

Departamento de Registro Farmacéutico

TAFINLAR® (dabrafenib)
cápsulas duras 50 mg y 75 mg

Información básica para la prescripción

Versión 3.7

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: 20 de mayo 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

TAFINLAR (dabrafenib)

Cápsulas 50 mg y 75 mg

1 Marca registrada

TAFINLAR® cápsulas 50 mg y 75 mg.

2 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Cápsulas duras

Cápsulas duras de 50 mg

Cápsula opaca de tamaño 2 compuesta por un cuerpo y tapa de color rojo oscuro. Las capsulas están impresas con los códigos de identificación "GS TEW" y "50 mg".

Cápsulas duras de 75 mg

Cápsula opaca de tamaño 1 compuesta por un cuerpo y tapa de color rosado oscuro. Las capsulas están impresas con los códigos de identificación "GS LHF" y "75 mg".

Sustancia activa

Cápsulas duras

Cápsulas duras de 50 mg

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

Cápsulas duras de 75 mg

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

Excipientes

Cápsulas duras:

Contenido de la cápsula: celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

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

Composición de la tinta de impresión: goma laca, óxido de hierro negro, n-butanol, isopropanol; propilenglicol; hidróxido de amonio.

3 Indicaciones

Melanoma irreseccable o metastásico

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

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

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar en combinación con Mekinist 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

Tafinlar en combinación con Mekinist 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

Tafinlar en combinación con Mekinist 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

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

Tafinlar en combinación con Mekinist no debe utilizarse en pacientes con tumores sólidos o cáncer colorrectal sin mutación de BRAF (véanse los apartados 12 Estudios clínicos y 11 Farmacología clínica).

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con Mekinist 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 Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar la información relativa a la prescripción de Mekinist.

Posología

Población destinataria general

Pacientes adultos

La dosis recomendada de Tafinlar en cápsulas en pacientes adultos (en monoterapia o en combinación con Mekinist) es de 150 mg administrados por vía oral dos veces al día (lo que corresponde a una dosis diaria total de 300 mg), independientemente del peso corporal.

En la Tabla 4-1 se presentan las reducciones recomendadas del nivel de dosis de Tafinlar en cápsulas en pacientes adultos.

Tabla 4-1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar en cápsulas en pacientes adultos

Reducciones del nivel de dosis	Dosis inicial recomendada
Dosis inicial	150 mg por vía oral dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg por vía oral dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	75 mg por vía oral dos veces al día
Tercera reducción	50 mg por vía oral dos veces al día

Suspender definitivamente el tratamiento si no se tolera Tafinlar en cápsulas de 50 mg por vía oral dos veces al día

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Tafinlar en cápsulas 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 de Tafinlar en cápsulas en pacientes que pesen menos de 26 kg.

Tabla 4-2 Dosis recomendadas de Tafinlar en cápsulas en pacientes pediátricos en función del peso

Peso corporal	Dosis inicial recomendada
26 a 37 kg	75 mg por vía oral dos veces al día
38 a 50 kg	100 mg por vía oral dos veces al día
51 kg o más	150 mg por vía oral dos veces al día

En la Tabla 4-3 se presentan las reducciones recomendadas del nivel de dosis de Tafinlar en cápsulas en pacientes pediátricos.

Tabla 4-3 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar en cápsulas en pacientes pediátricos

Reducción del nivel de dosis	Dosis inicial recomendada		
	75 mg <i>por vía oral dos veces al día</i>	100 mg <i>por vía oral dos veces al día</i>	150 mg <i>por vía oral dos veces al día</i>
Primera reducción de la dosis	50 mg por vía oral dos veces al día	75 mg por vía oral dos veces al día	100 mg por vía oral dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	-	50 mg por vía oral dos veces al día	75 mg por vía oral dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	-	-	50 mg por vía oral dos veces al día

Suspender definitivamente el tratamiento si no se tolera un máximo de tres reducciones de la dosis o una cápsula de 50 mg de Tafinlar por vía oral dos veces al día

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.

Omisión de dosis

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

Ajustes de la dosis

Tafinlar en monoterapia y en combinación con Mekinist

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

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

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

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 Tafinlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Tabla 4-5 Pauta de modificación de la dosis de Tafinlar (excluida la pirexia)

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

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

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Tafinlar cuando se utiliza en monoterapia y con Tafinlar y Mekinist cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura corporal del paciente es ≥ 38 °C. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol/acetaminofeno. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Se debe reiniciar el tratamiento con Tafinlar, o con Tafinlar y Mekinist cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Se debe considerar el uso de corticosteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Tafinlar se utiliza en combinación con Mekinist, hay que reducir la dosis de ambos tratamientos o interrumpirlos o suspenderlos definitivamente al mismo tiempo, salvo en el caso de uveítis mencionado a continuación.

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

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

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Farmacocinética). No existen datos clínicos en sujetos con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafinlar en pacientes pediátricos menores de 6 años. No se recomienda el uso de Tafinlar en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Farmacocinética).

Modo de administración

Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véase el apartado 11 Farmacología clínica), dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre una dosis y la siguiente. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Si un paciente vomita después de tomar Tafinlar, no debe volver a tomar esa dosis, sino que debe esperar a tomar la siguiente dosis programada.

Cuando se administran Tafinlar y Mekinist 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.

Las cápsulas duras de Tafinlar deben tragarse enteras con un vaso de agua. Las cápsulas no deben masticarse ni triturarse.

5 Contraindicaciones

Ninguna.

6 Advertencias y precauciones

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Pirexia (fiebre)

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con Mekinist (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con Mekinist (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con Mekinist (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En un ensayo clínico de fase II en pacientes con CPNM, la incidencia y severidad de la fiebre fue ligeramente mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con Mekinist (55% [51/93]; 5% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (37% [31/84]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase II en pacientes con cánceres infrecuentes, incluido el CAT, la incidencia y la severidad de la fiebre fue del 35% (35/100), 4% de grado 3 o 4, en el conjunto de todas las cohortes.

En pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de Mekinist una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron tres o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos pueden provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación entre los estudios realizados en 1810 pacientes tratados con el tratamiento combinado demostró una reducción de la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de Tafinlar y Mekinist, en comparación con la interrupción de Tafinlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Tafinlar como Mekinist si la temperatura del paciente es ≥ 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).

