

INFORME SEOM DE EVALUACION DE FÁRMACOS

Braftovi® (encorafenib) en combinación con mektovi® (binimetinib) en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con presencia de mutación de BRAF V600.

1. RESUMEN

El melanoma es el tumor cutáneo más letal. En el 2018 GLOBOCAN estima 287,723 nuevos casos de melanoma a nivel mundial (1.6) (1). En España la incidencia estimada en 2017 fue de 5186 nuevos casos, con una incidencia ajustada por 100.000 habitantes de entre 5.2-8.6 nuevos casos/año, similar al resto de Europa. La mortalidad por melanoma estimada en nuestro país para el año 2016 fue de 959 casos (2).

Desde 2010, los conocimientos de su biología molecular y la regulación del sistema inmune, han llevado a la aprobación de varios fármacos que impactan en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico. En España tenemos disponible para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) los siguientes tratamientos (3):

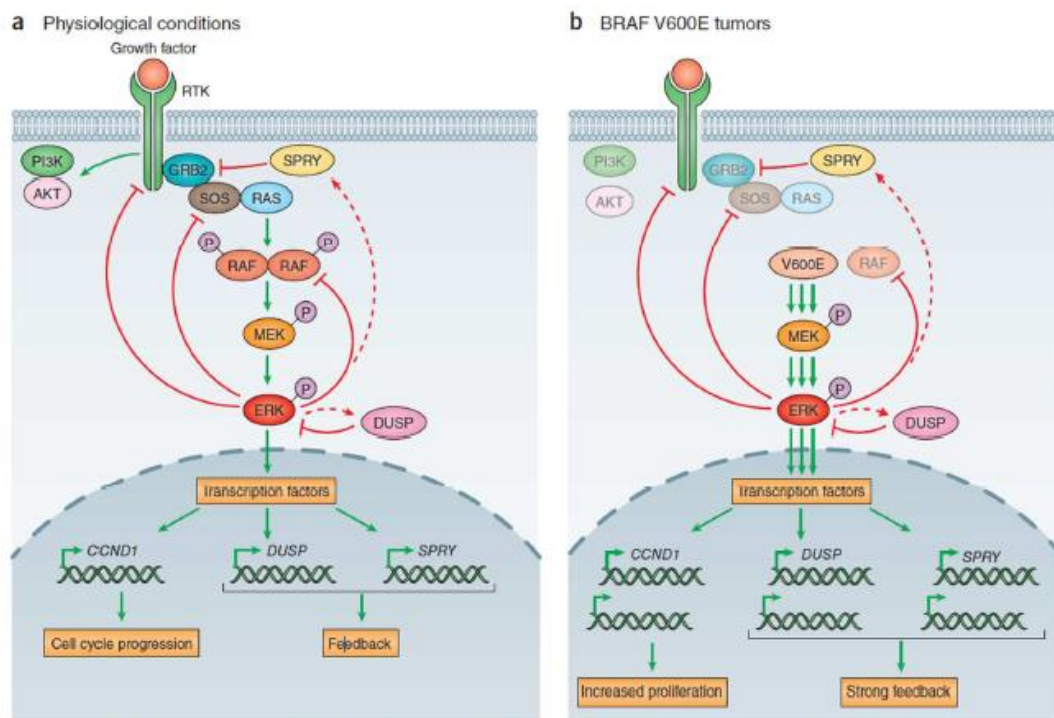
- Melanoma BRAF mutado: dabrafenib, en monoterapia o en combinación con trametinib; vemurafenib en monoterapia o en combinación con cobimetinib.
- Melanoma BRAF nativo y BRAF mutado: ipilimumab +/- nivolumab, nivolumab y pembrolizumab.

La quimioterapia ha quedado relegada a posteriores líneas de tratamiento, una vez

han fracasado los demás.

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) (Figura 1) está presente en el 40-60% de los melanomas cutáneos (4). La frecuencia de la mutación BRAF V600 en pacientes con melanoma avanzado se estima en un 41% según un estudio epidemiológico realizado en el ámbito de práctica cl. Nica en España (N=264 pacientes) (5). Otro estudio español realizado con 171 muestras de metástasis de melanoma calculó que el 52% presentaban la mutación de BRAF V600 (6), coincidiendo con el rango identificado en Europa (7). En la mayoría de los casos, la mutación activadora sustituye una valina por ácido glutámico en el aminoácido 600 (V600E) (8). Los estudios que han evaluado estas variaciones indican que la variante V600E en Europa se sitúa entre el 60 y el 90% (7, 9). Otra mutación conocida es la V600K, que se da cuando la lisina se sustituye por una valina (V600K) (10). Pocos estudios han evaluado la frecuencia de la mutación V600K en países europeos. Un estudio realizado con 109 muestras de melanoma metastásico en Alemania identificó esta mutación en un 6% de ellas (11), mientras el 89% restante presentaba la variante V600E. Sin embargo, la frecuencia estimada de la mutación V600K en Australia (20%) y Estados Unidos (14%) es algo más elevada (12, 13).

Figura 1: Vía de señalización MAPK: (a) en condiciones fisiológicas; (b) en tumores que contienen la mutación V600E de BRAF (14)



Abreviaturas: AKT, proteína quinasa B; CCND1, proteína ciclina D; DUSP, fosfatasa de especificidad dual; ERK, quinasa regulada por señal extracelular; GRB2, proteína ligada a receptor del factor de crecimiento 2; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; MEK, quinasa regulada por señal mitógena/extracelular; PI3K, fosfoinositol 3-quinasa; RAF, fibrosarcoma rápidamente acelerado; SOS, factor de intercambio Ras-guanina; SPRY, fosfatasa Sprouty

Tanto dabrafenib en combinación con trametinib como vemurafenib en combinación con cobimetinib han demostrado un aumento de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en melanoma metastásico con mutación de BRAF, lo cual ha posicionado estas dos combinaciones en el tratamiento de primera línea de melanoma metastásico (15-19).

En el presente informe, se evalúa la eficacia, toxicidad y valor de la indicación de la combinación de encorafenib y binimetinib en el tratamiento del melanoma metastásico con mutación de BRAF V600, combinación ya aprobada por la FDA y la EMA.

2. TÍTULO:

INFORME SEOM DE LA COMBINACIÓN DE BRAFTOVI® (ENCORAFENIB) CON MEKTOVI® (BINIMETINIB) PARA PACIENTES CON MELANOMA IRRESECCABLE O METASTÁSICO CON PRESENCIA DE MUTACIÓN DE BRAF V600.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

22-02-2019

4. CONTENIDO:

4.1 IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO (20,21).

4.1.1. Nombre genérico

Encorafenib, Binimetinib.

4.1.2. Nombre comercial

Braftovi®; Mektovi® (respectivamente).

4.1.3. Estructura química

Encorafenib (Braftovi®) es una molécula pequeña que inhibe de forma competitiva el ATP de la quinasa RAF en células tumorales, específicamente en aquellas con las mutaciones de BRAF V600E, V600D y V600K.

Binimetinib (Mektovi®) es una molécula pequeña que inhibe de forma selectiva, reversible y no competitiva el ATP de MEK 1 y 2 sin afectar otras quinasas.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Melanoma metastásico o irresecable con mutación de BRAF V600

4.1.5. Laboratorio:

Pierre Fabre .

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

Grupo terapéutico: Antineoplásicos

Código ATC:

- Encorafenib: L01XE46
- Binimetinib. L01XE41

4.1.7. Vía de administración:

Ambos fármacos se administran por vía oral.

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia):

Uso hospitalario, bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento del cáncer.

4.1.9. Presentaciones

Braftovi®:

- Cápsulas de 50 mg con 28 cápsulas (7 blísteres de 4 cápsulas cada uno)
- Cápsulas de 75 mg con 42 cápsulas (7 blísteres de 6 cápsulas cada uno).

Braftovi® debe conservarse por debajo de 30°C y en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mektovi®:

- Comprimidos de 15 mg con 84 comprimidos (7 blísteres de 12 comprimidos cada uno).

Mektovi® no requiere condiciones especiales de conservación.

4.2. AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA (24,25)

4.2.1. Mecanismo de acción

Encorafenib es una molécula pequeña que inhibe de forma competitiva el ATP de la quinasa RAF en células tumorales , específicamente, en aquellas con las mutaciones de BRAF V600E, V600D y V600K. Encorafenib inhibe la vía RAS/RAF/MEK/ERK a

nivel de RAF solamente en células tumorales sin afectar aquellas que no tienen mutación de BRAF. Específicamente, inhibe aquellas con las mutaciones de BRAF V600E, V600D y V600K, tanto in vitro como in vivo (20,21).

Binimetinib es una molécula pequeña que inhibe de forma selectiva, reversible y no competitiva el ATP de MEK 1 y 2 sin afectar otras quinasas.

La combinación de encorafenib + binimetinib demostró una mayor actividad antitumoral inhibiendo el crecimiento tumoral y obteniendo mejores respuestas tumorales en xenoinjertos de melanoma humano con mutación de BRAF V600E, en ratones, que la alcanzada con cualquiera de los agentes en monoterapia. La combinación, además, evitó la aparición de resistencia al tratamiento en estos xenoinjertos con melanoma mutado (21).

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación

El 27 de junio de 2018 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la combinación de encorafenib y binimetinib (Braftovi® y Mektovi®, Array BioPharma Inc.) para pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF V600E o V600K, detectado mediante un test validado. Array BioPharma INC es el laboratorio responsable de comercializar estos productos en Estados Unidos (22).

El 19 de septiembre de 2018 la EMA (European Medicines Agency) aprobó la combinación de encorafenib y binimetinib (Braftovi® y Mektovi®, Pierre Fabre) para pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF V600E o V600K, detectado mediante un test validado (24).

El 14 de agosto de 2018 la FDA otorgó la designación de Breakthrough Therapy designation a encorafenib en combinación con binimetinib y cetuximab para el tratamiento de los pacientes con cáncer colorectal metastásico con mutación de BRAF V600E tras fallo a 1 ó 2 líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica (23).

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración.

El tratamiento con encorafenib y binimetinib debe iniciarse y ser supervisado por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

La dosis recomendada de encorafenib es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) una vez al día, por vía oral cuando se utiliza en combinación con binimetinib. Encorafenib se puede tomar con alimentos o entre comidas.

Puede ser preciso reducir la dosis (Tabla 1) o interrumpir temporal o definitivamente la administración del tratamiento (24)

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib (cuando se utiliza en combinación con binimetinib)

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib (cuando se utiliza en combinación con binimetinib)
Dosis inicial	450 mg una vez al día
1ª reducción de dosis	300 mg una vez al día
2ª reducción de dosis	200 mg una vez al día
Modificaciones posteriores	No hay datos limitados para la reducción de dosis a 100 mg una vez al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib si el paciente no puede tolerar 100 mg una vez al día.

No se recomienda la administración de encorafenib a una dosis de 450 mg una vez al día en monoterapia. Si se interrumpe de manera temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib, ya que encorafenib no se tolera bien a dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

La dosis recomendada de binimetinib es de 45 mg (3 comprimidos de 15 mg) dos veces al día, por vía oral, lo que corresponde a una dosis total de 90 mg, con una diferencia aproximada de 12 horas entre tomas. Binimetinib puede tomarse con alimentos o entre comidas.

La dosis reducida de binimetinib recomendada en caso de toxicidad es de 30 mg dos veces al día. No se recomiendan reducciones de dosis por debajo de 30 mg dos veces al día (25).

