



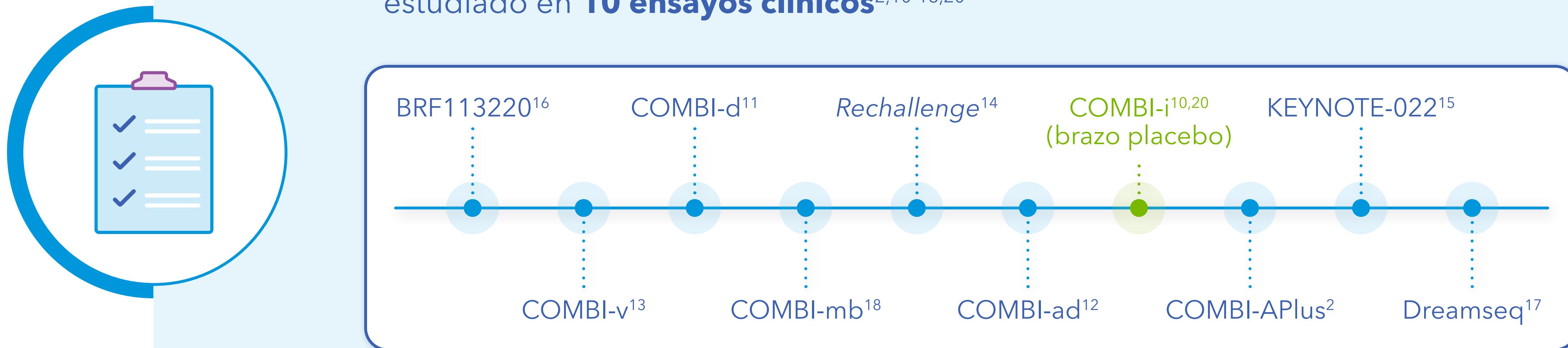
EN
GRAFF
LA MUTACIÓN
**MARCA
EL RUMBO**

**En la práctica
clínica habitual,
Tafinlar® + Mekinist®
continúa demostrando
su eficacia y seguridad
a largo plazo**

► Tafinlar® + Mekinist® continúa sumando evidencia

Tratamiento líder dirigido a la mutación BRAF¹, con una extensa base de datos de **ensayos de eficacia y seguridad** en todos los perfiles de pacientes BRAF+, que incluye estudios en curso con datos de seguimiento a largo plazo^{2-10,20}

↗ El **mayor conjunto de evidencia** entre las terapias dirigidas para el melanoma, estudiado en **10 ensayos clínicos**^{2,10-18,20}



El estudio COMBI-i actualiza sus resultados de **eficacia**, aportando la evidencia necesaria para el **manejo actual en la práctica clínica habitual**^{10,19,20,24}

► 12 meses de mediana de SLP con Tafinlar® + Mekinist®* en COMBI-i

Respecto a las **medianas de SLP** de COMBI-d (9,3 meses)¹¹ y COMBI-v (11,4 meses)¹³

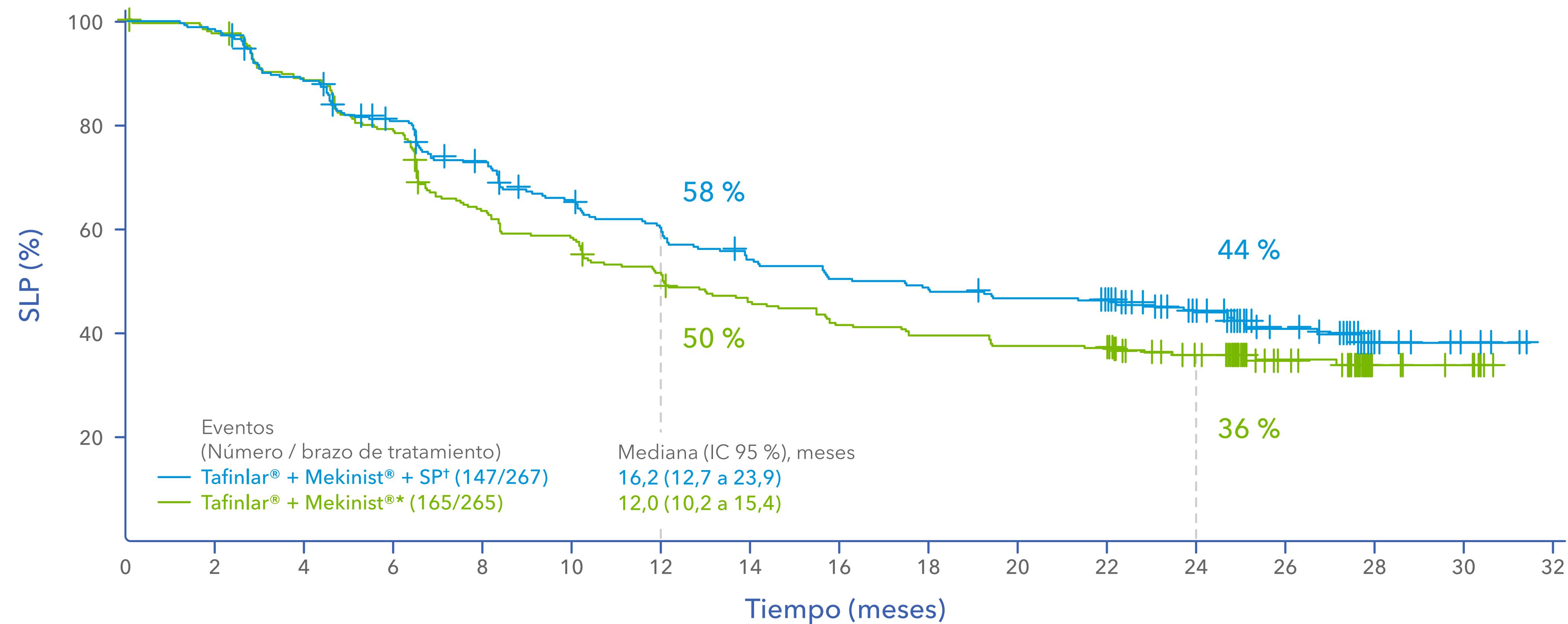


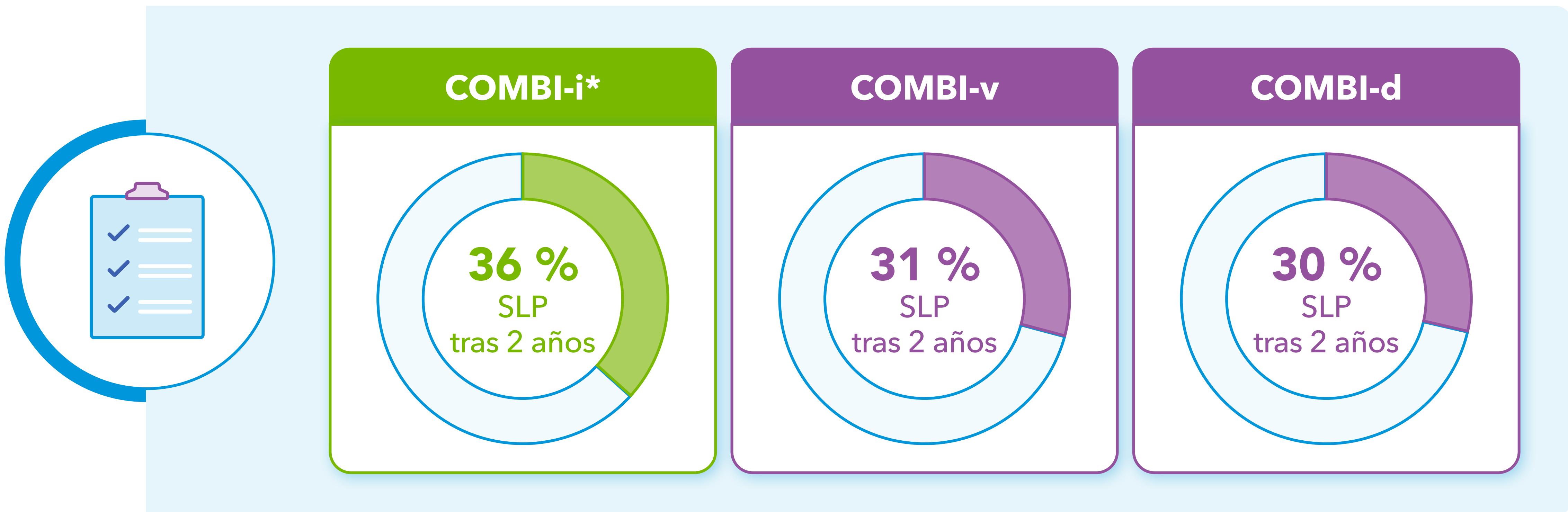
Figura adaptada de Dummer R, et al. 2022.¹⁹

*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

IC: intervalo de confianza; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** spartalizumab.

► **1/3 de los pacientes siguen vivos y sin progresar a los 2 años con Tafinlar® + Mekinist®¹⁹**



