

INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

567P - Exposure-response analyses of dabrafenib and trametinib in melanoma patients.

Stefanie L Groenland. The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam.

Dabrafenib y trametinib, inhibidor de BRAF y MEK respectivamente, aprobados para el tratamiento de melanoma BRAF mutado.

Actualmente es utilizado a dosis fijas de 150 mg vía oral dos veces al día de dabrafenib y 2 mg al día de trametinib, la variabilidad interindividual en la exposición farmacocinética es relativamente alta para dabrafenib y relativamente baja para trametinib, con coeficientes de variación en la concentración mínima plasmática (C_{min}) de 84% y 24%, respectivamente.

Múltiples estudios observacionales han relacionado previamente la exposición con eficacia y toxicidad.

El objetivo de este estudio observacional retrospectivo es investigar la exposición a la droga y su relación con eficacia y toxicidad en pacientes en la vida real tratados con la combinación de D+T.

De manera retrospectiva se incluyeron a 140 pacientes tratados con D+T, que contaban con 456 muestras de farmacocinética recogidas.

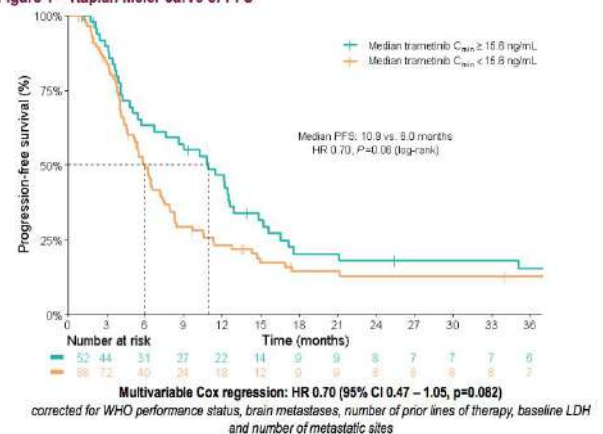
La AUC_{0-T} de dabrafenib como variable continua no se relacionó a PFS u OS, con un HR

de 1.07 (95% de CI; 0.83-1.38, p=0.583) por 1000 ng/mL*h, con resultados similares en el análisis multivariado.

Una tendencia en exposición-eficacia observada en trametinib, el límite óptimo de C_{min} fue determinado en 15.6 ng/mL. (Figura 1 y 2.) por pruebas estandarizadas de log-rank

Este estudio no demostró relación entre exposición y toxicidad.

Figure 1 – Kaplan Meier curve of PFS



Colaborador Oro



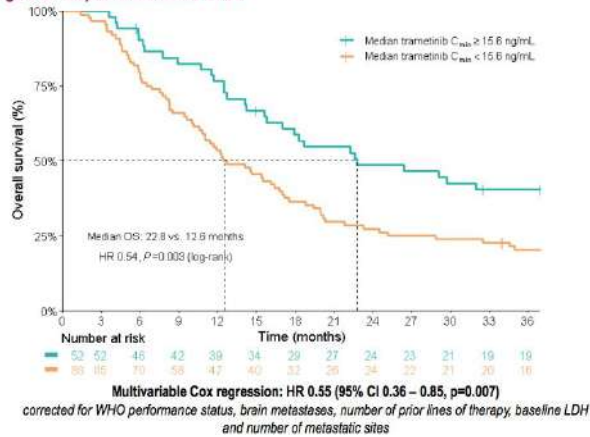
Colaboradores Bronce



INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

Figure 2 – Kaplan Meier curve of OS



Este estudio demuestra la eficacia de trametinib en relación directa con la exposición en pacientes con melanoma en la vida real, y los pacientes con C_{min} ≥ 15.6 ng/mL presentan de manera significativa una mejor OS.

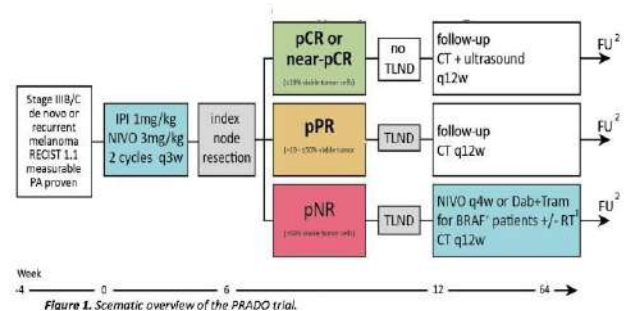
Las dosis individualizadas y monitorizadas, podrían optimizar los resultados en los pacientes con melanoma metastásico tratados con trametinib. Lo que se debería de investigar en un estudio prospectivo.

