

TAFINLAR 50 MG
TAFINLAR 75 MG

2023-PSB/GLC-1382-s
corr 05-feb-2024

Tafinlar®

Antineoplásico, inhibidor de proteína-cinasas.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

50 mg y 75 mg, cápsulas duras.

Cápsulas duras de 50 mg

Cápsulas opacas de tamaño 2 compuestas de un cuerpo rojo oscuro y una tapa de color rojo oscuro, que contienen un sólido de color entre blanco y ligeramente pigmentado. Cubiertas capsulares impresas con «GS TEW» y «50 mg».

Cápsulas duras de 75 mg

Cápsulas opacas de tamaño 1 compuestas de un cuerpo rosa oscuro y una tapa de color rosa oscuro, que contienen un sólido entre blanco y ligeramente pigmentado. Cubiertas capsulares impresas con «GS LHF» y «75 mg».

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Sustancia activa

Cápsulas duras de 50 mg

Cada cápsula dura contiene mesilato de dabrafenib micronizado en cantidad equivalente a 50 mg de dabrafenib base libre.

Cápsulas duras de 75 mg

Cada cápsula dura contiene mesilato de dabrafenib micronizado en cantidad equivalente a 75 mg de dabrafenib base libre.

Excipientes

Cápsula dura: celulosa microcristalina, estearato de magnesio (de origen vegetal), dióxido de silicio coloidal (sílice coloidal anhidra).

Composición de la cubierta: óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, hipromelosa.

Inscripción: óxido de hierro negro, goma laca, alcohol *n*-butílico, alcohol isopropílico, propilenglicol, hidróxido de amonio.

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre países.

INDICACIONES

Melanoma irresecable o metastásico

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600

Dabrafenib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 ECOG 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después de la resección completa.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Tafinlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

La eficacia y la seguridad de Tafinlar no se han establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o *wild-type*) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Tafinlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal.

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con trametinib, es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib.

La dosis recomendada de Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre una dosis y la siguiente. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando se administran Tafinlar y trametinib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafinlar.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafinlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe continuar hasta que el paciente no obtenga beneficio clínico del tratamiento o cuando desarrolle una toxicidad intolerable. Para el tratamiento adyuvante de melanoma, los pacientes deben ser tratados durante un periodo de 12 meses a no ser que se produzca una recurrencia de la enfermedad o toxicidad intolerable.

Ajustes de la dosis

Tafinlar en monoterapia y en combinación con Mekinist

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Para consultar las recomendaciones sobre el manejo de la pirexia, véase el apartado siguiente.

En la Tabla 1 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 50 mg dos veces al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar

Nivel de dosis	Dosis de Tafinlar
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 2. Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafinlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Tafinlar (excluida la pirexia)

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

**Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).*

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Tafinlar cuando se utiliza en monoterapia y con Tafinlar y Mekinist cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol/acetaminofeno. Se debe evaluar a los pacientes para detectar

signos y síntomas de infección (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se debe reiniciar el tratamiento con Tafinlar, o con Tafinlar y Mekinist cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes. Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Tafinlar se utiliza en combinación con Mekinist, hay que reducir la dosis de ambos tratamientos o interrumpirlos o suspenderlos definitivamente al mismo tiempo, salvo en el caso de uveítis mencionado a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Tafinlar:

Actuación en caso de uveítis: No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tafinlar hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tafinlar reduciendo un nivel la dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en sujetos con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafinlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tafinlar en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en la supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pirexia (fiebre)

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación entre los estudios realizados en 1810 pacientes tratados con el tratamiento combinado demostró una reducción de la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de Tafinlar y Mekinist, en comparación con la interrupción de Tafinlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Tafinlar como Mekinist si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y, en caso de recidiva, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante resección dermatológica y el tratamiento con Tafinlar se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si aparecen nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasias malignas no cutáneas

En experimentos *in vitro* se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o

recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo.

Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafinlar, la incidencia de pancreatitis aguda fue del 1%. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

Alteraciones visuales

El tratamiento con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se ha asociado a la aparición de uveítis, iridociclitis e iritis. Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

No se requiere de un ajuste de dosis siempre y cuando las terapias locales efectivas puedan controlar la inflamación ocular. Si la uveitis no responde a la terapia local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular, posterior a esto se debe reiniciar dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No se requiere un ajuste de dosis de trametinib cuando se administra en combinación con dabrafenib tras un diagnóstico de uveitis.

Distrofias del epitelio pigmentario de la retina y oclusión de la vena retiniana pueden ocurrir cuando se administra dabrafenib en combinación con trametinib. Por favor referirse a la sección de precauciones y advertencias de trametinib. No se requiere un ajuste de dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib tras un diagnóstico de distrofias del epitelio pigmentario de la retina u oclusión de la vena retiniana.

Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con

Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/ disfunción ventricular izquierda

Se ha informado que dabrafenib en combinación con trametinib disminuye la FEVI. No es necesario ajustar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Insuficiencia renal

Se ha identificado insuficiencia renal en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib solo y en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Los casos observados generalmente se asociaron con pirexia y deshidratación y respondieron bien a una interrupción del tratamiento y al tratamiento sintomático. Se ha notificado nefritis granulomatosa. Los niveles de creatinina sérica de los pacientes deben controlarse regularmente durante el tratamiento. Si aumenta la creatinina, puede ser necesario suspender el tratamiento con dabrafenib dependiendo del cuadro clínico. Dabrafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (definida por creatinina > 1.5 veces el valor normal); por lo tanto, se recomienda precaución en este contexto.

Efectos secundarios del hígado

Se han notificado reacciones hepáticas en estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Se recomienda controlar la función hepática de los pacientes que reciben dabrafenib en combinación con trametinib cada 4 semanas durante 6 meses después de comenzar el tratamiento con trametinib. La monitorización del hígado puede continuarse si está clínicamente indicado. Consulte el inserto de trametinib para obtener información adicional.

Hipertensión arterial

Se han notificado aumentos de la presión arterial asociados con dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con o sin antecedentes de hipertensión.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonía

Se ha informado enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar intersticial en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. Si se usa dabrafenib en combinación con autrametinib, el tratamiento con dabrafenib se puede continuar con la misma dosis. - Rabdomiólisis: Se ha notificado rabdomiólisis en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib.

Erupción cutánea

Se ha observado erupción en aproximadamente el 24% de los pacientes en ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib. En la mayoría de los casos, las erupciones fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron reducción de la dosis o interrupción del tratamiento.

Desórdenes gastrointestinales

Se han notificado casos de colitis y perforación gastrointestinal, incluido un desenlace fatal, en pacientes que toman dabrafenib en combinación con trametinib.

Tromboembolia venosa

Cuando Tafinlar se usa en combinación con Mekinist, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV.

Reacciones adversas cutáneas

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Tafinlar en combinación con Mekinist se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Tafinlar y Mekinist.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Desde la comercialización del producto, se ha observado LHH en pacientes tratados con Tafinlar en combinación con Mekinist. Si se sospecha LHH, debe interrumpirse el tratamiento. Si se confirma LHH, se debe suspender el tratamiento e iniciar el manejo pertinente de la LHH.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con Mekinist se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral, en algunas ocasiones con desenlace mortal. Entre los factores de riesgo del SLT se encuentran los tumores de crecimiento rápido, una masa tumoral elevada, la disfunción renal y la deshidratación. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo de SLT, se considerará la posibilidad de aplicar medidas profilácticas (como hidratación intravenosa y tratamiento de las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento) y se instaurará tratamiento según esté clínicamente indicado.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], BRF113710 [BREAK-2],

BRF113220 y BRF112680) que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) observados durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos eventos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel, incluido el CCE de la piel, el CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Apetito disminuido	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Fotosensibilidad ¹⁾	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente
¹⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N = 350).