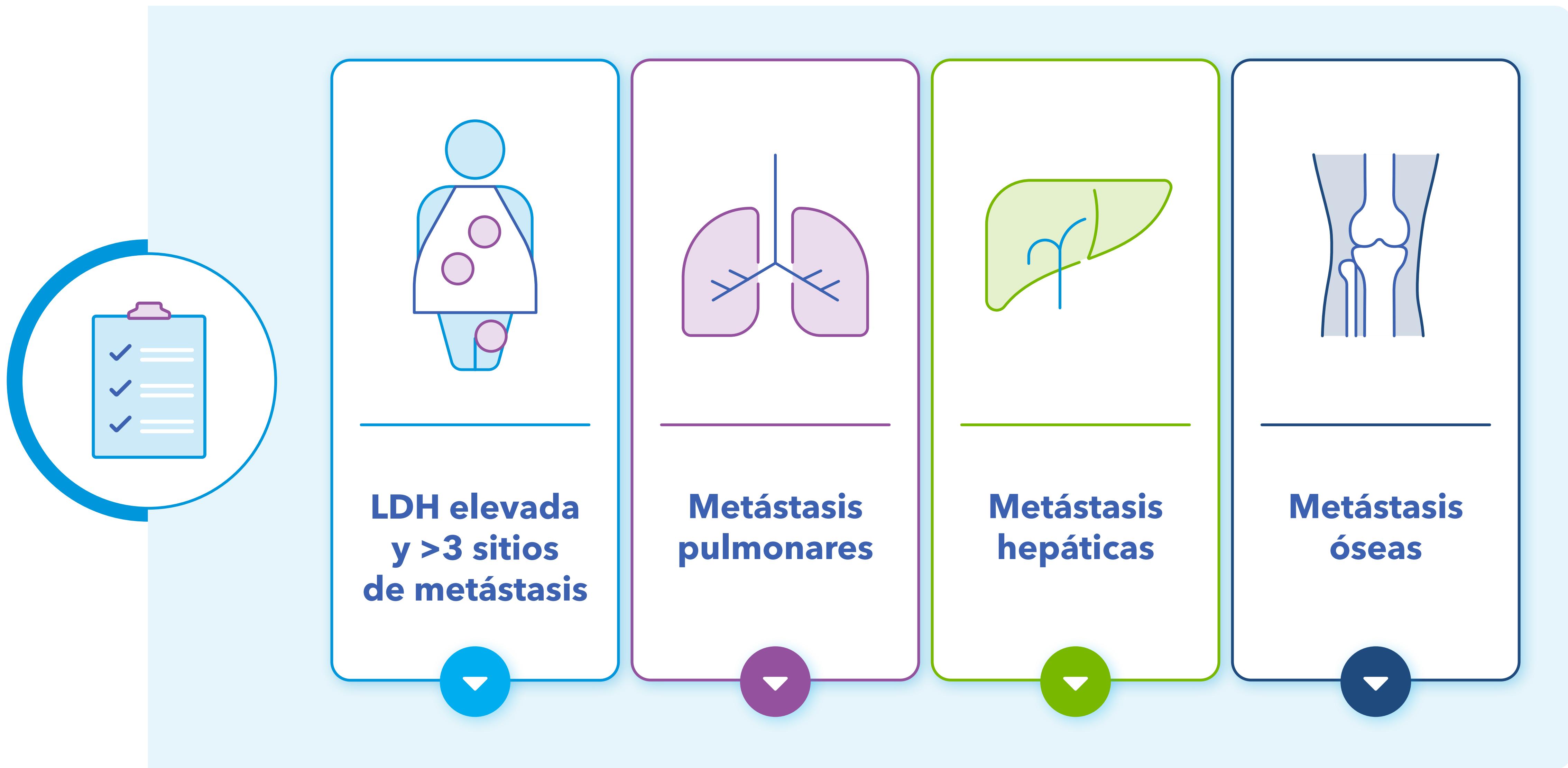
El **estudio COMBI-i¹⁹** mejora los resultados de **SLP** alcanzados en los estudios COMBI-v¹³ y COMBI-d¹¹

*Datos referidos al brazo control.

SLP: supervivencia libre de progresión.

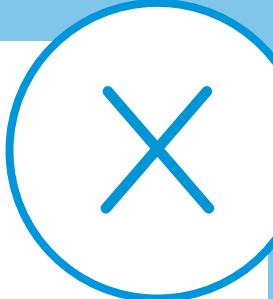


► Resultados de Tafinlar® + Mekinist® por subgrupos de pacientes

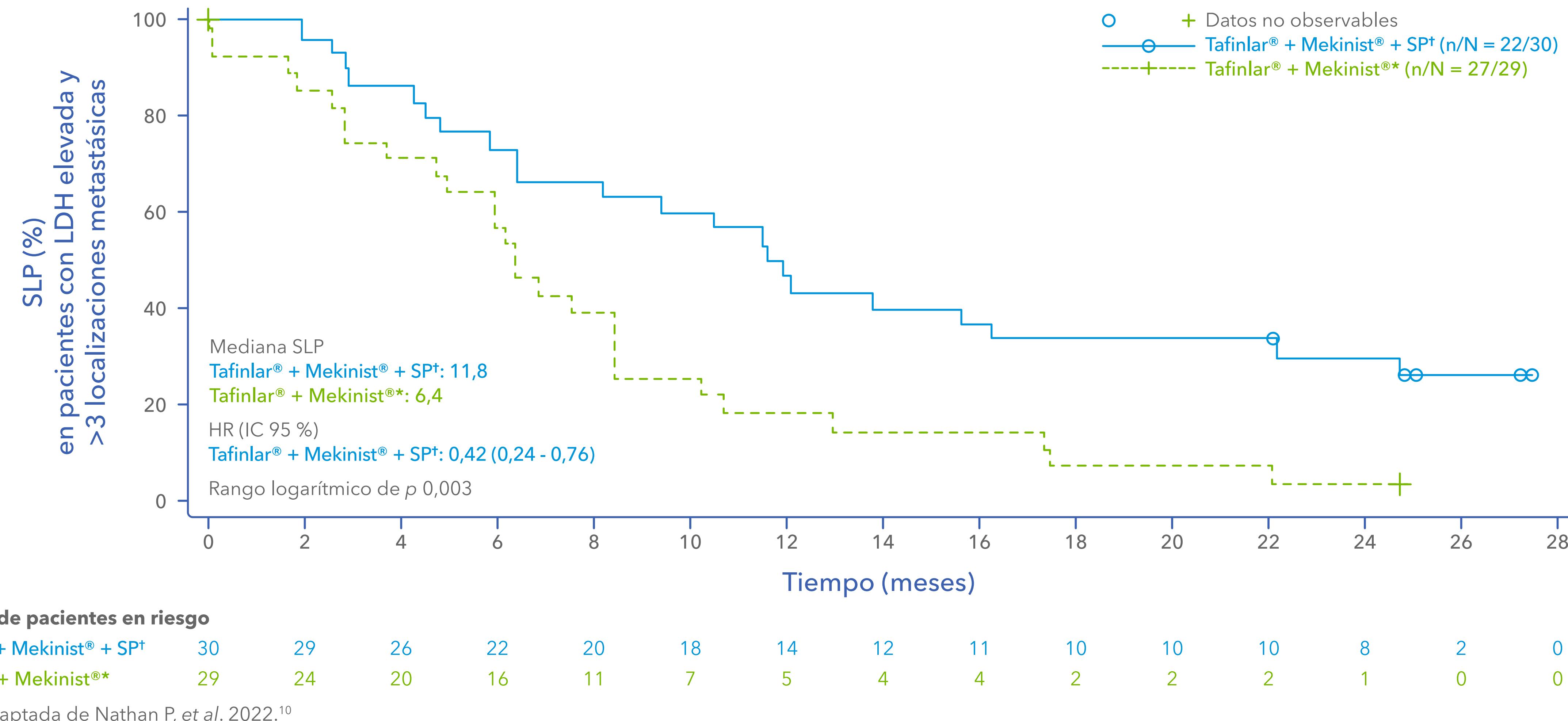


LDH: lactato deshidrogenasa.





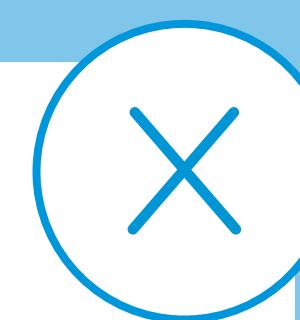
- ▶ Los pacientes con **LDH elevada y >3 localizaciones metastásicas** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SLP de 6,4 meses**



*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** spartalizumab.



- ▶ Los pacientes con **metástasis pulmonares** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SLP de 10,1 meses**

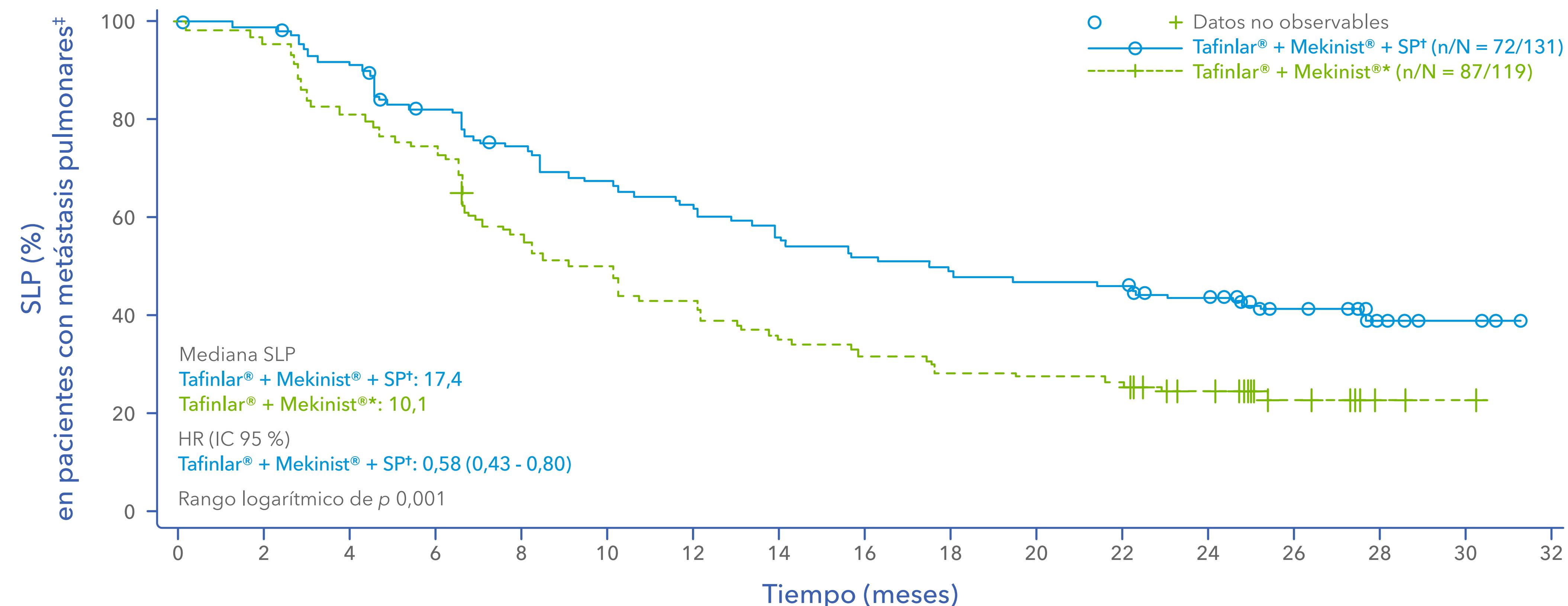


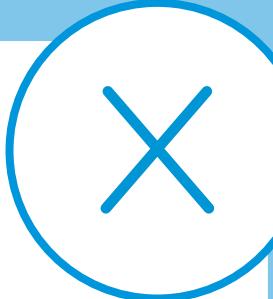
Figura adaptada de Nathan P, et al. 2022.¹⁰

*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

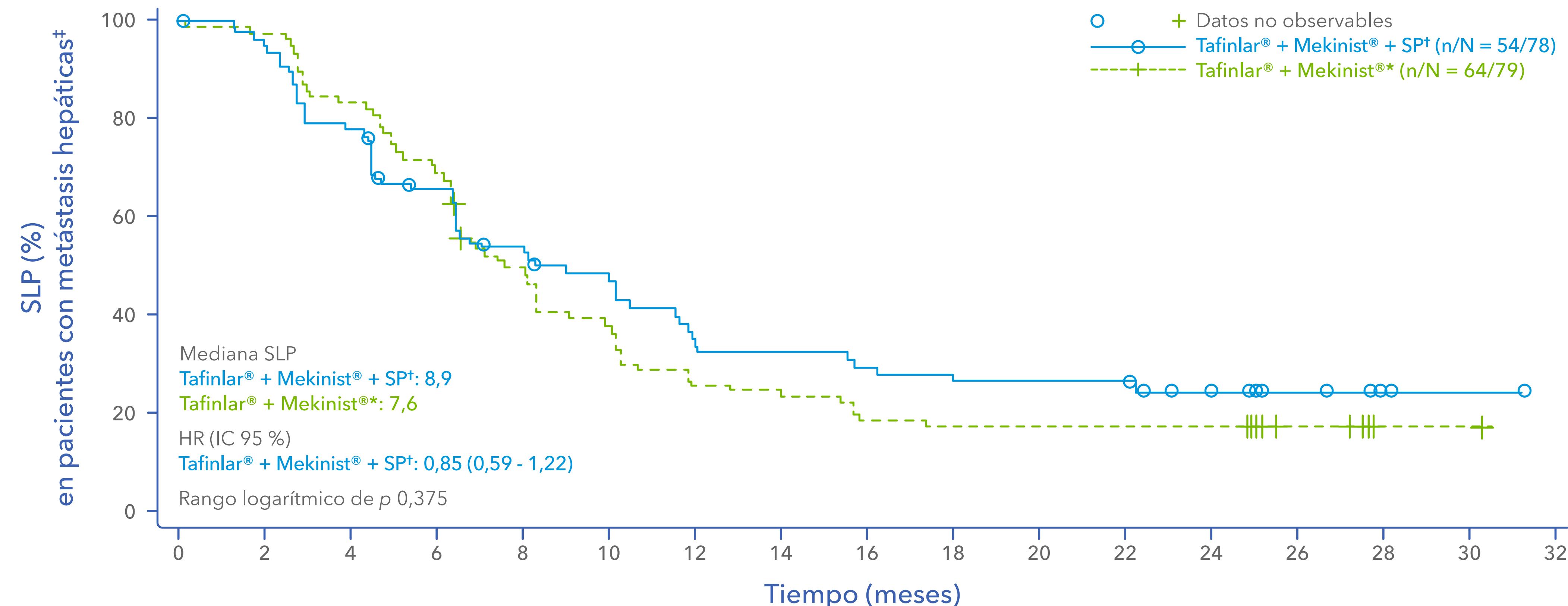
†Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

‡n = 90 incluye pacientes que tienen metástasis pulmonares y hepáticas.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** spartalizumab.



- ▶ Los pacientes con **metástasis hepáticas** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SLP de 7,6 meses**



Número de pacientes en riesgo

Tafinlar® + Mekinist® + SP†	78	72	59	47	38	32	23	22	20	18	18	18	12	5	2	1	0
Tafinlar® + Mekinist®*	79	76	65	54	38	29	20	18	14	13	13	13	13	9	2	1	0

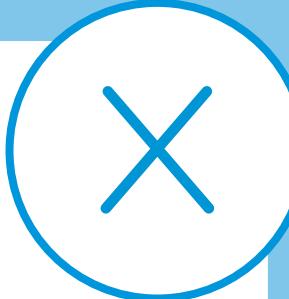
Figura adaptada de Nathan P, et al. 2022.¹⁰

*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

†Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

‡n = 90 incluye pacientes que tienen metástasis pulmonares y hepáticas.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** spartalizumab.



- ▶ Los pacientes con **metástasis óseas** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SLP de 6,4 meses**

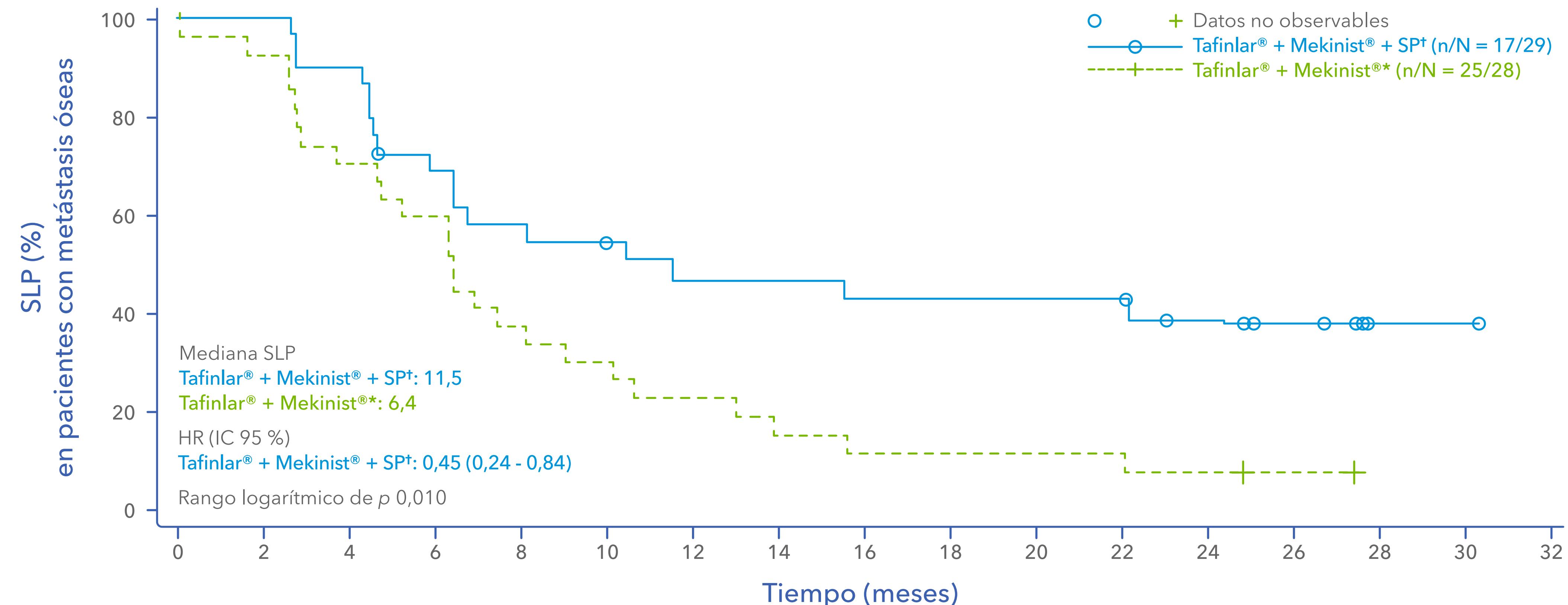


Figura adaptada de Nathan P, et al. 2022.¹⁰

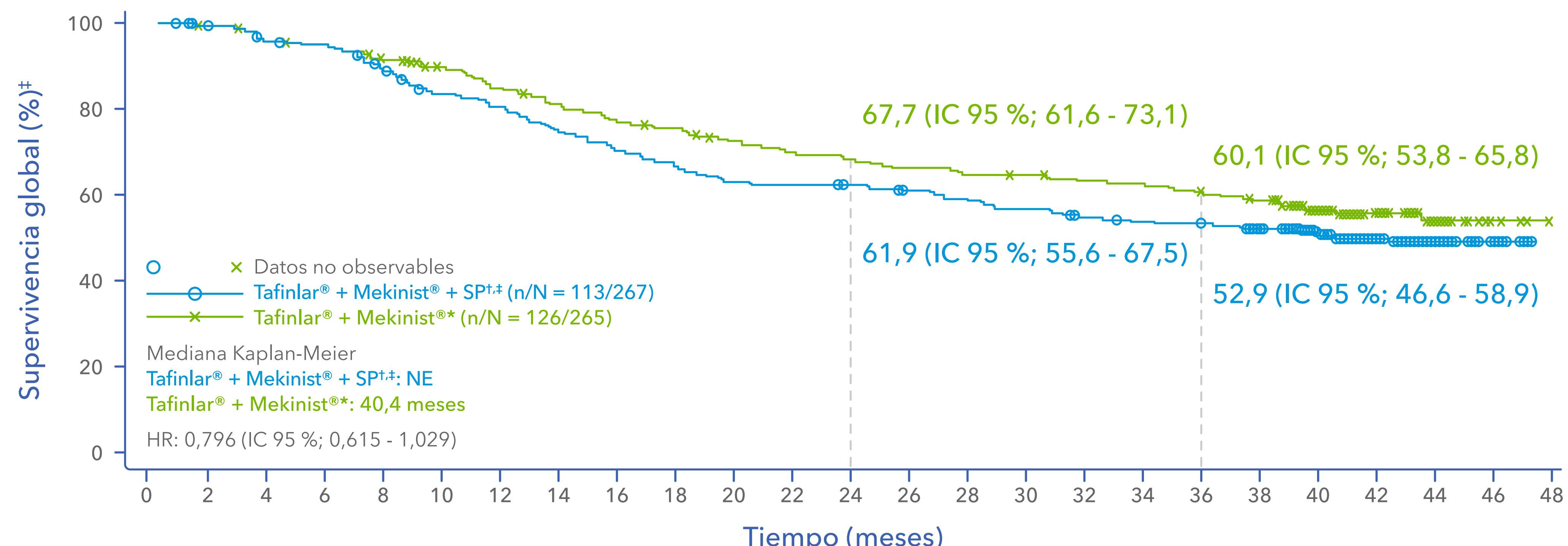
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** spartalizumab.

► 40,4 meses de mediana de SG con Tafinlar® + Mekinist®* en el estudio COMBI-i²¹

Respecto a la **mediana de SG** de 25,1 meses en el estudio COMBI-d y de 25,6 meses en el COMBI-v^{6,11,13}



Número de pacientes en riesgo

Tafinlar® + Mekinist® + SP ^{†‡}	267	264	253	248	239	229	216	204	196	190	180	175	170	166	162	161	156	154	148	142	108	61	31	7	0
Tafinlar® + Mekinist®*	265	259	248	243	223	210	200	187	175	165	159	156	154	151	145	140	134	130	128	121	88	57	27	11	0

Figura adaptada de Dummer R, et al. 2022.²¹

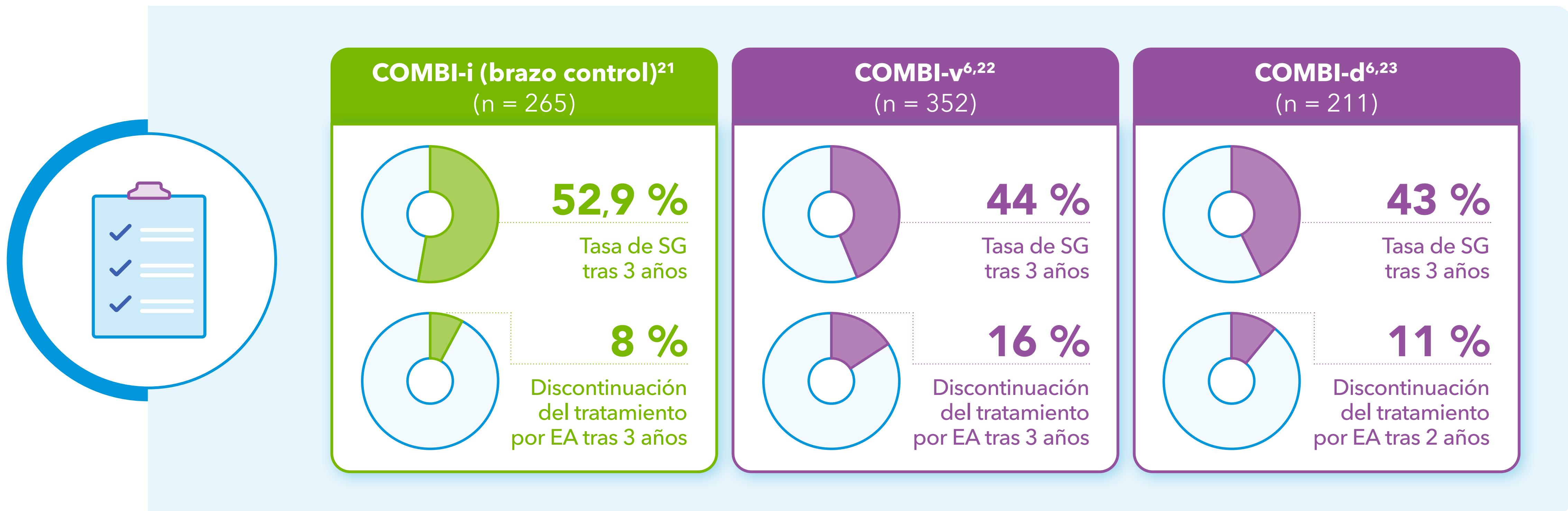
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

[‡]No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de SG entre los dos grupos del estudio a más de 3 años.⁶

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NE:** no evaluable; **SG:** supervivencia global; **SP:** spartalizumab.

► Más de la mitad de los pacientes tratados con Tafinlar® + Mekinist® siguen vivos a los 3 años



La **tasa de discontinuación del tratamiento debido a EA fue menor** tras 3 años en el estudio COMBI-i que la reportada a 2 años en otros estudios de Tafinlar® + Mekinist®*,^{6,21}



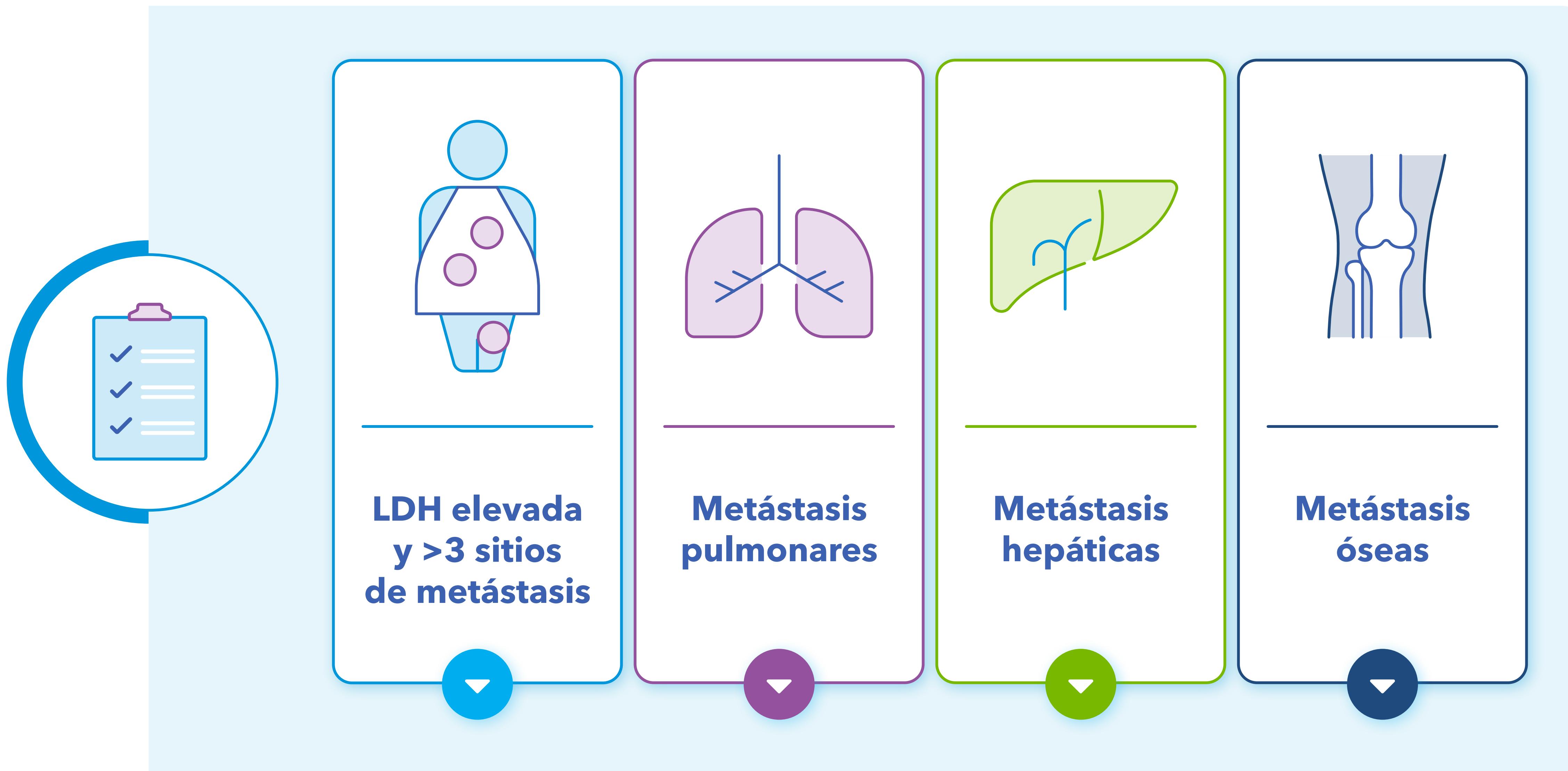
En el estudio COMBI-i, **solo un 8 % de los pacientes** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* **discontinuaron el tratamiento debido a EA**²¹

*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

EA: eventos adversos; SG: supervivencia global.

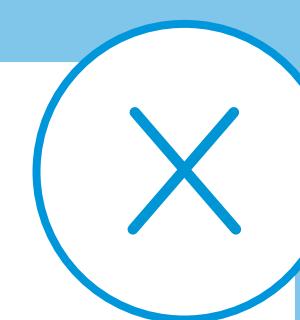


► Resultados de Tafinlar® + Mekinist® por subgrupos de pacientes

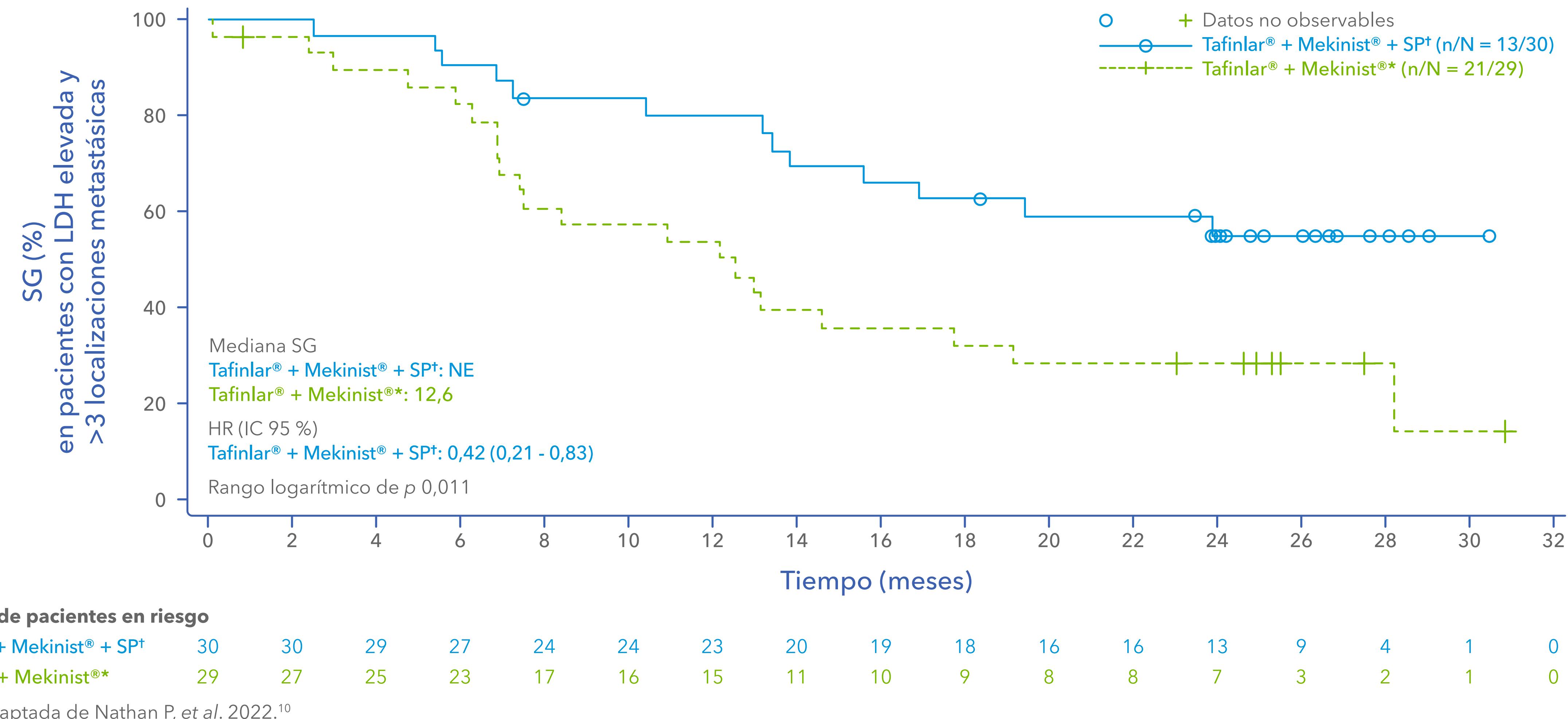


LDH: lactato deshidrogenasa.





