



Importancia de respuestas rápidas en pacientes de buen pronóstico

Javier Medina Martínez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

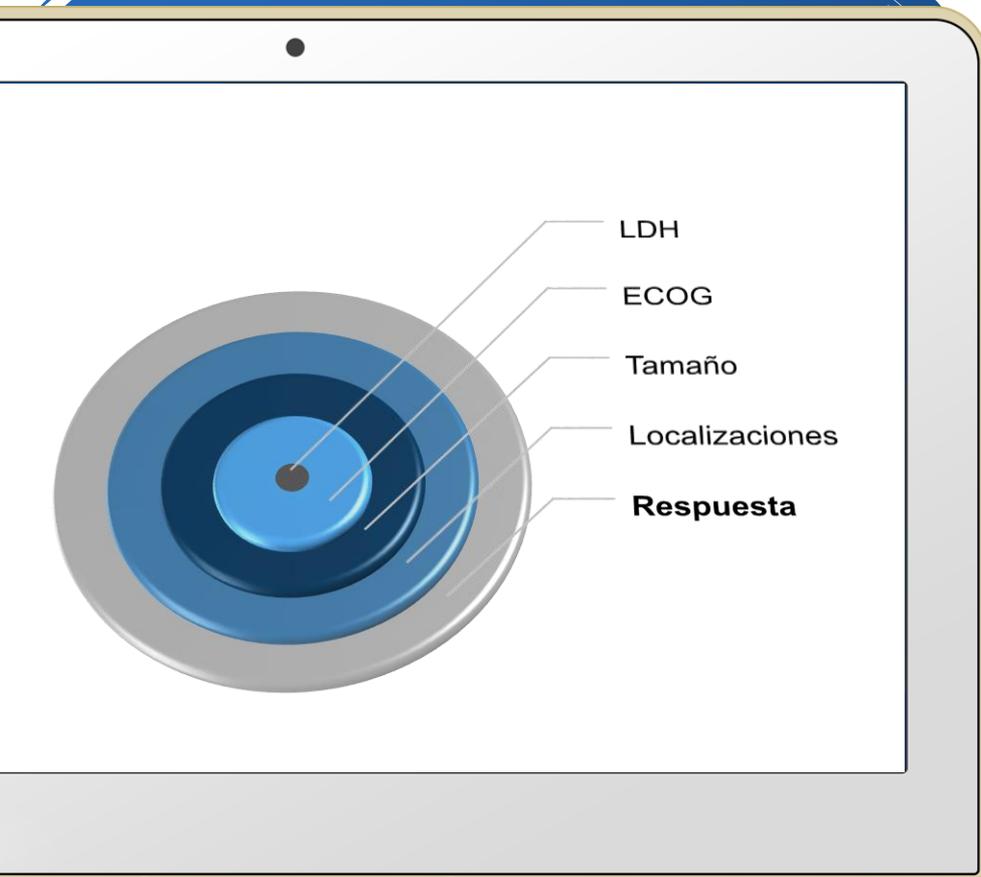
ES2305222815

iBRAE + iMEK para melanoma con mutación BRAF

	Dabrafenib 150 mg BID + Trametinib 2 mg QD ^[1]
N	563
ORR, %	68
RC	19
RP	49
EE	23
EP	6
DCR, %	91
Mediana SLP (m)	11.1
Mediana SG (m)	25.9

