

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 900 825**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2013 PCT/US2013/057432**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039375**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013 E 13835019 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.09.2021 EP 2892535**

---

(54) Título: **Método de tratamiento adyuvante para el cáncer**

(30) Prioridad:

**04.09.2012 US 201261696375 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.03.2022**

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**LAQUERRE, SYLVIE y  
LEBOWITZ, PETER F.**

(74) Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 900 825 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Método de tratamiento adyuvante para el cáncer

**5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

Esta invención se refiere a una combinación para su uso en un método de tratamiento de sujetos tras la extirpación completa de un melanoma cutáneo.

- 10 El melanoma cutáneo es la forma más agresiva de todos los cánceres de piel. Aunque representa únicamente un 4% de todos los cánceres, su incidencia sigue aumentando en todo el mundo a una velocidad que excede la de todos los demás cánceres (Jemal A, Siegel R, Ward E *et al.* «Cancer statistics, 2007». *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66). Se estima que aproximadamente 132 000 personas en todo el mundo serán diagnosticadas con melanoma cada año y se estima que aproximadamente 37 000 personas fallezcan debido a la enfermedad cada año (Organización Mundial de la Salud (OMS).  
 15 «Skin cancers». En «Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme». Consultado el 7 de febrero de 2012).

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para el melanoma localizado y frecuentemente da como resultado la curación de la enfermedad en un estadio inicial (I y II) con una tasa de supervivencia a largo plazo (10 años) de un 90% para la enfermedad en estadio I (Balch *et al.*, «Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification». *J Clin Oncol.* 2009; 27:6199-6206). Sin embargo, los pacientes con una implicación de los ganglios linfáticos  $\geq 1\text{mm}$ , que incluyen aquellos detectados únicamente mediante una biopsia de los nódulos linfáticos centinela, corren un riesgo elevado de padecer una recidiva tanto local como distante tras una operación quirúrgica definitiva debido a la presencia frecuente de enfermedad micrometastásica distante en la presentación (Kirkwood *et al.* «High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage II-III melanoma: Results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801». *J Clin Oncol* 2001;19: 2370-80; Van Akkooi *et al.* «Long-term follow-up of patients with minimal sentinel node tumor burden ( $<0.1\text{ mm}$ ) according to Rotterdam criteria: A study of the EORTC Melanoma Group». *J Clin Oncol*, 2009; 27:15s (resumen supl. 9005). Aproximadamente la mitad de estos pacientes fallecerán en última instancia debido a una enfermedad metastásica (Markovic SN, *et al.* «Malignant melanoma in the 21st century, part 2: staging, prognosis and treatment». *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 490 - 513)  
 20 30 y la morbilidad de recidivas incontroladas también es considerable. Por lo tanto, se necesita disponer de una terapia adyuvante eficaz para pacientes de alto riesgo con el fin de prevenir la recidiva de la enfermedad tras una extracción quirúrgica del tumor primario.

35 Aunque recientemente se han producido avances significativos con tratamientos nuevos para el melanoma metastásico, las opciones terapéuticas en el contexto adyuvante siguen siendo limitadas. Se han evaluado muchos agentes como posibles terapias para el tratamiento adyuvante del melanoma, sin embargo, la mayoría de ellos han presentado un beneficio pequeño o nulo (Schuchter L. «Adjuvant Interferon Therapy for Melanoma: High-Dose, Low-Dose, No Dose, Which Dose?» *J Clin Oncol* 2004; 22:7-10). Las directrices de tratamiento según la Red Integral Nacional del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) para el melanoma recomiendan ensayos clínicos, observación e interferón como las tres opciones de terapia para el tratamiento adyuvante del melanoma, siendo los ensayos clínicos la opción preferida (Red Integral Nacional del Cáncer (NCCN). «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:Melanoma». NCCN, Ft. Washington, PA; 2012). Aunque el interferón con dosis elevada es actualmente la única terapia aprobada para el tratamiento adyuvante del melanoma, no se ha aceptado de forma generalizada como tratamiento habitual. Los datos cada vez más numerosos a favor de un beneficio cuestionable para la supervivencia, una incidencia elevada de toxicidades graves y un beneficio despreciable para pacientes con una enfermedad mayor, la convierten en una terapia que no resulta atractiva para la mayoría de los pacientes y médicos (Schuchter, 2004). Por lo tanto, se necesitan terapias más eficaces con un perfil de seguridad aceptable en el contexto adyuvante.  
 40 45

**COMPENDIO DE LA INVENCIÓN**

50 La presente invención proporciona una combinación que comprende dosis terapéuticamente eficaces de dabrafenib y trametinib para su uso con el fin de proporcionar un tratamiento adyuvante para un paciente con un diagnóstico previo de melanoma, el cual ha sido extirpado, donde la administración de dabrafenib y trametinib se realiza durante un periodo de tiempo suficiente para incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS, por sus siglas en inglés).