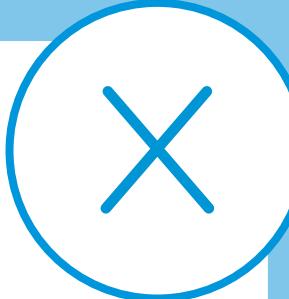
- ▶ Los pacientes con **LDH elevada y >3 localizaciones metastásicas** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SG de 12,6 meses**



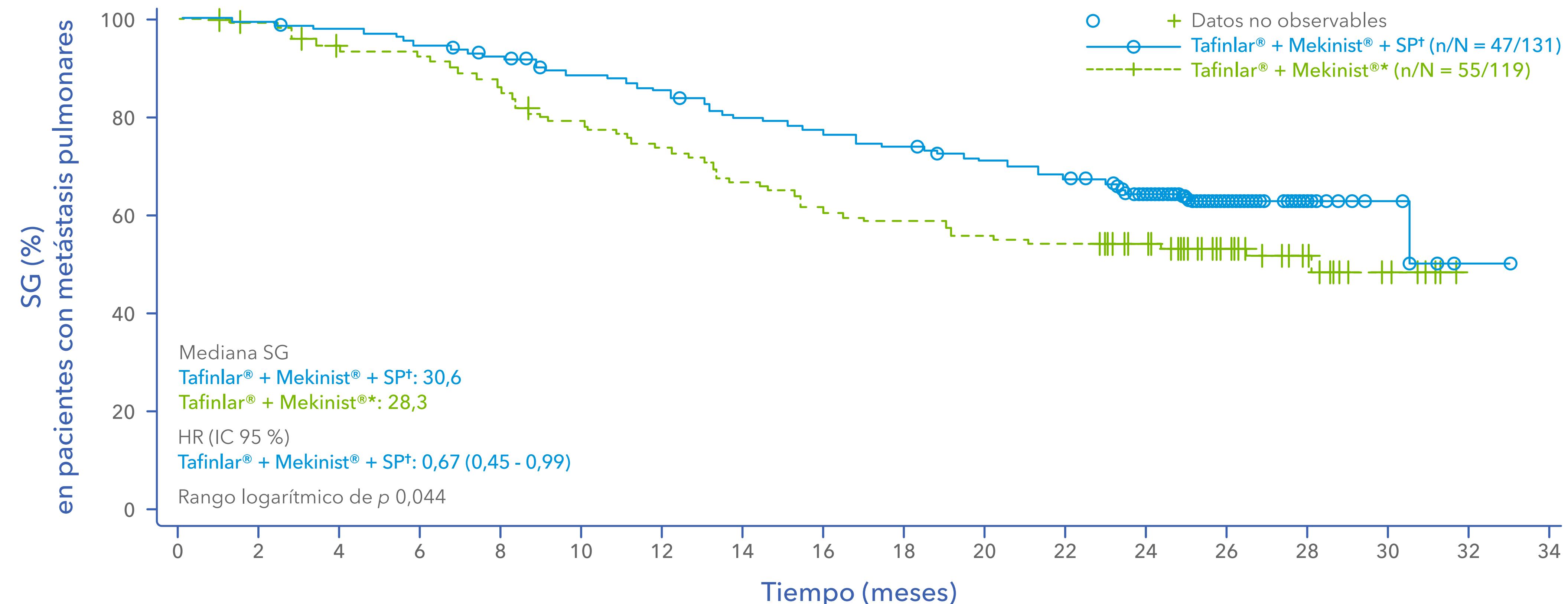
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **NE:** no evaluable; **SG:** supervivencia global; **SP:** spartalizumab.



- Los pacientes con **metástasis pulmonares** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SG de 28,3 meses**



Número de pacientes en riesgo

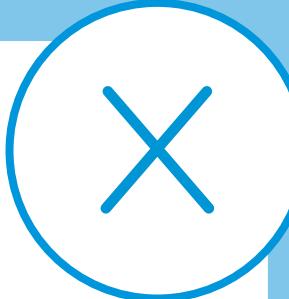
Tafinlar® + Mekinist® + SPT	131	130	127	123	118	110	106	98	95	91	85	81	70	47	26	7	1	0
Tafinlar® + Mekinist®*	119	116	107	106	97	88	82	74	67	65	62	60	53	34	18	6	0	0

Figura adaptada de Nathan P, et al. 2022.¹⁰

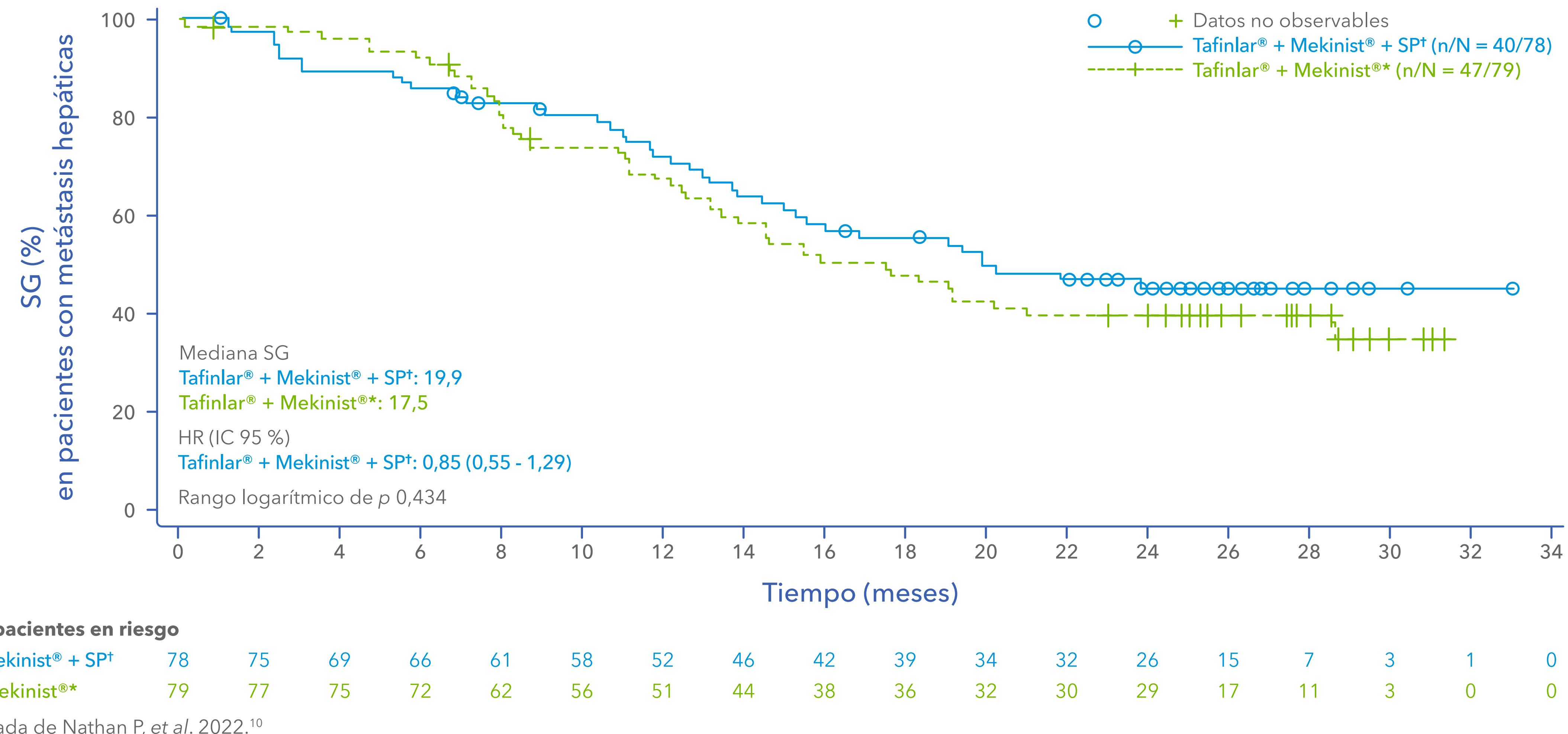
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **SG:** supervivencia global; **SP:** spartalizumab.