Dabrafenib + trametinib
Vemurafenib + cobimetinib
Encorafenib + binimetinib

Comparaciones limitadas por las diferencias de estudios, ej.% con LDH > ULN



LDH

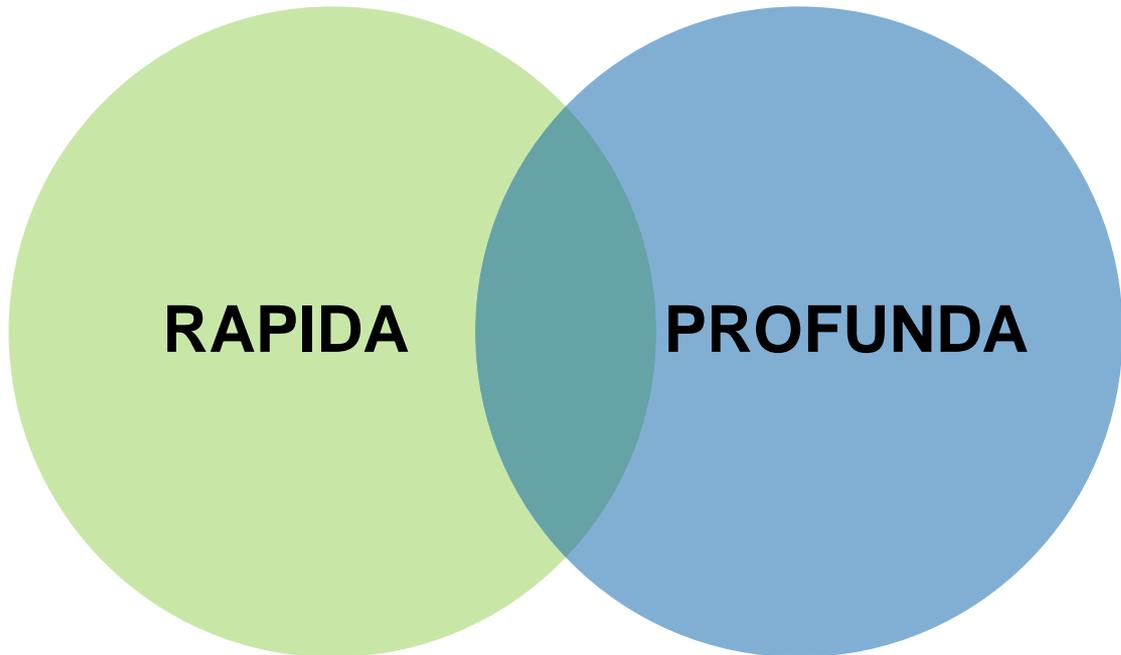
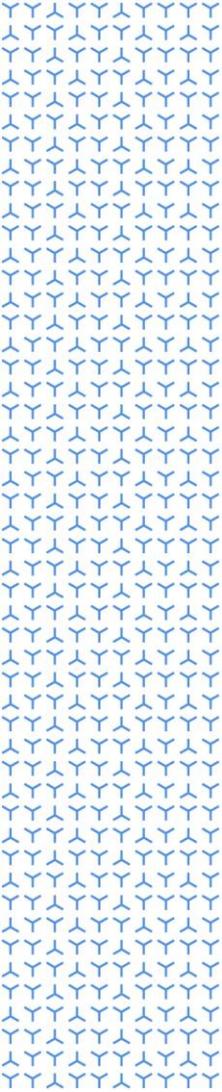
ECOG

Tamaño

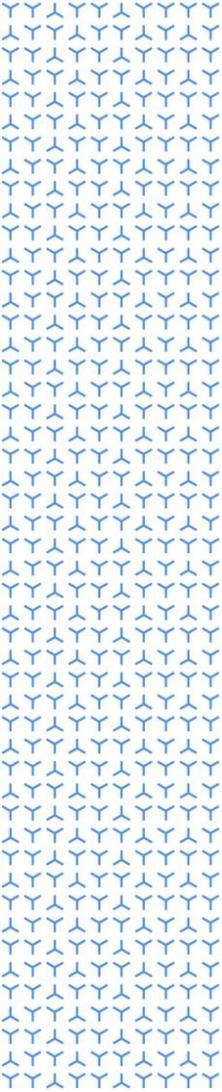
Localizaciones

Respuesta

FACTORES PRONÓSTICOS

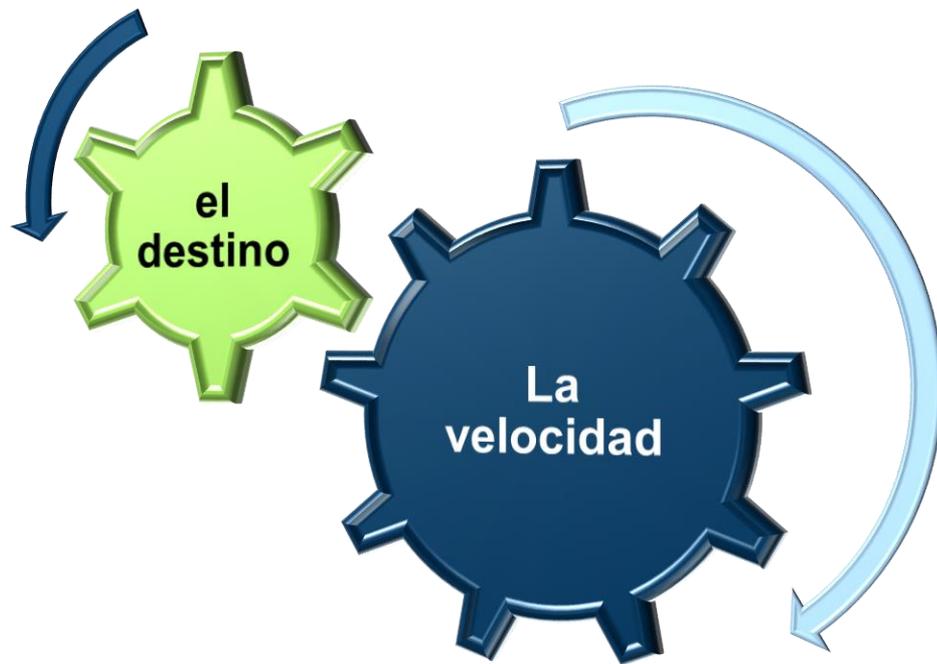
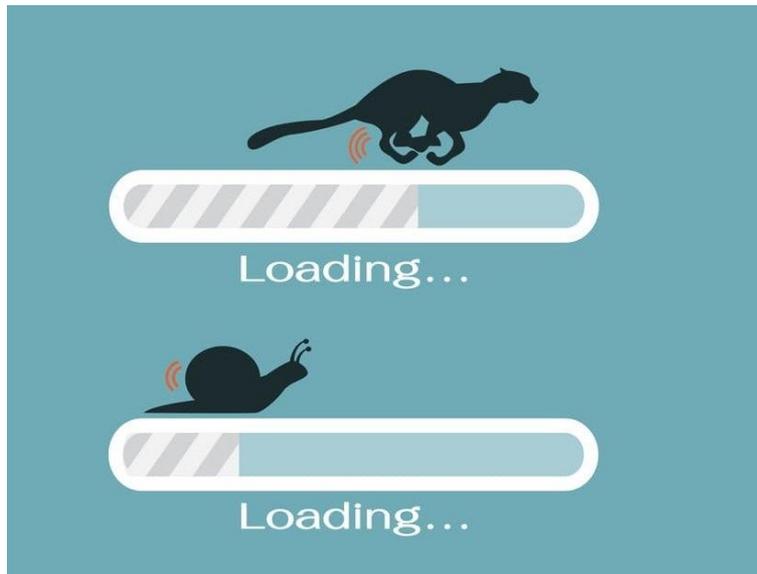


RESPUESTA



Rapidez de respuesta

¿ Qué es más importante?



Normalmente la dirección es mas importante que la velocidad





Año 2011

Continente y contenido



Escenarios clave para iBRAF+MEK:

respuesta rápida



Dosis altas de esteroides por metástasis cerebral o enfermedad leptomenígea

- Alteración de la eficacia de la inmunoterapia
- Papel a la respuesta de la inmunoterapia



Alta carga tumoral pulmonar



Compresión inminente de la médula espinal



Enfermedad muy sintomática

- Enfermedad hepática obstructiva
- Enfermedad ósea dolorosa

BRAFi + MEKi: metástasis cerebrales

Fase II

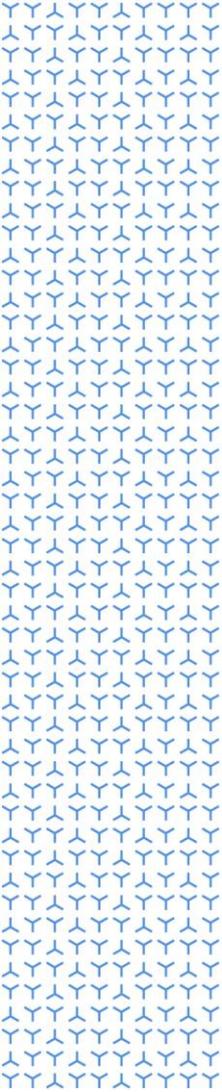
COMBI-MB

Cohorte A:
BRAfV600E
sin tto.
anterior del
SNC
(n = 76)

ORR
intracraneal
58%
incluso con
esteroides

DOR :
6,5 meses

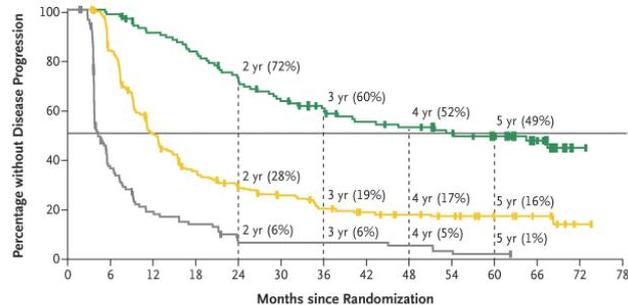
SLP:
5,6 meses



Profundidad de respuesta

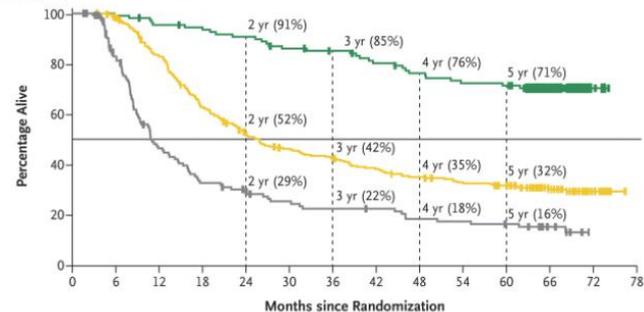
Profundidad de respuesta

A Progression-free Survival, According to Best Response



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Complete response	109	107	96	88	75	65	57	50	47	42	37	20	1	0
Partial response	274	224	129	87	68	56	43	36	30	27	21	11	1	0
Stable disease	130	38	18	13	5	5	5	5	4	2	1	0	0	0

B Overall Survival, According to Best Response



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Complete response	109	108	103	101	97	91	88	82	77	73	72	48	4	0
Partial response	274	266	220	165	134	116	106	95	85	78	73	46	11	0
Stable disease	130	99	54	38	32	26	23	22	18	17	15	8	0	0

A mayor respuesta mejores datos de supervivencia

Profundidad de respuesta

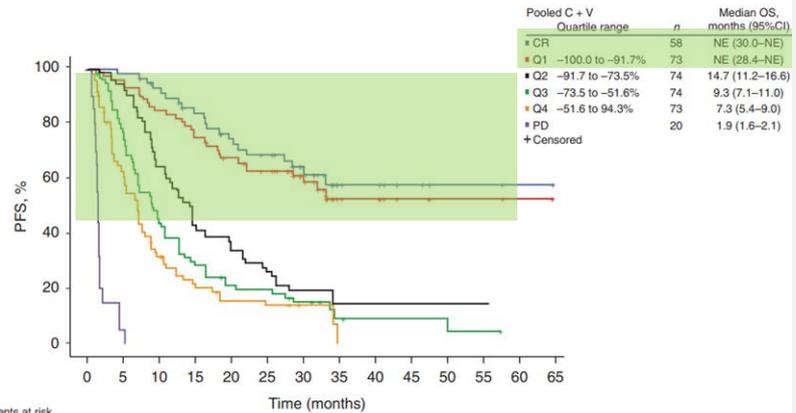
A mayor respuesta mejores datos de supervivencia

•McCoach CE, et al. *Ann Oncol.* 2017;28:2707-2714

	Patients With CR ^a (n = 109)	Patients Without CR (n = 454)
Age, median (range), years	57 (26-80)	55 (18-91)
Male, n (%)	50 (46)	269 (59)
Stage IV M1c, n (%)	42 (39)	318 (70)
ECOG PS, n (%)		
0	94 (86)	309 (68)
≥ 1	14 (13)	141 (31)
Missing	1 (<1)	4 (<1)
LDH level, n (%)		
Normal	98 (90)	267 (59)
> ULN	11 (10)	183 (40)
Missing	0	4 (<1)
≥ 3 Disease sites, n (%)	17 (16)	258 (57)
Sum of lesion diameters, median, mm	34.0	69.0

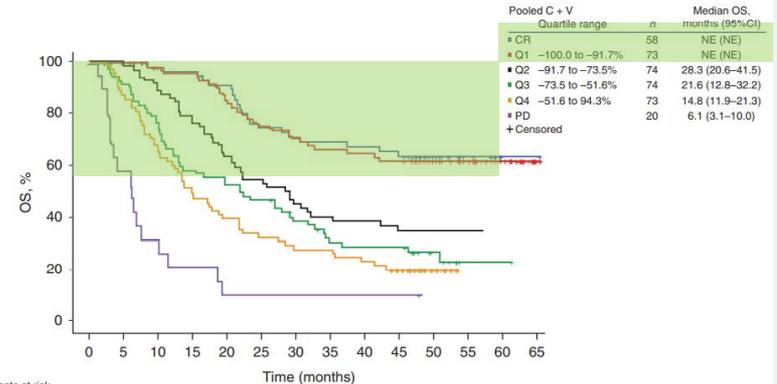
	Patients With CR	Patients With PR
COMBI-d		
Patients, n	39	107
Median DOR (95% CI), mo	NR (34.5-NR)	9.2 (7.2-10.5)
COMBI-v		
Patients, n	70	167
Median DOR (95% CI), mo	49.7 (27.6-NR)	10.8 (8.5-11.3)

Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM



No. of patients at risk

Complete response	58	57	52	45	38	34	23	9	8	5	2	2	1
Q1	73	70	61	52	44	40	27	9	8	4	2	2	1
Q2	74	70	47	30	24	16	8	3	2	2	1	1	
Q3	74	58	34	21	14	13	8	3	2	2	1	1	
Q4	73	44	22	15	10	9	5						
Progressive disease	20	1											



No. of patients at risk

Complete response	58	58	56	55	50	41	38	38	36	33	14	5	1
Q1	73	72	68	67	57	51	47	45	43	40	17	5	1
Q2	74	74	66	54	43	34	28	23	22	19	8	2	
Q3	74	66	54	41	37	31	24	18	17	16	6	1	
Q4	73	59	44	33	27	22	19	17	15	13	3		
Progressive disease	20	11	5	4	2	2	2	2	2	2	2		

Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM



La **mayor profundidad** de respuesta se asoció significativamente con una **SLP y una SG más prolongadas**

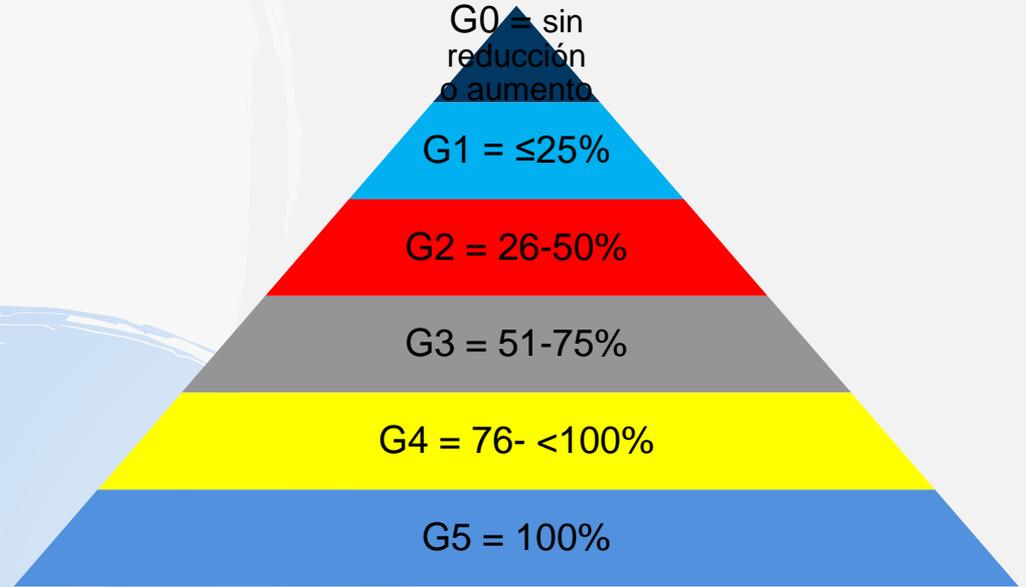


Mayor profundidad de respuesta en C+V vs V independientemente de otros factores pronósticos, incluidas las firmas genéticas

FDA analysis of depth of response (DpR) and survival across 10 randomized controlled trials in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma by therapy type

Se agruparon y evaluaron diez ensayos controlados aleatorios de pacientes con melanoma no tratados previamente por tipo de terapia

La DpR se agrupó según la reducción máxima del tumor



FDA analysis of depth of response (DpR) and survival across 10 randomized controlled trials in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma by therapy type

HR para SG por grupo de DpR y tipo de terapia

	TKI n (%); HR (95% CI)	Chemotherapy n (%); HR (95% CI)
G1 vs. G0	299 (13%); 0.41 (0.32, 0.53)	78 (16%); 0.61 (0.37, 0.99)
G2 vs. G0	569 (25%); 0.26 (0.20, 0.33)	59 (12%); 0.33 (0.17, 0.65)
G3 vs. G0	644 (28%); 0.15 (0.11, 0.21)	25 (5%); 0.21 (0.07, 0.65)
G4 vs. G0	294 (13%); 0.10 (0.06, 0.16)	12 (2%); not evaluable
G5 vs. G0	286 (12%); 0.06 (0.03, 0.10)	11 (2%); not evaluable

La SG estimada a 24 m en pacientes con respuesta profunda tratados con TKI fue del 69%

FDA analysis of depth of response (DpR) and survival across 10 randomized controlled trials in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma by therapy type

HR para SG por grupo de DpR y tipo de terapia

	Immunotherapy n (%); HR (95% CI)	Chemotherapy n (%); HR (95% CI)
G1 vs. G0	166 (11%); 0.61 (0.46, 0.82)	78 (16%); 0.61 (0.37, 0.99)
G2 vs. G0	207 (14%); 0.49 (0.38, 0.64)	59 (12%); 0.33 (0.17, 0.65)
G3 vs. G0	202 (14%); 0.33 (0.26, 0.43)	25 (5%); 0.21 (0.07, 0.65)
G4 vs. G0	147 (10%); 0.22 (0.16, 0.31)	12 (2%); not evaluable
G5 vs. G0	234 (16%); 0.14 (0.09, 0.20)	11 (2%); not evaluable

La SG estimada a 24 m en pacientes con respuesta profunda tratados con inmunoterapia fue del 92%

Conclusiones

La **elección del tratamiento** siempre debe considerar el **objetivo a conseguir** en cada paciente

La respuesta y la supervivencia no siempre van de la mano

Cuando necesitemos una **respuesta rápida** el tratamiento antiana es básico

Cuando necesitemos una **respuesta rápida y profunda** el tratamiento antiana es casi obligado

Y si no necesitamos este tipo de respuesta el tratamiento antiana es una **alternativa eficaz**

MUCHAS GRACIAS