Tabla 4 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y Mekinist

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel, que abarca: CCE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. ²⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.		

Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de Tafinlar con Mekinist en el melanoma irresecable o metastásico (véase también el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar en combinación con Mekinist

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Tafinlar en combinación con Mekinist frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

En el grupo que recibió 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BR115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 5 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist frente al placebo

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Insuficiencia renal	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente
¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis». ²⁾ «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia». ³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión». ⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo». ⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano». ⁶⁾ «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina». ⁷⁾ «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos. ⁸⁾ «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva». ⁹⁾ «Tos» también incluye «tos productiva». ¹⁰⁾ «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen». ¹¹⁾ «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa». ¹²⁾ «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia». ¹³⁾ «Eritema» también incluye «eritema generalizado». ¹⁴⁾ «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital». ¹⁵⁾ «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético». ¹⁶⁾ «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética». ¹⁷⁾ «Pirexia» también incluye «hiperpirexia». ¹⁸⁾ «Fatiga» también incluye «astenia» y «malestar general». ¹⁹⁾ «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica». ²⁰⁾ «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». ²¹⁾ «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y de los ensayos clínicos combinados

Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante el uso posterior a la comercialización de Tafinlar en combinación con Mekinist, incluidas las comunicaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 6 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones

Reacción adversa	Tafinlar en combinación con Mekinist – Categoría de frecuencia	Tafinlar en monoterapia – Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario		
Sarcoidosis	Infrecuente	
Linfohistiocitosis hemofagocítica	De frecuencia desconocida	
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		
<u>Síndrome de lisis tumoral</u>	<u>De frecuencia desconocida</u>	=
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		
<u>Neuropatía periférica</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Frecuente</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>		
<u>Bloqueo auriculoventricular¹</u>	<u>Frecuente</u>	=
<u>Bloqueo de rama²</u>	<u>Infrecuente</u>	=
<u>Trastornos vasculares</u>		
Tromboembolia venosa ³	Frecuente	
1) «Bloqueo auriculoventricular» incluye bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo auriculoventricular de segundo grado y bloqueo auriculoventricular completo. 2) «Bloqueo de rama», bloqueo de rama derecha y bloqueo de rama izquierda. 3) «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.		

INTERACCIONES

Efectos de otros fármacos sobre Tafinlar:

Los estudios *in vitro* indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la C_{máx} (33%) y el AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4); asimismo, el AUC del hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en el AUC del carboxidabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de la CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) del AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la

concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron un descenso en la $C_{\text{máx}}$ (27%) y el AUC (34%) tras dosis múltiples de dabrafenib con la coadministración con rifampicina (inductor de la CYP3A4 y la CYP2C8). No se observaron cambios relevantes en el AUC para el hidroxidabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxidabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetildabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes de la CYP2C8 o la CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar otros fármacos distintos durante el tratamiento con Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de la CYP2C8 o la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico [hierba de san Juan]) conjuntamente con Tafinlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol (un fármaco elevador del pH) una vez al día provocó un aumento del 3% en el AUC del dabrafenib y un descenso del 12% en su $C_{\text{máx}}$. Estos cambios en el AUC y la $C_{\text{máx}}$ del dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se prevé que los medicamentos que alteran el pH gastroduodenal (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad del dabrafenib.

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por la CYP3A4 y la CYP2C9 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética) y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (gp-P). En un estudio clínico en 16 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de la CYP3A4), la $C_{\text{máx}}$ y el AUC disminuyeron un 47% y un 65%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó el AUC de la S-warfarina (sustrato de la CYP2C9) y la R-warfarina (sustrato de la CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la $C_{\text{máx}}$ (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de Tafinlar con medicamentos afectados por la inducción de la CYP3A4 o la CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR), la warfarina o la dexametasona, puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos fuera necesaria, se debe vigilar a los pacientes por si disminuyera la eficacia o plantearse la posibilidad de sustituir estos medicamentos. El dabrafenib inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). Tras la administración simultánea de una única dosis de rosuvastatina (un sustrato del OATP1B1 y el OATP1B3) con dosis repetidas de 150 mg de Tafinlar dos veces al día en 16 pacientes, se observó una variación mínima del AUC (aumento del 7%) y un aumento de la $C_{\text{máx}}$ del 156%. Se recomienda vigilar la aparición de

reacciones adversas si Tafinlar se coadministra con fármacos que son sustratos del OATP1B1 o el OATP1B3 y tienen un estrecho margen terapéutico con respecto a concentraciones máximas elevadas.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con Mekinist:

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{\text{máx}}$ del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Tafinlar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de trametinib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al trametinib en monoterapia.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Tafinlar puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Tafinlar durante el embarazo. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), el dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras la exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones que eran la mitad de las alcanzadas en el ser humano con la administración de la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día, se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras la exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embriofetal, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/d durante la organogénesis. Con ≥ 20 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 0,5 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con 300 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el

desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos acerca del efecto de Tafinlar en el niño amamantado ni sobre el efecto de Tafinlar en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Tafinlar en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Tafinlar y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Tafinlar o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Mujeres

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Tafinlar es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Tafinlar y por lo menos hasta dos semanas después de haberlo terminado. Si Tafinlar se usa en combinación con Mekinist, se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear sexualmente activas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales o de cualquier otro anticonceptivo hormonal sistémico, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo (véase el apartado INTERACCIONES).

Varones

Los pacientes varones (incluidos los pacientes vasectomizados) con parejas sexuales que estén embarazadas, probablemente embarazadas o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con Tafinlar en monoterapia y por espacio de al menos 2 semanas tras finalizarlo. Si Tafinlar se usa en combinación con Mekinist, los pacientes varones deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

Esterilidad

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Debe informarse a los pacientes varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Dabrafenib tiene una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La condición clínica del paciente y el perfil de reacciones adversas de dabrafenib deben tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren juicio o habilidades motoras o cognitivas. consciente del riesgo potencial de fatiga y problemas oculares que pueden afectar estas actividades.

SOBREDOSIS

Hasta ahora ha habido muy pocos casos de sobredosis con Tafinlar. La dosis (diaria) máxima de Tafinlar administrada durante los ensayos clínicos fue de 600 mg (300 mg dos veces al día). No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Tafinlar. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. Si se sospecha una sobredosis, se debe interrumpir la administración de Tafinlar e iniciar un tratamiento sintomático. El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

Tafinlar en monoterapia – Melanoma

Tafinlar (dabrafenib) es un inhibidor selectivo y potente de las cinasas RAF, que compite por el sitio de unión del ATP, con valores de CI_{50} de 0,65, 0,5 y 1,84 nM para las enzimas BRAF V600E, BRAF V600K y BRAF V600D, respectivamente. Las variantes de aminoácido oncógenas en la valina en la posición 600 (V600) en BRAF conducen a la activación permanente (constitutiva) de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación de la proliferación de las células tumorales. Las mutaciones de BRAF se han identificado en cánceres específicos, entre ellos en aproximadamente el 50% de los casos de melanoma. La mutación de BRAF observada con mayor frecuencia, V600E, y la segunda más frecuente, V600K, constituyen el 95% de las mutaciones de BRAF detectadas en todos los pacientes con cáncer. También existen algunas sustituciones muy poco frecuentes como V600D, V600G y V600R. El dabrafenib también inhibe las enzimas BRAF y CRAF sin mutación (*wild-type*) con valores de CI_{50} de 3,2 y 5,0 nM, respectivamente, en los ensayos bioquímicos. El dabrafenib inhibe la proliferación de las líneas celulares de melanoma que contienen la mutación BRAF V600 *in vitro* y en modelos de xenoinjerto de melanoma *in vivo*.

