

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

COBIMETINIB (COTELLIC ®) EN EL MELANOMA METASTÁSICO

1. RESUMEN

El melanoma es el tumor cutáneo con mayor mortalidad¹. Según datos de GLOBOCAN se diagnostican en torno a 5000 nuevos casos cada año en España. La tasa de incidencia ajustada por 100.000 habitantes se sitúa entre 5.2-8.6 nuevos casos/año, similar al resto de Europa. La mortalidad por melanoma estimada en nuestro país para el año 2012 fue de 967 casos². Hasta 1 de cada 4 melanomas en algún momento, o bien recidivan en forma metastásica o irresecable, o bien debuta en estas fases.

Desde 2010, los conocimientos de su biología molecular y la regulación del sistema inmune, han llevado a la aprobación de varios fármacos que impactan en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico. Entre ellos, los inhibidores de BRAF, indicados para pacientes con melanoma metastásico y mutación somática en el gen BRAF (V600) (en adelante, BRAF+), forman ya parte del tratamiento estándar de esta enfermedad. Esta mutación está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes con melanoma en España^{3,4}

Tanto vemurafenib⁵ como dabrafenib⁶ han demostrado aumento de supervivencia frente al antiguo estándar, la dacarbacina, en sendos ensayos fase III. Sin embargo, la mediana de supervivencia libre de progresión con estos tratamientos en monoterapia, está en torno a los 5-6 meses^{5,6}, lo que indica que el melanoma BRAF+ adquiere resistencias a dichos tratamientos. Entre los mecanismos responsables de estas resistencias, la aparición de alteraciones en la vía de las MAPK son los más ampliamente estudiados⁵. La demostración de sinergia entre los inhibidores de BRAF y MEK llevó al desarrollo de las combinaciones de dabrafenib y trametinib (inhibidor de MEK) y de vemurafenib y cobimetinib (Inhibidor de MEK), que finalmente demostraron superioridad frente a los inhibidores de BRAF en monoterapia.

En el presente informe, se evalúa la evidencia disponible para el apoyo de la indicación, en pacientes con melanoma BRAF+ irresecable o metastásico, del uso de cobimetinib (Cotellic ®) en combinación con vemurafenib.

Este fármaco está autorizado por la EMA en combinación con vemurafenib (agencia Europea del Medicamento) para pacientes adultos diagnosticados de melanoma irresecable o metastásico BRAF+⁷.

2. TÍTULO: INFORME SEOM SOBRE COTELLIC® (COBIMETINIB) EN COMBINACIÓN CON VEMURAFENIB PARA PACIENTES CON MELANOMA IRRESECABLE O METASTÁSICO BRAF+

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 10-ENERO-2016

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: cobimetinib

4.1.2. Nombre comercial: Cotellic®

4.1.3. Estructura química: Se trata de una pequeña molécula ([3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodoanilino)phenyl]-[3-hydroxy-3-[(2S)-piperidin-2-yl]azetidin-1-yl]methanone, en su denominación IUPAC⁸

4.1.4. Indicación clínica evaluada: melanoma metastásico o irresecable con mutación somática en el gen BRAF (V600), en adelante BRAF+, detectada mediante un método validado para su uso clínico

4.1.5. Laboratorio: Roche

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC: agente antineoplásico

4.1.7. Vía de administración: oral

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia): farmacia hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios: comprimidos recubiertos de 20 mg

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción: cobimetinib es una pequeña molécula que es capaz de inhibir a la proteína MEK, la cual se encuentra activada de forma constitutiva en los melanomas con mutación somática en el gen BRAF, dentro de la vía de señalización intracelular de las MAP kinasas, lo cual inhibe el crecimiento y proliferación de las células melánicas malignas (figura 1)

