

Departamento de Registro Farmacéutico

**MEKINIST®** (trametinib)  
Comprimidos recubiertos 0,5 mg y 2 mg

## Folleto de Información al Profesional

### Versión 3.9

#### AVISO

La Información Básica para la Prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información Básica sobre la Seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene toda la información necesaria relativa a las indicaciones, la posología, la farmacología y la Información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países en que se haya registrado el producto.

Fecha de entrada en vigor: 16 de septiembre de 2024

N.º de referencia (SLC): No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis  
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MEKINIST (trametinib)

Comprimidos recubiertos 0,5 mg y 2 mg

### 1 **Marca registrada**

MEKINIST® 0,5 mg y 2 mg, comprimidos recubiertos.

### 2 **Descripción y composición**

#### **Forma farmacéutica**

##### **Comprimidos recubiertos**

##### **Comprimidos recubiertos de 0,5 mg**

Comprimido recubierto de color amarillo, ovaloide, biconvexo y con bordes biselados grabados con el logo de Novartis en una cara y con el código «TT» en la otra.

##### **Comprimidos recubiertos de 2 mg**

Comprimido recubierto de color rosado, redondo, biconvexo y con bordes biselados grabados con el logo de Novartis en una cara y con el código «LL» en la otra.

#### **Sustancia activa**

##### **Comprimidos recubiertos**

##### **Comprimidos recubiertos de 0,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene trametinib dimetil sulfóxido en cantidad equivalente a 0,5 mg de trametinib.

##### **Comprimidos recubiertos de 2 mg**

Cada comprimido recubierto contiene trametinib dimetil sulfóxido en cantidad equivalente a 2 mg de trametinib.

#### **Excipientes**

##### **Comprimidos recubiertos de 0,5 mg**

**Núcleo de los comprimidos:** manitol, celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

**Recubrimiento de los comprimidos:** hipromelosa, dióxido de titanio, Macrogol, óxido de hierro amarillo.

##### **Comprimidos recubiertos de 2 mg**

**Núcleo de los comprimidos:** manitol, celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

**Recubrimiento de los comprimidos:** hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, polisorbato y óxido de hierro rojo.

### 3 Indicaciones

#### **Melanoma irresecable o metastásico**

Mekinist® en combinación con Tafinlar® (dabrafenib) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

Mekinist® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

Mekinist® en monoterapia no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han presentado progresión durante un tratamiento previo con un inhibidor de la proteína BRAF (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

#### **Tratamiento adyuvante del melanoma**

Mekinist® en combinación con Tafinlar® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.

#### **Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado**

Mekinist® en combinación con Tafinlar® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado con mutación BRAF V600.

#### **Cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico**

Mekinist® en combinación con Tafinlar® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600 (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

#### **Tumores sólidos irresecables o metastásicos**

Mekinist® en combinación con Tafinlar® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de al menos 6 años de edad con tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E que hayan empeorado tras un tratamiento previo y carezcan de otras opciones terapéuticas satisfactorias (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

### 4 Posología y administración

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

Mekinist en combinación con Tafinlar no debe utilizarse en pacientes con cáncer colorrectal (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con Tafinlar es necesario confirmar el estado en cuanto a la mutación BRAF V600 (p. ej., V600E, V600K o requisito específico del país) mediante una prueba autorizada o validada (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

Cuando Mekinist se utilice en combinación con Tafinlar es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Tafinlar.

## Posología

### Población destinataria general

#### Pacientes adultos

La dosis recomendada de los comprimidos de Mekinist en pacientes adultos (en monoterapia o en combinación con Tafinlar) es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día, independientemente del peso corporal.

En la Tabla 4-1 se presentan las reducciones recomendadas del nivel de dosis de los comprimidos de Mekinist en pacientes adultos.

**Tabla 4-1 Reducciones recomendadas de la dosis de los comprimidos de Mekinist en pacientes adultos**

Reducciones del nivel de dosis	Dosis inicial recomendada
Dosis inicial	2 mg por vía oral una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg por vía oral una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg por vía oral una vez al día

*Suspender definitivamente el tratamiento si no se tolera Mekinist de 1 mg por vía oral una vez al día.*

#### Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de los comprimidos de Mekinist en pacientes pediátricos que pesen al menos 26 kg se basa en el peso corporal (Tabla 4-2). No se ha determinado la dosis recomendada en pacientes que pesen menos de 26 kg.

**Tabla 4-2 Dosis recomendadas de los comprimidos de Mekinist en pacientes pediátricos en función del peso**

Peso corporal	Dosis inicial recomendada
26 a 37 kg	1 mg por vía oral una vez al día
38 a 50 kg	1,5 mg por vía oral una vez al día
51 kg o más	2 mg por vía oral una vez al día

En la Tabla 4-3 se presentan las reducciones recomendadas del nivel de dosis de los comprimidos de Mekinist en pacientes pediátricos.

**Tabla 4-3 Reducciones recomendadas de la dosis de los comprimidos de Mekinist en pacientes pediátricos**

Reducción del nivel de dosis	Dosis inicial recomendada		
	1 mg por vía oral una vez al día	1,5 mg por vía oral una vez al día	2 mg por vía oral una vez al día
Primera reducción de la dosis	0,5 mg por vía oral una vez al día	1 mg por vía oral una vez al día	1,5 mg por vía oral una vez al día
Segunda reducción de la dosis	-	0,5 mg por vía oral una vez al día	1 mg por vía oral una vez al día

*Suspender definitivamente el tratamiento si no se tolera un máximo de 2 reducciones de la dosis.*

### Duración del tratamiento

La duración recomendada del tratamiento en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico o tumores sólidos, CPNM metastásico o cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico es hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

En el contexto adyuvante del tratamiento del melanoma, la duración del tratamiento se limita a 1 año como máximo.

La duración recomendada del tratamiento en los pacientes pediátricos con GBG es hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Los datos disponibles sobre pacientes mayores de 18 años con GBG que precisaron el primer tratamiento sistémico son escasos. Por lo tanto, la decisión sobre si continuar el tratamiento hasta la edad adulta debe basarse en los beneficios y riesgos para cada paciente, según la evaluación del médico.

### Omisión de dosis

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

## Ajustes de la dosis

### Mekinist en monoterapia y en combinación con Tafinlar

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.

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 4-5. 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 Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

**Tabla 4-4 Pauta de modificación de la dosis de Mekinist (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]).

**Actuación en caso de pirexia (fiebre):** Se debe interrumpir el tratamiento (con Mekinist cuando se utiliza en monoterapia y con Mekinist y Tafinlar cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como el ibuprofeno o el paracetamol/acetaminofeno. Se debe examinar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Se debe reiniciar el tratamiento con Mekinist, o con Mekinist y Tafinlar 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. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos sean insuficientes.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con Tafinlar, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

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

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

**Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:** El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta >10% de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Si se utiliza Mekinist en combinación con Tafinlar, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

**Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):** Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist (para casos de toxicidad intolerable) indicado anteriormente en la Tabla 4-5 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con Tafinlar, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

**Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):** Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 4-5 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de Tafinlar cuando se administra en combinación con Mekinist.

## **Poblaciones especiales**

### **Disfunción renal**

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist (véase el apartado 11 Farmacología clínica, subapartado Farmacocinética). No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist 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. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal. Los datos disponibles de pacientes con disfunción hepática moderada o severa procedentes de un estudio de farmacología clínica indican un efecto limitado en la exposición al trametinib (véase el apartado 11 Farmacología clínica, subapartado Farmacocinética). Mekinist 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 la eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos menores de 6 años. No se recomienda el uso de Mekinist 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 11 Farmacología clínica, subapartado Farmacocinética).

### **Modo de administración**

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

### **Comprimidos recubiertos**

Los comprimidos se deben tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida con un vaso entero de agua (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

## **5      Contraindicaciones**

Ninguna.

## **6      Advertencias y precauciones**

Cuando Mekinist se utilice en combinación con Tafinlar, consulte la información relativa a la prescripción de Tafinlar, apartado 6 Advertencias y precauciones.

### **Reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo**

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en monoterapia o en combinación con Tafinlar fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado (véase el apartado 4 Posología y administración).

## Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con Tafinlar se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Entre los 559 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con Tafinlar 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. Dos de los 93 pacientes (2%) que recibieron Mekinist en combinación con Tafinlar en un ensayo de fase II en pacientes con CPNM sufrieron eventos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario solicitar asistencia médica inmediatamente.

## Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 4-5 para la subcategoría «intolerable» (véase el apartado 4 Posología y administración). En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

## Reacciones adversas cutáneas

### Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente el 60% de los pacientes que recibían Mekinist en monoterapia y en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con Tafinlar (véase el apartado 7 Reacciones adversas). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

### Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar 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 Mekinist y Tafinlar.

### Tromboembolia venosa

Cuando Mekinist se usa en monoterapia o en combinación con Tafinlar, 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 (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

### **Pirexia (fiebre)**

Se han notificado casos de pirexia en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con Tafinlar (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

En pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces 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 tres 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 eventos 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 Mekinist y Tafinlar, en comparación con la interrupción de Tafinlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Mekinist como Tafinlar si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C y, en caso de recidiva, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia (véanse los apartados 4 Posología y administración y 12 Estudios clínicos).

### **Colitis y perforación gastrointestinal**

En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con Tafinlar se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal (véase el apartado 7 Reacciones adversas). El tratamiento con Mekinist en monoterapia o en combinación con Tafinlar debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

### **Linfocitosis hemofagocítica (LHH)**

Desde la comercialización del producto, se ha observado LHH en pacientes tratados con Mekinist en combinación con Tafinlar. 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 Mekinist en combinación con Tafinlar se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral, en algunas ocasiones con desenlace mortal (véase el apartado 7 Reacciones adversas). 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.

