

Resumen en lenguaje sencillo del estudio PHAROS: combinación de encorafenib y binimetinib para personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación BRAF V600E

Gregory J Riely¹, Egbert F Smit², Myung-Ju Ahn³, Enriqueta Felip⁴, Suresh S Ramalingam⁵, Anne Tsao⁶, Melissa Johnson⁷, Francesco Gelsomino⁸, Raymond Esper⁹, Ernest Nadal¹⁰, Michael Offin¹, Mariano Provencio¹¹, Jeffrey Clarke¹², Maen Hussein⁹, Gregory A Otterson¹³, Ibiayi Dagogo-Jack¹⁴, Jonathan W Goldman¹⁵, Daniel Morgensztern¹⁶, Ann Alcasid¹⁷, Tiziana Usari¹⁸, Paul Wissel¹⁹, Keith Wilner²⁰, Nuzhat Pathan²⁰, Svitlana Tonkovyd²¹ y Bruce E Johnson²²

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, NY, EE. UU.; ²Departamento de Enfermedades Pulmonares, Centro Médico de la Universidad de Leiden, Leiden, Holanda; ³Samsung Medical Center, Escuela de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Seoul, Corea del Sur; ⁴Hospital Universitario Vall d'Hebron, Instituto de Oncología Vall d'Hebron, Barcelona, España; ⁵Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, GA, EE. UU.; ⁶MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE. UU.; ⁷Tennessee Oncology, Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN, EE. UU.; ⁸Unidad Médica de Oncología, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia; ⁹Florida Cancer Specialists, Fort Myers, FL, EE. UU.; ¹⁰Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España; ¹¹Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España; ¹²Duke Cancer Center, Durham, NC, EE. UU.; ¹³The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbia, OH, EE. UU.; ¹⁴Massachusetts General Hospital, Boston, MA, EE. UU.; ¹⁵David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, EE. UU.; ¹⁶Washington University School of Medicine, St Louis, MO, EE. UU.; ¹⁷Pfizer, Collegeville, PA, EE. UU.; ¹⁸Pfizer, Milán, Italia; ¹⁹Pfizer, Nueva York, NY, EE. UU.; ²⁰Pfizer, La Jolla, CA, EE. UU.; ²¹Pfizer, Varsovia, Polonia; ²²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EE. UU.

Envío del primer borrador: 6 de octubre de 2023; Aprobación para publicación: 16 de enero de 2024; Publicación electrónica: 15 de febrero de 2024

Resumen

¿De qué se trata este resumen?

Este es un resumen de los resultados de un estudio llamado PHAROS. El estudio evaluó un tratamiento combinado utilizando encorafenib (BRAFTOVI®) y binimetinib (MEKTOVI®). Esta combinación de medicamentos fue estudiada en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico. El CPCNP es el tipo más común de cáncer de pulmón. "Metastásico" significa que el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Todas las personas del estudio tenían un tipo de CPCNP que sufrió un cambio en un gen llamado "BRAF", denominado "mutación BRAF V600E". Un gen es una parte del ADN que tiene instrucciones para llevar a cabo tareas que el cuerpo necesita para funcionar, y la mutación BRAF V600E contribuye con el crecimiento del cáncer de pulmón.

¿Cuáles fueron los resultados?

En este estudio, 98 personas con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E fueron tratados con una combinación de encorafenib y binimetinib (llamada "encorafenib + binimetinib" en este resumen). Antes de empezar el estudio, 59 personas no habían recibido ningún tratamiento para el CPCNP metastásico, y 39 personas habían recibido tratamiento contra el cáncer previamente. Al momento de este análisis, 44 (75 %) de las 59 personas que no recibieron ningún tratamiento antes de tomar encorafenib + binimetinib presentaron reducción o desaparición de los tumores. Dieciocho (46 %) de las 39 personas que recibieron tratamiento previo antes de comenzar a tomar encorafenib + binimetinib también presentaron reducción o desaparición de los tumores. Los **efectos secundarios** más comunes de encorafenib + binimetinib fueron náuseas, diarrea, fatiga y vómitos.

Efecto secundario: un efecto de un medicamento que está fuera del efecto deseado. Los efectos secundarios pueden ser dañinos.

¿Qué significan los resultados?