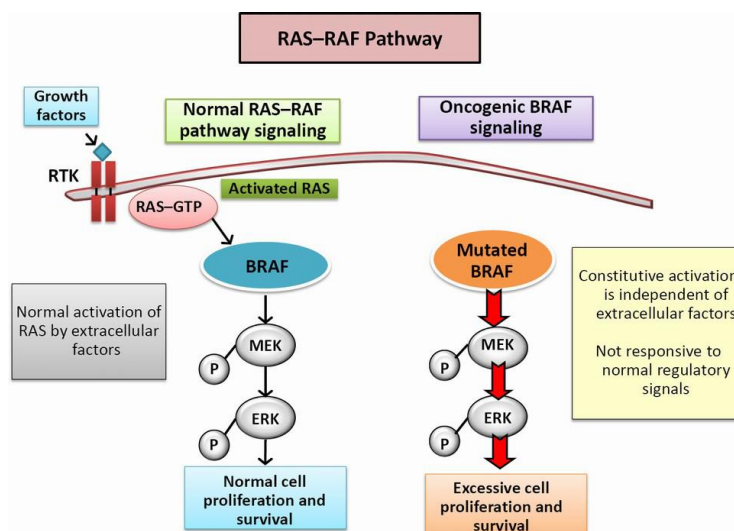


Fig 1: vía de las MAPK. A la derecha, mecanismo de activación intrínseco en melanoma BRAF+. Cobimetinib inhibe a MEK, el cual es activado de forma constitutiva por BRAF mutado. Tomado de Muñoz-Couselo et al⁹

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Tanto la FDA como la EMA han aprobado cobimetinib en combinación con vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico o irresecable BRAF+. La EMA emite su aprobación el 20 de noviembre de 2015.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

Cobimetinib se administra de forma oral (VO), a dosis de 60 mg/24h (tres comprimidos de 20 mg) durante 21 días seguidos, dejando 7 días de descanso. Este tratamiento se realiza en combinación con la dosis aprobada de vemurafenib (960 mg/12h VO, sin descanso). No necesita premedicación.

4.2.4. Farmacocinética (fuente en⁷)

4.2.4.1. Absorción: tiene absorción independiente del estado de ayuno, por lo que puede ser tomado con alimentos. Su biodisponibilidad es de en torno al 46%,

4.2.4.2. Distribución: en su mayoría, se une a proteínas plasmáticas humanas. No se conoce su distribución en la barrera hematoencefálica

4.2.4.3. Metabolismo: la mayor parte del fármaco es metabolizado por CYP3A y UGT2B7. Su eliminación renal es mínima (menos del 2%)

4.2.4.4. Eliminación: la mayor parte es metabolizado, siendo eliminado por heces la fracción no absorbida y por orina en un 2%. Puede tardar hasta 2 semanas tras interrumpir el tratamiento en eliminarse completamente de la circulación sistémica

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Ensayo CO-BRIM (fase III aleatorizado): NCT01689519

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio COBRIM: NCT01689519

Referencias:

- **Primera comunicación: NEJM 2014** ¹⁰
- **Última actualización de SLP: ECC 2015**¹¹
- **Última actualización de SG: SMR 2015** ¹²

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: fase III aleatorizado, doble ciego, en pacientes adultos diagnosticados de melanoma BRAF+ irresecable o metastásico, sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada (es decir, primera línea de tratamiento)

La primera comunicación del ensayo clínico COBRIM se realizó simultáneamente en el congreso ESMO 2014 y en la publicación de Larkin et al en NEJM ¹⁰.

De esta comunicación se analizarán, para el presente informe, los apartados de diseño de estudio, objetivos, población estudiada y las variables que en principio no cambian con el seguimiento (tasa de respuesta, toxicidad), así como el análisis de subgrupos para la variable principal, supervivencia libre de progresión (SLP).

Debido a que este estudio se comunicó hace más de un año con respecto al presente informe, para las variables que sí pueden verse influidas con el tiempo de seguimiento, como son la supervivencia libre de progresión, o la supervivencia global, se han escogido sus respectivas actualizaciones más recientes:

- Supervivencia libre de progresión: ECC 2015 ¹¹
- Supervivencia global: SMR 2015¹²

Nº de pacientes: 495 (247 en rama de combinación, 248 en rama de vemurafenib + placebo)

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: Vemurafenib 960 mg/12h VO x 28 días + cobimetinib 60 mg/24h VO x

21 días (rama experimental) frente a Vemurafenib 960 mg/12h VO x 28 días + placebo 60 mg/24h VO x 21 días (rama control, en ciclos de 28 días)

Duración del tratamiento: indefinida, hasta: progresión, muerte, toxicidad inaceptable o retirada de consentimiento por parte de paciente.

Objetivos:

- objetivo principal: supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador, según criterios RECIST 1.1
- objetivos secundarios: supervivencia global (SG), tasa de respuestas (TR), seguridad y calidad de vida

Variables:

- variable principal: SLP
- variables secundarias: SG, TR

Principales criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de inclusión: pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico BRAF+ (detectado mediante la plataforma COBAS) que no hubiesen sido tratados previamente para la enfermedad metastásica, con ECOG 0-1, y adecuada función hematológica, bioquímica y cardíaca. Los pacientes con metástasis cerebrales podían ser incluidos si estas fueron previamente tratadas y se mantuvieran estables al menos tres semanas antes de la aleatorización.
- Criterios de exclusión: pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y/o activas, tumores malignos previos o concurrentes no curados en los 3 años previos, embarazo o lactancia, retinopatía o glaucoma (o hipertensión ocular no controlada)

Análisis estadístico: En cuanto al objetivo principal, SLP, el estudio está diseñado con suficiente potencia estadística (95%) para detectar un HR de **0.55** favorable a la rama experimental, con una $p < 0.05$, asumiendo un SLP de 11 meses en la rama de combinación frente a 6 meses en la rama de monoterapia. Se aportan los datos de la última actualización de este estudio para este objetivo de SLP, comunicados en ECC 2015¹¹

En cuanto al objetivo secundario de la SG, se asume que el estudio es capaz de detectar un HR para SG en favor de la combinación de **0.75**, con la misma potencia estadística. En el momento de la primera comunicación del estudio (noviembre 2014) el seguimiento no era lo suficientemente largo para extraer conclusiones de este objetivo (7 meses), por lo cual se añade en el presente informe la actualización de seguimiento de este ensayo comunicada en el congreso SMR en San Francisco en noviembre de 2015¹².

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

La principal fortaleza del estudio es su carácter de ensayo clínico fase III aleatorizado, y la elección de la rama control (vemurafenib), la cual ya había demostrado aumento de SLP y SG frente al anterior estándar, DTIC

La principal debilidad, es que la SG no es un objetivo principal, sino secundario. En otro estudio similar, que también tiene a vemurafenib como rama control (estudio COMBI-V, ref) frente a la combinación de dabrafenib y trametinib, el tamaño muestral fue de 704 pacientes, lo cual permite establecer un nivel de HR superior (0.65) para la SG, objetivo que este último estudio sí era principal¹³. No obstante, un mayor seguimiento, como se verá más adelante, hace que las conclusiones sobre SG sean más robustas.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio COBRIM (NCT01689519)

Referencias:

- SLP: ECC2015 ¹¹
- SG: SMR 2015 ¹²
- TR: NEJM 2014 ¹⁰
- ANÁLISIS POR SUBGRUPOS:
 - SLP: NEJM 2014 ¹⁰
 - SG: SMR 2015 ¹²

Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal: SLP (meses, en mediana)	12.3	7.2	<0.05	0.58 (NA)
Variables secundarias: SG (meses, en mediana)	22.3	17.4	0.005	0.7 (IC95%= 0.55-0.9)
Variables secundarias: TR (%), IC 95%	68 (61-73)	45 (38-51)	<0.001	
Análisis por subgrupos				
Ver figuras 3 y 4				