## 7 Reacciones adversas

### Resumen del perfil toxicológico

#### Melanoma irresecable o metastásico

##### *Mekinist en monoterapia:*

La seguridad de Mekinist en monoterapia se evaluó en una población total de 329 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600 tratados con 2 mg de Mekinist por vía oral una vez al día en los estudios MEK114267, MEK113583 y MEK111054. De estos pacientes, 211 recibieron Mekinist contra el melanoma con mutación BRAF V600 en el estudio MEK114267 aleatorizado sin enmascaramiento (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) observados en los pacientes tratados con Mekinist fueron erupción, diarrea, fatiga, edema periférico, náuseas y dermatitis acneiforme. En los ensayos clínicos con Mekinist, los eventos adversos de diarrea y erupción pudieron controlarse mediante un tratamiento sintomático adecuado (véase el apartado 4 Posología y administración).

##### *Tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar:*

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) observados durante el tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar fueron pirexia, 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 7-1 para Mekinist en monoterapia y en la Tabla 7-2 para Mekinist en combinación con Tafinlar. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia 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 7-1 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados a Mekinist en monoterapia**

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 329
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Foliculitis	Frecuente

<b>Eventos adversos</b>	<b>Categoría de frecuencia</b> Datos de seguridad integrados N = 329
Paroniquia	Frecuente
Celulitis	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Anemia	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Hipersensibilidad <sup>1)</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Deshidratación	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>	
Visión borrosa	Frecuente
Edema periorbitario	Frecuente
Alteración visual	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente
Oclusión venosa retiniana	Infrecuente
Papiledema	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Disfunción del ventrículo izquierdo	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente
Bradicardia	Frecuente
Insuficiencia cardíaca	Infrecuente
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hipertensión	Muy frecuente
Hemorragia <sup>2)</sup>	Muy frecuente
Linfedema	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente
Epistaxis	Frecuente
Neumonitis	Frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Infrecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente
Boca seca	Muy frecuente
Estomatitis	Frecuente
Perforación gastrointestinal	Infrecuente
Colitis	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Erupción	Muy frecuente

<b>Eventos adversos</b>	<b>Categoría de frecuencia</b> Datos de seguridad integrados N = 329
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente
Piel seca	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente
Alopecia	Muy frecuente
Piel agrietada	Frecuente
Eritema	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Rabdomiólisis	Infrecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente
<b>Trastornos generales</b>	
Fatiga	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	Muy frecuente
Edema facial	Frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente
Astenia	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Aspartato-aminotransferasa elevada	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	Frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente
1) <i>Los síntomas iniciales pueden ser fiebre, erupción, aumento de los valores de las pruebas de la función hepática y trastornos visuales.</i>	
2) <i>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.</i>	

La Tabla 7-2 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con Tafinlar; 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 7-2 Melanoma irreseccable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y Tafinlar**

<b>Eventos adversos</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
<b>Infecciones e infestaciones</b>		

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
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
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>		
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
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia <sup>1)</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
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
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
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

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
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 <sup>2)</sup>	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
<b>Trastornos renales</b>		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	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
<b>Exploraciones complementarias</b>		
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

<sup>1)</sup> 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.

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559

<sup>2)</sup> 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 Mekinist con Tafinlar en el melanoma irreseccable o metastásico (véase también el apartado 12 Estudios clínicos).

## Tratamiento adyuvante del melanoma

### *Mekinist en combinación con Tafinlar*

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafinlar 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 12 Estudios clínicos).

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

En la Tabla 7-3 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar 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 grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (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 frecuencia 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 7-3 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo**

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar 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 %	
<b>Infecciones e infestaciones</b>					



Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia de grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Nasofaringitis <sup>1)</sup>	12	<1	12	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Neutropenia <sup>2)</sup>	10	5	<1	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea <sup>3)</sup>	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo <sup>4)</sup>	11	<1	10	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía <sup>5)</sup>	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina <sup>6)</sup>	1	<1	<1	NN	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>					
Hemorragia <sup>7)</sup>	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión <sup>8)</sup>	11	6	8	2	Muy frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Tos <sup>9)</sup>	17	NN	8	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal <sup>10)</sup>	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Erupción <sup>11)</sup>	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca <sup>12)</sup>	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema <sup>13)</sup>	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito <sup>14)</sup>	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia <sup>15)</sup>	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares <sup>16)</sup>	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					
Insuficiencia renal	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>					
Pirexia <sup>17)</sup>	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga <sup>18)</sup>	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar 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 %	
Edema periférico <sup>19)</sup>	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Alanina-aminotransferasa elevada <sup>20)</sup>	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada <sup>21)</sup>	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyeción	5	NN	2	<1	Frecuente

<sup>1)</sup> «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».

<sup>2)</sup> «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».

<sup>3)</sup> «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».

<sup>4)</sup> «Mareo» también incluye «vértigo».

<sup>5)</sup> «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».

<sup>6)</sup> «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».

<sup>7)</sup> «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.

<sup>8)</sup> «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».

<sup>9)</sup> «Tos» también incluye «tos productiva».

<sup>10)</sup> «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».

<sup>11)</sup> «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».

<sup>12)</sup> «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».

<sup>13)</sup> «Eritema» también incluye «eritema generalizado».

<sup>14)</sup> «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».

<sup>15)</sup> «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».

<sup>16)</sup> «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».

<sup>17)</sup> «Pirexia» también incluye «hiperpirexia».

<sup>18)</sup> «Fatiga» también incluye «astenia» y «malestar general».

<sup>19)</sup> «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».

<sup>20)</sup> «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de la función hepática aumentada», «prueba de la función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».

<sup>21)</sup> «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de la función hepática aumentada», «prueba de la función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».

NN: no notificado.

## Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado

### Mekinist en combinación con Tafinlar:

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio multicéntrico no aleatorizado de fase II con múltiples cohortes, sin enmascaramiento, en pacientes con CPNM metastásico con mutación BRAF V600E (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

En los grupos que recibieron 2 mg de Mekinist por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafinlar por vía oral dos veces al día (cohortes B y C), los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) comunicados para el tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar fueron fiebre, náuseas,

vómitos, edema periférico, diarrea, apetito disminuido, astenia, piel seca, escalofríos, tos, fatiga, erupción y disnea.

En la Tabla 7-4 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia  $\geq 10\%$  en el caso de todas las reacciones adversas, o con una incidencia  $\geq 2\%$  en el caso de las reacciones de grados 3 y 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en las cohortes B y C del estudio BRF113928.

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 frecuencia 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 7-4 CPNM avanzado: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar**

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 93		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	2	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1)</sup>	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hiponatremia	14	9	Muy frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Desprendimiento de retina o del epitelio pigmentario retiniano	2	NN	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	16	NN	Muy frecuente
Mareo	14	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Disminución de la fracción de eyección	9	4	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hemorragia <sup>2)</sup>	26	3	Muy frecuente
Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Embolia pulmonar	4	2	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	46	NN	Muy frecuente
Vómitos	37	3	Muy frecuente
Diarrea	33	2	Muy frecuente
Apetito disminuido	28	NN	Muy frecuente
Estreñimiento	16	NN	Muy frecuente
Pancreatitis aguda	1	NN	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Eritema	10	NN	Muy frecuente
Piel seca	32	1	Muy frecuente

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 93		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Erupción <sup>3)</sup>	31	3	Muy frecuente
Prurito <sup>4)</sup>	15	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis <sup>5)</sup>	13	1	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	10	NN	Muy frecuente
Artralgia	16	NN	Muy frecuente
Mialgia	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Insuficiencia renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Pirexia (fiebre)	55	5	Muy frecuente
Astenia <sup>6)</sup>	47	6	Muy frecuente
Edema <sup>7)</sup>	35	NN	Muy frecuente
Escalofríos	24	1	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	12	NN	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	11	2	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	10	4	Muy frecuente

<sup>1)</sup> «Neutropenia» incluye «neutropenia» y «recuento disminuido de neutrófilos». «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia.

<sup>2)</sup> «Hemorragia» incluye «hemoptisis», «hematoma», «epistaxis», «púrpura», «hematuria», «hemorragia subaracnoidea», «hemorragia gástrica», «hemorragia de la vejiga urinaria», «contusión», «hematoquecia (rectorragia)», «hemorragia en la zona de inyección», «melena», «hemorragia pulmonar» y «hemorragia retroperitoneal».

<sup>3)</sup> «Erupción» incluye «erupción», «erupción generalizada», «erupción papular», «erupción macular», «erupción maculopapular» y «erupción pustulosa».

<sup>4)</sup> «Prurito» incluye «prurito», «prurito generalizado» y «prurito ocular».

<sup>5)</sup> «Hiperqueratosis» incluye «hiperqueratosis», «queratosis actínica», «queratosis seborreica» y «queratosis pilar».

<sup>6)</sup> «Astenia» también incluye «fatiga» y «malestar general».

<sup>7)</sup> «Edema» incluye «edema generalizado» y «edema periférico».

NN: no notificado.

## Cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico

### *Mekinist en combinación con Tafinlar:*

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con cánceres infrecuentes con la mutación BRAF V600E, incluido CAT localmente avanzado o metastásico (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

La población de «todos los sujetos tratados (TST)» fue la población principal para evaluar la seguridad del estudio e incluye todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de Mekinist o Tafinlar en cualquier cohorte histológica. Los perfiles toxicológicos en la población TST y en la cohorte con CAT son concordantes.