55 La presente invención proporciona además una combinación que comprende a) dabrafenib y b) trametinib para su uso con el fin de incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS) de un paciente después de la extirpación de un melanoma y una composición que comprende la combinación de dabrafenib y trametinib para su uso con el fin de incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS) en un paciente después de la extirpación de un melanoma.  
 60

En las reivindicaciones se describen otras realizaciones de la invención.

En la presente se divulga un método para proporcionar un tratamiento adyuvante a un paciente con un diagnóstico previo de melanoma, el cual ha sido extirpado, que comprende administrar a tal paciente dosis terapéuticamente eficaces de

dabrafenib y trametinib durante un periodo de tiempo suficiente para incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS).

5 También se describe un método para incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS) tras la extirpación de un melanoma, que comprende la administración de a) dabrafenib y b) trametinib.

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona la combinación de dabrafenib y trametinib para su uso con el fin de incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS) tras la extirpación de un melanoma.

10 De acuerdo con otra realización de la invención, el paciente presenta un diagnóstico previo de melanoma de estadio III, cuyo tumor primario ha sido extirpado.

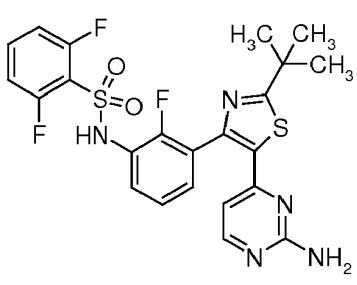
De acuerdo con otra realización de la invención, el paciente presenta un diagnóstico previo de melanoma positivo para la mutación V600 de BRAF, el cual ha sido extirpado. De acuerdo con otra realización, el paciente presenta un melanoma positivo para la mutación V600 de BRAF de estadio III, el cual ha sido extirpado.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 La vía de RAS/RAF/MEK/ERK (es decir, la vía de las cinasas MAP) es una vía de proliferación crucial en muchos cánceres humanos, incluido el melanoma. Las mutaciones oncogénicas en BRAF se señalan a través de MEK1 y MEK2, y la aparición de esto supone un evento inicial. Este estudio evaluará la combinación de dos agentes orales que son moléculas de bajo peso molecular, dabrafenib y trametinib. El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de cinasas RAF para enzimas humanas BRAF y CRAF de origen natural, así como para las formas mutadas V600E de BRAF, V600K de BRAF y V600D de BRAF. El modo de acción de dabrafenib es coherente con una inhibición competitiva de la unión al trifosfato de adenosina (ATP). Por otro lado, el trametinib es un inhibidor alostérico reversible y muy selectivo de MEK1 y MEK2. El trametinib no es competitivo respecto a ATP e inhibe tanto la activación de MEK como la actividad cinasa. Debido a que BRAF y MEK se encuentran en la misma vía y debido a que MEK es un sustrato de BRAF activado y otras cinasas que pueden ser activadas en presencia de la inhibición de BRAF, el hecho de inhibir ambas proteínas simultáneamente en lugar de individualmente podría proporcionar una inhibición más eficaz de la vía y a la vez reducir la probabilidad de desarrollar resistencia.

30 La experiencia clínica preliminar, junto con datos generados en modelos de seguridad en ratas, xenoinjertos de ratón y líneas celulares con combinaciones de inhibidores de BRAF y MEK sugieren unos efectos mejorados sobre la eficacia y una toxicidad reducida tal como una reducción de lesiones cutáneas proliferativas o una reducción de la estimulación del crecimiento de células que contienen mutaciones de RAS en comparación con el tratamiento con un inhibidor de BRAF por sí solo.

35 El término «dabrafenib», tal como se utiliza en la presente, se refiere al inhibidor de B-Raf representado por la estructura de fórmula (II):



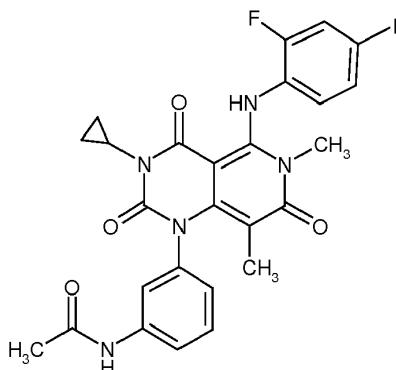
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

40 El dabrafenib se administra preferentemente en forma de su sal de mesilato como metanosulfonato de *N*-(3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil)-2,6-difluorobencenosulfonamida.

45 En la publicación de patente de PCT WO2009/137391 se divulga y reivindica que el dabrafenib, junto con sales farmacéuticamente aceptables de este, es útil como inhibidor de la actividad de B-Raf, particularmente en el tratamiento del cáncer. El dabrafenib está representado en los Ejemplos 58a - 58e de la solicitud.

50 El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de cinasas RAF para enzimas humanas BRAF y CRAF de origen natural, así como para las formas mutadas V600E de BRAF, V600K de BRAF y V600D de BRAF. Por consiguiente, una realización de la invención incluye el tratamiento adyuvante de pacientes que padecen un melanoma positivo para la mutación V600E de BRAF, V600K de BRAF y V600D de BRAF, el cual ha sido extirpado.

55 El término «trametinib», tal como se utiliza en la presente, se refiere al inhibidor de MEK representado por la estructura de fórmula (I):



, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este. El trametinib se administra preferentemente como un solvato en forma de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida·sulfóxido de dimetilo (solvato). Dependiendo de la convención de nomenclatura, el compuesto de fórmula (I) también se puede denominar adecuadamente *N*-{3-[3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-1(*2H*)-il]fenil}acetamida.

En el documento WO 2005/121142, se divulga y reivindica que el trametinib, junto con sales farmacéuticamente aceptables de este y también en forma de solvatos de este, es útil como inhibidor de la actividad de MEK, particularmente en el tratamiento del cáncer. El trametinib se puede preparar según se describe en el documento WO 2005/121142.

Convenientemente, el trametinib se encuentra en forma de un solvato de sulfóxido de dimetilo. Convenientemente, el trametinib se encuentra en forma de una sal de sodio. Convenientemente, el trametinib se encuentra en forma de un solvato seleccionado entre: hidrato, ácido acético, etanol, nitrometano, clorobenceno, 1-pentanol, alcohol isopropílico, etilenglicol y 3-metil-1-butanol. Estos solvatos y formas salinas pueden ser preparados por un experto en la técnica a partir de la descripción que se encuentra el documento WO 2005/121142.

Tal como se utiliza en la presente, se entiende que una «extirpación» se refiere a la eliminación mediante una operación quirúrgica de tejido maligno característico de un melanoma a partir de un paciente humano. De acuerdo con una realización, se debe entender que la extirpación se refiere a la eliminación de tejido maligno de modo que la presencia del tejido maligno remanente en dicho paciente sea indetectable con los métodos disponibles. De acuerdo con otra realización de la invención, se debe entender que la extirpación se refiere a la eliminación de un melanoma de modo que la presencia del melanoma remanente en dicho paciente sea indetectable.

Tal como se utiliza en la presente, se entiende que el «tratamiento» o «tratamiento adyuvante» se refiere a la administración de un fármaco o fármacos a un paciente tras la extirpación quirúrgica de uno o más tumores cancerosos, donde toda enfermedad detectable o extirpada (por ejemplo, cáncer) se ha eliminado del paciente, pero donde existe un riesgo estadístico de recidiva debido a una enfermedad oculta, con el fin de reducir la probabilidad o la gravedad de la reaparición de la enfermedad, o para retardar el inicio de la manifestación biológica de la reaparición de la enfermedad.

La expresión «cantidad eficaz», tal como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando, por ejemplo, un investigador o médico. Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento, curación o prevención mejorados, o una mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una reducción en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, el dabrafenib y el trametinib se puedan administrar como el agente químico puro, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen dabrafenib y/o trametinib, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso tal como se describe en la presente. El (los) portador(es), diluyente(s) o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de que sea(n) compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación, que posibilite(n) una formulación farmacéutica y que no sea(n) perjudicial(es) para su receptor. También se divulga un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar dabrafenib y/o trametinib con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales elementos de las composiciones farmacéuticas utilizados se pueden presentar en combinaciones farmacéuticas por separado o se pueden formular conjuntamente en una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona además una combinación de composiciones farmacéuticas, una de las cuales incluye trametinib y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que contiene

dabrafenib y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso tal como se describe en la presente.

El dabrafenib y/o el trametinib se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluida la bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluida la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar en función de, por ejemplo, la afección del receptor de la combinación y el cáncer que se ha de tratar. También se apreciará que cada uno de los agentes administrados se puede administrar mediante la misma vía o mediante vías diferentes y que los compuestos se pueden combinar conjuntamente en una composición farmacéutica.

El dabrafenib y el trametinib se pueden emplear combinados de acuerdo con la invención mediante la administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos. Como alternativa, la combinación se puede administrar por separado en composiciones farmacéuticas separadas, incluyendo cada uno de entre el dabrafenib y el trametinib de forma secuencial, donde, por ejemplo, el trametinib o el dabrafenib se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo (por ejemplo, de forma simultánea) o lejana en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y el otro compuesto se puede administrar por vía oral. Convenientemente, ambos compuestos se administran por vía oral. Por lo tanto, en una realización, una o más dosis de trametinib se administran simultáneamente o por separado con una o más dosis de dabrafenib.

Convenientemente, la cantidad de trametinib (basada en el peso de la cantidad no solvatada/en forma no salina) administrada como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada entre aproximadamente 0,125 mg y aproximadamente 10 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 9 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 8 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 8 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 7 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 7 mg; convenientemente, la cantidad será de aproximadamente 5 mg. Por consiguiente, la cantidad de trametinib administrada como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada entre aproximadamente 0,125 mg y aproximadamente 10 mg. Por ejemplo, la cantidad de trametinib administrada como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención puede ser de 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, 5,5 mg, 6 mg, 6,5 mg, 7 mg, 7,5 mg, 8 mg, 8,5 mg, 9 mg, 9,5 mg, 10 mg.

Convenientemente, la cantidad de dabrafenib (basada en el peso de la cantidad no solvatada/en forma no salina) administrada como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 600 mg. Convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 300 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 280 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 260 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 60 mg y aproximadamente 240 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 80 mg y aproximadamente 220 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 90 mg y aproximadamente 210 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 200 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 110 mg y aproximadamente 190 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 120 mg y aproximadamente 180 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 130 mg y aproximadamente 170 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará entre aproximadamente 140 mg y aproximadamente 160 mg; convenientemente, la cantidad será de 150 mg. Por consiguiente, la cantidad del dabrafenib administrada como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg. Por ejemplo, la cantidad de dabrafenib administrada como parte de la combinación de acuerdo con la presente invención se selecciona adecuadamente entre 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg y 300 mg. Convenientemente, la cantidad seleccionada de dabrafenib se administra de 1 a 4 veces al día. Convenientemente, la cantidad seleccionada de dabrafenib se administra dos veces al día. Convenientemente, el dabrafenib se administra en una cantidad de 150 mg dos veces al día. Convenientemente, la cantidad seleccionada de dabrafenib se administra una vez al día.

En otra realización, la combinación de la invención se puede emplear con otros métodos terapéuticos de tratamiento del cáncer. En particular, en una terapia antineoplásica, se contempla la terapia combinada con otros agentes quimioterapéuticos, agentes hormonales, anticuerpos, así como también tratamientos quirúrgicos y/o de radiación distintos a los mencionados anteriormente. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, incluyen la administración de trametinib y dabrafenib, así como el uso opcional de otros agentes terapéuticos, incluidos otros agentes antineoplásicos. Tal combinación de agentes se puede administrar conjuntamente o por separado y, cuando

se administra por separado, esto puede ocurrir de forma simultánea o secuencial en cualquier orden, tanto de forma cercana como lejana en el tiempo. En una realización, la combinación farmacéutica incluye trametinib y dabrafenib, y opcionalmente al menos un agente antineoplásico adicional.

## 5 ANTECEDENTES

El melanoma cutáneo es la forma más agresiva de todos los cánceres de piel. Aunque representa únicamente un 4% de todos los cánceres, su incidencia sigue aumentando en todo el mundo a una velocidad que excede la de todos los demás 10 cánceres [Jemal, 2007]. Se estima que aproximadamente 132 000 personas en todo el mundo serán diagnosticadas con melanoma cada año y se estima que aproximadamente 37 000 personas fallezcan debido a la enfermedad cada año [OMS, 2012].

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para el melanoma localizado y frecuentemente da como resultado 15 la curación de la enfermedad en un estadio inicial (I y II) con una tasa de supervivencia a largo plazo (10 años) de un 90% para la enfermedad en estadio I [Balch, 2009]. Sin embargo, los pacientes con una implicación de los ganglios linfáticos ≥ 1mm, que incluyen aquellos detectados únicamente mediante una biopsia de los nódulos linfáticos centinela, corren un riesgo elevado de padecer una recidiva tanto local como distante tras una operación quirúrgica definitiva debido a la presencia frecuente de enfermedad micrometastásica distante en la presentación [Kirkwood, 2001; Van Akkooi, 2009]. Aproximadamente la mitad de estos pacientes fallecerán en última instancia debido a una enfermedad metastásica 20 [Markovic, 2007] y la morbilidad de recidivas incontroladas también es considerable. Por lo tanto, se necesita disponer de una terapia adyuvante eficaz para pacientes de alto riesgo con el fin de prevenir la recidiva de la enfermedad tras una extracción quirúrgica del tumor primario.

Aunque recientemente se han producido avances significativos con tratamientos nuevos para el melanoma metastásico, 25 las opciones terapéuticas en el contexto adyuvante siguen siendo limitadas. Se han evaluado muchos agentes como posibles terapias para el tratamiento adyuvante del melanoma, sin embargo, la mayoría de ellos han presentado un beneficio pequeño o nulo [Schuchter, 2004]. Las directrices de tratamiento según la Red Integral Nacional del Cáncer (NCCN) para el melanoma recomiendan ensayos clínicos, observación e interferón como las tres opciones de terapia 30 para el tratamiento adyuvante del melanoma, siendo los ensayos clínicos la opción preferida [NCCN, 2012]. Aunque el interferón con dosis elevada es actualmente la única terapia aprobada para el tratamiento adyuvante del melanoma, no se ha aceptado de forma generalizada como tratamiento habitual. Los datos cada vez más numerosos a favor de un beneficio cuestionable para la supervivencia, una incidencia elevada de toxicidades graves y un beneficio despreciable 35 para pacientes con una enfermedad mayor, la convierten en una terapia que no resulta atractiva para la mayoría de los pacientes y médicos [Schuchter, 2004]. Por lo tanto, se necesitan terapias más eficaces con un perfil de seguridad aceptable en el contexto adyuvante.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio de dos grupos, aleatorizado, de doble enmascaramiento de fase III para dabrafenib combinado con 40 trametinib frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma tras una extirpación quirúrgica. Los pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo [estadio IIIa (metástasis de ganglios linfáticos > 1 mm), IIIb o IIIc], positivo para la mutación V600E/K de BRAF, confirmado histológicamente y extirpado por completo serán sometidos a un cribado para determinar su elegibilidad. Aproximadamente 852 sujetos serán agrupados de forma aleatoria en una relación de 1:1 para recibir o bien una terapia combinada de dabrafenib (150 mg BID) y trametinib (2 mg una vez al día) o dos placebos para 45 cada uno durante 12 meses.

