



INFORME 7: CLINICAL SCIENCE SYMPOSIUM - SUBTIPOS RAROS DE MELANOMA: MELANOMA UVEAL Y MELANOMA DE MUCOSAS

JUNIO 2021

Melanoma uveal. Estrategias de tratamiento.

9509 Overall survival benefit from tebentafusp in patients with best response of progressive disease.

Anthony M. Joshua

Tebentafusp (tebe) es un biospecífico que consiste en un receptor de células T de afinidad mejorada (TCR) fusionado a un efector anti-CD3 que puede redirigir las células T a las células gp100+. Es el primer tratamiento del receptor de células T (TCR) que demuestra un beneficio de supervivencia global (SG) en melanoma uveal metastásico (mUM) en un estudio aleatorizado de fase 3 (Ph3) frente al tratamiento de elección por el investigador (pembrolizumab, ipilimumab, dacarbacina) [NCT03070392] lo que ha supuesto un nuevo estándar de tratamiento en estos tumores. En esta comunicación los autores analizan la SG en el estudio Ph 3 en una cohorte de pacientes cuya mejor respuesta objetiva (BOR) fue enfermedad progresiva. En fase 2, el 42% de los pacientes con BOR de enfermedad progresiva (EP) sobrevivieron más de un año, lo que sugiere que las evaluaciones radiográficas basadas en RECIST subestiman el beneficio de SG del tebe. Además en el fase II la reducción de ctDNA identificó pacientes con larga SG a pesar de que su mejor respuesta fuera progresión de la enfermedad.

En este ensayo aleatorizado, fase III, abierto, 1L HLA-A * 02:01+ 378 pacientes con mUM se aleatorizaron 2:1 a tebe vs elección del investigador (IC). La mejor respuesta objetiva (BOR) se evaluó mediante RECIST v1.1. Se permitió el tratamiento más allá de la primera progresión de la enfermedad (TBP) en ambos brazos. En el brazo de IC, solo los pacientes que recibieron pembrolizumab continuaron con el tratamiento más allá de la progresión y se incluyeron en el análisis. Se presentan los datos del primer análisis intermedio (Noviembre de 2020). Las estimaciones de Kaplan-Meier de SG se basaron en el hito del día 100 para eliminar el sesgo de tiempo inmortal y capturar la mayoría de las progresiones. Para el día 100, la EP como BOR se produjo en el 52% (130/252) de los pts con tebe (PD-tebe) frente al 60% (76/126) de los pts con CI (PD-IC). Los pacientes que recibieron tratamiento con tebe más allá de la progresión (PD-tebe) fueron 53% (69/130) vs PD-pembro 16% (10/61). La duración media de la TBP fue mayor para PD-tebe (7 semanas) que para PD-Pembro (3 semanas). La SG fue superior para PD-tebe frente a PD-IC, HR = 0,41 (IC del 95%: 0,25 a 0,66)

Conclusiones:

Los autores concluyen que en este análisis exploratorio el beneficio de tebentafusp en SG se observó en todas las categorías de respuesta por RECIST 1.1, incluso en

Patrocinadores Bronce



INFORME 7: CLINICAL SCIENCE SYMPOSIUM - SUBTIPOS RAROS DE MELANOMA: MELANOMA UVEAL Y MELANOMA DE MUCOSAS

JUNIO 2021

pacientes cuya mejor respuesta fue progresión de la enfermedad. Interesante investigar la valoración de respuesta a tebe mediante la disminución de la carga tumoral por ctDNA.

9510. Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases: Preliminary results of FOCUS (PHP-OCM-301/301A) phase III trial.

Jonathan S. Zager

El ensayo FOCUS comenzó como un ensayo de fase III aleatorizado(301) que comparaba perfusión hepática percutánea (PHP) con dosis altas de melfalan con el tratamiento a elección del investigador (TEI)(TACE, pembro, ipilimumab o dacarbacina) en pacientes con melanoma uveal y metástasis hepáticas. El ensayo(301A) se modificó posteriormente para eliminar el brazo BAC debido a problemas de inclusión. El objetivo principal es ORR por RECIST 1.1 evaluado por un comité de revisión independiente. Fueron incluidos 144 pacientes; 102 fueron asignados a PHP (301: n = 43; 301A: n = 59) y 42 fueron asignados a TEI (26 recibieron TACE). PHP podían recibir hasta 6 tratamientos cada 6-8 semanas. 79 pacientes tratados con PHP y 29 pacientes tratados con BAC fueron evaluables para la respuesta. La ORR con PHP fue del 32,9% (26/79; IC del 95%: 22,75-40,40%) y con TEI

fue del 13,8% (4/29; IC del 95%: 3,89-31,66%). La mediana de SLP fue de 9,03 meses (IC del 95%: 6,24-11,83) con PHP y de 3,06 meses (IC del 95%: 2,69-5,65) con TEI; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,0004$). Respecto a la toxicidad 40,4% de los pacientes tratados con PHP experimentaron un evento adverso grave, la mayoría hematológicos resueltos sin secuelas. No hubo muertes en relación con el tratamiento del estudio.

Conclusiones:

Los autores concluyen que en el análisis preliminar del ensayo FOCUS, PHP demuestra una ORR estadísticamente superior y datos preliminares de SLP prolongada en comparación con TEI en el tratamiento de metástasis hepáticas de melanoma ocular.

Patrocinadores Bronce



INFORME 7: CLINICAL SCIENCE SYMPOSIUM - SUBTIPOS RAROS DE MELANOMA: MELANOMA UVEAL Y MELANOMA DE MUCOSAS

JUNIO 2021

Melanoma de mucosas. Estrategias de tratamientos combinados.

Atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic mucosal melanoma: Interim analysis of an open-label phase II trial.

Lu Si et al

Se presentan los resultados del análisis intermedio de ML41186, un estudio de fase II abierto, multicéntrico y de un solo brazo, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de atezolizumab (anti-PDL1) en combinación con bevacizumab (anti VEGF) en pacientes (pts) con melanoma de mucosas avanzado. Diseño de dos etapas de Simon, si 22 pts completaban la evaluación de respuesta y más de 3 pts respondía en la fase I, el estudio continuaba a fase II. Atezolizumab y bevacizumab se administraron a una dosis fija de 1200 mg y 7,5 mg / kg cada 3 semanas respectivamente hasta una toxicidad inaceptable o pérdida del beneficio clínico. El objetivo principal es la tasa de respuesta objetiva (TRO). Se presentan resultados de 22 pacientes evaluables de 43, hubo un 36,4% (8/22) de respuestas objetivas y un 59.1% de control de la enfermedad (RC+RP+EE). Presentaron progresión de la enfermedad primaria 41%(9/22) Con una mediana de seguimiento

corta de 4,6 meses la supervivencia libre de progresión (SL) fue de 5,4 meses

En la población por intención de tratar (35pts) un 14,3% presentó eventos adversos (EA) G3-4 y hubo una discontinuación del tratamiento por EA. Un paciente falleció por enfermedad pulmonar autoinmune.

Conclusiones:

Los autores concluyen que la combinación de atezolizumab y bevacizumab ha demostrado una actividad prometedora en melanoma de mucosas avanzado con un perfil de seguridad aceptable. El estudio tiene una n pequeña, es necesario más estudios para confirmar eficacia. Se encuentra en marcha la fase II del estudio.

A phase 2 clinical trial of neoadjuvant anti-PD-1 ab (toripalimab) plus axitinib in resectable mucosal melanoma.

Chuanliang Cui

El toripalimab (anti-PD1) combinado con axitinib (inhibidor VEGFR) ha mostrado actividad en melanoma de mucosas (MM) metastásico con una TRO del 48,3% y una mediana de SLP de 7,5 meses en un ensayo fase 1b. Plantearon la hipótesis de que esta combinación podría obtener respuesta patológica en un contexto neoadyuvante para el MM resecable, por lo que realizaron un ensayo fase 2 de un solo brazo,abierto,único centro para evaluar la eficacia y seguridad de

Patrocinadores Bronce



INFORME 7: CLINICAL SCIENCE SYMPOSIUM - SUBTIPOS RAROS DE MELANOMA: MELANOMA UVEAL Y MELANOMA DE MUCOSAS

JUNIO 2021

toripalimab 3 mg / kg Q2W más axitinib 5 mg BID durante 8 semanas como terapia neoadyuvante, luego cirugía y posteriormente tratamiento adyuvante con toripalimab 3 mg / kg Q2W comenzando 2 ± 1 semana después de la cirugía durante 52 semanas en total. El objetivo principal es la tasa de respuesta patológica según el Consorcio Internacional de Melanoma Neoadyuvante (patológica respuesta completa (pRC)+patológica respuesta parcial (pRP). Objetivo secundario supervivencia libre de recaída (SLR) en población por intención de tratar.

Se incluyeron a 21 pacientes. Características basales: mediana de edad 62 años; hombres 28,6%; mujeres 71,4%; sitios primarios 8 genital femenino (1uretra, 7vagina), 5 esófago, 4 ano-rectal, 4 cabeza y cuello (3 nasal, 1 oral), en los cuales 47,6% enfermedad localizada (T3/4, 60%), 52,4% enfermedad linfática regional ; Mutación genética: 4 cKit (1 amplificación), 2 Nras, 1 Braf (N581), 1mTOR. La tasa de respuestas patológicas fue del 30% (6/20) con 3pRc y 3pRP. El incremento de CD3+ e infiltración de CD8 + inducidos por el tratamiento neoadyuvante se correlacionó con la respuesta patológica. La mediana de SLR se alcanzó en 55,7 semanas. Los eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron 28,6% (disfunción hepática 19%, hiperglucemia 9,5% e hipertensión 9,5%)

Conclusiones:

El toripalimab neoadyuvante más axitinib en MM reseccable ha mostrado respuestas patológicas prometedoras con aceptable perfil de efectos secundarios, lo que apoya la continuación de la investigación de esta combinación en melanoma de mucosas.

Patrocinadores Bronce