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para binimetinib (cuando se utiliza en combinación con encorafenib)

Nivel de dosis	Dosis de binimetinib (cuando se utiliza en combinación con encorafenib)
Dosis inicial	45 mg cada 12 horas
1ª reducción de dosis	30 mg cada 12 horas

Si los eventos adversos que han obligado a reducir la dosis de binimetinib se han controlado, puede considerarse subir la dosis a 45 mg cada 12 horas, excepto si la causa fue una disfunción del ventrículo izquierdo grado 4.

Si se interrumpe de manera temporal la administración de encorafenib, se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima tras la administración ($T_{\text{máx}}$) de encorafenib se ha establecido en 1,5-2 horas y en 1,5 horas para binimetinib. El grado de exposición a ambos fármacos no se alteró en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (rabeprazol).

4.2.4.2. Distribución

Encorafenib se une moderadamente (86,1%) a proteínas plasmáticas humanas in vitro. Después de la administración oral de una sola dosis de 100 mg de [14C] encorafenib, la tasa media (DE) de concentración en sangre/plasma es de 0,58 (0,02) y el volumen aparente de distribución (V_z/F) medio (% de CV) es de 226 litros (32,7%). Binimetinib se une en un 97,2% a proteínas plasmáticas humanas in vitro. Binimetinib se distribuye más en plasma que en sangre. Tras la administración oral de una dosis de binimetinib de 45 mg, el volumen aparente de distribución (V_z/F) es de 374 litros.

4.2.4.3. Metabolismo

La vía de eliminación principal de encorafenib es el metabolismo (el 88% de la dosis radiactiva recuperada, aproximadamente). La principal reacción de biotransformación de encorafenib fue la N-desalquilación. Otras rutas metabólicas implicadas son la hidroxilación, la hidrólisis del carbamato, la glucuronidación indirecta y la formación de conjugados con glucosa.

Las principales vías de biotransformación y eliminación de binimetinib son la glucuronidación, N-desalquilación, hidrólisis de amida y eliminación de la cadena lateral de etanodiol.

4.2.4.4. Eliminación

Después de la administración oral de 100 mg de [¹⁴C] encorafenib a voluntarios sanos, la radiactividad se eliminó de forma equivalente a través de las heces y de la orina (media del 47,2 %). El aclaramiento aparente (CL/F) medio (% de CV) de encorafenib fue de 27,9 l/h (9,15%). La mediana (intervalo) de la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de encorafenib fue de 6,32 h (3,74 a 8,09 h).

Después de la administración oral de una sola dosis de 45 mg de [¹⁴C] binimetinib a voluntarios sanos, un 62,3 % de la radiactividad se eliminó en las heces, mientras que un 31,4 % se eliminó en la orina. El aclaramiento aparente (CL/F) medio (% de CV) de binimetinib fue de 28,2 l/h (17,5 %). La mediana (intervalo) de la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de binimetinib fue de 8,66 h (8,10 a 13,6 h).

4.2.4.5. Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos

Encorafenib se metaboliza por acción de las enzimas CYP3A4, CYP2C19 y CYP2D6. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre encorafenib y sustratos de las enzimas CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 .

Binimetinib es un sustrato de la UGT1A1, y no está sometido a extracción intestinal y, por consiguiente, no se prevén interacciones farmacológicas con encorafenib. No se han observado diferencias clínicas en cuanto a la exposición cuando binimetinib se administra conjuntamente con encorafenib.

Es improbable que la inhibición de la gp-P cause un aumento clínicamente importante de las concentraciones de encorafenib. No es probable que encorafenib inhiba el transportador hepático OCT1. Encorafenib tendría la capacidad de inhibir los transportadores renales OCT2, OAT1 y OAT3 y los transportadores hepáticos OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicas.

4.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias reguladoras

La evaluación de encorafenib en combinación con binimetinib como tratamiento de pacientes con melanoma avanzado y mutación de BRAFV600 se basa en el estudio fase III Columbus (Tabla 3) y en la aprobación de la EMA del 19 de septiembre de 2018 la así como en los EPAR de los 2 productos (24-27).

Tabla 3. Resumen del diseño del estudio: COLUMBUS (CMEK162B2301).

Referencia (26,27):

- Dummer R, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *R. Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):603-615

- Dummer R, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1315-1327

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: estudio de fase III de 2 partes, aleatorizado (1:1:1), con control activo, abierto y multicéntrico, en pacientes con melanoma no resecable o metastásico y con mutación BRAF V600E o K detectada mediante una prueba específica para el gen BRAF (estudio COLUMBUS, CMEK162B2301).

Número de pacientes: 577

Fármacos en investigación y fármaco control.

Fármaco control: vemurafenib

Fármaco experimental: encorafenib, binimetinib

Duración del tratamiento: Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Sobrecruzamiento: NO

Objetivos:

- Objetivo principal: Supervivencia libre de progresión (SLP) de Encorafenib + Binimetinib vs Vemurafenib
- Objetivos secundarios: Supervivencia Global (SG) de Encorafenib + Binimetinib vs Vemurafenib y Encorafenib + Binimetinib vs Encorafenib, seguridad y tolerabilidad de Encorafenib + Binimetinib y Encorafenib, SLP y SG de Encorafenib vs Vemurafenib, tasa de respuesta global (TRG), tiempo hasta respuesta (THR), tasa de control de la enfermedad (TCE), duración de respuesta, resultados infirmados por el paciente(PRO).

Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Pacientes mayores de edad, ECOG 0-1, melanoma cutáneo o primario desconocido estadio IIIB, IIIC o IV según AJCC v7.0, al menos una lesión medible (RECIST v1.1), mutación de BRAF V600E y/o V600K confirmada por un laboratorio central. Se excluyeron los pacientes con melanoma uveal o de mucosas, metástasis en SNC no tratadas, metástasis leptomeníngicas, antecedente de oclusión de las venas retinianas (OVR) o factores de riesgo para OVR, antecedentes de síndrome de Gilbert, tratamiento previo con inhibidores de BRAF y/o inhibidores de MEK.

Análisis estadístico:

Estudio diseñado para detectar una diferencia de SLP entre Encorafenib + Binimetinib vs vemurafenib con un HR de 0.58 con una potencia del 90% y un nivel de significación del 2,5% unilateral.

Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco**Fortalezas:**

- Beneficio de la combinación encorafenib + binimetinib vs vemurafenib, con un perfil de toxicidad favorable a la combinación.
- Comparación directa entre 2 BRAF-TKI en monoterapia: encorafenib vs binimetinib

Debilidades:

No se compara encorafenib + binimetinib con las dos combinaciones disponibles actualmente.

La eficacia y seguridad de encorafenib en combinación con binimetinib se evaluaron en un estudio de fase III de 2 partes, aleatorizado (1:1:1), con control activo, abierto y multicéntrico, en pacientes con melanoma no resecable o metastásico y con mutación BRAF V600E o K detectada mediante una prueba específica para el gen BRAF (estudio COLUMBUS, CMEK162B2301) (26-27).

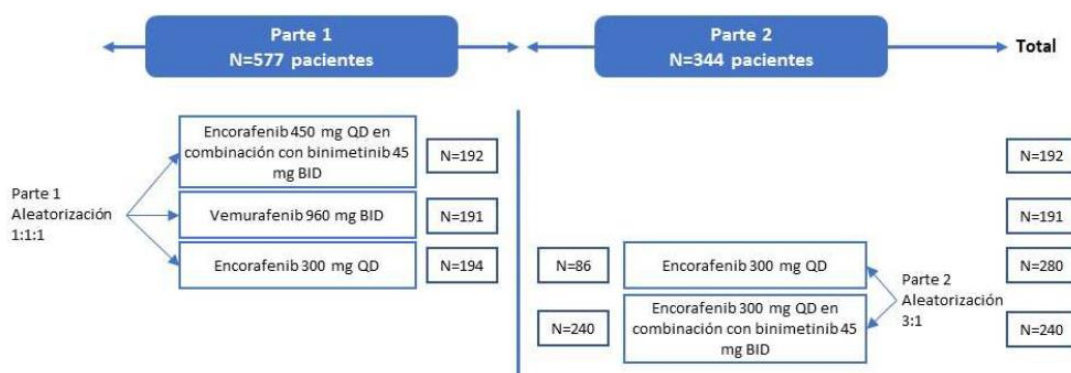
Los pacientes incluidos debían ser mayores de edad, presentar un correcto funcionamiento orgánico, haber sido diagnosticados de un melanoma confirmado histológicamente, de origen cutáneo o primario desconocido, con estadio IIIB, IIIC o IV según la séptima edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC), y evidencia de al menos una lesión medible por métodos radiológicos o de imagen de acuerdo con la versión 1.1 de RECIST, además de presentar la mutación de BRAF V600E y/o V600K en el tejido tumoral confirmada por un laboratorio central. El tratamiento previo con inhibidores de BRAF y/o inhibidores de MEK no estaba permitido. Los pacientes incluidos podían haber recibido inmunoterapia como primera línea de tratamiento o adyuvancia.

Se excluyeron los pacientes con melanoma uveal o de mucosas, con metástasis en el sistema nervioso central no tratadas, metástasis leptomeníngicas, con historia o evidencia actual de oclusión de las venas retinianas (OVR) o factores de riesgo para OVR, con antecedentes de síndrome de Gilbert, tratamiento previo con inhibidores de BRAF y/o inhibidores de MEK, alteración de la función cardiovascular, HTA no controlada, o alteraciones neuromusculares asociadas con elevación de la creatinina cinasa.

El reclutamiento de pacientes se realizó en 162 hospitales de 28 países. En España se incluyeron 80 pacientes, representando un 13,9% del total de los 577 pacientes incluidos.

La primera parte del estudio evaluó la combinación de encorafenib 450 mg 1 vez al día y binimetinib 45 mg cada 12 horas frente a un brazo con vemurafenib 960 mg cada 12 horas en monoterapia, y un tercer brazo con encorafenib 300 mg 1 vez al día en monoterapia en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF V600, (Figura 2). La segunda parte del estudio se diseñó más tarde, a petición de la FDA, para definir mejor la contribución de binimetinib a la combinación. Se comparó encorafenib 300 mg 1 vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día con encorafenib 300 mg 1 vez al día en términos de supervivencia libre de progresión (SLP). El reclutamiento de la parte 2 se inició tras la aleatorización de todos los pacientes de la parte 1.

Figura 2: Esquema de aleatorización del estudio COLUMBUS



Dado que la parte 1 del estudio es la que aporta la evidencia clínica pivotal para la autorización de encorafenib + binimetinib, nos centraremos en esta primera parte.

Estudio CMEK162B2301, Parte 1

En la parte 1 del estudio CMEK162B2301, los pacientes del estudio se aleatorizaron a recibir encorafenib 450 mg una vez al día por vía oral y binimetinib 45 mg dos veces al día por vía oral (n = 192), encorafenib 300 mg una vez al día por vía oral (n = 194) o vemurafenib 960 mg dos veces al día por vía oral (n = 191). Los pacientes recibían el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (según la evaluación del comité de revisión ciego e independiente (BIRC), aparición de toxicidad inaceptable o a decisión del investigador o del paciente.

La aleatorización fue estratificada según el estadio de la AJCC v.7.0 (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, respecto a IVM1c), el estado funcional del ECOG (0 respecto a 1) y el tipo de mutación de BRAF (V600E vs V600K). No obstante, después de la 2ª enmienda al protocolo, el haber recibido inmunoterapia previa como primera línea (sí vs no) sustituyó al estado de la mutación de BRAF como factor de estratificación.

El objetivo principal del estudio CMEK162B2301 fue determinar si el tratamiento con encorafenib y binimetinib prolongaba la SLP comparado con vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma localmente avanzado irreseccable o metastásico con mutación de BRAF V600, evaluado por un comité de revisión independiente (BIRC). La variable SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, basada en la evaluación ciega del tumor por parte del BIRC, o muerte por cualquier causa. La evaluación del investigador se utilizó como análisis de soporte. El objetivo secundario clave fue evaluar la contribución de binimetinib a la combinación utilizando la comparación en la SLP de encorafenib + binimetinib frente a encorafenib en monoterapia. El estudio incluyó otros objetivos secundarios que se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Objetivos del estudio Columbus (CMEK162B2301)

Objetivo principal	Variable
Comparar el efecto del tratamiento de encorafenib + binimetinib frente a	SLP, tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, basada en la

vemurafenib en cuanto a SLP	evaluación ciega del tumor por parte del BIRC, o muerte por cualquier causa.
Objetivos secundarios	Variable
Comparar el efecto del tratamiento de encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib en cuanto a SG	Supervivencia global (SG), calculada como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa.
Comparar el efecto del tratamiento de encorafenib + binimetinib frente a encorafenib en cuanto a SG	SG, calculada como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa.
Determinar la seguridad y tolerabilidad de encorafenib + binimetinib y encorafenib en esta población de pacientes	Seguridad: AAs y AAG (codificados según la versión 19.0 MedDRA), cambios en parámetros de laboratorio, signos vitales, ECG, MUGA/ecocardiograma y evaluación de exámenes físicos, dermatológicos y oculares puntuados según la versión 4.03 de NCI CTCAE.
Estimar el efecto de tratamiento de encorafenib monoterapia vs. vemurafenib e cuanto a SLP y SG	SLP y SG según el BIRC.
Evaluar la tasa de respuesta global (TRG) por brazos de tratamiento	TRG, calculada como la proporción de pacientes con mejor respuesta de RC o RP. Se calculará separadamente para respuestas confirmadas y no confirmadas.
Tiempo hasta la respuesta (THR)	THR, calculado como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación de respuesta, ya sea RC o RP
Tasa de control de la enfermedad (TCE)	TCE, calculado como la proporción de pacientes con MRG de RC, RP o enfermedad estable
Evaluar la duración de la respuesta	Duración de la respuesta, calculada como el tiempo desde la fecha de la primera documentación de RC o RP hasta la

	progresión o muerte debido al cáncer (la primera documentada)
Comparar los resultados informados por el paciente (PRO) entre brazos de tratamiento	Tiempo hasta deterioro definitivo del 10% en la subescala de melanoma FACT-M y la puntuación del estado general de salud de EORTC QLQ-C30. Cambio desde el momento basal en la subescala de melanoma FACT-M, EQ-5D-5L, y puntuación del estado general de salud de EORTC QLQ-C30. Cambio desde el momento basal en las otras subescalas de EORTC QLQ-C30.
Comparar el estado funcional ECOG entre brazos de tratamiento	Tiempo hasta deterioro definitivo de 1 punto Cambio desde el momento basal
Caracterizar la farmacocinética de encorafenib + binimetinib en esta población de pacientes	Perfil de concentración plasmática de encorafenib + binimetinib y parámetros farmacocinéticos basados en modelo

Abreviaturas: AA, acontecimiento adverso; AAG, acontecimiento adverso grave; CTCAE, por sus siglas en inglés Common Toxicity Criteria Adverse Events

El estudio CMEK162B2301 también permite estimar el efecto de dos inhibidores de BRAF en monoterapia, ya que entre sus objetivos secundarios se encuentra la estimación del efecto de tratamiento de encorafenib monoterapia frente a vemurafenib en cuanto a SLP y SG.

El Grupo Completo de Análisis (FAS, por sus siglas en inglés Full Analysis Set) se definió como la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés intention-to-treat), y estuvo formada por todos los pacientes que fueron aleatorizados. El grupo de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco estudiado y se les realizó como mínimo una evaluación válida de seguridad después de la visita basal.

El análisis de eficacia incluyó un total de 577 pacientes: 192 en el brazo de encorafenib + binimetinib, 194 en el brazo de encorafenib, y 191 en el brazo de

vemurafenib. El análisis de seguridad contó con 570 pacientes: 192 en el brazo encorafenib, y 186 en el brazo de vemurafenib.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Características de los pacientes

Las características de los pacientes de los tres brazos de tratamiento están bien balanceadas en cuanto a características demográficas y clínicas, tales como la edad, género, estado funcional ECOG, el estadio de la enfermedad o tratamiento previo con inmunoterapia al inicio del estudio.

La mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (intervalo 20-89); el 58% eran varones, el 90% eran caucásicos y el 72% presentaban un ECOG de 0. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad metastásica (95%), y un 64% en estadio IVM1c; el 27% de los pacientes presentaban niveles basales de lactato deshidrogenasa (LDH) elevados, el 45% tenían 3 o más órganos afectados (un 3,5% tenían metástasis cerebrales) y el 89% de los pacientes presentaba la mutación BRAF V600E.

Veintisiete pacientes (5%) habían recibido tratamiento previo con inmunoterapia (anti-PD-1/PD-L1 o ipilimumab): 8 pacientes del grupo de encorafenib + binimetinib (4%), 7 del grupo de vemurafenib (4%) y 12 del grupo de encorafenib (6%), de los cuales 22 lo recibieron para enfermedad metastásica y 5 pacientes como tratamiento adyuvante.

Resultados de eficacia

Los resultados de las variables de eficacia del estudio están disponibles en dos fechas de corte distintas: mayo de 2016 (análisis SLP) y noviembre de 2017 (análisis de SG). Se han utilizado los resultados con fecha de corte de noviembre de 2017 para todas las variables, con excepción de las variables registradas por los pacientes (PRO), ya que sólo se dispone de resultados para la primera fecha de corte (Tabla 5) .

Tabla 5. Resumen del diseño del estudio: COLUMBUS (CMEK162B2301).

Referencia (26,27):

- Dummer R, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. R. Lancet Oncol. 2018 May;19(5):603-615

- Dummer R, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1315-1327

<i>Variable</i>	<i>ENCORAFENIB + BINIMETINIB</i>	<i>VEMURAFENIB</i>	<i>ENCORAFENIB</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>
<i>Variable principal</i>					
Mediana de SLP según BIRC	14,9 meses (IC 95%: 11,0-20,2)	7,3 meses (IC 95%: 5,6-7,9)	-----	p<0,0001	0,51; IC 95%: 0,39-0,67
<i>Variable secundaria clave</i>					
Mediana de SLP según BIRC	14,9 meses (IC 95%: 11,0-20,2)	-----	9,6 meses (IC 95% 7,4-14,8)	p=0,0249	0,77; IC 95%: 0,59-1,00
<i>Variables secundarias</i>					
Mediana de SLP según BIRC	-----	7,3 meses (IC 95%: 5,6-7,9)	9,6 meses (IC 95% 7,4-14,8)	p=0,0019	0,68; IC 95%: 0,52-0,88
Mediana de SG	33,6 meses (IC 95%: 24,4-39,2)	16,9 meses (IC 95%: 14,0-24,5)	-----	p<0,0001	0,61; IC 95%: 0,47-0,79
Mediana de SG	33,6 meses (IC 95%: 24,4-39,2)	-----	23,5 meses (IC 95%: 19,6-33,6)	NS	0,81; IC 95%: 0,61-1,06
Mediana de SG	-----	16,9 meses (IC 95%: 14,0-24,5)	23,5 meses (IC 95%: 19,6-33,6)	p= 0.033	0,76; IC 95%: 0,58-0,98

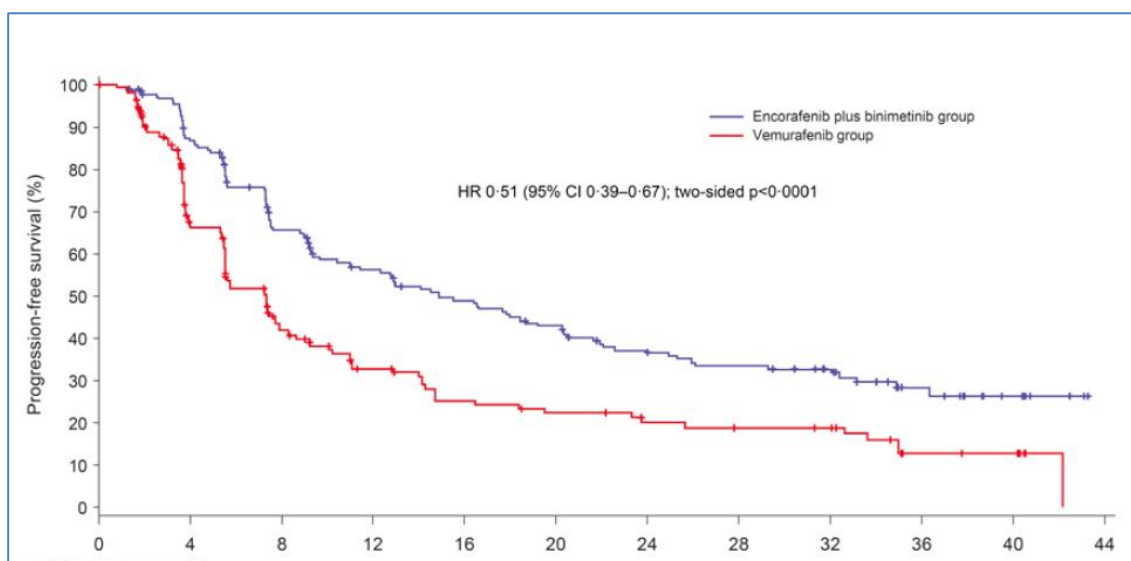
La mediana de la duración de la exposición fue de 11,7 meses en los pacientes tratados con encorafenib + binimetinib, 7,1 meses en los pacientes tratados con encorafenib en monoterapia y 6,2 meses en los pacientes tratados con vemurafenib. La mediana de la intensidad relativa de la dosis (IRD) para encorafenib + binimetinib del 100% para encorafenib y del 99,6% para binimetinib; la mediana de la IRD fue del 86,2% para encorafenib en monoterapia y del 94,5% para vemurafenib.

Objetivo principal: supervivencia libre de progresión de encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib según BIRC.

La mediana de SLP en los pacientes tratados con encorafenib + binimetinib según BIRC fue de 14,9 meses (IC 95%: 11,0-20,2) y la mediana de la de los pacientes tratados con vemurafenib en monoterapia fue 7,3 meses (IC 95%: 5,6-7,9), esta diferencia es estadísticamente significativa (HR: 0,51; IC 95%: 0,39-0,67; $p < 0,0001$), y supone una estimación de la reducción del riesgo de progresión o muerte por cualquier causa del 49% (Figura 3). La SLP observada a los 12, 24 y 36 meses fue del 56,2%, 36,5% y 28,3%, respectivamente para encorafenib + binimetinib, comparado con un 32,9%, 20,1% y 12,8%, respectivamente para vemurafenib (27).

El análisis de soporte realizado con la evaluación local de los investigadores coincidieron con los del análisis central independiente: una reducción del riesgo de progresión o muerte por cualquier causa del 53% (HR: 0,47; IC 95%: 0,36-0,60; $p < 0,0001$).

Figura 3. Curvas de SLP de Kaplan-Meier de encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib según evaluación del BIRC.