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con Mekinist (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que

recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90% de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un estudio de fase II en pacientes con CPNM, el 18% (15/84) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 11 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist, solo un 2% (2/93) de los pacientes presentó CCE cutáneo. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con Mekinist presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

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

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

Nuevo melanoma primario

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

Neoplasias malignas no cutáneas

En experimentos *in vitro* se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo.

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

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

Pancreatitis

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

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

Uveítis

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) (véase el apartado 4 Posología y administración).

Hemorragia

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

Tromboembolia venosa

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

Reacciones adversas cutáneas

Reacciones adversas cutáneas severas

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

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con Mekinist se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral, en algunas ocasiones con desenlace mortal (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

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], BRF113710 [BREAK-2], BRF113220 y BRF112680) que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia $\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

Tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist:

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con Mekinist se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) observados durante el tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

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

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 7-1 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 7-2 para Tafinlar en combinación con Mekinist. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos eventos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Melanoma irreseccable o metastásico: eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel, incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Apetito disminuido	Muy frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente
Hiperglucemia	
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Trastornos oculares	
Uveítis	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Fotosensibilidad ¹⁾	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
-------------------------	--

¹⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.

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

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente

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

Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de Tafinlar con Mekinist en el melanoma irreseccable o metastásico (véase también el apartado 12 Estudios clínicos).

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar en combinación con Mekinist

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Tafinlar en combinación con Mekinist frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

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

En la Tabla 7-3 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio 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 frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-3 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist frente al placebo

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

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Fatiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente

¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».

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

³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».

⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo».

⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».

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

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

⁸⁾ «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».

⁹⁾ «Tos» también incluye «tos productiva».

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

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

¹²⁾ «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».

¹³⁾ «Eritema» también incluye «eritema generalizado».

¹⁴⁾ «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».

¹⁵⁾ «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».

¹⁶⁾ «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».

¹⁷⁾ «Pirexia» también incluye «hiperpirexia».

¹⁸⁾ «Fatiga» también incluye «astenia» y «malestar general».

¹⁹⁾ «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».

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

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

NN: no notificado.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado

Tafinlar en monoterapia:

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

En el grupo que recibió 150 mg de Tafinlar dos veces al día en monoterapia (cohorte A; N = 84), las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia $\geq 20\%$) fueron fiebre, astenia, fatiga, hiperqueratosis, tos, papiloma de piel, piel seca, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, náuseas y disnea.

Tafinlar en combinación con Mekinist:

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist 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 150 mg de Tafinlar por vía oral dos veces al día y 2 mg de Mekinist por vía oral una vez al día (cohortes B y C), los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) asociados al tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist 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 Tafinlar y Mekinist descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de cualquier grado, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grado 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 frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-4 CPNM avanzado - Reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist

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

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 93		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Diarrea	33	2	Muy frecuente
Apetito disminuido	28	NN	Muy frecuente
Estreñimiento	16	NN	Muy frecuente
Pancreatitis aguda	1	NN	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eritema	10	NN	Muy frecuente
Piel seca	32	1	Muy frecuente
Erupción ³⁾	31	3	Muy frecuente
Prurito ⁴⁾	15	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis ⁵⁾	13	1	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	10	NN	Muy frecuente
Artralgia	16	NN	Muy frecuente
Mialgia	13	NN	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Insuficiencia renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	55	5	Muy frecuente
Astenia ⁶⁾	47	6	Muy frecuente
Edema ⁷⁾	35	NN	Muy frecuente
Escalofríos	24	1	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	12	NN	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	11	2	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	10	4	Muy frecuente

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

²⁾ «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».

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

⁴⁾ «Prurito» incluye «prurito», «prurito generalizado» y «prurito ocular».

⁵⁾ «Hiperqueratosis» incluye «hiperqueratosis», «queratosis actínica», «queratosis seborreica» y «queratosis pilar».

⁶⁾ «Astenia» también incluye «fatiga» y «malestar general».

⁷⁾ «Edema» incluye «edema generalizado» y «edema periférico».

NN: no notificado.

Cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico

Tafinlar en combinación con Mekinist:

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist 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

Tafinlar o Mekinist 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 Tafinlar en combinación con Mekinist 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 Tafinlar y Mekinist 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 frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-5 Cncer anaplásico de tiroides - Reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y Mekinist en la población TST

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	6	Muy frecuente
Anemia	14	2	Muy frecuente
Leucopenia ²⁾	13	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia	12	3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11	NN	Muy frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	20	2	Muy frecuente
Mareo ³⁾	13	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ⁴⁾	16	NN	Muy frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ⁵⁾	21	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Erupción ⁶⁾	31	4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia ⁷⁾	11	1	Muy frecuente
Artralgia	11	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	1	1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ⁸⁾	45	5	Muy frecuente
Pirexia	35	4	Muy frecuente
Escalofríos	25	1	Muy frecuente
Edema ⁹⁾	17	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
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

¹⁾ «Neutropenia» incluye «neutropenia», «recuento disminuido de neutrófilos» y «neutropenia febril». «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia.

²⁾ «Leucopenia» incluye «leucopenia», «recuento disminuido de leucocitos» y «linfopenia».

³⁾ «Mareo» incluye «mareo», «vértigo» y «vértigo posicional».

⁴⁾ «Hemorragia» incluye «hematuria», «púrpura», «epistaxis», «contusión del ojo», «hemorragia gingival», «hemoptisis», «melena», «petequias», «tiempo prolongado de protrombina», «hemorragia rectal», «hemorragia retiniana» y «hemorragia vaginal».

⁵⁾ «Tos» incluye «tos» y «tos productiva».

⁶⁾ «Erupción» incluye «erupción», «erupción maculopapular», «erupción generalizada» y «erupción papular».

⁷⁾ «Mialgia» incluye «mialgia» y «dolor musculoesquelético».

⁸⁾ «Fatiga» incluye «fatiga», «astenia» y «malestar general».

⁹⁾ «Edema» incluye «edema» y «edema periférico».

NN: no notificado.