Tafinlar en combinación con Mekinist – Melanoma

Mekinist (trametinib) es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la actividad cinásica y de la activación de las cinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares y activadas por mitógenos (MEK1 y MEK2). Las proteínas MEK son componentes de la vía de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). El dabrafenib y el trametinib inhiben dos cinasas de esta vía, la BRAF y la MEK, y la combinación de ambos fármacos produce una inhibición simultánea de la vía. La combinación de estos dos medicamentos tiene carácter sinérgico *in*

in vitro en líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600 y retrasa la aparición de resistencia *in vivo* en los xenoinjertos de melanoma portadores de la mutación BRAF V600.

Farmacodinámica

Se ha observado que el dabrafenib inhibe un biomarcador farmacodinámico posterior (ERK fosforilada) en líneas celulares de melanoma con la mutación BRAF V600, tanto *in vitro* como en modelos animales.

En pacientes con melanoma y mutación BRAF V600, la administración de dabrafenib inhibió la ERK fosforilada en el tumor, en comparación con el estado inicial.

Electrofisiología cardíaca

El posible efecto del dabrafenib sobre la prolongación del intervalo QT se evaluó en un estudio específico sobre ese aspecto en el que se administraron dosis múltiples. Se administró una dosis supratrapéutica de 300 mg de Tafinlar dos veces al día a 32 pacientes afectados por tumores con mutación BRAF V600. No se observaron efectos clínicamente relevantes del dabrafenib ni de sus metabolitos sobre el intervalo QTc.

Farmacocinética

Absorción

El dabrafenib se absorbe por vía oral, y la mediana del tiempo hasta alcanzar la $C_{\text{máx}}$ es de 2 horas tras la administración de una dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta del dabrafenib oral es del 95% (IC del 90%: 81; 110). La exposición al dabrafenib ($C_{\text{máx}}$ y AUC) se incrementó de forma proporcional a la dosis entre 12 y 300 mg tras la administración de una dosis única; sin embargo, este incremento fue inferior al proporcional a la dosis tras la administración de dosis múltiples dos veces al día. Se observó una disminución de la exposición con la administración de dosis múltiples, probablemente debido a la inducción de su propio metabolismo. La media del cociente de acumulación (AUC del día 18 / AUC del día 1) fue de 0,73. Tras la administración de 150 mg dos veces al día, la media geométrica de la $C_{\text{máx}}$, el $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ y la concentración previa a la dosis (C_{τ}) fueron de 1478 ng/ml, 4341 ng·h/ml y 26 ng/ml, respectivamente. La administración de dabrafenib con alimentos redujo su biodisponibilidad (la $C_{\text{máx}}$ y el AUC disminuyeron en un 51% y un 31%, respectivamente) y retrasó la absorción de la sustancia activa contenida en las cápsulas de Tafinlar en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

El dabrafenib se fija a las proteínas del plasma humano en un 99,7%. El volumen de distribución en estado de equilibrio tras la administración intravenosa de una microdosis es de 46 l.

Biotransformación y metabolismo

El dabrafenib es metabolizado principalmente por la CYP2C8 y la CYP3A4 para formar hidroxidabrafenib, que a su vez es oxidado por CYP3A4 para formar carboxidabrafenib. El carboxidabrafenib puede ser descarboxilado mediante un proceso no enzimático para formar desmetildabrafenib. El carboxidabrafenib se excreta en la bilis y la orina. El desmetildabrafenib también se puede formar en el intestino y ser reabsorbido. El desmetildabrafenib es metabolizado por la CYP3A4 dando lugar a metabolitos oxidativos. La vida media terminal del hidroxidabrafenib es análoga a la vida media del compuesto original (de 10 h), mientras que los metabolitos carboxilado y desmetilado presentan vidas medias más largas (21-22 h). Tras la administración de dosis múltiples, la media de los cocientes del AUC del metabolito respecto al del compuesto original fue de 0,9, 11 y 0,7 para el hidroxidabrafenib, el carboxidabrafenib y el desmetildabrafenib, respectivamente. Teniendo en cuenta la exposición, la dosis farmacéutica relativa y las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto el hidroxidabrafenib como el desmetildabrafenib contribuyan a la actividad clínica del dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad del carboxidabrafenib sea significativa.

Eliminación

La vida media terminal tras administrar una microdosis intravenosa es de 2,6 horas. La vida media terminal del dabrafenib es de 8 h debido a una fase terminal prolongada tras la administración oral. La depuración plasmática tras la administración intravenosa es de 12 l/h. Tras la administración oral, la principal ruta de eliminación es la excreción fecal, que permite recuperar el 71% de la dosis radioactiva, mientras que la radioactividad recuperada por excreción urinaria es del 23%.

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción farmacológica

Efectos de otros fármacos sobre el dabrafenib:

Según estudios *in vitro*, la CYP2C8 y la CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen en el metabolismo oxidativo del dabrafenib, mientras que el hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib son sustratos de la CYP3A4. Por consiguiente, los inhibidores o inductores de dichas enzimas pueden afectar potencialmente a la farmacocinética del dabrafenib o sus metabolitos (véase el apartado INTERACCIONES). *In vitro*, el dabrafenib es un sustrato de las proteínas humanas gp-P (glucoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia farmacológica en cáncer de mama). Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad oral y la eliminación del dabrafenib, y el riesgo de interacciones farmacológicas es mínimo.

Efectos del dabrafenib sobre otros medicamentos

En hepatocitos humanos, el dabrafenib dio lugar a incrementos —dependientes de la concentración— de los niveles de ARNm de la CYP2B6 y la CYP3A4, que llegaron a ser 32 veces superiores a los niveles de los controles. El dabrafenib y sus metabolitos (hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib) inhibieron los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3 humanos y los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3 humanos, y el dabrafenib y su metabolito desmetilado inhibieron el transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 *in vitro*. El riesgo de una interacción

farmacológica con respecto a OAT1, OAT3 y OCT2 es mínimo teniendo en cuenta la exposición clínica. Para OATP1B1 y OATP1B3, el riesgo de interacción farmacológica se evaluó en un estudio clínico (véase el apartado INTERACCIONES). El dabrafenib y el desmetildabrafenib han demostrado ser inhibidores moderados de la BCRP humana; no obstante, el riesgo de una interacción farmacológica es mínimo teniendo en cuenta la exposición clínica. No se ha demostrado que el dabrafenib ni ninguno de sus 3 metabolitos inhiban la gp-P *in vitro*.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de Tafinlar en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del dabrafenib. La edad superior a 75 años está asociada de forma significativa a mayores concentraciones plasmáticas de carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, con una exposición un 40% superior en los sujetos mayores de 75 años que en los menores de esa edad.

Sexo biológico y peso corporal

Según el análisis de farmacocinética poblacional, se determinó que el sexo biológico y el peso corporal influyen en la depuración del dabrafenib oral; el peso también afectó al volumen de distribución oral y a la depuración intercompartimental. Estas diferencias farmacocinéticas no se consideraron clínicamente relevantes.

Raza o etnia

El análisis farmacocinético poblacional no mostró diferencias significativas en la farmacocinética del dabrafenib entre los pacientes asiáticos y de raza blanca. No es necesario ajustar la dosis de dabrafenib en los pacientes asiáticos.

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de otras razas o grupos étnicos en la farmacocinética del dabrafenib.

Disfunción renal

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con disfunción renal leve (FG 60-89 ml/min/1,73 m²) y 30 pacientes con disfunción renal moderada (FG 30-59 ml/min/1,73 m²) que participaron en estudios clínicos. El efecto de la disfunción renal leve o moderada sobre la depuración del dabrafenib oral fue escaso (<6% en ambas categorías) y no fue clínicamente relevante. Además, la disfunción renal leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib ni desmetildabrafenib. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción renal severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción hepática

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 65 pacientes con disfunción hepática leve (según la clasificación del *National Cancer Institute* [NCI] estadounidense) que participaron en ensayos clínicos. La depuración del dabrafenib oral no fue significativamente distinta en esos pacientes que en los pacientes con función hepática normal (diferencia del 4%). La disfunción hepática leve tampoco tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de dabrafenib. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia

La eficacia y seguridad de Tafinlar en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 se evaluó en 3 estudios (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] y BRF113710 [BREAK-2]) que incluyeron a pacientes con mutaciones BRAF V600E o V600K.

Pacientes no tratados previamente

La eficacia y la seguridad de Tafinlar se evaluaron en un estudio de fase III aleatorizado sin enmascaramiento (BREAK-3) en el que se comparó Tafinlar con dacarbazina (DTIC) en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado (irresecable en estadio III) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E. La selección de pacientes incluyó un análisis centralizado de las mutaciones BRAF V600E mediante un ensayo de detección de mutaciones BRAF realizado en la muestra tumoral más reciente disponible.

En el ensayo participaron 250 pacientes, repartidos aleatoriamente en proporción 3:1 en dos grupos que recibieron respectivamente 150 mg de Tafinlar dos veces al día o 1000 mg/m² de dacarbazina intravenosa cada 3 semanas. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de Tafinlar en comparación con la de la dacarbazina con respecto a la supervivencia sin progresión (SSP) en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E. A los pacientes del grupo de la dacarbazina se les permitió cambiar al grupo de Tafinlar tras una confirmación radiológica independiente de progresión inicial de la enfermedad. Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El 60% de los pacientes eran varones y el 99,6%, de raza blanca; la mediana de edad fue de 52 años, siendo el 21% de los pacientes mayores de 65 años; el 98,4% tenía una puntuación de 0 o 1 en la escala funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); y el 97% presentaba enfermedad metastásica.

El análisis principal se basó en 118 eventos en el momento de la fecha de corte de los datos. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 7 y la Figura 1.

Tabla 7 Población por intención de tratar

Criterios de valoración / Evaluaciones	Dabrafenib N = 187	Dacarbazina N = 63
--	-----------------------	-----------------------

SSP		
Mediana, meses (IC del 95%)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) Valor de <i>p</i>	0,30 (0,18; 0,51) <i>p</i> < 0,0001	
SG ^a		
% a los 6 meses (IC del 95%)	87 (79,2; 91,9)	79 (59,7; 89,5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,61 (0,25; 1,48)	
RG ^b		
% (IC del 95%) ^c	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)
DR		
	<i>N</i> = 99	<i>N</i> = 12
Mediana, meses (IC del 95%)	5,6 (4,8; NA)	NA (5,0; NA)

IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; SSP: supervivencia sin progresión; SG: supervivencia global; RG: respuesta global; DR: duración de la respuesta.

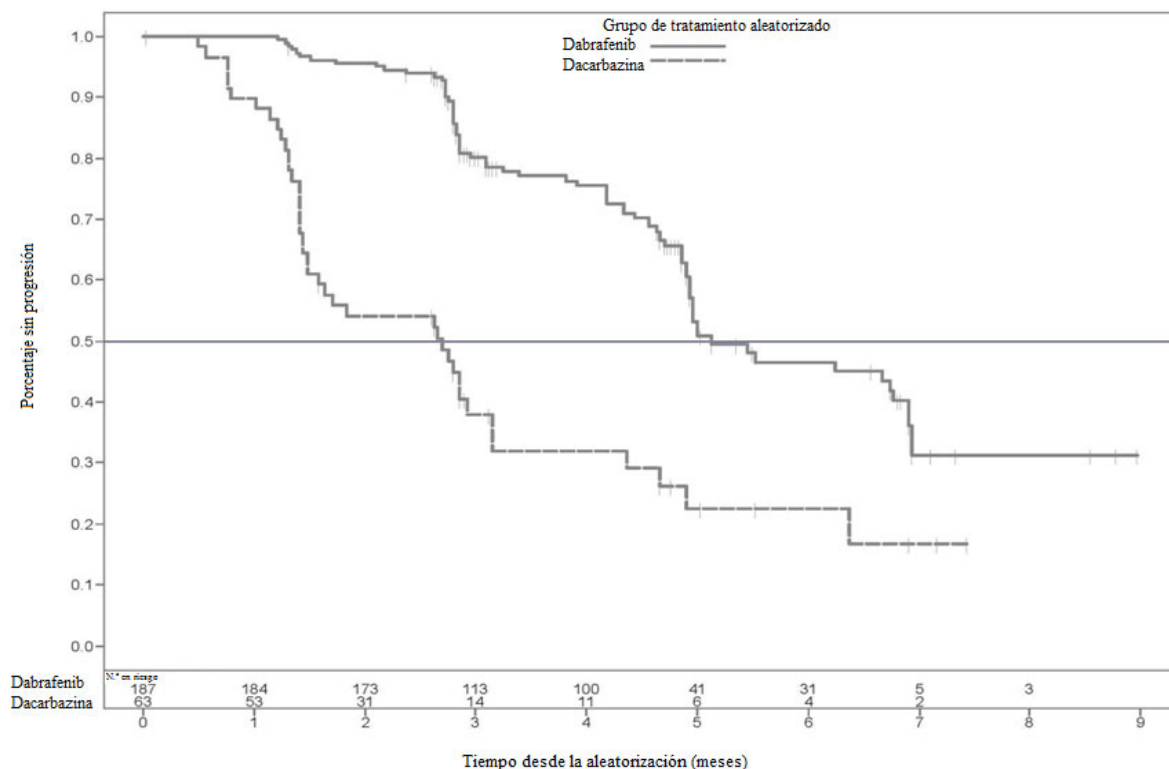
^a. Calculado a partir de las estimaciones de Kaplan-Meier a los 6 meses; con una mediana del tiempo de seguimiento de 4,9 meses (intervalo = de 0 a 9,9 meses) y 30 muertes, los datos de la supervivencia global aún no son definitivos y la mediana de la supervivencia global no se ha alcanzado en ninguno de los dos grupos. Los datos de los pacientes se resumen por tratamiento aleatorizado; los cálculos incluyen los datos de la fase de cambio al otro grupo de tratamiento en el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la dacarbazina y, por lo tanto, reflejan los posibles efectos beneficiosos de Tafinlar como tratamiento de segunda línea.

^b. Definido como respuesta completa + respuesta parcial.

^c. Respuesta confirmada.

Veintiocho pacientes (44%) asignados aleatoriamente al grupo de la dacarbazina se cambiaron al grupo de Tafinlar tras la verificación independiente de progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo de tratamiento con Tafinlar tras el cambio de grupo de tratamiento fue de 2,8 meses y la tasa de respuesta global (TRG) no confirmada, del 46%.