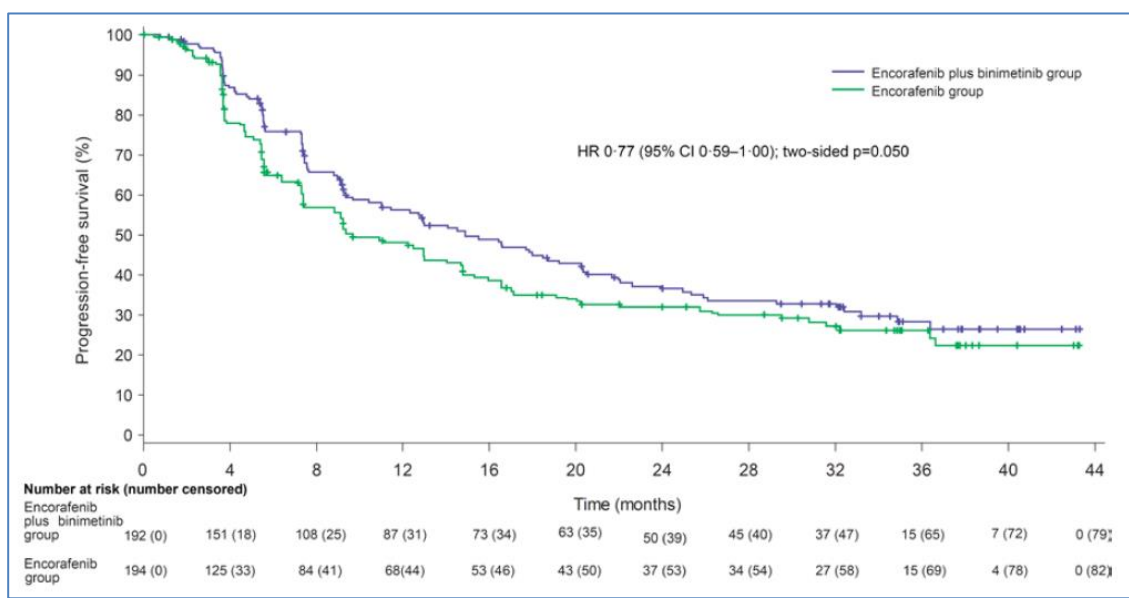
Abreviaturas: IC, intervalo confianza; HR, Hazard Ratio.

Objetivo secundario clave: supervivencia libre de progresión de encorafenib + binimetinib frente a encorafenib según BIRC.

La mediana de SLP de encorafenib + binimetinib según BIRC fue de 14,9 meses (IC 95% 11,0-20,2) y la mediana de la de los pacientes tratados con encorafenib en monoterapia fue 9,6 meses (IC 95% 7,4-14,8). La diferencia en la SLP observada entre la combinación y encorafenib fue estadísticamente significativa (HR: 0,77; IC 95%: 0,59-1,00, $p=0,0249$) de acuerdo con el umbral de significación establecido ($p<0,025$), y supone una estimación de la reducción del riesgo de progresión o muerte por cualquier causa del 23% (Figura 4) (27).

La reducción del riesgo de progresión o muerte por cualquier causa según la evaluación local de los investigadores fue del 32% (HR: 0,68; IC 95%: 0,53-0,88; $p=0,003$).

Figura 4. Curvas de SLP de Kaplan-Meier de encorafenib + binimetinib frente a encorafenib según evaluación del BIRC.

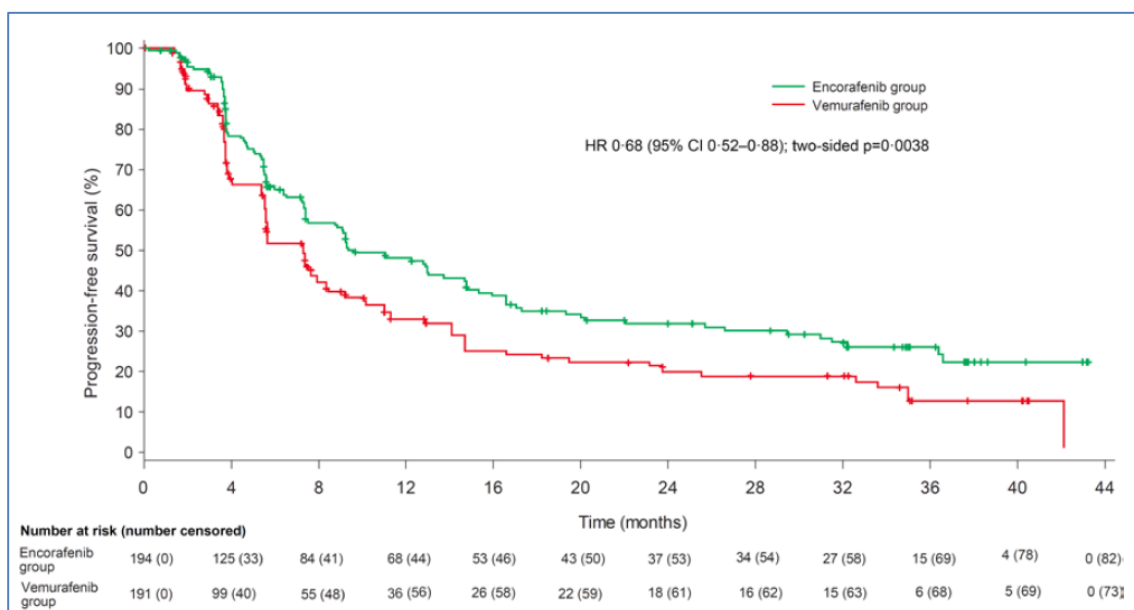


Otros objetivos secundarios de eficacia: Supervivencia libre de progresión de encorafenib frente a vemurafenib según el BIRC.

La mediana de SLP según BIRC de los pacientes tratados con encorafenib fue de 9,6 meses (IC 95% 7,4-14,8), y la mediana de la de los pacientes tratados con vemurafenib fue de 7,3 meses (IC 95%: 5,6-7,9), (HR: 0,68; IC 95%: 0,52-0,88; p nominal= 0,0019) (Figura 5) (27).

Los resultados de la SLP según los investigadores locales muestran resultados similares: 9,2 meses con encorafenib y 7,3 meses con vemurafenib (HR: 0,69; IC 95%: 0,54-0,88; p nominal= 0,0014).

Figura 5. Curvas de SLP de Kaplan-Meier de encorafenib frente a vemurafenib según evaluación del BIRC.



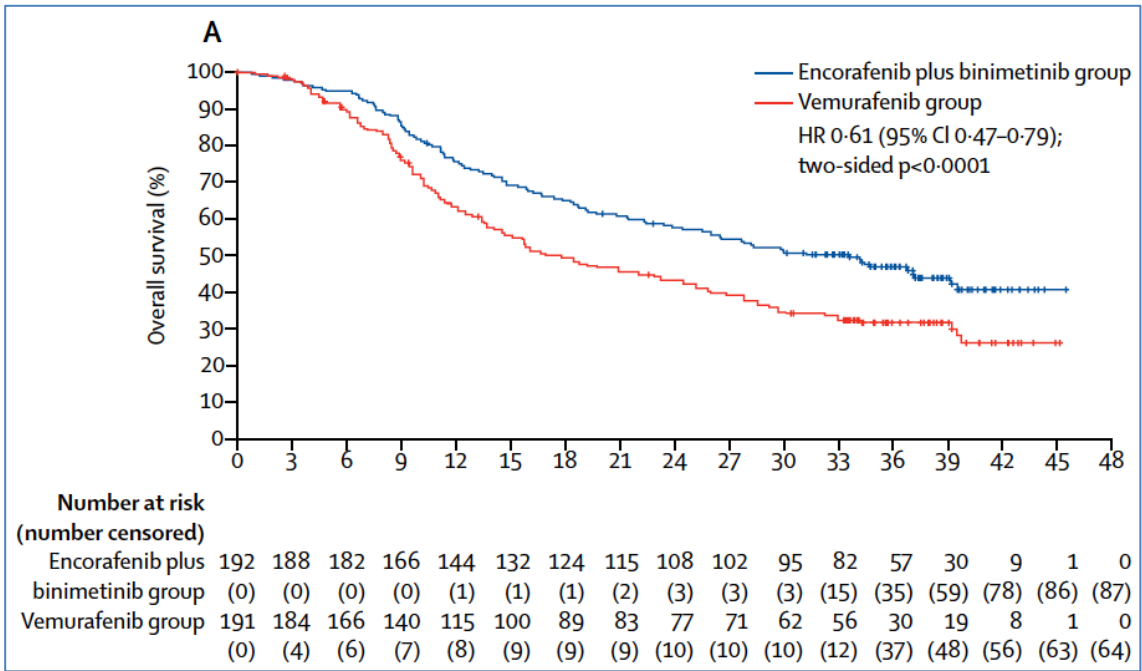
Supervivencia global de encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib

La mediana de SG de encorafenib + binimetinib fue de 33,6 meses (IC 95%: 24,4-39,2), y la mediana de SG en los pacientes tratados vemurafenib de 16,9 meses (IC 95%: 14,0-24,5). La diferencia en la SG observada entre la combinación y vemurafenib fue estadísticamente significativa (HR: 0,61; IC 95%: 0,47-0,79; p<0,0001) (Figura 6).

La SG estimada a 12 y 24 meses fue de un 75,5% (IC 95%: 68,8-81,0) y 57,6% (IC

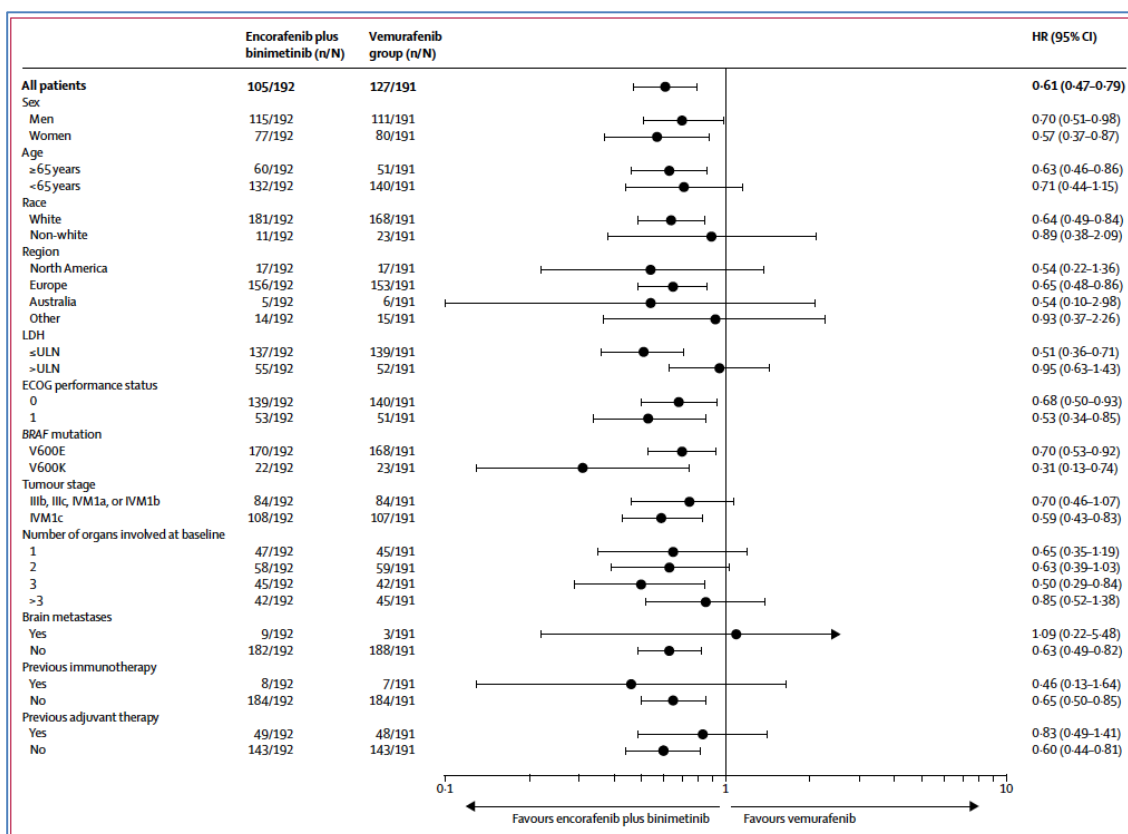
95%: 50,3-64,3) para los pacientes tratados con encorafenib + binimetinib, comparado con 63,1% (IC 95%: 55,7-69,6) y 43,2% (IC 95%: 5,9-50,2) para los pacientes tratados con vemurafenib, respectivamente. La estimación de la SG a los 36 meses, aunque todavía no es un dato maduro, fue del 46,8% (IC 95%: 39,4-53,8) con encorafenib + binimetinib, y del 31,7% (IC 95%: 25,0-38,6) con vemurafenib (27).

