



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

**9500: Crossover y rechallenge con pembrolizumab en pacientes con recidiva en el ensayo clínico de la EORTC 1325-MG/Keynote-054 fase 3, pembrolizumab versus placebo después de la resección completa en melanomas estadio III de alto riesgo.**

Alexander M. Eggermont

**Antecedentes:** En ensayo clínico fase 3 de la EORTC 1325/KEYNOTE-054 evaluó pembrolizumab (pembro) vs placebo en pacientes (pts) con melanoma en estadio III con resección completa de los ganglios linfáticos. Pembro mejoró la tasa de RFS (hazard ratio [HR] 0.57) y DMFS (HR 0.60) (Eggermont, NEJM 2018, TLO 2021). En el grupo de pembro, la incidencia de efectos adversos inmuno relacionados (irAE) grado 1-5 fue del 37%, y de grado 3-5 fue del 7%. Se presenta el perfil de seguridad, tasa de respuestas y PFS para el subgrupo de pts que tuvieron una recurrencia y fueron tratados con pembrolizumab por crossover o rechallenge, dentro del protocolo.

**Métodos:** Los pts fueron randomizados a recibir pembro 200 mg (N=514) o placebo (N=505) cada 3 semanas por un total de 18 dosis (~1 año). Tras la recurrencia sin metástasis cerebrales, los pts con un ECOG PS 0-2 fueron elegidos para incluirlos en la parte 2 del estudio, es decir para recibir pembro 200 mg iv. cada 3 semanas por un máximo de 2 años, por crossover (aquellos que recibieron placebo) y rechallenge (aquellos

que recidivaron  $\geq 6$  meses después de completar un año de tratamiento con pembro). El tratamiento se interrumpió en caso de progresión de la enfermedad (RECIST 1.1) o toxicidad inaceptable.

**Resultados:** En el momento de este corte clínico (16-Oct-2020), 298 (59%) pts tenían recurrencia de la enfermedad en el grupo de placebo; 155 pts participaron tras el crossover en la parte 2 del ensayo clínico. Un total de 297 (58%) pts completaron 1 año de tratamiento adyuvante con pembro, de los cuales 47 tuvieron una recurrencia  $\geq 6$  meses desde que interrumpieron el tratamiento y 20 entraron en la parte 2 del retratamiento del ensayo clínico. Entre los 175 pts quienes empezaron el pembro en la parte Part 2, 160 interrumpieron debido a que completaron el tratamiento (N=24), progresión de la enfermedad (N=88), toxicidad (N=20), decisión del investigador (N=21), u otras razones (N=7); 15 pts continuaban aún en tratamiento.

Los resultados de los 2 grupos se muestran en la tabla. La mediana de número de dosis fue de 12 y 5,5, respectivamente (resp), y la mediana de seguimiento fue de 41 y 19 meses resp. Entre los 175 pts, 51 (29%) tuvieron un grado 1-4 irAE (por grupo: 47 [30%] y 4 [20%] resp) y 11 (6%) un grado 3-4 irAE.

La mediana de PFS (IC del 95%) desde el inicio de la Parte 2 fue de 14 (5-27) y 8 (5-15) meses para estadio III-resecado y III / IV varios, resp. Entre los 80 pacientes crossover

Patrocinadores Bronce



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

en estadio IV con enfermedad evaluable, 31 (39%) tuvieron una respuesta objetiva: 14 (18%) RC, 17 (21%) RP. La tasa de PFS a 2 años de respuesta fue del 69% (IC del 95%: 48-83%). Para estos 80 pacientes, la mediana de PFS fue de 6,1 meses y la tasa de PFS a los 3 años fue del 31% (IC del 95%: 21-41%). Entre 9 pacientes en estadio IV rechallenge con una enfermedad evaluable, 1 (11%) alcanzó RC, 3 tenían SD y 5 PD.

	Crossover (N=155)	Rechallenge (N=20)
<b>Stage at baseline of Part 2, n</b>		
III-resected	50	7
III/IV various	105	13
IV unresected	83	9
III-C unresected	10	
IV resected	12	4
<b>PFS events in Part 2, n</b>	103	12
<b>Median PFS (95% CI), mts</b>	8.5 (5.7-15.2)	4.1 (2.6-NE)
<b>3-yr PFS rate (95% CI), %</b>	32 (25-40)	NE

**Conclusiones:** El tratamiento con pembrolizumab después del crossover produjo una ORR del 39% en pts evaluables y una PFS global a 3 años del 32%, pero después del rechallenge la eficacia fue más baja.

Clinical trial information: NCT02362594.

Patrocinadores Bronce





## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

**9501: Análisis final de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de recidiva (RFS) en el ensayo aleatorio, fase III del intergroup S1404, que comparará altas dosis de interferon (HDI) o ipilimumab con pembrolizumab en pacientes con melanoma resecaado de alto riesgo.**

*Kenneth F. Grossmann*

**Antecedentes:** Se evaluó si el pembrolizumab dado en adyuvancia durante 1 año podría mejorar la OS y RFS en comparación con ipilimumab (ipi10) o altas dosis de interferón (HDI), los dos tratamientos adyuvantes aprobados por la FDA en melanomas resecaados de alto riesgo, en el momento del diseño del estudio.

**Métodos:** Fueron incluidos pacientes con  $\geq 18$  años, con estadio IIIA (N2), B, C y IV resecaados. Pacientes con metástasis en SNC fueron excluidos. Durante la inclusión los pacientes tenían que tener una estadificación completa y una adecuada cirugía para quedarse libre de melanoma, que incluía una completa disección de ganglios linfáticos en aquellos con ganglio centinela positivo. No se permitió tratamiento previo con anti-PD1, ipilimumab o interferón. Se asignaron dos brazos de tratamiento según estratificación por estadio, estatus PD-L1 (positivo vs negativo vs no conocido) y brazo de control previsto (HDI vs. Ipi10). Los pacientes incluidos entre el 10/2015 y el 8/2017 fueron randomizados 1:1 a cualquier brazo control

[(1) interferón alfa-2b 20 MU/m<sup>2</sup> IV días 1-5, semanas 1-4, seguido por 10 MU/m<sup>2</sup>/d SC días 1, 3, y 5, semanas 5-52 (n=190), o (2) ipilimumab 10 mg/kg IV cada 3 semanas por 4 dosis, posteriormente cada 12 semanas hasta 3 años (n=465)], o el brazo experimental [pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas durante 52 semanas (n=648)]. El estudio tuvo tres comparaciones principales:

1) RFS entre todos los pacientes, 2) OS entre todos los pacientes, 3) OS entre los pacientes con PD-L1+ en las biopsias iniciales.

**Resultados:** 1.426 pacientes fueron seleccionados y 1.345 pacientes fueron randomizados con 11%, 49%, 34%, y 6% AJCC7 estadio IIIA(N2), IIIB, IIIC y IV, respectivamente. El análisis final fue realizado por protocolo 3,5 años a partir de la fecha de aleatorización del último paciente, con 512 eventos de RFS y 199 de OS. El grupo de pembrolizumab tuvo una mejoría estadísticamente significativa en RFS comparada con el grupo control (agrupados HDI and Ipi10) con HR de 0.740 (99.618% CI, 0.571 to 0.958). No hubo una mejoría estadísticamente significativa en OS en los 1,303 pacientes elegidos para randomización con HR 0.837 (96.3% CI, 0.622 to 1.297), o entre los 1,070 pacientes (82%) con PD-L1 positivo en las biopsias iniciales con HR 0.883 (97.8% CI, 0.604 to 1.291). Tasa de eventos Grado 3/4/5 fueron los siguientes: HDI 69/9/0%, Ipi10 43/5/0.5% y pembrolizumab 17/2/0.3%.

Patrocinadores Bronce



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

**Conclusiones:** Pembrolizumab mejora la RFS, pero no la OS comparado con HDI o Ipi10 en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma reseado de alto riesgo. Pembrolizumab fue mejor tolerado en el tratamiento adyuvante que HDI o Ipi10. Clinical trial information: [NCT02506153](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02506153)

**9502 - Nivolumab (nivo) neoadyuvante y adyuvante con anticuerpo anti-LAG3 relatlimab (rela) para paciente (pts) con melanoma Estadio III clínico reseable.**  
*Rodabe Navroze Amaria, et al.*

**Antecedentes:** Tratamiento neoadyuvante (NT) para pts con melanoma Estadio III clínico sigue siendo un área activa de interés en la investigación. Los datos de ensayos recientes sobre NT demuestran que alcanzar una respuesta completa patológica (pCR) se correlaciona con una mejor supervivencia libre de recidiva (RFS) y supervivencia global (OS). Inhibidores checkpoint (CPI) NT, tanto el régimen con alta o baja dosis de ipilimumab y nivolumab alcanza tasas de pCR del 30-45% pero con tasas de toxicidad G3-4 del 20-90%. En metástasis de Melanoma (MM) la combinación de nivo con rela (anticuerpo anti-LAG3) ha demostrado favorable perfil de toxicidad y respuesta tanto en pacientes con MM naive para CPI como en refractarios para CPI. Nosotros hipotetizamos que NT con nivo+rela alcanzará con seguridad tasas de

PCR altas y proporcionará información sobre mecanismos de respuesta y resistencia a este régimen.

**Métodos:** Realizamos un estudio multiinstitucional, de un único brazo, iniciado por un investigador (NCT02519322), incluyendo pts con Melanoma estadio III clínico o IV oligometastásicos medible por RECIST v1.1, reseable quirúrgicamente. Los pts se incluyeron en dos sitios y recibieron nivo 480mgr iv con rela 160 mgr iv en semana 1 y 5. La respuesta radiológica (RECIST 1.1) fue valorada después de completar la NT; la cirugía fue llevada a cabo en la semana 9 y se evaluó la respuesta patológica de las muestras según criterios establecidos. Pts recibieron hasta 10 dosis adicionales de nivo y rela después de la cirugía, con TACs cada 3 meses para evaluar la recurrencia. El objetivo primario fue determinar la tasa de pCR. Y objetivos secundarios incluyen seguridad, respuesta radiológica por RECIST 1.1, supervivencia libre de eventos (EFS), RFS, y análisis de OS. Sangre y tejido fueron recogidos al inicio y en día 15,28 y en la cirugía para análisis correlativos.

**Resultados:** Un total de 30 pts (19 hombres, mediana de edad de 60) fueron incluidos con estadio clínico IIIB/IIIC/IIID/IV(M1a) en 18/8/2/2 pts, respectivamente. 29 pts fueron

Patrocinadores Bronce



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

operados; 1 pt desarrolló enfermedad metastásica a distancia mientras estaba en NT. La tasa de pCR fue del 59% y cerca de pCR (< 10% tumor viable) fue del 7% para una mayor respuesta patológica (MPR, pCR + cerca pCR) deL 66%. 7% de los pts alcanzaron pPR (10-50% tumor viable) y 27% pNR ( $\geq 50\%$  tumor viable). ORR RECIST fue del 57%. Con una mediana de seguimiento de 16,2 meses, la EFS a 1 año fue del 90%, RFS fue del 93%, y OS fue del 95%. La RFS a 1 año para MPR fue del 100% en comparación con el 80% para pts sin MPR ( $p=0,016$ ). No hubo AEs G3-4 relacionados con el tratamiento que surgieran durante la NT; 26% de los pts tuvieron un G3/4 que se inició durante el tratamiento adyuvante.

**Conclusiones:** Tratamiento neoadyuvante y adyuvante con nivo y rela logró altas tasas de pCR y MPR con un perfil favorable de toxicidad en el entorno neoadyuvante y adyuvante. Pts con MPR tuvieron mejores resultados que los pts sin MPR. Están en marcha estudios traslacionales para diferenciar mecanismos de respuesta y resistencia a esta combinación. Clinical trial information: NCT02519322

**9503- Relatlimab (RELA)+ nivolumab (NIVO) versus NIVO en primera línea del melanoma avanzado: Primeros resultados del ensayo fase III RELATIVITY-047 (CA224-047)**

*Evan J. Lipson, et al.*

**Antecedentes:** El tratamiento con inhibidores de checkpoint ha revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado. Sin embargo, son necesarias nuevas combinaciones que optimicen el perfil beneficio-riesgo. El gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) regula una vía de control inmunológico la cual inhibe la actividad de las células T, y está regulado al alza en algunos tipos de tumores incluyendo el melanoma. Relatlimab (RELA), es un anticuerpo IgG4 humanizado que bloquea LAG-3; restaurando la función efectora de las células T agotadas. RELA en combinación con nivolumab (NIVO; anti-PD1) modula las vías de control inmunológico potencialmente sinérgicas y puede mejorar las respuestas inmunes antitumorales. RELATIVITY-047 es un estudio fase II/III, aleatorizado, doble ciego, que evalúa una nueva combinación de inhibidores checkpoint, RELA+NIVO como una combinación dosis fija (FDC) en el tratamiento del melanoma avanzado en primera línea.

**Métodos:** Pacientes con melanoma avanzado previamente no tratados fueron randomizados en una proporción 1:1 a recibir RELA 160 mg + NIVO 480 mg FDC intravenosa (IV) cada 4 semanas (Q4W) o NIVO monoterapia 480 mg IV cada 4 semanas, estratificados por expresión LAG-3, expresión PDL1, estatus BRAF mutación y estadiaje AJCC (v8). El objetivo primario fue la

Patrocinadores Bronce



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

supervivencia libre de progresión (PFS) por RECIST V1.1 evaluado por revisor central independiente cegado. Objetivos secundarios fueron supervivencia global y tasa de respuesta objetiva. PFS en preestablecidos subgrupos y seguridad fueron objetivos adicionales.

**Resultados:** 714 pacientes fueron randomizados a RELA+NIVO FDC (n = 355) o NIVO (n = 359). Las características de los pacientes estaban bien balanceadas entre los diferentes grupos. Mediana de seguimiento fue de 13,2 meses. Mediana de PFS en el grupo RELA+NIVO FDC (10.1 meses [95% CI, 6.4–15.7]) fue significativamente mayor que en el grupo de NIVO (4.6 meses [95% CI, 3.4–5.6]; hazard ratio, 0.75 [95% CI, 0.6–0.9]; P = 0.0055). Tasa de PFS a 12 meses fue de 47.7% (95% CI, 41.8–53.2) y 36.0% (95% CI, 30.5–41.6) para RELA+NIVO FDC y NIVO, respectivamente. PFS fue mejor con RELA+NIVO FDC en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos. La incidencia de Grados 3/4 efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAEs) fue mayor en el grupo de RELA+NIVO FDC (18.9%) versus NIVO (9.7%). Hubo 3 muertes relacionadas con el tratamiento con RELA+NIVO FDC y 2 con NIVO. TRAEs (cualquier grado) llevaron a la interrupción del tratamiento en el 14.6% de los pacientes y 6.7% de los pacientes en RELA+NIVO FDC y NIVO grupos, respectivamente.

**Conclusiones:** RELA+NIVO FDC en el tratamiento en primera línea del melanoma avanzado, ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en PFS comparado con NIVO en monoterapia. RELA+NIVO FDC fue bien tolerado con un perfil de seguridad manejable sin signos de seguridad inesperados. Este es el primer ensayo fase III de una nueva FDC que demuestra un beneficio clínicamente significativo con una dual inhibición de las vías LAG-3 y PD-1. Clinical trial information: NCT03470922

***9504: Lenvatinib (len) más pembrolizumab (pembro) para pacientes (pts) con melanoma avanzado y progresión confirmada con inhibidor de PD1 o PDL1: Datos actualizados de LEAP-004.***

Ana María Arance.

**Antecedentes:** Los resultados iniciales del estudio fase 2, abierto, de un único brazo LEAP-004 (NCT03776136) mostró que len y pembro en combinación tenían una eficacia prometedora y una seguridad manejable en pts con melanomas Estadio III/IV irresecable y IV tras confirmación de progresión a inhibidor PD1 y PDL1 administrados solos o en combinación. La ORR fue de 21,4% con una mediana de DOR de 6,3 meses; ORR fue del 31,0% en pacientes con PD a anti-PD1+anti-CTLA4 previos. Presentamos datos actualizados de LEAP-004 y datos

Patrocinadores Bronce





## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

adicionales de ORR del análisis por subgrupos.

**Métodos:** pts seleccionados con PD confirmada por iRECIST dentro de las 12 semanas de la última dosis de un inhibidor PD-(L)1 dado sólo o con anti-CTLA4 u otras terapias por  $\geq 2$  dosis recibieron len 20 mg/d una vez al día más  $\leq 35$  dosis de pembro 200 mg cada 2 semanas hasta PD o inaceptable toxicidad. El objetivo primario fue la ORR por RECIST v1.1 por revisor central independiente cegado (BICR). Objetivos secundarios fueron la PFS y DOR por RECIST v1.1 por BICR, OS y Seguridad. ORR fue calculada para pts con PD a anti-PD1+anti-CTLA-4 previo, pts con PD a anti-PD-(L)1 en adyuvancia, pts con resistencia primaria (mejor respuesta de SD o PD a anti-PD (L)1 previo en la fase avanzada) y pts con resistencia secundaria (PD tras mejor respuesta de CR o PR a anti-PD(L)1 en fase avanzada).

**Resultados:** Se incluyeron 103 pts. La mediana de edad fue de 63 años, el 68.0% de los pts tenía enfermedad en estadio M1c/M1d, 55,3% tenían LDH > ULN (20.4%  $\geq 2 \times$  ULN), 58.3% recibieron  $\geq 2$  tratamientos previos, 94.2% recibieron tratamiento para la enfermedad avanzada, and 32.0% recibieron inhibidores de BRAF  $\pm$  MEK.

Con una mediana de seguimiento de 15,3 meses (rango 12.1-19.0), 17.5% de los pts estaban aún recibiendo el tratamiento del estudio, ORR por BICR se mantuvo en un 21.4% (95% CI 13.9-30.5), aunque el número de CRs se incrementó de 2 a 3. DCR fue del

66,0%. La mediana de DOR se incrementó a 8,2 meses, y la estimación de KM de DOR  $\geq 9$  meses fue del 37.2%. ORR fue del 33.3% in pts con PD a tratamiento previo con anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (n = 30), 18.2% in pts con PD tras tratamiento con anti-PD-1/L1 previo en fase adyuvante (n = 11), 22.6% in pts con resistencia primaria (n = 62), y del 22.7% in pts con resistencia secundaria (n = 22). Mediana (95% CI) de PFS y OS en el total de los pacientes fue de 4.2 meses (3.8-7.1) y 14.0 meses (95% CI 10.8-NR); Las tasas de PFS y OS a 12-meses fueron del 17.8% and 54.5%. La incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue el siguiente: 96.1% cualquier grado, 45.6% grado 3-4, 1.0% grado 5 (disminución del número de plaquetas), en el 7.8% de los casos llevó a la interrupción de len y/o pembro, y en el 56.3% de los casos a la reducción de dosis.

**Conclusiones:** La combinación de len y pembro sigue mostrando respuestas duraderas y clínicamente significativas en pts con MEL avanzado con confirmación de progresión a tratamiento previo con inhibidor de PD-(L)1, incluido aquellos que presentan PD tras anti-PD-1 + anti-CTLA-4, e independientemente de la resistencia primaria o secundaria a tratamiento previo con inhibidor PD-(L)1. El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos de len + pembro. Estos datos apoyan a len + pembro como un potencial régimen para esta población con alta necesidad por falta de

Patrocinadores Bronce



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

tratamientos eficaces. Clinical trial information: [NCT03776136](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03776136)

**9505: Lifileucel (LN-144), una terapia de linfocitos infiltrantes de tumores autólogos criopreservados (TIL) en pacientes con melanoma avanzado: Evaluación del impacto de la terapia anti-PD1 previa.**

James Larkin

**Antecedentes:** Los Inhibidores checkpoint inmunes (ICI) se han convertido en el tratamiento estándar en el melanoma metastásico. La mayoría de los pacientes con melanoma avanzado progresan con ICI y las opciones de tratamientos en estos pacientes son limitadas. La progresión puede ser por resistencia primaria (falta de respuesta) o resistencia secundaria (respuesta inicial y posterior progresión). Lifileucel es una terapia celular adoptiva que utiliza TIL, que ha demostrado su eficacia en pacientes con melanoma avanzado que progresan con o después de un anti-PD-1 (Sarnaik, 2020). Presentamos los datos de seguimiento a 28 meses y destacamos el impacto de la respuesta a anti-PD1 previa y la duración de la exposición en el resultado con lifileucel.

**Métodos:** C-144-01 es un estudio fase 2, abierto, multicéntrico de eficacia y seguridad de Lifileucel en pacientes con melanoma avanzado quienes han progresado a

tratamiento con anti-PD1 e inhibidores de BRAF+MEK si mutación en BRAF V600. Reportamos el seguimiento a largo plazo de la Cohorte 2 (N = 66). Los tumores fueron resecaados en los sitios locales y procesados en instalaciones centrales de GMP para la producción de TIL en un proceso de fabricación de 22 días. El tratamiento consistió en linfodepleción no mieloablativa usando dos días de ciclofosfamida y 5 días de fludarabina, una infusión única de lifileucel, y hasta 6 dosis de IL-2. La tasa de respuesta objetiva (ORR) fue evaluada por RECIST 1.1. El corte de datos fue el 14 de diciembre del 2020.

**Resultados:** Características basales: Media de 3,3 terapias previas (100% anti-PD-1; 80% anti-CTLA-4; 23% BRAFi/MEKi), alta carga tumoral basal (106 mm media de lesión diana SOD), 42% lesiones hepáticas/cerebrales, 40.9% LDH > ULN. ORR por investigador fue del 36.4% (3 CR, una nueva CR desarrollada a los 24 meses; 21 PR). La mediana de duración de la respuesta (mDOR) no fue alcanzada con una mediana de seguimiento de 28 meses (Rango de DOR: 2.2- 35.2 meses). En los respondedores, la duración acumulada media y la mediana de previas línea de anti-PD1 fue de 4,4 meses (rango: 1.4-22.5 meses), y 1.5 (rango: 1-4). Los datos de la tabla demuestran un incremento significativo en

Patrocinadores Bronce





## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

DOR a TIL con resistencia primaria a anti-PD1 y menor duración de tiempo en la terapia previa con anti-PD1. No se identificaron nuevos riesgos de seguridad con Lifileucel durante este seguimiento a largo plazo.

Análisis univariados de regresión de Cox en DOR.		
	Respondedores de la cohorte 2 (N = 24)	
	HR (IC del 95%)	valor p nominal
Refractario primario a anti-PD-1 / PD-L1 (Y vs N)	0,263 (0,075; 0,921)	0,0367
Duración del uso previo de anti-PD-1 / PD-L1 ( $\leq$ mediana de 5,1 meses frente a $>$ mediana)	0,218 (0,056; 0,854)	0,0288

**Conclusiones:** Tratamiento con Lifileucel, una sola vez, resultó en un 36,4% de ORR y la mDOR no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 28 meses. Una PR se convirtió en una nueva CR a los 24 meses a medida que las respuestas continúan profundizándose. La DOR se asocia positivamente con la resistencia primaria a terapia previa con anti-PD1 y con una duración previa acumulativa más corta de la terapia anti-PD1. Lifileucel puede ofrecer un mejor resultado clínico cuando se usa antes tras la detección de progresión con anti-PD1 previo en lugar de un re-tratamiento con regímenes basados en anti-PD1.

Clinical trial information: [NCT02360579](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02360579)

Patrocinadores Bronce





## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

### ***9506-CheckMate 067: Resultados a 6,5 años en pacientes (pts) con melanoma avanzado.***

*Jedd D. Wolchok.*

**Antecedentes:** En el ensayo clínico CheckMate 067 se consiguió un beneficio clínico sostenido con nivolumab (NIVO)+ipilimumab (IPI) y NIVO sola vs IPI a 5 años de seguimiento, con tasas de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) del 52%,44%,26% y 36%,29%,8% respectivamente. Aquí reportamos resultados de eficacia y seguridad a 6,5 años.

**Métodos:** Pts con melanoma estadio III irresecable o IV previamente no tratados fueron randomizados en una proporción 1;1;1 y estratificados por estatus PD-L1, estatus BRAF mutación y estadio metastásico. Los pts recibieron NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg x 4 dosis/ 3 semanas (seguido por NIVO 3 mg/kg/ 2 semanas n = 314), NIVO 3 mg/kg/ 2 semanas+ placebo (n = 316), o IPI 3 mg/kg/ 3 semanas x 4 dosis + placebo (n = 315) hasta progresión o toxicidad inaceptable. Los objetivos primarios fueron la PFS y OS con NIVO+IPI o NIVO vs IPI. Objetivos secundarios incluyen tasa de respuesta objetiva (ORR), evaluación descriptiva de la eficacia de NIVO++IPI vs NIVO sola y seguridad.

**Resultados:** Con un seguimiento mínimo de 6,5 años, la mediana de OS fue de 72.1 meses con NIVO + IPI, 36.9 meses con NIVO, y 19.9

meses con IPI (ver tabla). Mediana de tiempo desde la randomización hasta siguientes tratamientos sistémicos no fue alcanzada (NR; 95% CI, 59.6–NR) con NIVO + IPI, 25.2 meses (95% CI, 16.0–43.2) con NIVO, y 8.0 meses (95% CI, 6.5–8.7) con IPI; 36%, 49%, and 66% de pts, respectivamente, recibieron cualquier tratamiento sistémico posterior. Mediana de intervalo libre de tratamiento (se excluyeron pts quienes interrumpieron el seguimiento previo a la iniciación de tratamiento sistémico posterior) fue de 27,6 meses (rango, 0–83.0), 2.3 meses (rango, 0.2–81.6), y 1.9 meses (rango, 0.1–81.9) con NIVO + IPI, NIVO, y IPI, respectivamente. De Los pts vivos y en seguimiento, 112/138 (81%; NIVO + IPI), 84/114 (74%; NIVO), y 27/63 (43%; IPI) estaban sin tratamiento y nunca recibieron tratamientos sistémicos posteriores; 7,8 y 0 pts, respectivamente, continuaban aún en tratamiento. Efectos adversos G3/4 relacionados con el tratamiento se reportaron en el 59% de los que recibieron NIVO + IPI, 24% de los tratados con NIVO, y 28% de los pts tratados con IPI. Desde el análisis a 5 años, no se observaron nuevos signos de seguridad y no ocurrieron nuevas muertes relacionadas con el tratamiento.

**Conclusiones:** Este análisis a 6,5 años representa el mayor seguimiento de un ensayo clínico fase 3 de melanoma en la era moderna de terapia combinada con inhibidores checkpoint y terapia dirigida. Los

Patrocinadores Bronce



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

resultados muestran mejoría duradera de los resultados con NIVO + IPI y NIVO vs IPI in pts con melanoma avanzado. Observamos mejoría en OS, PFS y ORR con NIVO + IPI sobre NIVO sola.

Clinical trial information: NCT01844505

	NIVO + IPI (N = 314)	NIVO (N = 316)	IPI (N = 315)
Median OS: all pts, mo (95% CI)	72.1 (38.2–NR)	36.9 (28.2–NR)	19.9 (16.8–24.6)
6.5-y OS rate: all pts, % (95% CI)	49 (44–55)	42 (37–42)	23 (19–28)
<i>BRAF</i> mutant	57 (47–66)	43 (33–53)	25 (17–34)
Median PFS: all pts, mo (95% CI)	11.5 (8.7–19.3)	6.9 (5.1–10.2)	2.9 (2.8–3.2)
6.5-y PFS rate: all pts, % (95% CI)	34 (29–40)	29 (23–34)	7 (4–11)
Investigator-assessed ORR, % (95% CI)	58.3 (52.6–63.8)	44.9 (39.4–50.6)	19.0 (14.9–23.8)
Duration of response, mo (95% CI)	NR (61.9–NR)	NR (45.7–NR)	19.3 (8.8–47.4)

Patrocinadores Bronze





## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

**9508: Supervivencia global a 5 años del estudio ABC: Estudio aleatorizado de fase 2 de nivolumab (nivo) o nivo+ipilimumab (ipi) en pacientes (pts) con metástasis (mets) cerebrales de melanoma.**

Georgina V. Long

**Antecedentes:** Datos preliminares de los ensayos ABC (76 pts) y CheckMate 204 (94 pts), mostraron que nivo y nivo+ipi tienen actividad en melanomas con metástasis cerebrales activas, con respuestas duraderas en un subgrupo de pts. Aquí reportamos datos a 5 años de pts incluidos en el ensayo ABC (NCT02374242).

**Métodos:** Este ensayo fase 2 abierto pts con melanoma con mets cerebrales activas, *naive* para anti-PD1/PDL1/PDL2/CTLA4 se incluyeron en tres cohortes desde noviembre del 2014 hasta abril del 2017. Pts con mets cerebrales asintomáticas sin tratamiento local fueron randomizados a cohorte A (nivo 1mgr/kg+ipi 3 mgr/kg/3 semanas x 4, y después nivo 3mgr/kg/2 semanas) o cohorte B (nivo 3mgr/kg/2 semanas). Cohorte C (nivo 3mgr/kg, cada 2 semanas) tenían mets cerebrales i) fallaron a tratamiento local ii) con síntomas neurológicos, iii) con enfermedad leptomenígea. El tratamiento previo con inhibidores de BRAF (BRAFi) fue permitido. El objetivo primario fue la mejor respuesta intracraneal (ICR)  $\geq 12$  semanas. Los objetivos secundarios fueron IC PFS, PFS global, OS y seguridad.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 76 pts (mediana de seguimiento 54 meses); mediana de edad 59 años, 78% hombres. Para la cohorte A, B y C: LDH elevada en el 51%, 58% y 19%. V600 BRAF 54%, 56% y 81%; iBRAF previos 23%, 24%, 75%. Eficacia y toxicidad se muestran en la tabla. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. 1/17 muertes en la cohorte A y 4/16 en la cohorte B fueron debidas sólo a IC progresión.

**Conclusiones:** Nivo en monoterapia e ipi+nivo son activos en melanoma con mets cerebrales, con respuestas duraderas en la mayoría de pacientes quienes recibieron ipi+nivo no tratadas con cirugía y/o RT. Un estudio de ipi+nivo+/-SRS upfront está en marcha (NCT03340129). Clinical trial information: NCT02374242.

Patrocinadores Bronce



## INFORME 4: ORAL ABSTRACTS SESSION. INMUNOTERAPIA Y MELANOMA

JUNIO 2021

	A (ipi+nivo)	B (nivo)	C (nivo)
All patients	n=35	n=25	n=16
ICR	51%	20%	6%
5-yr IC PFS	46%	15%	6%
5-yr OS	51%	34%	13%
Rx naïve	n=27	n=19	n=4
ICR (Rx naïve)	59%	21%	25%
5-yr IC PFS (Rx naïve)	52%	14%	.
5-yr OS (Rx naïve)	55%	40%	25%
TRAE G3/4	63%	20%	13%

Patrocinadores Bronze

