comparing vemurafenib with dacarbazine in 675 patients with previously untreated, metastatic melanoma with the ERAF V600E mutation. Patients were randomly assigned to receive either vemurafenib (960 mg orally twice daily) or dacarbazine (1000 mg per square meter of body-surface area intravenously every 3 weeks). Coprimary end points were rates of overall and progression-free survival. Secondary end points included the response rate, response duration, and safety. A final analysis was planned after 19% deaths and an interim analysis after 9% deaths.

**RESULTS**  
At 6 months, overall survival was 34% (95% confidence interval [CI], 7% to 49%) in the vemurafenib group and 64% (95% CI, 56 to 73) in the dacarbazine group. In the interim analysis for overall survival and final analysis for progression-free survival, vemurafenib was associated with a relative reduction of 67% in the risk of death and of 74% in the risk of either death or disease progression, as compared with dacarbazine (P<0.001 for both comparisons). After review of the interim analysis by an independent data and safety monitoring board, crossover from dacarbazine to vemurafenib was recommended. Response rates were 48% for vemurafenib and 5% for dacarbazine. Common adverse events associated with vemurafenib were arthralgia, rash, fatigue, alopecia, keratoacanthoma or squamous-cell carcinoma, photosensitivity, nausea, and diarrhea; 33% of patients required dose modification because of toxic effects.

**CONCLUSIONS**  
Vemurafenib produced improved rates of overall and progression-free survival in patients with previously untreated melanoma with the ERAF V600E mutation. (Funded by Hoffmann-La Roche; BRIM-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01060880.)

N ENGL J MED 364:25-35 2011

Los eventos adversos más frecuentes con vemurafenib fueron cutáneos, artralgias y fatiga. Se observaron reacciones cutáneas de fotosensibilidad de grado 2-3 en 12% de los pacientes, que con frecuencia se podían prevenir con protección solar. Sesenta y un pacientes (18%) tratados con vemurafenib desarrollaron un carcinoma escamoso cutáneo o un queratoacantoma, o ambos. Todas las lesiones se trataron con excisión simple y el análisis patológico está realizándose actualmente por un grupo independiente de dermatólogos. En el grupo de DTIC, la fatiga, las náuseas y vómitos y la neutropenia fueron las toxicidades más frecuentes. El 38% de los pacientes del grupo de vemurafenib y el 16% del grupo de DTIC requirieron modificación de la dosis o interrupción del fármaco.

En resumen, el vemurafenib se asoció con una reducción relativa del 63% del riesgo de muerte y del 74% del riesgo de progresión tumoral en pacientes con melanoma estadio III irresecable o estadio IV, con mutación BRAFV600E, no tratados previamente, en comparación con dacarbacina. El beneficio se observó en todos los subgrupos de pacientes incluidos los de mal pronóstico (estadio M1c o LDH elevada). En cuanto al desarrollo de tumores cutáneos con vemurafenib, la tasa en este estudio fue ligeramente inferior a la descrita en los estudios fase I y II<sup>10,11</sup> probablemente porque el seguimiento es más corto. No se observaron otras segundas neoplasias. El mecanismo de inducción de tumores cutáneos se está investigando.

## Referencias

- <sup>1</sup> Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751.
- <sup>2</sup> Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
- <sup>3</sup> Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
- <sup>4</sup> Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-723.
- <sup>5</sup> Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:26: 2517-2526.
- <sup>6</sup> Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417:949-954.
- <sup>7</sup> Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353:2135-2147.
- <sup>8</sup> Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 2010; 467:596-599.
- <sup>9</sup> Joseph EW, Pratilas CA, Poulikakos PI, et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14903-14908.
- <sup>10</sup> Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:809-819.
- <sup>11</sup> Ribas A, Kim KB, Schuchter LM, et al. BRIM-2: an open-label, multicenter phase II study of vemurafenib in previously treated patients with BRAFV600E mutation positive melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: Suppl: (Abstr 8509).