Las dosis del tratamiento del estudio se pueden modificar y/o interrumpir para gestionar las toxicidades asociadas con el tratamiento del estudio.

50 El beneficio de la combinación de dabrafenib/trametinib en comparación con los placebos se evaluará mediante el criterio de valoración principal de la supervivencia exenta de recidiva (RFS) evaluada por el investigador. No se permite realizar cruces.

55 Los sujetos en ambos grupos recibirán el tratamiento durante 12 meses o hasta que se produzca la reaparición de la enfermedad, fallecimiento, una toxicidad inaceptable o la retirada del consentimiento. Se realizará un seguimiento de los sujetos para determinar la reaparición de la enfermedad y la supervivencia durante el periodo de tratamiento y después de este.

60 El objetivo principal de este estudio consiste en evaluar la eficacia de la terapia combinada de dabrafenib y trametinib en comparación con dos placebos respecto a la supervivencia exenta de recidiva (RFS) en pacientes con melanoma cutáneo de estadio III de alto riesgo, con mutación V600E/K de BRAF

confirmado histológicamente y extirpado por completo. Los objetivos de eficacia secundarios incluyen:

- Evaluar la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) de la terapia combinada de dabrafenib y trametinib en comparación con el placebo
- Evaluar la supervivencia exenta de metástasis distante (DMFS, por sus siglas en inglés)
- Evaluar la ausencia de recidiva (FFR, por sus siglas en inglés)

5

### Análisis del diseño

- 10 El objetivo principal de la terapia adyuvante consiste en mejorar la tasa de curación tras la operación quirúrgica mediante la erradicación de la enfermedad micrometastásica oculta. Se han conseguido logros destacables en oncología cuando han existido terapias muy eficaces disponibles para enfermedades de estadio avanzado (por ejemplo, cáncer de mama, linfoma hodgkiniano y no hodgkiniano, tumores embrionarios, osteosarcoma). El melanoma positivo para la mutación V600E/K de BRAF extirpado de alto riesgo representa otro contexto atractivo para evaluar este paradigma, ya que: 1) la población corre un riesgo elevado de recidiva y fallecimiento sin terapia adicional; 2) la combinación de BRAF/MEK es muy eficaz y a la vez se puede dirigir a la población con una mayor probabilidad de beneficiarse de esta y 3) la combinación de dabrafenib y trametinib debería de ser al menos tan bien tolerada como la quimioterapia citotóxica o el interferón con dosis elevada y, por lo tanto, presenta una relación de riesgo:beneficio aceptable si se cumplen los objetivos del estudio.
- 15
- 20 Este estudio está diseñado para comparar el dabrafenib y el trametinib combinados frente a dos placebos respecto a RFS, que representa una medida directa del efecto antitumoral. Se seleccionó RFS como el criterio de valoración principal basándose en un precedente histórico (peginterferón alfa- 2b, Sylatron) y debido a que no se verá afectado por el factor de confusión de una terapia posterior, como sería el caso de OS. Debido a que las recidivas van acompañadas de una morbilidad considerable relacionada con el tratamiento y la enfermedad, RFS supone una medida real del beneficio para el paciente.
- 25

### CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL SUJETO E INTERRUPCIÓN/FINALIZACIÓN

30 Aproximadamente 852 sujetos se agruparán de forma aleatoria, con una relación de 1:1, para recibir terapia combinada (n=426) y placebos (n=426).

#### Criterios de inclusión

Los sujetos elegibles para participar en el estudio deben cumplir **todos** los criterios siguientes:

- 35
1. Tener una edad ≥18 años.
  2. Haber firmado el consentimiento informado por escrito.
- 40
3. Haber determinado que el melanoma cutáneo de alto riesgo [estadio IIIa (metástasis de ganglios linfáticos > 1 mm), IIIb o IIIc] confirmado histológicamente y extirpado por completo es positivo para la mutación V600E/K utilizando el ensayo para BRAF THxID de uso para investigación únicamente (IUS, por sus siglas en inglés) de bioMerieux (bMX) (IDE: G120011). La evaluación será realizada por un laboratorio de referencia central. Los pacientes que presenten recidiva inicial en los nódulos linfáticos que se pueda extirpar tras el diagnóstico de melanoma de estadio I o II son elegibles.
- 45
4. Se debe determinar que estén exentos de enfermedad mediante operación quirúrgica no más de 12 semanas antes de la asignación aleatoria de los grupos.
- 50
5. Deben haberse recuperado de la operación quirúrgica definitiva (por ejemplo, sin infecciones de heridas no controladas ni drenajes permanentes).
- 55
6. Deben ser capaces de tragar y retener la medicación oral y no deben padecer ninguna anomalía gastrointestinal clínicamente significativa que pueda alterar la absorción tal como el síndrome de la malabsorción o una extirpación mayor del estómago o los intestinos.
7. Deben presentar un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-1.
  8. Deben presentar una función adecuada de los órganos según se define en la Tabla 1:
- 60

**Tabla 1 Definiciones para una función adecuada de los órganos en la línea de base**

Sistema	Valores de laboratorio
<b>Hematológico</b>	
ANC	$\geq 1,2 \times 10^9/L$
Hemoglobina	$\geq 9 \text{ g/dL}$
Recuento de plaquetas	$\geq 100 \times 10^9/L$
PT/INR <sup>a</sup> y PTT	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$
<b>Hepático</b>	
Albúmina	$\geq 2,5 \text{ g/dL}$
Bilirrubina total	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$
AST y ALT	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$
<b>Renal</b>	
Creatinina en suero <sup>b</sup>	$\leq 1,5 \text{ mg/dL}$
<b>Cardíaco</b>	
Fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (LVEF) <sup>c</sup>	$\geq \text{LLN mediante ECHO}$

Abreviaturas: ALT = alanina transaminasa; ANC = recuento absoluto de neutrófilos; AST = aspartato aminotransferasa; INR = relación normalizada internacional; LLN = límite inferior de la normalidad; PT = tiempo de protrombina; PTT = tiempo de tromboplastina parcial; ULN = límite superior de la normalidad.

a. Los sujetos que estén recibiendo tratamiento de anticoagulación pueden participar con una INR establecida dentro del intervalo terapéutico antes de la asignación aleatoria de los grupos.

b. Si la creatinina en suero es  $> 1,5 \text{ mg/dL}$ , calcular la eliminación de creatinina utilizando la fórmula estándar de Cockcroft-Gault. La eliminación de creatinina debe ser  $\geq 50 \text{ mL/min}$  para ser elegible.

c. Deben utilizarse escáneres de ECHO a lo largo del estudio.

5. 9. Las mujeres en edad fértil deben presentar una prueba de embarazo en suero negativa dentro de un periodo de 7 días desde la primera dosis del tratamiento del estudio y deben acceder a utilizar métodos anticonceptivos eficaces, desde 14 días antes de la asignación aleatoria de los grupos, a lo largo del periodo de tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis del tratamiento del estudio.

10. 10. **Sujetos franceses:** En Francia, un sujeto será elegible para su inclusión en este estudio únicamente si está afiliado a una categoría de la Seguridad Social o es un beneficiario de esta.

#### Criterios de exclusión

Los sujetos que cumplan **cualquiera** de los siguientes criterios no deben participar en el estudio:

- 15. 1. Melanoma ocular o mucosal conocido o la presencia de metástasis en tránsito no extirpables.
- 2. Evidencia de enfermedad metastásica distante en la evaluación de cribado.
- 20. 3. Tratamiento contra el cáncer sistémico previo (quimioterapia, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de vacunas o tratamiento de investigación) y radioterapia para el melanoma. Se permite una operación quirúrgica previa para el melanoma.
- 25. 4. Haber consumido un fármaco de investigación dentro de un periodo de 28 días o 5 semividas, el que sea más largo, antes de la asignación aleatoria de los grupos.
- 5. Uso actual o esperado de una medicación prohibida.
- 30. 6. Idiosincrasia o reacción de hipersensibilidad retardada o inmediata conocida a fármacos relacionados químicamente con los tratamientos del estudio, sus excipientes y/o sulfóxido de dimetilo (DMSO).
- 7. Virus de la inmunodeficiencia humana conocido (VIH).
- 8. Un historial de deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

9. Historial de otra neoplasia maligna que incluye un melanoma o una neoplasia maligna concurrente excepto lo que se indica a continuación:

**Excepciones:** Los sujetos que han estado exentos de enfermedad durante 5 años o los sujetos con un historial de cáncer de piel que no sea melanoma extirpado por completo o carcinoma tratado *in situ* con éxito son elegibles, por ejemplo, cáncer cervicouterino *in situ*, hiperplasia melanocítica atípica o melanoma *in situ*, melanomas primarios múltiples u otras neoplasias malignas para las que el paciente haya estado exento de enfermedad durante > 5 años.

