

INFORME 3: PROFFERED PAPER melanoma and other SKIN TUMOURS

SEPTIEMBRE 2020

LBA43 - Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib (Sparta-DabTram) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial.

Paul Nathan

El tratamiento combinado con inhibidores inmunitarios de puntos de control y las terapias dirigidas, pueden inducir respuestas duraderas, y más profundas en una mayor proporción de pacientes. Los resultados del ensayo de seguridad (parte 1) y la cohorte de biomarcadores (parte 2) de COMBI-i, se habían presentado previamente. Se presenta la parte 3 del estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, controlado, a doble ciego, que evalúa la combinación de Spartalizumab + Dabrafenib y Trametinib frente a dabrafenib + trametinib y placebo, en pacientes con melanoma metastásico con mutación en BRAF no tratado previamente.

Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir Spartalizumab 400 mg IV cada 4 semanas + Dabrafenib + Trametinib a las dosis habituales frente a Placebo-Dabrafenib-Trametinib.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante RECIST 1.1; con la hipótesis estadística de llegar a un umbral de significación de $P < 0,025$ [HR equivalente $< 0,801$]. La supervivencia global (SG) era un objetivo secundario.

Se aleatorizaron a 532 pacientes a recibir Sparta-DabTram (n = 267) o Placebo-Dab-Tram (n = 265), con las características basales de los pacientes bien balanceadas entre los dos brazos.

Con una mediana de seguimiento de 27,2 meses, la combinación Sparta-DabTram no mejoró significativamente la SLP, frente a Placebo-Dab-Tram (mediana de SLP, 16,2 meses frente a 12,0 meses; HR, 0,82 [IC del 95%, 0,655-1,027]; $p = 0,042$).

Las tasas estimadas de SLP a los 12 y 24 meses con Sparta-DabTram frente a Placebo, fueron del 58% frente al 50%, y del 44% frente al 36%, respectivamente.

Con respecto a la SG, no se alcanzó la mediana de SG, en los grupos de tratamiento (HR, 0,785).

La tasa de respuesta objetiva fue del 69% en el grupo de Sparta-DabTram (tasa de respuesta completa [RC], 20%) frente al 64% en el grupo

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 3: PROFFERED PAPER melanoma and other SKIN TUMOURS

SEPTIEMBRE 2020

de Placebo (RC, 18%); la mediana de duración de respuesta no estaba alcanzada en el triple combo frente a 20,7 meses, en el grupo de placebo.

Los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento grado ≥ 3 ocurrieron en el 55% frente al 33% de los pacientes tratados con Sparta-DabTram y al brazo de Placebo. Los efectos adversos que llevaron a la interrupción de los 3 fármacos del estudio ocurrieron en el 12% con Spartalizumab, frente al 8% de los pacientes en el grupo de placebo.

Los autores concluyeron que no se alcanzó el objetivo principal del estudio. Sparta-DabTram no mejoró significativamente la SLP frente a PBO-DabTram. Los EA de la triple combinación son superiores al brazo de placebo, tanto en discontinuación, como interrupciones del tratamiento.

LBA44 - Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004.

Ana Maria Arance Fernandez

La identificación de opciones de tratamiento efectivas para el melanoma metastásico a la progresión de la terapia basada en anti-PD-1, es una gran necesidad. El estudio LEAP-004 de fase 2, de un solo brazo, evalúa la combinación de lenvatinib (inhibidor de multiquinasas), y pembrolizumab (anti-PD-1) en esta población.

La población elegible para el estudio, eran pacientes con melanoma en estadio localmente avanzado irresecable o metastásico. Los pacientes del estudio, debían tener confirmada una progresión de la enfermedad por criterios iRECIST, dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis de un inhibidor de PD-1 / L1 administrado sólo, o combinado con un anti-CTLA-4, habiendo recibido al menos ≥ 2 dosis, teniendo enfermedad medible, y ECOG PS 0/1. Los pacientes recibieron Lenvatinib a dosis de 20 mg/día vía oral, una vez al día conjuntamente con Pembrolizumab 200 mg IV cada tres semanas (≤ 35 dosis) hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 3: PROFFERED PAPER melanoma and other SKIN TUMOURS

SEPTIEMBRE 2020

El objetivo principal es la tasa de respuestas objetivas (TRO) según RECIST v1.1, mediante revisión central independiente.

Los objetivos secundarios son supervivencia libre de progresión (SLP) y duración de respuesta (DOR) según RECIST v1.1 por revisión centralizada independiente, supervivencia global y seguridad.

De febrero a septiembre de 2019, se incluyeron 103 pacientes.

Las características de los pacientes fueron: mediana de edad 63 años, el 67,0% tenía enfermedad en estadio M1c / M1d, el 55,3% tenía LDH > LSN (20,4% $\geq 2 \times$ LSN), y el 36,9% tenía la mutación BRAFV600. El 61,2% recibió ≥ 2 líneas previas para Melanoma (32,0% recibió inhibición previa de BRAF \pm MEK, el 28,2% tenía progresó a anti-PD-1 / L1 + anti-CTLA-4 previo).

La mediana de seguimiento del estudio fue de 12,0 meses (rango 8,7-15,6). La TRO confirmada por revisión centralizada fue 21,4% (IC del 95% 13,9-30,5; 2 RC, 20 RP) para toda la población, siendo del 31,0% (15,3-50,8; 1 RC, 8 RP) para los pacientes que progresaron a tratamiento con anti-PD-1 / L1 + anti-CTLA-4. La tasa de control de enfermedad fue del 65,0%. La mediana de DOR fue de 6,3 meses (rango 2,1 + -11,1 +).

La mediana (IC del 95%) de SLP y SG fue de 4,2 meses (3,5-6,3) y 13,9 meses (IC del 95%: 10,8-NR) respectivamente. Las estimaciones de SLP y SG a 9 meses fueron 26,2% y 65,4%.

Los efectos adversos relacionados (EAR) con el tratamiento más comunes fueron hipertensión (56,3%), diarrea (35,9%) y náuseas (34,0%). Los EAR grado 3-5 aparecieron en un 44,7%, grado 5 en 1,0%, llevando a la suspensión del tratamiento de lenvatinib y/o pembrolizumab en un 7,8%.

Los autores concluyen que la combinación de lenvatinib y pembrolizumab muestra actividad en pacientes con Melanoma avanzado con progresión confirmada a un inhibidor de PD-1 / L1, incluidos aquellos que progresan a la combinación anti-PD-1 / L1 + anti-CTLA-4. El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos. Estos datos apoyan a lenvatinib y pembrolizumab, como un régimen potencialmente activo en esta población refractaria a tratamiento previo.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 3: PROFFERED PAPER melanoma and other SKIN TUMOURS

SEPTIEMBRE 2020

LBA45 - First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (SEquential COMBo Immuno and Targeted therapy study)

Paolo Ascierto

El tratamiento del melanoma avanzado en pacientes con mutación en BRAF ha cambiado radicalmente su pronóstico, con la introducción de la terapia dirigida (TD) y el bloqueo de puntos de control inmunológico (I-O).

La terapia dirigida (encorafenib + binimetinib, E + B) tiene altas tasas de respuesta, pero éstas suelen tener una duración limitada, debido a la aparición de resistencias. Por el contrario, la IO (ipilimumab + nivolumab, I + N) puede tener tasas de respuesta más bajas, pero más duraderas en el tiempo. Ambos tratamientos han demostrado mejoría en la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico.

La pregunta sobre cuál debería ser la primera opción está abierta. Una estrategia podría ser un ciclo corto de terapia dirigida, cambiado a un combo IO antes de la progresión de la enfermedad. Para responder a esta pregunta, se presenta el estudio SECOMBIT, un estudio de fase II aleatorizado de tres brazos.

Desde noviembre de 2016 hasta mayo de 2019, se incluyeron en 37 centros de 9 países, a 251 pacientes con melanoma metastásico con mutación de BRAFV600 no tratado previamente.

Fueron aleatorizados, 1: 1: 1, al Brazo A [E + B hasta Progresión, seguido de I + N], o Brazo B (I + N hasta Progresión, seguido de E + B) o Brazo C (E + B durante 8 semanas, seguido de I + N hasta progresión, seguido de E + B).

Los pacientes recibieron los tratamientos con las siguientes dosis y cadencias: TD, E 450 mg vo. diario + B 45 mg vo. oferta; I-O, I 3 mg / kg + N 1 mg / kg cada 3 semanas x 4 ciclos, seguido de N 3 mg / kg cada 2 semanas.

La supervivencia global fue el objetivo principal del estudio. Los objetivos secundarios fueron: Supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de supervivencia libre de progresión a 2 y 3 años, tasa de respuesta global, duración de la respuesta, y evaluación de biomarcadores.

Se trataron a 209 pacientes asignados: 69 pacientes en el brazo A, 71 en el brazo B, y 69 en el brazo C.

Con una mediana de seguimiento de 17,5 meses, se presentan los datos preliminares de SLP, ORR y seguridad.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 3: PROFFERED PAPER melanoma and other SKIN TUMOURS

SEPTIEMBRE 2020

La mediana SLP fue de 15,8 meses en el Grupo A, de 7,2 meses en el Grupo B y de 11,4 meses en el Grupo C.

En los 3 grupos, la SLP a 1 año fue del 60%, 43% y 46% y la SLP a 2 años fue del 35%, 38% y 39% respectivamente.

La tasa de respuesta global fue 82,6% (CR 21,7%) en el brazo A, 45,1% (CR 15,5%) en el brazo B, y 78,3% (CR 29,0%) en el brazo C.

La toxicidad de G3/4 fue 49% en el brazo A, 73% en el brazo B y 51% en el Grupo C, mientras que los eventos adversos relacionados con el tratamiento con G3/4 fueron 28%, 54% y 32% respectivamente. Se suspendió el tratamiento a 18 pacientes debido a eventos adversos, 10% en el grupo A, 11% en el grupo B, y 4% en el grupo C.

Los autores concluyen que con un seguimiento mínimo de 1 año, sus datos confirman lo publicado en los estudios pivotaes. Afirmando que a pesar de la diferencia en el término de mediana de SLP, la tasa de SLP a 2 años, es similar entre los diferentes brazos, quedando pendiente de completar el objetivo principal del estudio que es la supervivencia global.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce

