

Tafinlar® + **Mekinist**®
(dabrafenib) (trametinib)



EN BRAF+
LA MUTACION
MARCA EL RUMBO

**Ofrece más de
3 años de vida con
Tafinlar® + Mekinist®**

6 años desde la resolución de financiación
de Tafinlar® + Mekinist® en España.

ES2208187634

▶ Introducción y métodos

Tafinlar® + Mekinist®* ofrece **más de 3 años de SG** a los pacientes con melanoma avanzado *BRAF+*^{1,2}

↗ Características del estudio COMBI-i^{1,2}



Diseño del estudio COMBI-i ▶

Características de los pacientes ▶

Estudio clínico de **fase III, randomizado y doble ciego**

Pacientes incluidos **dos grupos de estudio:**

- Tafinlar® + Mekinist® + SP[†] (n = 267)
- Tafinlar® + Mekinist®* (n = 265)

Pacientes con **melanoma BRAF V600 mutado irresecable o metastásico**

El estudio COMBI-i muestra **mejores resultados de SG con Tafinlar® + Mekinist®*** que los estudios **COMBI-v y COMBI-d**, con un tiempo más largo de seguimiento^{†,2}

[†]Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.
^{*}Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.
SP: spartalizumab; **SG:** supervivencia global.



► Diseño del estudio COMBI-i (Parte 3)*,2

Estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, con control de placebo:

Criterios de selección:

Pacientes con melanoma metastásico no resecable en estadio III o IV con **mutación BRAFV600**

- **No tratados anteriormente**
- **Sin metástasis cerebrales activas**
- **ECOG PS ≤2**

Estratificación por:

- **ECOG PS**
- **Nivel de LDH**

ALEATORIZACIÓN

Spartalizumab 400 mg Q4W
+
Dabrafenib 150 mg BID
+
Trametinib 2 mg QD

Placebo Q4W
+
Dabrafenib 150 mg BID
+
Trametinib 2 mg QD

Objetivo principal:

SLP evaluada por el investigador utilizando RECIST 1.1

Este estudio no consiguió cumplir con su objetivo principal

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

BID: dos veces al día; **ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **QD:** una vez al día; **Q4W:** cada 4 semanas;

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; **SLP:** supervivencia libre de progresión.

► Características basales de los pacientes²



Características	Tafinlar [®] + Mekinist [®] + SP [†] (n = 267)	Tafinlar [®] + Mekinist ^{®*} (n = 265)
Edad, mediana (rango), años	56 (46 - 66)	55 (47 - 65)
<65, n (%)	189 (71)	195 (74)
≥65, n (%)	78 (29)	70 (26)
Estado de rendimiento ECOG, n (%)		
0	195 (73)	196 (74)
1	67 (25)	66 (25)
2	5 (2)	3 (1)
Estadio de la enfermedad, n (%)^a		
IIIC	16 (6)	15 (6)
IV M1a	30 (11)	42 (16)
IV M1b	55 (21)	36 (14)
IV M1c	166 (62)	172 (65)
Estado de la mutación BRAF (local), n (%)^{b,c}		
V600E	236 (88)	236 (89)
V600K	26 (10)	22 (8)
V600 (otros)	5 (2)	7 (3)

*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.

^aSegún el Manual de estadificación del cáncer del Comité Estadounidense sobre el Cáncer, 7.^a edición (AJCC7). ^bPacientes (n = 17) sin resultados en el test de mutación BRAF local fueron admitidos en base al resultado del test de mutación BRAF local. ^cSi se presentaba V600E junto a otra mutación V600, incluyendo V600K, el paciente se agrupó bajo la categoría V600E. Si se presentaba V600K junto a otra mutación V600, excluyendo V600E, el paciente se agrupó bajo la categoría V600K. La categoría V600 (otros) incluye a pacientes con mutaciones V600 diferentes a V600E o V600K.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **SP:** spartalizumab.

► Características basales de los pacientes²



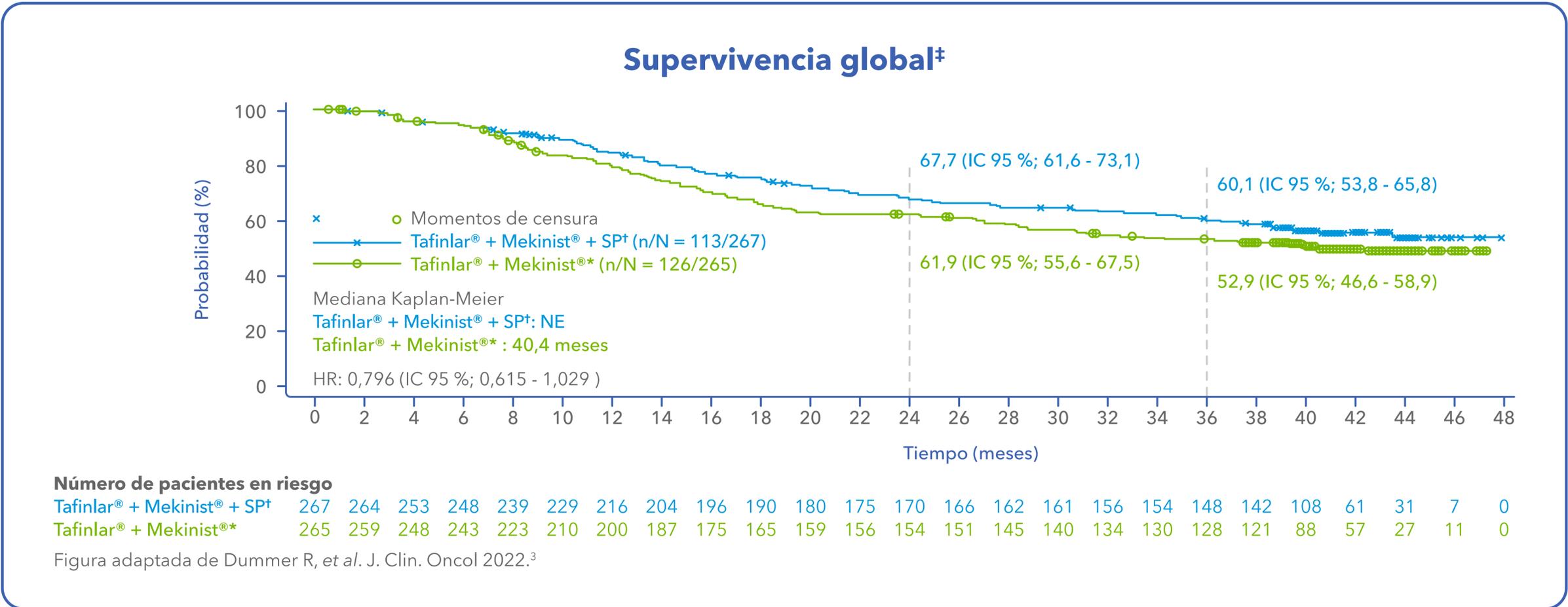
Características	Tafinlar [®] + Mekinist [®] + SP [†] (n = 267)	Tafinlar [®] + Mekinist ^{®*} (n = 265)
Estado PD-L1, n (%)		
<1 negativo	98 (37)	115 (43)
≥1 positivo	138 (52)	126 (48)
No evaluable	31 (12)	24 (9)
Niveles TMB, n (%), mut/Mb		
<1 x ULN	115 (43)	122 (46)
≥1 to < 2 x ULN	87 (33)	90 (34)
≥2 x ULN	65 (24)	53 (20)
Suma del diámetro de las lesiones al inicio del estudio (RIQ), mm	49 (29 - 88)	48 (28 - 81)
Número de órganos afectados por la enfermedad, n (%)		
<3	145 (54)	143 (54)
≥3	121 (45)	122 (46)
Desconocido	1 (<1)	0

*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.

mut/Mb: mutaciones por megabase; **PD-L1:** Programmed Death Ligand 1; **RIQ:** rango intercuartil; **SP:** spartalizumab; **TMB:** Tumour Mutational Burden; **ULN:** Upper Limit of Normal.

Resultados

40,4 meses de mediana de SG con Tafinlar® + Mekinist®*,2

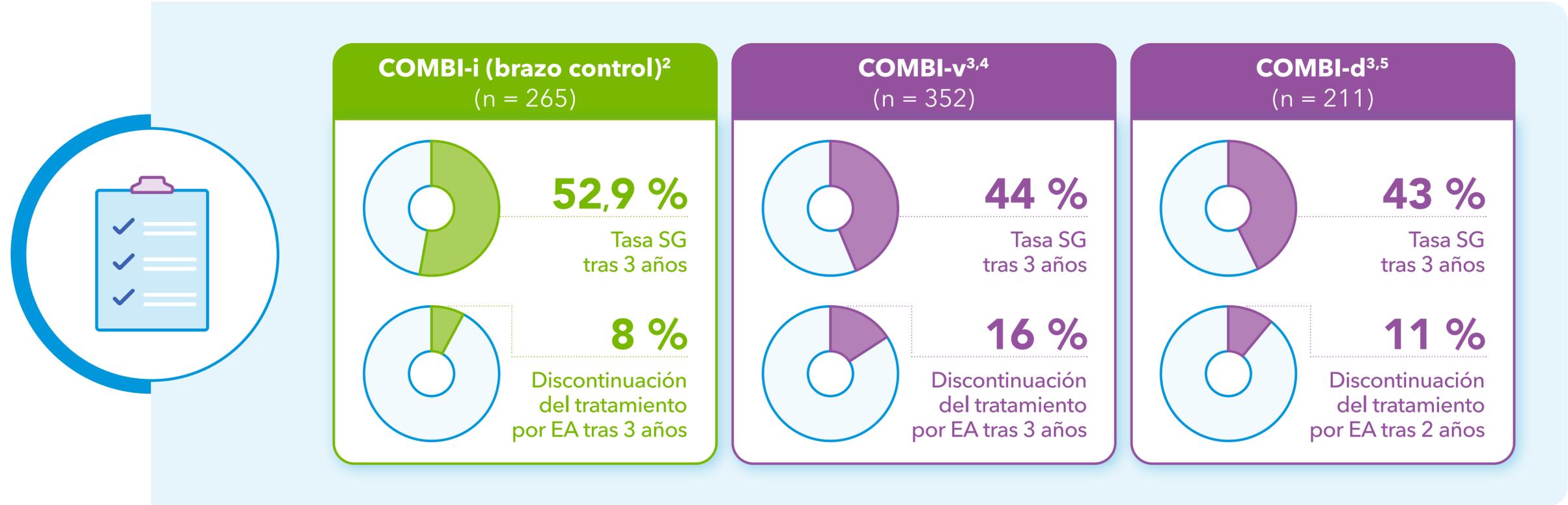


La **tasa SG a 3 años en el brazo** tratado con Tafinlar® + Mekinist®* **fue de un 52,9 %**, siendo más alta que en los estudios COMBI-v y COMBI-d^{2,3}

*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.¹
IC: intervalo de confianza; **HR:** Hazard Ratio; **NE:** no evaluable; **SP:** spartalizumab; **SG:** supervivencia global.

► Resultados

Tafinlar® + Mekinist®* mostró su **máxima tasa de SG a los 3 años** en el estudio COMBI-i^{2,3}



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®*,^{2,3}

En el estudio COMBI-i, **solo un 8 % de los pacientes** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* **discontinuaron el tratamiento debido a EA**²

*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.
EA: eventos adversos; SG: supervivencia global.

▶ Resultados

Un **mejor manejo de la pirexia** puede reducir este EA⁶

La **pirexia es el EA más común** durante el tratamiento con Tafinlar® + Mekinist®* y **puede llevar a su cese**^{2,3,7}



COMBI-i (brazo control)²
(n = 265)


45,5 % de los pacientes mostraron
pirexia (G ≥3 = 3 %)²


El manejo de la pirexia se realizó
siguiendo las indicaciones de la **actual**
Ficha Técnica (nuevo algoritmo)⁷

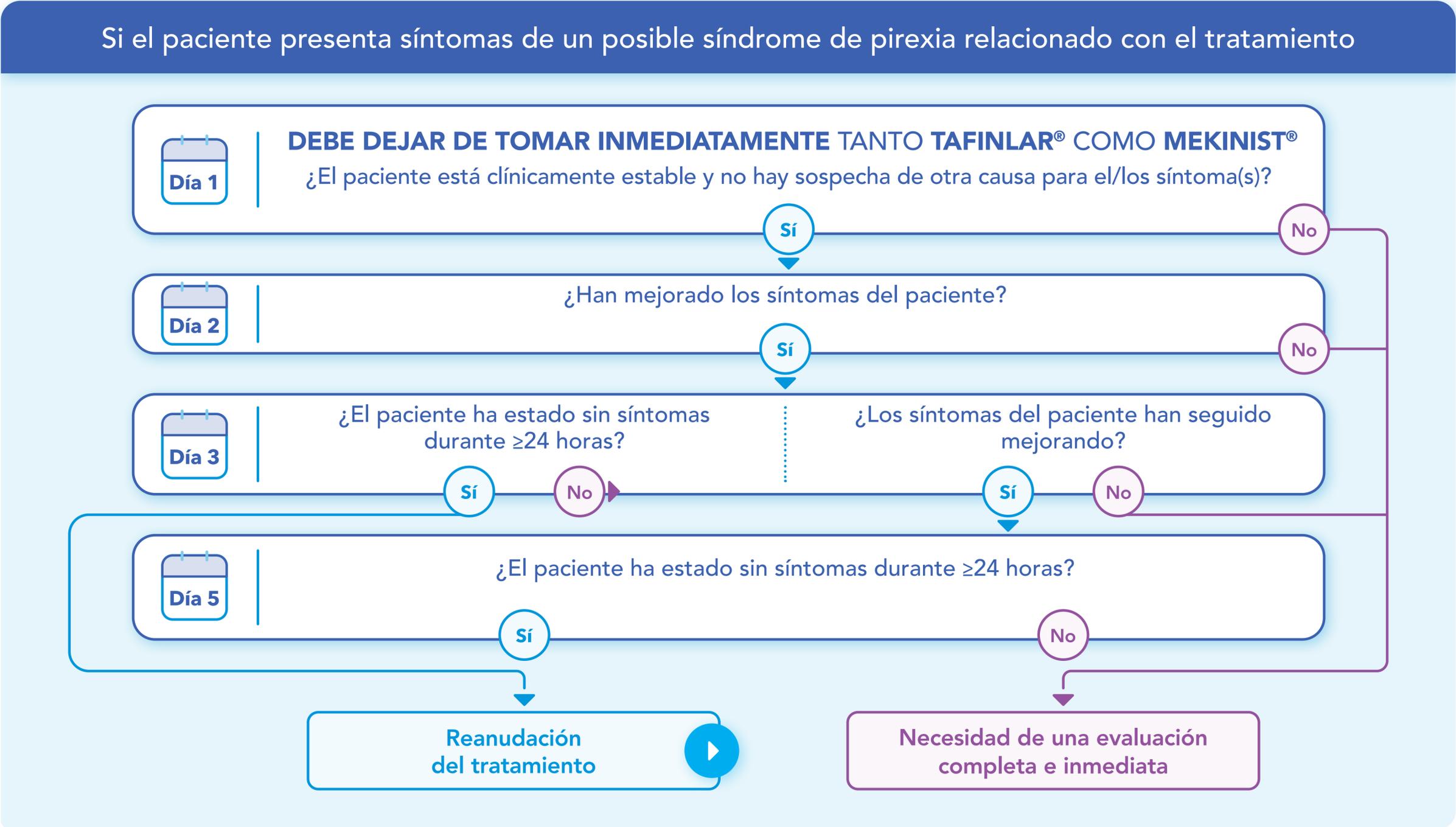
COMBI-v y COMBI-d³
(n = 559)


58 % de los pacientes mostraron
pirexia (G ≥3 = 6 %)³


El manejo de la pirexia se realizó
siguiendo las indicaciones de la **anterior**
Ficha Técnica⁷

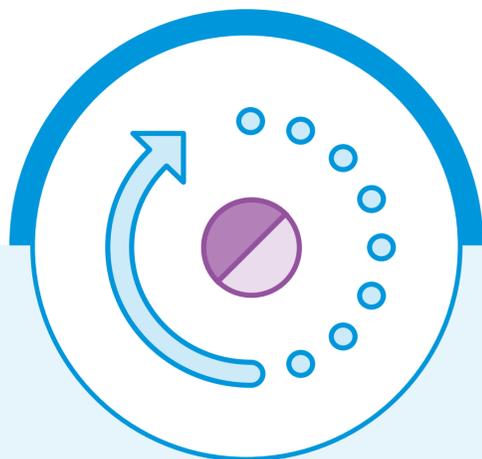
*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.
EA: eventos adversos; G: grado.

▶ Algoritmo para el manejo de la pirexia en el estudio COMBI-i7





► Reanudación del tratamiento^{6, 8-11}



Reinicie el tratamiento con la **DOSIS COMPLETA**, o a un **nivel de dosis inferior si la pirexia fuera recurrente y/o** se acompañara de **otros síntomas** como la deshidratación, hipotensión o fallo renal^{*,11,12}



RECUERDE:
la reducción de la dosis parece ser una **estrategia ineficaz para prevenir la pirexia** y también tiene el potencial de **comprometer el resultado clínico**⁸⁻¹⁰

*Se debe continuar con la misma dosis de trametinib. Consultar Ficha Técnica.

► Conclusiones

Entre los pacientes tratados con Tafinlar® + Mekinist®* en el estudio COMBI-i:²



40,4 meses, la mayor mediana descrita de SG con Tafinlar® + Mekinist®*, resultados superiores a ensayos clínicos previos^{2,3}



El **52,9 %** de los pacientes **seguían vivos a los 3 años de tratamiento con Tafinlar® + Mekinist®*,²**



En el estudio COMBI-i, **solo un 8 % de los pacientes** tratados con Tafinlar® + Mekinist®* **discontinuaron el tratamiento debido a EA²**



El **nuevo algoritmo** ofrece un enfoque simplificado del manejo de la pirexia, reduciéndose así la incidencia de **eventos graves mientras se mantiene la eficacia del tratamiento⁶**

*Tafinlar® + Mekinist® + Placebo.

EA: eventos adversos; SG: supervivencia global.

▶ Referencias

1. Dummer R, Long GV, Robert C, *et al.* Randomized Phase III Trial Evaluating Spaltalizumab Plus Dabrafenib and Trametinib for BRAF V600 -Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(13):1428-38.
2. Dummer R, Long GV, Tawbi HA, *et al.* Dabrafenib (D) and trametinib (T) plus spaltalizumab (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. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):9527-.
3. 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):626-636. 4. Atkinson V, Long GV, Menzies AM, *et al.* Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12 Suppl 7:5-12.
4. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, *et al.* Three-Year Estimate of Overall Survival in COMBI-v, a Randomized Phase 3 Study Evaluating First-Line Dabrafenib + Trametinib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K -Mutant Cutaneous Melano. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting; October 7-11, 2016; Copenhagen, DK.
5. 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.
6. Ascierto PA, Robert C, Nathan PD, *et al.* 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(15):9560.
7. Atkinson V, Long GV, Menzies AM, *et al.* Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12 Suppl 7:5-12.

▶ Referencias

8. Kakavand H, Wilmott JS, Long GV, *et al.* Targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma patients: a guide and update for pathologists. *Pathology*. 2016;48(2):194-202.
9. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, *et al.* Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(9):809-19.
10. 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.
11. Ficha Técnica Tafinlar®. Novartis Europharm Ltd.
12. Ficha Técnica Mekinist®. Novartis Europharm Ltd.