Tumores sólidos irsecables o metastásicos

Tafinlar en combinación con Mekinist

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist también se evaluó en un estudio multicéntrico, no aleatorizado y sin enmascaramiento, con varias cohortes, en pacientes adultos con cáncer con mutación BRAF V600E (estudio BR117019). En el ensayo participaron un total de 206 pacientes, de los cuales 36 fueron incluidos en la cohorte de CAT, 105 en cohortes específicas de tumores sólidos y 65 en una cohorte de otras neoplasias malignas (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Los pacientes recibieron 150 mg de Tafinlar por vía oral dos veces al día y 2 mg de Mekinist por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

De estos 206 pacientes, 103 (50%) estuvieron expuestos a Tafinlar durante 1 año o más y 101 (49%) estuvieron expuestos al trametinib 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 del estudio BR117019 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 Tafinlar en monoterapia y en combinación con Mekinist, incluidas las comunicaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-6 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados en todas las indicaciones

Reacción adversa	Tafinlar en combinación con Mekinist – Categoría de frecuencia	Tafinlar en monoterapia – Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario		
Sarcoidosis	Infrecuente	-
Linfohistiocitosis hemofagocítica	De frecuencia desconocida	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Síndrome de lisis tumoral	De frecuencia desconocida	-
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica	Frecuente	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Bloqueo auriculoventricular ¹	Frecuente	-
Bloqueo de rama ²	Infrecuente	-
Trastornos vasculares		
Tromboembolia venosa ³	Frecuente	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Dermatitis neutrofílica 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

Tafinlar en combinación con Mekinist

La seguridad de Tafinlar en combinación con Mekinist 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 ≥ 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 de la piel (muy frecuentes), dermatitis exfoliativa generalizada, hipersensibilidad y pancreatitis (frecuentes).

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

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

Efectos de otros fármacos sobre Tafinlar

Los estudios *in vitro* indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4) (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Farmacocinética). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la $C_{\text{máx}}$ (33%) y el AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4); asimismo, el AUC del hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en el AUC del carboxidabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de la CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) del AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron un descenso en la $C_{\text{máx}}$ (27%) y el AUC (34%) tras dosis múltiples de dabrafenib con la coadministración con rifampicina (inductor de la CYP3A4 y la CYP2C8). No se observaron cambios relevantes en el AUC para el hidroxidabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxidabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetildabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes de la CYP2C8 o la CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar otros fármacos distintos durante el tratamiento con

Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de la CYP2C8 o la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico [hierba de san Juan]) conjuntamente con Tafinlar.

Medicamentos que afectan al pH gástrico

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

Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por la CYP3A4 y la CYP2C9 (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Farmacocinética) y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (gp-P). En un estudio clínico en 16 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de la CYP3A4), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC disminuyeron un 47% y un 65%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó el AUC de la S-warfarina (sustrato de la CYP2C9) y la R-warfarina (sustrato de la CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de Tafinlar con medicamentos afectados por la inducción de la CYP3A4 o la CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear), la warfarina o la dexametasona, puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos fuera necesaria, se debe vigilar a los pacientes por si disminuyera la eficacia o plantearse la posibilidad de sustituir estos medicamentos. El dabrafenib inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3 (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Farmacocinética). Tras la administración simultánea de una única dosis de rosuvastatina (un sustrato del OATP1B1 y el OATP1B3) con dosis repetidas de 150 mg de Tafinlar dos veces al día en 16 pacientes, se observó una variación mínima del AUC (aumento del 7%) y un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ del 156%. Se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas si Tafinlar se coadministra con fármacos que son sustratos del OATP1B1 o el OATP1B3 y tienen un estrecho margen terapéutico con respecto a concentraciones máximas elevadas.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con Mekinist:

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

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

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

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

Datos en animales

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

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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 Tafinlar es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con

una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Tafinlar y por lo menos hasta dos semanas después de haberlo terminado. Si Tafinlar se usa en combinación con Mekinist, se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear sexualmente activas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales o de cualquier otro anticonceptivo hormonal sistémico, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo (véase el apartado 8 Interacciones).

Varones

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

Esterilidad

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica). Debe informarse a los pacientes varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

10 Sobredosis

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

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Antineoplásico, inhibidor de proteína-cinasas. Inhibidores de la serina-treonina-cinasa B-Raf (BRAF). Código ATC: L01EC02.

Modo de acción

Tafinlar en monoterapia:

El dabrafenib (Tafinlar) es un inhibidor selectivo y potente de las cinasas RAF, que compite por el sitio de unión del ATP, con valores de CI50 de 0,65, 0,5 y 1,84 nM para las enzimas BRAF V600E, BRAF V600K y BRAF V600D, respectivamente. Las variantes de aminoácido oncógenas en la valina en la posición 600 (V600) en BRAF conducen a la activación permanente (constitutiva) de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación de la proliferación de las células tumorales. Las mutaciones de BRAF se han identificado en cánceres específicos, entre ellos en aproximadamente el 50% de los casos de melanoma y entre el 1% y el 3% de los casos de CPNM. La mutación de

BRAF observada con mayor frecuencia, V600E, y la segunda más frecuente, V600K, constituyen el 95% de las mutaciones de BRAF detectadas en todos los pacientes con cáncer. También existen algunas sustituciones muy poco frecuentes como V600D, V600G y V600R. El dabrafenib también inhibe las enzimas BRAF y CRAF sin mutación (*wild-type*) con valores de CI_{50} de 3,2 y 5,0 nM, respectivamente, en los ensayos bioquímicos. El dabrafenib inhibe la proliferación de las líneas celulares de melanoma, de CPNM y de CAT que contienen la mutación BRAF V600 *in vitro* y en modelos de xenoinjerto de melanoma *in vivo*.

Tafinlar en combinación con Mekinist

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 de la vía de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). El dabrafenib y el trametinib inhiben dos cinasas de esta vía, la BRAF y la MEK, y la combinación de ambos fármacos produce una inhibición simultánea de la vía. La combinación de estos dos medicamentos tiene carácter sinérgico *in 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

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

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

Electrofisiología cardíaca

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

Farmacocinética

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y metabolismo

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

Eliminación

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

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción farmacológica

Efectos de otros fármacos sobre el dabrafenib:

Según estudios *in vitro*, la CYP2C8 y la CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen en el metabolismo oxidativo del dabrafenib, mientras que el hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib son sustratos de la CYP3A4. Por consiguiente, los inhibidores o inductores de dichas enzimas pueden afectar potencialmente a la farmacocinética del dabrafenib o sus metabolitos (véase el apartado 8 Interacciones). *In vitro*, el dabrafenib es un sustrato de las proteínas humanas gp-P (glucoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia farmacológica en cáncer de mama). Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad oral y la eliminación del dabrafenib, y el riesgo de interacciones farmacológicas es mínimo.

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos:

En hepatocitos humanos, el dabrafenib dio lugar a incrementos —dependientes de la concentración— de los niveles de ARNm de la CYP2B6 y la CYP3A4, que llegaron a ser 32 veces superiores a los niveles de los controles. El dabrafenib y sus metabolitos (hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib) inhibieron los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3 humanos y los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3 humanos, y el dabrafenib y su metabolito desmetilado inhibieron el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) *in vitro*. El riesgo de una interacción farmacológica con respecto a OAT1, OAT3 y OCT2 es mínimo teniendo en cuenta la exposición clínica. Para OATP1B1 y OATP1B3, el riesgo de interacción farmacológica se evaluó en un estudio clínico (véase el apartado 8

Interacciones). El dabrafenib y el desmetildabrafenib han demostrado ser inhibidores moderados de la BCRP humana; no obstante, el riesgo de una interacción farmacológica es mínimo teniendo en cuenta la exposición clínica. No se ha demostrado que el dabrafenib ni ninguno de sus tres metabolitos inhiban la gp-P *in vitro*.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se evaluó la farmacocinética del dabrafenib en 243 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, cocientes de metabolitos, depuración del fármaco) del dabrafenib 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 significativo sobre la farmacocinética del dabrafenib. La edad superior a 75 años está asociada de forma significativa a mayores concentraciones plasmáticas de carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, con una exposición un 40% superior en los sujetos mayores de 75 años que en los menores de esa edad.

Sexo biológico y peso corporal

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

Raza o etnia

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

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

Disfunción renal

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con disfunción renal leve (FG 60-89 ml/min/1,73 m²) y 30 pacientes con disfunción renal moderada (FG 30-59 ml/min/1,73 m²) que participaron en estudios clínicos. El efecto de la disfunción renal leve o moderada sobre la depuración del dabrafenib oral fue escaso (<6% en ambas categorías) y no fue clínicamente relevante. Además, la disfunción renal leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib ni desmetildabrafenib. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción renal severa (véase el apartado 4 Posología y administración).

Disfunción hepática

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 65 pacientes con disfunción hepática leve (según la clasificación del *National Cancer Institute* [NCI] estadounidense) que participaron en ensayos clínicos. La depuración del dabrafenib oral no fue

significativamente distinta en esos pacientes que en los pacientes con función hepática normal (diferencia del 4%). La disfunción hepática leve tampoco tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de dabrafenib. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado 4 Posología y administración).

12 Estudios clínicos

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia

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

Pacientes no tratados previamente

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

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

El análisis principal se basó en 118 eventos en el momento de la fecha de corte de los datos. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 12-1 y la Figura 12-1.

Tabla 12-1 Población por intención de tratar

Crterios de valoración / Evaluaciones	Dabrafenib N = 187	Dacarbazina N = 63
Supervivencia sin progresión		
Mediana, meses (IC del 95%)	5.1 (4,9; 6,9)	2.7 (1,5; 3,2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.30 (0,18; 0,51)	
Valor de p	<0,0001	
Supervivencia global^a		
% a los 6 meses (IC del 95%)	87 (79,2; 91,9)	79 (59,7; 89,5)

Criterios de valoración / Evaluaciones	Dabrafenib N = 187	Dacarbazina N = 63
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.61 (0,25; 1,48)	
Respuesta global^b		
% (IC del 95%) ^c	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)
Duración de la respuesta		
	N = 99	N = 12
Mediana, meses (IC del 95%)	5.6 (4,8; NA)	NA (5,0; NA)

IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado.

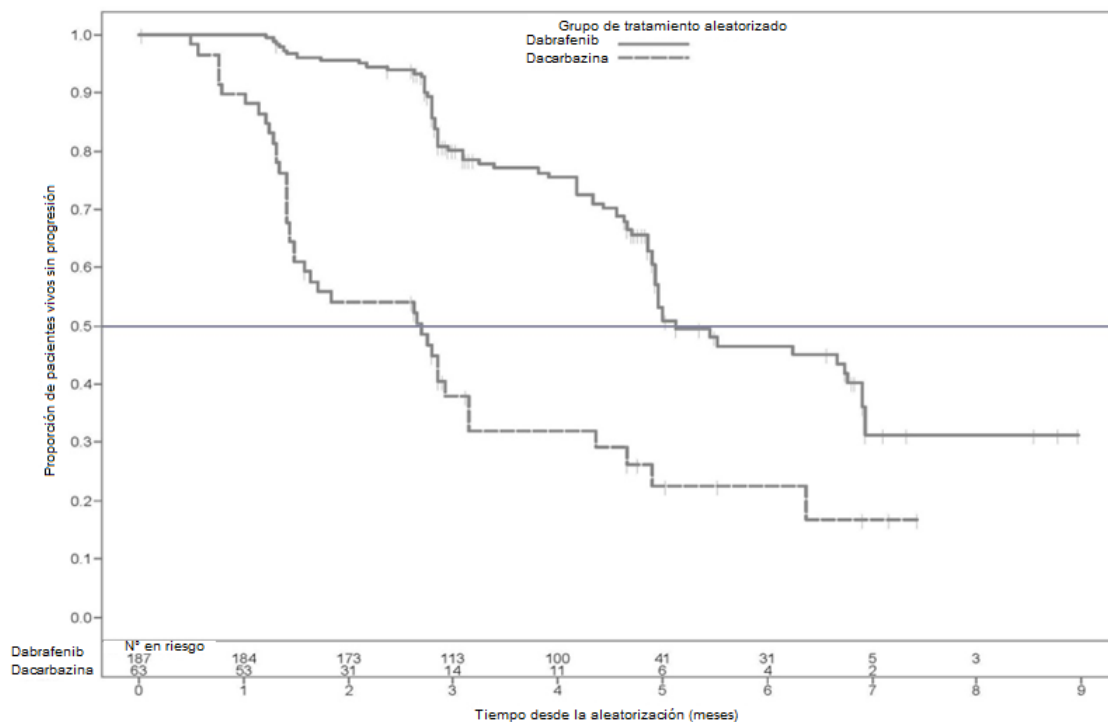
^a Calculado a partir de las estimaciones de Kaplan-Meier a los 6 meses; con una mediana del tiempo de seguimiento de 4,9 meses (intervalo = de 0 a 9,9 meses) y 30 muertes, los datos de la supervivencia global aún no son definitivos y la mediana de la supervivencia global no se ha alcanzado en ninguno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

^b Definido como respuesta completa + respuesta parcial.