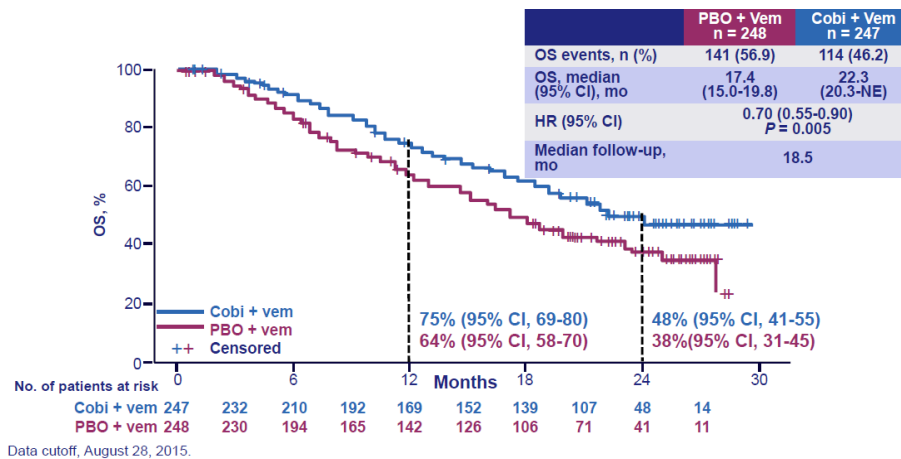


Figura 2: supervivencia global, actualizada en presentación de noviembre de 2015 (Atkinson et al SMR 2015¹²)

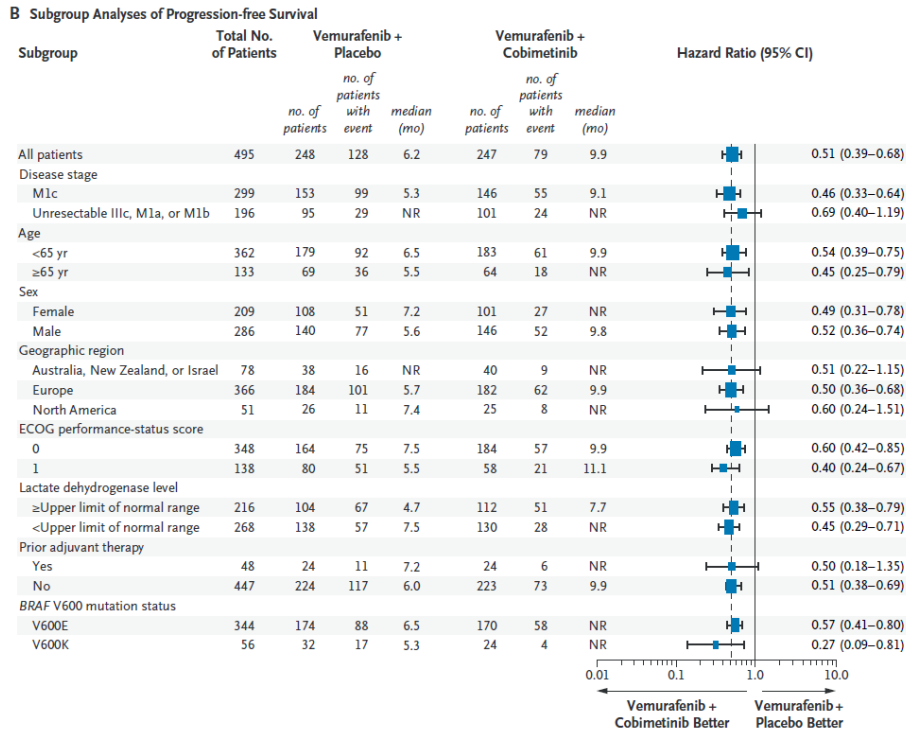
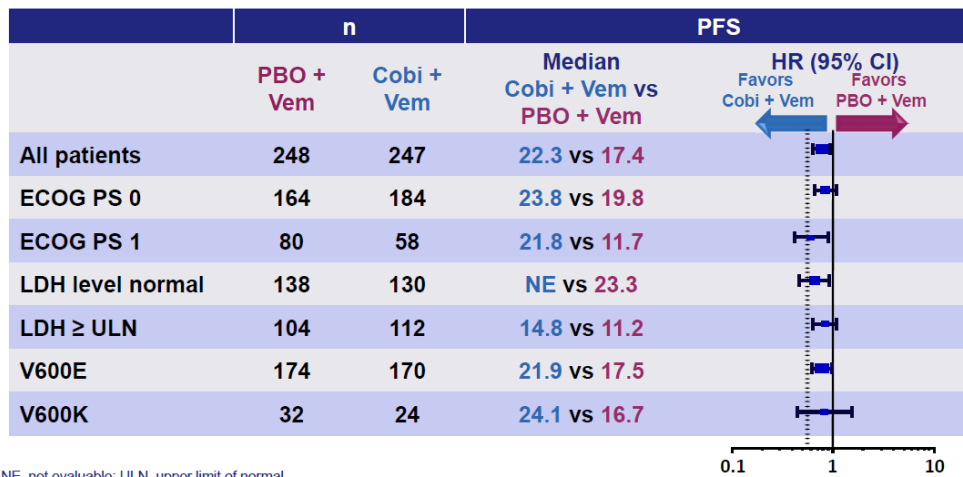