Figura 1 BREAK-3 - Curvas de Kaplan-Meier de la SSP evaluada por el investigador (población IDT)



Pacientes con metástasis cerebrales

El estudio multicéntrico de fase II BREAK-MB, con dos cohortes y sin enmascaramiento, estaba diseñado para evaluar la respuesta intracraneal con Tafinlar en pacientes afectados por melanoma con metástasis cerebrales histológicamente confirmado (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K. En la cohorte A se incluyeron los pacientes que no habían recibido ningún tratamiento local anterior para las metástasis cerebrales, y en la cohorte B los que sí habían recibido dichos tratamientos. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 Datos de la eficacia evaluada por el investigador correspondientes al estudio BREAK-MB

	Población de todos los pacientes tratados			
	BRAF V600E (criterio principal)		BRAF V600K	
Criterios de valoración / Evaluación	Cohorte A N = 74	Cohorte B N = 65	Cohorte A N = 15	Cohorte B N = 18
Tasa de respuesta global intracraneal, % (IC del 95%)^a				
	39% (28,0; 51,2) $p < 0,001^b$	31% (19,9; 43,4) $p < 0,001^b$	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)				
	N = 29 4,6 (2,8; NA)	N = 20 6,5 (4,6; 6,5)	N = 1 2,9 (NA; NA)	N = 4 3,8 (NA; NA)
RG, % (IC del 95%)^a				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
DR, mediana, meses (IC del 95%)				
	N = 28 5,1 (3,7; NA)	N = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NP	N = 5 3,1 (2,8; NA)
Supervivencia sin progresión, mediana, meses (IC del 95%)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Supervivencia global, mediana, meses (IC del 95%)				
Mediana, meses	7,6 (5,9; NA)	7,2 (5,9; NA)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NA)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; NP: no procede.; SG: supervivencia global; RG: respuesta global; DR: duración de la respuesta; SSP: supervivencia sin progresión.

a. Respuesta confirmada.

b. Este estudio fue diseñado para avalar o rechazar la hipótesis nula de una tasa de respuesta global intracraneal (TRGI) $\leq 10\%$ (basada en resultados históricos) a favor de la hipótesis alternativa de una TRGI $\geq 30\%$ en pacientes con mutación BRAF V600E.

Pacientes no tratados anteriormente o en los que había fracasado al menos un tratamiento sistémico previo

El estudio multicéntrico internacional de fase II BRF113710 (BREAK-2), con un único grupo y sin enmascaramiento, incorporó a 92 pacientes afectados por melanoma con metástasis cerebrales histológicamente confirmado (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K confirmada. De ellos, 15 no habían recibido tratamientos previos (quimioterapia, inmunoterapia o terapias dirigidas) contra la enfermedad metastásica, mientras que 77 sí habían recibido dichos tratamientos.

La tasa de respuesta confirmada evaluada por el investigador en la población principal para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600E ($N = 76$) fue del 59% (IC del 95%: 48,2; 70,3), con respuesta completa en un 7% de los casos. La mediana de la SSP fue de 6,3 meses (IC del 95%: 4,6; 7,7) y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,2 meses (IC del 95%: 3,9; no calculable). El tratamiento sistémico previo no pareció afectar significativamente a la respuesta. La tasa de respuesta confirmada evaluada por el investigador en una población secundaria para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600K ($N = 16$) fue del 13% (IC del 95%: 0,0; 28,7) y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,3 meses (IC del 95%: 3,7; 6,8). En la población de pacientes con mutación V600K no hubo ningún caso de respuesta completa.

Tafinlar en combinación con Mekinist:

La eficacia y seguridad de la dosis recomendada de Tafinlar (150 mg dos veces al día) en combinación con trametinib (2 mg una vez al día) para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 se evaluó en dos estudios pivotaes (fundamentales) de fase III.

MEK115306 (COMBI-d)

El estudio de fase III MEK115306 (COMBI-d), aleatorizado y con doble enmascaramiento, comparó la combinación de Tafinlar y trametinib con la administración de Tafinlar y placebo como tratamiento de primera línea en pacientes afectados por melanoma cutáneo irresecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador, siendo la supervivencia global (SG) uno de los criterios secundarios de valoración más importantes. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) ($N = 211$) o al grupo de Tafinlar en monoterapia (150 mg dos veces al día) ($N = 212$). Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El 53% de los pacientes eran varones, y la mediana de la edad era de 56 años. En la mayoría de los pacientes, la puntuación en la escala funcional del ECOG era de 0 (72%) y la enfermedad se encontraba en el estadio IV M1c (66%). La mayor parte de los pacientes (85%) presentaba la mutación BRAF V600E; el 15% restante, la mutación BRAF V600K.

La mediana de la SG y las tasas estimadas de supervivencia al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años se presentan en la Tabla 9. Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el dabrafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 7 meses mayor que en el del dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% para la combinación frente al 27% para el dabrafenib en monoterapia (Tabla 9 y Figura 2). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 2). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 40% (IC del 95%: 31,2; 48,4) en el grupo de tratamiento combinado frente al 33% (IC del 95%: 25,0; 41,0) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 8,4; 26,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 14% (IC del 95%: 6,8; 23,1) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

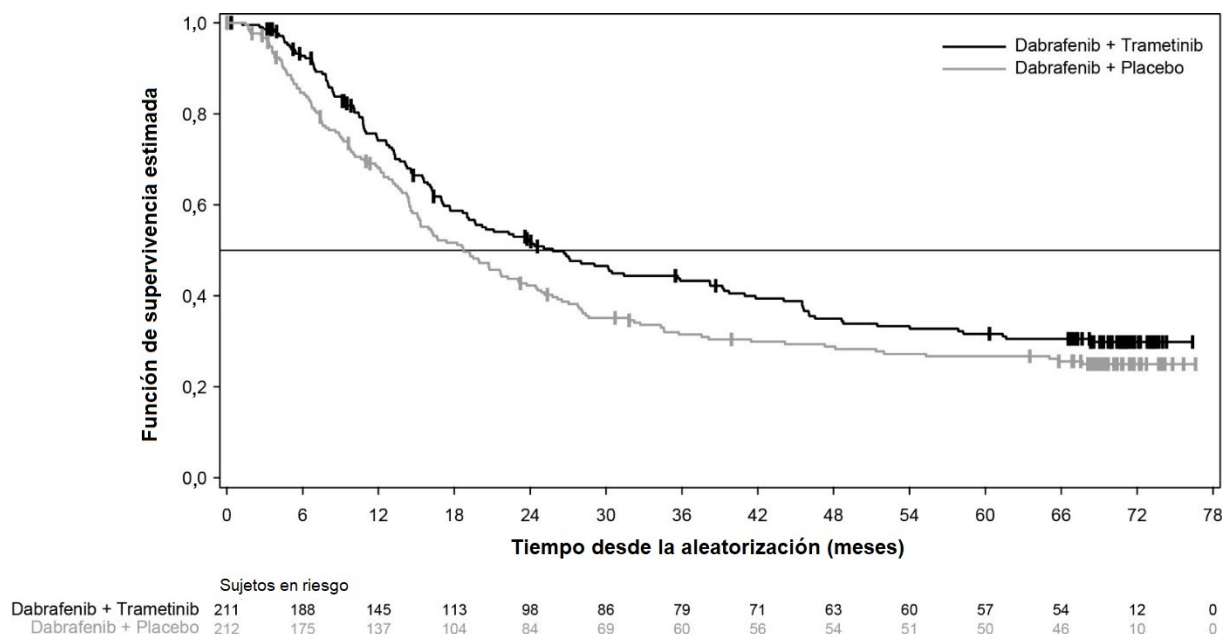
Tabla 9 Resultados de la SG para el estudio MEK115306 (COMBI-d)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	25,1 (19,2; NA)	18,7 (15,2; 23,7)	26,7 (19,0; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,75 (0,58; 0,96)		0,80 (0,63; 1,01)	
Valor de p	0,011		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)			Dabrafenib + placebo (n = 212)		
Al cabo de 1 año	74 (66,8; 79,0)			68 (60,8; 73,5)		
Al cabo de 2 años	52 (44,7; 58,6)			42 (35,4; 48,9)		
Al cabo de 3 años	43 (36,2; 50,1)			31 (25,1; 37,9)		
Al cabo de 4 años	35 (28,2; 41,8)			29 (22,7; 35,2)		
Al cabo de 5 años	32 (25,1; 38,3)			27 (20,7; 33,0)		

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.

NA = no alcanzada, NP = no procede.

Figura 2 COMBI-d: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia (Tabla 10).

Tabla 10 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK115306 (COMBI-d)

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafe nib + trametini b (n = 211)	Dabrafe nib + placebo (n = 212)	Dabrafen ib + trametini b (n = 211)	Dabrafe nib + placebo (n = 212)	Dabrafe nib + trametini b (n = 211)	Dabrafeni b + placebo (n = 212)	Dabrafe nib + trametini b (n = 211)	Dabrafe nib + placebo (n = 212)
SSP evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 ^f (79)	160 (76)	166 ^f (78)
Mediana, meses (IC del 95% ^a)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,0; 12,8)	7,6 (5,8; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Cociente de riesgos	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,71 (0,57; 0,88)		0,73 (0,59; 0,91)	

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafe nib + trametini b (n = 211)	Dabrafe nib + placebo (n = 212)	Dabrafen ib + trametini b (n = 211)	Dabrafe nib + placebo (n = 212)	Dabrafe nib + trametini b (n = 211)	Dabrafeni b + placebo (n = 212)	Dabrafe nib + trametin ib (n = 211)	Dabrafe nib + placebo (n = 212)
instantáneos (IC del 95%)								
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico)	0,035		<0,001		NP		NP	
Tasa de respuesta global ^b (%) IC del 95%	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	68 (61,5; 74,5)	55 (47,8; 61,5)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC ^c + RP ^c), % IC del 95% de la diferencia Valor de <i>p</i>	15 ^d 5,9; 24,5 0,0015		15 ^d 6,0; 24,5 0,0014 ^g		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)								
Mediana (IC del 95%)	9,2 ^e (7,4; NA)	10,2 ^e (7,5; NA)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,0 (9,3; 17,1)	10,6 (8,3; 12,9)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 26 de agosto de 2013; fecha tope para la inclusión de datos del análisis final: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.

a) Intervalo de confianza.

b) Tasa de respuesta global = respuesta completa + respuesta parcial.

c) RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

d) Diferencia en la TRG calculada a partir del resultado de la TRG sin redondear.

e) En el momento en que se elaboró la tabla, la mayoría (≥59%) de las respuestas evaluadas por el investigador aún se mantenían.

f) Se consideró que dos pacientes habían tenido una progresión de la enfermedad o habían fallecido en el análisis al cabo de 3 años, pero estuvieron durante un tiempo prolongado sin evaluación adecuada antes de los eventos, por lo que fueron objeto de censura estadística en el análisis al cabo de 5 años.

g) El análisis actualizado no fue pre-planificado y el valor de *p* no se ajustó por la realización de análisis múltiples.

NA = no alcanzada.

NP = no procede.

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III aleatorizado sin enmascaramiento, con dos grupos, que evaluó el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib en comparación con

vemurafenib en monoterapia en el melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; >límite superior de la normalidad [LSN] frente a $\leq$ LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 704 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) o al grupo de vemurafenib en monoterapia (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (> 96%) y varones (55%), con una mediana de edad de 55 años (24% mayores de 65 años). La mayor parte de los pacientes presentaba enfermedad en estadio IV M1c (61%). La mayoría tenía LDH $\leq$ LSN (67%), una puntuación de 0 en la escala de capacidad funcional del ECOG (70%) y enfermedad visceral (78%) al inicio. En total, el 54% de los pacientes presentaba menos de tres localizaciones tumorales al inicio. La mayoría de los pacientes (89%) tenía la mutación BRAF V600E.

Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el vemurafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el del vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para el vemurafenib en monoterapia (Tabla 11 y Figura 3). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 3). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC del 95%: 38,8; 52,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC del 95%: 22,5; 34,6) en el grupo del vemurafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 9,3; 23,3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC del 95%: 5,1; 17,4) en el grupo del vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

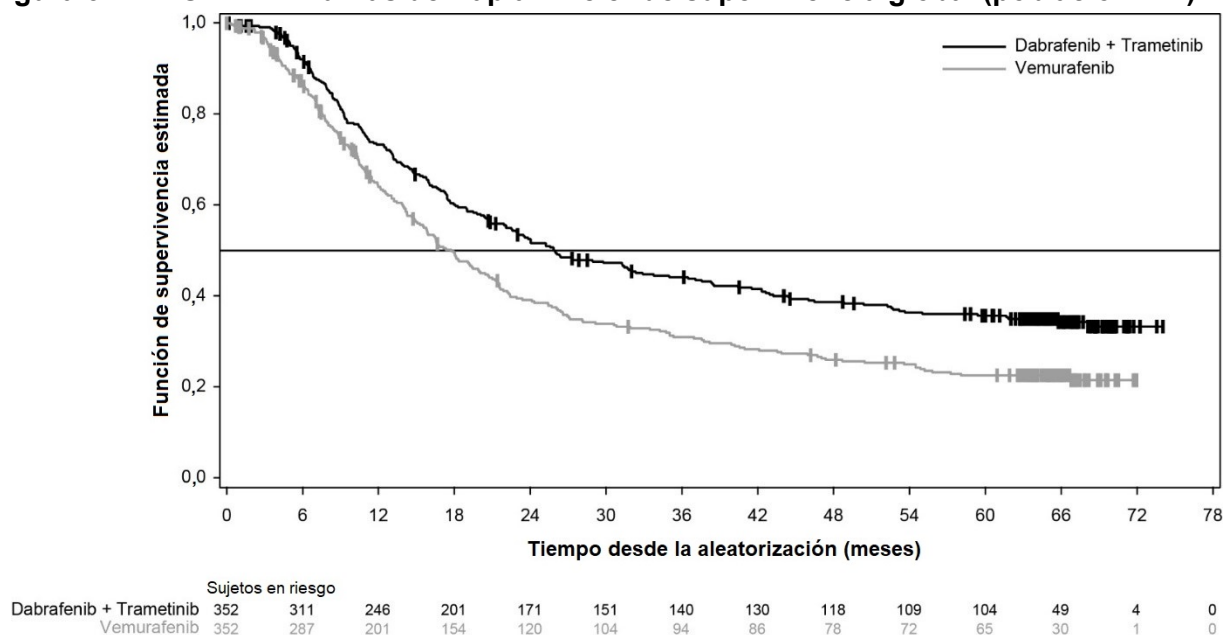
Tabla 11 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	NA (18,3; NA)	17,2 (16,4; NA)	26,1 (22,6; 35,1)	17,8 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC del 95%)	0,69 (0,53; 0,89)		0,68 (0,56; 0,83)		0,70 (0,58; 0,84)	
Valor de p	0,005		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)			
Al cabo de 1 año	72 (67; 77)		65 (59; 70)			
Al cabo de 2 años	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)			
Al cabo de 3 años	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)			
Al cabo de 4 años	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)			
Al cabo de 5 años	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)			

NA = no alcanzada, NP = no procede.

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal de la SG: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de julio de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.

Figura 3 COMBI-v: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia (Tabla 12).