En el momento del análisis de la seguridad, los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) notificados para Mekinist en combinación con Tafinlar en la población TST fueron fatiga, fiebre, erupción, náuseas, escalofríos, vómitos, tos y cefalea.

En la Tabla 7-5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia  $\geq 10\%$ , en el caso de las reacciones adversas de todos los grados, o con una incidencia  $\geq 2\%$ , en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BR117019.

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 frecuencia 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 7-5 Cáncer anaplásico de tiroides - Reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar en la población TST**

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1)</sup>	15	6	Muy frecuente
Anemia	14	2	Muy frecuente
Leucopenia <sup>2)</sup>	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hiper glucemia	12	3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11	NN	Muy frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	20	2	Muy frecuente
Mareo <sup>3)</sup>	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	1	NN	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hemorragia <sup>4)</sup>	16	NN	Muy frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos <sup>5)</sup>	21	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	31	1	Muy frecuente
Vómitos	22	1	Muy frecuente
Diarrea	17	1	Muy frecuente
Estreñimiento	15	NN	Muy frecuente
Boca seca	11	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>6)</sup>	31	4	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Mialgia <sup>7)</sup>	11	1	Muy frecuente
Artralgia	11	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	1	1	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Fatiga <sup>8)</sup>	45	5	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	35	4	Muy frecuente
Escalofríos	25	1	Muy frecuente
Edema <sup>9)</sup>	17	NN	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Alanina-aminotransferasa elevada	13	3	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	12	2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	11	3	Muy frecuente
Disminución de la fracción de eyección	3	1	Frecuente
<sup>1)</sup> «Neutropenia» incluye «neutropenia», «recuento disminuido de neutrófilos» y «neutropenia febril». «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. <sup>2)</sup> «Leucopenia» incluye «leucopenia», «recuento disminuido de leucocitos» y «linfopenia». <sup>3)</sup> «Mareo» incluye «mareo», «vértigo» y «vértigo posicional». <sup>4)</sup> «Hemorragia» incluye «hematuria», «púrpura», «epistaxis», «contusión del ojo», «hemorragia gingival», «hemoptisis», «melena», «petequias», «tiempo prolongado de protrombina», «hemorragia rectal», «hemorragia retiniana» y «hemorragia vaginal». <sup>5)</sup> «Tos» incluye «tos» y «tos productiva». <sup>6)</sup> «Erupción» incluye «erupción», «erupción maculopapular», «erupción generalizada» y «erupción papular». <sup>7)</sup> «Mialgia» incluye «mialgia» y «dolor musculoesquelético». <sup>8)</sup> «Fatiga» incluye «fatiga», «astenia» y «malestar general». <sup>9)</sup> «Edema» incluye «edema» y «edema periférico». NN: no notificado.			

## Tumores sólidos irreseccables o metastásicos

### Mekinist en combinación con Tafinlar

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó como parte del estudio BRF117019, un estudio multicéntrico, no aleatorizado y sin enmascaramiento, con varias cohortes, en pacientes adultos con cáncer con mutación BRAF V600E. En el ensayo participó un total de 206 pacientes, de los cuales 36 fueron incluidos en la cohorte de CAT, 105 en cohortes de tumores sólidos y 65 en cohortes de neoplasias malignas hematológicas (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Los pacientes recibieron 2 mg de Mekinist por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafinlar por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

De estos 206 pacientes, 101 (49%) estuvieron expuestos a Mekinist durante 1 año o más y 103 (50%) estuvieron expuestos al dabrafenib durante 1 año o más. La mediana de edad fue de 60 años (intervalo: de 18 a 89); el 56% eran hombres, el 79% eran blancos, el 34% tenía un estado funcional ECOG inicial de 0 y el 60% tenía un estado funcional ECOG de 1. El perfil de reacciones adversas observado en todos los pacientes fue similar al descrito con otras indicaciones aprobadas.

### 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 Mekinist en monoterapia o en combinación con Tafinlar, 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 7-6 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados en todas las indicaciones**

Reacción adversa	Mekinist en combinación con Tafinlar – Categoría de frecuencia	Mekinist en monoterapia – Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>		
Sarcoidosis	Infrecuente	-
Linfohistiocitosis hemofagocítica	De frecuencia desconocida	-
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Síndrome de lisis tumoral	De frecuencia desconocida	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Neuropatía periférica	Frecuente	Frecuente
Síndrome de Guillain-Barré	Infrecuente	-
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Bloqueo auriculoventricular <sup>1</sup>	Frecuente	Infrecuente
Bloqueo de rama <sup>2</sup>	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Tromboembolia venosa (TEV) <sup>3</sup>	Frecuente	-
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet)	De frecuencia desconocida	-

1) «Bloqueo auriculoventricular» incluye bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo auriculoventricular de segundo grado y bloqueo auriculoventricular completo.

2) «Bloqueo de rama» incluye bloqueo de rama derecha y bloqueo de rama izquierda.

3) «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.

## Poblaciones especiales

### Pacientes pediátricos

#### *Mekinist en combinación con Tafinlar*

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se estudió en 171 pacientes pediátricos de dos estudios (G2201 y X2101); estos pacientes tenían tumores sólidos avanzados con mutación BRAF V600E y, de ellos, 4 pacientes (2,3%) tenían entre 1 y <2 años, 39 (22,8%) tenían entre 2 y <6 años, 54 (31,6%) tenían entre 6 y <12 años y 74 (43,3%) tenían entre 12 y <18 años. El tratamiento duró una media de 2,3 años.

El perfil toxicológico global en la población pediátrica fue similar al observado en adultos. Las reacciones adversas al medicamento notificadas con más frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron pirexia, erupción, cefalea, vómitos, fatiga, piel seca, diarrea, hemorragia, náuseas, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, neutropenia, tos y transaminasas elevadas.

Se identificó una reacción adversa de peso aumentado en la población de seguridad pediátrica con una frecuencia del 16% (muy frecuente). Sesenta y uno de los 171 pacientes (36%) presentaron un aumento de  $\geq 2$  categorías de percentil del IMC en función de la edad con respecto al inicio.

Las reacciones adversas que se produjeron con una mayor frecuencia en los pacientes pediátricos que en los pacientes adultos fueron neutropenia, dermatitis acneiforme, paroniquia, anemia, leucopenia, papiloma cutáneo (muy frecuentes); dermatitis exfoliativa generalizada, hipersensibilidad y pancreatitis (frecuentes).

**Tabla 7-7 Reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (≥2%) observadas con Mekinist en combinación con Tafinlar en pacientes pediátricos**

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 171
	Grado 3 o 4 n (%)
Neutropenia <sup>1</sup>	25 (15)
Pirexia (fiebre)	19 (11)
Transaminasas elevadas <sup>2</sup>	11 (6)
Peso aumentado	9 (5)
Cefalea	5 (3)
Vómitos	5 (3)
Hipotensión	4 (2)
Erupción <sup>3</sup>	4 (2)
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	4 (2)

1. «Neutropenia» incluye «recuento de neutrófilos disminuido», «neutropenia» y «neutropenia febril».

2. «Transaminasas elevadas» incluye «aspartato-aminotransferasa elevada», «alanina-aminotransferasa elevada», «hipertransaminasemia» y «transaminasas elevadas».

3. «Erupción» incluye «erupción», «erupción maculopapular», «erupción pustulosa», «erupción eritematosa», «erupción papular» y «erupción macular».

## 8 Interacciones

### Monoterapia

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (entre ellas las carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros fármacos a través de interacciones metabólicas. La exposición a dosis múltiples de trametinib no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Según los datos *in vitro* e *in vivo*, es improbable que Mekinist afecte significativamente a la farmacocinética de otros medicamentos a través de interacciones con las enzimas del CYP o los transportadores (véase el apartado 11 Farmacología clínica, subapartado Farmacocinética). La administración de dosis múltiples de 2 mg de Mekinist una vez al día no tuvo efectos clínicamente relevantes en la C<sub>máx</sub> ni en el AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única de este último.

### Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

#### Combinación con Tafinlar:

La coadministración de dosis múltiples de 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día provocó un aumento del 16% en la C<sub>máx</sub> 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 Mekinist se administra en combinación con Tafinlar. Estos cambios en la C<sub>máx</sub> y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información



relativa a la prescripción de Tafinlar para obtener directrices sobre las interacciones farmacológicas asociadas a Tafinlar en monoterapia.

## **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **9.1 Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

Mekinist puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Mekinist durante el embarazo. Los estudios de la función reproductora realizados en animales (ratas y conejas) demostraron que el trametinib induce toxicidad materna y en el desarrollo. En el caso de las ratas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. En las conejas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de alteraciones de la osificación y de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

#### **Datos en animales**

En estudios del desarrollo embriofetal, las ratas y conejas recibieron dosis orales de trametinib de hasta 0,125 mg/kg/d y 0,31 mg/kg/d respectivamente durante la organogénesis. En ratas, con dosis de  $\geq 0,031$  mg/kg/d y 0,125 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 110 ng·h/ml y 684 ng·h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de  $\geq 0,031$  mg/kg/d, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal. Con dosis de 0,125 mg/kg/d se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de  $\geq 0,039$  mg/kg/d y 0,15 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 31,9 ng·h/ml y 127 ng·h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de  $\geq 0,039$  mg/kg/d, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal y aumento de la incidencia de alteraciones en la osificación. Con dosis de 0,15 mg/kg/d se produjo un aumento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación con respecto a los animales de control, con casos de pérdida total de la camada.