^c Respuesta confirmada.

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

Figura 12-1 BREAK-3 - Curvas de Kaplan-Meier de la SSP evaluada por el investigador (población IDT)



Pacientes con metástasis cerebrales

El estudio multicéntrico de fase II BREAK-MB, con dos cohortes y sin enmascaramiento, estaba diseñado para evaluar la respuesta intracraneal con Tafinlar en pacientes afectados por melanoma con metástasis cerebrales histológicamente confirmado (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K. En la cohorte A se incluyeron los pacientes que no habían recibido ningún tratamiento local anterior para las metástasis cerebrales, y en la cohorte B los que sí habían recibido dichos tratamientos. Los resultados se resumen en la Tabla 12-2.

Tabla 12-2 Datos de la eficacia evaluada por el investigador correspondientes al estudio BREAK-MB

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

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; NP: no procede.

^a Respuesta confirmada.

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

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

El estudio multicéntrico internacional de fase II BR113710 (BREAK-2), con un único grupo y sin enmascaramiento, incorporó a 92 pacientes afectados por melanoma metastásico histológicamente confirmado (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K confirmada. De ellos, 15 no habían recibido tratamientos previos (quimioterapia, inmunoterapia o terapias dirigidas) contra la enfermedad metastásica, mientras que 77 sí habían recibido dichos tratamientos.

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

melanoma metastásico y mutación BRAF V600K ($N = 16$) fue del 13% (IC del 95%: 0,0; 28,7) y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,3 meses (IC del 95%: 3,7; 6,8). En la población de pacientes con mutación V600K no hubo ningún caso de respuesta completa.

Tafinlar en combinación con Mekinist:

La eficacia y seguridad de la dosis recomendada de Tafinlar (150 mg dos veces al día) en combinación con Mekinist (2 mg una vez 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 Tafinlar y Mekinist 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 más importantes. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

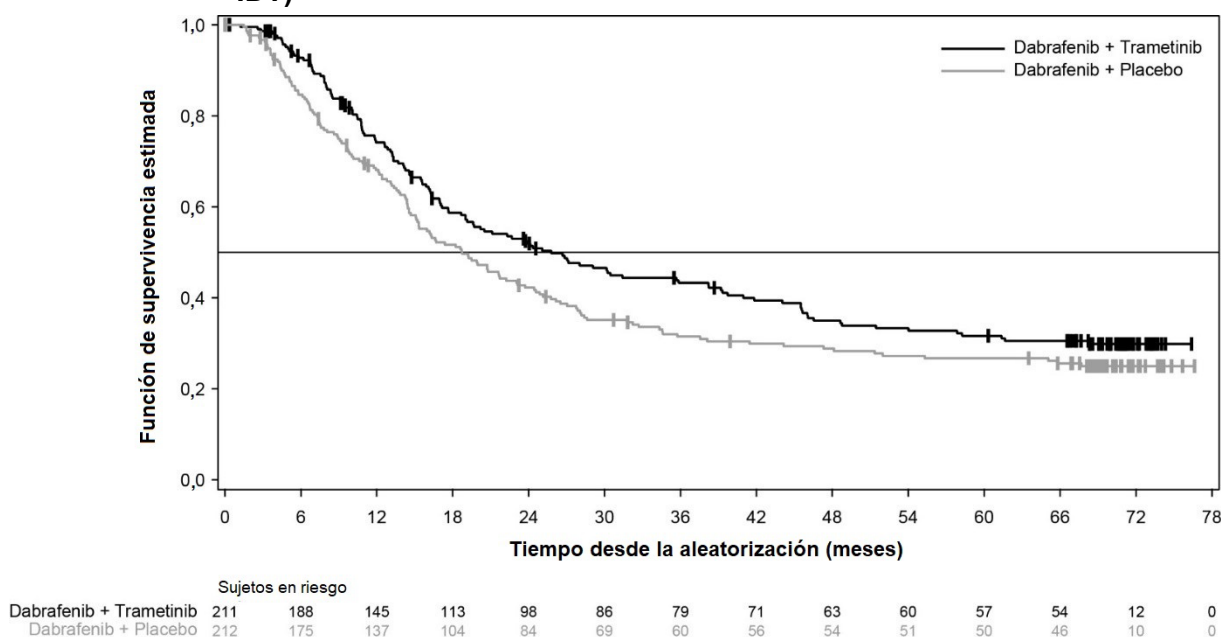
Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez al día) ($N = 211$) o al grupo de Tafinlar en monoterapia (150 mg dos veces al día) ($N = 212$). Las características iniciales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

La mediana de la SG y las tasas estimadas de supervivencia al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años se presentan en la Tabla 12-3. Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el dabrafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 7 meses mayor que en el del dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% para la combinación frente al 27% para el dabrafenib en monoterapia (Tabla 12-3 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 12-3 Resultados de la SG para el estudio MEK115306 (COMBI-d)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	25,1 (19,2; NA)	18,7 (15,2; 23,7)	26,7 (19,0; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,75 (0,58; 0,96)		0,80 (0,63; 1,01)	
Valor de p	0,011		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)			Dabrafenib + placebo (n = 212)		
Al cabo de 1 año	74 (66,8; 79,0)			68 (60,8; 73,5)		
Al cabo de 2 años	52 (44,7; 58,6)			42 (35,4; 48,9)		
Al cabo de 3 años	43 (36,2; 50,1)			31 (25,1; 37,9)		
Al cabo de 4 años	35 (28,2; 41,8)			29 (22,7; 35,2)		
Al cabo de 5 años	32 (25,1; 38,3)			27 (20,7; 33,0)		
*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018. NA = no alcanzada, NP = no procede.						