Estos resultados respaldan el uso del tratamiento combinado con encorafenib + binimetinib como un nuevo tratamiento alternativo para personas con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E. Los efectos secundarios de encorafenib + binimetinib en este estudio fueron parecidos a los efectos secundarios vistos con encorafenib + binimetinib en personas con un cáncer de piel denominado melanoma metastásico.



¿Para quién es este artículo?

Este resumen fue elaborado para que personas con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E sus cuidadores y profesionales de salud entiendan el estudio PHAROS y sus resultados.

¿Dónde puedo encontrar el artículo original que fue la base para este resumen?

El artículo original "Estudio abierto fase II de encorafenib y binimetinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación BRAF V600", que fue la base para este resumen, fue publicado en el *Journal of Clinical Oncology*. Es posible leer el artículo original de manera gratuita en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00774>.

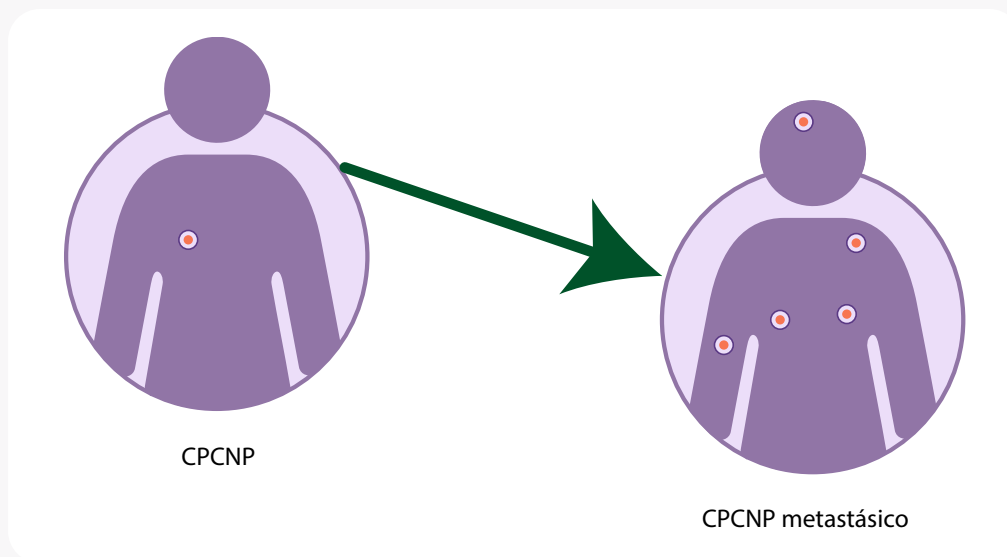
¿Quién patrocinó el estudio?

El estudio PHAROS fue **patrocinado** por Pfizer.

Patrocinador: una compañía u organización que supervisa y paga por un estudio clínico. El patrocinador también recopila y analiza la información que fue generada durante el estudio.

¿Qué es el CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E?

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo más común de cáncer de pulmón. El CPCNP que se disemina de un pulmón al otro pulmón o a otras partes del cuerpo es llamado CPCNP metastásico.



Algunas personas con CPCNP metastásico sufren cambios, llamados mutaciones, en un gen llamado "BRAF". El gen BRAF es importante para el crecimiento celular. Mutaciones en el gen BRAF pueden provocar la activación de la proteína BRAF, que puede generar un crecimiento más rápido de las células y causar cáncer. Una mutación común en el gen BRAF ocurre en la localización denominada V600E. La mutación BRAF V600E aparece en aproximadamente 1 % a 2 % de personas con CPCNP.

Este tipo de cáncer es conocido como CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E.

¿Qué son encorafenib y binimetinib?

- Encorafenib es un tipo de medicamento que bloquea la actividad de la proteína BRAF.
- Binimetinib es un tipo de medicamento que bloquea la actividad de la proteína MEK. El gen MEK proporciona instrucciones para la fabricación de la proteína MEK, que trabaja en conjunto con la proteína BRAF para el crecimiento de las células cancerígenas.

El tratamiento combinado de encorafenib + binimetinib puede retardar o interrumpir el crecimiento del cáncer. Antes de este estudio, el tratamiento con encorafenib + binimetinib fue aprobado para tratar otro tipo de cáncer llamado melanoma metastásico (un tipo de cáncer de piel que se diseminó a otras partes del cuerpo).

El tratamiento con encorafenib + binimetinib fue aprobado para uso en pacientes con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E. La Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. dio su aprobación el 11 de octubre de 2023.

La combinación de dabrafenib (que bloquea la proteína BRAF) y de trametinib (que bloquea la proteína MEK) es la única otra terapia aprobada específicamente para pacientes con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E.

Las personas recibieron encorafenib en cápsulas por vía oral una vez al día y binimetinib en tabletas por vía oral dos veces al día.



¿Qué observó el estudio PHAROS?

PHAROS es un **estudio clínico abierto fase 2**

En este estudio, los investigadores buscaron descubrir la eficacia de la acción de encorafenib + binimetinib en personas con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E. Ellos observaron lo siguiente en cada persona:

Estudio abierto: tipo de estudio clínico donde los investigadores y los participantes del estudio saben cuál tratamiento reciben.

Estudio clínico fase 2: estudio posterior a un pequeño estudio clínico de fase 1 para el mismo fármaco. Un estudio clínico de fase 2 observa lo siguiente:

- cómo un medicamento funciona para una condición específica.
- cómo el medicamento afecta al cuerpo del paciente y trata el cáncer.



¿Los tumores sufrieron reducción o desaparecieron? ¿Cuánto duró el efecto?



¿Por cuánto tiempo el tratamiento evitó el empeoramiento del cáncer?



¿El tratamiento provocó algún efecto secundario?

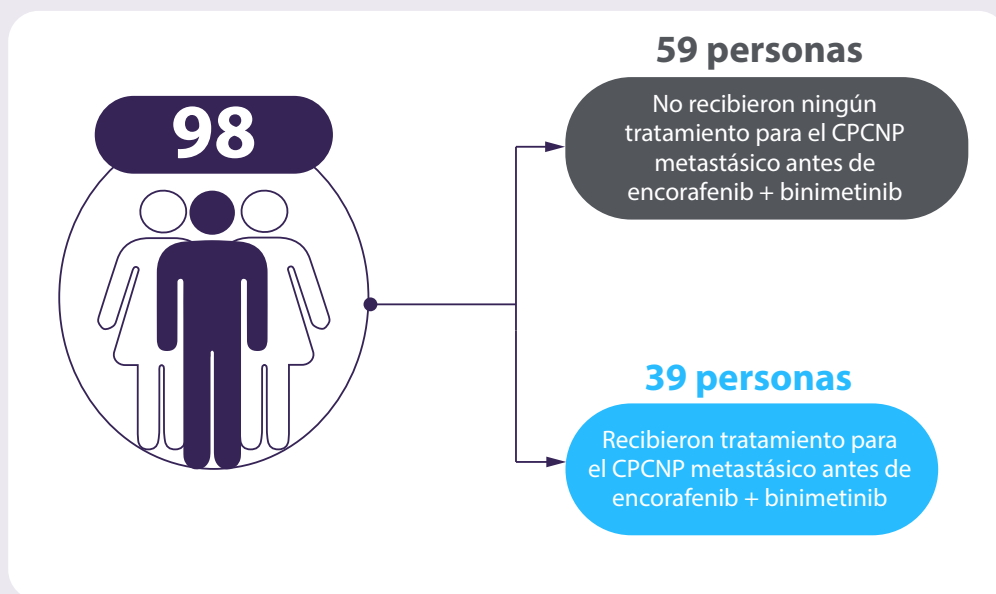
¿Quién participó del estudio PHAROS?

En total, 98 personas con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E participaron del estudio. Las personas podían participar del estudio si cumplían las siguientes condiciones:

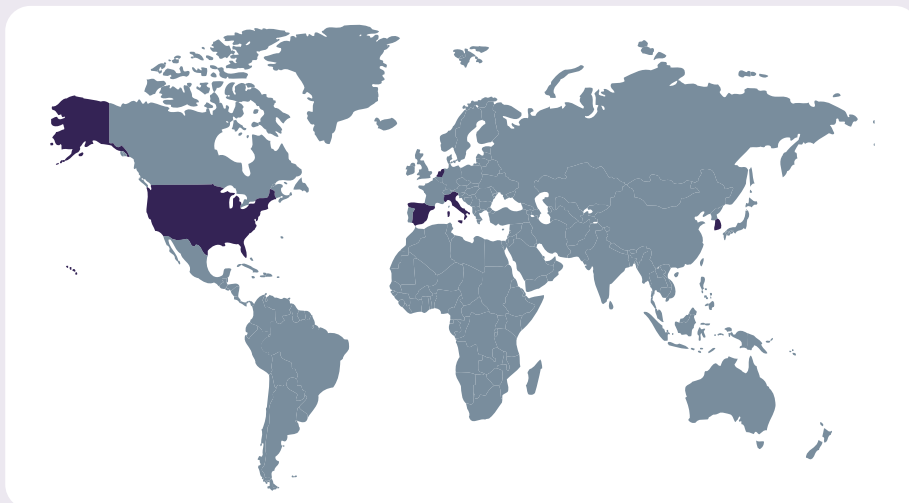
- edad de 18 años o más.
- mutación BRAF V600.
- CPCNP que se diseminó del pulmón a otras partes del cuerpo.
- personas completamente activas o capaces de realizar tareas simples del hogar, pero incapaces de realizar actividades intensas.
- sin tratamiento previo con medicamentos que bloqueen la actividad de BRAF o MEK.
- no más de 1 tratamiento tomado para el CPCNP metastásico antes del estudio.



Las personas entraron al estudio entre el 4 de junio de 2019 y el 2 de junio de 2022



PHAROS fue un estudio global que incluyó a personas de 56 centros de estudio en 5 países. Estos países fueron Italia, Países Bajos, Corea del Sur, España y EE. UU.



De las 98 personas que participaron:



95 (97 %) tenían adenocarcinoma



El adenocarcinoma es un tipo de CPCNP que crece en las glándulas que revisten el interior de los pulmones.



52 (53 %) eran mujeres



29 (30 %) nunca fumaron



8 (8 %) tenían diseminación cerebral al comienzo del estudio

Las personas continuaron tomando encorafenib + binimetinib hasta que ocurrió uno de los eventos siguientes:

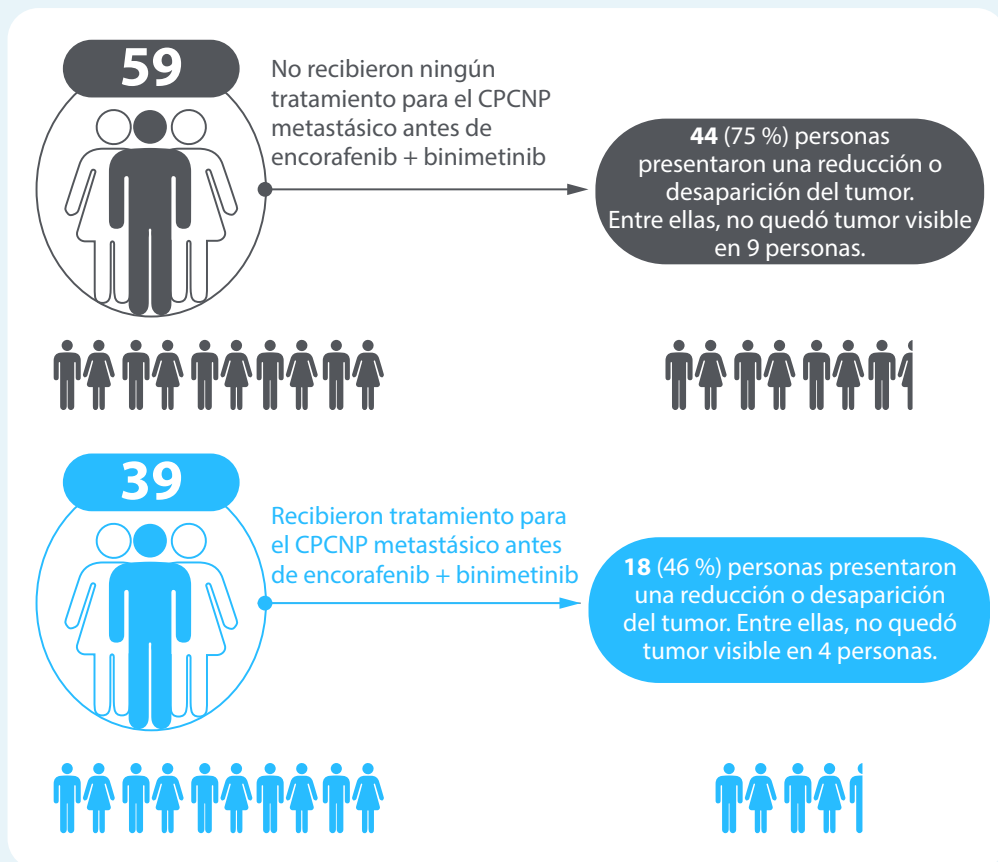
- el tumor creció o se diseminó a otras partes del cuerpo.
- sufrieron efectos secundarios que dificultaron su vida cotidiana.
- ya no desearon participar del estudio.
- fallecieron.

¿Qué descubrieron los investigadores en este estudio?

Los resultados presentados en este resumen en lenguaje sencillo forman parte de un estudio todavía en curso:

- 25 (42 %) de las 59 personas que no recibieron ningún tratamiento para el CPCNP metastásico antes del estudio todavía estaban tomando encorafenib + binimetinib.
- 8 (21 %) de las 39 personas que recibieron algún tratamiento para el CPCNP metastásico antes del estudio todavía estaban tomando encorafenib + binimetinib.

¿El tumor sufrió reducción o desapareció después de comenzar el tratamiento con encorafenib + binimetinib?

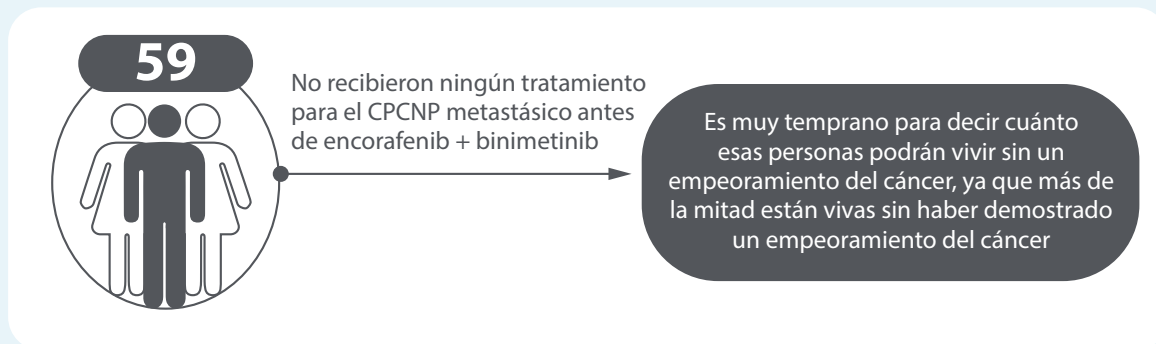


Entre las personas que presentaron reducción o desaparición del tumor, ¿cuánto duró el efecto?

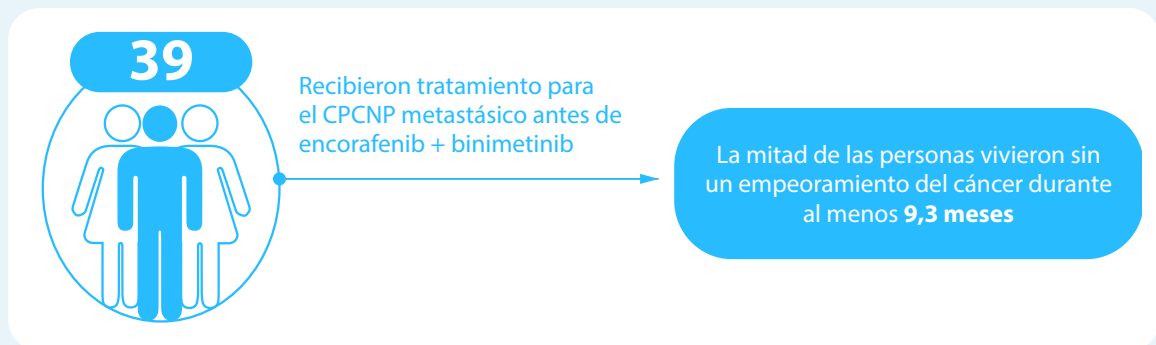


¿Por cuánto tiempo las personas vivieron sin un empeoramiento del cáncer?

La mitad de las personas fueron seguidas durante un tiempo estimado de 18,2 meses después del comienzo del tratamiento



La mitad de las personas fueron seguidas durante un tiempo estimado de 12,8 meses después del comienzo del tratamiento



¿Cuántas personas sufrieron efectos secundarios relacionados al tratamiento con encorafenib + binimetinib?



Efecto secundario grave: médicamente significativo, pero sin relación directa a desenlace fatal; con indicación o prolongación de estancia hospitalaria; incapacitante; limitante de actividades de autocuidado para la vida cotidiana.

Efecto secundario potencialmente fatal: indicación de intervención médica urgente.

¿Cuáles fueron los efectos secundarios comunes relacionados al tratamiento con encorafenib + binimetinib?



49 (50 %) de las 98 personas tuvieron náuseas (ganas de vomitar) relacionadas al tratamiento



42 (43 %) de las 98 personas tuvieron diarrea (heces líquidas) relacionada al tratamiento



28 (29 %) de las 98 personas tuvieron vómitos relacionados al tratamiento



31 (32 %) de las 98 personas tuvieron fatiga (cansancio) relacionada al tratamiento

¿Cuáles fueron los efectos secundarios graves comunes relacionados al tratamiento con encorafenib + binimetinib?



7 (7 %) de las 98 personas tuvieron un aumento en la **alanina aminotransferasa**

Alanina aminotransferasa: una enzima presente en el hígado y en otros tejidos. Un nivel elevado de alanina aminotransferasa liberado en la sangre puede ser un signo de lesión en el hígado, cáncer u otras enfermedades.



5 (5 %) de las 98 personas tuvieron un aumento en la **aspartato aminotransferasa**

Aspartato aminotransferasa: una enzima presente en el hígado, el corazón y en otros tejidos. Un nivel elevado de aspartato aminotransferasa liberado en la sangre puede ser un signo de lesión en el corazón o en el hígado, cáncer u otras enfermedades.

¿Cuántas personas interrumpieron o redujeron el consumo del medicamento debido a efectos secundarios relacionados a encorafenib + binimetinib?

43 (44 %) de las 98 personas interrumpieron temporalmente el tratamiento

24 (24 %) de las 98 personas redujeron la cantidad de ambos medicamentos

15 (15 %) de las 98 personas interrumpieron el tratamiento y no lo retomaron

¿Qué significan los hallazgos de este estudio?

- En este estudio, muchas personas que tomaron encorafenib + binimetinib presentaron una reducción o desaparición del tumor independiente de si habían recibido o no algún tratamiento antes del estudio.
- Los efectos secundarios de encorafenib + binimetinib fueron parecidos a los efectos similares previamente descritos en personas con melanoma metastásico (un tipo de cáncer de piel que se diseminó a otras partes del cuerpo) que fueron tratadas con encorafenib + binimetinib.
- Estos resultados respaldan el uso de encorafenib + binimetinib como un nuevo tratamiento alternativo para personas con CPCNP metastásico con mutación BRAF V600E.

Este resumen describe los resultados de un único estudio. Los resultados de este estudio pueden ser diferentes de los descritos en otros estudios. Los profesionales de salud deben tomar decisiones para el tratamiento en base a toda la evidencia disponible, no solo en los resultados de un único estudio. El estudio aquí descrito todavía está en curso; por lo tanto, los resultados finales del estudio pueden diferir de los resultados descritos en este resumen. El encorafenib y el binimetinib fueron aprobados para tratar la condición analizada que es discutida en este resumen.

¿Dónde puedo encontrar información adicional?

Artículo original: "Estudio abierto fase II de encorafenib y binimetinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación BRAF V600" (Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer), publicado en el *Journal of Clinical Oncology*.

El artículo completo está disponible de manera gratuita. Enlace al artículo: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.23.00774>.

Citación: DOI: 10.1200/JCO.23.00774 *Journal of Clinical Oncology* 41(21), 3700–3711 (2023).

Fecha de inicio del estudio: 4 de junio de 2019.

Fecha de fin del estudio: 16 de diciembre de 2024.

Para más información sobre este estudio, visite:

- <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03915951>

Para más información sobre estudios clínicos en general, visite:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
- <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are>

Reconocimientos

Los autores desean agradecer a los pacientes participantes y sus familias, investigadores, subinvestigadores, enfermeras de investigación, coordinadores del estudio, y al equipo operacional del estudio PHAROS.

Declaración de conflictos de intereses financieros y de competencia

La información completa sobre todos los autores está disponible en el artículo original.

Declaración de conflictos de interés en la redacción del manuscrito

El apoyo a la redacción de este resumen fue proporcionado por el Dr. Kakoli Parai de *Nucleus Global*, y fue financiado por Pfizer Inc.