Figura 6. Curvas de SG de Kaplan-Meier de encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib.



El análisis de subgrupos realizados para la comparación de encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib fueron favorables para encorafenib + binimetinib, con reducciones del riesgo de muerte para todos los subgrupos, excepto para el subgrupo con metástasis cerebrales aunque análisis incluyó sólo 9 pacientes en el grupo de encorafenib + binimetinib y 3 pacientes en el grupo de vemurafenib (Figura 7) y no es posible extraer conclusiones.

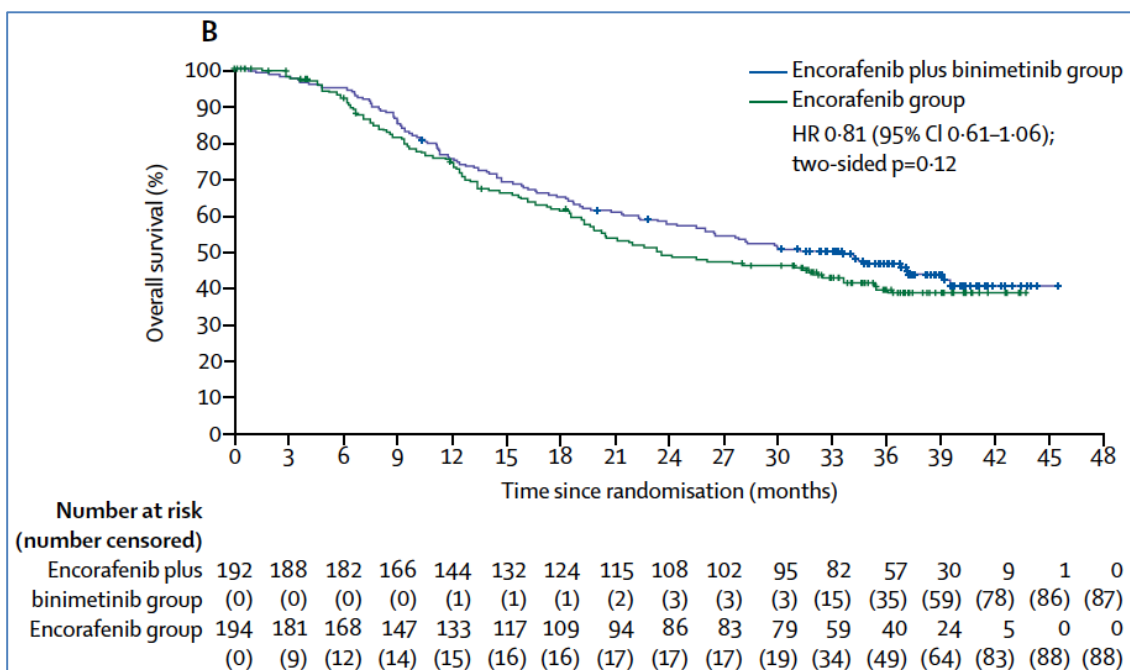
Figura 7. Forest-plot de HR de la SG en los subgrupos según características basales de encorafenib + binimetinib frente vemurafenib en monoterapia.



Supervivencia global de encorafenib + binimetinib frente a encorafenib

La mediana de SG de encorafenib + binimetinib fue de 33,6 meses (IC 95%: 24,4-39,2), y la mediana de SG en los pacientes tratados encorafenib de 23,5 meses (IC 95%: 19,6-33,6), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,81; IC 95%: 0,61-1,06) (27) (Figura 8).

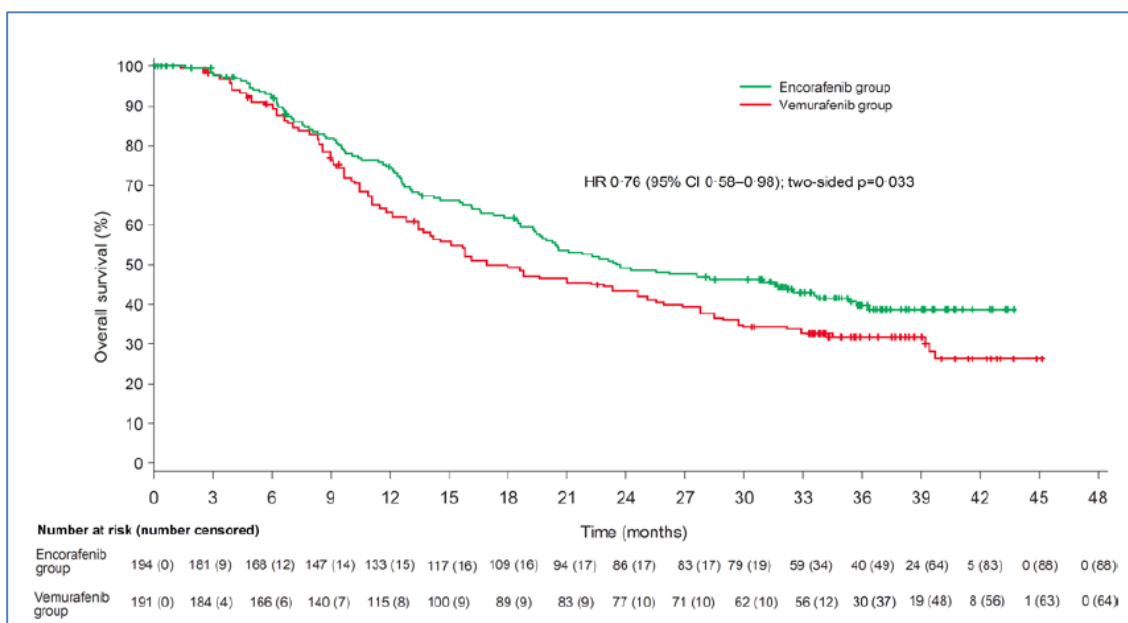
Figura 8. Curvas de SG de Kaplan-Meier de encorafenib + binimetinib frente a encorafenib.



Supervivencia global de encorafenib frente a vemurafenib.

La mediana de SG de encorafenib fue significativamente superior a la mediana de SG de vemurafenib: 23,5 (IC 95%: 19,6-33,6) meses con encorafenib y de 16,9 (IC 95%: 14,0-24,5) meses con vemurafenib (HR: 0,76; IC 95%: 0,58-0,98; p=0,033) (Figura 9) (27).

Figura 9. Curvas de SG de Kaplan-Meier de encorafenib frente a vemurafenib



Tasas de respuesta y duración de la respuesta

La tasa de respuesta global confirmada por BIRC fue 122 (64%) de 192 pacientes en la rama de encorafenib + binimetinib, 100 (52%) de 194 pacientes en la rama de encorafenib y 78 (41%) de 191 pacientes en la rama de vemurafenib.

La tasa de respuesta según los investigadores fue 145 (76%) de 192 pacientes en la rama de encorafenib + binimetinib, 145 (76%) de 194 pacientes en la rama de encorafenib y 94 (49%) de 191 pacientes en la rama de vemurafenib (Tabla 6) (27).

La duración de respuesta según el BIRC fue 18,6 meses (95% CI 12,7–24,1) en el grupo de encorafenib + binimetinib, 15,2 meses (95% CI 11,1–27,6) en el grupo de encorafenib y 12,3 meses (95% CI 6,9–14,5) en el grupo de vemurafenib.

Tabla 6: Mejor respuesta global confirmada por grupo de tratamiento

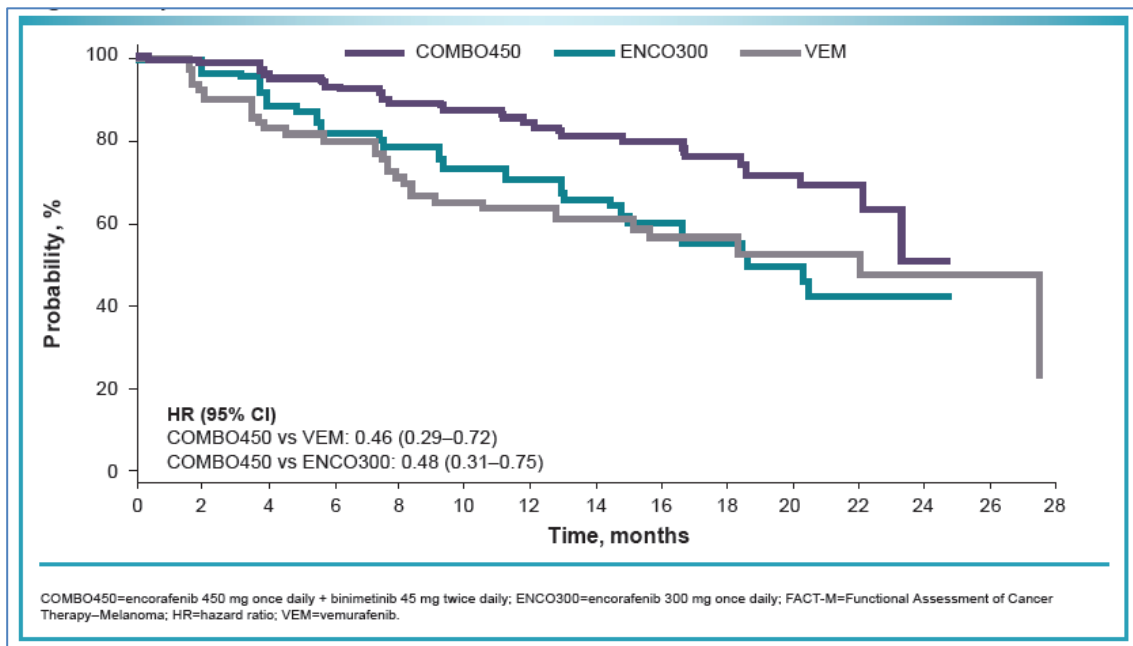
	encorafenib + binimetinib		encorafenib		vemurafenib	
Mejor respuesta	BIRC	investigador	BIRC	investigador	BIRC	investigador
Respuesta global	122 (64%) [56–70]	145 (76%) [69–81]	100 (52%) [44–59]	112 (58%) [50–65]	78 (41%) [34–48]	94 (49%) [42–57]

Respuesta completa	22 (11%)	37 (19%)	14 (7%)	19 (10%)	16 (8%)	16 (8%)
Respuesta parcial	100 (52%)	108 (56%)	86 (44%)	93 (48%)	62 (32%)	78 (41%)
Enfermedad estable	55 (29%)	33 (17%)	63 (32%)	56 (29%)	77 (40%)	66 (35%)
Progresión	15 (8%)	14 (7%)	31 (16%)	26 (13%)	36 (19%)	31 (16%)
Control de la enfermedad	177 (92%) [87–96]	178 (93%) [88–96]	163 (84%) [78–89]	168 (87%) [81–91]	155 (81%) [75–86]	160 (84%) [78–89]

Resultados registrados por los pacientes (PRO) (fecha de corte: mayo de 2016).