Figura 12-2 COMBI-d - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del

dabrafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia (Tabla 12-4).

Tabla 12-4 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK115306 (COMBI-d)

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
SSP evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 ^f (79)	160 (76)	166 ^f (78)
Mediana, meses (IC del 95% ^a)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,0; 12,8)	7,6 (5,8; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Cociente de riesgos instantáneos (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		NP		NP	
Tasa de respuesta global ^b (%) IC del 95%	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	68 (61,5; 74,5)	55 (47,8; 61,5)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC ^c + RP ^c), % IC del 95% de la diferencia Valor de p	15 ^d 5,9; 24,5 0,0015		15 ^d 6,0; 24,5 0,0014 ^g		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)								
Mediana (IC del 95%)	9,2 ^e (7,4; NA)	10,2 ^e (7,5; NA)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,0 (9,3; 17,1)	10,6 (8,3; 12,9)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

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

a: Intervalo de confianza.

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

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

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

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

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

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis 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)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)

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

NA = no alcanzada.

NP = no procede.

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III aleatorizado sin enmascaramiento, con dos grupos, que evaluó el tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist 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 \leq LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

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

Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el vemurafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el del vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para el vemurafenib en monoterapia (Tabla 12-5 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.

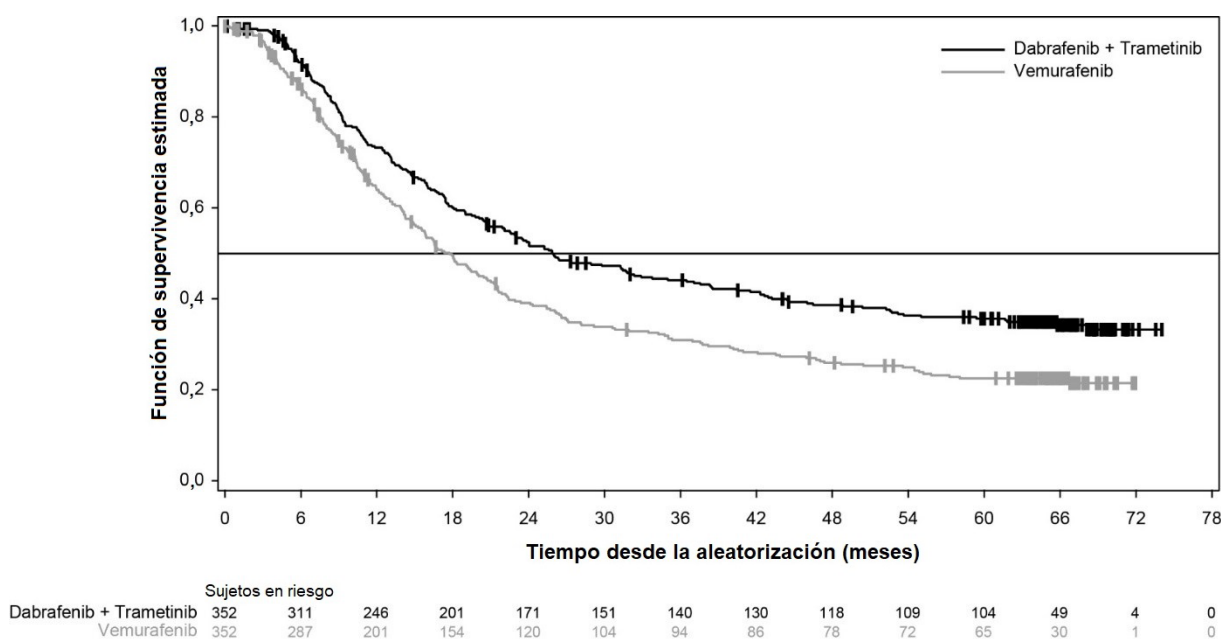
Tabla 12-5 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

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

NA = no alcanzada, NP = no procede.

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

Figura 12-3 COMBI-v - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del

vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia (Tabla 12-6).

Tabla 12-6 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK116513 (COMBI-v)

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

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

SSP: supervivencia sin progresión; NA: no alcanzada.

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

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

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

- Cohorte A: pacientes con melanoma con mutación 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 12-7. 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 12-7.

Tabla 12-7 COMBI-MB – Datos de eficacia evaluada por el investigador

Criterios de valoración / Evaluación	Población de todos los pacientes tratados			
	Cohorte A N = 76	Cohorte B N = 16	Cohorte C N = 16	Cohorte D N = 17
Tasa de respuesta intracraneal, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Tasa de respuesta global, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Supervivencia sin progresión, mediana, meses (IC del 95%)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Supervivencia global, mediana, meses (IC del 95%)				
Mediana, meses	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NN)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

IC = Intervalo de confianza.

NN = No notificado.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Estudio BRF115532 / DRB436F2301 (COMBI-AD)

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

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

Un total de 870 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a los grupos de tratamiento combinado ($n = 438$) y de placebo ($n = 432$). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (99%) y varones (55%), con una mediana de edad de 51 años (18% mayores de 65 años). El estudio incluyó pacientes con todos los subestadios del estadio III de la enfermedad antes de la resección; el 18% de estos pacientes tenía afectación ganglionar identificable solamente por microscopía y no presentaban ulceración del tumor primario. La mayoría de los pacientes (91%) tenía la mutación BRAF V600E.