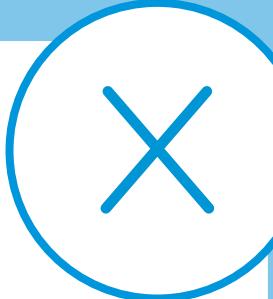
- ▶ Los pacientes con **metástasis hepáticas** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SG de 17,5 meses**



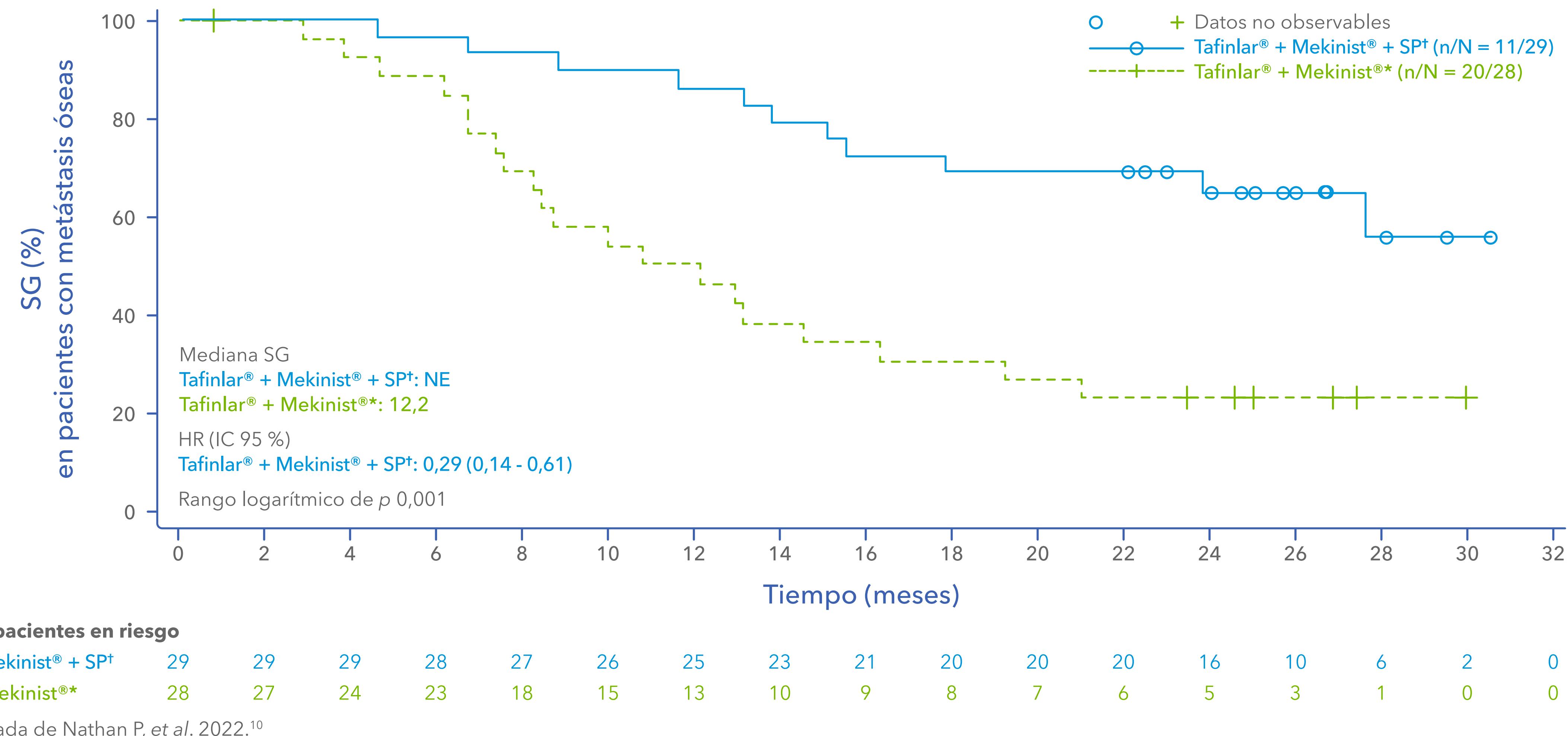
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **SG:** supervivencia global; **SP:** spartalizumab.



- ▶ Los pacientes con **metástasis óseas** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **SG de 12,2 meses**



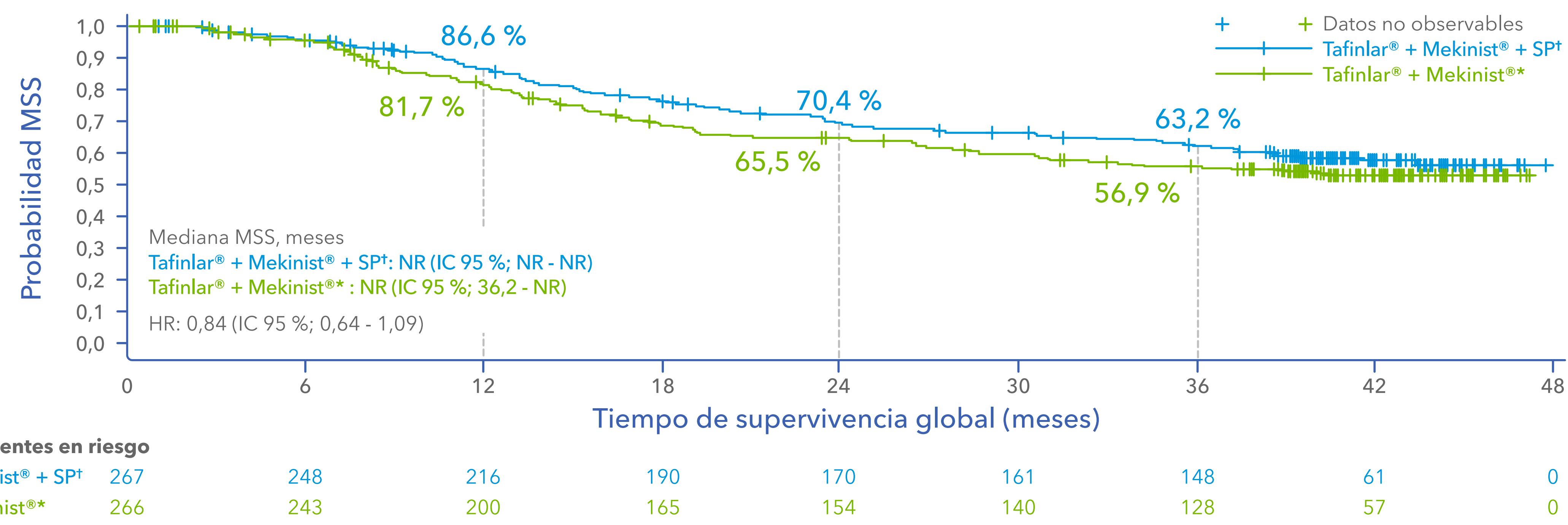
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NE:** no evaluable; **SG:** supervivencia global; **SP:** spartalizumab.

► Con Tafinlar® + Mekinist® un 56,9 % de los pacientes siguen vivos a los 3 años , reforzando su beneficio en la SLP

Teniendo en cuenta solo las **muertes relacionadas con el melanoma**, sin haberse alcanzado aún la mediana



La **MSS** es un importante **criterio de valoración clínico de la supervivencia** utilizado para valorar el beneficio de los pacientes tratados con inmunoterapia²⁴

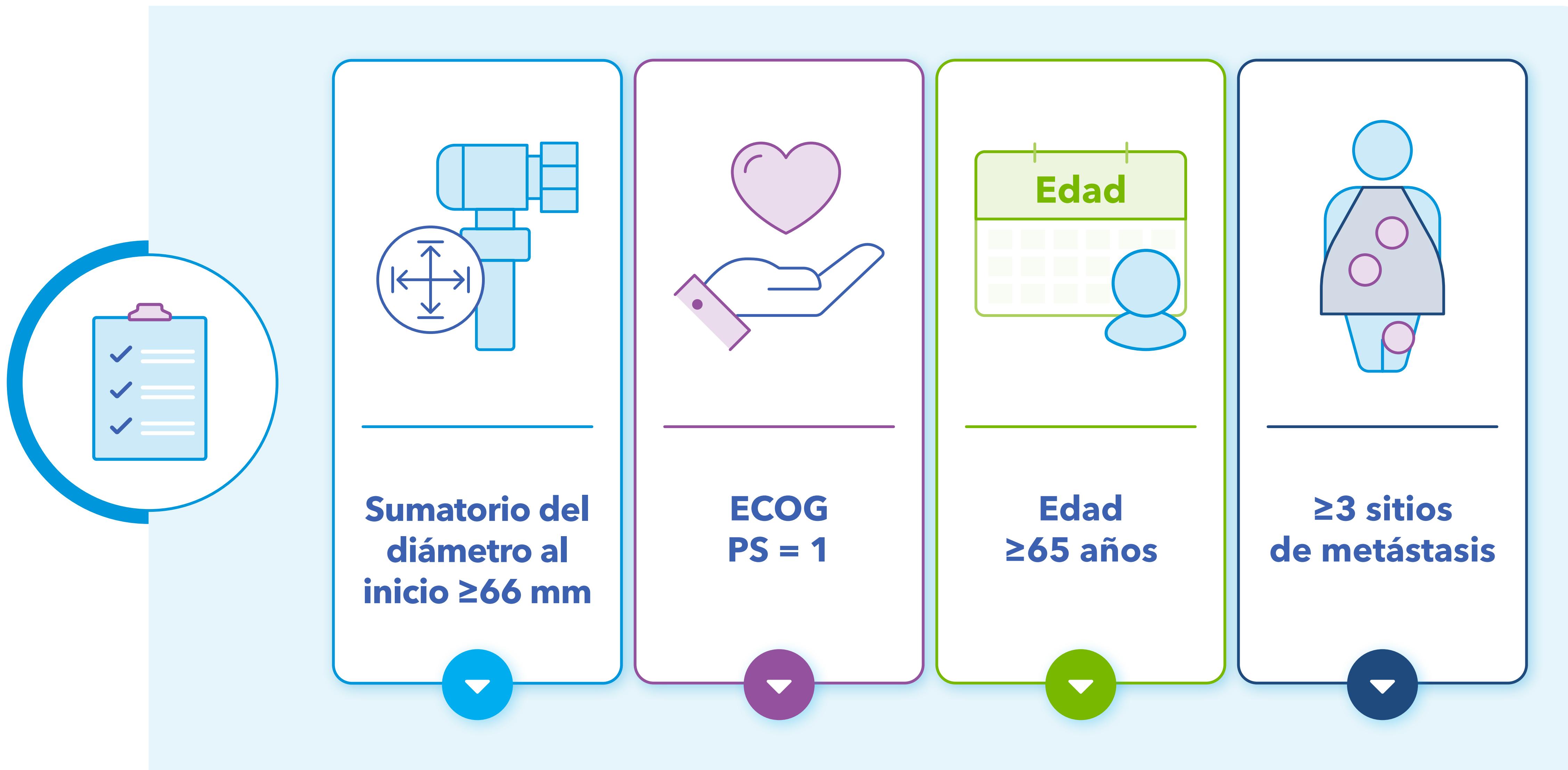
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

†Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

HR: hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **MSS:** supervivencia específica de melanoma; **NR:** no alcanzado; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **SP:** spartalizumab.