Los resultados de CVRS fueron favorables para encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib y encorafenib. La mediana hasta un deterioro definitivo del 10% en la puntuación de la subescala de melanoma Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-M) no se alcanzó con encorafenib + binimetinib, con vemurafenib ocurrió a los 22,1 meses (IC 95%:15,2-no estimable (NE)) con un HR de 0,46 (IC 95%: 0,29-0,72) y con encorafenib ocurrió a los 20,3 meses (IC 95%: 15,0-NE) con un HR de 0,48 (IC 95%: 0,31-0,75) (Figura 9) (28).

Figura 9. Mediana hasta un deterioro definitivo del 10% en la puntuación de la subescala de melanoma del FACT-M



Los resultados obtenidos del estado de salud global de EORTC QLQ-C30 mostraron una mediana hasta el deterioro definitivo del 10% de 23,9 meses (IC 95%: 20,4-NE) con encorafenib + binimetinib, frente a 16,6 meses (IC 95%: 11,9-NE) con vemurafenib (HR:0,55 (IC 95%: 0,37-0,80)). La mediana hasta el deterioro definitivo del 10% con encorafenib fue de 14,7 meses (IC 95%: 9,2-18,4) con encorafenib, con un HR frente a la combinación de 0,45 (IC 95%: 0,31-0,65) (28).

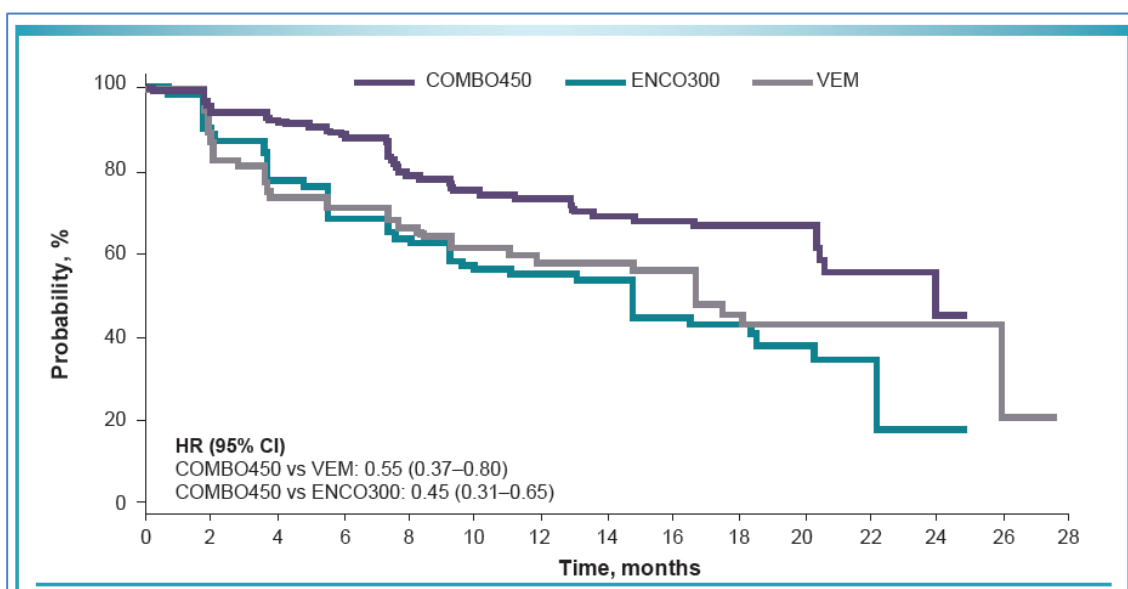
La puntuación en la función emocional, físico y social del QLQ-C30 mostró resultados con un patrón similar: el tratamiento con encorafenib + binimetinib mantuvo la CVRS significativamente más tiempo que los comparadores (Figura 10) (28). Además, encorafenib + binimetinib obtuvo puntuaciones superiores clínicamente relevantes post-basales frente a vemurafenib y encorafenib en los cuestionarios FACT-M, EQ-5D y en el estado global de salud del QLQ-C30 según el análisis longitudinal utilizando un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés Mixed Model Repeated Measures).

Encorafenib + binimetinib se asoció a 2,98 ($p<0,001$), 0,07 ($p<0,001$) y 5,25 ($p=0,011$) puntos adicionales en las puntuaciones del FACT-M, EQ-5D,5L y QLQ-C30, respectivamente, frente a vemurafenib, y a 4,01, 0,14 y 8,32 puntos adicionales ($p<0,001$ en todos), respectivamente, frente a encorafenib (28).

La diferencia entre brazos observada consistentemente en los distintos cuestionarios

sugiere beneficios clínicamente relevantes en CVRS a favor de encorafenib + binimetinib comparado con ambas monoterapias.

Figura 10. Mediana hasta un deterioro definitivo del 10% en la escala del estado de salud global de EORTC QLQ-C30



4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

Validez del ensayo: el estudio Columbus es un estudio fase III, adecuadamente diseñado, con potencia suficiente para demostrar diferencias entre las ramas de tratamiento en la población por intención de tratar. Tanto el diseño del estudio como las características de los pacientes incluidos, con una distribución similar entre ambos grupos de factores pronóstico y tipo de tratamiento, son adecuados. El estudio alcanzó su objetivo principal y secundarios con diferencias estadísticamente significativas.

Utilidad práctica: los resultados son aplicables al contexto de los pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) y mutación de BRAF V600. El estudio Columbus incluyó pacientes con buen estado general, un 27% presentaba niveles de LDH elevados, un 6% había recibido tratamiento con inmunoterapia para la enfermedad avanzada y la frecuencia de M1 cerebrales fue muy baja. Si bien las características de los pacientes pueden ser ligeramente mejores que los pacientes de la práctica clínica habitual, donde el porcentaje de pacientes con M1 cerebrales o LDH

elevada es superior, y no se incluyen pacientes con ECOG 2, el ensayo clínico Columbus es aplicable a la práctica clínica.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En el momento de la elaboración de este informe no se dispone de ninguna revisión sistemática ni metaanálisis que incluya la combinación de encorafenib + binimetinib de cara a ayudar a la toma de decisiones.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Las guías de ESMO 2015 y SEOM 2017, no recogen la combinación de encorafenib + binimetinib en sus recomendaciones por falta de resultados en el momento de su publicación (3, 29).

La guía SEOM 2017 menciona que la combinación de encorafenib + binimetinib ha demostrado mayor supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación a vemurafenib en monoterapia en un estudio fase III en curso (3).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cutaneous Melanoma v1.2019.

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), en EEUU, elabora unas guías de práctica clínica en oncología por tipo de cáncer con alta relevancia científica que se actualizan periódicamente. En la última versión publicada para el tratamiento del melanoma cutáneo, (v1.2019), encorafenib + binimetinib aparece con un nivel de evidencia grado 1 para el tratamiento de primera línea de pacientes con melanoma metastásico o irresecable portadores de mutación de BRAF, especialmente en los casos en que se precise una respuesta rápida. En los pacientes previamente tratados con inmunoterapia, la combinación de encorafenib + binimetinib como tratamiento de segunda línea o sucesivas se recomienda con un nivel de evidencia grado 2A (30).

NICE guidance En el informe de evaluación preliminar de enero de 2019 el NICE recomienda el tratamiento con encorafenib + binimetinib para el tratamiento del

melanoma metastásico o irresecable. Los motivos por los que recomiendan el tratamiento es la evidencia de el ensayo clínico Columbus que muestra que, en comparación con vemurafenib, encorafenib + binimetinib prolonga la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

El informe explica que no existen ensayos que comparen directamente encorafenib + binimetinib con dabrafenib con trametinib, si bien en comparación indirecta, encorafenib + binimetinib parece ser tan efectivo como dabrafenib + trametinib. También considera que encorafenib + binimetinib es coste-efectivo de los recursos del NHS (31).

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Los comparadores de encorafenib en combinación a binimetinib para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF V600 son otros inhibidores de BRAF en combinación con inhibidores de MEK (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación con otros medicamentos similares			
Nombre	ENCORAFENIB + BINIMETINIB	DABRAFENIB + TRAMETINIB	VEMURAFENIB + COBIMETINIB
Presentación	ORAL	ORAL	ORAL
Posología	E: 450 mg/d B: 45 mg/12h	D: 150 mg/12h T: 2 mg/24h	V: 960 mg/12h C: 60 mg/24h
Características diferenciales	E: puede tomarse con o sin alimentos. B: puede tomarse con o sin alimentos.	D: debe tomarse 1 h antes o 2 h después de las comidas. T: debe tomarse 1 h antes o 2 h después de las comidas.	V: puede tomarse con o sin alimentos. C: se toma los días 1-21 cada 28 días. C: puede tomarse con o sin alimentos.

Dabrafenib-Trametinib

Tafinlar® (dabrafenib) y Mekinist® (trametinib) fueron aprobados en combinación en Europa en 2015 para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Dabrafenib inhibe de forma selectiva la quinasa BRAF V600, mientras que trametinib es un inhibidor reversible y altamente selectivo de la quinasa regulada por la señal extracelular activada por el mitógeno (MEK1) y MEK2 (102).

Los estudios de fase 3 COMBI-d (16,17) y COMBI-v (18) en pacientes con melanoma con mutación de BRAF comparan la combinación de dabrafenib + trametinib frente a dabrafenib en monoterapia y vemurafenib en monoterapia, respectivamente.

En el estudio COMBI-d se observó una mediana de SLP significativamente superior (objetivo principal) en los pacientes que recibieron dabrafenib + trametinib frente a monoterapia (HR 0,67; IC 95%: 0,53-0,84; $p=0,0004$). El análisis a 3 años del COMBI-d confirmó esta mejora: la mediana de SLP fue de 11 meses para la combinación de dabrafenib + trametinib y de 8,8 meses para dabrafenib en monoterapia (HR 0,71; IC 95%: 0,57-0,88). Además, la mediana de SG fue significativamente superior para dabrafenib + trametinib (25,1 vs 18,7 meses; HR 0,71 IC 95%: 0,55-0,92; $p=0,0107$) (16), manteniéndose superior en el análisis realizado a 3 años: 44% con la combinación frente al 32% con dabrafenib en monoterapia, con un HR de 0,75 (IC 95%: 0,58-0,96) (17).

El estudio COMBI-v muestra una SG (objetivo principal) significativamente superior en pacientes tratados con dabrafenib + trametinib comparado con vemurafenib, la mediana de SG fue de 26,1 y 17,8 meses, respectivamente (HR 0,68; IC 95%: 0,56-0,83) (18), en el análisis a 3 años se observó que los pacientes tratados con la combinación presentaban mejores tasas de SG que los tratados con vemurafenib: 45% frente 32%, respectivamente). Los resultados de SLP también favorecieron a la combinación frente a vemurafenib con una SLP mediana de 12,1 meses vs 7,3 meses (HR 0,61; IC 95%: 0,51-0,73). La tasa de SLP a 3 años siguió siendo superior para la combinación (25%) que para vemurafenib en monoterapia (11%) (18).

En relación con el perfil de seguridad, los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio COMBI-d en los pacientes tratados con la combinación de dabrafenib + trametinib fueron la pirexia, los escalofríos, la fatiga, la erupción y las náuseas. El 11% de los pacientes tratados con la combinación suspendieron el tratamiento debido a acontecimientos adversos, mayoritariamente debido a la pirexia

(2%) y a la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (1%) (16), si bien en un corte de datos posterior la tasa de abandonos ascendió al 14% (17). El estudio COMBI-v muestra una tasa de abandono del tratamiento con la combinación debido a acontecimientos adversos del 16% debido a pirexia (5%) y disminución de la fracción de eyección del ventrículo (4%) (18).