La mediana de la duración del seguimiento 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 12-8. 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 de 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR, *hazard ratio*] = 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 12-8 **Análisis principal de COMBI-AD: resultados de la supervivencia sin recaída**

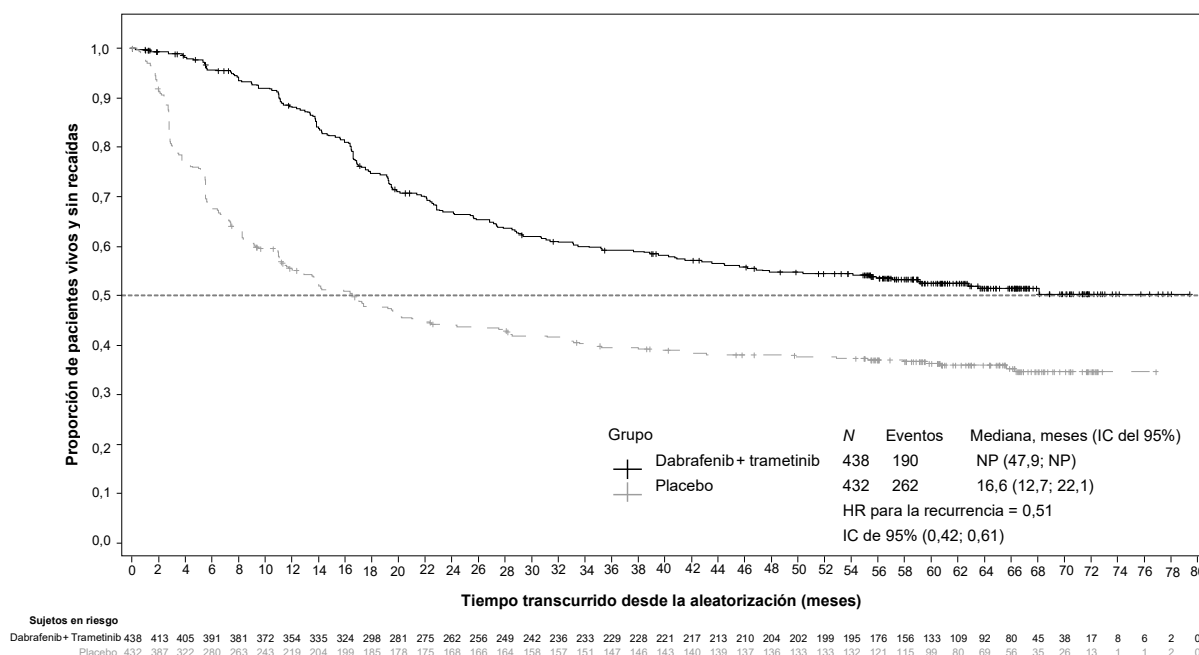
Parámetro de SSR	Dabrafenib + trametinib N = 438	Placebo N = 432
Número de eventos, n (%)		
Recurrencia	166 (38%)	248 (57%)
Recaída con metástasis a distancia	163 (37%)	247 (57%)
Muerte	103 (24%)	133 (31%)
Mediana (meses)	3 (<1%)	1 (<1%)
(IC del 95%)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
Cociente de riesgos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

Parámetro de SSR	Dabrafenib + trametinib N = 438	Placebo N = 432
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.

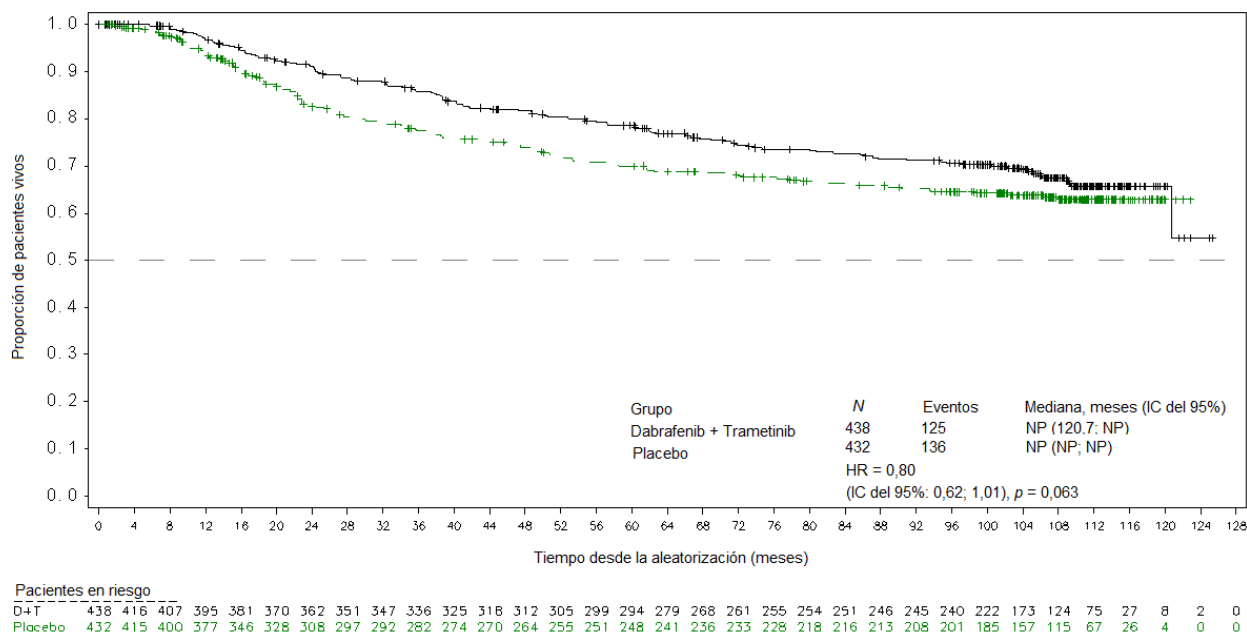
Según los datos actualizados con un seguimiento adicional de 29 meses en comparación con el análisis principal (seguimiento mínimo de 59 meses), el beneficio en la SSR se mantuvo con un HR estimado de 0,51 (IC del 95%: 0,42; 0,61) (Figura 12-4). La tasa de SSR al cabo de 5 años fue del 52% (IC del 95%: 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 Tafinlar y Mekinist 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 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 por enfermedad metastásica.
- Cohorte B (n = 57): tratamiento combinado (150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez 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 (150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez 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, el criterio de valoración principal, 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 TRG valorados por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 12-9).

Al compararla indirectamente con la monoterapia con Tafinlar en la cohorte A, la eficacia de la combinación con Mekinist resultó superior. En la Tabla 12-9 se presenta el análisis final de la eficacia realizado 5 años después de la primera dosis del último sujeto.

