



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>VEMURAFENIB</b>
Nombre comercial y presentaciones:	▼Zelboraf® (Roche Registration Ltd.) comprimidos recubiertos con película 240mg PVL -7,5% + 4% (IVA) =1.955,7 €
Condiciones de dispensación:	Diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización EMA:	27/03/2012
Código ATC / DDD:	L01XE15. Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa
Excipientes de declaración obligatoria:	No
Conservación:	En el embalaje original para protegerlo de la humedad

### INTRODUCCIÓN <sup>1,2,3</sup>

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y menos frecuentemente (5%) en mucosas: oral o genital; retina y meninges. Un 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario).

Representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable de 80% de las muertes.

En los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma. En España, la tasa ajustada de incidencia de melanoma en varones es de 5,85 por 100.000 habitantes, y es una de las neoplasias que ha experimentado un mayor incremento junto con los cánceres de hígado y tiroides.

El pronóstico del melanoma depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico; en general, el pronóstico es excelente para el tumor localizado  $\leq 1$ cm de grosor con una supervivencia a cinco años mayor del 90%, mientras que la supervivencia a largo plazo es menor del 10 % para pacientes con melanoma metastásico, con una supervivencia media de 6-10 meses.

En el melanoma metastásico la respuesta a los tratamientos clásicos con dacarbazina o altas dosis de interleukina 2 oscila entre un 10-20%, sin mejoría significativa en la supervivencia global o libre de enfermedad. La temozolamida o la fotemustina tampoco han demostrado un impacto significativo en la supervivencia global. En 2011 se autorizó ipilimumab, que ha aumentado la supervivencia global en 4 meses aproximadamente pero con efectos indeseables importantes.

Vemurafenib (VEM) es el primer inhibidor de la proteína BRAF autorizado para el tratamiento del melanoma.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con melanoma presentan la mutación V600E de la proteína BRAF, responsable del crecimiento desordenado de las células.

### INDICACIONES APROBADAS <sup>4</sup>

VEM está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva. Antes de comenzar el tratamiento con VEM, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor confirmado por el test de Cobas.

### CONTRAINDICACIONES <sup>4</sup>

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### MECANISMO DE ACCIÓN <sup>4</sup>

VEM es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF sustituyen el aminoácido valina por el ácido glutámico en la posición 600 y dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento que normalmente son requeridos para la proliferación.

## FARMACOCINÉTICA <sup>4</sup>

VEM es una molécula de bajo peso molecular, baja solubilidad y permeabilidad.

### Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de VEM. A dosis de 960 mg dos veces al día se absorbe con una T<sub>máx</sub> de aproximadamente 4 horas. VEM exhibe una alta variabilidad inter-paciente que puede ocurrir debido a las diferencias en el contenido del fluido gastro-intestinal, volumen, pH, motilidad y tiempo de transición y composición de la bilis. Se desconoce el efecto de la comida en la absorción. Tras la administración múltiple se produce acumulación: en el análisis no compartimental, tras dosis con 960 mg de VEM dos veces al día, la relación Día 15 / Día 1 fue de 15 a 17 veces el AUC, y de 13 a 14 veces la C<sub>max</sub>.

### Distribución

El volumen de distribución aparente estimado es de 91 L (con un 64,8% de variabilidad entre pacientes) y la unión a las proteínas plasmáticas humanas es muy alta (>99%).

### Metabolismo

La principal enzima responsable del metabolismo de VEM in vitro es CYP3A4; sin embargo, el componente predominante en plasma (95%) es el compuesto original.

### Eliminación

Vemurafenib se excreta mayoritariamente en heces (94%) y < 1% tras excreción renal en la orina. Vemurafenib presenta además excreción biliar. El aclaramiento aparente es de 29,3 L/día (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes) y la semivida de eliminación de 51,6 horas (rango del percentil 5º y 95º es 29,8 – 119,5 horas).

Sin embargo, debido a que no se conoce la biodisponibilidad absoluta, no está clara la importancia que puede tener la excreción renal y hepática en el aclaramiento del componente original. VEM es sustrato e inhibidor in vitro de la glicoproteína P (P-gp).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN <sup>4</sup>

La dosis recomendada de VEM es 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda dosis por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. Los comprimidos deben ingerirse enteros con agua; no deben masticarse ni partirse. Deben tomarse siempre de la misma manera, es decir, con o sin comida.

### *Duración del tratamiento*

El tratamiento con VEM debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable.

### *Dosis olvidadas*

Si se olvida tomar una dosis, puede tomarse hasta 4 horas antes de la siguiente dosis para mantener el régimen posológico de dos dosis diarias. No se deben administrar dos dosis a la vez.

### *Vómitos*

En caso de vómitos tras la administración de VEM, el paciente no debería tomar una dosis adicional del medicamento, y el tratamiento deberá continuarse como de costumbre.

### *Ajustes de la posología*

Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la interrupción permanente del tratamiento. No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis de 480 mg dos veces al día.

En caso de que el paciente desarrolle un carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEc), se recomienda continuar el tratamiento sin modificar la dosis de VEM.

**Esquema de modificación de dosis sobre la base del grado de cualquier reacción adversa**

<b>Grado (CTC-Reacción Adversa)(a)</b>	<b>Modificación de la dosis recomendada</b>
<b>Grado 1 o Grado 2 (tolerable)</b>	Mantener vemurafenib a una dosis de 960 mg dos veces al día.
<b>Grado 2 (intolerable) o Grado 3</b>	
1ª Aparición de cualquier <b>reacción adversa</b> de grado 2 o 3.	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta el grado 0 – 1. Reanudar la dosis a 720 mg dos veces al día (o 480 mg dos veces al día si la dosis ya ha sido disminuida).
2ª Aparición de cualquier <b>reacción adversa</b> de grado 2 o 3o que continúe después de interrumpir el tratamiento.	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta el grado 0 – 1. Reanudar la dosis a 480 mg dos veces al día(o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos ves al día).
3ª Aparición de cualquier <b>reacción adversa</b> de grado 2 o 3 o que continúe después de la 2ª reducción de dosis.	Interrumpir de forma permanente.
<b>Grado 4</b>	
1ª Aparición de cualquier <b>reacción adversa</b> de grado 4.	Interrumpir de forma permanente o temporalmente el tratamiento con vemurafenib hasta el grado 0 – 1. Reducir la dosis a 480 mg dos veces al día (o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces al día).
2ª Aparición de cualquier <b>reacción adversa</b> de grado 4 o que continúe después de la 1ª reducción de dosis.	Interrumpir de forma permanente.

**Esquema de modificación de dosis sobre la base de la prolongación del intervalo QT.**

<b>Valor QTc</b>	<b>Modificación de la dosis recomendada</b>
QTc>500 ms al comienzo.	No se recomienda el tratamiento.
QTc aumenta por encima de > 500 ms y cambios >60 ms de los valores de pretratamiento.	Interrumpir de forma permanente.
1ª aparición de QTc>500 ms durante el tratamiento y cambio de <60 ms de los valores de pretratamiento.	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Ver medidas de monitorización en la sección 4.4. Reducir la dosis de 720 mg dos veces al día (o 480 mg dos veces al día si la dosis ya ha sido disminuida).
2ª aparición de QTc>500 ms durante el tratamiento y cambio de <60 ms de los valores de pretratamiento.	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Ver medidas de monitorización en la sección 4.4. Reducir la dosis a 480 mg dos veces al día (o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces al día).
3ª aparición de QTc>500 ms durante el tratamiento y cambio de <60 ms de los valores de pretratamiento.	Interrumpir de forma permanente.

### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* no se requiere un ajuste específico de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

*Insuficiencia renal:* Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal. No se puede descartar un aumento del riesgo de exposición en pacientes con insuficiencia renal grave por lo que deben monitorizarse estrechamente.

*Insuficiencia hepática:* Se dispone de pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave y moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que VEM se elimina por el hígado.

*Población pediátrica:* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VEM en niños y adolescentes (<18 años).

*Pacientes no caucásicos:* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VEM en pacientes no-caucásicos.

### EFICACIA CLINICA <sup>5,6,7,8</sup>

La autorización de VEM por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se basa en dos ensayos clínicos: un ensayo pivotal en fase III (BRIM3) y un ensayo en fase II <sup>5</sup>.

El **estudio BRIM3** es un ensayo en fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado frente a dacarbazina (DAC) en el que participaron pacientes con melanoma metastático o no resecable en estadio IIIC o IV, con una mutación confirmada en el gen BRAF V600 y que no habían sido tratados previamente. Se aleatorizaron 675 pacientes para recibir VEM (337 pacientes) 960mg vía oral dos veces al día o DAC (338 pacientes) 1000 mg/m<sup>2</sup> en infusión IV cada 3 semanas<sup>6</sup>.

Las variables principales del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la Supervivencia libre de progresión (SLP). Se pre-especificó la realización de un análisis intermedio en el momento en que se produjera el 50% de las muertes. Cuando se realizó dicho análisis, diciembre de 2010, se habían producido 43 (13%) muertes en grupo de VEM y 75 (22%) en el grupo de DAC. Ante estos resultados, el Comité de monitorización de datos de seguridad del ensayo permitió que los pacientes que habían estado recibiendo DAC pasaran a recibir VEM<sup>6</sup>.

**La mediana de la supervivencia global fue de 13,2 y 9,6 meses, respectivamente; HR de muerte (IC 95%): 0,37(0,26 – 0,55), p<0.001. La mediana de la SLP en meses (evaluada en 549 pacientes) fue de 5,3 vs 1,6 meses, respectivamente; HR de progresión del tumor (IC95%): 0,26 (0,20-0,33), p<0,001<sup>6</sup>.**

A los 6 meses la supervivencia global fue de 84% (IC95% 78-89%) para VEM vs 64% (IC95% 56-73%) para DAC; RAR: 20% y NNT: 5. A los 12 meses la supervivencia global fue de 55% (IC95% 49-61%) para VEM vs 43% (IC95% 36-49%) para DAC; RAR: 12% y NNT: 8,3 <sup>5,6</sup>.

Los datos de la **supervivencia global en octubre de 2011** (datos censurados en el momento del análisis intermedio), **HR (IC 95%): 0,62(0,49 – 0,77), p<0.0001<sup>5</sup>.**

Un análisis posterior de los datos, febrero 2012, mostró una reducción del riesgo de muerte del 30%; HR 0,70 IC95% (0,57-0,87). Las medianas de supervivencia global fueron de 13,6 y 9,7 meses, respectivamente<sup>7</sup>.

No hubo diferencias en la calidad de vida de los pacientes (escala FACT-M) <sup>5</sup>

Primary endpoints

*Overall Survival*

A summary of the updated OS data with data cut-off at 03 October 2011 is shown in Table 24 and Figure 10.

**Table 24 Overall Survival – Study NO25026**

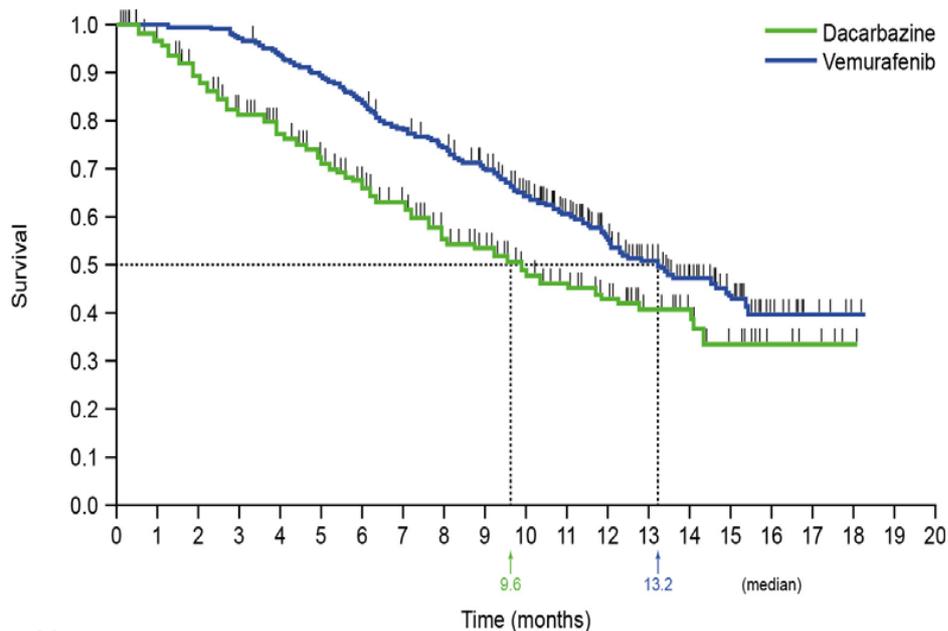
		With Censoring at Date of Crossover <sup>a</sup>		Without Censoring at Date of Crossover <sup>b</sup>	
		Dacarbazine (N=338)	Vemurafenib (N=337)	Dacarbazine <sup>e</sup> (N=338)	Vemurafenib (N=337)
Overall survival	Number of Deaths by arm	152	159	175	159
	Total Number of Deaths	311		334	
	Median (KM) (months) (95% CI)	9.6 (7.9, 11.8)	13.2 (12.0, 15.0)	9.9 (9.1, 12.2)	13.2 (12.0, 15.0)
	6-month survival rate (KM) (95% CI)	66% (61%, 72%)	84% (80%, 88%)	67% (62%, 73%)	84% (80%, 88%)
	12-month survival rate (KM) (95% CI)	43% (36%, 49%)	55% (49%, 61%)	44% (38%, 50%)	55% (49%, 61%)
	Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.49, 0.77)		0.67 (0.54, 0.84)	
	p-value (log rank test)	p<0.0001		p=0.0003	

KM = Kaplan-Meier estimate.

<sup>a</sup> For dacarbazine patients who crossed over to receive vemurafenib after the DSMB recommendation in January 2011, all survival data up to the time of crossover are included in the analysis and the patient is analyzed as alive as of the date of crossover (survival time was censored at the date of crossover).

<sup>b</sup> No censoring at the date of crossover was performed for dacarbazine patients who crossed over to receive vemurafenib.

Figure 10 Kaplan-Meier plot of duration of survival (data cut-off 03/10/11)– Study NO25026



A summary of the OS data submitted at different data cut-off dates. The results show an increase in hazard ratio from 0.37 to 0.62 with progressively mature data. It is of note that the number of cross-over patients from dacarbazine to vemurafenib was still low at the last data cut-off.

**Overall survival in previously untreated patients with BRAF V600 mutation positive melanoma by study cut-off date (N=338 dacarbazine, N=337 vemurafenib) – Study NO25026**

Cut-off dates	Treatment	Number of deaths (%)	Hazard Ratio (95% CI)	Number of cross-over patients (%)
December 30, 2010	dacarbazine	75 (22)	0.37 (0.26, 0.55)	0 (not applicable)
	vemurafenib	43 (13)		
March 31, 2011	dacarbazine	122 (36)	0.44 (0.33, 0.59) <sup>(f)</sup>	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
October 3, 2011	dacarbazine	175 (52)	0.62 (0.49, 0.77) <sup>(f)</sup>	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		

<sup>(f)</sup> Censored results at time of cross-over

Non-censored results at time of cross-over: March 31: HR (95% CI) = 0.47 (0.35, 0.62); October 3: HR (95% CI) = 0.67 (0.54, 0.84)

El análisis de subgrupos, la variable de supervivencia mostró, de manera general, solidez de los datos, si bien, los estratos de estadio de la enfermedad, estado funcional y nivel de LDH mostraron resultados dispares. Particularmente en el estrato de los pacientes con estadio IIIC/M1A/M1B (n=234), el resultado no parece beneficiar el tratamiento con vemurafenib en términos de SG (HR=1,02; IC95% 0,69-1,51)<sup>4</sup>.

El segundo estudio es un **ensayo en fase II**, multicéntrico, abierto, de un solo brazo con 132 pacientes con melanoma metastásico en estadio IV y con mutación confirmada en el gen BRAF V600, tratados previamente. Todos los pacientes recibieron VEM 960mg vía oral dos veces al día hasta el abandono del tratamiento por toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o retirada del consentimiento; la mediana de seguimiento fue de 12,9 meses. La variable principal fue la tasa de respuesta al tratamiento (cambios en la medida del tumor, según criterios RECIST) evaluada por un comité independiente ciego al tratamiento administrado. Se observó una tasa de respuesta del 53% de los pacientes (IC95% 44-62%); tuvieron una respuesta completa el 6% y una respuesta parcial, el 47% de los pacientes. La duración mediana de la respuesta fue de 6,7 meses (IC95% 5,6-8,6) y la mediana de la SLP de 6,8 meses (IC95% 5,6-8,1)<sup>8</sup>

### Limitaciones del ensayo BRIM3<sup>9</sup>

- Existen diferencias en el % de pacientes que no tomaron el tratamiento: 14% en el caso de DAC y <1% con VEM; esto puede haber introducido un sesgo en los resultados.
- La EMA pidió datos de supervivencia a más largo plazo. Estos datos también pueden tener sus limitaciones debido a que los pacientes pasaron del brazo de DAC al de VEM. En este sentido, la FDA ha solicitado datos de supervivencia global a 2 años desde el inicio del ensayo<sup>3</sup>.
- La tasa de respuesta para la DAC fue sorprendentemente baja en este ensayo (5,5%), cuando la tasa de respuesta publicada en guías de tratamiento del melanoma es del 20% para DAC. Esta baja tasa podría explicarse en parte por el elevado porcentaje de pacientes que no tomaron DAC. Otra posible explicación puede ser que los tumores con mutación BRAF V600E sean más agresivos.

### SEGURIDAD<sup>4,5</sup>

El perfil de seguridad de VEM se basa en datos de 468 pacientes con melanoma metastático o no resecable incluidos en dos ensayos clínicos, uno de fase II y otro de fase III.

Las reacciones adversas más comunes (RAM) (> 30%) notificadas con VEM incluyen artralgia, fatiga, rash, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito. Se notificó de manera muy frecuente (24%) carcinoma de células escamosas (CCEc) que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local.

Un 38% de los pacientes con VEM tuvieron que suspender el tratamiento o reducir la dosis por RAM comparado con un 16% de los pacientes tratados con DAC<sup>6</sup>.

Tabla de RAMs notificadas en pacientes tratados con VEM en los ensayos fase II o fase III<sup>4,5</sup>

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones		Foliculitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (inc. quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas de la piel, queratosis seborreica, papiloma cutáneo	Carcinoma de células basales	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, disgeusia	Parálisis del séptimo par craneal	Neuropatía periférica
Trastornos oculares		Uveítis	Oclusión venosa retiniana
Trastornos vasculares			Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, rash, rash maculopapular, rash papular, prurito, hiperqueratosis, eritema, alopecia, sequedad cutánea, quemadura solar	Síndrome de Eritrodisestesia palmoplantar, Eritema nudoso, queratosis pilar	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, edema periférico, astenia		
Exploraciones complementarias – alteración de enzimas hepáticas de grado 3 o 4.	Aumento de las GGT	Aumento de la ALT , aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, disminución de peso	Aumento de AST

En los dos grupos de tratamiento la mayoría de las RAM fueron de intensidad leve (grado 1): 94% para VEM y 78% para DAC o moderada (grado 2): 78% para VEM y 51% para DAC. Las RAM de grado 3 o mayor fueron más frecuentes para VEM (50%) que para DAC (30%). Las RAM de grado  $\geq 3$  más frecuentes para VEM fueron el CCEc de la piel (11%) y rash (8%); para DAC fue la neutropenia (9%).

### Reacciones adversas más significativas de VEM

- CCEc en un 20% de los pacientes que aparece hacia las 7-8 semanas del inicio de tratamiento y se repite en un tercio de los pacientes. Se trataron con una simple extirpación quirúrgica y los pacientes en general continuaron con VEM y no hubo necesidad de modificar las dosis.
- Nuevos melanomas primarios: se controlaron mediante extirpación quirúrgica y continuaron con VEM.
- Reacciones de hipersensibilidad y dermatológicas: se han notificado casos graves incluidos un caso de síndrome de Stevens-Johnson, así como rash generalizado, eritema e hipotensión. El rash obligó a disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento en el 22% de pacientes con VEM.
- Reacciones de fotosensibilidad: se comunicaron en el 37% de pacientes con VEM y 4% con DAC.
- Prolongación del intervalo QT: El análisis de los datos centralizados del electrocardiograma de un sub-estudio QT, abierto, no controlado, fase II con 132 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces al día de VEM (NP22657) mostraron una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición.

En el EC fase III, 94 de los 336 pacientes (28%) eran >65 años; éstos pueden ser más susceptibles de experimentar RAM, incluyendo CCEc, disminución del apetito y alteraciones cardíacas. Debido a la corta duración del tratamiento (mediana de 4 meses), faltan datos de seguridad a largo plazo<sup>5</sup>.

### Sobredosis <sup>4</sup>

No existe un antídoto específico para tratar la sobredosis de VEM. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento **sintomático** apropiado. No se han observado casos de sobredosis con VEM en los ensayos clínicos. En caso de sospecha de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con VEM e iniciar los cuidados de soporte.

### Precauciones de empleo <sup>4</sup>

#### *Reacciones de hipersensibilidad y dermatológicas*

En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad o dermatológicas, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con VEM.

#### *Prolongación del intervalo QT*

En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición. La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. No se recomienda el tratamiento con VEM en pacientes con alteraciones no corregibles de los parámetros electrolíticos (incluyendo el magnesio), con síndrome de QT largo o que están tomando medicamentos, de los que se conoce que prolongan el intervalo QT.

Antes del tratamiento con VEM, después de un mes de tratamiento y tras la modificación de la dosis, se debe controlar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluyendo el magnesio) en todos los pacientes.

No se recomienda iniciar el tratamiento con VEM en pacientes con QTc>500 ms.

#### *Reacciones oftalmológicas*

Se han notificado reacciones oftalmológicas graves incluyendo uveítis, iritis y oclusión venosa retiniana. Se debe controlar rutinariamente a los pacientes para detectar reacciones oftalmológicas.

#### *Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEc)*

Se han notificado casos de CCEc (incluyendo los subtipos de queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con VEM.

Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación dermatológica antes de iniciar el tratamiento y que sean controlados durante el mismo con rutina. Se debe extirpar cualquier lesión cutánea sospechosa, enviar para su evaluación patológica y tratar de acuerdo al protocolo estándar local. El médico deberá examinar al paciente mensualmente y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del CCEc. En los pacientes que desarrollen CCEc se recomienda continuar con el tratamiento sin realizar ningún ajuste de dosis. La monitorización debe mantenerse durante los 6 meses posteriores a la interrupción de VEM o hasta que se inicie otro tratamiento antineoplásico.

#### *Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc)*

No se han notificado casos de CCEnc en los ensayos clínicos con VEM en melanoma. Los pacientes deben someterse a una revisión de cabeza y cuello, que consiste, en al menos una inspección visual de la mucosa oral y una palpación de los nódulos linfáticos antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses durante el mismo. Además, los pacientes deben someterse a un escáner de tórax (tomografía axial computarizada o TAC) antes y cada 6 meses durante el tratamiento.

#### *Nuevo melanoma maligno primario*

En los ensayos clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas malignos primarios. Estos casos fueron controlados mediante extirpación, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. Tal y como se ha indicado anteriormente para el carcinoma de células escamosas, se deberán controlar las lesiones cutáneas.

#### *Lesiones hepáticas*

Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con VEM.

Se deben controlar las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento y mensualmente durante el mismo, o según sea requerido clínicamente. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio pueden controlarse mediante la reducción de la dosis, la interrupción temporal del tratamiento o la interrupción permanente del mismo.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a metástasis hepática sin hiperbilirrubinemia deben controlarse según las recomendaciones generales. Solo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Estos pacientes podrían tener un aumento en su exposición por lo que podría estar justificado realizar un control estrecho, especialmente después de las primeras semanas del tratamiento ya que puede ocurrir una acumulación tras un periodo largo (varias semanas). Además, se recomienda controlar el ECG de forma rutinaria durante los tres primeros meses.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Solo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia renal grave por lo que estos pacientes deben utilizar VEM con precaución y deben ser controlados estrechamente.

#### *Fotosensibilidad*

Se ha notificado fotosensibilidad de moderada a grave en pacientes que recibieron VEM en los ensayos clínicos. Todos los pacientes deben ser informados de que deben evitar la exposición al sol durante el tratamiento con VEM. Asimismo, se les debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento deben llevar ropa protectora y utilizar un protector solar de amplio espectro.

En el caso de fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o superior, se recomienda modificar la dosis.

### **Interacción con otros medicamentos <sup>4</sup>**

#### *Efectos de VEM sobre otros medicamentos*

VEM puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4, incluyendo los anticonceptivos orales. Antes del tratamiento concomitante con VEM se deberá considerar realizar ajustes de dosis en aquellos medicamentos con estrecho margen terapéutico que se metabolicen predominantemente vía CYP1A2 o CYP3A4.

Cuando se utilice VEM de forma concomitante con warfarina se deberá tener precaución y considerar un mayor control del INR ya que en algunos pacientes se ha visto aumento en los niveles de warfarina.

Debido a la larga semivida de VEM, el efecto inhibitorio completo de VEM sobre un medicamento concomitante podría no ser observado antes de los ocho primeros días de tratamiento con VEM. Tras la finalización del tratamiento con VEM, puede ser necesario un periodo de lavado de 8 días para evitar interacciones con el tratamiento posterior.

In vitro VEM es un inhibidor del transportador (P-gp) y no se puede excluir que pueda aumentar los niveles plasmáticos de otros medicamentos transportados por P-gp aunque se desconoce la relevancia clínica.

#### *Efectos de otros medicamentos sobre VEM*

Estudios in vitro sugieren que el metabolismo vía CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de VEM. Parece ser que la excreción biliar es otra importante vía de eliminación. No existen datos clínicos disponibles que muestren la actividad de inducción o inhibición fuerte del CYP3A4 y/o de la actividad de las proteínas transportadoras sobre los niveles de VEM. VEM se debe utilizar con precaución en combinación con

inhibidores potentes del CYP3A4, de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras (ej., ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, atazanavir).

La administración concomitante de inductores potentes del P-gp, de la glucuronidación, y/o del CYP3A4 (ej. rifampicina, rifabutin, carbamazepina, fenitoina o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede dar lugar a niveles sub-óptimos de VEM y debería ser evitada.

Estudios in vitro han demostrado que VEM es un sustrato del transportador, P-gp. Se desconocen los efectos de los inductores e inhibidores del P-gp sobre los niveles de VEM. Los inhibidores de la P-gp (verapamilo, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, dronedarona, amiodarona, itraconazol, ranolazina) pueden potencialmente aumentar los niveles plasmáticos de VEM por lo que se recomienda utilizarlos con precaución.

La administración concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QT (amiodarona, amitriptilina, azitromicina, fluconazol, voriconazol, granisetron, haloperidol...) incrementa el riesgo de torsade de pointes por lo que se recomienda evitarlos o monitorizar estrechamente al paciente.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia <sup>4</sup>

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un periodo de al menos 6 meses después del mismo. VEM puede disminuir la eficacia de anticonceptivos hormonales.

**Embarazo:** No hay datos relacionados con el uso de VEM en mujeres embarazadas. No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de VEM en embriones/fetos de rata o conejos. En estudios en animales, se observó que VEM atraviesa la placenta. No se debe administrar VEM a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

**Lactancia:** Se desconoce si VEM se secreta en la leche materna.

**Fertilidad:** No se han realizado estudios específicos con VEM en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de dosis repetidas en ratas y perros, no se observaron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas <sup>4</sup>

No se han estudiado los efectos de VEM en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deberán ser conscientes de posibles fatigas o problemas oculares que podrían ser una razón para no conducir.

#### COSTE DEL TRATAMIENTO

<b>COSTE TRATAMIENTO/CICLO. COSTE TRATAMIENTO COMPLETO. CEI</b>		
Comparación con la terapia de referencia (dacarbacina) según datos EC BRIM-3.		
	<b>Vemurafenib</b> (ZELBORAF)	<b>Dacarbazina</b> (DACARBAZINA)
Presentación comercial	Comp. 240mg E/56	Vial 500 mg
Precio: PVL-7,5% + IVA 4%	€ 1.955,7/56 =34,9€/comp	7,24€
Posología (1,7m <sup>2</sup> , 70kg)	960mg/12h (8 comp/día)	1.000mg/m <sup>2</sup> /21 días (4 viales)
Coste ciclo de 3 semanas	34,9*8= 279€/día 279*21= 5.863€	28,96€
Nº de ciclos (mediana del EC BRIM-3)*	3,1 meses * 30 = 93 días	0,76 meses * 30/21= 2 ciclos
Coste tratamiento completo	279*93=25.947€	28,96*2=57,92€
Diferencia de costes	25.889€	
Eficacia: Supervivencia global	13,2 meses	9,6 meses
Diferencia de eficacia en SG	<b>3,6meses ( 0,3 años)</b>	
Coste eficacia incremental	<b>0,3*25.889= 86.297€/año de vida ganado</b>	
Eficacia: Supervivencia global (SG) (tasa a los 12 meses)	55%	43%
Diferencia de eficacia en tasa SG a los 12 meses	12% NNT= 8,3	
Coste eficacia incremental	<b>25.889*8.3= 214.879 €/paciente que sobrevive a los 12 meses</b>	

\* datos de EPAR, pag 67

## EVALUACIÓN POR OTRAS FUENTES U ORGANISMOS

**Scottish Medicines Consortium:** no recomiendan la utilización de VEM en el Sistema de Salud Escocés debido a que el análisis económico presentado por el laboratorio no es lo suficientemente robusto y además el coste del medicamento les parece excesivo para los beneficios en salud alcanzados. Coste por QALY 45.279-51.220 £.<sup>9</sup>

**La Revue Prescrire:** VEM podría tener un efecto favorable sobre la supervivencia global aunque difícil de cuantificar en aquellos pacientes con melanoma metastásico o no resecable. Los numerosos efectos adversos podrían comprometer la calidad de vida. Son necesarios más ensayos para conocer su lugar en la terapéutica.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

VEM es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva. Antes de comenzar el tratamiento con VEM, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor confirmado por el test de Cobas.

La EMA considera que existe evidencia satisfactoria de los beneficios de VEM respecto a DAC en la supervivencia global y SLP. Sin embargo, consideran que serían necesarios más datos para conocer la magnitud del efecto a largo plazo de VEM sobre la supervivencia global. En el ensayo clínico pivotal, se observaron diferencias en la mediana de supervivencia a favor de VEM con respecto a DAC en diciembre de 2010: 13,2 versus 9,6 meses,  $p < 0.001$ . En octubre de 2011, la mediana de supervivencia fue de 13,2 meses para VEM vs 9,9 meses para DAC,  $p < 0.001$ . También hubo diferencias a los 6 meses en la mediana de la SLP de 5,3 vs 1,6 meses respectivamente; HR de progresión de tumor (IC95%): 0,26 (0,20-0,33),  $p < 0.0001$ . No hubo diferencias en la calidad de vida de los pacientes (escala FACT-M) entre dacarbazina y vemurafenib.

Por otra parte, en un análisis por subgrupos, se observó que el tratamiento con vemurafenib podría no aportar ninguna ventaja frente a la administración de dacarbazina en aquellos pacientes no tratados previamente con estadio de la enfermedad IIIC/M1A/M1B. Pese a todo, no es posible obtener conclusiones en este sentido, sobre todo dado el carácter exploratorio de estas hipótesis basadas en análisis de subgrupos.

Respecto a la evidencia existente según el tipo de mutación BRAF V600, la mayoría de los pacientes tenían mutación BRAF V600E, en los pacientes con mutación BRAF V600K (19 pacientes) se observaron beneficios similares, se desconoce el efecto de vemurafenib en otras mutaciones BRAF V600.

Las reacciones adversas más comunes (RAM > 30%) notificadas con VEM incluyen artralgia, fatiga, rash, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito. Se notificó de manera muy frecuente (24%) carcinoma de células escamosas (CCEc) que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local. Un 38% de los pacientes con VEM tuvieron que suspender el tratamiento o reducir la dosis por RAM comparado con un 16% de los pacientes tratados con DAC.

No existen ensayos comparativos respecto a ipilimumab, que en los ensayos clínicos demostró un aumento de la supervivencia global similar a vemurafenib. A diferencia de ipilimumab, vemurafenib tiene la indicación autorizada como primera línea de tratamiento.

Vemurafenib ha mostrado ser más eficaz que dacarbazina en el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva, con un incremento de la supervivencia global de 3-4 meses pero a un coste muy elevado, 86.297€/año de vida ganado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Jañez N. Melanoma. Disponible en: <http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/melanoma>
2. Heikal Y, Kester M, Savage S. Vemurafenib (PLX4032): An Orally Available Inhibitor of Mutated BRAF for the Treatment of Metastatic Melanoma. *Ann Pharmacother*. 2011;45:1399-405.
3. Vemurafenib (ZELBORAF®). Mélanome métastase: pas d'emballément. *Revue Prescrire*. 2012;32:414-6.
4. Ficha técnica de vemurafenib (ZELBORAF®). EMA 17/07/2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf)

5. Vemurafenib (ZELBORAF®). Scientific discussion EMA. Procedure No.: EMEA/H/C/002409. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002409/WC500124400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf)
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med. 2011;364:2507-16.
7. *Zelboraf. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/002409/WC500137805.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002409/WC500137805.pdf)*
8. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS ET AL. Survival in BRAF V600 Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. N Engl J Med. 2012;366:707-146.
9. Vemurafenib 240 film-coated tablet (ZELBORAF®). Scottish Medicines Consortium Nº 792/2012. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vermurafenib\\_Zelboraf\\_FINAL\\_August\\_2012\\_Amended\\_06.09.09\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vermurafenib_Zelboraf_FINAL_August_2012_Amended_06.09.09_for_website.pdf)

---

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

---

## MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M<sup>a</sup> José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M<sup>a</sup> Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porrás Arregui.
- M<sup>a</sup> Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Laura Basterretxea

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO INFORME DE EVALUACIÓN Nº 25 / NOVIEMBRE 2013

ISSN 2171-8946

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

---

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS (Ver definición de abreviaturas y variables que aparecen en la tabla en el APÉNDICE I)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)																																				
<p><b>EC BRIM-3</b></p> <p>Chapman PB et al (N Engl J Med 2011; 364: 2507-16).</p> <p>Período de realización: Enero 2010 - Octubre 2011.</p> <p>Financiado por Hoffmann-La Roche</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, abierto, controlado frente a control activo (DAC), multinacional, multicéntrico (104 centros de 12 países)</p> <p>Estudio pivotal</p> <p>Aleatorización 1:1 al grupo de VEM o DAC</p> <p>La aleatorización era estratificada en función de la zona geográfica; estado ECOG (0 vs 1) clasificación metastásica (IIIC, M1a, M1b, M1c), nivel de LDH (normal vs elevado)</p> <p>Estudio de superioridad.</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT.</p> <p><u>Objetivos:</u>                      Determinar si VEM prolonga la SG y/o la SLP comparado con DAC en pacientes no tratados previamente y que presentan melanoma metastásico con mutación positiva del gen BRAFV600E</p> <p>Otros objetivos eran evaluar la duración de la respuesta, el tiempo hasta respuesta y la tasa de respuesta confirmada.</p>	<p>Se realizó screening de 2.107 pacientes de los que 675 se aleatorizaron. 337 asignados al grupo VEM y 338 al grupo DAC. En 672 se evaluó la SG.</p> <p>Edad: 17-86 años (media: 54 años). 68% ECOG=0. 65,3% clasificación M1c; 58% LDH elevado y 99% raza caucásica</p> <p>Las características demográficas en los grupos estaban bien balanceadas.</p> <p>20 pacientes no tenían mutación BRAFV600E (19 V600K y 1 V600D)</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>                      Melanoma metastático no tratado previamente, no resecable en estadio IIIC o IV. Test positivo mutación del gen BRAFV600E. Edad ≥ 18 años; expectativa de vida ≥ 3 meses; ECOG= 0-1; función renal, hepática y hematológica adecuada en los 28 días previos a la primera dosis.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>                      Cáncer previo en los 5 últimos años (salvo carcinoma de piel basal o de células escamosas o carcinoma de cervix); metástasis en SNC (salvo si tratadas definitivamente en los 3 meses previos, sin progresión y no requieren glucocorticoides); recibir tratamiento concomitante con cualquier otra terapia anticancerosa no permitida. QTc&gt;450 msec basalmente IAM, HTA no controlada, ICC, arritmias...en 6 meses previos; infección activa; trasplante previo; VIH positivo; VHB o VHC activa.</p>	<p>• VEM (n = 337) 960 mg (4 caps de 240 mg) oral dos veces al día sin interrupción</p> <p>• DAC (n = 338) 1000 mg/m2 en infusión iv de 60 min cada 3 semanas</p> <p>Duración tto: hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o retirada del consentimiento</p> <p>Tto concomitante: se permitían antieméticos, y factores estimulantes del crecimiento de colonias de granulocitos de acuerdo a los estándares de cada centro.</p> <p>Reducción de dosis si efectos tóxicos grado 2 intolerables para el paciente o grados 3-4. VEM: se suspendía hasta resolución de efectos o grado 1 y reiniciaba con 720 mg/12h (480 mg/12h si grado 4 o si efecto tóxico recurrente; si con esta dosis no mejoraba o recurría, se suspendía indefinidamente) DAC: suspendida si grado 3-4. Reiniciada si en una semana recuperaba grado 1 (dosis plena) o grado 2 (si 75% de dosis) o al 75% de la dosis para neutropenia febril grado 4. Se permitía segunda reducción dosis.</p> <p><u>Seguimiento:</u> Examen basal y cada 3 semanas de los pacientes (TAC, ECG, etc.). Evaluación de la situación del tumor basal, en semanas 6 y 12 y después cada 9 semanas. Respuesta al tumor evaluada según criterios RECIST versión 1.1</p> <p>Los efectos adversos se monitorizaban de forma continua y hasta 28 días después de tomar la última dosis de fármaco del estudio, o resolución-estabilización de cualquier evento.</p> <p>La mediana de seguimiento hasta el análisis provisional-intermedio fue de 3,8 meses para los pacientes del grupo VEM y 2,3 meses para los del grupo DAC</p> <p><u>Pérdidas:</u> en el grupo VEM 336 recibieron tratamiento frente a 289 en grupo DAC (48 no se trataron: 28 negaron el consentimiento, 17 rehusaron tratarse etc.) Hasta el momento del análisis provisional (Diciembre 2010) 113 suspendieron el tto en el grupo VEM (86 por progresión, 12 por RAM...) y 206 en el grupo DAC (167 por progresión, 8 por RAM...)</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>• Supervivencia global (SG) en meses (mediana) datos a 30 de Diciembre 2010</p> <p>• SG en meses (mediana) datos a octubre 2011 (permitido cruce de pacientes de DAC a VEM. 24% de los que iniciaron con DAC)</p> <p>• Tasa de SG a los 6 meses (diciembre 2010)</p> <p>• Tasa de SG a 12 meses (octubre 2011))</p> <p>• Supervivencia libre de progresión (SLP) en meses: evaluada en 549 pacientes (VEM n=275; DAC n=274) (diciembre 2010)</p> <p><u>Variables secundarias</u></p> <p>• Tasa de respuesta al tumor (completa o parcial) (439 pacientes evaluados: aleatorizados al menos 14 semanas antes de 30 Diciembre 2010)</p> <p>• Duración de la respuesta en meses (mediana)</p> <p>• Tiempo hasta respuesta (mediana en meses)</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>• %RAM que suponen modificación de dosis o suspensión del tto</p>	<p><b>(en negrita y cursiva aparecen los resultados que muestran una diferencia estadísticamente significativa)</b></p> <p>• <b>13,2 vs 9,6; HR (IC 95%): 0,37 (0,26 – 0,55) // p&lt;0.001</b></p> <p>• <b>13,2 vs 9,9; HR (IC 95%): 0,67 (0,54-0,84) // p= 0.0003</b></p> <p>• <b>84% (IC95% 78-89%) vs 64% (IC95% 56-73%)</b>  <b>RAR: 20%</b>  <b>NNT: 5</b></p> <p>• <b>55% (IC95% 49-61%) vs 43% (IC95% 36-49%)</b>  <b>RAR: 12%</b>  <b>NNT: 8,3</b></p> <p>• <b>5,3 vs 1,6; HR (IC95%): 0,26 (0,20-0,33) // p&lt;0.0001</b></p> <p>• <b>48,4% (106 de 219) (IC95% 42-55%) vs 5,5% (12 de 220) (IC95% 3-9%)</b>  <b>RAR: 42,9%; IC95% para la diferencia: 35-51% // p&lt;0.0001</b></p> <p>• <b>5,49 (IC95% 3,98-5,72) vs no alcanzado con DAC (IC95% 4,6- no alcanzado)</b></p> <p>• 1,45 vs 2,7                      • 38% (129 de 336) vs 16% (44 de 282)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>RAM (G&gt;2)</th> <th>VEM</th> <th>DAC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Artralgia</td> <td>21%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>18%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Fatiga</td> <td>13%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Carcinoma células escamosas-keratoacantomas</td> <td>20%</td> <td>&lt;1%</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>8%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>8%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Prurito</td> <td>7%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Hiperkeratosis</td> <td>6%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Diarrea</td> <td>5%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Vómitos</td> <td>4%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>&lt;1%</td> <td>10%</td> </tr> </tbody> </table>	RAM (G>2)	VEM	DAC	Artralgia	21%	1%	Rash	18%	0%	Fatiga	13%	14%	Carcinoma células escamosas-keratoacantomas	20%	<1%	Náuseas	8%	13%	Alopecia	8%	0%	Prurito	7%	0%	Hiperkeratosis	6%	0%	Diarrea	5%	2%	Vómitos	4%	6%	Neutropenia	<1%	10%
RAM (G>2)	VEM	DAC																																							
Artralgia	21%	1%																																							
Rash	18%	0%																																							
Fatiga	13%	14%																																							
Carcinoma células escamosas-keratoacantomas	20%	<1%																																							
Náuseas	8%	13%																																							
Alopecia	8%	0%																																							
Prurito	7%	0%																																							
Hiperkeratosis	6%	0%																																							
Diarrea	5%	2%																																							
Vómitos	4%	6%																																							
Neutropenia	<1%	10%																																							

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza (grupo estudio)																														
<p><b>EC NP22657</b></p> <p>Sosman JA et al (N Engl J Med 2012; 366: 707-14).</p> <p>Período de realización: octubre 2009- 1 julio 2011</p> <p>Financiado por Hoffmann-La Roche</p>	<p>EC fase II, abierto, un solo brazo (VEM), multinacional, multicéntrico (13 centros de 2 países)</p> <p>Estudio de soporte</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT</p> <p><b>Objetivos:</b>                      Determinar la tasa de respuesta al tumor (completa o parcial) de VEM en pacientes tratados previamente y que presentan melanoma metastásico con mutación positiva del gen BRAFV600E</p> <p>Otros objetivos eran evaluar la duración de la respuesta, la SLP y la SG</p>	<p>Se realizó screening de 344 pacientes de los que 328 se testaron para la mutación BRAFV600 y 184 (56%) dieron positiva a dicha mutación. 132 pacientes recibieron el fármaco a estudio.</p> <p>Edad: 51,5 años (81% &lt;65 años) 51% recibieron 1 terapia previa y 22% ≥ 3 terapias previas. El 95% no habían recibido Ipilimumab; 54% ECOG=1; 61% clasificación M1c; 49% LHD elevado</p> <p><b>Criterios de inclusión</b>                      Edad ≥ 18 años ; melanoma estadio IV probado histológicamente, progresión de la enfermedad al menos con un tratamiento sistémico previo (IL-2 o quimioterapia estándar); ECOG= 0-1; metástasis cerebral controlada al menos 3 meses después de completar terapia local; no haber presentado otros cánceres invasivos en los cinco años previos; función renal, hepática y hematológica adecuada.</p> <p><b>Criterios de exclusión</b>                      Cáncer previo en los 5 últimos años (salvo carcinoma de piel basal o de células escamosas o carcinoma de cervix); metástasis en SNC (salvo si tratadas definitivamente en los 3 meses previos, sin progresión y no requieren glucocorticoides); Historial de Meningitis carcinomatosa; tratamiento previo con inhibidores BRAF (sorafenib permitido) o MEK QTc&gt;450 msec basalmente, infección activa; tto con fármacos que prolongan el QT (terfenadina, quinidina, sotalol, haloperidol, risperidona.....) HTA no controlada, IAM, ICC, arritmias....en 6 meses previos; trasplante previo; VIH; VHB o VHC activa</p>	<p>• VEM (n = 132) 960 mg (4 caps de 240 mg) oral dos veces al día sin interrupción</p> <p>Duración tto: hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o retirada del consentimiento</p> <p>Reducción de dosis si efectos tóxicos grado 2 intolerables para el paciente o grados 3-4.                      VEM: se suspendía hasta resolución de efectos o grado 1 y reiniciaba con 720 mg/12h (480 mg/12h si grado 4 o si efecto tóxico recurrente; si con esta dosis no mejoraba o recurría, se suspendía indefinidamente)</p> <p>Un 45% de los pacientes precisó una reducción de dosis por alguna razón. Dosis media diaria recibida: 91%.</p> <p><b>Seguimiento:</b> Examen basal del tumor por RMN o TAC en los 28 días previos a recibir VEM. Evaluación de la situación del tumor basal y cada 6 semanas y en la visita final. Respuesta al tumor evaluada según criterios RECIST versión 1.1                      La respuesta al tumor era confirmada cuando progresaba o en un momento ya previsto, por un Comité Revisor Independiente (CRI) y ciego a la evaluación previa.</p> <p>La mediana de seguimiento hasta el corte de datos de eficacia fue de 12,9 meses y de 10,4 meses para los datos de seguridad.</p> <p><b>Pérdidas:</b> de los 344 pacientes en 143 no había mutación del BRAFV600. De los 184 pacientes con mutación BRAFV600 positiva, 52 no recibieron tratamiento. 23 por metástasis en SNC, 8 por no progresión de la enfermedad y/o no haber recibido terapia estándar previamente y 21 por otras causas.</p> <p>Mutación V600: de los 132 se confirmó por test molecular en 122 la mutación V600E y los otros 10 eran V600K</p>	<p><b>Variable principal</b></p> <p>•Tasa de respuesta al tumor (completa o parcial) por CRI</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <p>• Duración mediana (en meses) de la respuesta por CRI</p> <p>• SLP en meses evaluada por CRI (mediana)</p> <p>• SG en meses: evaluada por CRI (mediana)</p> <p>• % de SG evaluada por CRI</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>• %pacientes con RAM que suponen reducción de dosis</p> <p>• %pacientes con RAM que suponen interrupción de dosis</p> <p>• Pacientes que suspenden el tto por RAM</p>	<p>• <b>53% (IC95% 44-62%); RC:6%; RP:47%; Enfermedad estable: 23% y Progresión: 14%</b></p> <p>• <b>6,7 meses (IC95% 5,6-8,6)</b></p> <p>• <b>6,8 meses (IC95% 5,6-8,1)</b></p> <p>• <b>15,9 meses (IC95% 11,6-18,3)</b></p> <p>• <b>77% a seis meses (IC95% 70-85%) 58% a doce meses (IC95% 49-67%) 43% a dieciocho meses (IC95% 33-53%) estimada</b></p> <p>• 45% (59 de 132)</p> <p>• 64% (85 de 132)</p> <p>• 4</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>RAM</th> <th>G&gt;1</th> <th>G&gt;3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>98%</b></td> <td><b>64%</b></td> </tr> <tr> <td>Artralgia</td> <td>59%</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>52%</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Fotosensibilizad</td> <td>52%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Fatiga</td> <td>42%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Carcinoma células escamosas-keratoacantomas</td> <td>26%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Prurito</td> <td>29%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Náuseas</td> <td>23%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Elevación Ez hepáticas</td> <td>17%</td> <td>9%</td> </tr> </tbody> </table>	RAM	G>1	G>3	<b>Total</b>	<b>98%</b>	<b>64%</b>	Artralgia	59%	6%	Rash	52%	7%	Fotosensibilizad	52%	3%	Fatiga	42%	2%	Carcinoma células escamosas-keratoacantomas	26%	26%	Prurito	29%	2%	Náuseas	23%	2%	Elevación Ez hepáticas	17%	9%
RAM	G>1	G>3																																	
<b>Total</b>	<b>98%</b>	<b>64%</b>																																	
Artralgia	59%	6%																																	
Rash	52%	7%																																	
Fotosensibilizad	52%	3%																																	
Fatiga	42%	2%																																	
Carcinoma células escamosas-keratoacantomas	26%	26%																																	
Prurito	29%	2%																																	
Náuseas	23%	2%																																	
Elevación Ez hepáticas	17%	9%																																	

## Apéndice 1 Abreviaturas y Observaciones

En enero de 2011 el DSMB (Data Safety Monitoring Board) recomendó, considerando los datos provisionales obtenidos en diciembre de 2010 que se permitiese el cruce de los pacientes con DAC al grupo VEM.

VEM: Vemurafenib

DAC: Dacarbacina

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. =0 si paciente totalmente activo, capaz de realizar con normalidad las actividades de la vida diaria; =1 presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, pero desempeña normalmente sus actividades cotidianas y trabajos ligeros

LDH: lactato deshidrogenasa

SG: supervivencia global. Definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa

SLP: supervivencia libre de progresión. Definida como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa (lo que ocurriera antes)

Clasificación metastásica (American Joint Committee on Cancer Stage):

- IIC no resecable

- M1a: metástasis en piel, tejido subcutáneo, nódulos linfáticos con nivel del LDH normal

- M1b: metástasis en pulmón con nivel de LDH normal

- M1c: metástasis en cualquier otra víscera o sitio con nivel del LDH elevado

SNC: sistema nervioso central

RAM: reacción adversa al medicamento

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones diana y cualquier nódulo linfático patológico debería haberse reducido en su eje menor a <10 mm

Respuesta parcial: disminución de al menos un 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma basal de sus diámetros

IL-2: interleukina-2