Vemurafenib-Cobimetinib

Zelboraf® (vemurafenib) y Cotellic® (cobimetinib) fueron aprobados en combinación en Europa en 2015 para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Vemurafenib inhibe la actividad quinasa de BRAF, y cobimetinib inhibe la señalización a nivel de MEK1/2.

El estudio coBRIM es un estudio fase 3 que demostró una superioridad de la combinación de cobimetinib y vemurafenib frente a la monoterapia con vemurafenib (69). El objetivo principal era la SLP, y la SG era un objetivo secundario. Se observó una mediana de SLP de 12,3 meses en el brazo de la combinación y 7,2 meses en el brazo de vemurafenib (HR 0,58; IC 95%: 0,46-0,72; $p < 0,0001$). La mediana de SG fue significativamente mayor con la combinación (22,3 meses) que con vemurafenib (17,4 meses) (HR 0,70; IC 95%: 0,55-0,90; $p = 0,005$) (19).

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados en el estudio coBRIM en los pacientes que recibieron vemurafenib en combinación con cobimetinib, fueron la toxicidad cutánea (rash, hiperqueratosis y fotosensibilidad), artralgias, diarrea, fatiga, alopecia, náuseas, pirexia y anorexia. La tasa de abandono por acontecimientos adversos con la combinación fue del 14%, siendo la elevación del AST la causa más frecuente (2%) (19). En un corte de datos posterior la tasa de abandonos ascendió hasta el 21% (32).

4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad.

Los acontecimientos adversos de cualquier grado más frecuentes observados en el estudio Columbus con la combinación de encorafenib + binimetinib fueron náuseas (43,2%), diarrea (37,0%), vómitos (30,2%), fatiga (29,2%), artralgias (26,6%), elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) (22,9%), cefalea (22,9%), estreñimiento (22,4%) y astenia (20,3%). Los acontecimientos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron la elevación de la GGT (9,4%), la elevación de la CPK (6,8%), la hipertensión y la elevación de la ALT (5,2% ambos).

4.5.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Tabla 8. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio:

Referencia:

Supplement to: Dummer R, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1315-1327

Event, n (%)	COMBO450 n=192			ENCO300 n=192			VEM n=186		
	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4	Grade 1/2	Grade 3	Grade 4
Rash*	41 (21%)	1 (1%)	1 (1%)	71 (37%)	8 (4%)	0	74 (40%)	25 (13%)	0
Pyrexia [†]	27 (14%)	8 (4%)	0	28 (15%)	2 (1%)	0	55 (30%)	0	0
Serous retinopathy [‡]	33 (17%)	5 (3%)	0	4 (2%)	0	0	3 (2%)	0	0
Liver transaminases increased [§]	13 (7%)	13 (7%)	0	10 (5%)	3 (2%)	0	16 (9%)	3 (2%)	0
Left ventricular dysfunction	12 (6%)	3 (2%)	0	2 (1%)	2 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Skin papilloma [¶]	14 (7%)	0	0	20 (10%)	0	0	36 (19%)	0	0
Photosensitivity [#]	8 (4%)	1 (1%)	0	8 (4%)	0	0	54 (29%)	2 (1%)	0
Dermatitis acneiform**	6 (3%)	0	0	16 (8%)	0	0	12 (6%)	0	0
Cutaneous squamous cell carcinoma ^{††}	5 (3%)	0	0	15 (8%)	0	0	19 (10%)	13 (7%)	0
Basal cell carcinoma	3 (2%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (1%)	1 (1%)	0
Blood bilirubin increased	2 (1%)	0	0	0	0	0	14 (8%)	0	0

COMBO450=encorafenib 450 mg once daily + binimetinib 45 mg twice daily; ENCO300=encorafenib 300 mg once daily; VEM=vemurafenib.

*Includes rash, rash generalised, rash erythematous, rash maculo-papular, rash follicular, rash macular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular, and exfoliative rash.

[†]Includes pyrexia, body temperature increased, hyperpyrexia, and hyperthermia.

[‡]Includes retinal detachment, chorioretinitis, chorioretinopathy, cystoid macular oedema, detachment of macular retinal pigment epithelium, detachment of retinal pigment epithelium, macular detachment, macular oedema, metamorphopsia, retinal disorder, retinal exudates, retinal oedema, retinal pigment epitheliopathy, retinopathy, and subretinal fluid.

[§]Includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, transaminases increased, and hepatic enzyme increased.

^{||}Includes ejection fraction decreased, cardiac failure, and left ventricular dysfunction.

[¶]Includes skin papilloma, blepharal papilloma, and papilloma.

[#]Includes photosensitivity reaction and solar dermatitis.

**Includes dermatitis acneiform, acne, and acne pustular.

^{††}Includes keratoacanthoma, lip squamous cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and squamous cell carcinoma of skin.

El porcentaje de pacientes que experimentó algún acontecimiento adverso fue similar en los 3 brazos de tratamiento: 98,4% en la rama de combinación, 99,5% en la rama

de encorafenib y 100% en la rama de vemurafenib. El porcentaje de pacientes que experimentó un acontecimiento adverso grado 3-4 fue 59,9% en la rama de combinación, 66,7% en la rama de encorafenib y 63,4% en la rama de vemurafenib. En la Tabla 8 se muestra los eventos adversos relacionados con los inhibidores de BRAF y de MEK (27).

El porcentaje de muertes durante el tratamiento (durante o en los 30 días posteriores a la última dosis) fue similar en los 3 brazos de tratamiento: 9,9% en la rama de combinación, 7,8% en la rama de encorafenib y 10,2% en la rama de vemurafenib, la causa de la mayoría de las muertes producidas fue la progresión de la enfermedad.

La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento adverso de grado 3-4 fue superior para encorafenib + binimetinib respecto los grupos de la monoterapia (123): 2,5 meses (IC 95%: 1,4-3,7) con encorafenib + binimetinib, 0,4 meses (IC 95%: 0,2-0,9) con encorafenib y 1,3 meses (IC 95%: 0,9-1,8) con vemurafenib.

La tasa de abandono fue del 12,5% para el brazo de encorafenib + binimetinib, 14,1% para encorafenib y 16,1% para vemurafenib. La mediana de tiempo hasta el abandono del tratamiento debido a un acontecimiento adverso fue superior en el brazo encorafenib + binimetinib (3,8 meses; IC 95%: 1,8-5,6; n= 24) que en el brazo de vemurafenib (1,8 meses; IC 95%: 1,0-2,9; n= 31) y encorafenib (1,8 meses; IC 95%: 0,9-4,0; n= 27), por lo que, según la estimación obtenida del método de Kaplan-Meier, la probabilidad de padecer un acontecimientos adversos que resulte en el abandono del tratamiento es menor en pacientes que reciben encorafenib + binimetinib que en pacientes que reciben monoterapia con vemurafenib o encorafenib.

Los acontecimientos adversos que requirieron reducción de dosis o interrupción se observaron en 92 (47,9%) pacientes en el brazo con encorafenib + binimetinib, 114 (61,3%) en el de vemurafenib y 135 (70,3%) en el de encorafenib (26).

4.5.3. Poblaciones especiales

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden presentar una mayor exposición a encorafenib. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh

clase A) encorafenib se debe administrar con precaución y a dosis reducida de 300 mg una vez al día. No es necesario un ajuste de dosis de Binimetinib en esta población. No se recomienda el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C).

Binimetinib no se ha evaluado en pacientes con Síndrome de Gilbert, pero dado que la glucuronidación es la principal vía de transformación hepática, la decisión sobre el tratamiento se debe tomar teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo individual.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada encorafenib no requiere ajuste de dosis. No se disponen datos sobre el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave por lo que no se puede determinar la necesidad de un ajuste de dosis, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Binimetinib no precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Escala ESMO de valoración de beneficio clínico.

La escala ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 que se debe aplicar es la *Form 2a*, que es la que se utiliza para tratamientos no curativos que tienen como objetivo primario la supervivencia global. Esto es debido a que la escala especifica que, si el objetivo secundario de supervivencia global muestra un beneficio, se debe usar este formulario y no el de supervivencia libre de progresión (Form 2b) aunque sea el objetivo principal (33).

De acuerdo al Formulario Form 2a la versión 1.1 de la ESMO-MCBS, el tratamiento con encorafenib + binimetinib se clasifica con un grado de beneficio clínico de 5, dado que el HR para supervivencia global es de 0.61 y el beneficio en supervivencia global ≥ 3 meses. Además la combinación mejora la calidad de vida y la toxicidad G3-4 que pueda impactar la calidad de vida del paciente.

4.6.2. Valoración crítica de los ensayos y los estudios disponibles (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, aplicabilidad y utilidad práctica).

El estudio Columbus es un estudio fase 3 en pacientes con melanoma irresecable o metastásico y mutación BRAF V600 que compara el tratamiento combinado de un inhibidor de BRAF (encorafenib) y un inhibidor de MEK (binimetinib) con 2 inhibidores de BRAF en monoterapia. Cuando este estudio se diseñó todavía no se disponían de los resultados de los estudios fase 3 de las 2 combinaciones de inhibidor de BRAF e inhibidor de MEK actualmente disponibles que hubiera sido el mejor esquema como brazo control.

El objetivo principal del estudio era comparar la SLP de la combinación frente a vemurafenib. Entre los objetivos secundarios se incluye la SG y la calidad de vida. Si bien la SG es siempre el objetivo primordial, la SLP se acepta como un objetivo principal adecuado y, además, tanto la SLP como la SG se cumplen en el estudio.

La población de estudio es representativa de los pacientes con melanoma avanzado con mutación de BRAF, si bien no se incluyen pacientes con ECOG 2 o metástasis cerebrales no tratadas o sintomáticas, dos poblaciones frecuentes en este tipo de pacientes.

En relación a las líneas posteriores, destacar que un 40-45% de los pacientes recibieron inmunoterapia a la progresión (Tabla 9). Destacar también que el porcentaje de pacientes que recibió una combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK fue superior en los brazos de monoterapia (27).

Tabla 9. Tratamiento sistémico tras discontinuar el tratamiento del estudio

	Encorafenib 450 mg plus binimetinib 45 mg group (n=192)	Encorafenib 300 mg group (n=194)	Vemurafenib 960 mg group (n=191)
Any treatment	80 (42%)	108 (56%)	119 (62%)
Anti-PD-1 or anti-PD-L1*	39 (20%)	40 (21%)	48 (25%)
Anti-CTLA-4†	33 (17%)	32 (16%)	36 (19%)
Anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 or anti-PD-L1‡	6 (3%)	4 (2%)	3 (2%)
BRAF inhibitor plus MEK inhibitor§	10 (5%)	28 (14%)	39 (20%)
BRAF inhibitor¶	11 (6%)	15 (8%)	24 (13%)
Chemotherapy	14 (7%)	24 (12%)	23 (12%)
MEK inhibitor** or other††	5 (3%)	4 (2%)	13 (7%)

Este escenario refleja la práctica habitual de los pacientes con melanoma avanzado con mutación de BRAF V600 y, en consecuencia, es de aplicabilidad en nuestra práctica.

4.6.3. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales y categorización.

La European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) americana han aprobado el tratamiento con encorafenib + binimetinib para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable con mutación de BRAF V600 (22-23).

El NICE ha publicado una evaluación preliminar donde recomienda el tratamiento con encorafenib + binimetinib para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable con mutación de BRAF V600 por su mejoría en SLP y SG frente a vemurafenib. (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10217/documents>)

4.6.4. Innovación

La combinación de encorafenib y binimetinib es la tercera combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK disponible para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado con mutación de BRAFV600.

Estas tres opciones de tratamiento no se han comparado entre ellas y no se pueden extraer conclusiones. Encorafenib + binimetinib podría presentar un porcentaje menor de algunas toxicidades como son la fotosensibilidad o la pirexia.

4.6.5. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Encorafenib + binimetinib están indicados en el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado con mutación de BRAF V600. El estudio Columbus incluyó pacientes con mutación de BRAF V600E (89%) y V600K (11%), con beneficio significativo en supervivencia global en los 2 tipos de mutaciones.

4.6.6. Valoración del fármaco desde una perspectiva de la calidad de vida del paciente.

Los resultados de CVRS fueron favorables para encorafenib + binimetinib frente a vemurafenib o encorafenib: los pacientes que recibieron la combinación presentaron un deterioro en las escalas de calidad de vida significativamente inferior que los pacientes tratados con encorafenib o vemurafenib. Además los pacientes tratados con la combinación presentaron unas puntuaciones superiores clínicamente relevantes frente a las monoterapias.

Esta mejoría en las escalas de CVRS puede traducir un mejor control de síntomas, una menor toxicidad por el tratamiento y, en consecuencia, una mejor calidad de vida para los pacientes tratados con la combinación que puede facilitar a los pacientes mantener sus actividades habituales incluida la actividad laboral.

4.6.7. Valoración de aspectos relacionados con una perspectiva más social:

Al ser una medicación oral, el número de visitas para recibir el tratamiento y la estancia en el hospital con el tratamiento con encorafenib + binimetinib es menor que con los tratamientos endovenosos, lo que puede suponer un menor impacto para los cuidadores.

La incidencia de efectos secundarios derivados de la combinación en el estudio Columbus fue menor que con las monoterapias, lo que puede representar una menor carga económica para el paciente y su familia, y también un menor impacto para el sistema sanitario al no precisar tratamiento de soporte, visitas extras u hospitalización para el manejo de la toxicidad.

En 2018, se estima que se diagnosticaran 5.319 casos nuevos en España, de los cuales menos del 5% presentarían metástasis a distancia. La frecuencia de la mutación de BRAF en pacientes con melanoma avanzado en España es de un 50% aproximadamente.

4.6.8. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

Coste-oportunidad general

Actualmente los pacientes con melanoma avanzado y mutación de BRAFV600 disponen de 2 combinaciones aprobadas en España con la misma indicación que encorafenib + binimetinib. Las 3 combinaciones han demostrado ser superiores a la monoterapia, pero no están comparadas entre ellas. La combinación encorafenib + binimetinib podría presentar una menor tasa de pirexia que dabrafenib + trametinib y una menor tasa de fotosensibilidad que vemurafenib + cobimetinib.

Balance entre beneficio y toxicidad

Una vez revisados los datos de eficacia y el perfil de toxicidad se concluye que la combinación encorafenib + binimetinib presenta un beneficio en términos de supervivencia global y libre de progresión con un perfil de toxicidad favorable en comparación con las 2 ramas de tratamiento con monoterapia, vemurafenib y encorafenib.

Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos.

Con los datos del estudio, la combinación encorafenib + binimetinib es superior a la monoterapia con vemurafenib, pero no tenemos datos para comparar esta

combinación con las actualmente disponibles. Si bien el estudio Columbus incluye pacientes con ECOG 0-1 con un porcentaje muy bajo M1 cerebrales y asintomáticas, la combinación sería adecuada para pacientes con ECOG 2 o con metástasis cerebrales sintomáticas por la experiencia previa con las combinaciones disponibles. La combinación encorafenib + binimetinib podría ser una alternativa válida en pacientes con alto riesgo de presentar toxicidad cutánea. No tenemos evidencia de la eficacia de la combinación en pacientes con mutación de BRAF V600 distintas a E/K.

4.6.9. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones: ¿en qué contexto puede ser preferible su utilización (línea, tratamiento previo)? ¿qué supone para su uso en líneas posteriores restringir su uso en líneas previas o viceversa? ¿qué aporta en el conjunto de la trayectoria de la enfermedad? ¿qué fármacos son desplazados por el nuevo tratamiento?

La combinación encorafenib + binimetinib está indicada en el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF V600, sin especificar la línea de tratamiento. En la población del estudio Columbus existe una mayor representación de pacientes sin tratamiento previo, aunque este dato no limitaría su uso a pacientes sin tratamiento previo y se podría utilizar en pacientes que han recibido una primera línea con anti-PD-1 +/- anti-CTLA-4, tal y como se realiza actualmente con las combinaciones disponibles y no se debería restringir a una primera línea de tratamiento.

La combinación encorafenib + binimetinib es una nueva combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK que se suma a las combinaciones actualmente disponibles, dabrafenib + trametinib y vemurafenib + cobimetinib, cuya utilización se puede reducir tras incorporar encorafenib + binimetinib en el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado y mutación de BRAF V600.

4.6.10. Aspectos relacionados con la evaluación de la eficacia del tratamiento: propuesta de evaluaciones de respuesta indicando método de evaluación y momento de las evaluaciones, además de la toma de decisiones para evitar prolongar tratamientos no eficaces.

A nivel basal se deberá realizar una valoración oftalmológica y cardíaca, y repetir durante el tratamiento en caso de ser preciso.

Se recomienda una evaluación clínica y analítica mensual, una valoración radiológica con TC toracoabdominal cada 8-12 semanas, añadiendo estudio cerebral en caso de ser preciso.

El tratamiento deberá mantenerse hasta progresión de la enfermedad clínica o radiológica o toxicidad inaceptable.

4.6.11. Puntos sin información suficiente y propuesta de obtención de datos adicionales:

Disponemos de escasa o ninguna evidencia de la eficacia y toxicidad de encorafenib + binimetinib en pacientes con ECOG 2, metástasis cerebrales tanto asintomáticas como sintomáticas, así como en pacientes previamente tratados con fármacos anti-PD-1 +/- anti-CTLA-4 en primera línea.

Se podría realizar una recogida de datos sistemática de pacientes de la vida real (RWD) asociado a la aprobación de la combinación, que permitiría disponer de una mayor evidencia de estas poblaciones que están infrarepresentadas en el estudio y son frecuentes en la práctica diaria, tanto de la eficacia como de la toxicidad e impacto en la calidad de vida de los pacientes.

No disponemos de datos de estudios aleatorizados que comparen la eficacia y la toxicidad de las tres combinaciones de inhibidor de BRAF + inhibidor de MEK disponibles. Se podría plantear el realizar un análisis que permitiera comparar de forma indirecta los datos de eficacia y toxicidad.

5. CONCLUSIONES

El estudio Columbus ha demostrado un beneficio significativo de encorafenib + binimetinib en pacientes con melanoma irresecable y metastásico y mutación de BRAF V600 frente a vemurafenib y encorafenib en monoterapia. La mediana de SLP para

encorafenib + binimetinib fue de 14,9 meses (objetivo principal), y la mediana de SG de la combinación (objetivo secundario) fue de 33,6 meses.

El porcentaje de acontecimientos adversos G3-4 de encorafenib + binimetinib fue menor a los reportados con las monoterapias, y los pacientes presentaron una mejor puntuación en las escalas de calidad de vida con la combinación.

De acuerdo a la clasificación ESMO-MCBS, el tratamiento con encorafenib + binimetinib en pacientes con melanoma irresecable o avanzado y mutación de BRAF V600 se clasifica con un grado de beneficio clínico de 5.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación del uso de encorafenib + binimetinib en pacientes con melanoma irresecable o metastásico y mutación de BRAF V600. El tratamiento se mantendrá hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La combinación de encorafenib + binimetinib no se recomienda en pacientes con disfunción ventricular, patología retiniana o síndrome de Gilbert, tampoco en pacientes que han sido previamente tratados con un inhibidor de BRAF y/o un inhibidor de MEK.

Si bien la evidencia de encorafenib - binimetinib es superior en pacientes no tratados con fármacos anti-PD-1 +/- anti-CTLA-4, la combinación también está recomendada en pacientes que han recibido inmunoterapia.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) F. Bray, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018;68:394–424.
- 2) Rebecca L. Siegel, MPH4; Lindsey A. Torre, MSPH5; Ahmedin Jemal, PhD, DVM6GloboCan 2012 - Home. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. (Accessed: 12th June 2016).
- 3) Berrocal, A. et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma (2017). Clin Transl Oncol. 2018 Jan;20(1):69-74

- 4) Wellbrock C, et al. BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochemical Pharmacology*. 2010;80(5):561-7.
- 5) Arance Fernández AM, et al. Epidemiological study to evaluate the prevalence of BRAF V600 mutation in patients (pts) diagnosed with advanced melanoma (AM) in routine clinical practice in Spain. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
- 6) Riveiro-Falkenbach E, et al. Intra and inter-tumoral homogeneity of BRAF V600E mutations in melanoma tumors. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(12):3078-85.
- 7) Moreau S, , et al. Prognostic Value of BRAF V600 Mutations in Melanoma Patients After Resection of Metastatic Lymph Nodes. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(13):4314-21.
- 8) Huang T, et al. Sensitive detection of BRAF V600E mutation by Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-PCR. *Biomarker Research*. 2013;1(1):3.
- 9) Amanuel B, et al. Incidence of BRAF p.Val600Glu and p.Val600Lys mutations in a consecutive series of 183 metastatic melanoma patients from a high incidence region. *Pathology*. 2012;44(4):357-9.
- 10) Rubinstein JC, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *Journal of translational medicine* 2010;8(1):67.
- 11) Ugurel S, et al. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. *PloS one*. 2007;2(2):e236.
- 12) Long Gv, et al. Prognostic and Clinicopathologic Associations of OncogenicBRAF in Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(10):1239-46.
- 13) Rubinstein JC, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *Journal of translational medicine*. 2010;8(1):67.
- 14) Lito P, et al. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nature Medicine*. 2013;19(11):1401-9.
- 15) Robert C, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):30-9.
- 16) Long GV, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, doubleblind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9992):444-51.

- 17) Long G, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology*. 2017;28(7):1631-9.
- 18) Robert C, et al. Three year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_6).
- 19) Ascierto PA, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1248-60.
- 20) Delord J-P, et al. Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF –Mutant Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(18):5339-48.
- 21) Stuart DD, et al. Abstract 3790: Preclinical profile of LGX818: A potent and selective RAF kinase inhibitor. *Cancer Research*. 2012;72(8 72(8 Supplement):3790.
- 22) <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm611981.htm>.
- 23) <http://www.ascopost.com/News/59160>.
- 24) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>.
- 25) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>.
- 26) Dummer R, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603-615.
- 27) Dummer R, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1315-1327.
- 28) Gogas HG, et al. Quality of Life in COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib Plus Binimetinib vs Vemurafenib or Encorafenib Monotherapy in BRAF-Mutant Melanoma. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5).
- 29) Dummer R, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015.
- 30) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines

in Oncology (NCCN Guidelines). Cutaneous Melanoma v1.2019.

31) <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10217/documents>.

32) Dreno B, et al. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAF V600 mutation–positive metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. American Society of Clinical Oncology; 2018.

33) Cherny Ni, et al .ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version. Annals of Oncology 28: 2340–2366, 2017.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales promovidos por Roche, BMS, MSD, Pfizer, Pierre Fabre y Astra Zeneca, Vifor Pharma y ha participado como consultor para Novartis, Tesaro, Roche, MSD, Takeda y Astra Zeneca.