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

Criterio de valoración	Análisis	Combinación Primera línea <i>N</i> = 36	Combinación Segunda línea <i>N</i> = 57
Tasa de respuesta global confirmada, <i>n</i> (%) (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)

Tafinlar en monoterapia:

En el momento del análisis del objetivo principal para la cohorte A, la TRG evaluada por el investigador fue del 32,1% en los pacientes que habían recibido tratamientos de segunda línea o posterior (IC del 95%: 21,9; 43,6). En todos esos pacientes, la mejor respuesta obtenida fue una respuesta parcial. En la fecha límite para la inclusión de los últimos datos sobre la duración de la respuesta, la mediana de dicha duración fue de 9,6 meses (IC del 95%: 5,4; 15,2). La mediana estimada de la SSP fue de 5,5 meses (IC del 95%: 3,4; 7,3). Al cabo de otros 18 meses de seguimiento tras el análisis del objetivo principal para la cohorte A a fin de determinar el dato definitivo de la SG, la mediana estimada de la SG fue de 12,7 meses (IC del 95%: 7,3; 16,3).

Cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico

Estudio BRF117019 / CDRB436X2201

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist 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 el cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico.

El estudio tenía análisis provisionales preespecificados que se realizaron aproximadamente cada 12 semanas. Los pacientes recibieron 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez 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 12-10).

Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de 14,4 meses (IC del 95%: 7,4; 43,6) en la cohorte con CAT 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 12-10 Resultados de eficacia en pacientes con CAT con mutación BRAF V600E

Criterio de valoración	Análisis por el investigador ¹ Cohorte con CAT N = 36	Análisis por el IRC 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 ²)
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)	

¹ Fecha límite para la inclusión de datos: 14 de septiembre de 2020.

² NE: no estimable.

Tumores sólidos irresecables o metastásicos

La seguridad y la eficacia de Tafinlar en combinación con Mekinist para el tratamiento de tumores sólidos irresecables 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 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de Mekinist una vez 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 12-11, las características iniciales fueron: 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 12-11.

Tabla 12-11 Resultados de eficacia basados en una revisión independiente del estudio BRF117019 y el grupo H del estudio NCI-MATCH

Tipo de tumor ^a	N	Tasa de respuesta objetiva (TRO)		Duración de la respuesta (DR)
		%	IC del 95%	Intervalo (meses)
Cáncer de vías biliares ^b	48	46	(31; 61)	1,8 ^d ; 40 ^d
Glioma de alto grado ^c	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 ^d
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 ^d
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 ^d
Gangliocitoma/ganglioglioma	1	RP	(2,5; 100)	18 ^d
Carcinoma ovárico seroso de bajo grado	5	80	(28; 100)	12; 42 ^d
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

^a Excluye el CPNM (n = 6) y el CAT (n = 36) (tipos de tumores para los que estaba previamente aprobado TAFINLAR en combinación con trametinib).

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

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

^d 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 Tafinlar en combinación con Mekinist en los pacientes con mutación BRAF V600E. La parte D fue una fase de ampliación de la cohorte de Tafinlar en combinación con Mekinist en pacientes con GBG y mutación BRAF V600E. El criterio de eficacia principal fue la TRG evaluada por el comité de revisión independiente conforme a los criterios RANO.

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

En los pacientes con GBG 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 TRG fue del 25% (IC del 95%: 12%; 42%). La DR fue ≥ 6 meses en el 78% de los pacientes, ≥ 12 meses en el 56% de los pacientes y ≥ 24 meses en el 44% de los pacientes.

Otros estudios

Análisis del manejo de la pirexia

En los pacientes tratados con la combinación de Tafinlar y Mekinist se observa pirexia. En los estudios para el registro inicial del tratamiento combinado en la indicación de melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; 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 irresecable o metastásico (grupo comparativo en COMBI-i, N = 264) y de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus, N = 552), la interrupción del tratamiento con Tafinlar y Mekinist cuando la temperatura del paciente era ≥ 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 irresecable o metastásico (COMBI-d/v frente a COMBI-i):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 6,6% al 3,4%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 12,3% al 6,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,4% al 1,9%;
 - las tasas de suspensión definitiva del tratamiento debida a la pirexia fueron comparables, 1,1% frente al 1,9%.
- Tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD frente a COMBI-Aplus):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 5,7% al 4,3%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 11,0% al 5,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,0% al 2,2%;
 - la suspensión definitiva del tratamiento debida a la pirexia se redujo del 6,2% al 2,5%.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Estudios de seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

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

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

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

Carcinogenia y mutagenia

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

Toxicidad para la función reproductora

Desarrollo embrionario y fertilidad

En estudios combinados en ratas sobre fertilidad de las hembras, desarrollo embrionario temprano y desarrollo embrionario se observó una reducción del número de cuerpos lúteos en el ovario en las hembras preñadas con dosis de 300 mg/kg/d (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC), pero no hubo efectos sobre el ciclo estral, el apareamiento ni la fertilidad. Con dosis de 300 mg/kg/d se observó toxicidad para el desarrollo en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo; con dosis ≥ 20 mg/kg/d ($\geq 0,5$ veces la exposición clínica alcanzada en seres humanos basada en el AUC) se observaron retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido (véase también el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear - Datos en animales).

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

Estudios en crías de animales

En estudios sobre toxicidad en crías de rata se observaron (con exposiciones $\geq 0,2$ veces la exposición clínica en seres humanos adultos basada en el AUC) efectos sobre el crecimiento (menor longitud de los huesos largos), toxicidad renal (depósitos tubulares, mayor incidencia de quistes

corticales y basofilia tubular y aumentos reversibles de la concentración de urea, creatinina o ambas) y toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular).

Tratamiento combinado con dosis variables

Tafinlar en combinación con Mekinist:

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

14 Datos farmacéuticos

Incompatibilidades

No procede.

Precauciones especiales de conservación

Cápsulas duras

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original. No retirar el secante.

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

Tafinlar 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: Mayo de 2024

Tracking number: 2024-PSB/GLC-1410-s, 2024-PSB/GLC-1419-s y STN 20-05-24

Importado por Novartis Chile S.A.
Rosario Norte 615, piso 8, Las Condes, Santiago, Chile