



# **Larga Supervivencia con Terapia Dirigida y con Inmunoterapia**

Enrique Espinosa

# Vemurafenib + Cobimetinib

## ENSAYO coBRIM

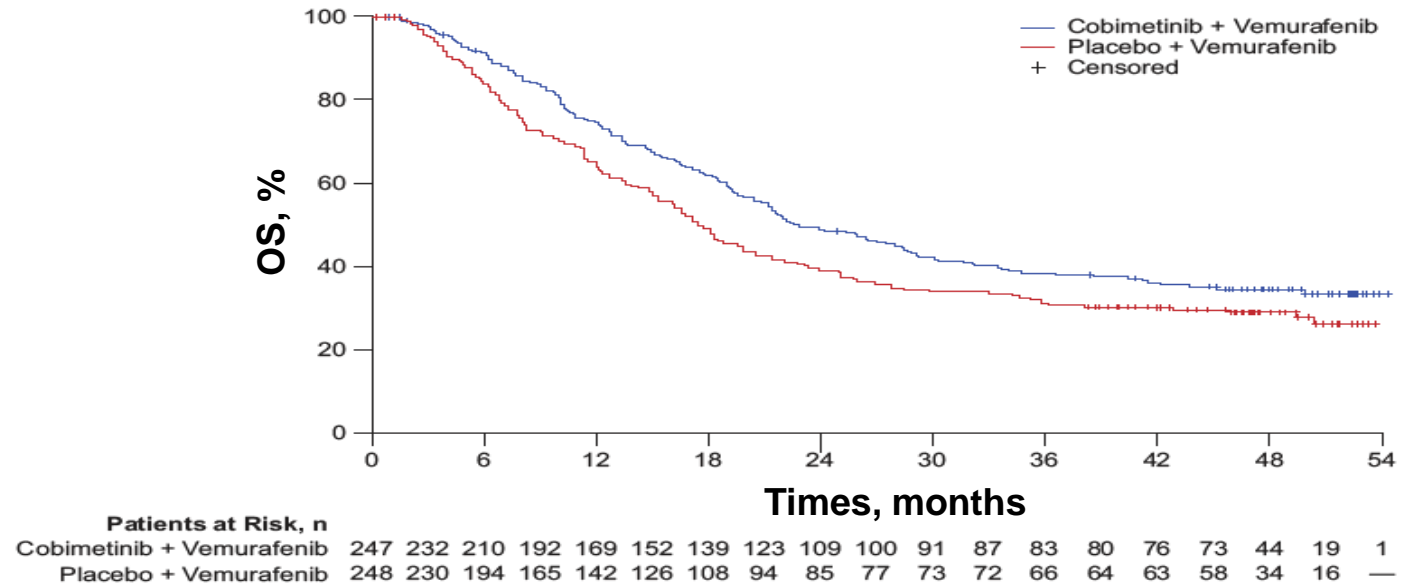
Tasa resp: 70%

SG 5 años: 31%

Mediana : 22,5 m.

Toxicidad  $\geq$ G3: 75%

Suspensión: 20%



Ascierto, Lancet Oncol 2016

Dréno, Ann Oncol 2018

McArthur, SMR 2019

# Encorafenib + Binimetinib

## ENSAYO COLUMBUS

Tasa resp: 64%

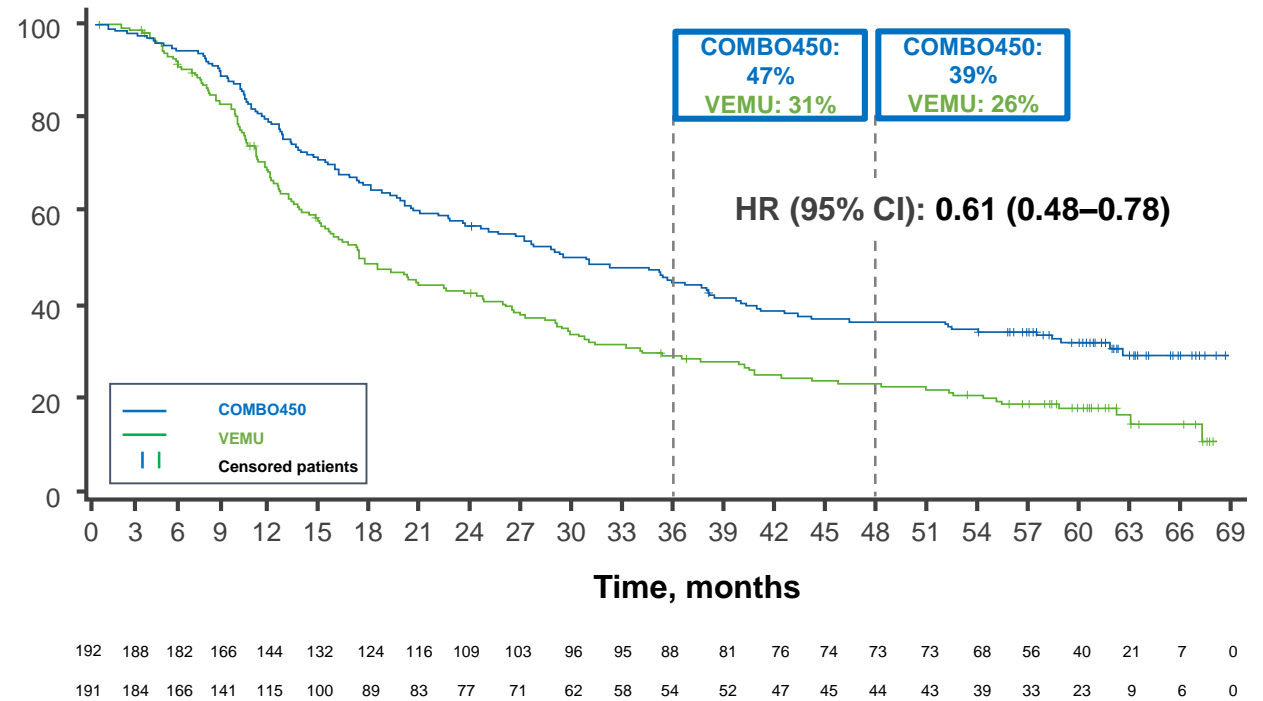
SG 4 años: 39%

SG 5 años: --

Mediana: 33 m.

Toxicidad  $\geq$ G3: 70%

Suspensión: 16%



Dummer, Lancet Oncol 2018  
Ascierto, Eur J Cancer 2020

# Dabrafenib + Trametinib

## ENSAYOS COMBI-d + COMBI-v

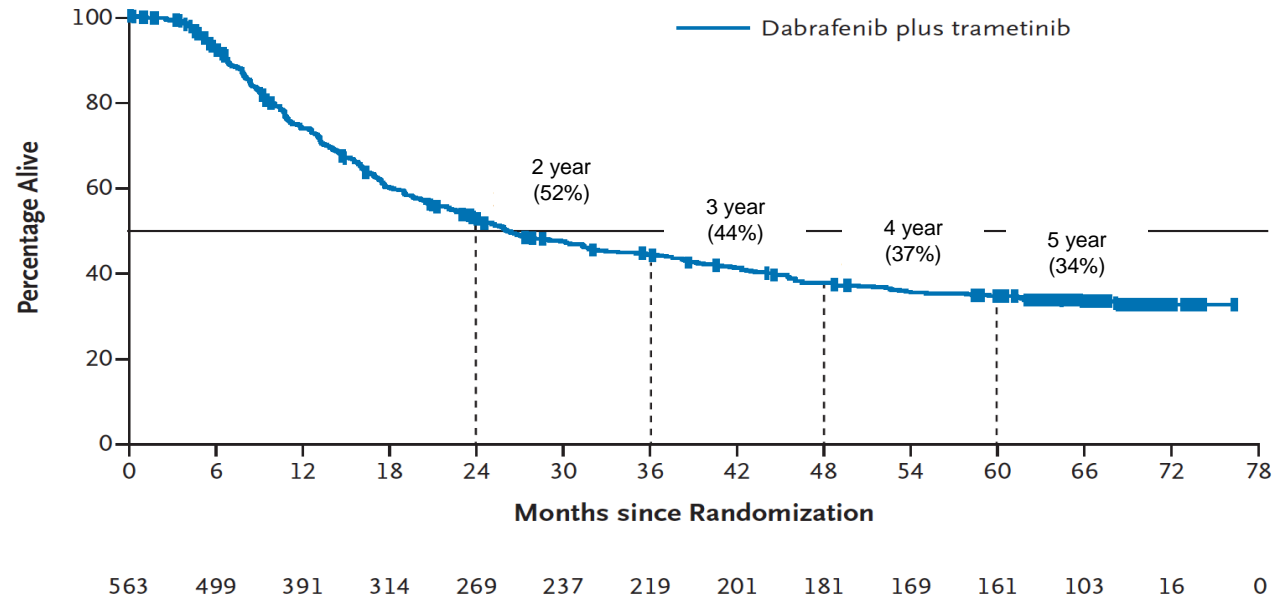
Tasa resp: 67%

SG 5 años: 34%

Mediana: 26 m.

Toxicidad  $\geq$ G3: 58%

Suspensión: 16%

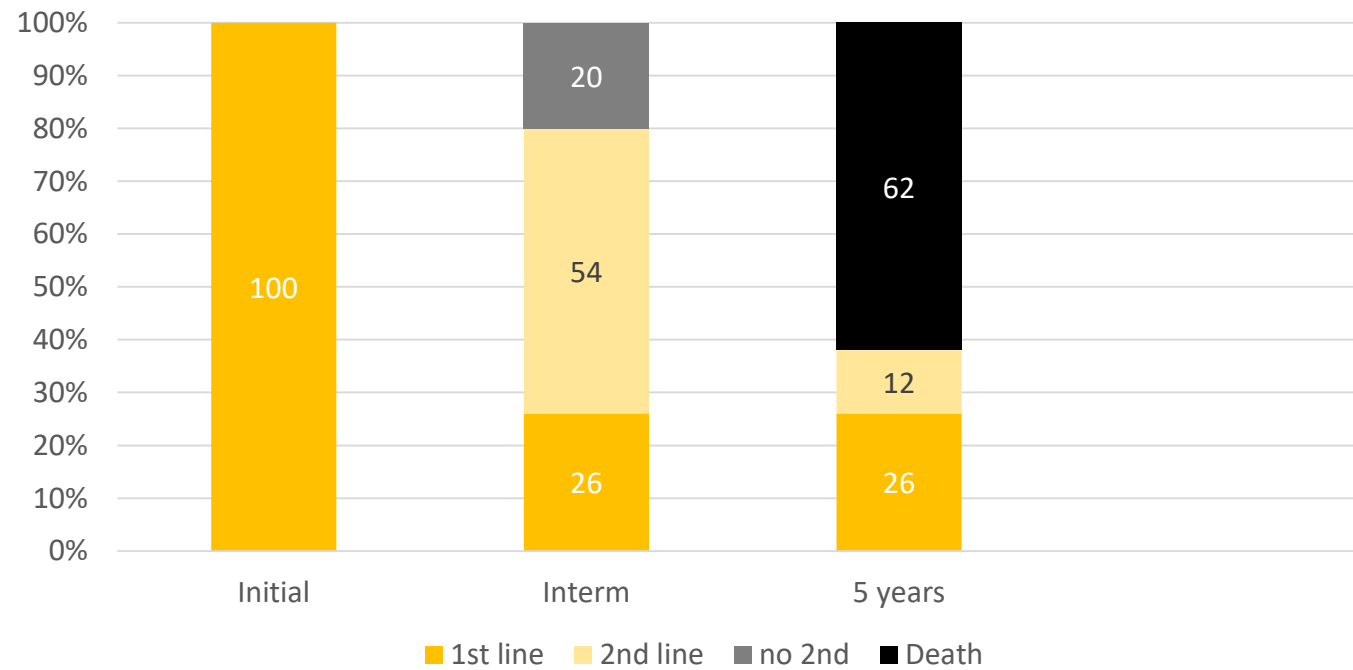


Robert, N Engl J Med 2019  
Robert, ESMO 2016

# Dabrafenib + Trametinib

## ENSAYOS COMBI-d + COMBI-v

Dabrafenib + Trametinib análisis conjunto



Robert, Lancet Oncol 2019

# Nivolumab +/- Ipilimumab

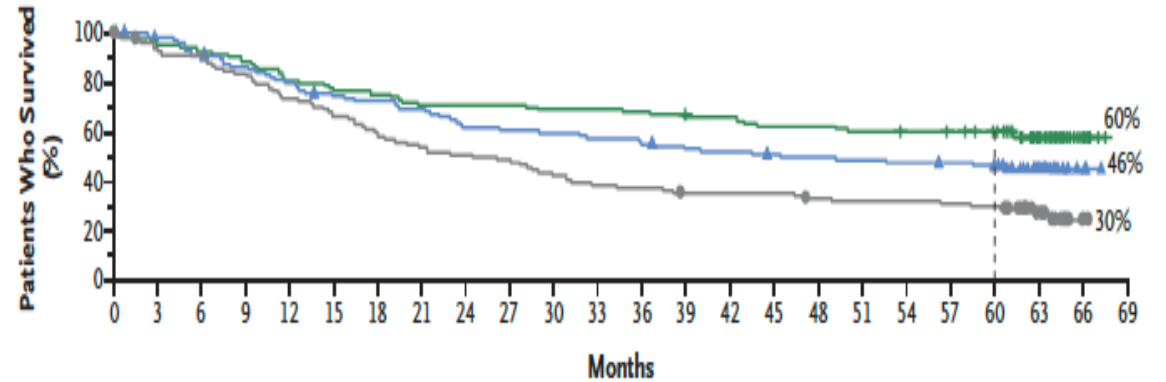
## Resultados en población BRAF+

	Nivo + Ipi	Nivo
Respuesta	67%	37%
Sup. 5 años*	60%	46%
Mediana**	N.A. (>60)	45 meses
Tox ≥G3	59%	21%
Suspensión	42%	12%

\* Globalmente, 52% y 44%, respect.

\*\* Globalmente, mediana N.A. y 36 meses, respect.

A Overall Survival among Patients with BRAF Mutations



### No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	103	99	96	91	83	80	77	74	73	71	71	70	69	67	63	63	61	60	59	57	37	7	0	
Nivolumab	98	93	86	81	75	69	67	64	57	56	55	53	52	48	47	45	44	43	42	41	40	27	4	0
Ipilimumab	100	91	88	81	71	64	58	53	49	47	41	37	36	33	33	33	30	29	29	28	27	13	2	0

Wolchok, ASCO 2016  
 Wolchok, N Engl J Med 2017  
 Larkin, N Engl J Med 2019

# Pembrolizumab

1º LÍNEA, BRAF+ aceptado solo si LDH normal

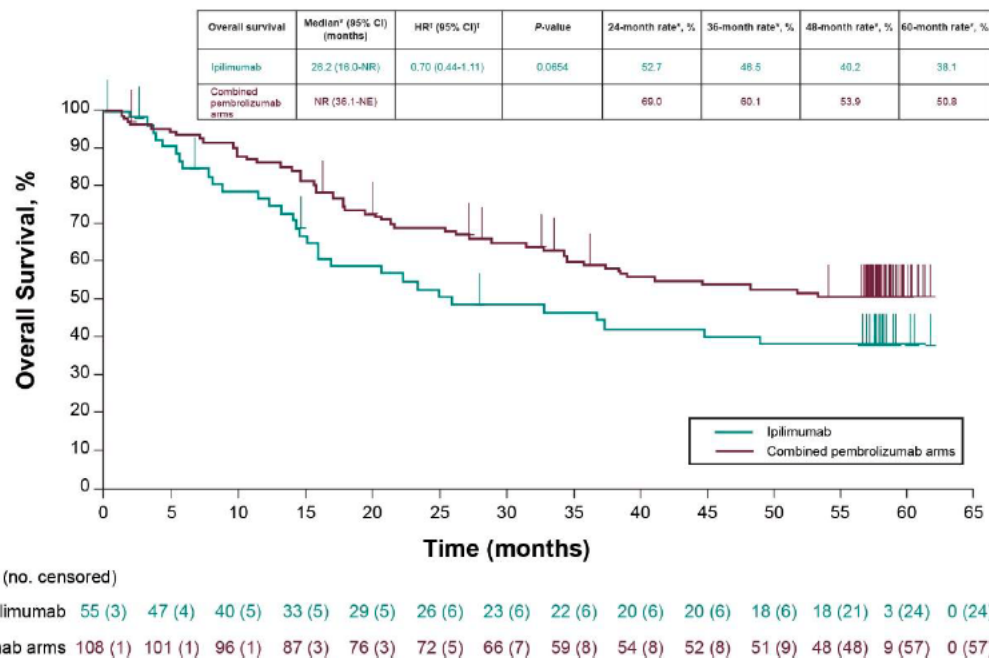
Tasa resp: 47%

SG 5 años: 51%\*  
Mediana : N.A. (>60)\*\*

Toxicidad ≥G3: 17%  
Suspensión: 10%

\* Globalmente, 43%

\*\* Globalmente, mediana 39 meses



Robert, Lancet Oncol 2019

# Importancia de la 2ª línea

	Dabrafenib + Trametinib COMBI-d
Cuántos progresan	78%
<b>Reciben 2ªL</b>	<b>48%</b>
iBRAF +/- iMEK	21%
Ipilimumab	41%
Anti-PD1	20%
	Long Ann Oncol 2017

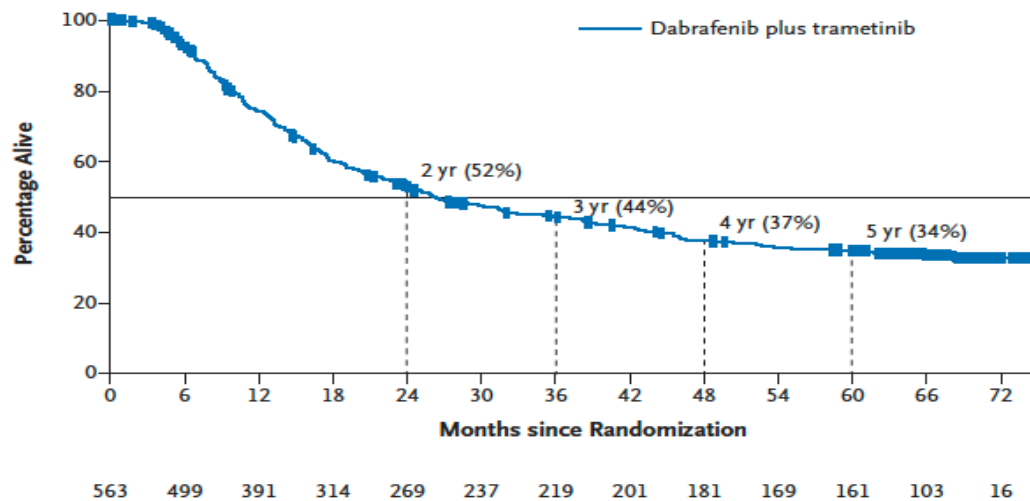


# Importancia de la 2ª línea

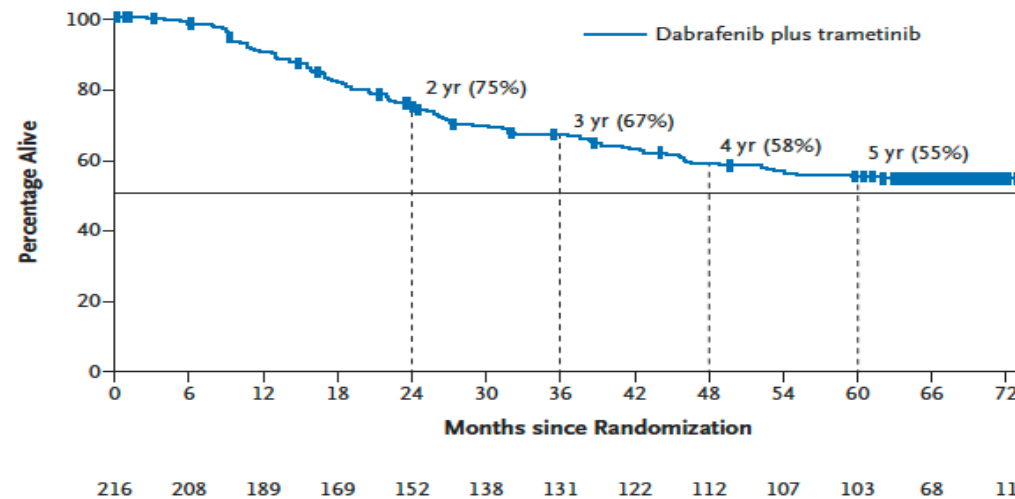
	Nivolumab CheckMate 067	Nivolumab + Ipilimumab CheckMate 067
Cuántos progresan	78%	62%
<b>Reciben 2ªL</b>	<b>59%</b>	<b>46%</b>
iBRAF +/- iMEK	76%	66%
Ipilimumab	29%*	7%*
Anti-PD1	16%*	12%*
	Larkin N Engl J Med 2019	

# Importancia de seleccionar pacientes

## COMBINACIÓN ENSAYOS



Grupo global

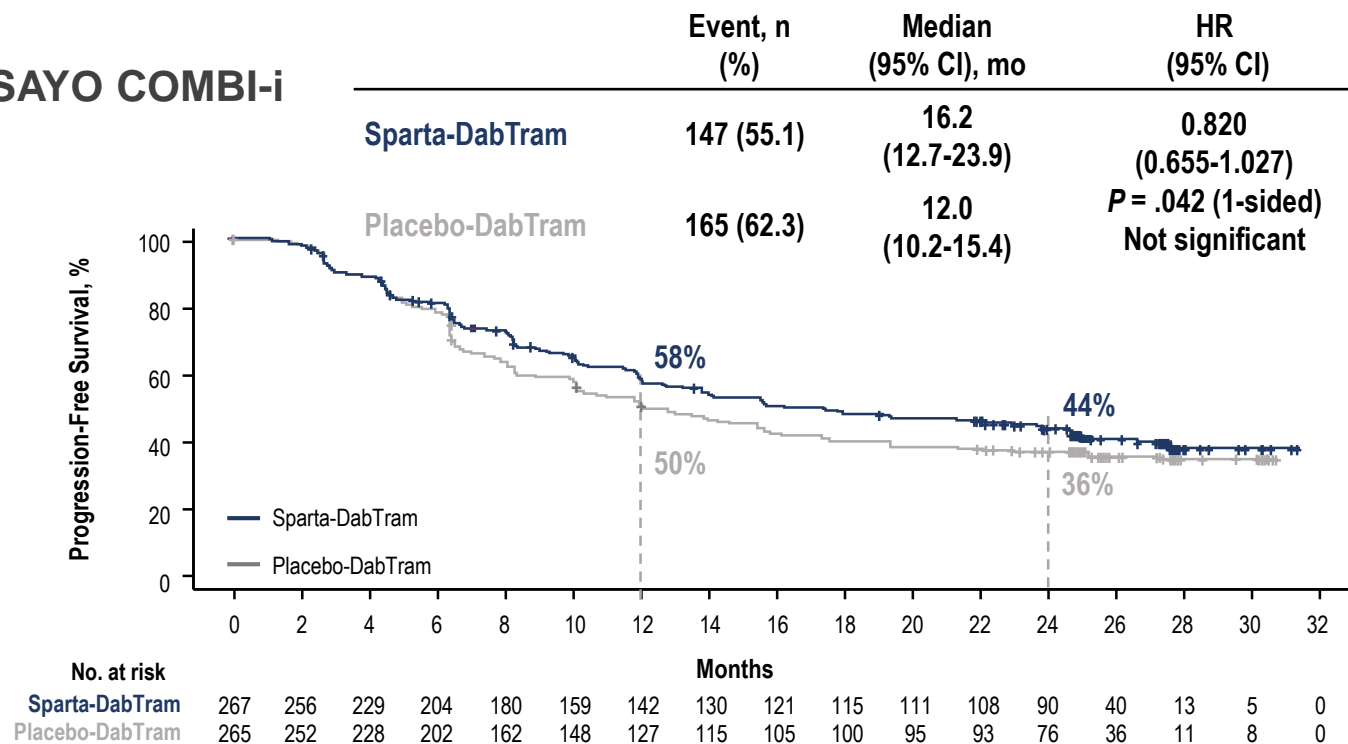


LDH normal + 1-2 localizaciones

Robert, N Engl J Med 2019

# Importancia de seleccionar pacientes

## ENSAYO COMBI-i



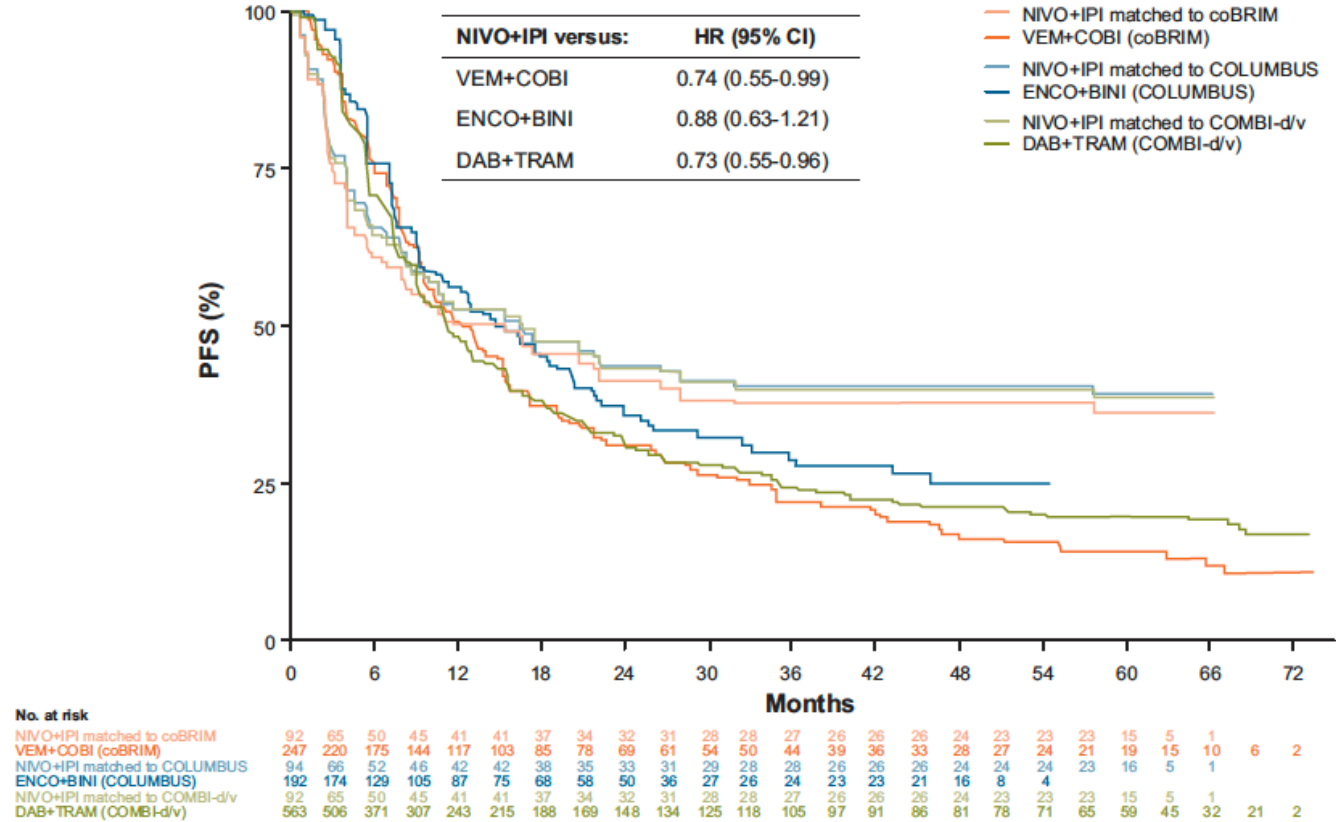
	D-T + Sparta	D-T + placebo
Tasa resp.	68%	64%
Mediana dur. resp.	NA meses	21 meses

Nathan, ESMO 2020, LBA43

# ¿Cómo salir de dudas?

- Análisis retrospectivos
- Estudios de cohortes: GEM 1801 (Márquez et al, ASCO 2020)
- Registros: registro europeo

# Análisis retrospectivo datos emparejados



Tarhini, ESMO Open 2021

# Conclusiones

- Se puede conseguir larga supervivencia tanto con terapia dirigida como con inmunoterapia
- Resultados no comparables por
  - 2ª líneas
  - Selección pacientes