Tabla 12 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK116513 (COMBI-v)

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
SSP evaluada por el investigador						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana, meses (IC del 95%)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (5,7; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46; 0,69)		0,61 (0,51; 0,73)		0,62 (0,52; 0,74)	
Valor de p	<0,001		NP		NP	
Tasa de respuesta global (%) IC del 95%	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (61,9; 71,9)	53 (47,8; 58,4)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC+RP), % IC del 95% de la diferencia	13 (5,7; 20,2)		NP		NP	
Valor de p	0,0005		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)						
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0; NA)	7,5 (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 17,7)	7,9 (7,4; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.

SSP: supervivencia sin progresión; NA: no alcanzada.

Estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB). Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

La eficacia y la seguridad de la combinación de Tafinlar con Mekinist en pacientes con melanoma portador de una mutación en BRAF que había metastatizado en el cerebro se estudiaron en un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y no aleatorizado (estudio COMBI-MB).

Se incluyó a un total de 125 pacientes en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que no habían recibido previamente un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte B: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte C: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/K/R y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente, o no, un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte D: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/E/K/R y metástasis cerebrales sintomáticas que habían recibido previamente, o no, un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0, 1 o 2 en la escala del ECOG.

El criterio de valoración principal del estudio fue la respuesta intracraneal en la cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes que presentaban una respuesta intracraneal confirmada y evaluada por el investigador usando la versión 1.1 de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, la TRG, la SSP y la SG. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13 COMBI-MB – Datos de eficacia evaluada por el investigador

Criterios de valoración / Evaluación	Población de todos los pacientes tratados			
	Cohorte A N = 76	Cohorte B N = 16	Cohorte C N = 16	Cohorte D N = 17
Tasa de respuesta intracraneal, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Tasa de respuesta global, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Supervivencia sin progresión, mediana, meses (IC del 95%)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)

Supervivencia global, mediana, meses (IC del 95%)				
Mediana, meses	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NN)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

IC = Intervalo de confianza.
NN = No notificado.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib (150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inclusión en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con antecedentes de neoplasia maligna podían ser elegibles si habían transcurrido por lo menos 5 años libres de enfermedad. Los pacientes que tenían neoplasias malignas con mutaciones de RAS activadoras confirmadas no fueron elegibles. Los pacientes fueron estratificados según el estado de la mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por subestadio del estadio III, indicativos de diferentes grados de afectación ganglionar y tamaño del tumor primario y ulceración). El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin recurrencia (SSR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. Cada 3 meses se realizó una evaluación radiológica del tumor durante los primeros dos años, y posteriormente cada 6 meses, hasta la presentación de la primera recurrencia. Los criterios de valoración secundarios incluyen la supervivencia global (SG; criterio de valoración secundario principal) y la supervivencia sin metástasis a distancia (SSMD).

Un total de 870 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a los grupos de tratamiento combinado ($n = 438$) y de placebo ($n = 432$). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (99%) y varones (55%), con una mediana de edad de 51 años (18% mayores de 65 años). El estudio incluyó pacientes con todos los subestadios del estadio III de la enfermedad antes de la resección; el 18% de estos pacientes tenía afectación ganglionar identificable solamente por microscopía y no presentaban ulceración del tumor primario. La mayoría de los pacientes (91%) tenía la mutación BRAF V600E. La mediana de la duración del seguimiento (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el último contacto o fallecimiento) fue de 2,83 años en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib y de 2,75 años en el grupo de placebo.

Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la Figura 4 y en la Tabla 14. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo

de 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos = 0,47, IC del 95%: 0,39; 0,58, $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Los resultados fueron concordantes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de la SSR fue de 16,6 meses para el grupo de placebo, y no se ha alcanzado todavía en el grupo de tratamiento combinado.

Figura 4 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recurrencia (población IDT)

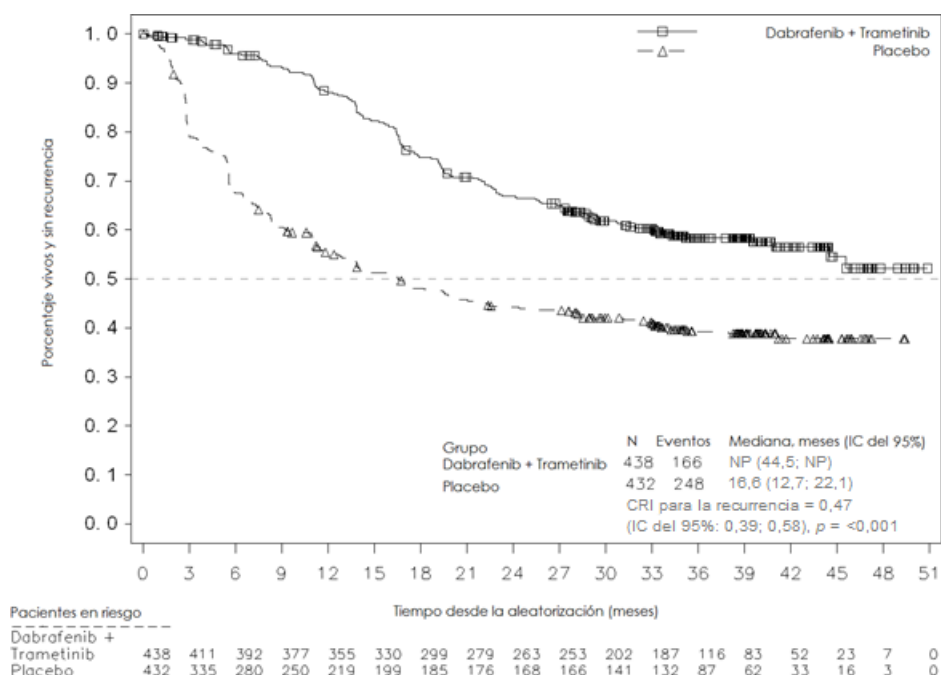


Tabla 14 COMBI-AD - Resultados de la supervivencia sin recurrencia

	Dabrafenib + trametinib	Placebo
Parámetro de SSR	N = 438	N = 432
Número de eventos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recurrencia con metástasis a distancia	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16,6
(IC del 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Cociente de riesgos instantáneos ^[1]	0,47	
(IC del 95%)	(0,39; 0,58)	
Valor de p ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
Tasa a 1 año (IC del 95%)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)

Parámetro de SSR	Dabrafenib + trametinib N = 438	Placebo N = 432
Tasa a 2 años (IC del 95%)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Tasa a 3 años (IC del 95%)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

[1]

El cociente de riesgos instantáneos se obtiene con el modelo de Pike estratificado.

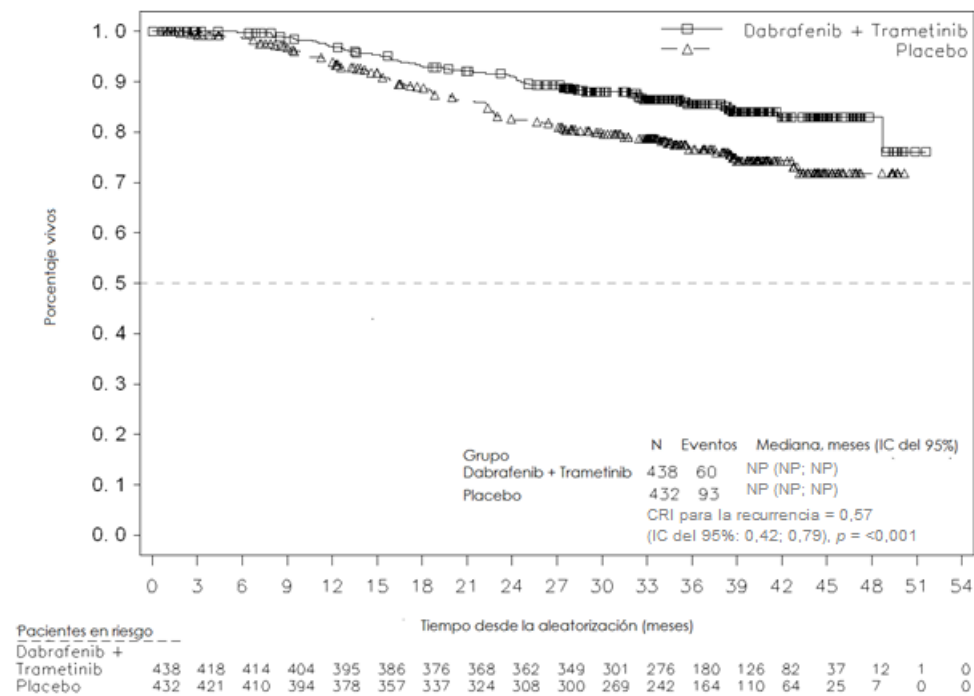
[2]