Figura 3: análisis de subgrupos para el objetivo principal, SLP, en el que se demuestra beneficio para la combinación en todos los subgrupos de interés pronóstico Tomado de Larkin et al NEJM 2014 ¹⁰



NE, not evaluable; ULN, upper limit of normal.

Figura 4: análisis de subgrupos para el objetivo secundario de SG, en el que se demuestra beneficio para la combinación en todos los subgrupos de interés pronóstico Tomado de Atkinson et al 2015 SMR ¹²

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El ensayo clínico cumple con su objetivo principal (SLP) y con los objetivos secundarios fundamentales (SG y TR), asumiendo las pre-especificaciones estadísticas contempladas a priori en el diseño del ensayo. El hecho de que ambos grupos de pacientes se encuentren balanceados, refuerza la validez interna del estudio, por lo que al menos en su objetivo principal (SLP), y en el seguimiento a largo plazo de su objetivo secundario más relevante (SG), los datos pueden ser extrapolables a la población general que cumplan los mismos criterios de inclusión del estudio (melanoma metastásico o irresecable no tratado previamente BRAF+). Por tanto, en ausencia de contraindicación, un

paciente de estas características debería beneficiarse de la combinación de ambos tratamientos.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Debido a que sólo existen hasta la fecha dos estudios publicados en revistas con revisión por pares con esta combinación (fase Ib, ref y el presente fase III) no existen revisiones sistemáticas con metaanálisis, sobre la utilidad de esta combinación concreta frente a la monoterapia, o frente a otras alternativas también válidas en el tratamiento del melanoma metastásico BRAF+, como puede ser la inmunoterapia.

En un reciente metaanálisis, se evalúan 4 ensayos clínicos con dos combinaciones distintas de inhibidores de BRAF y de MEK (tres ensayos con dabrafenib y trametinib y el presente ensayo COBRIM con vemurafenib + cobimetinib) frente a inhibidores de BRAF en monoterapia, resultando en un mayor beneficio en términos de TR, SLP y SG¹⁴

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Las guías SEOM de 2015 recomiendan el uso de vemurafenib y cobimetinib en combinación para melanoma metastásico BRAF+ en primera línea, con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1a¹

Las guías NCCN del manejo del melanoma, en su versión de 2016 (v2), recomiendan este mismo tratamiento en primera línea en melanoma metastásico BRAF +, preferentemente frente a inmunoterapia en los casos en los que una respuesta clínica rápida sea necesaria, dejando esta elección entre inmunoterapia o terapia dirigida a criterio clínico¹⁵.

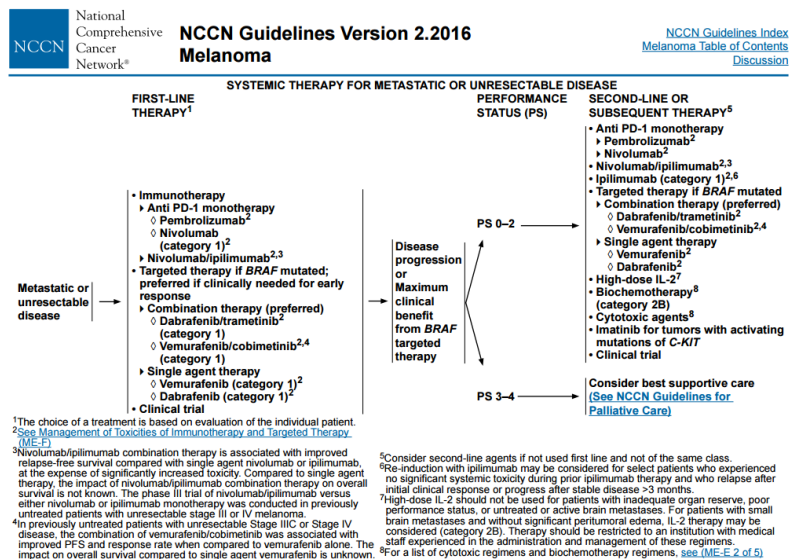


Figura 5: guías NCCN sobre el manejo del melanoma metastásico BRAF+. El uso de la combinación en primera línea o, en segunda línea tras inmunoterapia, queda a criterio clínico, recomendándose su uso en primera línea en los casos en los que sea necesaria una respuesta clínica rápida

Las mismas recomendaciones existen en las guías de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) en su versión 2015¹⁶

No existe evidencia suficiente en este momento para el uso de cobimetinib en monoterapia, en melanoma BRAF+ o NRAS+, por lo que dicho uso debe ser tenido en cuenta en el contexto de ensayos clínicos.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Nombre	Fármaco en evaluación: vemurafenib+cobimetinib	Fármaco 2: dabrafenib + trametinib
Presentación	Vemurafenib: comprimidos de 240 mg Cobimetinib: comprimidos de 20 mg	Dabrafenib: cápsulas de 50 y de 75 mg Trametinib: comprimidos de 0.5 y de 2 mg
Posología (por ciclo de 28 días, con dosis estándar)	Vemurafenib: 4 comprimidos de 240 mg cada 12h VO durante 28 días Cobimetinib: 3 comprimidos de 20 mg/24h VO durante 21 días y descanso de 7 días	Dabrafenib: 2 cápsulas de 75 mg/12h VO durante 28 días Trametinib: 1 comprimido de 2 mg/24h VO durante 28 días
Características diferenciales	En total 11 comprimidos al día, con la peculiaridad de descanso de 7 días del cobimetinib	En total 5 comprimidos/capsulas al día, sin descanso en cada ciclo de 28 días

No existe ningún estudio que compare directamente la combinación de vemurafenib y cobimetinib, ni con dabrafenib y trametinib, ni con ninguna de las inmunoterapias aprobadas en melanoma metastásico BRAF+ (ipilimumab, nivolumab o pembrolizumab, las cuales han demostrado también eficacia en la población BRAF+). Por tanto, más allá del criterio estrictamente clínico no hay factores que nos hagan elegir entre cada alternativa.

Además de la posibilidad de estudios de comparación directa entre cada estrategia, los cuales están pendientes de realizarse, criterios como cumplimiento terapéutico, coste efectividad (no realizados estudios hasta la fecha con estas estrategias de combinación) o perfiles de toxicidad pueden ser tenidos en cuenta para elegir una u otra alternativa.

Por tanto, la combinación de vemurafenib + cobimetinib es una alternativa desde el punto de vista clínico al menos igual de válida que las demás en el contexto clínico aquí discutido.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Ver apartado 4.3.5

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Este tratamiento es aplicable sólo a pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación somática en el gen BRAF, concretamente las mutaciones V600E y V600K, que son las presentes en la mayoría (más de 95%) de los melanomas con mutación en este gen, y detectadas por plataformas validadas para su uso clínico, tales como COBAS®. Esta mutación está descrita en un 40% de los pacientes con melanoma metastásico en España. No existen otros marcadores, validados clínicamente, a día de hoy que permitan predecir una mayor o menor eficacia de esta combinación.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

En 2012 la incidencia de melanoma fue de 5.000 nuevos casos en España, con 967 muertes por melanoma ². Según la fuente *Decision Resources Report 2014*, la previsión de incidencia de melanoma metastásico en España para los años 2016-2019 estaría en torno a 1000 casos anuales¹⁷. Asumiendo un 40% de ellos como BRAF+, tendríamos cada año aproximadamente **400** pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento en toda España.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Un paciente que, no teniendo contraindicaciones formales para la combinación, sea candidato a este tratamiento, en caso de recibir vemurafenib sólo en monoterapia, en lugar de la combinación de vemurafenib y cobimetinib, va a tener menor respuesta y supervivencia libre de progresión, así como menor supervivencia global.

El aumento de supervivencia libre de progresión, en el caso de las terapias dirigidas en melanoma, se ha demostrado que impacta en la supervivencia global en un reciente metaanálisis¹⁸

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia (Larkin et al NEJM 2014¹⁰)

Toxicidad grado 3-4 (%)	Fármaco/Régimen en investigación (%)	Fármaco/Régimen control (%)
diarrea	6	0
Nausea/vómitos	1	1
Rash	6	5
fotosensibilidad	2	0
hiperqueratosis	0	2
fatiga	4	3
pirexia	2	0
artralgia	2	5
Aumento de transaminasas	11	6
Aumento de CPK	11	0
Tumores cutáneos no melanoma	2	11
Retinopatía	1	0
Desprendimiento de retina	3	0
Disminución de FEVI	1	1
Prolongación QT	1	1

4.7.3. Poblaciones especiales

Metástasis cerebrales

Aunque el ensayo pivotal COBRIM permitía la presencia de pacientes con metástasis cerebrales, sólo se incluyeron 3 pacientes con estas características, toda vez que debían haber sido tratadas previamente (cirugía y/o RDT) y estar estables durante al menos tres semanas¹⁰. Por tanto, no se pueden extrapolar a día de hoy los resultados de este ensayo y por tanto la recomendación de su uso, fuera de un contexto experimental.

Pacientes que han progresado previamente a un inhibidor de BRAF o a otras terapias

El ensayo pivotal COBRIM incluía sólo pacientes sin tratamiento previo. El ensayo fase 1b, BRIM7 incluía una cohorte de 66 pacientes que habían progresado previamente a un inhibidor de BRAF, los cuales alcanzaban un 15% de respuestas objetivas, con una SLP de 2.8 meses frente a los 13.8 de los pacientes no tratados previamente¹⁹. Estos datos indican que no parece una estrategia razonable intentar rescatar a pacientes con melanoma BRAF+ tras progresión a inhibidor de BRAF en monoterapia, y refuerza el uso de la combinación de vemurafenib y cobimetinib desde el inicio del tratamiento.

Por otra parte, no hay ensayos clínicos que comparen las distintas secuencias de inmunoterapia seguida a la progresión de la combinación frente a la estrategia contraria, por lo que no se dispone de datos suficientes para saber si aquellos pacientes que hayan progresado a una inmunoterapia en primera línea van a tener el mismo beneficio que los pacientes previamente no tratados. No obstante, y sobre todo teniendo en cuenta la dificultad de un ensayo clínico de estas características, es razonable pensar desde un punto de vista clínico que, en aquellos pacientes que han progresado a una primera línea de inmunoterapia (u otros tratamientos en desuso como la quimioterapia), y no tengan contraindicación formal de tratamiento con esta combinación, van a tener al menos el mismo beneficio. Por tanto, no se les debería excluir de esta posibilidad de tratamiento por haber recibido una línea previa, sea cual fuere dicha terapia.

Pacientes ancianos y niños

En ausencia de contraindicación, la edad no es criterio para la exclusión de pacientes de este tratamiento, ya que una cuarta parte de los pacientes en el ensayo COBRIM tenían más de 65 años¹⁰, y presentaba el mismo beneficio en SLP que los pacientes más jóvenes.

No existen datos de eficacia o seguridad en población pediátrica

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática graves

No existen datos en estos casos

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

Cobimetinib, en combinación con vemurafenib, aumenta de forma significativa la supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuestas frente a vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico BRAF+ (habiéndose detectado esta mutación mediante plataforma molecular clínicamente validada, como por ej el sistema COBAS ®), y que no han sido previamente tratados.

Esta recomendación, si bien no hay ensayos específicos, es extrapolable a pacientes que, cumpliendo estos criterios, han progresado previamente a otras terapias.

No existe evidencia suficiente para la recomendación en pacientes con metástasis cerebrales no tratadas previamente, por lo que se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayo clínico.

Tampoco existe evidencia de la eficacia del uso de cobimetinib en monoterapia, por lo que su uso debe hacerse en combinación con vemurafenib en esta indicación.

Su tolerabilidad, frente a la monoterapia, es aceptable, con una mayor frecuencia de diarrea, rash, hipertransaminasemia, aumento de CPK y toxicidad cardíaca y ocular, aunque en sus grados 3 y 4 no supera el 11% en el peor de los casos (aumento de CPK e hipertransaminasemia). Además, previene de forma significativa la aparición de tumores cutáneos secundarios al tratamiento con vemurafenib en monoterapia.

Por tanto, se recomienda el uso de cobimetinib en combinación con vemurafenib en esta población, dados los beneficios contrastados en supervivencia el contexto de un ensayo fase III aleatorizado.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 2015;17:1030-5.
2. GLOBOCAN. 2012. 2015, at <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.)
3. Arance AM AL, Cerezuela P, et al. Epidemiological study to evaluate the prevalence of BRAF V600 mutation in patients (pts) diagnosed with advanced melanoma (AM) in routine clinical practice in Spain. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr e20115) 2015 ASCO Annual Meeting 2015.
4. Ríos JJ NS, Losa JH, et al. . Determinación de la mutación del gen BRAF en melanoma cutáneo avanzado. Nuestra experiencia con la Plataforma Biomarker Point (2012-2014). . XXVII Congreso Nacional SEAP Santander 2015 2015.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine 2011;364:2507-16.
6. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380:358-65.
7. Cobimetinib ficha técnica. at http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003960/WC500198563.pdf.)
8. Composición química de cobimetinib. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16222096#section=Names-and-Identifiers>.
9. Munoz-Couselo E, Garcia JS, Perez-Garcia JM, Cebrian VO, Castan JC. Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors. Annals of translational medicine 2015;3:207.
10. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. The New England journal of medicine 2014;371:1867-76.
11. G. McArthur JL, B. Dréno, P. Ascierto, G. Liskay, M. Maio, M. Mandalà, L. Demidov, D. Stroyakovskiy, L. Thomas, L. De la Cruz-Merino, V. Atkinson, C. Dutriaux, C. Garbe, M. Wongchenko, J. Hsu, D. Koralek, I. Rooney, Y. Yan, A. Ribas. Impact of baseline genetic heterogeneities on progression-free survival (PFS) in patients (pts) with advanced BRAFV600-mutated melanoma treated with cobimetinib (COBI) + vemurafenib (VEM) in the phase 3 coBRIM study. ECC2015; 2015; Viena.
12. Victoria Atkinson JL, Grant A. McArthur, Antoni Ribas, Paolo A. Ascierto,, Gabriella Liskay MM, Mario Mandalà, Lev Demidov, Daniil Stroyakovskiy,, Luc Thomas LdlC-M, Caroline Dutriaux, Claus Garbe,Matthew Wongchenko,, Yibing Yan

IC, Jessie J. Hsu, Daniel O. Koralek, Isabelle Rooney, Brigitte Dréno. Improved Overall Survival With Cobimetinib +

Vemurafenib in Advanced BRAFV600-Mutated

Melanoma and Biomarker Correlates of Efficacy. SMR2015; 2015; San Francisco.

13. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. The New England journal of medicine 2015;372:30-9.

14. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Doublet BRAF/MEK inhibition versus single-agent BRAF inhibition in the management of BRAF-mutant advanced melanoma, biological rationale and meta-analysis of published data. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico 2015.

15. Guías NCCN melanoma. 2016. at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.)

16. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2015;26 Suppl 5:v126-32.

17. Amy Duval KM. Malignant melanoma- 2014. Decisions Resources Report. 2012.

18. Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet Oncology 2014;15:297-304.

19. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. The Lancet Oncology 2014;15:954-65.

8. CONFLICTO DE INTERES: Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y viajes y estancias en cursos y congresos por MSD, Roche, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Novartis y Amgen