



INFORME 6: POSTER SESSION. TERAPIA DIRIGIDA

JUNIO 2021

9525 Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event (AE) management algorithm in patients (pts) treated with adjuvant dabrafenib + trametinib (dab + tram): Primary results of COMBI-APlus.
Victoria Atkinson et al.

La pirexia fue el efecto adverso más frecuente en los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con dabrafenib + trametinib en el COMBI-AD trial (63% de los pacientes), y hasta un 9% de ellos discontinuaron el tratamiento por esta causa. Debido a ello se puso en marcha el EC COMBI-APlus ([NCT03551626](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03551626)), un estudio en fase IIIb que evalúa si el algoritmo australiano de manejo de pirexia mejora los resultados de seguridad en relación a la misma. El objetivo principal del estudio tasa de pirexia grado 3 / 4, la tasa de hospitalización por pirexia o la tasa de discontinuación permanente por pirexia en relación al control del COMBI-AD (20%, 95% CI, 16.3%-24.1%).

Participaron 522 pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo resecaado, estadio III, BRAF-V600E/K mutado, tratados con dabrafenib + trametinib adyuvante durante 12 meses, con una mediana de seguimiento de 18.4 meses. El algoritmo de la pirexia se basa en la interrupción del tratamiento con una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (a diferencia del COMBI A-D y Combi d/v que consideran fiebre $T^{\text{a}} \geq 38,5^{\circ}\text{C}$) y la reintroducción de este con ausencia de síntomas durante ≥ 24 horas a la misma dosis. Si existe sospecha de pirexia

recurrente, ante síntomas de pirexia como escalofríos, sudores, síntomas gripales., se podía parar el tratamiento a criterio del investigador y seguir pauta previa.

El estudio fue significativo para su objetivo principal, con un 8.0% (95% CI, 5.9%-10.6%) de pirexia, 3.8% grado 3 / 4, 4.3% de hospitalizaciones por pirexia, y un 2.4% de discontinuidad de tratamiento por este motivo. La SLP estimada a los 12 meses fue de un 91.8% (95% CI, 89.0%-93.9%).

Conclusiones: Este análisis primario sugiere que el aplicar el algoritmo de manejo de la pirexia es efectivo en la reducción de la pirexia grado 3 / 4, en la hospitalización relacionada con la misma y en la discontinuidad de tratamiento. Los resultados iniciales de eficacia coinciden con los observados en el COMBI-AD.

9560: Pyrexia-related outcomes upon application of an adapted pyrexia management algorithm in patients (pts) with BRAF V600: Mutant unresectable or metastatic melanoma treated with dabrafenib plus trametinib (DabTram) in the COMBI-i trial.

Paolo Antonio Ascierto, et al.

La pirexia es el efecto adverso más frecuente observado en los estudios fase III COMBI-d, COMBI-v y COMBI-i. Aquí se exponen los resultados de la aplicación del algoritmo adaptado de manejo de pirexia en el brazo

Patrocinadores Bronce



INFORME 6: POSTER SESSION. TERAPIA DIRIGIDA

JUNIO 2021

placebo + dabrafenib-trametinib (DT) del COMBI-i parte 3. En este algoritmo, DT se suspende ante la elevación de la temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y ante los primeros síntomas de pirexia (escalofríos, sudor nocturno, síntomas gripales). El tratamiento se reanuda a la misma dosis tras permanecer libre de síntomas durante 24 horas. En el corte de datos, el 1 de julio de 2020, la mediana de seguimiento para los 532 pacientes incluidos en el estudio fue de 27.2 meses. En el brazo control, el 50.2% de los pacientes desarrollaron pirexia (el 3.0% \geq grado 3); el 6.1% presentó efectos adversos graves en relación a pirexia y el 5.3% requirió hospitalización. La pirexia fue la causante de la interrupción de dosis en el 39% de los pacientes, conllevando una reducción de dosis en el 6.4% y una discontinuación permanente del tratamiento en el 1.5% de los pacientes. La incidencia de la pirexia es muy similar entre los pacientes incluidos en el COMBI-i parte 3 vs a los pacientes incluidos en COMBI-d/v (54.5.% vs 58.9%), sin embargo, con la aplicación del algoritmo disminuye la incidencia de eventos \geq grado 3 (3.0 % vs 6.6%) y hospitalización (6.1% vs 12.3%), en los pacientes del COMBI-i respecto al control histórico del COMBI-d/v.

Conclusiones: Las conclusiones de los autores es que el algoritmo adaptado de pirexia utilizado en el COMBI-i ofrece un manejo simplificado de la misma, reduciendo la incidencia de eventos adversos graves

relacionados y manteniendo la eficacia del tratamiento.

9528: Results of phase II randomized study of intermittent versus continuous schedule of vemurafenib plus cobimetinib in BRAF-mutated advanced melanoma.

María González-Cao et al.

La combinación vemurafenib cobimetinib está aprobada en el tratamiento de melanoma avanzado BRAF-mutado, pero las resistencias surgen antes de los 18 primeros meses en la mayoría de los casos. Observaciones preclínicas apoyarían que un tratamiento intermitente podría retrasar la aparición de resistencias. El GEM1501 (NCT02014-005277-36) es un estudio en fase II, randomizado, que compara en 70 pacientes un esquema continuo frente a otro intermitente. En el brazo A, los pacientes reciben ciclos continuos de vemurafenib durante cuatro semanas + cobimetinib durante tres semanas con una de descanso, y en el brazo B los pacientes reciben 3 ciclos standard, seguidos de ciclos de 6 semanas con vemurafenib durante 4 semanas y dos de descanso + cobimetinib durante 3 semanas y tres de descanso. El objetivo principal del estudio es la supervivencia libre de progresión (SLP), y los objetivos secundarios la tasa de respuesta (TR) y los eventos adversos (EA).

Los resultados en A y B fueron: mediana de SLP de 16.2 (95%CI 9.5, 24.1) vs 6.9 meses (95%CI 5.2, 9.3) ($p = 0.079$); OR 71.4% (23%

Patrocinadores Bronce



INFORME 6: POSTER SESSION. TERAPIA DIRIGIDA

JUNIO 2021

completas) vs 60% (14% completas); G3-4 EA 42.8% vs 40.0%, respectivamente. La mutación BRAF V600 en ADN tumoral circulante (ADNtc) pretratamiento fue detectada en 21 de los 41 pacientes analizados. Se encontraron diferencias significativas en SLP en relación con dicha mutación: 8.2 meses en preBRAF+ vs a no alcanzada en preBRAF-. La mutación BRAF V600 se volvió indetectable tras el tratamiento en pacientes con mutación BRAFV600+ inicial. A la progresión, la mutación reapareció en el 100% de pacientes tratados en el brazo B y en el 50% de los pacientes tratados en el brazo A.

Conclusiones: Los resultados de este estudio no apoyan el uso del esquema intermitente con vemurafenib-cobimetinib en el melanoma avanzado BRAFV600 mutado. La identificación de la mutación BRAFV600 en ADNtc es un factor pronóstico de peor supervivencia, independiente del esquema de tratamiento empleado, con una buena correlación con la respuesta clínica tras su monitorización a lo largo del tratamiento.

9529: A phase 2 clinical trial on trametinib and low-dose dabrafenib in advanced pretreated BRAF^{V600}/NRAS^{Q61R/K/L} wild-type melanoma (TraMel-WT): Interim efficacy and safety results.

Gil Awada, et al.

El tratamiento con inhibidores de MEK en monoterapia tiene actividad en pacientes con

melanoma BRAF^{V600}/NRAS^{Q61R/K/L} wild type (wt), pero se asocia con toxicidad cutánea que puede mitigarse con la adición de dosis bajas de dabrafenib. El TraMel-WT ([NCT04059224](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04059224)) es un estudio en fase II, en dos etapas, unicéntrico, que investiga la asociación de Trametinib 2mg al día + Dabrafenib 50mg dos veces al día en pacientes con melanoma avanzado BRAF^{V600}/NRAS^{Q61R/K/L} wt que han progresado a inhibidores del checkpoint. El estudio fue modificado en junio de 2019 para asociar dosis bajas de dabrafenib, al esquema inicial con Trametinib. Número pequeño de pacientes, 14 evaluables y objetivo principal la tasa de respuesta (ORR) que fue del 42.9% y el DCR (control de la enfermedad) del 71.4%. Aparecieron efectos adversos G3-4 en el 56.3% de los pacientes. Siendo la elevación de CPK y el rash acneiforme de cualquier grado los EAs más frecuentes. Tras la modificación del estudio con la asociación de dosis bajas de dabrafenib, no se observó ningún caso de toxicidad cutánea limitante de dosis. El tratamiento fue interrumpido temporalmente en el 68.8% de los pacientes y discontinuado en 1 paciente por neumonitis recurrente.

Conclusiones: Trametinib asociado a dosis bajas de Dabrafenib tiene actividad antitumoral y una toxicidad manejable en pacientes con melanoma avanzado pretratado BRAF^{V600}/NRAS^{Q61R/K/L} wt, especialmente en la presencia de mutaciones somáticas activadores de la vía MAPK.

Patrocinadores Bronce



INFORME 6: POSTER SESSION. TERAPIA DIRIGIDA

JUNIO 2021

9532: Triplet therapy with pembrolizumab (PEM), encorafenib (ENC) and binimetinib (BIN) in advanced, BRAF V600 mutant melanoma: Final results from the dose-finding phase I part of the IMMU-Target trial.

Lisa Zimmer, et al.

La combinación de inhibidores del checkpoint (ICI) con inhibidores de MAPK (MAPKi) ha sido propuesta por ofrecer mayor duración de respuesta inducida por los MAPKi. IMMU-Target ([NCT02902042](#)) es un estudio prospectivo, en fase I/II, con una fase I de seguridad, seguida de una fase II randomizada, que estudia la tolerancia y la actividad del triplete pembrolizumab, encorafenib y binimetinib. Aquí, se presentaron los resultados de la fase I. Se incluyeron pacientes con melanoma BRAF V600 mutado, estadios IIIB-IV (AJCC 2017), con enfermedad medible, sin metástasis cerebrales. Se utilizó un diseño 3+3, con dosis de Pembrolizumab de 200mg cada 3 semanas + Encorafenib 450mg diarios + Binimetinib 45mg dos veces al día (nivel 0), con reducción de Encorafenib 300mg al día + Binimetinib 30mg dos veces al día (nivel -1), y Encorafenib 200mg al día + Binimetinib 30mg dos veces al día (nivel -2), en caso de ≥ 2 toxicidad limitante de dosis (TLD). Los objetivos principales fueron la dosis recomendada para la fase 2, la TLD y la seguridad. Entre Abril 2018 y Mayo 2020, 14 pacientes con mutaciones en BRAF V600 fueron incluidos. En el nivel 0, 2 de 3

pacientes desarrollaron elevaciones de CPK grado 3 con síndrome de liberación de citoquinas grado 4, y elevación de GGT grado 3, por lo que tuvieron que parar el tratamiento de manera precoz. Ninguno de los 6 pacientes incluidos en el nivel -1 tuvieron TLD, por lo que 5 pacientes más se incluyeron en el nivel 0, sin incidencias. En total, 12 de 14 pacientes (86%) tuvieron eventos adversos, y 7 de ellos (50%) fueron \geq grado 3. No hubo ninguna muerte tóxica. La elevación de transaminasas y de CPK (6 de 14 pacientes) fueron las toxicidades grado 3-4 más frecuentes. La tasa de respuestas (TR) fue del 64% (95%CI 35-87). La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 12 meses fue del 37.5% (95% CI 9- 67) para el nivel 0 y del 60% (95% CI 13-88) para el nivel -1.

Conclusiones: La triple terapia con ambas dosis fue factible y segura logrando un control de la enfermedad clínicamente significativo. La fase II, no se inició ya que el triplete se investiga en el estudio pivotal fase III STARBOARD (NCT04657991).

9552: Impact of systemic therapy sequencing on overall survival for patients with advanced BRAF-mutated melanoma.
B. Adi Kartolo, et al.

Los inhibidores del checkpoint (ICI) y la terapia dirigida (TD), son tratamientos eficaces en primera línea de melanoma avanzado BRAF mutado, y no hay una evidencia científica sólida que indique cual

Patrocinadores Bronce



INFORME 6: POSTER SESSION. TERAPIA DIRIGIDA

JUNIO 2021

debe ser el tratamiento de elección. En este estudio se utilizan los datos recogidos de manera prospectiva en la base de datos de Canadian Melanoma Research Network (CMRN), con el objetivo principal de determinar qué secuencia de tratamiento en primera línea ofrece mayor supervivencia global a través de un análisis de Kaplan-Meier. Se incluyeron pacientes de 9 centros con melanoma irreseccable o metastásico, con mutaciones en BRAF, que habían recibido al menos un ciclo de primera línea con ICI o TD y al menos un año de seguimiento. Los pacientes se categorizaron en dos grupos: 1 línea (1 L) con inhibidores de BRAF±MEK con o sin 2 línea (2 L) de inhibidores de PD-1±CTLA-4 (1L-TD), o viceversa (1L-ICI). 152 pacientes fueron incluidos en 1L-TD (59% recibieron tratamiento con inhibidores de BRAF-MEK) y 83 pacientes en el 1L-ICI (66% recibieron monoterapia con ICI). 93 pacientes recibieron tratamiento de 2L, con una tendencia no significativa en 1L-TD, recibiendo más 2L en comparación a 1L-ICI (65% vs. 43%, $P=0.404$). No hubo diferencias significativas en la mediana de duración de la 1 L ($P=0.645$) o 2L ($P=0.686$). El grupo de 1L-ICI se asoció con una mediana de supervivencia global (SG) favorable, en comparación con 1L-TD (19.3 vs. 10.0 meses, $P=0.031$). Específicamente, el grupo ICI sólo tuvo la mayor mediana de SG, seguida de la secuencia TD-ICI, ICI-TD y TD respectivamente (no alcanzado vs. 38.3 vs. 16.9 vs. 6.1 meses, $P<0.001$). Sin embargo, este beneficio en SG (HR 0.89, 95% 0.51-1.53,

$P=0.644$) no fue significativo al controlar factores de confusión como: >2 localizaciones metastásicas de inicio y ECOG ≥ 2 en el análisis multivariable de Cox.

Conclusiones: Este estudio proporciona datos de vida real en población canadiense. No hubo diferencias significativas en SG entre 1L-TD y 1L-ICI. Si una tendencia a mejor SG si los pacientes recibían 1L-ICI, así como menor probabilidad de requerir 2L.

9555: Encorafenib plus Binimetinib in patients with locally advanced, unresectable or metastatic BRAF^{V600}-mutant melanoma: First data of the multicenter, multinational, prospective, non-interventional longitudinal study BERING^{MELANOMA}.

Erika Richtig, et al.

Encorafenib + binimetinib (EB) fue aprobado en Europa en septiembre de 2018, en base a los resultados de eficacia obtenidos en el estudio COLUMBUS (NCT01909453), con una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 14.9 meses y una supervivencia global (SG) de 33.6 meses. El BERING^{MELANOMA} ([NCT04045691](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04045691)) es un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo y longitudinal, no intervencionista, que investiga EB dentro de indicación, en práctica clínica habitual. Se está llevando a cabo en 80 centros de Austria, Alemania y Suiza. Pretende incluir 750 pacientes, entre octubre del 2019 y diciembre del 2025. El objetivo principal es la

Patrocinadores Bronce



INFORME 6: POSTER SESSION. TERAPIA DIRIGIDA

JUNIO 2021

SLP a 12 meses y como objetivos secundarios incluye una evaluación del impacto de los factores pronósticos. Aquí se presenta el primer análisis intermedio planificado con 100 pacientes y una mediana de seguimiento de 8.1 meses, donde el 52% de los pacientes son mujeres, con una mediana de edad de 63 años. El 81% de los pacientes tiene enfermedad a distancia (31% enfermedad cerebral y el 51% en ≥ 3 órganos) y el 42% niveles de LDH elevados. El 54% de los pacientes recibió tratamiento previo (28% adyuvante; 1 línea (1L) 24%, ipilimumab + nivolumab 52%). EB fue elegido tratamiento de primera línea en el 65% de los pacientes, en un 37% de los casos por preferencias del paciente, en un 34% por eficacia y en un 21% por influencia en calidad de vida. La mediana de duración de tratamiento con EB fue de 12.7 meses, con una mediana de intensidad de dosis del 100% para los dos fármacos. En el 76% de los pacientes se registraron eventos adversos (26% grado 3-4): náuseas (18%), diarrea (17%), elevación de Creatinina Kinasa (15%), astenia (11%), elevación GGT (11%). No hubo ningún evento adverso fatal.

Conclusiones: En este estudio de práctica clínica habitual, con datos preliminares de 100 pacientes, la duración y tolerabilidad del tratamiento con EB son consistentes con los datos observados en el estudio COLUMBUS, a pesar de haber incluido en este estudio pacientes con características basales más desfavorables, % mayor de elevación de LDH y metástasis cerebrales. El segundo análisis

intermedio, será presentado tras la inclusión de 200 pacientes.

9564: Outcomes of BRAF mutant metastatic melanoma (MM) patients (pts) after cessation of targeted therapy (TT) with BRAF or BRAF/MEK inhibitor(i).

Natalie Jackson, et al.

En este estudio retrospectivo se analizan pacientes recogidos de una base de datos del MD Anderson Cancer Center con melanoma metastásico BRAFV600 mutado que suspenden la terapia dirigida (TD) con inhibidores de BRAF \pm MEK por causas diferentes a la progresión de la enfermedad. Se recogen características demográficas, tratamiento y resultados de eficacia. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar la SG y el tiempo a la recurrencia. Un total de 56 pacientes fueron incluidos, el 57% varones, con una mediana de edad de 59.5 años. LDH normal 85% y hasta un 11% tenían enfermedad cerebral de inicio. El 50% de los pacientes habían recibido tratamiento previo, con una mediana de 1 línea previa (rango 0-5). 33 pacientes fueron tratados con monoterapia de inicio, y de 25 recibieron combinación de iBRAF \pm MEK La mediana de duración de tratamiento fue de 9.5 meses, y las principales razones para discontinuar la TD fueron: toxicidad inaceptable (n = 29; 50%), preferencias del paciente o decisión del médico (n = 23; 40%) y otros (n= 7; 13%).

Patrocinadores Bronce



INFORME 6: POSTER SESSION. TERAPIA DIRIGIDA

JUNIO 2021

En el momento de discontinuar el tratamiento, el 48% de los pacientes estaba en respuesta completa (RC), el 28% una respuesta parcial (RP), y el 22% enfermedad estable (EE). Durante el seguimiento, el 75% de los pacientes progresaron, con una mediana de 14.9 meses desde la discontinuación. En el 76% de los casos con aparición de lesiones en nuevas localizaciones. Tras la progresión, el 57% de los pacientes recibieron TD con una TR del 58% (42% completas). Para toda la cohorte, la mediana de SG fue de 6.4 años.

Conclusiones: La discontinuación del tratamiento está asociada a un alto riesgo de recaída, son necesarios biomarcadores que nos ayuden a seleccionar pacientes en que podría ser seguro discontinuar el tratamiento

Patrocinadores Bronze