El valor de p se obtiene con la prueba del orden logarítmico bilateral con estratificación (los factores de estratificación fueron estadio de la enfermedad [IIIA frente a IIIB frente a IIIC] y tipo de mutación BRAF V600 [V600E frente a V600K]).

NE = no estimable.

En función de 153 eventos (60 [14%] en el grupo de tratamiento combinado y 93 [22%] en el grupo de placebo), correspondientes a una fracción de información del 26% del número objetivo total de 597 eventos de SG, el cociente de riesgos instantáneos estimado para la SG fue de 0,57 (IC del 95%: 0,42; 0,79, $p = 0,0006$). Estos resultados no alcanzaron el límite preespecificado para obtener significación estadística en este primer análisis provisional de la SG (CRI = 0,50; $p = 0,000019$). Las estimaciones de la supervivencia al transcurrir 1 y 2 años de la aleatorización fueron 97% y 91% en el grupo de tratamiento combinado y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier para este análisis provisional de la SG se presentan en la Figura 5.

Figura 5 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población IDT)



Otros estudios

Análisis del manejo de la pirexia

En los pacientes tratados con la combinación de Tafinlar y Mekinist se observa pirexia. En los estudios para el registro inicial del tratamiento combinado en la indicación de melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; total $N = 559$) y en la indicación de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD, $N = 435$) se recomendó interrumpir el tratamiento con Tafinlar únicamente en caso de pirexia. En dos estudios posteriores en la indicación de melanoma irresecable o metastásico (grupo comparativo en COMBI-i, $N = 264$) y de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus, $N = 552$), la interrupción del tratamiento con Tafinlar y Mekinist cuando la temperatura del paciente era $\geq 38^\circ\text{C}$ (COMBI-Aplus) o al primer síntoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para la pirexia recurrente), mejoró los resultados relacionados con la pirexia sin afectar la eficacia:

- Melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d/v frente a COMBI-i):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 6,6% al 3,4%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 12,3% al 6,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,4% al 1,9%;
 - las tasas de suspensión definitiva del tratamiento debida a la pirexia fueron comparables, 1,1% frente al 1,9%.
- Tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD frente a COMBI-Aplus):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 5,7% al 4,3%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 11,0% al 5,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,0% al 2,2%;
 - la suspensión definitiva del tratamiento debida a la pirexia se redujo del 6,2% al 2,5%.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Estudios de seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, como degeneración/necrosis o hemorragia de las arterias coronarias, hipertrofia o hemorragia de la válvula auriculoventricular y proliferación fibrovascular auricular (con una exposición ≥ 2 veces la exposición clínica en seres humanos basada en el AUC). En ratones, se observó inflamación arterial/perivascular focal en diversos tejidos; en ratas, un incremento de la incidencia de degeneración arterial hepática y degeneración cardiomiocítica espontánea con inflamación (miocardiopatía espontánea) (con una exposición en las ratas $\geq 0,5$ veces la exposición clínica en seres humanos y una exposición en los ratones de 0,6 veces la exposición clínica en seres humanos). En ratones se observaron efectos hepáticos, como necrosis hepatocelular e inflamación (con una exposición $\geq 0,6$ veces la exposición clínica en seres humanos). En algunos perros se observó inflamación broncoalveolar con dosis ≥ 20 mg/kg/d (≥ 9 veces la exposición clínica en seres humanos basada en el AUC) y se asoció a respiración superficial y fatigosa.

Se han observado efectos hematológicos reversibles en perros y ratas a los que se administró dabrafenib. En estudios en perros y ratas de hasta 13 semanas de duración, se observaron disminuciones en las cifras de reticulocitos y del volumen eritrocitario (con exposiciones ≥ 10 y 1,4 veces la exposición clínica en seres humanos, respectivamente).

El dabrafenib fue fototóxico en un ensayo de captación del rojo neutro en fibroblastos 3T3 de ratón *in vitro* y en un estudio de fototoxicidad oral *in vivo* en ratones lampiños con dosis ≥ 100 mg/kg (con una exposición >44 veces la exposición clínica en seres humanos calculada según la $C_{\text{máx}}$). Aunque el dabrafenib fue fototóxico en estudios preclínicos, el riesgo de fototoxicidad para los pacientes que reciben Tafinlar es bajo, según los datos de toxicología clínicos.

Carcinogenia y mutagenia

No se han realizado estudios de carcinogenia con el dabrafenib. En los ensayos *in vitro* realizados en bacterias y cultivos de células de mamíferos y el ensayo *in vivo* en micronúcleos de roedores, el dabrafenib no tuvo efectos mutágenos ni clastógenos.

Toxicidad para la función reproductora

Desarrollo embriofetal y fertilidad

En estudios combinados en ratas sobre fertilidad de las hembras, desarrollo embrionario temprano y desarrollo embriofetal se observó una reducción del número de cuerpos lúteos en el ovario en las hembras preñadas con dosis de 300 mg/kg/d (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC), pero no hubo efectos sobre el ciclo estral, el apareamiento ni la fertilidad. Con dosis de 300 mg/kg/d se observó toxicidad para el desarrollo en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo; con dosis ≥ 20 mg/kg/d ($\geq 0,5$ veces la exposición clínica alcanzada en seres humanos basada en el AUC) se observaron retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido (véase también el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR - Datos en animales).

No se han realizado estudios de fertilidad en machos con el dabrafenib. Sin embargo, en estudios con dosis múltiples se observó degeneración/depleción testicular en ratas y perros (con exposiciones $\geq 0,2$ veces la exposición clínica en seres humanos basada en el AUC). Las alteraciones testiculares en ratas y perros siguieron presentes tras un período de recuperación de 4 semanas.

Estudios en crías de animales

En estudios sobre toxicidad en crías de rata se observaron (con exposiciones $\geq 0,2$ veces la exposición clínica en seres humanos adultos basada en el AUC) efectos sobre el crecimiento (menor longitud de los huesos largos), toxicidad renal (depósitos tubulares, mayor incidencia de quistes corticales y basofilia tubular y aumentos reversibles de la concentración de urea, creatinina o ambas) y toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular).

Tratamiento combinado con dosis variables

Tafinlar en combinación con Mekinist

La toxicidad en perros que recibieron Tafinlar y trametinib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia. Consúltese toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

No procede.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Tafinlar no se debe utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase («EXP»).

Tafinlar se debe mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No existen requisitos especiales para el uso o la manipulación de este producto

Precauciones especiales al desechar el producto

Cualquier resto o producto no utilizado debe desecharse de acuerdo con la normativa local.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Nov 2023_corr feb 2024

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza