

Binimetonib encorafenib

en melanoma no resecable o metastásico

▼Mektovi® (Pierre Fabre)

▼Braftovi® (Pierre Fabre)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Binimetonib es un inhibidor –reversible y no competitivo con ATP– de las proteínas cinasas extracelulares activada por mitógenos (MEK) 1 y 2; por su parte, encorafenib es inhibidor –competitivo con ATP– potente y selectivo de las proteínas cinasas RAF. Su coadministración ejerce un efecto sinérgico que resulta en un mayor grado mayor de inhibición de la ruta de señalización RAS/RAF/MEK/ERK y, en consecuencia, en una menor proliferación de las células tumorales con mutación en la serina-treonina cinasa BRAF, que se identifica hasta en el 50% de los melanomas cutáneos. Por ello, ambos medicamentos han sido autorizados en combinación para el tratamiento –por vía oral– del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 en pacientes adultos.

Los datos clínicos derivan fundamentalmente de un estudio pivotal de fase 3 –COLUMBUS (N=577)–, abierto y con comparador activo, que en una primera parte demostró que la combinación reduce el riesgo de progresión de la enfermedad en un 46% y duplica la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con vemurafenib en monoterapia (14,9 vs. 7,3 meses); esa eficacia se verificó en todos los subgrupos de pacientes, a excepción de aquellos con metástasis cerebrales. También indujo una tasa de respuesta global (TRG, 63% vs. 40%) y una mediana de supervivencia global (SG) significativamente superiores al control (33,6 vs. 16,9 meses). En comparación con encorafenib en monoterapia, los resultados de SLP y SG fueron favorables para la combinación pero no se alcanzó significación estadística. Una segunda parte del estudio demostró que binimetonib contribuye significativamente en la eficacia de la combinación, pues ésta prolongó la mediana de SLP en 3,7 meses adicionales frente a encorafenib en monoterapia (12,9 vs. 9,2 meses), elevando la TRG en más de 15 puntos porcentuales (66% vs. 50%).

Fernández Moriano C. Binimetonib (Mektovi®) y encorafenib (Braftovi®) en melanoma no resecable o metastásico. Panorama Actual Med. 2019; 43 (428): 1233-1244

Por otro lado, el perfil toxicológico de la combinación es importante (equiparable al de otros agentes inhibidores de proteína cinasa y sus combinaciones empleadas en el tratamiento de melanoma avanzado), aunque se puede manejar con cambios posológicos. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado ≥ 3 (58%), con tasas elevadas de toxicidad gastrointestinal –náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento–, fatiga y elevación de creatinín-cinasa; en términos cualitativos, destacan los trastornos oculares, los eventos hemorrágicos, la eritrodisestesia palmoplantar y la hipertensión. No obstante, parece que la combinación se tolera mejor que la monoterapia con encorafenib (tasas de abandono de 12% vs. 18% y de ajuste/interrupción posológica de 52% vs. 71%), que se caracteriza por una mayor toxicidad neurológica y, sobre todo, cutánea (con alta frecuencia de alopecia o hiperqueratosis, entre otras reacciones adversas).

No se dispone a día de hoy de comparaciones directas ni indirectas con las dos combinaciones recomendadas de inhibidores de RAF y MEK cinasas que han demostrado beneficio de supervivencia en melanoma inoperable/metastásico (trametinib-dabrafenib y cobimetinib-vemurafenib); parece que la eficacia de binimetonib-encorafenib sería similar, si bien la variabilidad en las poblaciones estudiadas impide extraer conclusiones. Sin innovación en cuanto a mecanismo de acción, esta asociación de nuevos fármacos viene a posicionarse como una alternativa terapéutica más en el manejo del melanoma avanzado con mutaciones de BRAF, cuadros en que se puede optar tanto por este tipo de terapias dirigidas como por la inmunoterapia anti-PD-1.

Aspectos fisiopatológicos

Los **melanomas** son tumores cutáneos malignos que se originan a partir de los melanocitos, aunque estos también pueden dar lugar a crecimientos benignos (no cancerosos), como son los lunares o nevus melanocíticos. El melanoma es indudablemente la **forma de cáncer cutáneo más peligrosa**, por su facilidad para diseminarse por otros tejidos generando metástasis en diversos órganos distales (cerebro, hígado, pulmones, etc.), aunque si se diagnostica 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, siendo raro en la mayoría de los países de África, Asia y Sudamérica. La mayor incidencia se registra en países con alta irradiación ultravioleta (UV) y una población predominante de piel clara, como Australia y Nueva Zelanda, con 60 casos anuales por cada por 100.000 habitantes. En general, la incidencia del melanoma en todo el mundo aumenta a medida que nos acercamos al Ecuador, pero no así en Europa, donde es más frecuente en países nórdicos. En las últimas décadas, su importancia ha crecido notablemente hasta convertirse en uno de los tumores malignos con mayor incidencia en la población blanca. Se estima que cada 10 o 20 años se duplica su número.

España tiene una de las tasas de incidencia y mortalidad por melanoma más bajas de los países desarrollados: representa aproximadamente el 1,3% y el 2,5% de los tumores malignos en hombres y mujeres, respectivamente, mientras que actualmente la tasa estandarizada en todo el mundo es del 2,4% y 4,9%, respectivamente. Se ha estimado una tasa global de 8-10 nuevos casos/100.000 personas-año para el melanoma maligno, con máxima incidencia en Marbella (17,5) y mínima en Zaragoza (3,6). Sin embargo, es una de las patologías de mayor crecimiento en nuestro país, con

aumentos porcentuales de >180% en la tasa de incidencia en hombres y >205% en las mujeres. Ese crecimiento de la incidencia afecta a todas las edades y es solo superado por los cánceres de hígado y de tiroides; sin embargo, la mortalidad permanece estable, probablemente en relación con la mejoría diagnóstica y la precocidad quirúrgica.

En el registro nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología (periodo 1998-2011) se observó que en nuestro país el melanoma es más común en las mujeres (57,2%), con una edad media al diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres, siendo el subtipo histológico más frecuente el de extensión superficial (60%). Las últimas predicciones divulgadas sobre la situación epidemiológica en España, en base a datos de 2018, apuntan a que en 2019 se diagnosticarán unos 6.200 casos nuevos de melanoma, de los cuales aproximadamente 2.500 serán en hombres y 3.700 en mujeres. En 2018, algo más de 18.000 personas vivían con melanoma en España, lo que supone el 2,4% del total de la prevalencia (a los 5 años del diagnóstico) de cáncer. En el año 2017, se notificaron un total de 992 muertes por melanoma (566 varones y 426 mujeres) (SEOM, 2019).

Como se ha indicado, los melanomas derivan de los melanocitos, fundamentalmente de aquellos localizados en la unión dermoepidérmica; la mayoría de los casos (75-80%) se originan de novo, es decir, sobre piel aparentemente normal y sin encontrarse un nevus melanocítico asociado. 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. A pesar de ser el tipo de cáncer de piel más popularmente conocido, no

se trata del tumor cutáneo más común (representa solo el 4% de las lesiones cancerígenas cutáneas). En cualquier caso, es el tumor maligno cutáneo más importante en razón de su pronóstico, siendo responsable de la mayoría (80%) de las muertes asociadas a cánceres cutáneos. Si se tiene en cuenta su alta letalidad y el hecho de que aproximadamente un tercio de los pacientes se diagnostican en edades inferiores a los 40 años, nos encontramos con uno de los tumores que ocasiona mayor número de años de vida perdidos y costes económicos asociados.

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, tales características no constituyen criterios diagnósticos absolutos, pues también pueden observarse en lesiones melanocíticas benignas así como hay melanomas que no las cumplen.

Clínicamente, se distinguen cuatro tipos de melanoma:

- **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.

• **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.

• **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.

• **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 UV** 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 *cinasasa 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 *cinasasa*); 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.

Por otro lado, los propios antecedentes personales son un factor de riesgo asociado al melanoma, ya que una persona que lo ha 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.

En cuanto al **diagnóstico**, se debe sospechar clínicamente de melanoma en base a las características macroscópicas de la lesión cutánea y en el estudio de sus características dermatoscópicas¹. No obstante, la confirmación del diagnóstico se realiza mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico de la lesión, en el cual se especifica, además del subtipo histológico, la profundidad en la piel (medida en milímetros, es el llamado *nivel de Breslow*) y la presencia o ausencia de otras características que pueden influir en el pronóstico (ulceración, mitosis,

regresión, infiltración linfocitaria, invasión linfática o neurotropismo). Dependiendo del índice de Breslow y del resto de las características del tumor se realizan pruebas de imagen (tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computarizada) y la técnica del *ganglio centinela* (GC) para determinar la estadificación y el pronóstico del melanoma. Ésta última consiste en detectar mediante gamma-cámara el primer ganglio de drenaje linfático inyectando en la misma localización del melanoma un trazador radioactivo (tecnecio 99): si este primer ganglio de drenaje resulta afectado por células de melanoma, se procederá a realizar linfadenectomía del territorio.

El abordaje terapéutico del melanoma maligno depende fundamentalmente de su estadio al momento del diagnóstico, debiendo ser, de forma óptima, lo más precoz posible e individualizado de acuerdo con el tipo de tumor, el tipo de paciente y la experiencia clínica.

El tratamiento de elección de la **enfermedad localizada** cutánea, que debe buscar la curación del proceso, es la **extirpación quirúrgica** completa dejando márgenes de piel libre de enfermedad alrededor del tumor que dependen de la profundidad (nivel de Breslow) del melanoma al momento del diagnóstico: melanoma *in situ*, 0,5-1 cm; para melanomas de 1-2 cm de grosor, 1-2 cm de margen; para melanomas >2 cm de grosor, 2 cm de margen. La mayoría de los pacientes con melanoma se diagnostican en estadios tempranos con la enfermedad localizada y la extirpación quirúrgica puede ser curativa, empleando por lo general la técnica del *ganglio centinela*.

Cuando la lesión se localiza en sitios poco reconocibles (región plantar, subungueal, cuero cabelludo, mucosas) o cuando carece de pigmentación (melanoma amelanótico), el diagnóstico puede retrasarse y empeorar el pronóstico. Algunos casos –se estima una tasa

1 El dermatoscopio (microscopio de epiluminiscencia) es un instrumento de luz polarizada que permite al dermatólogo analizar las estructuras que se encuentran por debajo de la capa córnea mediante la eliminación de la reflexión de la luz cuando incide sobre la superficie cutánea.

cercana al 2% en España– se presentan **con enfermedad localmente avanzada**, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o con metástasis por melanoma en órganos distantes (estadios III-IV), bien de inicio o porque progresan tras el tratamiento inicial; hasta el 20% de los pacientes diagnosticados de melanoma desarrollan metástasis, y la regresión espontánea ha sido reportada con una incidencia menor del 1%.

Esos casos de pacientes con melanoma metastásico o irrecesable (no operable) quirúrgicamente tienen un pronóstico poco favorable, con promedios de supervivencia cercanos a los 8 meses sin tratamiento (6-9 meses) y una tasa de supervivencia al cabo de 1 año desde el diagnóstico del 25%, que desciende al 15% a los cinco años. En esos supuestos clínicos, es necesaria la administración de tratamientos farmacológicos sistémicos adyuvantes o de tratamiento de la enfermedad metastásica; la radioterapia también puede utilizarse como terapia complementaria. Hasta hace poco, las opciones para el manejo terapéutico de los pacientes con melanoma avanzado eran muy escasas, pero su tratamiento ha experimentado notables avances en los últimos 5-7 años, pasando de ser una enfermedad en la que prácticamente la única opción terapéutica era la quimioterapia paliativa (con una expectativa de vida limitada) a una situación en que las opciones terapéuticas actuales son múltiples y se asocian a una importante prolongación de la supervivencia. Todavía se carece, no obstante, de un tratamiento curativo de este tipo de tumores.

El tratamiento “clásico” del melanoma metastásico ha consistido en el empleo de **quimioterapia**, y más concretamente, de **dacarbazina**, considerado durante mucho tiempo como el fármaco de mayor eficacia en monoterapia, situándose sus tasas de respuesta en torno al 20% (aproximadamente 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 ha utilizado preferentemente como tratamiento de las metástasis cerebrales del melanoma. Se pueden utilizar, asimismo, diversos tratamientos combinados de quimioterapia, asociando dacarbazina junto con otros agentes citotóxicos, como cisplatino, vinblastina, carmustina o tamoxifeno.

A grandes rasgos, para el tratamiento del melanoma maligno avanzado irrecesable o metastásico, uno de los criterios actuales de selección de tratamiento es la presencia de mutaciones en el gen BRAF V600 (sobre el 40-50% de casos), que permiten el empleo de fármacos inhibidores específicos que bloquean la señalización de esta vía oncogénica. Las principales guías clínicas actualmente recomiendan como primera línea de tratamiento una de las siguientes opciones (Fernández-Moriano, 2019):

- **Inmunoterapia** con fármacos anti-PD-1 en monoterapia –como **pembrolizumab** o **nivolumab**– o la combinación del anti-PD-1 nivolumab con **ipilimumab** (anti-CTLA4). La elección de la monoterapia o la combinación debe considerar que, aunque el tratamiento combinado ha mostrado mayor supervivencia libre de progresión, se asocia a mayor toxicidad inmunomediada. Los datos de ipilimumab en pacientes con mutación BRAF son limitados.
- En pacientes con mutación en el gen BRAF V600, además se puede emplear **terapia dirigida**, mediante la inhibición dual de las tirosina cinasas BRAF/MEK por las combinaciones de **dabrafenib** (inhibidor de BRAF cinasa) con **trametinib** (inhibidor de MEK cinasas) o de **vemurafenib** (inhibidor de BRAF cinasa) con **cobimetinib** (inhibidor de MEK cinasas).

Los datos disponibles hasta el momento apuntan a que la inmunoterapia podría conducir a tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) superiores en la población global de pacientes con melanoma avanzado inoperable:

tasas de SLP a 4 años del 31-36% con pembrolizumab y del 32% a 3 años con nivolumab, frente a tasas de SLP a 4-5 años del 13% con terapia dirigida con dabrafenib más trametinib (y comportamiento posiblemente similar para vemurafenib+cobimetinib). No obstante, se debe subrayar que las poblaciones de tratamiento son diferentes, pues la terapia dirigida solo se indica en pacientes que presentan mutación de BRAF V600 (que, por lo general, tienen peor pronóstico) mientras que los ensayos clínicos con inmunoterapia incluyen tanto pacientes mutados como no mutados. En definitiva, en base a la evidencia disponible, **es difícil priorizar un tipo de terapia sobre la otra**, pero hay estudios clínicos en marcha que darán respuesta a esta cuestión.

Debido al desarrollo de resistencias, la mayor parte de pacientes suele recibir ambos tratamientos de forma secuencial. Sin embargo, no está muy claro aún cuál es la secuencia óptima de estos tratamientos, pues no se dispone de estudios controlados comparativos (la mayor parte de la información proviene de análisis de subgrupos de diferentes ensayos y de pequeños estudios fase II). Se considera que la inmunoterapia con anti-PD1 puede ser adecuada en pacientes que no necesitan una rápida respuesta y parece que podría ser preferente su uso en el inicio del tratamiento del melanoma, pues un menor número de pacientes podría requerir cambio terapéutico.

Acción y mecanismo

Binimetinib es un inhibidor reversible, de molécula pequeña y no competitivo con el ATP, de las proteínas cinasas extracelulares activadas por mitógenos (MEK) 1 y 2, mientras que **encorafenib** es una molécula pequeña competitiva con ATP que inhibe potente y selectivamente las proteínas cinasas RAF. En base a esos mecanismos, ambos medicamentos –activos por vía oral– han sido autorizados en **combinación** para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Ambas proteínas cinasas (MEK-1, MEK-2 y RAF) forman parte de la vía de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK, extracellular signal-regulated kinases), que promueve la proliferación celular. Concretamente, las proteínas MEK son reguladores retrógrados de dicha vía. Cabe destacar que en el melanoma y otros tipos de tumores esta ruta de señalización está con frecuencia sobre-activada por formas mutadas de la serina/treonina cinasa BRAF, que activan a las MEK y están relacionadas con la proliferación celular incluso en ausencia de factores de crecimiento. De hecho, se ha descrito que 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 (sustitu-

ción 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.

Binimetinib ha demostrado la capacidad de inhibir la activación de las MEK-1 y MEK-2 (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 y 2*) por el BRAF, con una concentración inhibitoria media (IC_{50}) en el rango de 12 a 46 nM. Este efecto inhibidor de cinasas –que se traduce en el bloqueo de los procesos de fosforilación proteicos que median multitud de funciones biológicas– se ha asociado con la inhibición *in vitro* del crecimiento de líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600 y con los efectos antitumorales que exhibe el fármaco en modelos animales con dicha mutación.

Por su parte, encorafenib ha demostrado una inhibición más potente de las proteínas RAF: su IC_{50} frente a BRAF-V600E, BRAF y CRAF se ha estimado en 0,35, 0,47 y 0,30 nM, respectivamente; se trata, además, de una inhibición prolongada de la vía RAF/MEK/ERK, ya que su semivida de disociación se estima superior a 30 h. En estudios preclínicos, se ha demostrado que encorafenib ejerce ese efecto farmacológico en diversas en células tumo-

rales que expresan formas mutadas de BRAF cinasa (V600E, D y K), inhibiendo *in vitro* e *in vivo* el crecimiento de las células de melanoma que expresan esas proteínas mutantes. Sin embargo, parece que encorafenib carece prácticamente de actividad sobre otras tirosina y serina/treonina cinasas implicadas en los procesos de señalización celular, y no inhibe la actividad de las proteínas de la vía RAF/MEK/ERK en células que no tienen el gen BRAF mutado (es decir, cuando las proteínas son normales), lo cual permite descartar un efecto antiproliferativo en las células sanas del organismo (EMA, 2018).

Según estos mecanismos, se entiende que la acción conjunta de binimetinib con encorafenib provocará un efecto sinérgico y un grado mayor de inhibición –en dos puntos diferentes– de la ruta de señalización intracelular y de reducción de la proliferación de las células tumorales con mutación BRAF. De hecho, se ha demostrado que la combinación de ambos fármacos impide la aparición de resistencias al tratamiento en xenoingertos en modelos animales de melanoma humano con mutación BRAF V600E. Ambos fármacos carecen prácticamente de actividad sobre otras proteínas cinasas implicadas en los procesos normales de señalización celular.

Aspectos moleculares

Binimetinib y encorafenib están estrechamente relacionados estructural y farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de proteína cinasas (**Figura 1**), en la que se encuadran un gran número de principios activos comercializados en España. Como otros miembros de la serie, son

el resultado de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió el imatinib, cabeza de serie del grupo.

Aunque se aprecia una diversidad estructural importante en el grupo, todos

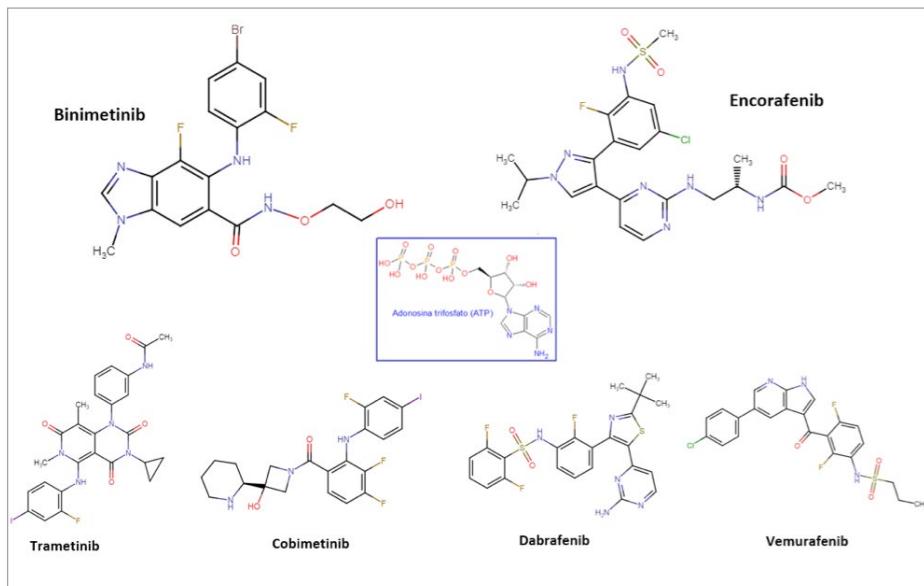
ellos presentan heterociclos derivados azólicos y guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP, como sucede en las cinasas MAPK), con la cual algunos de los principios activos compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspon-

diente. Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de sustancias y, en todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser determinantes para el efecto inhibitorio sobre la tirosina cinasa.

Binimetinib tiene el nombre químico 5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxamida, que se corresponde con la fórmula $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$ y un peso molecular de 441,23 g/mol. Se trata de una molécula sin centros quirales que se presenta como un polvo blanco o amarillo pálido.

Encorafenib, por su parte, tienen como nombre químico el metil N-[(2S)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(metanosulfonamida)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-il]carbamato, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{22}H_{27}C^1FN_7O_4S$ y el peso molecular de

Figura 1. Estructuras químicas de los inhibidores de MEK cinasas (binimetinib, trametinib y cobimetinib) y de BRAF cinasas (encorafenib, dabrafenib y vemurafenib) disponibles en España. Se observa que todos ellos presentan heterociclos nitrogenados, si bien *a priori*, podría esperarse una mayor similitud estructural entre los fármacos con una misma actividad biológica.



540 g/mol. Se trata de una molécula que exhibe estereoisomería por la presencia de un único centro quiral, se presenta como un polimorfo único y en forma de

polvo blanquecino no hidroscópico; su solubilidad al pH normal del estómago y su permeabilidad aparente son elevadas.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de binimetinib en combinación con encorafenib han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante un ensayo clínico pivotal de fase 3 –confirmatorio de eficacia y seguridad– (estudio **COLUMBUS** o CMEK162B2301), aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo, realizado en pacientes adultos con melanoma irrecesable en estadio IIIB o IIIC (avanzado) o IV (metastásico) –según la clasificación del American Joint Committee on Cancer– y con confirmación de la mutación BRAF V600E o K.

El estudio se dividió en dos partes. En la **Parte 1**, se comparó la farmacodinamia de la combinación binimetinib+encorafenib (combo) frente a vemurafenib y frente a encorafenib, ambos en monoterapia. Para ello, se aleatorizaron un total de 577 pacientes (1:1:1) a recibir el combo con 45 mg/12 h de binimetinib

y 450 mg/24 h de encorafenib (N=192), 0 vemurafenib 960 mg/12 h (N=191) o encorafenib 300 mg/24 h (N=194), continuándose el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Como variable principal de eficacia se evaluó por un comité revisor independiente la supervivencia libre de progresión (SLP) del combo frente a vemurafenib, siendo la comparación de SLP del combo vs. encorafenib en monoterapia una variable secundaria; también se estimaron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR) y la tasa de control de la enfermedad, evaluadas por el comité de revisión independiente y por los investigadores.

Los principales criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, puntuación ECOG 0-1 y ausencia de tratamientos previos con otros inhibidores de BRAF

o MEK; sin embargo, se excluyeron pacientes con melanoma uveal o mucoso, con patología cardíaca, metástasis en el sistema nervioso central, patologías infecciosas o con riesgo de oclusión retiniana. Las características demográficas y de enfermedad basales estaban bastante balanceadas entre los 3 brazos de tratamiento. En global, la mediana de edad fue de 56 años, un 58% eran varones, el 90% eran caucásicos y el 72% tenían un estado funcional muy bueno (ECOG 0); además, el 95% presentaban enfermedad metastásica en estadio IV (un 64% en estadio IVM1c), el 45% tenían afectación de ≥ 3 órganos (3,5% con metástasis cerebrales), el 27% presentaban valores séricos elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y un 5% de pacientes había recibido 1 línea de immunoterapia previa (monoterapia con anti PD-1/PD-L1 o en combinación con ipilimumab).

Con una mediana de exposición al tratamiento de 11,7, 6,2 y 7,1 meses para los pacientes tratados con el combo, con vemurafenib y con encorafenib, respectivamente, los resultados publicados (Dummer *et al.*, 2018a; Dummer *et al.*, 2018b) demuestran que, en un primer punto de corte, la combinación de los nuevos fármacos permitía alcanzar una mediana de SLP –evaluada por comité ciego independiente– de 14,9 meses (IC_{95%} 11,0-18,5), mientras que la SLP con vemurafenib y con encorafenib en monoterapia se quedaba en 7,3 (IC_{95%} 5,6-8,2) y 9,6 meses (IC_{95%} 7,5-14,8), respectivamente. Las comparaciones entre brazos de tratamiento confirman que **la mejoría en SLP con la combinación es estadísticamente significativa en comparación con vemurafenib** (HR: 0,54; IC_{95%} 0,41-0,71; p<0,001), pero no alcanza esa significación estadística cuando se compara con la monoterapia con encorafenib (HR: 0,75; IC_{95%} 0,56-1,00; p= 0,051), la cual también fue superior a vemurafenib en términos de SLP (HR: 0,68; IC_{95%}

0,52-0,90; p: 0,007). Tanto éstos como otros resultados de eficacia basados en la evaluación de los investigadores coincidieron y respaldan los del análisis central independiente.

Cabe destacar que el beneficio en SLP de la combinación en estudio se verificó en todos los subgrupos de pacientes analizados (en función de tipo de mutación tumoral, sexo, región geográfica, edad, estadio, etc.), salvo para aquellos con metástasis cerebrales, aunque la limitación del número de pacientes de ese subgrupo (N= 12) impide extraer conclusiones al respecto. Las consideraciones aquí realizadas se refrendan con los datos del ensayo clínico derivados de un punto de corte un año posterior. Los resultados de eficacia referentes a las variables secundarias se reflejan en la siguiente tabla (**Tabla 1**); los datos de SG derivan de la actualización de datos tras el segundo punto de corte.

Adicionalmente, en esta primera parte se investigó el efecto de los tratamientos sobre la calidad de vida relacionada con la salud (los resultados percibidos por los pacientes), mediante tres cuestionarios validados, como son el de Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer - Melanoma (FACT-M), el de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) y el cuestionario de 5 dimensiones y 3 niveles del Grupo EuroQoL (EQ-5D-5L). En los dos primeros, con el tratamiento experimental en combinación se observó un retraso significativo del tiempo hasta un deterioro del 10% de los pacientes tratados (no se alcanzó la mediana del tiempo hasta el deterioro vs. 22,1 meses con vemurafenib; HR: 0,46), en comparación con las monoterapias con encorafenib o vemurafenib. En el cuestionario EQ-5D-5L, los pacientes del brazo de la combinación no mostraron mejoría pero tampoco deterioro, que sí se puso de manifiesto

Tabla 1. Resultados de las variables secundarias de eficacia obtenidos tras una mediana de seguimiento superior a 14 meses en el ensayo COLUMBUS.

Grupo de tratamiento	Binimetinib 45 mg 2 h + encorafenib 450 mg/24 h (N= 192)	Vemurafenib 960 mg/12 h (N= 191)	Encorafenib 300 mg/24 h (N= 194)
Tasa de respuesta global* – n (%; IC _{95%})	121 (63,0% , 55,8-69,9)	77 (40,3% , 33,3-47,6)	98 (50,5% , 43,3-57,8)
Respuesta completa – n (%)	15 (7,8%)	11 (5,8%)	10 (5,2%)
Respuesta parcial – n (%)	106 (55,2%)	66 (34,6%)	88 (45,4%)
Enfermedad estable – n (%)	46 (24,0%)	73 (38,2%)	53 (27,3%)
Tasa de control de la enfermedad [#] n (%; IC _{95%})	177 (92,2%, 87,4-95,6)	156 (81,7%, 75,4-86,9)	163 (84,0%, 78,1-88,9)
Duración de la respuesta – mediana, meses (IC _{95%})	16,6 (12,2-20,4)	14,9 (11,1-no estimable)	12,3 (6,9-16,9)
Supervivencia global			
Número de acontecimientos (%)	105 (54,7)	127 (66,5)	106 (54,6)
Mediana – meses (IC _{95%})	33,6 (24,4-39,2)	16,9 (14,0-24,5)	23,5 (19,6-33,6)
Supervivencia da los 12 meses (IC _{95%})	75,5% (68,8-81,0)	63,1% (55,7-69,6)	74,6% (67,6-80,3)
Supervivencia da los 24 meses (IC _{95%})	57,6% (50,3-64,3)	43,2% (35,9-50,2)	49,1% (41,5-56,2)
Comparaciones de SG – HR (IC_{95%}; p)		Combo vs. vemurafenib 0,61 (0,47-0,79; <0,0001)	Combo vs. encorafenib 0,81 (0,61-0,79; 0,061)

* La mediana de tiempo hasta la aparición de la respuesta fue muy similar en los 3 brazos de tratamiento, situándose entre 1,9 y 2,1 meses.

La tasa de control de la enfermedad es un sumatorio de las respuestas completas y parciales y de enfermedad estable, más aquellos pacientes que, sin tener respuesta completa, no tienen progresión de la enfermedad.

en los pacientes bajo cualquiera de las monoterapias.

La **Parte 2** del ensayo pivotal presentó un diseño diferente, enfocado a evaluar la contribución de binimetinib a la combinación de éste con encorafenib. Para ello, en este caso se administró el combo con una dosis de 45 mg/12 h de binimetinib más 300 mg/24 h de encorafenib, comparando su eficacia frente al brazo ampliado de encorafenib de la Parte 1, ahora a la dosis de 300 mg/24 h. Se aleatorizaron 344 pacientes: 258 fueron tratados con el combo y 86 con encorafenib en monoterapia. De nuevo, las características de los pacientes estaban equilibradas entre ambos brazos, si bien los pacientes del brazo de encorafenib presentaron un pronóstico peor comparando entre la Parte 1 y la 2 (mayor edad, estadios más avanzados y mayor elevación de LDH).

La combinación de los resultados de eficacia –según el análisis del comité independiente– de esta parte con los de la Parte 1 demostró que binimetinib contribuye notablemente a la prolongación de la SLP por la combinación: se alcanzó una mediana de SLP de 12,9 meses ($IC_{95\%}$ 10,1-14,0) con la combinación de binimetinib más encorafenib, mientras que ésta se quedó en 9,2 meses ($IC_{95\%}$ 7,4-11,0) con encorafenib en monoterapia (HR: 0,77; $IC_{95\%}$ 0,61-0,97); si se consideran solo los pacientes de la Parte 2, la SLP para la monoterapia con encorafenib es de 7,4 meses (HR: 0,57; $IC_{95\%}$ 0,41-0,78). Además, se puso de manifiesto que la combinación con binimetinib mejora los resultados de tasa de respuesta global (65,9% para la combinación vs. 50,4% para encorafenib en monoterapia), aunque sin beneficio en la duración de la respuesta (mediana de 12,7 meses con la combinación vs. 12,9 meses con encorafenib en monoterapia).

Se debe mencionar que un análisis *post hoc* de los resultados de eficacia de la nueva combinación a ambas

dosis de encorafenib (450 vs. 300 mg/24 h) no halló diferencias notables en SLP, situándose la mediana en 14,9 meses con la dosis de 450 mg y en 12,9 meses con 300 mg, ni tampoco en la TRG objetiva (63% con 450 mg vs. 65,9% con 300 mg). En cambio, la duración de la respuesta fue mayor con la dosis de 450 mg de encorafenib (16,6 vs. 12,7 meses) y un análisis de regresión para los factores de estratificación demostró un mayor beneficio clínico con la combinación que incluye 450 mg/día de encorafenib (HR: 0,74; $IC_{95\%}$ 0,56-0,98).

Con respecto a la **seguridad clínica**, el perfil toxicológico de binimetinib-encorafenib a las dosis autorizadas parece adecuadamente definido en base a los datos procedentes de 371 pacientes tratados en el ensayo pivotal y 2 estudios previos de fase 2 (mediana de exposición de 11,7 meses en el ensayo COLUMBUS), que se complementan con los datos obtenidos de pacientes tratados con la combinación que incluía encorafenib a 300 mg/día en la Parte 2 del ensayo pivotal (N= 258). En general, se documentaron eventos adversos en la práctica totalidad de pacientes tratados, si bien la combinación de binimetinib con encorafenib mostró una menor incidencia de eventos adversos graves (grado 3-4) que la monoterapia con encorafenib (57,8% vs. 66,1%), lo que se tradujo en una menor tasa de abandono por eventos adversos (11,7% vs. 18,0%) o de necesidad de ajuste/interrupción de tratamiento (52,2% vs. 71%).

Las reacciones adversas más frecuentes con la combinación (con encorafenib a 450 mg/día) fueron: náuseas (39,4%), diarrea (36,1%), fatiga (30,3%), vómitos (26,6%), elevación de creatinín-cinasa (24,8%), artralgia (24,8%) y estreñimiento (22,6%). Entre los eventos adversos graves que requirieron una modificación/interrupción de la pauta posológica fueron náuseas (6,6%), vómitos (5,8%), elevación de

alanina aminotransferasa (5,5%) y reducción de la fracción de eyección cardiaca (5,1%). Cualitativamente, puede subrayarse la incidencia de uveítis (4,4%) y alteraciones visuales (21,5%), que cursaron con visión borrosa o pérdida de agudeza visual generalmente reversibles, desprendimiento de retina leve-moderado (29,6%), eventos hemorrágicos (17,9%), eritrodisestesia palmoplantar² (6,2%) y aparición o agravamiento de la hipertensión (11,7%). No se hallaron diferencias notables de toxicidad en la comparación de las combinaciones de binimetinib con encorafenib a la dosis de 450 mg/día o de 300 mg/día.

En aquellos pacientes en que encorafenib se administró en monoterapia (300 mg/24 h; N= 217), destacaron, por su frecuencia, la incidencia de alopecia (56,2%), eritrodisestesia palmoplantar (51,6%), artralgia (42,9%), hiperqueratosis (41%), náuseas (37,8%), piel seca (31,3%), mialgia (29,5%) cefalea (28,1%), fatiga (27,6%) y vómitos (26,7%), y por su gravedad (grado 3-4), la incidencia de eritrodisestesia palmoplantar (12,4%), artralgia (9,2%) y mialgia (9,2%), que fueron también los que supusieron una mayor frecuencia de modificaciones/interrupciones del tratamiento (Gogas et al., 2019).

2 Síndrome mano-pie, caracterizado por urticaria y entumecimiento en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

Aspectos innovadores

Binimeticinib (un inhibidor reversible –y no competitivo con el ATP– de las proteínas cinasas extracelulares activada por mitógenos MEK-1 y MEK-2) y encorafenib (inhibidor potente y selectivo –competitivo con ATP– de las proteínas cinasas RAF) son dos nuevos agentes antineoplásicos activos por vía oral que, cuando se administran concomitantemente, ejercen un efecto farmacológico sinérgico que permite alcanzar un mayor grado mayor de inhibición –en dos puntos diferentes– de la ruta de señalización RAS/RAF/MEK/ERK y, en consecuencia, una reducción de la proliferación de las células tumorales con mutación en la serina-treonina cinasa BRAF, que se llega a identificar hasta en el 50% de los melanomas cutáneos.

En base a ello, ambos medicamentos han sido autorizados en combinación para el tratamiento en pacientes adultos del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Los datos clínicos conducentes a dicha autorización derivan de un amplio estudio aleatorizado y abierto de fase 3 –COLUMBUS (N=577)– que, en dos partes diferenciadas, confirmó la eficacia y seguridad de la combinación de binimeticinib con encorafenib en pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico (estadios III o IV).

En una primera parte, dicho ensayo comparó la eficacia de la combinación de los nuevos fármacos con el control activo vemurafenib (inhibidor de la RAF cinasa) en monoterapia³; también se comparó con el propio encorafenib en monoterapia. A las dosis autorizadas y en revisión por comité central independiente, la combinación binimeticinib–encorafenib mostró la capacidad de duplicar –aumento de más de 7 meses–

la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con vemurafenib (14,9 vs. 7,3 meses), lo que se tradujo en una reducción significativa de un 46% (HR: 0,54; p<0,0001) del riesgo de progresión de la enfermedad. Esa prolongación notable de SLP se verificó en todos los subgrupos analizados, a excepción de pacientes con metástasis cerebrales.

Los resultados de las variables secundarias de eficacia respaldan el beneficio clínico aportado por la combinación, que fue capaz de inducir una tasa de respuesta global (TRG) del 63% (con un 8% de respuestas completas –RC), superior en más de 20 puntos porcentuales a la alcanzada con vemurafenib (40%, 6% de RC) y mejorando la alcanzada con encorafenib en monoterapia (51%, 5% de RC). Sin grandes diferencias en la duración de la respuesta antitumoral entre los brazos de tratamiento, el resultado más relevante fue quizás el beneficio en términos de supervivencia global (SG), pues la combinación duplica la mediana (33,6 vs. 16,9 meses) y aumenta notablemente la tasa de supervivencia a los 24 meses (58% vs. 43%) frente a vemurafenib, lo que supone una reducción del 39% en el riesgo de muerte (HR: 0,61; p<0,0001). Estos resultados se acompañaron de una mejoría en la calidad de vida percibida por los pacientes, con un retraso significativo del tiempo hasta un deterioro del 10% de pacientes. En la comparación con la monoterapia de encorafenib, la combinación obtuvo valores favorables de medianas SLP (14,9 vs. 9,6 meses) y de SG (33,6 vs. 23,5 meses) a pesar de no alcanzar significación estadística.

La parte 2 del estudio, con un diseño comparativo diferente, demostró que binimeticinib contribuye significativamente en la eficacia de la combinación. De hecho, si bien la duración de la respuesta fue similar respecto al uso de encorafenib en monoterapia, la combinación binimeticinib–encorafenib fue capaz de prolongar 3,7 meses adicionales la mediana de SLP (12,9 vs. 9,2 meses) y elevó la TRG en más de 15 puntos porcentuales (66% vs. 50%), aspectos ambos que evidencian una eficacia superior de la combinación frente a la monoterapia con encorafenib.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil toxicológico de la combinación es importante, equiparable al de otros agentes inhibidores de proteína cinasa y de las combinaciones empleadas en el tratamiento de melanoma avanzado⁴ (e incluso similar al de la quimioterapia clásica), siendo la mayoría de los eventos adversos descritos de grado 3 o superior (58%). Predominan la toxicidad gastrointestinal –en forma de náuseas (39%, 7% graves), diarrea (36%), vómitos (27%, 6% graves) y estreñimiento (23%)–, la fatiga (30%) y la elevación de creatinín-cinasa (25%); en términos cualitativos, sobresalen los trastornos oculares (alteraciones visuales, desprendimiento de retina y uveítis), los eventos hemorrágicos, la eritrodisestesia palmoplantar y la hipertensión.

No obstante, parece que la combinación puede tolerarse mejor que la monoterapia con encorafenib (tasa de abandonos de 12% vs. 18% y de ajuste/interrupción posológica de 52% vs. 71%), que se caracteriza por una mayor toxicidad neurológica y, sobre todo, cutánea, según se manifiesta en mayores tasas de alopecia (70% vs. 16% con

3 La selección del control activo en el estudio COLUMBUS se considera adecuada, empleando un inhibidor de la RAF cinasa en monoterapia (vemurafenib), y ha sido similar al diseño de los ensayos clínicos conducentes a la autorización de las combinaciones trametinib-dabrafenib y cobimetinib–vemurafenib. Conviene recordar que en el momento del diseño del estudio, la recomendación de asociar un inhibidor de la RAF cinasa con un inhibidor de MEF cinasas no había sido aún establecida.

4 Se consideran eventos adversos específicamente asociados a la inhibición de RAF, las neoplasias cutáneas, los papilomas cutáneos, las artralgias, las toxicidades cutáneas y la prolongación del QTc. Asociados específicamente a la inhibición de MEK, se describen, entre otras, la toxicidad ocular, la elevación de creatina-cinasa, la disfunción ventricular, la toxicidad cutánea, hipertensión, diarrea o hemorragias.

la combinación), hiperqueratosis (15% vs 51%), eritrodistesia palmoplantar (6,6% vs 56%), queratoma palmoplantar (9,7% vs 33%) y nevus melanocítico (2% vs 14%).

Por el momento, no se dispone de comparaciones directas (ni de comparaciones indirectas ajustadas) con las otras dos combinaciones recomendadas de inhibidores de RAF y MEK cinasas que hasta ahora han demostrado beneficio en términos de supervivencia en pacientes con melanoma inoperable/metastásico (trametinib-dabrafenib y cobimetinib-vemurafenib). Una visión global de los resultados de estudios clínicos podría sugerir que la eficacia de las tres combinaciones es similar: la mediana de SLP con binimétinib-encorafenib ha sido de 14,9 meses, de 12,3 meses con vemurafenib-cobimetinib y de 11-11,4 meses con dabrafenib-trametinib, y la mediana de SG se ha situado en 33,6, 22,3 y 25,6 meses, respectivamente; las TRG también son

parecidas, todas en el rango del 63-70%. No obstante, la variabilidad en las poblaciones de estudio y la ausencia de ensayos comparativos impiden extraer conclusiones.

En resumen, la asociación binimétinib-encorafenib ha demostrado una prolongación significativa –duplicación– de la supervivencia respecto a la monoterapia con inhibidores de cinasas RAF, con un perfil de seguridad comparable al de otras combinaciones de terapia dirigida usadas en melanoma con similares resultados de eficacia (se aprecia una mayor toxicidad gastrointestinal y menor fotosensibilidad y pirexia). Ninguno de los dos nuevos fármacos representa una novedad en el plano mecanístico, al tratarse de inhibidores de proteínas cinasas que comparten mecanismo y diana farmacológica con otros fármacos ya autorizados en la misma indicación (binimétinib con trametinib o cobimetinib, y encorafenib con dabrafenib o vemurafenib).

Al menos dos meta-análisis (An *et al.*, 2019; Zoratti *et al.*, 2019) no han encontrado diferencias significativas en términos de supervivencia entre el uso de estas combinaciones de terapia dirigida frente a la inmunoterapia anti-PD-1 en pacientes con melanoma sin tratamiento previo, por lo que se puede concluir que la combinación aquí analizada representa una alternativa terapéutica más en el manejo de pacientes con melanoma con mutaciones de BRAF. Su uso estará limitado por el hecho de que aún no se puede recomendar esta nueva combinación en pacientes que han progresado al tratamiento con otros inhibidores de BRAF (criterio de exclusión) ni en cuadros con metástasis cerebrales, una de las principales causas de muerte en este tipo de pacientes. La elección del tratamiento de inhibidores BRAF/MEK o inmunoterapia debe ser individualizada, considerando la agresividad de la enfermedad y los perfiles de tolerabilidad de las opciones terapéuticas.

Valoración

Binimétinib

▼ MEKTOVI® (Pierre Fabre)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE41. ANTINEOPLÁSICOS Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Otros agentes antineoplásicos. Inhibidores directos de la protein cinasa.

Indicaciones autorizadas: en combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Valoración

Encorafenib

▼ **BRAFTOVI®** (Pierre Fabre)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE46. ANTINEOPLÁSICOS Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Otros agentes antineoplásicos. Inhibidores directos de la protein cinasa.

Indicaciones autorizadas: en combinación con binimetinib está indicado en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	2014
Dabrafenib	Tafinlar	GlaxoSmithKline	2014
Trametinib	Mekinist	Novartis	2016
Cobimetinib	Cotellic	Roche	2016

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Fichas técnicas de Mektovi® (binimetinib) y de Braftovi® (encorafenib). Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de encorafenib y binimetinib en melanoma irseccable o metastásico que sea portador de la mutación V600 de BRAF. IPT, 44/2019. V1. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-encorafenib-binimetinib-Braftovi-Mektovi-melanoma-irresecable-metastasico.pdf?x70047>

An Q, Liu Z. Comparative efficacy and safety of combination therapies for advanced melanoma: a network meta-analysis. BMC Cancer. 2019; 19(1): 43. DOI: 10.1186/s12885-018-5259-8.

Cuéllar Rodríguez S. Cobimetinib (Cotellic®) en melanoma no resecable o metastásico. Panorama Actual Med. 2016; 40(398): 1006-11.

Cuéllar Rodríguez S. Trametinib (Mekinist®) en melanoma no resecable o

metastásico. Panorama Actual Med. 2016; 40(393): 450-6.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G 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. 2018a; 19(10): 1315-27. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30497-2.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G 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. 2018b; 19(5): 603-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.

European Medicine Agency (EMA). Braftovi®. European Public Assessment report (EPAR). EMEA/H/C/004580/0000. 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report_en.pdf

European Medicine Agency (EMA). Mektovi®. European Public Assess-

ment report (EPAR). EMEA/H/C/004579/0000. 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mecktovi-epar-public-assessment-report_en.pdf

Fernández Moriano C. Cáncer de piel. Panorama Actual Med. 2019; 43(424): 604-28.

Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimatinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. Eur J Cancer. 2019; 119: 97-106. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.016.

Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012; 166: 1069-80.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España – 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmcancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf> (último acceso: 28 de mayo de 2019).

Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. Cancer Treat Rev. 2019; 74: 43-48. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.02.001.