10. Un historial o evidencia de riesgo cardiovascular, que incluye cualquiera de los siguientes:

a. Un intervalo de QT corregido para el ritmo cardíaco utilizando la fórmula de Bazett (QTcB) ≥480 ms;

b. Un historial o evidencia de arritmias incontroladas clínicamente significativas actuales;

c. Un historial de síndromes coronarios graves (que incluyen infarto de miocardio o angina inestable), angioplastia coronaria o endoprótesis dentro de un periodo de 6 meses antes de la asignación aleatoria de los grupos.

d. Un historial o evidencia de corriente ≥ insuficiencia cardíaca congestiva de clase II según definen las directrices de la *New York Heart Association* (NYHA).

e. Pacientes con marcapasos permanentes o desfibriladores intracardíacos.

f. Morfología de la válvula cardíaca anómala (≥ grado 2) documentada mediante ecocardiograma (los sujetos con anomalías de grado 1 [es decir, estenosis/regurgitación moderada] pueden entrar en el estudio). Los sujetos con un espesamiento valvular moderado no deben entrar en el estudio.

g. Hipertensión resistente al tratamiento que se define como una presión sanguínea sistólica > 140 mm Hg y/o diastólica > 90 mm Hg que no se puede controlar con una terapia antihipertensiva.

11. Un historial o riesgo/evidencia actual de oclusión de la vena retinal (OVR) o retinopatía serosa central (RSC) que incluye:

a. Presencia de factores de predisposición a OVR o RSC (por ejemplo, glaucoma incontrolado o hipertensión ocular, hipertensión incontrolada, diabetes mellitus incontrolada o un historial de síndromes de hiperviscosidad o hipercoagulabilidad); o

b. Patología retinal visible evaluada mediante un examen oftálmico que se considera un factor de riesgo para OVR o RSC tal como:

i. Evidencia de un ahuecamiento nuevo del disco óptico;

ii. Evidencia de defectos nuevos del campo visual en perimetría automatizada;

iii. Presión intraocular > 21 mm Hg medida mediante tonografía.

12. Enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

13. Cualesquiera afecciones médicas preexistentes inestables o graves (aparte de las excepciones de neoplasias malignas que se han especificado anteriormente), trastornos psiquiátricos u otras afecciones que, en la opinión del investigador, podrían interferir con la seguridad del sujeto, la obtención del consentimiento informado o el cumplimiento con los procedimientos del estudio.

14. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

#### Criterios de interrupción permanente del tratamiento del estudio y de finalización por parte del sujeto

Los sujetos recibirán los tratamientos del estudio durante doce meses o hasta la reaparición de la enfermedad. Durante el periodo de tratamiento definido por el protocolo, el(los) tratamiento(s) del estudio se puede(n) interrumpir permanentemente por las siguientes razones:

- fallecimiento

- evento adverso inaceptable, que incluye cumplir los criterios de interrupción para el análisis químico hepático y/o la toxicidad hematológica y otra toxicidad que no se hematológica
- desviación o desviaciones del protocolo
- petición del sujeto o indicador
- discreción del investigador
- el sujeto ha desaparecido y no se le puede realizar un seguimiento
- el estudio se ha cerrado o ha finalizado.

Si la enfermedad reaparece antes de que finalice el periodo de tratamiento de 12 meses, el tratamiento del estudio se debe interrumpir y se deben realizar evaluaciones de seguimiento.

A todos los sujetos que interrumpan el tratamiento del estudio de forma permanente sin evidencia de reaparición de la enfermedad también se les realizará un seguimiento para evaluar la reaparición de la enfermedad de acuerdo con el programa del protocolo hasta que:

- retiren el consentimiento
- fallezcan o
- finalice el estudio

El seguimiento de todos los sujetos, incluidos aquellos en los que reaparece la enfermedad, continuará hasta que se considere que el estudio ha finalizado, después de lo cual se interrumpirán todas las evaluaciones y procedimientos requeridos por el protocolo.

Se considerará que un sujeto ha finalizado el estudio si el sujeto fallece durante el tratamiento del estudio o el periodo de seguimiento. Se considerará que un sujeto se ha retirado del estudio si el sujeto no ha fallecido y ha desaparecido, de manera que no se le puede realizar un seguimiento, ha retirado su consentimiento, no se le realiza un seguimiento por discreción del investigador o si el estudio se ha cerrado/ha finalizado. Se considerará que los sujetos que siguen en curso en el momento en el que el estudio se cierra/ finaliza han completado el estudio.

## **EVALUACIONES DEL ESTUDIO**

Los sujetos serán evaluados mediante tomografía computarizada (TC) o tomografía por resonancia magnética (TRM) en el momento del cribado y durante el tratamiento y el periodo de seguimiento posterior al tratamiento. Las evaluaciones clínicas, que incluyen signos vitales y exámenes físicos, ECG de 12 derivaciones, ECHO, exámenes oculares, valores de laboratorio de hematología y análisis químicos, y EA serán monitorizadas y evaluadas. También se realizará un seguimiento de los sujetos para determinar su supervivencia.

## **45 TRATAMIENTO DEL ESTUDIO**

Los sujetos serán identificados mediante un único número del sujeto que permanecerá inalterado durante el transcurso del estudio.

Una vez completadas las evaluaciones de cribado requeridas, los sujetos elegibles serán registrados en el sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS, por sus siglas en inglés) de GSK por parte del investigador o el personal del centro autorizado.

La asignación aleatoria de los grupos se realizará de forma centralizada utilizando un programa de asignación aleatoria de los grupos generado por el Departamento de Bioestadística de GSK, que asignará a los sujetos con una relación de 1:1 a:

- terapia combinada de dabrafenib y trametinib;
- placebos de dabrafenib y trametinib

## **Enmascaramiento**

El tratamiento del estudio será de doble enmascaramiento.

#### **Directrices de modificación de la dosis**

5 La gravedad de los eventos adversos se clasificará según los criterios CTCAE del *National Cancer Institute* (NCI), versión 4.0. Se proporcionarán directrices de modificación de la dosis y de apoyo a los investigadores en el caso de que se produzca(n) evento(s) adverso(s) o grave(s), incluidos los criterios para reiniciar y finalizar la administración del fármaco. También se proporcionará información relacionada con sobredosis e interacciones de fármaco-fármaco a los investigadores.

#### **10 Criterios de valoración**

10 El criterio de valoración de la eficacia principal de este estudio es la supervivencia exenta de recidiva (RFS), que se define como el tiempo que transcurre desde la asignación aleatoria de los grupos hasta la reaparición de la enfermedad o el fallecimiento debido cualquier causa. La reaparición del mismo cáncer o el fallecimiento debido a este y todos los 15 fallecimientos debidos a otras causas son eventos. Las neoplasias malignas emergentes durante el tratamiento (excluidos los segundos melanomas) no se considerarán como eventos y una desaparición que no permita realizar el seguimiento está censurada.

20 Los criterios de valoración de la eficacia secundarios de este estudio son:

- Supervivencia global (OS), definida como el intervalo desde la asignación aleatoria de los grupos hasta la fecha del fallecimiento, independientemente de la causa del fallecimiento; los pacientes que sigan vivos serán censurados en la fecha del último contacto.

25 • Supervivencia exenta de metástasis distante (DMFS), definida como el intervalo desde la asignación aleatoria de los grupos hasta la fecha de la primera metástasis distante o la fecha del fallecimiento, la que ocurra en primer lugar. Los pacientes vivos y sin metástasis distante se censuran en la fecha de la última evaluación.

30 • Ausencia de recidiva (FFR), definida como el intervalo desde la asignación aleatoria de los grupos hasta la reaparición local o distante o un melanoma primario nuevo, censurándose los pacientes que fallecen por causas distintas al melanoma o toxicidad relacionada con el tratamiento en la fecha del fallecimiento. La incidencia de un melanoma nuevo no se considerará como un evento. Los pacientes vivos sin reaparición o con segundos cánceres primarios serán censurados en la fecha de la última evaluación.

**REIVINDICACIONES**

- 5      1. Una combinación que comprende dosis terapéuticamente eficaces de dabrafenib y trametinib para su uso con el fin de proporcionar un tratamiento adyuvante para un paciente con un diagnóstico previo de melanoma, el cual ha sido extirpado, donde la administración de dabrafenib y trametinib se realiza durante un periodo de tiempo suficiente para incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS).
- 10     2. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el dabrafenib se administra en una cantidad de 150 mg dos veces al día.
- 15     3. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el trametinib se administra en una cantidad de 2 mg una vez al día.
- 20     4. Una combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el paciente presenta un diagnóstico previo de melanoma de estadio III, el cual ha sido extirpado.
- 25     5. Una combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el paciente presenta un diagnóstico previo de melanoma positivo para la mutación V600 de BRAF, el cual ha sido extirpado.
- 30     6. Una combinación que comprende a) dabrafenib y b) trametinib para su uso con el fin de incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS) de un paciente tras la extirpación de un melanoma.
- 35     7. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el melanoma es positivo para la mutación V600 de BRAF.
- 40     8. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde el paciente es un paciente con melanoma cutáneo de estadio III, de alto riesgo, con mutación V600E/K de BRAF confirmado histológicamente y extirpado por completo.
- 45     9. Una combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el dabrafenib se administra en una cantidad de 150 mg dos veces al día y el trametinib se administra en una cantidad de 2 mg una vez al día.
- 50     10. Una composición que comprende la combinación de dabrafenib y trametinib para su uso con el fin de incrementar la supervivencia exenta de recidiva (RFS) en un paciente tras la extirpación de un melanoma.
- 55     11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el paciente es un paciente con melanoma cutáneo de estadio III, de alto riesgo, con mutación V600E/K de BRAF confirmado histológicamente y extirpado por completo.
- 60     12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el dabrafenib se administra en una cantidad de 150 mg dos veces al día y el trametinib se administra en una cantidad de 2 mg una vez al día.
- 65     13. Una combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, 11 o 12, donde el dabrafenib se administra como su sal de tipo mesilato.
- 70     14. Una combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o la reivindicación 13, donde el trametinib se administra como su solvato de sulfóxido de dimetilo.