1085P - Health-Related Quality of Life in Stage III Melanoma Patients Treated with Neoadjuvant Ipilimumab and Nivolumab Followed by Index Lymph Node Excision Only versus Therapeutic Lymph Node Dissection: 36 week results of the PRADO trial

Van der Heuvel NMJ.

Ipilimumab (IPI) y nivolumab (NIVO) inducen una alta tasa de respuesta patológica completa, entre 74-78% y bajas tasas de recurrencia (estudios OpACIN y OpACIN-neo), el papel de la resección terapéutica linfática (TLND) en pacientes con respuestas patológicas mayores (MPR: respuesta patológica completa o cercana a completa) es poco claro.

En el estudio PRADO la TLND se omite en pacientes con MPR. (figura 1).



Se condujo este estudio para determinar si la cirugía menos extensa está asociada a mejor calidad de vida relacionada a salud (HRQoL). Estos son los resultados de la comparación de HRQoL entre pacientes con resección linfática

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

de ganglio con melanoma (ILN) y pacientes con TLND.

La HRQoL fue evaluada mediante el uso de EORTC QoL cuestionario-C30 (QLQ-C30) y la de the Melanoma and Melanoma Surgery Subscale of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M). Los resultados fueron ajustados por edad, sexo, seguimiento y terapia adyuvante. Para análisis adicional se comparó la pNR (células viables >50%) con pPR (células viables $\geq 10\%$ y $\leq 50\%$)

Se incluyeron 86 pacientes de la cohorte de extensión del estudio PRADO (n=99) para el análisis de HRQoL. La TLND se realizó en 29/86 pacientes (34%) y 57/86 pacientes (66%) solo se llevaron a ILN. La mediana de edad fue de 59 años, 33% fueron mujeres.

Los pacientes que recibieron terapia adyuvante presentaron significativamente mayor puntuación en dolor y constipación después de 36 semanas, en comparación con los pacientes sin terapia adyuvante.

No se encontraron diferencias en pacientes con pPR o pNR. Pacientes con MPR (n=57) que se llevaron a ILN mostraron diferencias significativas que los pacientes con pPR que se

llevaron a TLND. (figura 3)

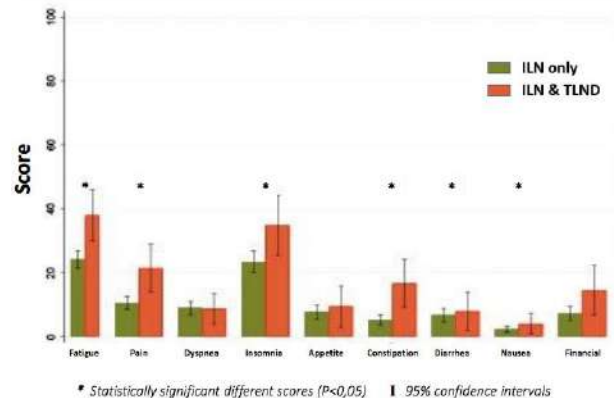


Figure 3. QLQ-C30 symptom scale mean scores for TLND vs. ILN only over 36 weeks.

Conclusiones:

Los pacientes que son llevados a ILN tienen más altos índices de calidad de vida y menos puntuación en síntomas en comparación con los pacientes que son llevados a ILN y posteriormente a TLND.

1102P - Clinical Benefit in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma Defined by Programmed Death Ligand 1 and/or Lactate Dehydrogenase Status: Exploratory Analyses From the IMspire150 Study

Ascierto PA.

El estudio fase 3 IMspire150 que compara atezolizumab (inhibidor checkpoint de PD-L1), vemurafenib (inhibidor BRAF) y cobimetinib (inhibidor MEK) contra placebo + vemurafenib

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

y cobimetinib en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600. Los resultados mostraron que la terapia triple (A+V+C) mejoraba la PFS evaluada por el investigador contra la terapia sin atezolizumab (P+V+C) (mediana de 15.1 meses vs 10.6 meses, HR 0.78, 95% CI, 0.63-0.97; log-rank $p=0.025$).

La eficacia de los inhibidores de checkpoint en los tratamientos de melanoma se ha correlacionado a la expresión de PD-L1, en adición de la carga tumoral, evaluada por la LDH sérica, que se establece como indicador pronóstico en melanoma avanzado.

Este es un análisis exploratorio para definir los resultados y eficacia en grupos pronósticos establecidos por la expresión de PD-L1 y LDH evaluados por intención de tratamiento (ITT) en pacientes con melanoma avanzado con mutación positiva de BRAFV600.

Se incluyeron pacientes con melanoma EC IIIc irresecables/IV con enfermedad medible por RECIST 1.1 y con mutación de BRAF V600. La expresión de PD-L1 se determinó por inmunohistoquímica usando el anticuerpo antiPD-L1 SP142 (Ventana) y se consideró positivo en una proporción $\geq 1\%$ en células infiltrantes tumorales (PD-L1+) o $< 1\%$ (PD-L1-), y la LDH se definió como alta ($>$ límite normal superior) o normal ($<$ límite normal superior)

Resultados:

En los grupos de PDL1 a 18 meses de seguimiento, la mediana de PFS y DOR

(duración de la respuesta objetiva) fue consistente y superior en los pacientes con terapia triple (A+V+C).

En el análisis por ITT, la mediana de PFS tuvo un beneficio similar en los pacientes PD-L1- y los PD-L1+ (figura 2) tratados con A+V+C.

En los pacientes PD-L1+ la terapia triple tiene una PFS con tendencia a incrementarse comparativamente con los pacientes PD-L1 (HR, 0.76 [95% CI, 0.53-1.10] vs HR, 0.80 [95% CI, 0.60-1.06], respectivamente).

En cuanto a la DOR mostró una tendencia similar a la PFS cuando los pacientes recibían atezolizumab, favoreciendo a los pacientes PD-L1+ vs los PD-L1-. (figuras 2 y 3)

Figure 2. PFS in Patients Whose Tumors Were (A) PD-L1- or (B) PD-L1+

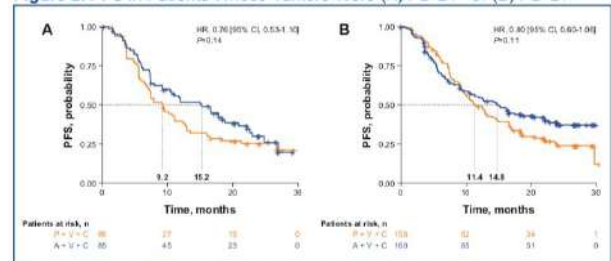
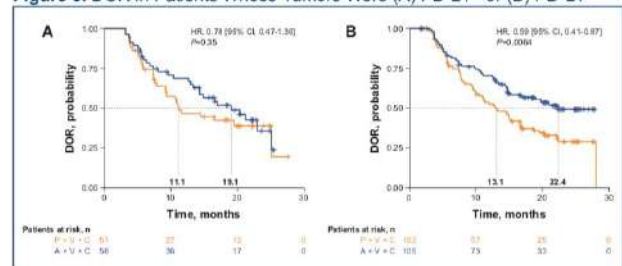


Figure 3. DOR in Patients Whose Tumors Were (A) PD-L1- or (B) PD-L1+



Colaborador Oro



Colaboradores Bronce

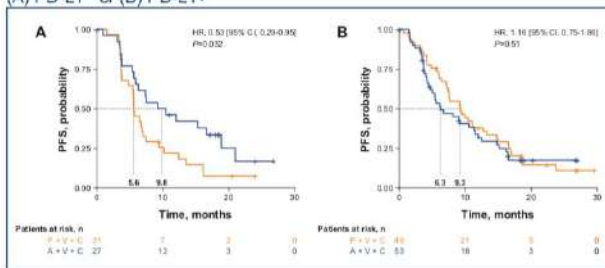


INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

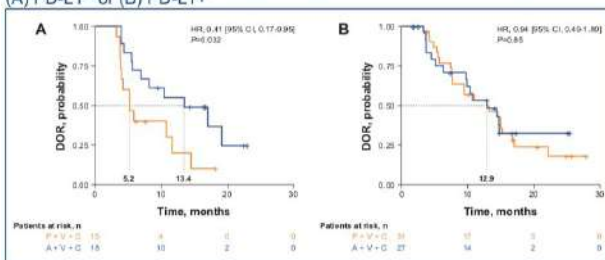
En el subgrupo de LDH alta, la magnitud del beneficio con A+V+C fue mayor en pacientes con PD-L1- (HR, 0.53 [95% CI, 0.29-0.95]; P=0.032) que en los pacientes con PD-L1+ (HR, 1.16 [95% CI 0.75-1.80]; P=0.51) (figura 4)

Figure 4. PFS in Patients With LDH > ULN With Tumors That Were (A) PD-L1- or (B) PD-L1+



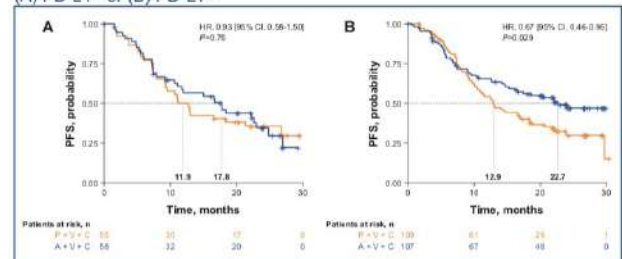
En pacientes con LDH alta la DOR se incrementó en los pacientes con terapia triple y PD-L1- duplicando el doble de la mediana de respuesta. (figura 5)

Figure 5. DOR in Patients With LDH > ULN With Tumors That Were (A) PD-L1- or (B) PD-L1+



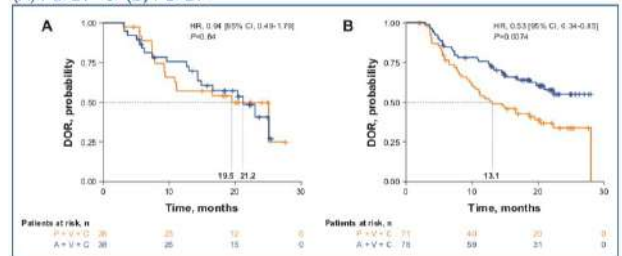
En los pacientes con LDH normal la terapia triple mostró una mejor PFS comparada con el terapia dual en los pacientes con PD-L1+ (HR, 0.67 [95% CI, 0.46-0.96]; P=0.029) comparada con los PD-L1- (HR, 0.93 [95% CI, 0.58-1.15]; P=0.76) (figura 6).

Figure 6. PFS in Patients With LDH ≤ ULN With Tumors That Were (A) PD-L1- or (B) PD-L1+



Y la DOR mostró mayor beneficio en los pacientes con PD-L1+ (HR, 0.53 [95% CI, 0.34-0.85]; P=0.0074) tratados con terapia triple (figura 7)

Figure 7. DOR in Patients With LDH ≤ ULN With Tumors That Were (A) PD-L1- or (B) PD-L1+



Conclusiones:

El tratamiento con A+V+C parece mejorar el pronóstico de los pacientes PD-L1-. El beneficio es marcadamente mayor en pacientes PD-L1- con LDH alta al inicio de tratamiento.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

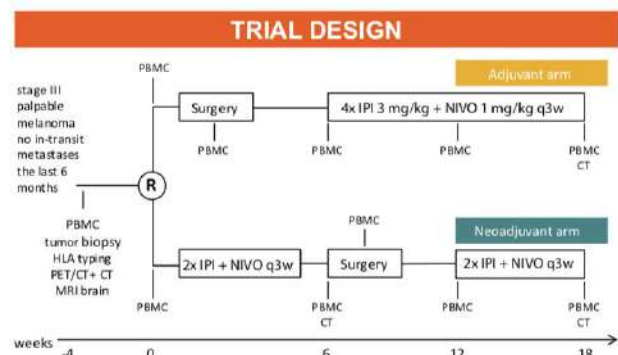
1097P - 4-year relapse-free survival (RFS), overall survival (OS) and long-term toxicity of (neo)adjuvant ipilimumab (IPI) plus nivolumab (NIVO) in macroscopic stage III melanoma - OpACIN trial

Versluis JM.

El tratamiento neoadyuvante de IPI + NIVO en diferentes estudios, con cerca de 200 pacientes tratados, demostró una tasa de respuesta patológica de 71-78%.

El cuestionamiento de la duración de la respuesta permanece, por lo que se presenta la actualización a 4 años de seguridad y supervivencia de este estudio.

El estudio fase 1b OpACIN, incluyó a 20 pacientes con melanoma EC IIIC con enfermedad ganglionar palpable, se aleatorizaron a recibir IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg adyuvantes después de la resección linfática (LND) o terapia "split" 2 ciclos neoadyuvantes y dos ciclos adyuvantes (Figura1)



Los objetivos co-primarios fueron seguridad, factibilidad y la comparación de la capacidad de actividad inmune en pacientes de tratamiento neo vs adyuvante. Todos los objetivos de eficacia son descriptivos, el estudio no está diseñado para comparación.

Después de una mediana de seguimiento de 48.0 meses ninguno de los 7 pacientes con respuesta patológica conformada en el brazo neoadyuvante había recaído.

La RFS a 4 años estimada fue de 60% en ambos brazos de tratamiento. Solo 1 paciente falleció por melanoma en el brazo neoadyuvante y 3 pacientes en el brazo adyuvante.

La OS a 4 años fueron 90% en el brazo neoadyuvante y 79% en el brazo adyuvante (figuras 2 y 3).

Colaborador Oro

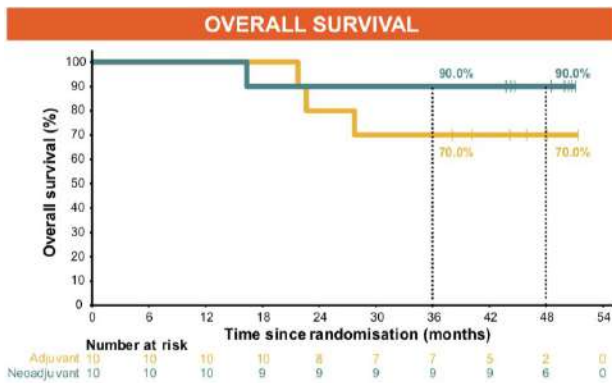
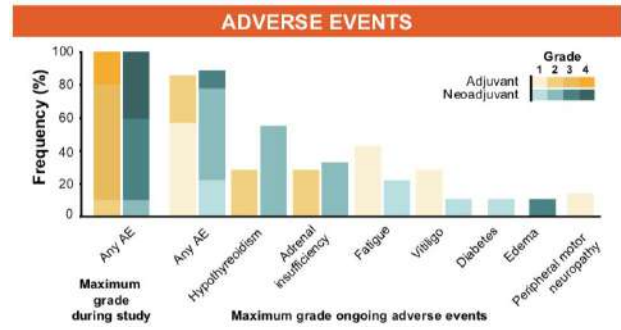
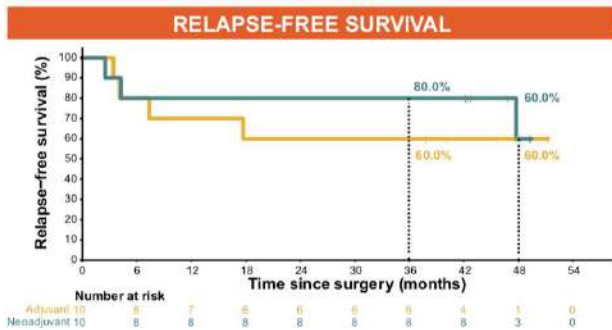


Colaboradores Bronce



INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020



Conclusiones

Excepto por las toxicidades endocrinas, todos los pacientes recuperaron la toxicidad grado 1 o menos. Después de 48 meses de seguimiento ninguno de los pacientes con respuesta patológica había recurrido. Lo que demuestra que la respuesta patológica es un buen marcador de supervivencia a largo plazo, y que esta podría ser un objetivo a explorar en pacientes con melanoma avanzado en ensayos de neoadyuvancia.

Seguridad:

como previamente se había reportado 18 pacientes (90%) habían desarrollado toxicidad grado 3-4, todos mostraron mejoría a grado 1, excepto los eventos endocrinológicos. de los 16 pacientes vivos del estudio, 8 requieren manejo hormonal (4 hidrocortisona + hormona tiroidea; 1 insulina y hormona tiroidea; 2 hormona tiroidea y 1 hidrocortisona) (figura 4)

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

1104P - Nivolumab monotherapy or combination therapy with ipilimumab in advanced melanoma patients with brain metastases: real-world evidence from the German non-interventional study NICO

Gutzmer R.

Las metástasis cerebrales (MBMs) son comunes en pacientes con melanoma avanzado.

28.2% presenta MBMs al diagnóstico y 44% las desarrollarán durante el curso de su tratamiento.

El pronóstico de los pacientes con MBMs es pobre, con una mediana de OS estimada en 4.7 meses, y las MBMs contribuyen frecuentemente a la muerte de los pacientes con melanoma avanzado.

Poco sabemos de la eficacia comparativa de NIVO vs NIVO+IPI en este grupo de pacientes vulnerables.

La terapia dual se ha asociado a ORR (Respuesta objetiva) de 54% intracraneal y una mediana de OS no alcanzada en el estudio CheckMate 204, y en el estudio ABC se reportó una mediana de OS de 32.8 meses.

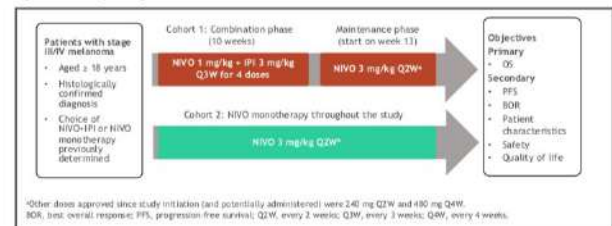
La monoterapia con NIVO se asoció a ORR intracraneal del 20% con mediana de OS de 26.1 meses en el estudio ABC.

Este análisis está diseñado para evaluar los patrones de tratamiento, seguridad y

efectividad de pacientes con MBMs en la vida real tratados con NIVO+IPI o NIVO monoterapia.

El estudio NICO es un estudio observacional prospectivo, multicéntrico alemán. (figura 1).

Figure 1. Study design



De un total de 767 pacientes con melanoma avanzado reclutados, 216 (28%) tenían MBMs, 64% hombres, 10% contenían estado funcional ECOG igual o mayor de 2 (tabla 1).

Table 1. Baseline characteristics

		All patients		Patients with MBMs	
		NIVO+IPI (n = 486)	NIVO (n = 281)	NIVO+IPI (n = 163)	NIVO (n = 53)
Mean age, years (range)		61.0 (22-88)	68.7 (19-91)	60.8 (22-87)	66.8 (33-88)
Sex, n (%)	Male	293 (60)	179 (64)	105 (64)	34 (64)
	Female	179 (37)	98 (35)	58 (36)	18 (34)
	Unknown	14 (3)	4 (1)	0	1 (2)
ECOG PS, n (%)	< 2	397 (82)	239 (85)	130 (80)	44 (83)
	≥ 2	26 (5)	13 (5)	16 (10)	5 (9)
	Unknown	63 (13)	29 (10)	17 (10)	4 (8)
LDH level, n (%)	Normal	200 (41)	135 (48)	65 (40)	18 (34)
	Abnormal	216 (44)	112 (40)	84 (52)	29 (55)
	Unknown	70 (14)	34 (12)	14 (9)	6 (11)
BRAF mutant, n (%)		141 (29)	78 (28)	63 (39)	17 (32)
No. of MBMs, n (%)	≤ 3	-	-	72 (44)	19 (36)
	> 3	-	-	16 (10)	10 (19)
	Unknown	-	-	75 (46)	23 (44)

LDH, lactate dehydrogenase.

De este grupo una gran proporción de los pacientes con MBMs fueron previamente tratados con radioterapia 29% en el grupo de NIVO+IPI y 19% en el grupo de NIVO.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce

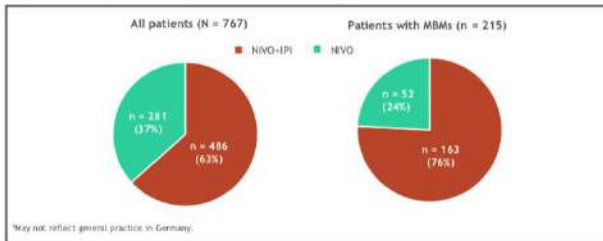


INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

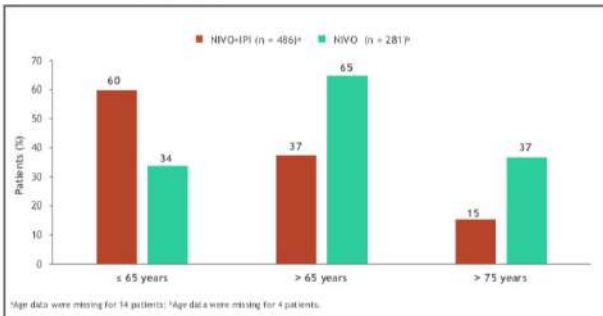
En este estudio aproximadamente 2/3 recibieron NIVO+IPI y 1/3 NIVO (figura 2).

Figure 2. Overall treatment pattern in the NICO study*



Los patrones de tratamiento se modificaron por la edad, y en mayores de 65 y mayores de 75 años una mayor proporción de pacientes recibió NIVO solamente (figura 3).

Figure 3. Treatment pattern by age



Eficacia.

La proporción de ORR fue más alta en pacientes con terapia NIVO+IPI, independiente de la línea de tratamiento (tabla 3)

El número de MBMs tiene efecto en la OS en los pacientes tratados con NIVO+IPI o NIVO (figura 5), al igual que también se influye por profundidad de la respuesta presentada (BOR)

(figura 6)

Figure 5. OS by number of MBMs

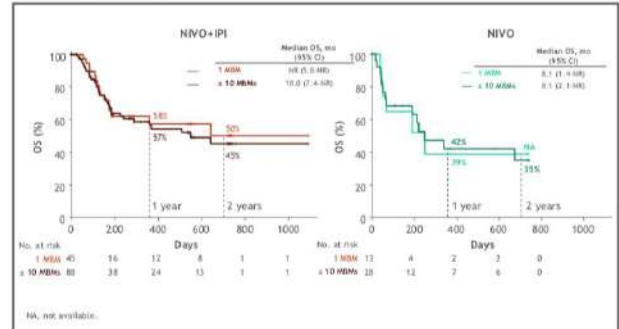
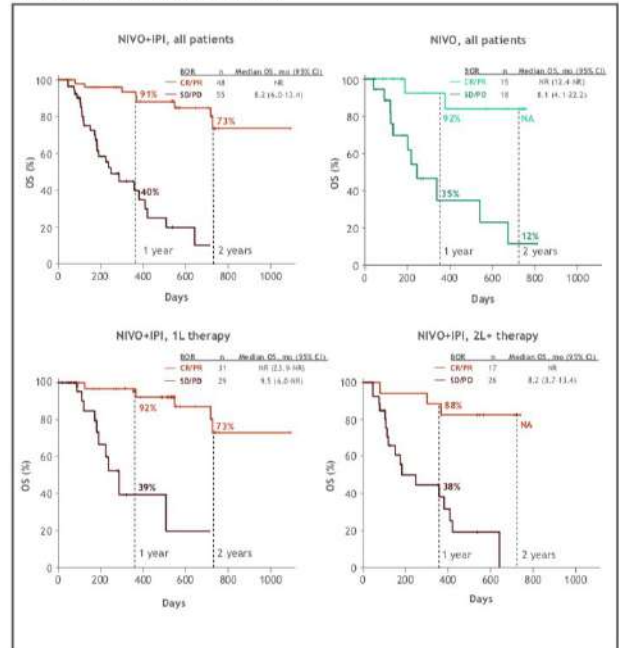


Figure 6. OS by BOR in patients with MBMs



Seguridad.

Los eventos grado 3-4 se reportaron en 27% de los pacientes con MBMs tratados con NIVO+IPI en primera línea y en 26% de los pacientes tratados con NIVO. Y en segunda línea se

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 2: EPOSTERS (1)

SEPTIEMBRE 2020

incrementó la toxicidad grado 3-4 en ambos grupos de tratamiento. En primera línea no se presentó toxicidad grado 5.

Conclusiones

En la vida real la combinación de NIVO+IPI y NIVO son efectivos para el manejo de pacientes con MBMs, y adecuada tolerabilidad. Tiene limitaciones este estudio por la naturaleza del mismo, seguimiento e inmadurez de los datos.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce