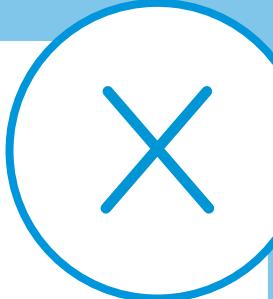


► Resultados de Tafinlar® + Mekinist® por subgrupos de pacientes

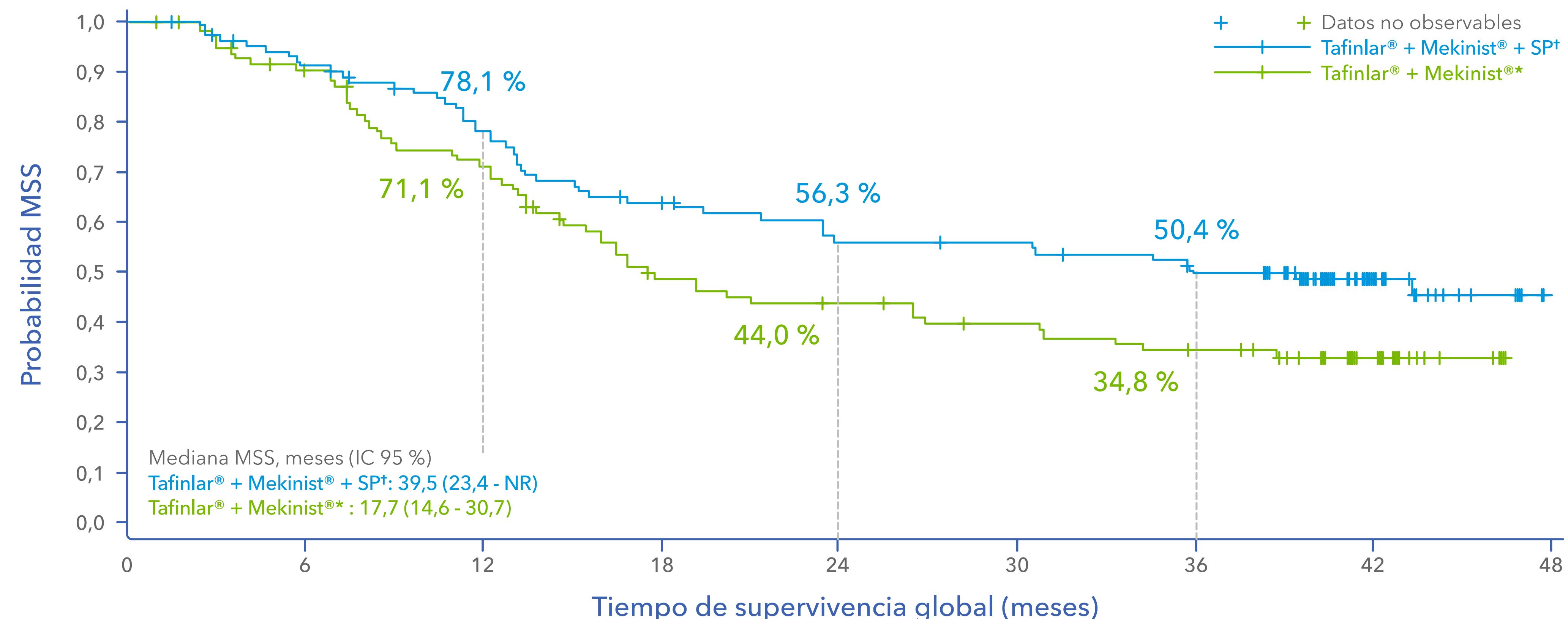


ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.





- ▶ Los pacientes tratados con Tafinlar® + Mekinist®* con un melanoma de **diámetro ≥66 mm al inicio** obtuvieron una mediana de **MSS de 17,7 meses**



Número de pacientes en riesgo

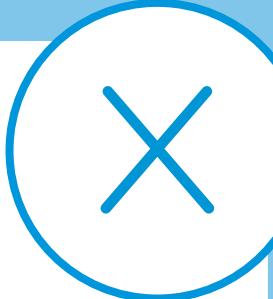
Tafinlar® + Mekinist® + SPT	100	88	73	59	50	49	42	20	0
Tafinlar® + Mekinist®*	95	81	63	40	35	30	25	11	0

Gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier: sumatorio del diámetro al inicio ≥66 mm. Figura adaptada de Robert C, et al. 2022.²⁴

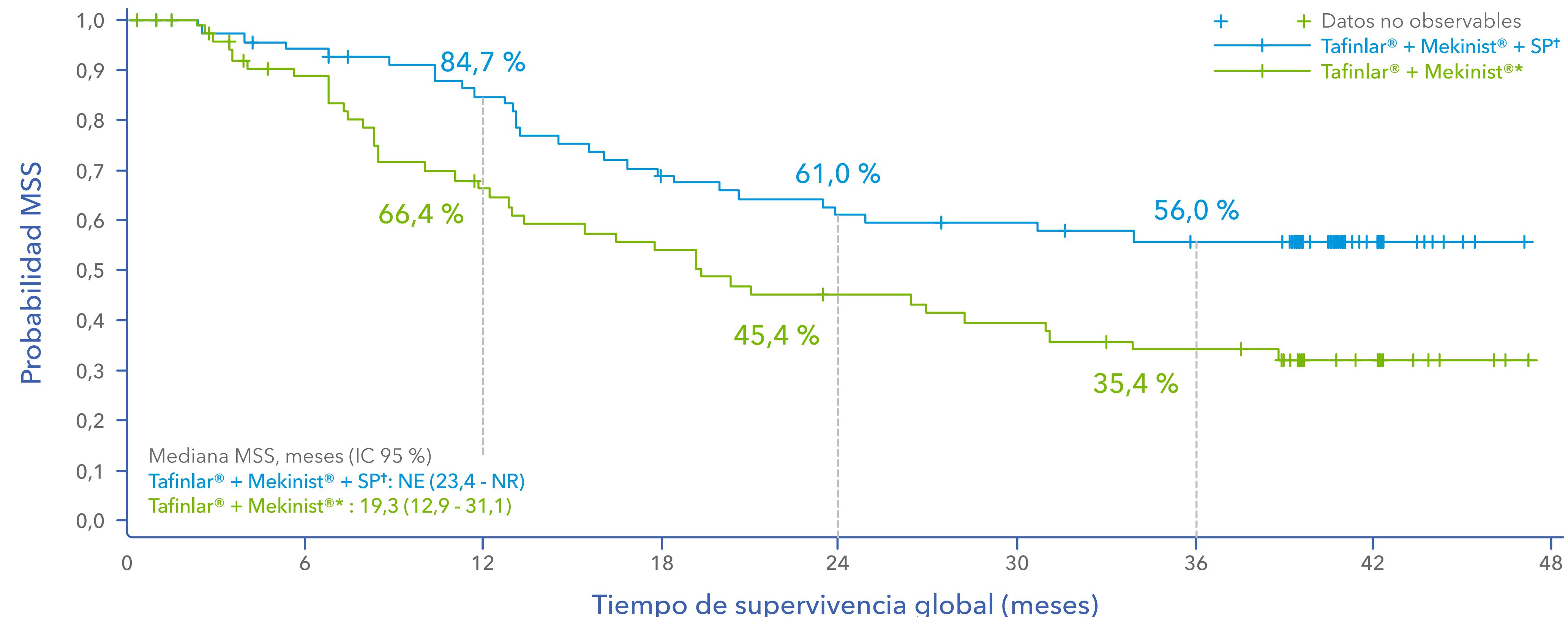
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

IC: intervalo de confianza; **MSS:** supervivencia específica de melanoma; **NR:** no alcanzado; **SP:** spartalizumab.



- ▶ Los pacientes con **ECOG PS = 1** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **MSS de 19,3 meses**



Número de pacientes en riesgo

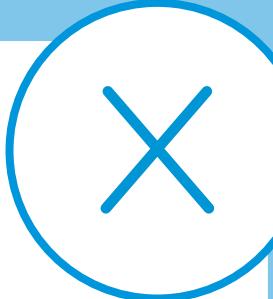
Tafinlar® + Mekinist® + SP†	67	62	54	44	38	36	32	12	0
Tafinlar® + Mekinist®*	66	52	38	31	25	22	18	8	0

Gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier: ECOG PS = 1. Figura adaptada de Robert C, et al. 2022.²⁴

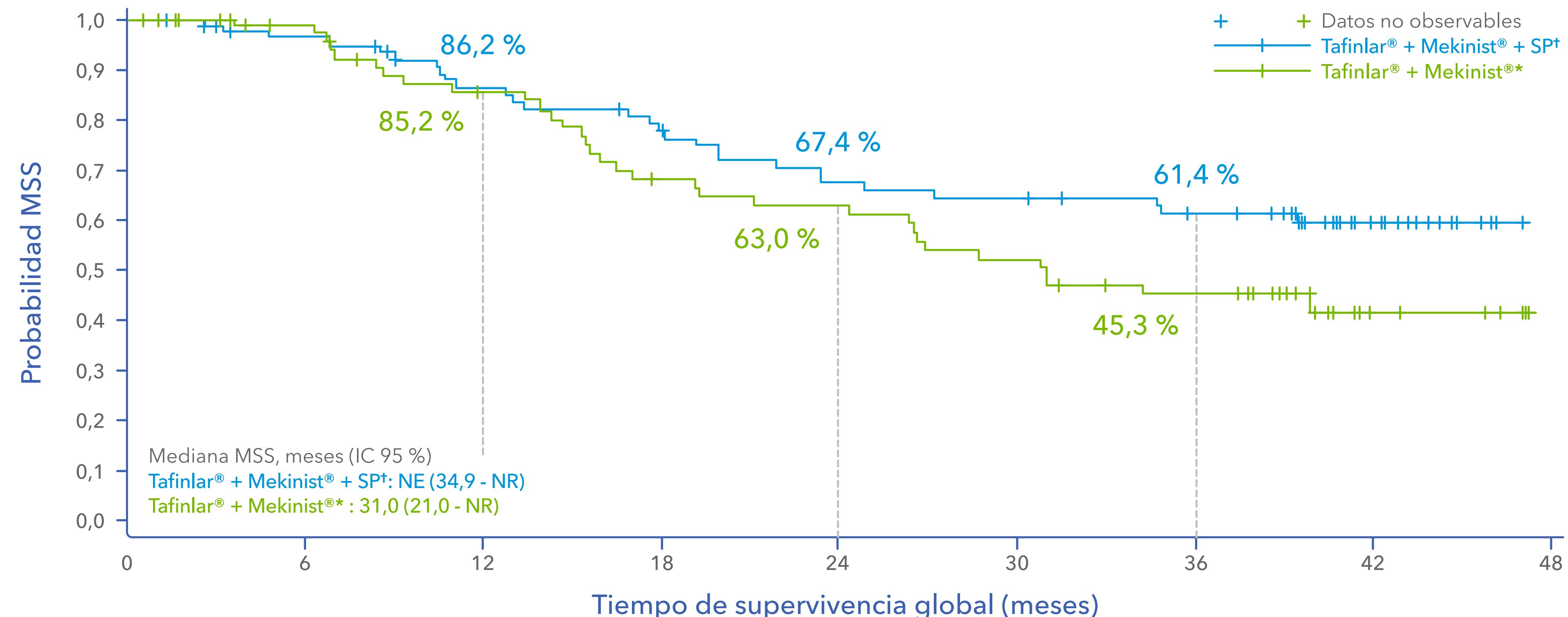
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

†Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **IC:** intervalo de confianza; **MSS:** supervivencia específica de melanoma; **NE:** no evaluable; **NR:** no alcanzado; **SP:** spartalizumab.



- ▶ Los pacientes **≥65 años** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **MSS de 31,0 meses**



Número de pacientes en riesgo

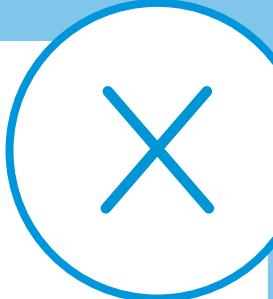
Tafinlar® + Mekinist® + SP†	78	71	61	54	46	44	39	17	0
Tafinlar® + Mekinist®*	70	61	50	39	36	30	24	6	0

Gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier: edad ≥65. Figura adaptada de Robert C, et al. 2022.²⁴

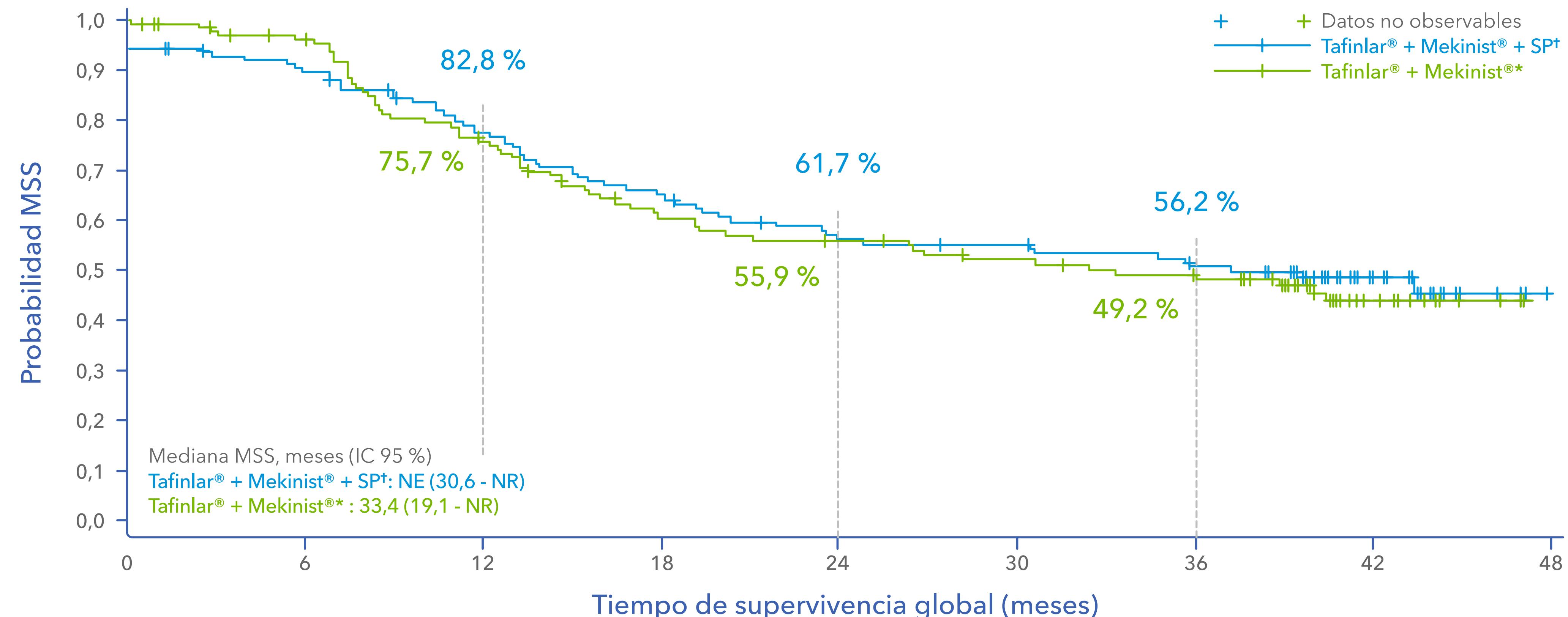
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

†Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

IC: intervalo de confianza; MSS: supervivencia específica de melanoma; NE: no evaluable; NR: no alcanzado; SP: spartalizumab.



- ▶ Los pacientes con **≥3 localizaciones metastásicas** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* obtuvieron una mediana de **MSS de 33,4 meses**



Número de pacientes en riesgo

Tafinlar® + Mekinist® + SP†	121	112	95	81	69	67	60	26	0
Tafinlar® + Mekinist®*	122	110	86	66	60	54	49	17	0

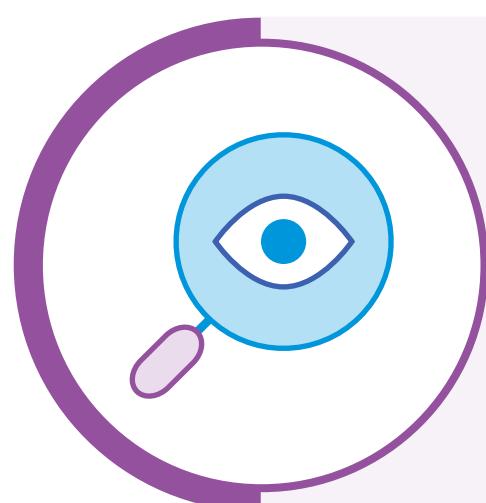
Gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier: localización de metástasis ≥3. Figura adaptada de Robert C, et al. 2022.²⁴

*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

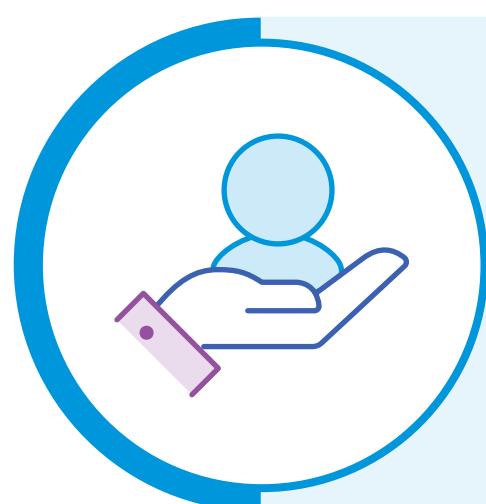
†Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

IC: intervalo de confianza; MSS: supervivencia específica de melanoma; NE: no evaluable; NR: no alcanzado; SP: spartalizumab.

► Conclusiones



40,4 meses, la mayor mediana de SG descrita con Tafinlar® + Mekinist®^{21,24}



Teniendo en cuenta solo las muertes relacionadas con el melanoma, **más de la mitad** de los pacientes tratados con Tafinlar® + Mekinist® siguen **vivos a los 3 años**²¹



En el estudio COMBI-i, **solo un 8 %** de los pacientes tratados con Tafinlar® + Mekinist® discontinuaron el tratamiento debido a EA²¹



Tafinlar® + Mekinist® ofrece la **mayor evidencia** para los pacientes con melanoma metastásico BRAF+, respaldada con **más de 4000 pacientes en 10 estudios**^{2,10-18,20}



Tafinlar® + Mekinist® ofrece la **mayor evidencia** en melanoma metastásico BRAF+ en **distintas poblaciones** de pacientes, apoyando la toma de **decisiones clínicas**

EA: eventos adversos; SG: supervivencia global.



► Referencias

1. Estudio de mercado IQVIA.
2. Atkinson V, Robert C, Grob JJ, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15):9525.
3. Ficha Técnica Tafinlar®. Novartis Europharm Ltd.
4. Ficha Técnica Braftovi®. Pierre Fabre Médicament.
5. Ficha Técnica Zelboraf®. Roche Registration Limited.
6. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36.
7. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3205-11.
8. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. 5-year overall survival (OS) update from a phase 2, open-label trial of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma (MM). American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 2-6; Chicago, IL, USA 2017. p. Abstract #9505.
9. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1139-48.
10. Nathan P, Grob JJ, Dummer R, et al. Spatalizumab 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. ESMO Virtual Congress 2020.
11. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1631-9.



► Referencias

12. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(35):3441-9.
13. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
14. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):464-72.
15. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2).
16. Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol.* 2017;36(7):667-73.
17. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial - ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2021;39(36_suppl):356154.
18. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):863-73.
19. Dummer R, Long GV, Robert C, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Spatalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022 May 1;40(13):1428-1438.
20. Nathan, P, Grob JJ, Dummer R, et al. 819P Efficacy of dabrafenib (D) trametinib (T) plus spartalizumab (S) by baseline site of metastases in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Post hoc analysis of phase III COMBI-i trial. *Ann Oncology*, Volume 33, S921 - S922.



► Referencias

- 21.** Dummer R, Long GV, Tawbi HA, et al. Dabrafenib (D) and trametinib (T) plus spartalizumab (S) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Three-year overall survival (OS) data from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9527.
- 22.** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. (2016). Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol*, 27.
- 23.** Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444-451.
- 24.** Robert C, Schadendorf D, Nathan P, et al. Evaluating melanoma-specific survival (MSS) and associated clinical factors in COMBI-i study of spartalizumab or placebo plus dabrafenib and trametinib in patients with metastatic BRAF V600-mutant melanoma. Poster presented at the Society for Melanoma Research (SMR) Congress, Edinburgh, Oct 17 - 20, 2022.