### **9.2 Lactancia**

#### **Resumen de los riesgos**

No existen datos acerca del efecto de Mekinist en el niño amamantado ni sobre el efecto de Mekinist en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Mekinist 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 Mekinist y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Mekinist o por la enfermedad subyacente de la madre.

### **9.3 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 Mekinist 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 Mekinist y por lo menos hasta 16 semanas después de haberlo terminado.

Se debe comunicar a las mujeres con capacidad de procrear tratadas con Mekinist en combinación con Tafinlar que este último medicamento 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.

##### *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 Mekinist en monoterapia o en combinación con Tafinlar y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

#### **Esterilidad**

No hay información relativa al efecto de Mekinist sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica). Mekinist puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

## **10 Sobredosis**

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de Mekinist superiores a 4 mg una vez al día. En los ensayos clínicos se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día, y dosis de carga de 10 mg por vía oral una vez al día administradas durante dos días consecutivos. El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Mekinist. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y mantenerse adecuadamente vigilado según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

## **11 Farmacología clínica**

### **Grupo farmacoterapéutico, ATC**

Inhibidores de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MEK), código ATC: L01EE01.

## Modo de acción

### *Mekinist en monoterapia:*

El trametinib (Mekinist) 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 esenciales de la vía de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). En el melanoma y en otros tipos de cáncer, esta vía está activada a menudo por formas mutadas de BRAF que activan las MEK y estimulan el crecimiento de las células tumorales. El trametinib inhibe la actividad de las cinasas MEK, suprime *in vitro* la proliferación de las líneas celulares de melanoma, de CPNM y de CAT que contienen la mutación BRAF V600 y presenta efectos antitumorales en modelos de xenoinjerto de melanoma portadores de la mutación BRAF V600.

### *Mekinist en combinación con Tafinlar*

El dabrafenib (Tafinlar) es un inhibidor selectivo y potente de la cinasa BRAF (normal o con mutación V600) y de la cinasa CRAF (normal), que compite por el sitio de unión del ATP. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Dado que el tratamiento concurrente con Mekinist y Tafinlar produce la inhibición simultánea de ambas cinasas (BRAF y MEK) en la vía, la combinación ofrece una inhibición superior a la de las monoterapias respectivas. La combinación de estos dos medicamentos tiene carácter sinérgico/aditivo *in vitro* en líneas celulares de melanoma, de CPNM y de CAT con mutación BRAF V600 y retrasa la aparición de resistencia *in vivo* en los xenoinjertos de melanoma portadores de la mutación BRAF V600.

## Farmacodinámica

El trametinib redujo la concentración de la ERK fosforilada en líneas celulares de melanoma y CPNM con mutación BRAF V600 y en modelos de xenoinjerto de melanoma.

En pacientes con melanoma y mutación BRAF y NRAS, la administración de Mekinist provocó cambios dependientes de la dosis en los biomarcadores tumorales, incluida la inhibición de la ERK fosforilada, la inhibición de Ki67 (un marcador de proliferación celular) e incrementos en p27 (un marcador de apoptosis). Tras la administración de dosis múltiples de 2 mg una vez al día, la media de las concentraciones de trametinib observada sobrepasa la concentración preclínica pretendida durante el intervalo de administración de 24 horas y, por lo tanto, proporciona una inhibición sostenida de la vía MEK.

## Electrofisiología cardíaca

A partir de los resultados de un estudio específico sobre el intervalo QT, Mekinist no prolonga dicho intervalo en grado clínicamente relevante.

## Farmacocinética

### Absorción

El trametinib se absorbe por vía oral, con una mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de 1,5 horas desde la administración de la dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de una dosis única de un comprimido de 2 mg es del 72% con respecto a una microdosis intravenosa. Tras la administración de dosis múltiples, el aumento de la exposición ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) fue proporcional a la dosis. Tras la administración de 2 mg una vez al día, la media geométrica de la  $C_{m\acute{a}x}$ , el  $AUC_{(0-\tau)}$  y la concentración previa a la dosis fue de

22,2 ng/ml, 370 ng·h/ml y 12,1 ng/ml, respectivamente, con una relación pico:valle baja (1,8). La variabilidad interindividual fue baja (<28%).

#### *Efecto de los alimentos*

La administración de una dosis única de comprimidos de trametinib con una comida hipercalórica y rica en grasas provocó una reducción del 70% y del 10% en la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC del trametinib, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas.

### **Distribución**

El trametinib se fija a las proteínas del plasma humano en un 97,4%. El volumen de distribución del trametinib es de 1060 l tras la administración de una microdosis intravenosa de 5 µg.

### **Biotransformación y metabolismo**

En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que el trametinib se metaboliza principalmente mediante desacetilación, sola o en combinación con monooxigenación. Posteriormente, el metabolito desacetilado experimenta un paso adicional de metabolización por glucuronidación. La desacetilación está mediada por las carboxilesterasas 1b, 1c y 2 y quizá también por otras enzimas hidrolíticas.

### **Eliminación**

El trametinib se acumula con la administración diaria repetida, con una media del cociente de acumulación de 6,0 tras una dosis diaria de 2 mg. La vida media de eliminación tras administrar una única dosis alcanza un valor medio de 127 horas (5,3 días). El estado de equilibrio se había alcanzado ya el día 15. La depuración plasmática tras la administración intravenosa es de 3,21 l/h.

Tras la administración de una dosis oral única de trametinib radioactivo en solución, la recuperación total de la dosis después de un período de recolección de 10 días es baja (<50%) debido a la larga vida media. Las sustancias asociadas al medicamento se excretaron principalmente en las heces ( $\geq 81\%$  de la radioactividad recuperada) y, en una pequeña proporción, en la orina ( $\leq 19\%$ ). Menos del 0,1% de la dosis excretada se recuperó como sustancia original inalterada en la orina.

### **Evaluación *in vitro* del potencial de interacción farmacológica**

#### *Efectos de otros medicamentos sobre el trametinib:*

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que no es probable que la farmacocinética del trametinib se vea afectada por otros medicamentos. El trametinib es desacetilado por carboxilesterasas y, posiblemente, otras enzimas hidrolíticas. En los estudios clínicos existen pocos indicios de interacciones farmacológicas mediadas por carboxilesterasas. Las enzimas CYP desempeñan un papel menor en la eliminación del trametinib, y el compuesto no es un sustrato de los siguientes transportadores: la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1, 1B3 y 2B1, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, la proteína asociada a multiresistencia farmacológica (MRP) 2 ni la proteína de expulsión de toxinas y fármacos (MATE) 1. *In vitro*, el trametinib es un sustrato del transportador de salida gp-P (glucoproteína P), pero es poco probable que se vea afectado significativamente por la inhibición de este transportador, debido a su alta permeabilidad por transporte pasivo y su elevada biodisponibilidad.

## **Poblaciones especiales**

### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

Se evaluó la farmacocinética del trametinib en 244 pacientes pediátricos (de 1 a <18 años) con gliomas y otros tumores sólidos tras la administración de dosis únicas o repetidas ajustadas en función del peso. Las características farmacocinéticas (tasa de absorción del fármaco y depuración del fármaco) del trametinib en los pacientes pediátricos son comparables a las observadas en adultos.

### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de Mekinist.

### **Sexo biológico y peso corporal**

Según un análisis de farmacocinética poblacional en adultos, se determinó que el sexo biológico y el peso corporal influyen en la depuración del trametinib oral. Aunque es previsible que las mujeres y los individuos de menor peso presenten una exposición mayor que los varones y los individuos de mayor peso, es improbable que dichas diferencias sean clínicamente relevantes, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis.

### **Raza o etnia**

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética del trametinib.

### **Disfunción renal**

Es poco probable que la disfunción renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del trametinib debido a su baja excreción renal. La farmacocinética del trametinib se caracterizó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 223 pacientes con disfunción renal leve y en 35 pacientes con disfunción renal moderada que participaron en ensayos clínicos con Mekinist. La disfunción renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición al trametinib (<6% en ambos grupos). No hay datos disponibles para pacientes con disfunción renal severa (véase el apartado 4 Posología y administración).

### **Disfunción hepática**

Los análisis farmacocinéticos poblacionales y los datos de un estudio de farmacología clínica en pacientes con función hepática normal o con elevaciones leves, moderadas o severas de la bilirrubina y/o la AST (según la clasificación del *National Cancer Institute* [NCI]) indican que la función hepática no afecta significativamente la depuración del trametinib por vía oral.

## **12 Estudios clínicos**

### **Melanoma irresecable o metastásico**

#### ***Mekinist en monoterapia:***

#### **Estudio MEK114267**

Este estudio aleatorizado sin enmascaramiento evaluó la eficacia y seguridad de Mekinist en pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF (V600E y

V600K). El estudio requería determinar en todos los pacientes la presencia de la mutación BRAF V600. La selección de pacientes incluyó un análisis centralizado de las mutaciones BRAF (V600E y V600K) mediante un ensayo de detección de mutaciones BRAF realizado en la muestra tumoral más reciente disponible.

Los pacientes ( $N = 322$ ) que no habían recibido tratamiento previo o que habían recibido un único tratamiento previo con quimioterapia por enfermedad metastásica (población por intención de tratar [IDT]) fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir 2 mg de Mekinist una vez al día o quimioterapia (1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina cada 3 semanas o 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel cada 3 semanas). Todos los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la retirada del estudio.

El criterio de valoración principal del estudio consistió en evaluar la eficacia de Mekinist en comparación con la quimioterapia en lo que respecta a la supervivencia sin progresión (SSP) en los pacientes con melanoma (irreseccable o metastásico) avanzado con mutación BRAF V600E y sin antecedentes de metástasis cerebrales ( $N = 273$ ), que se consideró la población principal para determinar la eficacia. Los criterios secundarios de valoración fueron la SSP en la población IDT, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta en la población principal de análisis de la eficacia y la población IDT. Los pacientes del grupo tratado con quimioterapia podían pasar a recibir tratamiento con Mekinist tras la confirmación de progresión de la enfermedad por un comité independiente. Un total de 51 (47%) pacientes del grupo de quimioterapia en los que se confirmó la progresión de la enfermedad pasaron al grupo de tratamiento con Mekinist.

Las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento, tanto en la población principal de análisis de la eficacia como en la población IDT. En la población IDT, la mayoría de los pacientes eran varones (54%), y todos los pacientes eran de raza blanca (100%). La mediana de edad era de 54 años (un 22% eran mayores de 65 años); la mayoría de los pacientes (64%) presentaban una puntuación de 0 en la escala funcional del ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*); y 11 pacientes (3%) tenían antecedentes de metástasis cerebrales. La mayoría de los pacientes (87%) de la población IDT presentaba la mutación BRAF V600E, y el 12%, la mutación BRAF V600K. La mayor parte de los pacientes (66%) no había recibido quimioterapia anteriormente para el tratamiento de enfermedad avanzada o metastásica.

Los resultados de eficacia en la población principal de análisis de la eficacia concordaron con los obtenidos en la población IDT, por lo que en la Tabla 12-1 y la Figura 12-1 solo se presentan los datos de eficacia en la población IDT.

**Tabla 12-1 MEK114267 - Resultados de eficacia evaluada por el investigador (población IDT)**

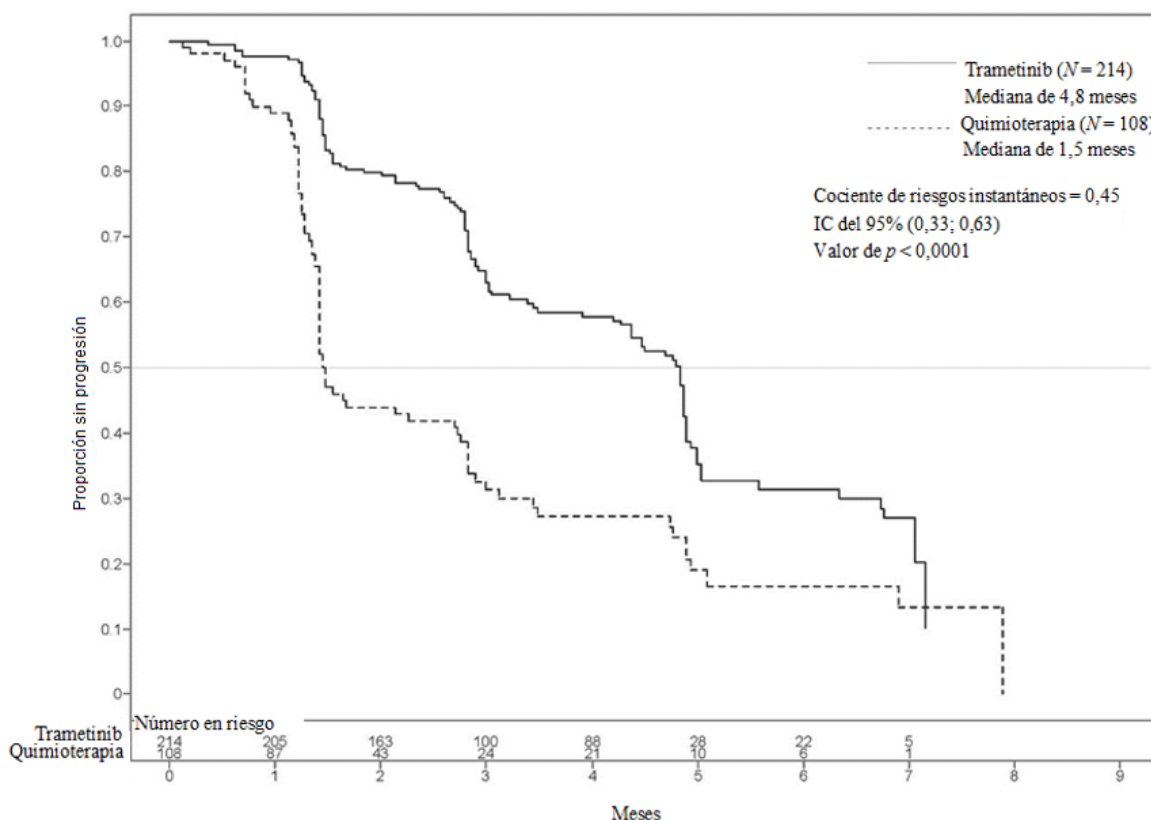
Criterios de valoración/evaluaciones	Población por intención de tratar	
	Trametinib ( $N = 214$ )	Quimioterapia <sup>a</sup> ( $N = 108$ )
<b>Supervivencia sin progresión</b>		
Mediana (meses) (IC del 95%)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,45 (0,33; 0,63)	
Valor de $p$	<0,0001	
<b>Supervivencia global</b>		
Fallecidos, $n$ (%)	35 (16)	29 (27)

Criterios de valoración/evaluaciones	Población por intención de tratar	
	Trametinib (N = 214)	Quimioterapia <sup>a</sup> (N = 108)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) Valor de p	0,54 (0,32; 0,92) 0,0136	
Supervivencia a los 6 meses (%) (IC del 95%)	81 (73; 86)	67 (55; 77)
Tasa de respuesta global (%)	22	8

IDT: intención de tratar; SSP: supervivencia sin progresión; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> En el grupo de quimioterapia, los pacientes recibieron 1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina (DTIC) cada 3 semanas o 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel cada 3 semanas.

**Figura 12-1 MEK114267 - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión evaluada por el investigador (población IDT)**



El resultado relativo a la SSP fue coincidente en el subgrupo de pacientes afectados por melanoma con mutación V600K (cociente de riesgos instantáneos [HR, *hazard ratio*] = 0,50; [IC del 95%: 0,18; 1,35],  $p = 0,0788$ ).

En un estudio de fase II con un solo grupo, Mekinist no presentó actividad clínica en la cohorte de pacientes en los que la enfermedad había progresado durante un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (véase el apartado 3 Indicaciones).

#### **Mekinist en combinación con Tafinlar:**

La eficacia y seguridad de la dosis recomendada de Mekinist (2 mg una vez al día) en combinación con Tafinlar (150 mg dos veces al día) para el tratamiento de pacientes adultos

con melanoma irreseccable 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 Mekinist y Tafinlar con la administración de Tafinlar y placebo como tratamiento de primera línea en pacientes afectados por melanoma cutáneo irreseccable (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 clave. 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 (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día) ( $N = 211$ ) o al grupo de dabrafenib 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 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 12-2. 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 la mediana de la SG en el grupo del dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% con la combinación frente al 27% con el dabrafenib en monoterapia (Tabla 12-2 y Figura 12-2). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 12-2).

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 12-2 COMBI-d - Resultados de la SG (población IDT)**

	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 ( $n = 212$ )
<b>Número de pacientes</b>						
Fallecimiento (evento), $n$ (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)

**Estimaciones de la SG (meses)**





	trametini b (n = 211)	(n = 212)	(n = 211)	(n = 212)	trametini b (n = 211)	(n = 212)	trametin ib (n = 211)	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 <sup>f</sup> (79)	160 (76)	166 (78)
Mediana (meses) (IC del 95% <sup>a</sup> )	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)
HR (IC del 95%)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,71 (0,57; 0,88)		0,73 (0,59; 0,91)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)	0,035		<0,001 <sup>g</sup>		NP		NP	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup> (%) (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 <sup>c</sup> + RP <sup>c</sup> ), % IC del 95% de la diferencia Valor de p	15 <sup>d</sup> 5,9; 24,5 0,0015		15 <sup>d</sup> 6,0; 24,5 0,0014 <sup>g</sup>		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)								
Mediana (IC del 95%)	9,2 <sup>e</sup> (7,4; NA)	10,2 <sup>e</sup> (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 preplanificado y el valor de p no se ajustó por la realización de análisis múltiples.

---

*NA = no alcanzada.*

*NP = no procede.*

---

### **Estudio MEK116513 (COMBI-v)**

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III aleatorizado sin enmascaramiento, con dos grupos, que evaluó el tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar en comparación con vemurafenib en monoterapia en el melanoma irreseccable 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 ≤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 (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces 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 ≤ 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% con la combinación frente al 23% con el vemurafenib en monoterapia (Tabla 12-4 y Figura 12-3). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 12-3). 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.

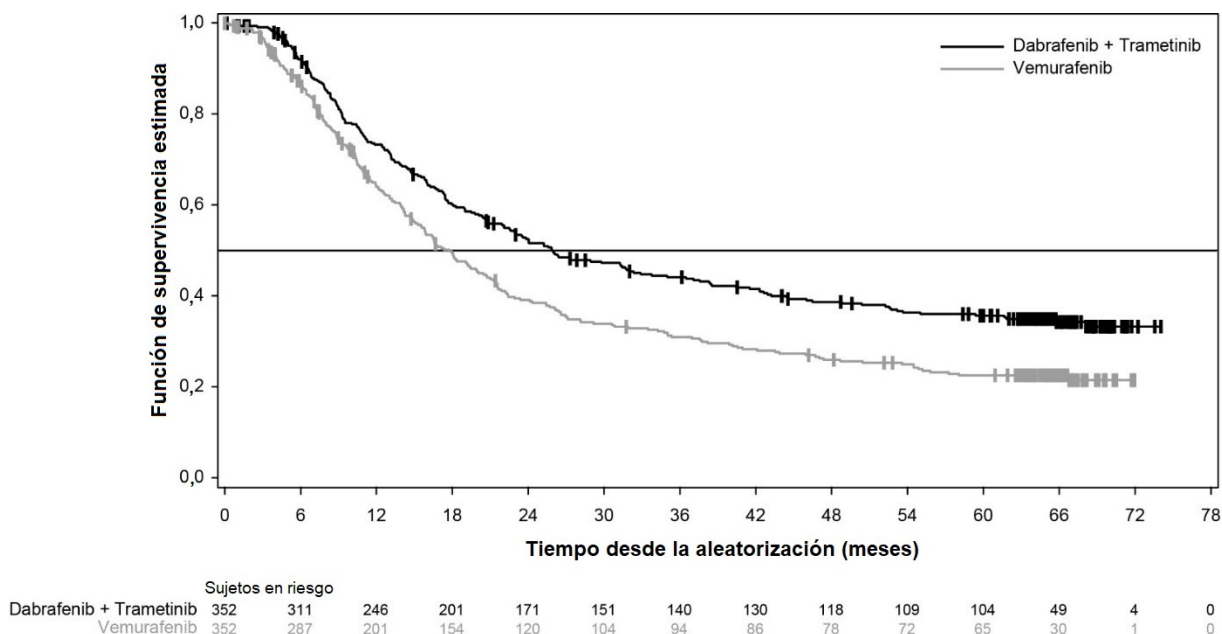
**Tabla 12-4 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)**

	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)
<b>Número de pacientes</b>						
Fallecimiento (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
<b>Estimaciones de la SG (meses)</b>						
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)
HR 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	
<b>SG estimada, % (IC del 95%)</b>	<b>Dabrafenib + trametinib (n = 352)</b>			<b>Vemurafenib (n = 352)</b>		
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 12-3 COMBI-v - Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier (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 12-5).

**Tabla 12-5 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)
<b>SSP evaluada por el investigador</b>						
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)
HR (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	13		NP		NP	

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)
(RC + RP), % (IC del 95% de la diferencia)	(5,7; 20,2)					
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; NP = no procede.						

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

La eficacia y la seguridad de la combinación de Mekinist con Tafinlar 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 BRAF V600E 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 BRAF V600E 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 BRAF V600D/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 BRAF V600D/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 12-6. 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 12-6.

**Tabla 12-6 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
<b>Tasa de respuesta intracraneal, % (IC del 95%)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
<b>Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
<b>Tasa de respuesta global, % (IC del 95%)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
<b>Supervivencia sin progresión, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
<b>Supervivencia global, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
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 / DRB436F2301 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar 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 (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces 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 recaída (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 recaída. Los criterios de valoración secundarios incluyen la supervivencia global (SG; criterio de valoración secundario clave) 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 en el momento del análisis principal fue de 2,83 años en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib y de 2,75 años en el grupo del placebo.

Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la Tabla 12-7. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR evaluada por el investigador entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo del 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (HR = 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 en el grupo del placebo y no se alcanzó en el grupo de la combinación en el momento del análisis principal.

**Tabla 12-7 Análisis principal de COMBI-AD - Resultados de la supervivencia sin recaída**

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

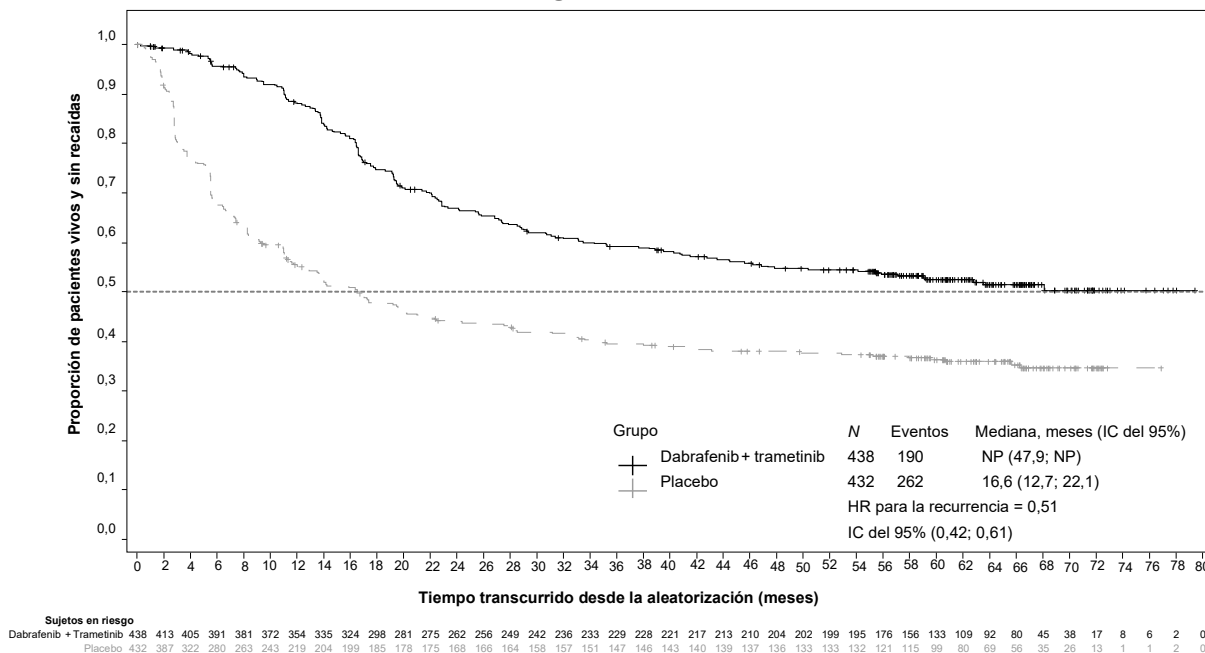
[2] El valor de  $p$  se obtiene con la prueba del orden logarítmico bilateral con estratificación (los factores de estratificación fueron estadio de la enfermedad [IIIA frente a IIIB frente a IIIC] y tipo de mutación BRAF V600 [V600E frente a V600K]).

NE = no estimable.

Según los datos actualizados con un seguimiento adicional de 29 meses en comparación con el análisis principal (seguimiento mínimo de 59 meses), el beneficio en la SSR se mantuvo con un HR estimado de 0,51 (IC del 95%: 0,42; 0,61) (Figura 12-4). La tasa de SSR al cabo de 5 años fue del 52% (IC del 95%: 48; 58) en el grupo de tratamiento combinado frente al 36% (IC del 95%: 32; 41) en el grupo de placebo.

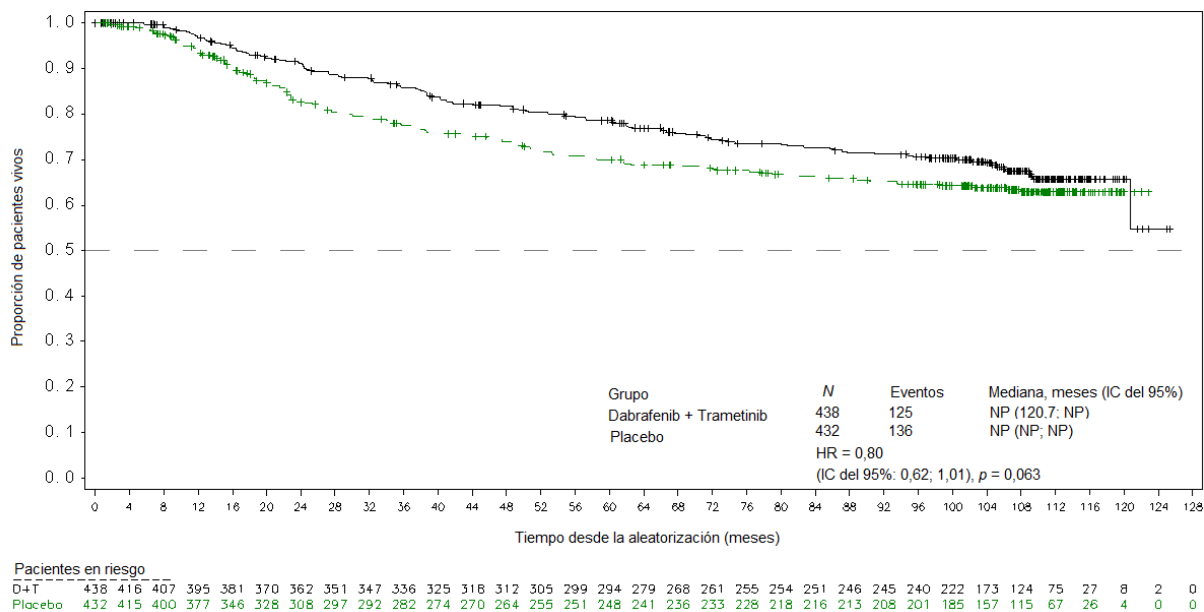


**Figura 12-4 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recaída evaluada por el investigador (población IDT)**



La mediana de la duración del seguimiento en el momento del análisis final de la supervivencia global fue de 8,3 años en el grupo de tratamiento combinado y de 6,9 años en el grupo de placebo. El cociente de riesgos instantáneos estimado para la supervivencia global fue de 0,80 (IC del 95%: 0,62; 1,01;  $p = 0,063$ ) con 125 eventos (29%) en el grupo de tratamiento combinado y 136 eventos (31%) en el grupo de placebo. Las tasas de supervivencia global estimadas a los 5 años fueron del 79% en el grupo de tratamiento combinado y del 70% en el grupo de placebo, y a los 10 años fueron del 66% en el grupo de tratamiento combinado y del 63% en el grupo de placebo. En pacientes que siguieron recibiendo tratamiento antineoplásico después del tratamiento del estudio, los tratamientos fueron terapia dirigida en el 21% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado y en el 37% de los del grupo de placebo, e inmunoterapia en el 29% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado y en el 29% de los del grupo de placebo. Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes al análisis final de la supervivencia global se presentan en la Figura 12-5.

**Figura 12-5 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población IDT)**



## CPNM avanzado

### Estudio E2201 (BRF113928)

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con tres cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento, realizado en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) en estadio IV con mutación BRAF V600E.

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador usando los criterios RECIST de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, evaluados por el investigador). Los criterios secundarios de valoración fueron la duración de la respuesta, la supervivencia sin progresión (SSP), la supervivencia global (SG), la seguridad y la farmacocinética poblacional. La TRG, la duración de la respuesta y la SSP fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente (CEI) a modo de análisis de sensibilidad.

Las cohortes se incorporaron al estudio secuencialmente:

- Cohorte A: monoterapia (150 mg de Tafinlar dos veces al día); 84 pacientes incorporados. De ellos, 78 habían recibido un tratamiento sistémico anterior para enfermedad metastásica (véase la información relativa a la prescripción de Tafinlar sobre los resultados de la cohorte A).
- Cohorte B ( $n = 57$ ): tratamiento combinado (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día); 59 pacientes incorporados. De ellos, 57 habían recibido anteriormente tratamientos sistémicos de primera, segunda y hasta tercera línea por enfermedad metastásica. Otros dos no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo y se incluyeron en el análisis para pacientes incorporados en la cohorte C.
- Cohorte C ( $n = 36$ ): tratamiento combinado (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día); 34 pacientes incorporados (nota: los dos pacientes de la cohorte B que no habían recibido previamente ningún tratamiento sistémico se incluyeron en el análisis para los pacientes incluidos en la cohorte C, con un total de 36). Todos los pacientes

recibieron la medicación del estudio como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

Del total de 93 pacientes de las cohortes B y C que recibieron el tratamiento combinado, la mayoría eran de raza blanca ( $n = 79$ ; 85%). Hubo una proporción similar de mujeres y varones (54% frente al 46%). La mediana de edad era de 64 años en pacientes que ya habían recibido previamente al menos un tratamiento y de 68 años en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. La mayoría de los pacientes ( $n = 87$ ; 94%) incorporados a las cohortes con el tratamiento combinado tenían una puntuación de 0 o 1 en la escala de capacidad funcional del ECOG. Nunca habían fumado 26 pacientes (28%). Un total de 91 pacientes (97,8%) presentaban un CPNM no escamoso según el análisis histológico. De los pacientes ya tratados anteriormente, 38 (67%) habían recibido únicamente un tratamiento antitumoral sistémico de primera línea para enfermedad metastásica.

En el momento del análisis principal de valoración, la TRG evaluada por el investigador fue del 61,1% (IC del 95%: 43,5; 76,9) en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea y del 66,7% (IC del 95%: 52,9%; 78,6%) en los pacientes previamente tratados. Estos resultados son estadísticamente significativos a la hora de rechazar la hipótesis nula de que la TRG con la combinación de Mekinist y Tafinlar para ambos grupos con CPNM no era superior al 30%.

Los resultados de la TRG valorados por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 12-5). En la Tabla 12-8 se presenta el análisis final de la eficacia realizado 5 años después de la primera dosis del último sujeto.

**Tabla 12-8 Resultados de eficacia en pacientes con CPNM metastásico con mutación BRAF V600E**

Criterio de valoración	Análisis	Combinación Primera línea	Combinación Segunda línea
		<b>N = 36</b>	<b>N = 57</b>
Tasa de respuesta global confirmada, $n$ (%) (IC del 95%)	Por el investigador	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Por el comité de evaluación independiente	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	Por el investigador	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Por el comité de evaluación independiente	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Mediana de la SSP, meses (IC del 95%)	Por el investigador	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Por el comité de evaluación independiente	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

## Cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico

### Estudio BRF117019 / CDRB436X2201

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con cánceres infrecuentes con la mutación BRAF V600E, incluido CAT localmente avanzado o metastásico.

El estudio tenía análisis provisionales preespecificados que se realizaron aproximadamente cada 12 semanas. Los pacientes recibieron 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador usando los criterios RECIST de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, evaluados por el investigador). Los criterios secundarios de valoración fueron la duración de la respuesta, la supervivencia sin progresión (SSP), la supervivencia global (SG), y la seguridad. La TRG, la duración de la respuesta y la SSP fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente.

Se incluyeron 36 pacientes, que fueron evaluables para la respuesta en la cohorte con CAT. La mediana de edad fue de 71 años (intervalo: 47 a 85); el 44% fueron varones, el 50% blancos, el 44% asiáticos; y el 94% tenía un estado funcional ECOG de 0 o 1. Los tratamientos anticancerosos previos para el CAT incluyeron cirugía ( $n = 30$ ; 83%), radioterapia externa ( $n = 30$ ; 83%) y tratamiento sistémico ( $n = 24$ ; 67%). La mutación BRAF V600E fue confirmada en pruebas de laboratorio centralizadas en 33 pacientes (92%).

Para el criterio de valoración principal, la TRG evaluada por el investigador fue de 56% (IC del 95%: 38,1; 72,1) en la cohorte con CAT. Los resultados de la evaluación de la TRG por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 12-9).

Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de la DR en la cohorte con CAT de 14,4 meses (IC del 95%: 7,4; 43,6) según la evaluación del investigador y una mediana de la SSP de 6,7 meses (IC del 95%: 4,7; 13,8).

En los sujetos con CAT, la mediana de la SG fue de 14,5 meses (IC del 95%: 6,8; 23,2). La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global a los 12 meses para los pacientes con CAT fue de 51,7% (IC del 95%: 33,6; 67,1).

**Tabla 12-9 Resultados de eficacia en pacientes con CAT con mutación BRAF V600E**

Criterio de valoración	Análisis por el investigador <sup>1</sup> Cohorte con CAT N = 36	Análisis por el CEI Cohorte con CAT N = 36
Tasa de respuesta global confirmada, $n$ (%) (IC del 95%)	20 (56%) (38,1; 72,1)	19 (53%) (35,5; 69,6)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	14,4 (7,4; 43,6)	13,6 (3,8; NE <sup>2</sup> )
Mediana de la SSP, meses (IC del 95%)	6,7 (4,7; 13,8)	5,5 (3,7; 12,9)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	14,5 (6,8; 23,2)	

<sup>1</sup> Fecha de corte de los datos: 14 de septiembre de 2020.

<sup>2</sup> NE: no estimable.

## Tumores sólidos irreseccables o metastásicos

La seguridad y la eficacia de Mekinist en combinación con Tafinlar para el tratamiento de tumores sólidos irreseccables o metastásicos con mutación BRAF V600E se evaluaron en los ensayos BRF117019, NCI-MATCH y CTMT212X2101, y se respaldaron con los resultados de COMBI-d, COMBI-v y BRF113928.

En los estudios con adultos, los pacientes recibieron 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día. Los criterios de eficacia principales fueron la TRG según los criterios RECIST v1.1, RANO [GAG] o RANO modificados [GBG] y la duración de la respuesta (DR).

### Estudio BRF117019 y estudio NCI-MATCH

El estudio BRF117019 es un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento, no aleatorizado y con varias cohortes en el que participaron pacientes adultos con tumores seleccionados con mutación BRAF V600E, entre ellos glioma de alto grado (GAG) ( $n = 45$ ), cáncer de vías biliares (CVB) ( $n = 43$ ), glioma de bajo grado (GBG) ( $n = 13$ ), adenocarcinoma de intestino delgado (AID) ( $n = 3$ ), tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) ( $n = 1$ ) y cáncer anaplásico de tiroides. Los pacientes se inscribieron de acuerdo con las evaluaciones locales del estado en cuanto a la mutación BRAF V600E; un laboratorio central confirmó la mutación de BRAF en 93 de 105 pacientes.

El grupo H (EAY131-H) del estudio NCI-MATCH es un estudio sin enmascaramiento y de un solo grupo en el que participaron pacientes con mutación BRAF V600E. Se excluyeron los pacientes con melanoma, cáncer de tiroides o CCR. El estado en cuanto a la mutación BRAF V600E de cara a la inclusión se determinó mediante pruebas realizadas en el laboratorio central o en un laboratorio local. El estudio incluyó pacientes adultos con tumores sólidos, entre ellos tumores gastrointestinales ( $n = 14$ ), tumores pulmonares ( $n = 7$ ), tumores ginecológicos o peritoneales ( $n = 6$ ), tumores del SNC ( $n = 4$ ) y ameloblastoma mandibular ( $n = 1$ ).

Entre los 131 pacientes incluidos en BRF117019 y NCI-MATCH con los tipos tumorales que se muestran en la Tabla 12-10, las características iniciales fueron una mediana de edad de 51 años, con un 20% de 65 años o más; el 56% eran mujeres; el 85% eran blancos, el 9% asiáticos, el 3% negros y el 3% de otras razas; el 37% tenía un ECOG de 0, el 56% tenía un ECOG de 1 y el 6% tenía un ECOG de 2. De los 131 pacientes, el 90% había recibido tratamiento sistémico previo.

Los resultados de eficacia en pacientes con tumores sólidos se resumen en la Tabla 12-10.

**Tabla 12-10 Resultados de eficacia basados en una revisión independiente del estudio BRF117019 y el grupo H del estudio NCI-MATCH**

Tipo de tumor <sup>a</sup>	N	Tasa de respuesta objetiva (TRO)		Duración de la respuesta (DR)
		%	IC del 95%	Intervalo (meses)
Cáncer de vías biliares <sup>b</sup>	48	46	(31; 61)	1,8 <sup>d</sup> ; 40 <sup>d</sup>
Glioma de alto grado <sup>c</sup>	48	33	(20; 48)	3,9; 44
Glioblastoma	32	25	(12; 43)	3,9; 27
Xantastrocitoma pleomorfo anaplásico	6	67	(22; 96)	6; 43
Astrocitoma anaplásico	5	20	(0,5; 72)	15
Astroblastoma	2	100	(16; 100)	15; 23 <sup>d</sup>
Indiferenciado	1	RP	(2,5; 100)	6
Ganglioglioma anaplásico	1	0	NP	NP
Oligodendroglioma anaplásico	1	0	NP	NP

Glioma de bajo grado	14	50	(23; 77)	6; 29 <sup>d</sup>
Astrocitoma	4	50	(7; 93)	7; 23
Ganglioglioma	4	50	(7; 93)	6; 13
Xantastrocitoma pleomorfo	2	50	(1,3; 99)	6
Astrocitoma pilocítico	2	0	NP	NP
Papiloma de plexo coroideo	1	RP	(2,5; 100)	29 <sup>d</sup>
Gangliocitoma/ganglioglioma	1	RP	(2,5; 100)	18 <sup>d</sup>
Carcinoma ovárico seroso de bajo grado	5	80	(28; 100)	12; 42 <sup>d</sup>
Adenocarcinoma de intestino delgado	4	50	(7; 93)	7; 8
Adenocarcinoma de páncreas	3	0	NP	NP
Carcinoma ductal/adenoneuroendocrino mixto	2	0	NP	NP
Carcinoma neuroendocrino de colon	2	0	NP	NP
Ameloblastoma mandibular	1	RP	(2,5; 100)	30
Carcinoma epidermoide pulmonar microcítico combinado	1	RP	(2,5; 100)	5
Adenocarcinoma peritoneal seroso mucinoso-papilar	1	RP	(2,5; 100)	8
Adenocarcinoma de ano	1	0	NP	NP
Tumor del estroma gastrointestinal	1	0	NP	NP

Abreviaturas: RP: respuesta parcial.

<sup>a</sup> Excluye el CPNM (n = 6) y el CAT (n = 36) (tipos de tumores para los que estaba previamente aprobado Mekinist en combinación con dabrafenib).

<sup>b</sup> Mediana de la DR: 9,8 meses (IC del 95%: 5,3; 20,4).

<sup>c</sup> Mediana de la DR: 13,6 meses (IC del 95%: 5,5; 26,7).

<sup>d</sup> Denota una DR censurada por el lado derecho de la distribución.

## Estudio CTMT212X2101 (X2101)

El estudio X2101 fue un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y con cohortes múltiples en el que participaron pacientes pediátricos con tumores sólidos resistentes al tratamiento o recurrentes. En la parte C se aumentó la dosis de Mekinist en combinación con Tafinlar en los pacientes con mutación BRAF V600E. La parte D fue una fase de ampliación de la cohorte de Mekinist en combinación con Tafinlar en pacientes con GBG y mutación BRAF V600E. El criterio de eficacia principal fue la TRO evaluada por el comité de revisión independiente conforme a los criterios RANO.

La eficacia de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en 48 pacientes pediátricos, entre ellos 34 pacientes con GBG y 2 pacientes con GAG.

En los pacientes con GBG y GAG con mutación BRAF V600E que participaron en las partes C y D, la mediana de edad fue de 10 años (intervalo: 1; 17); el 50% eran varones, el 75% eran blancos, el 8%, asiáticos y el 3%, negros, y el 58% tenía un estado funcional de Karnofsky/Lansky de 100. Los tratamientos antineoplásicos previos incluían cirugía (83%), radioterapia externa (2,8%) y tratamiento sistémico (92%). La TRO fue del 25% (IC del 95%: 12%; 42%). Para los 9 pacientes que presentaron respuesta, la DR fue  $\geq 6$  meses en el 78% de los pacientes,  $\geq 12$  meses en el 56% de los pacientes y  $\geq 24$  meses en el 44% de los pacientes.

## Otros estudios

### Análisis del manejo de la pirexia

En los pacientes tratados con la combinación de Mekinist y Tafinlar se observa pirexia. En los estudios para el registro inicial del tratamiento combinado en la indicación de melanoma irreseccable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v;  $N$  total = 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 irreseccable o metastásico (grupo comparativo en COMBI-i,  $N$  = 264) y de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus,  $N$  = 552), la interrupción del tratamiento con Mekinist y Tafinlar cuando la temperatura del paciente era  $\geq 38$  °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 irreseccable 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 interrupción 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%.

## 13 Datos sobre toxicidad preclínica

### Estudios de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas

En ratones se observó una reducción de la frecuencia cardíaca, del peso del corazón y de la función del ventrículo izquierdo, sin alteraciones histopatológicas cardíacas, tras 3 semanas con dosis  $\geq 0,25$  mg/kg/d de trametinib (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en seres humanos basada en el AUC) durante un máximo de 3 semanas. En ratas adultas, se observó mineralización y necrosis miocárdica asociadas a un incremento del fósforo sérico con dosis  $\geq 1$  mg/kg/d (aproximadamente 12 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). En crías de rata se observó un aumento del peso del corazón, sin alteraciones histopatológicas, con dosis de 0,35 mg/kg/d (aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

El trametinib fue fototóxico en un ensayo de captación del rojo neutro en fibroblastos 3T3 de ratón *in vitro* con concentraciones significativamente superiores a la exposición clínica ( $CI_{50}$  con 2,92  $\mu$ g/ml,  $\geq 130$  veces la exposición clínica basada en la  $C_{m\acute{a}x}$ ), lo cual indica que el riesgo de fototoxicidad para los pacientes tratados con Mekinist es bajo.

En estudios con dosis múltiples en ratas, se observó necrosis hepatocelular y elevaciones de las transaminasas después de 8 semanas con  $\geq 0,062$  mg/kg/d (aproximadamente 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

## **Carcinogenia y mutagenia**

No se han realizado estudios de carcinogenia con el trametinib. El trametinib no fue genotóxico en estudios de evaluación de mutaciones inversas en bacterias, ni en estudios de anomalías cromosómicas en células de mamíferos ni en ensayos de micronúcleos en la médula ósea de ratas.

## **Toxicidad para la función reproductora**

### *Desarrollo embrionario y fertilidad*

El trametinib puede afectar a la fertilidad de las mujeres. En estudios con dosis múltiples de trametinib en ratas adultas y en crías se observaron alteraciones en la maduración folicular — que consistieron en incremento de los folículos quísticos y disminución de los cuerpos lúteos quísticos— con dosis  $\geq 0,016$  mg/kg/d (aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

Además, en crías de rata que recibieron trametinib, se observó un descenso en el peso de los ovarios, pequeños retrasos en los hitos de maduración sexual femenina (abertura vaginal y aumento de la incidencia de yemas terminales finales prominentes en las glándulas mamarias) y ligera hipertrofia del epitelio superficial del útero. Todos estos efectos fueron reversibles tras un período sin tratamiento y atribuibles a la farmacología. Por su parte, en estudios de toxicidad en ratas y perros de una duración máxima de 13 semanas no se observaron efectos del tratamiento sobre los tejidos reproductores masculinos.

## **Estudios en crías de animales**

En un estudio de toxicidad en crías de rata, los principales efectos tóxicos afectaron al crecimiento (peso corporal y longitud de los huesos largos); los efectos microscópicos adversos abarcaron alteraciones en el hueso y mineralización o degeneración de diferentes órganos — principalmente el estómago— con todas las dosis. Con las dosis más altas se observaron efectos adversos en los ojos, los riñones, el cayado de la aorta, la cavidad nasal y los senos nasales, el corazón, el hígado y la piel, así como un aumento del peso del corazón y el retraso en un hito físico de la madurez sexual en las hembras (abertura vaginal).

La mayoría de los efectos fueron reversibles, con la excepción de los efectos sobre los huesos, el fósforo sérico y la mineralización de los tejidos blandos, que progresaron/empeoraron durante el período sin tratamiento. La basofilia tubular renal y el aumento de peso del corazón también seguían presentes al final del período de recuperación.

Con la excepción de la mineralización y distrofia corneales y del aumento del peso del corazón, en los animales adultos a los que se administró trametinib se han observado efectos similares. Con la menor dosis combinada evaluada, la exposición sistémica era de aproximadamente 0,3 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 2 mg/d basada en el AUC.

## **Tratamiento combinado con dosis variables**

### *Trametinib en combinación con dabrafenib:*

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



## **14 Datos farmacéuticos**

### **Incompatibilidades**

No procede.

### **Precauciones especiales de conservación**

Almacenar entre 2°C y 8°C. Proteger de la humedad y de la luz. No congelar.

Conservar en el envase original. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No retirar el secante.

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

La información de conservación puede variar de un país a otro.

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

### **Precauciones especiales al desechar el producto**

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

### **Fabricante:**

Ver envase secundario

### **Prospecto internacional**

Fecha de publicación de la información: Septiembre de 2024

Tracking number: Bundled 2024-PSB/GLC-1432-s, STN 16-09-2024

Importado por Novartis Chile S.A.

Rosario Norte 615, piso 8, Las Condes, Santiago, Chile