

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



DATOS A  
**5**  
AÑOS\*

**Evidencia en  
secuenciación  
de tratamientos  
en la práctica  
de la clínica real**

EN BRAF  
LA MUTACION  
**MARCA  
EL RUMBO**

# ▶ Estudio Amaral, et al.

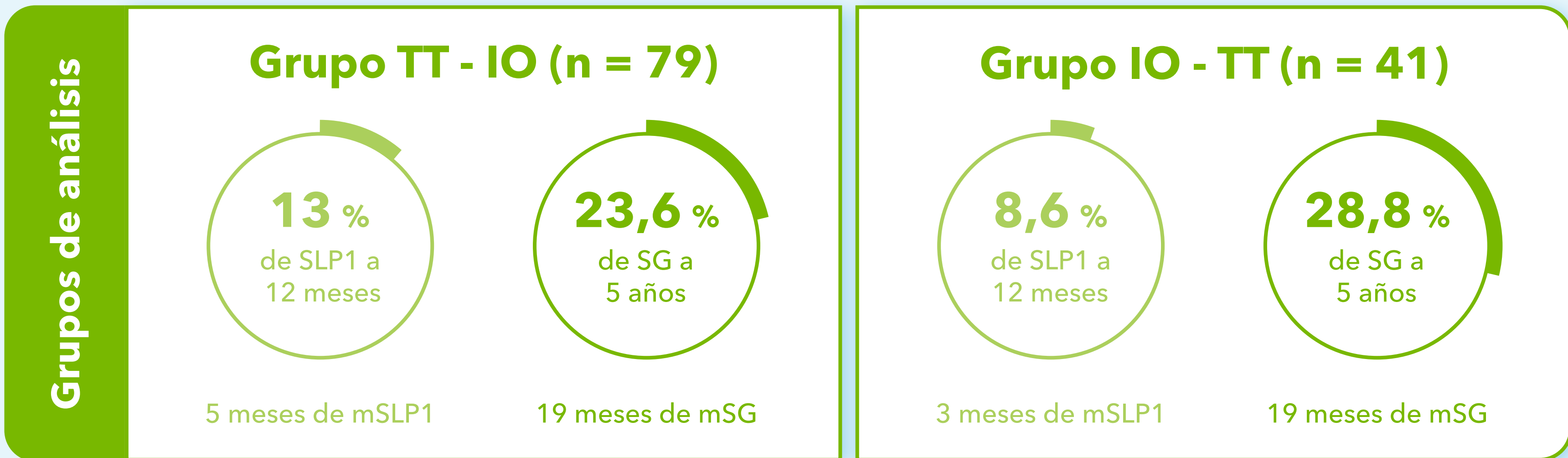
## Inmunoterapias y terapias dirigidas secuenciales en melanoma en estadio IV



Características de los pacientes ▶

Curvas de SG y SLP ▶

Estudio retrospectivo con pacientes tratados indistintamente con **TT e IO en 1L o 2L**

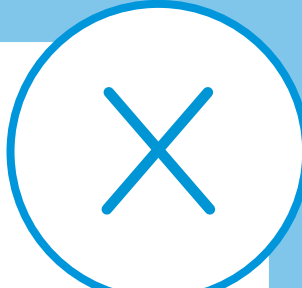


**Conclusiones**

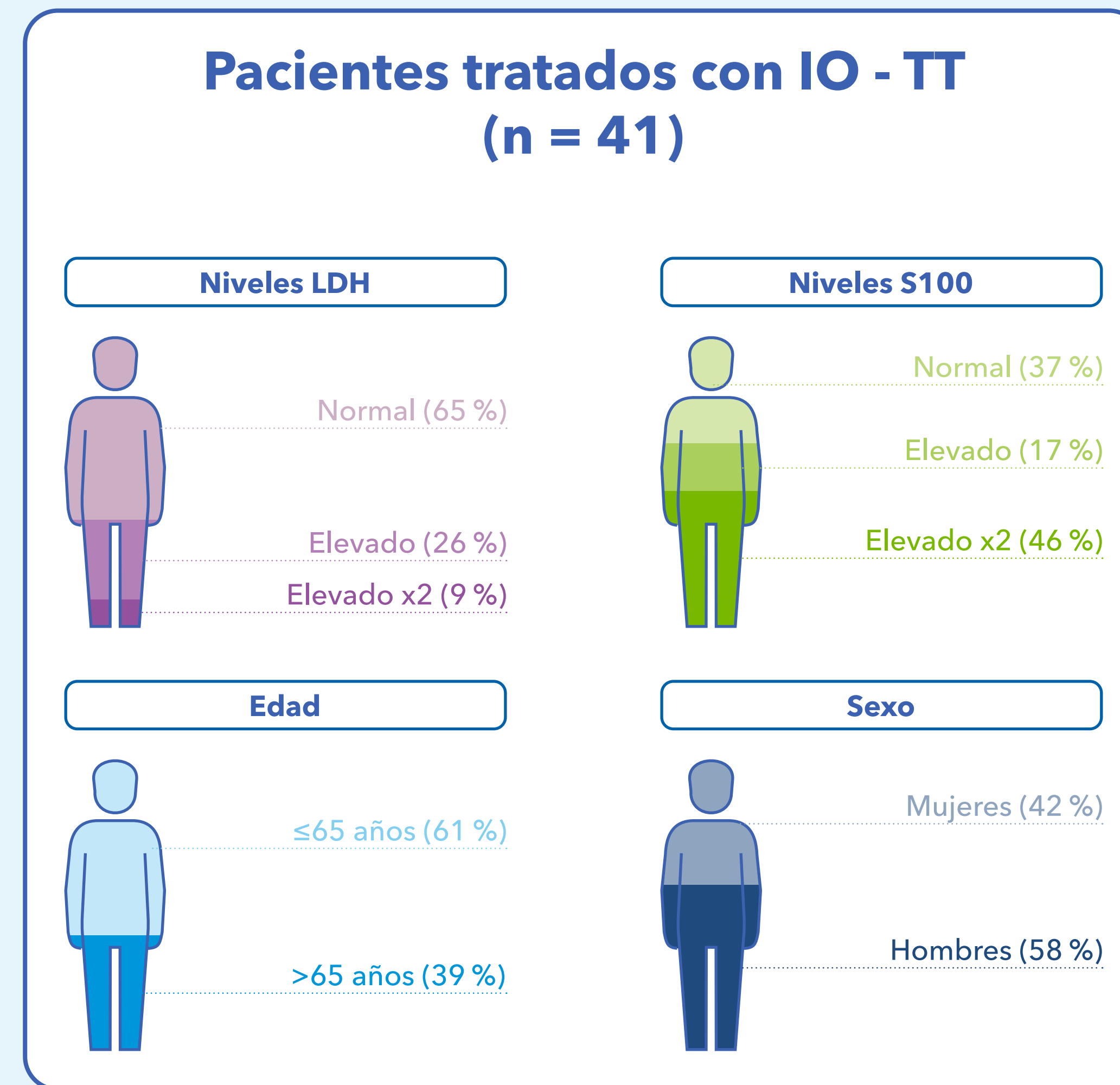
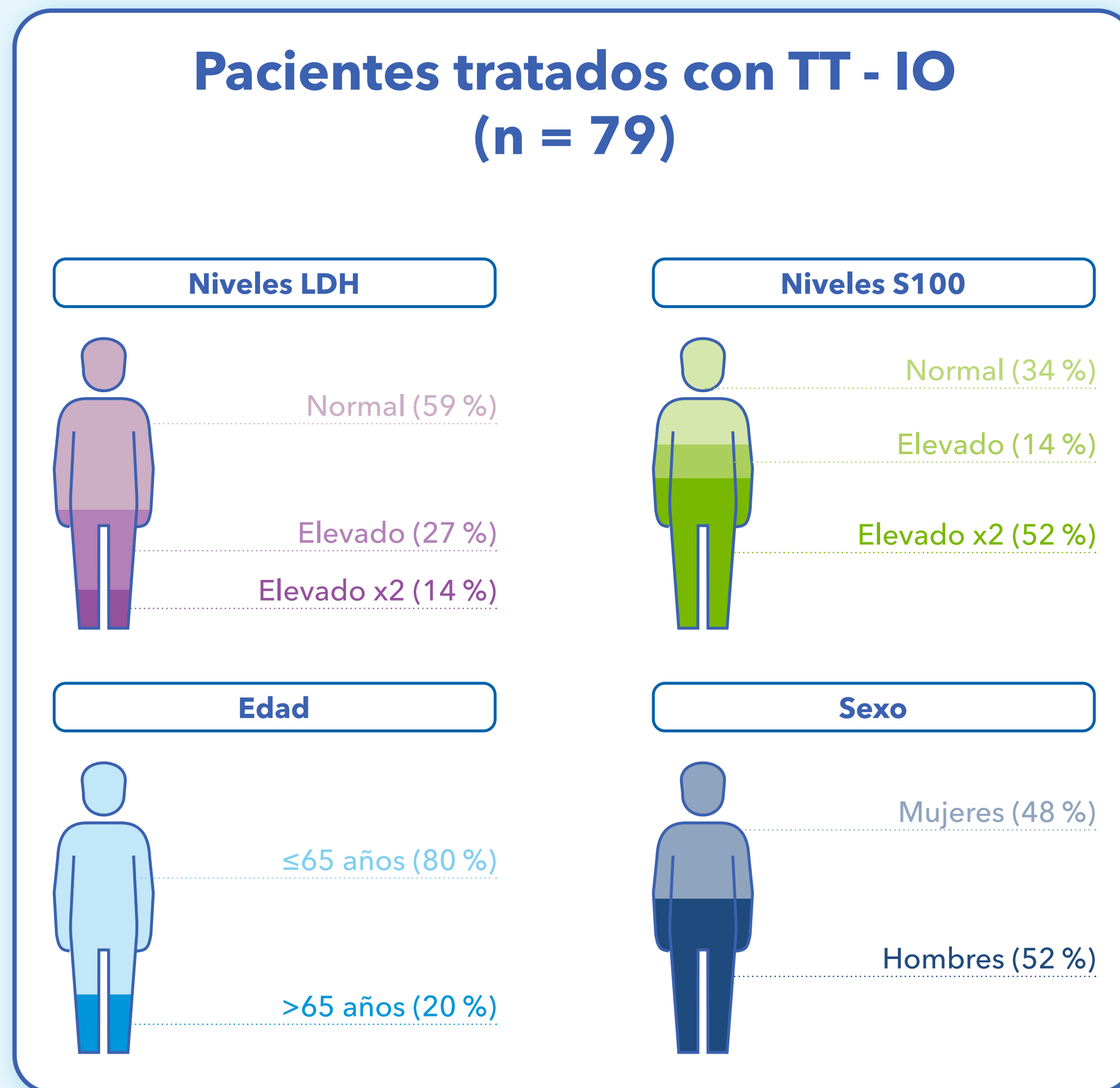
- ↗ Los pacientes tratados **inicialmente con TT** se benefician de una **mSLP significativamente mejor** ( $p < 0,01$ )
- ↗ **No hay diferencia en la SG** entre las secuencias TT - IO o IO - TT

**1L:** primera línea; **2L:** segunda línea; **IO:** inmunoterapia; **mSG:** mediana de supervivencia global; **mSLP1:** mediana de supervivencia libre de progresión en primera línea; **SG:** supervivencia global; **SLP1:** supervivencia libre de progresión en 1L; **TT:** terapia dirigida.

Amaral T, Nolinski J, Niessner H, et al. Sequential targeted and immunotherapies in stage IV melanoma. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting; September 16-21, 2021. Abstract #1044P.



## ► Características demográficas y clínicas de los pacientes **BRAF** mutado previas al estudio

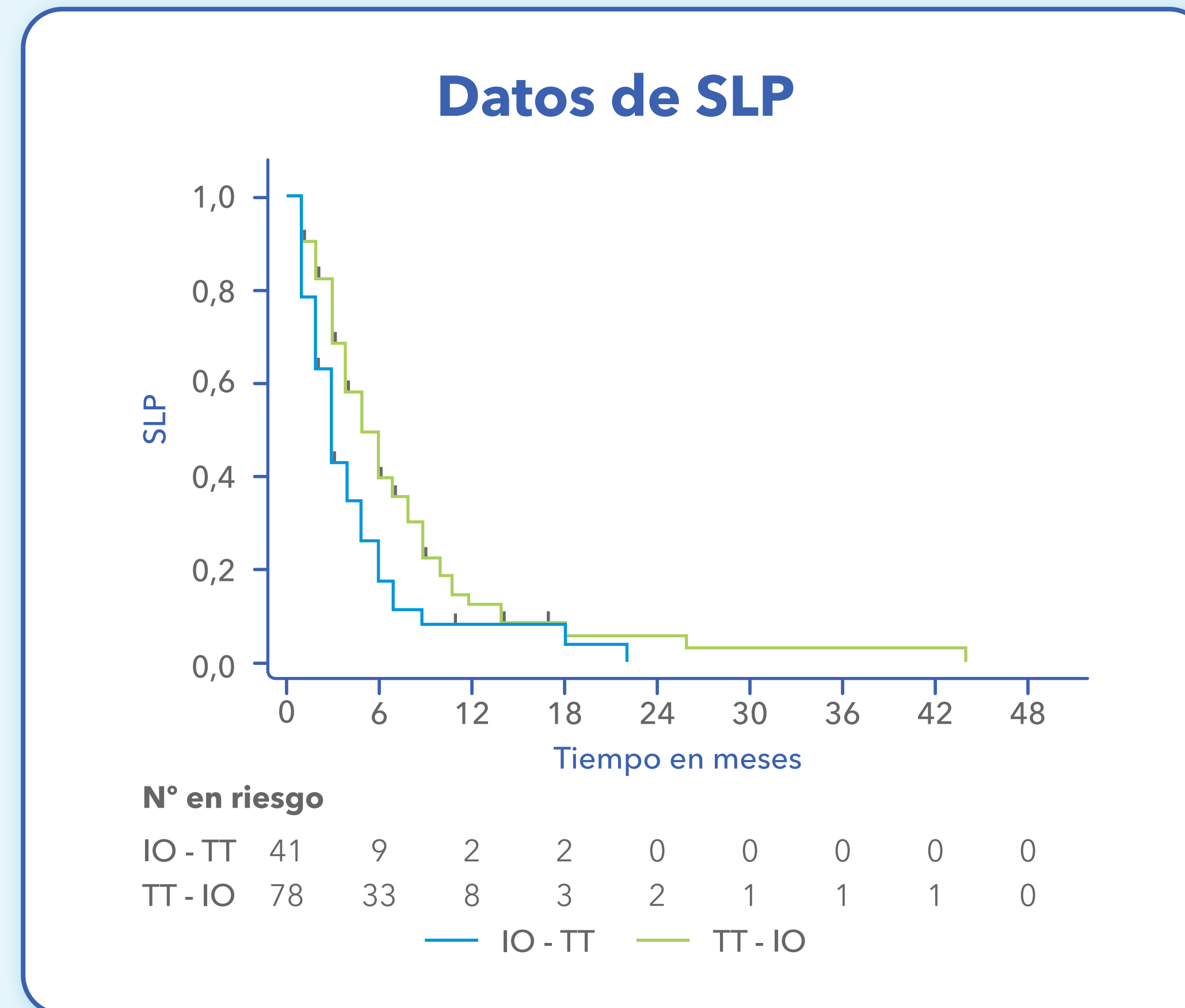
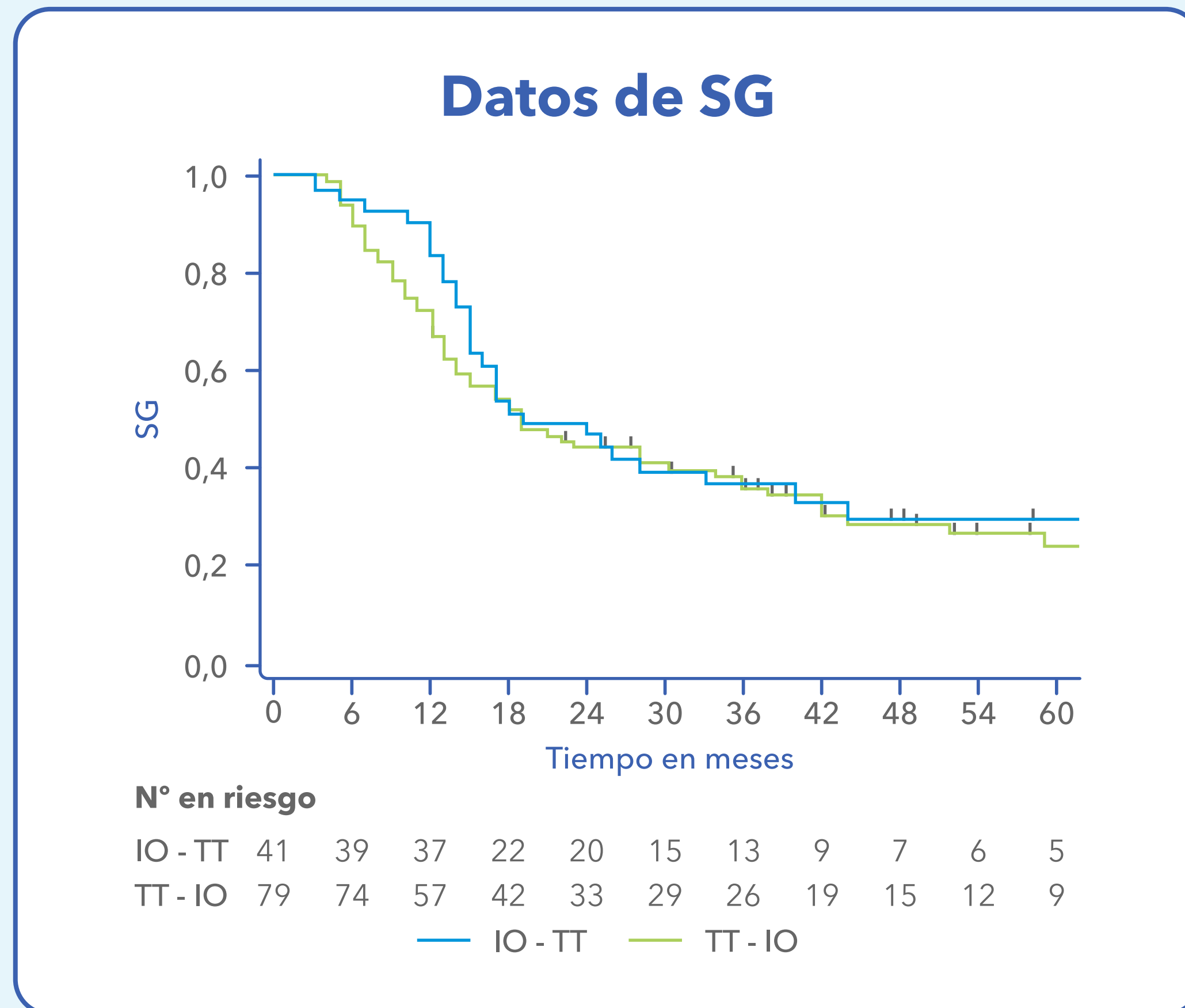


**IO:** inmunoterapia; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **TT:** terapia dirigida.

Amaral T, Nolinski J, Niessner H, et al. Sequential targeted and immunotherapies in stage IV melanoma. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting; September 16-21, 2021. Abstract #1044P.



## ► Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier



Se puede **valorar el uso de IO tras TT o viceversa** para el tratamiento de pacientes con melanoma con mutación *BRAF*, ya que **ninguna de las secuencias fue superior en términos de beneficio en la SG**

**IO:** inmunoterapia; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TT:** terapia dirigida.

Amaral T, Nolinski J, Niessner H, et al. Sequential targeted and immunotherapies in stage IV melanoma. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting; September 16-21, 2021. Abstract #1044P.

# ▶ Estudio Warner, et al. (series de estudio NOBLE)

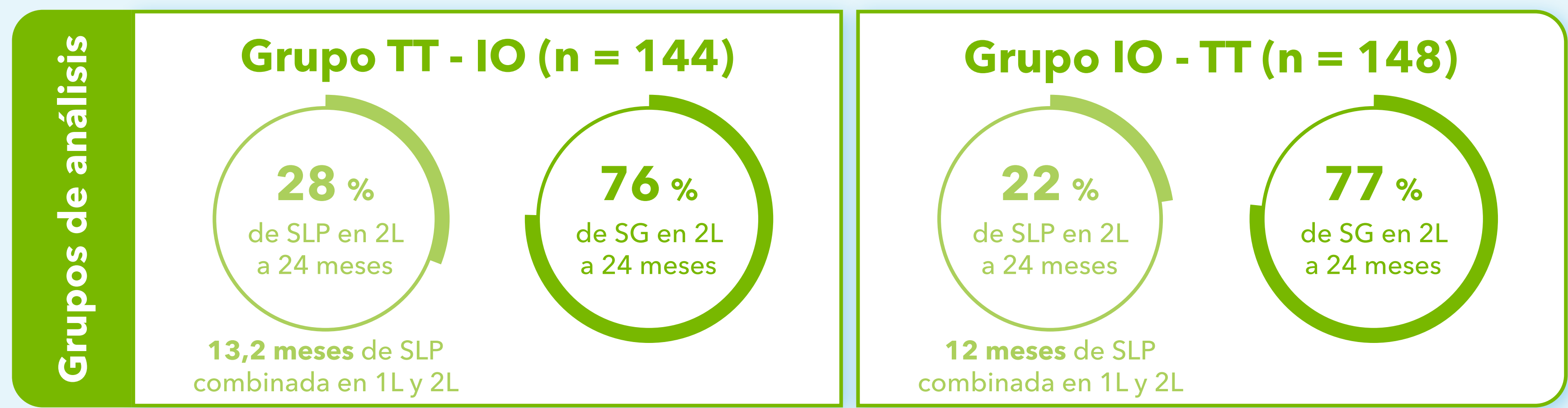
Datos de la vida real de inmunoterapia y terapia dirigida administradas secuencialmente en pacientes con melanoma metastásico *BRAF+*



Características de los pacientes ▶

Curvas de SG y SLP ▶

Estudio comparativo con pacientes tratados indistintamente con **TT e IO en 1L o 2L**



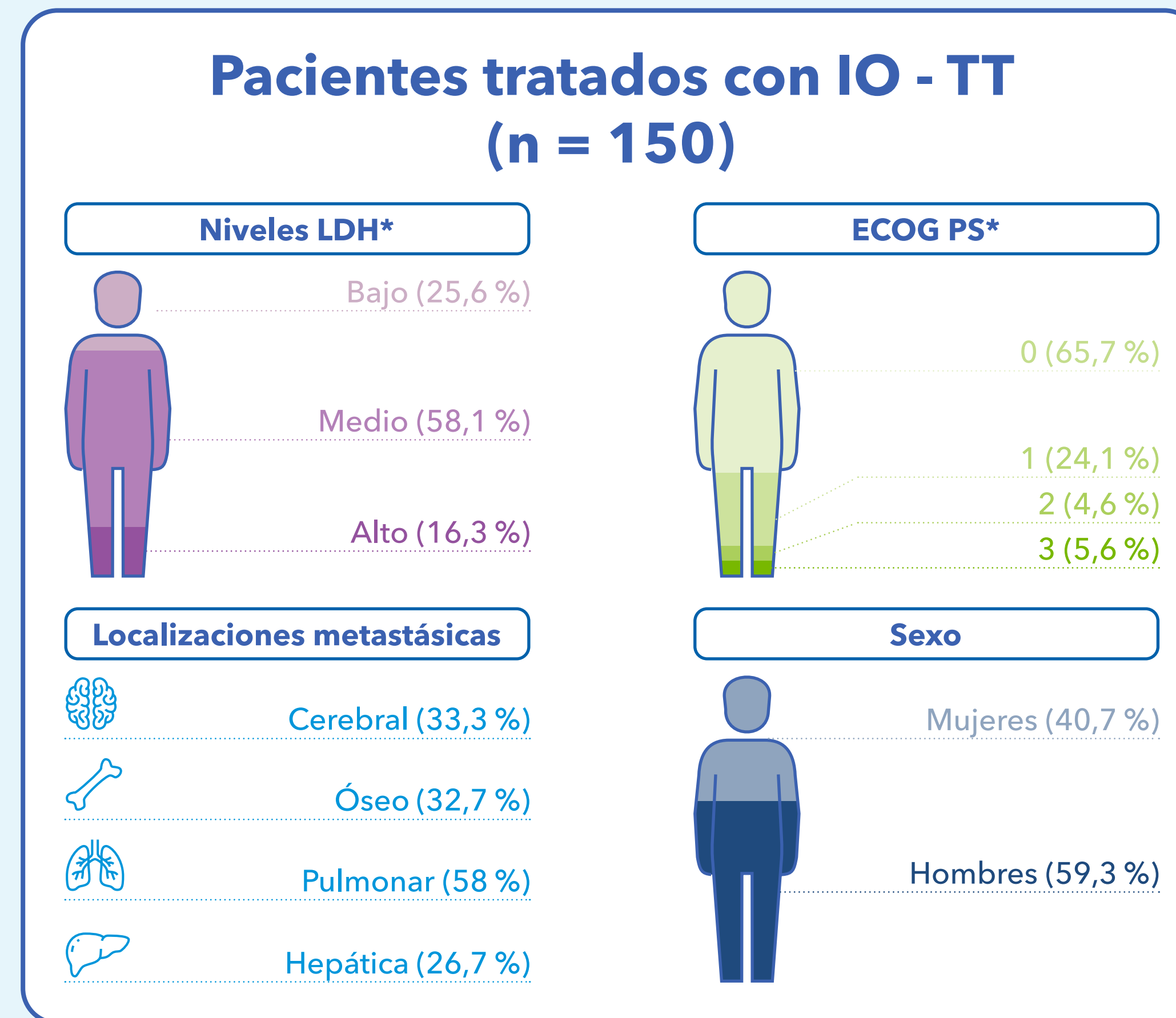
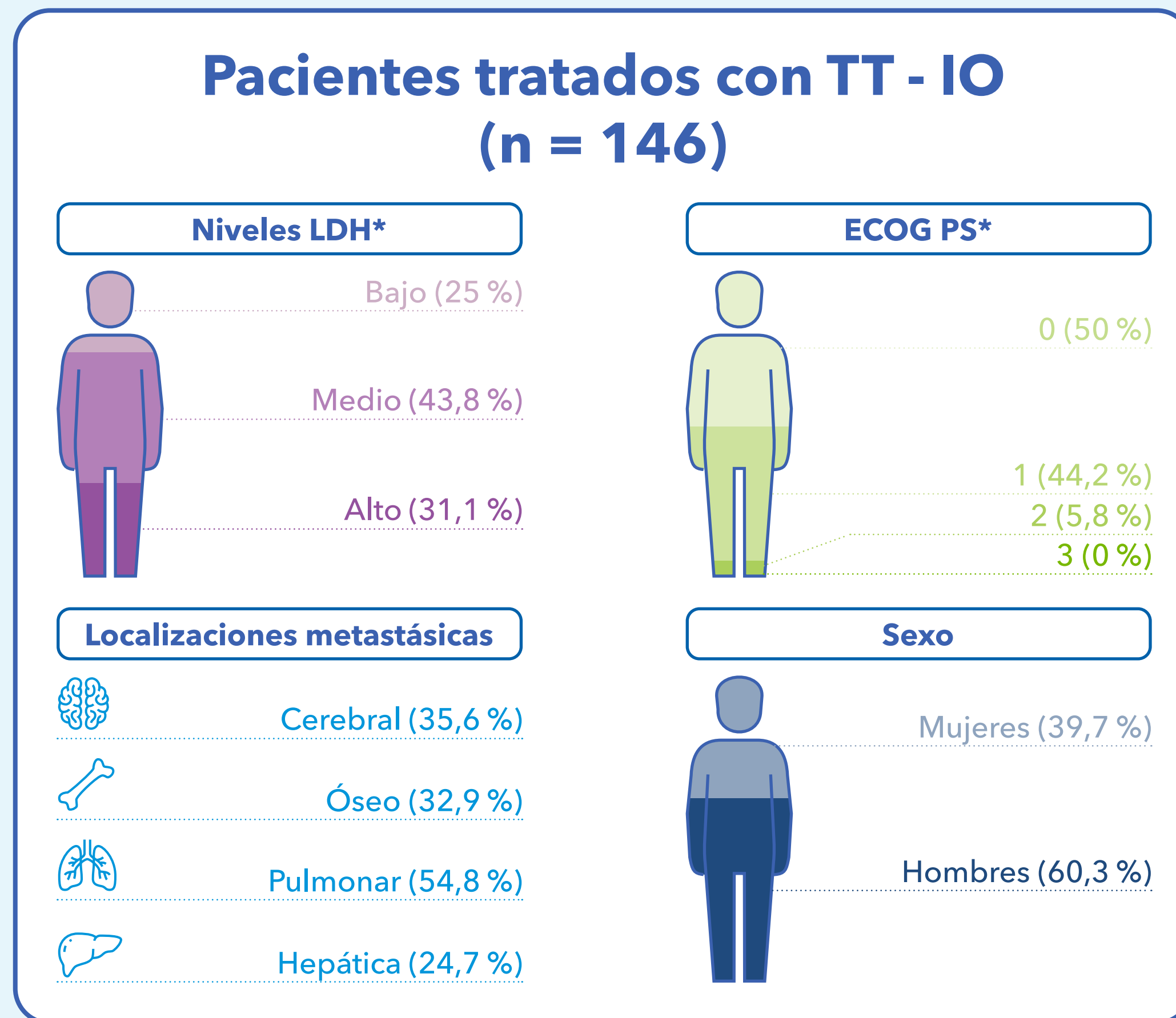
**Conclusiones**

- ↗ Los pacientes que recibieron **TT en 1L e IO en 2L**, tuvieron mayor probabilidad haber tenido **ECOG PS 1 al inicio de la 1L**
- ↗ Este estudio muestra un **riesgo similar de progresión y mortalidad** independientemente de la elección inicial del tratamiento

**1L:** primera línea; **2L:** segunda línea; **ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **IO:** inmunoterapia; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TT:** terapia dirigida.  
Warner AB, Tarhini A, Johnson ML, et al. Real World Sequencing Outcomes with Immunotherapy and Targeted Therapy in BRAF+ Metastatic Melanoma (The NOBLE Study). ESMO Congress Madrid. 2020. p. 1108.



## ► Características demográficas y clínicas de la cohorte



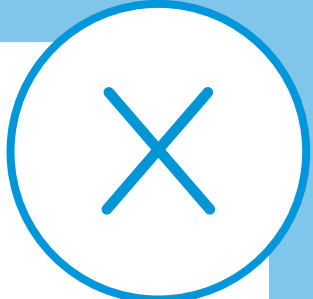
\*Diferencias significativas.

Valor p	Sexo	Niveles LDH	ECOG PS	Localizaciones metastásicas			
	Cerebral	Óseo	Pulmonar	Hepática			
$p = 0,869$	$p = 0,679$	$p = 0,969$	$p = 0,578$	$p = 0,692$			

**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **IO:** inmunoterapia; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **TT:** terapia dirigida.

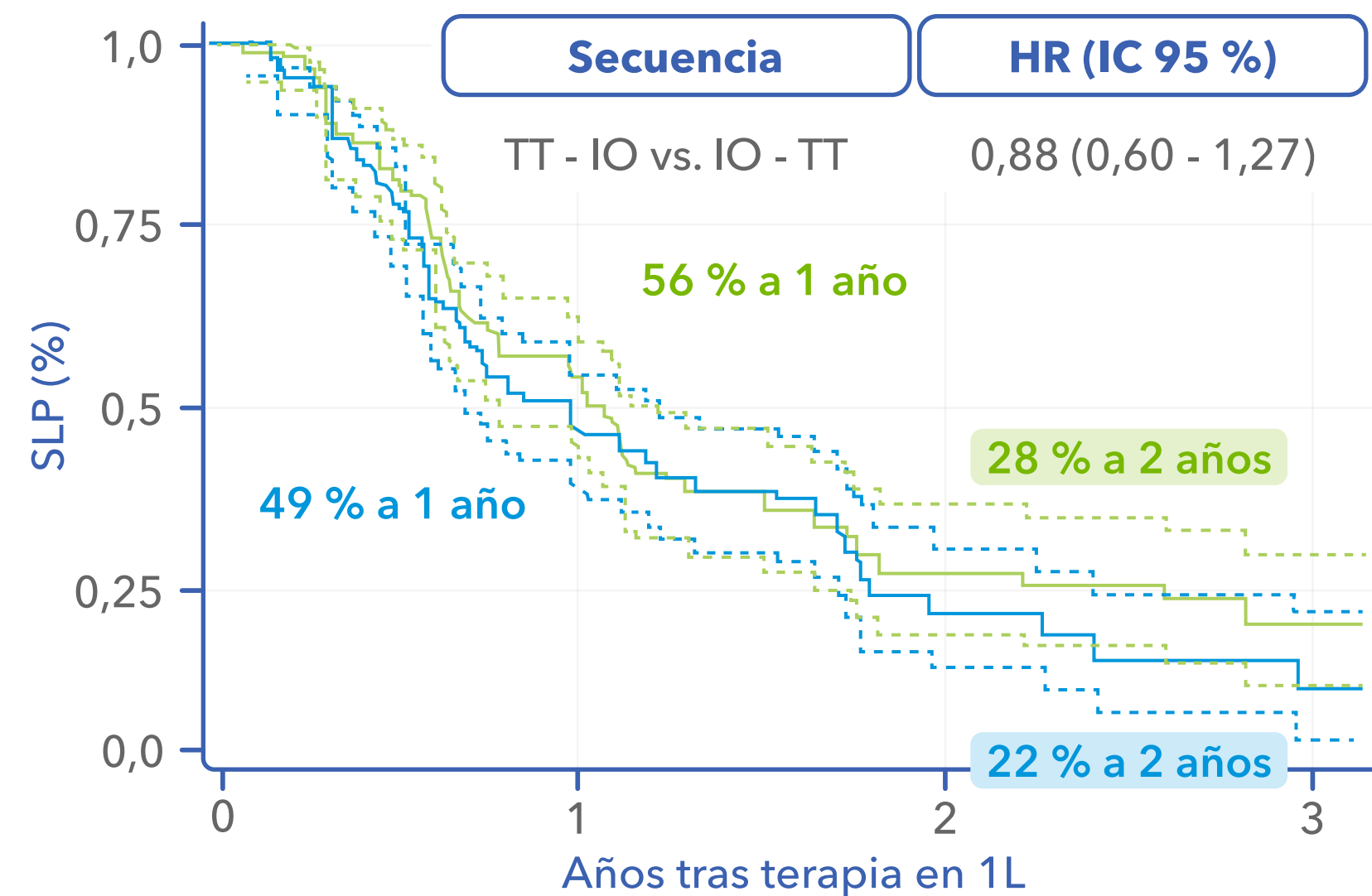
Warner AB, Tarhini A, Johnson ML, et al. Real World Sequencing Outcomes with Immunotherapy and Targeted Therapy in BRAF+ Metastatic Melanoma (The NOBLE Study). ESMO Congress Madrid. 2020. p. 1108.





## ► Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

### Supervivencia libre de progresión

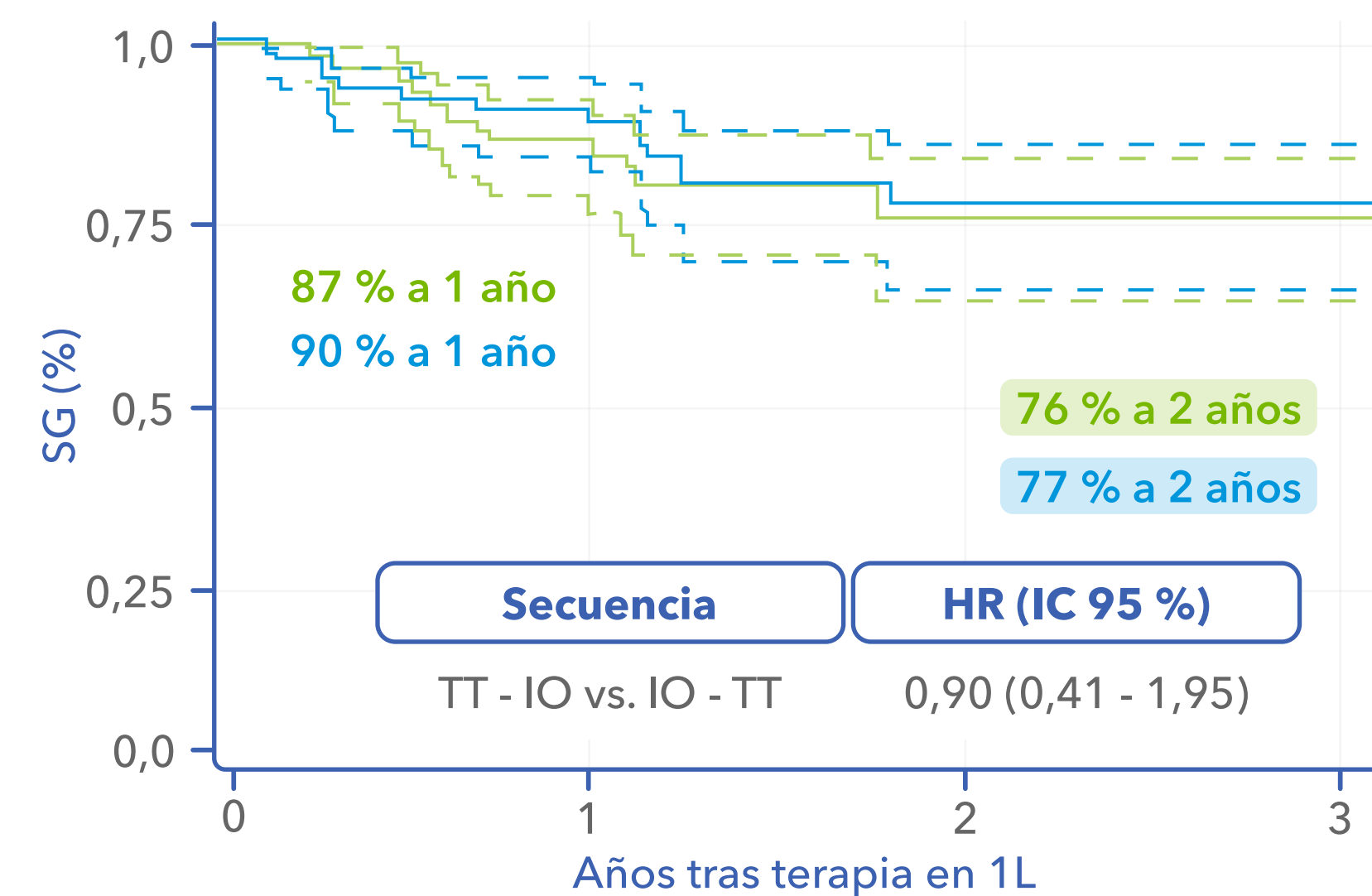


#### N° en riesgo

IO - TT	148	54	18	3
TT - IO	144	59	20	11

— IO - TT — TT - IO

### Supervivencia global



#### N° en riesgo

IO - TT	148	62	27	5
TT - IO	144	71	23	13

— IO - TT — TT - IO

No se observaron **diferencias significativas de supervivencia entre las dos secuencias de tratamiento**, por lo que se puede valorar el uso de **IO tras TT o viceversa**

**1L:** primera línea; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** intervalo de confianza; **IO:** inmunoterapia; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TT:** terapia dirigida.  
Warner AB, Tarhini A, Johnson ML, et al. Real World Sequencing Outcomes with Immunotherapy and Targeted Therapy in BRAF+ Metastatic Melanoma (The NOBLE Study). ESMO Congress Madrid. 2020. p. 1108.



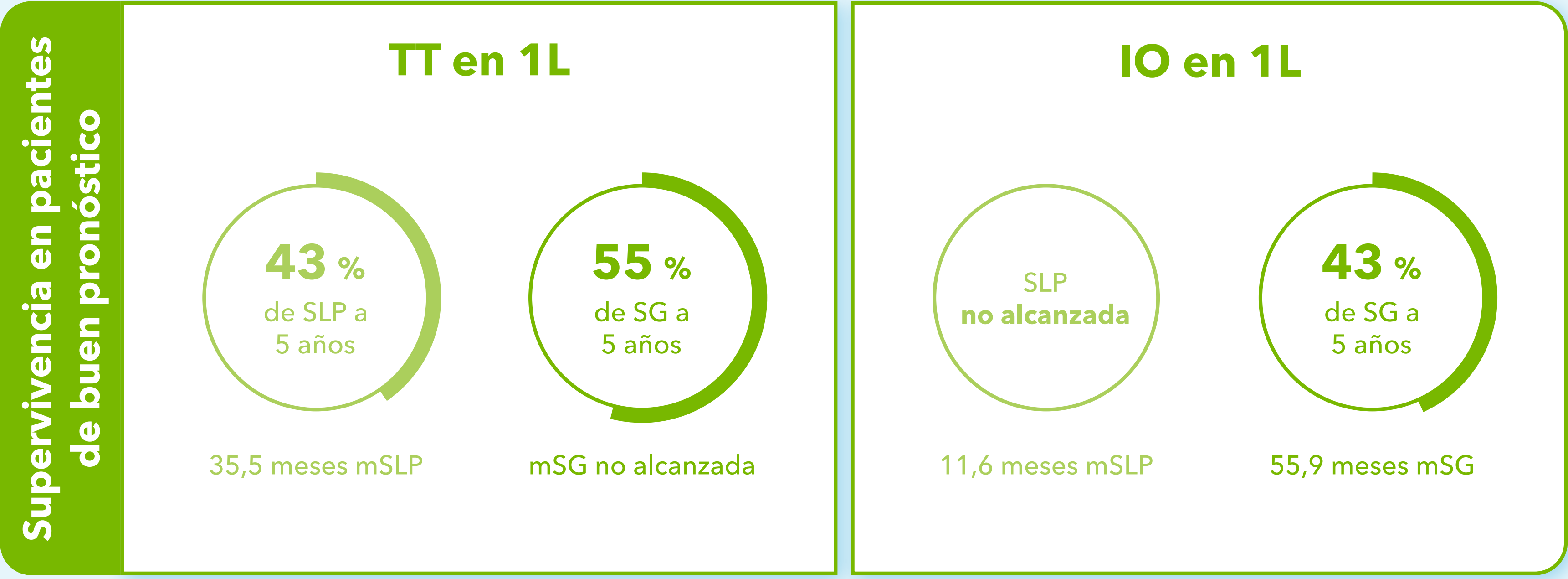
## ► Estudio Marconcini, et al.

Comparación entre terapia dirigida e inmunoterapia en 1L en pacientes de diferentes categorías pronósticas de melanoma metastásico *BRAF* mutado



**TCE de los grupos de estudio**

**Respuestas pacientes de buen pronóstico**



**Conclusión**

Los pacientes de buen pronóstico tratados con **TT en 1L obtuvieron una SLP y una TCE significativamente<sup>a</sup> más alta** que los tratados con IO en 1L

<sup>a</sup>SLP:  $p = 0,009$ ; TCE:  $p < 0,001$ .

**1L:** primera línea; **IO:** inmunoterapia; **mSG:** mediana supervivencia global; **mSLP:** mediana de supervivencia libre de progresión; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TCE:** tasa de control de la enfermedad; **TT:** terapia dirigida.  
 Marconcini R, Fava P, De Rosa F, et al. Comparison between first line target therapy and immunotherapy in different prognostic categories of BRAF mutant metastatic melanoma patients. ESMO. 2021. p. 1045.





## ► TCE de los grupos de estudio A, B y C

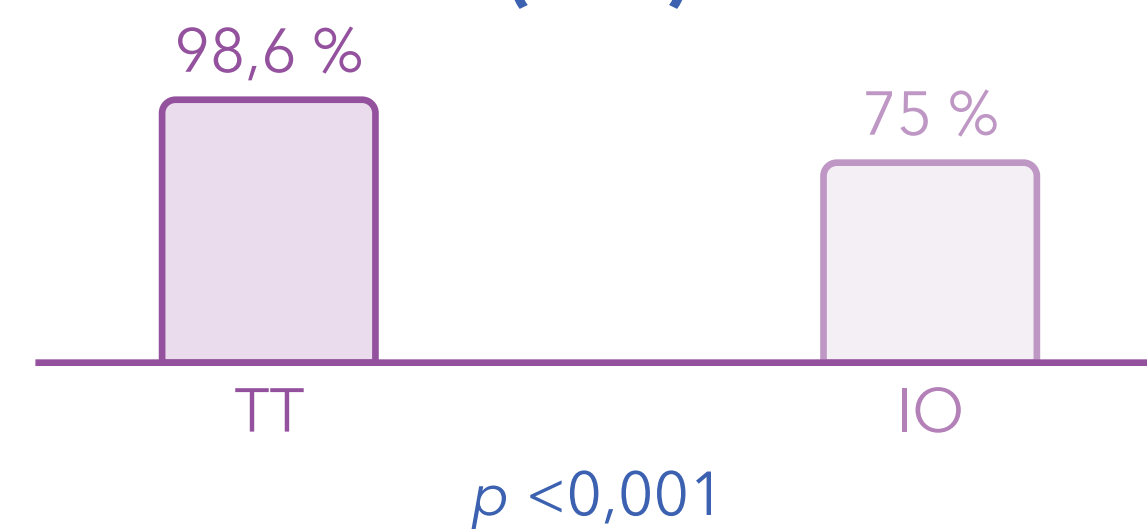
### Buen pronóstico (Grupo A)

ECOG PS = 0

LDH normal

<3 localizaciones metastásicas

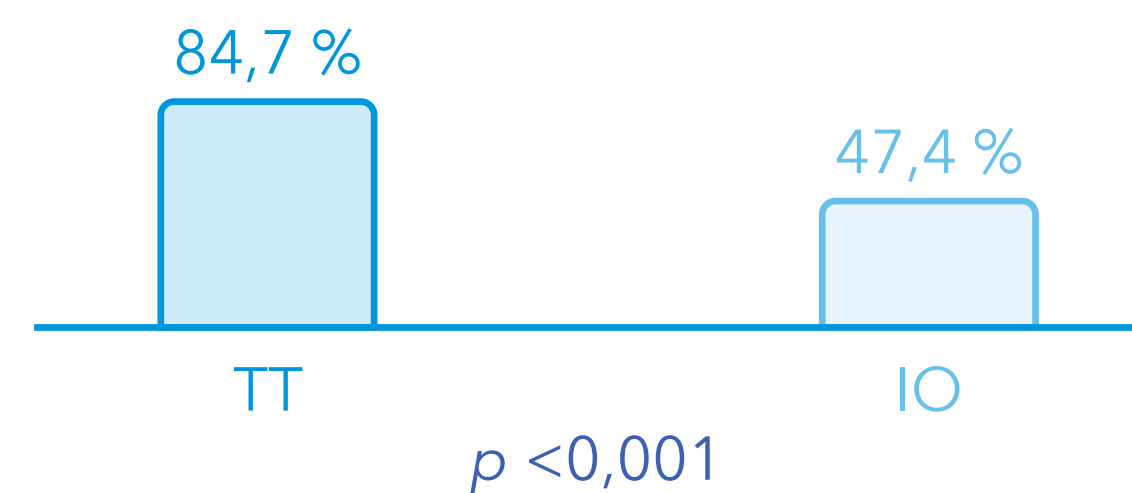
#### Tasa de control de la enfermedad (TCE)



### Pronóstico medio (Grupo B)

Pacientes no incluidos en los grupos A o C

#### Tasa de control de la enfermedad (TCE)



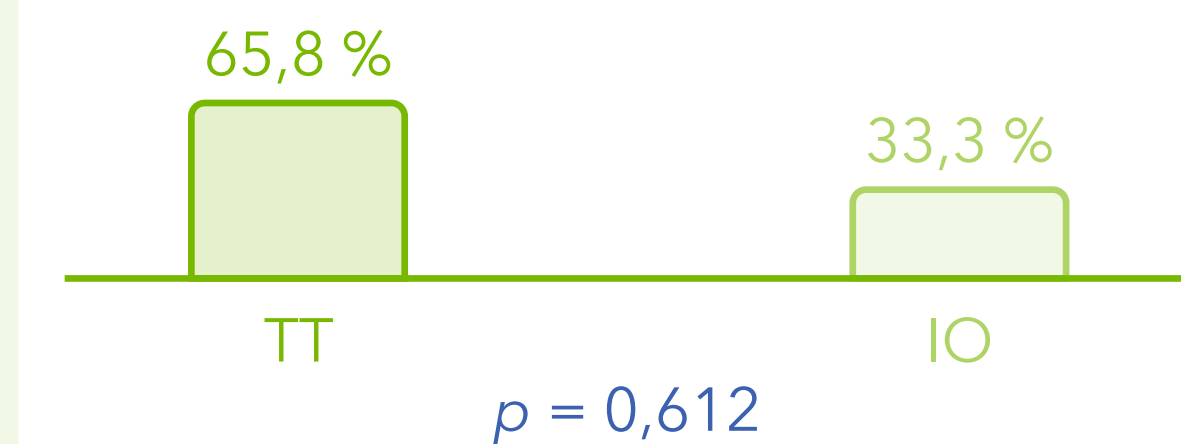
### Mal pronóstico (Grupo C)

ECOG PS >0

LDH por encima de la normalidad

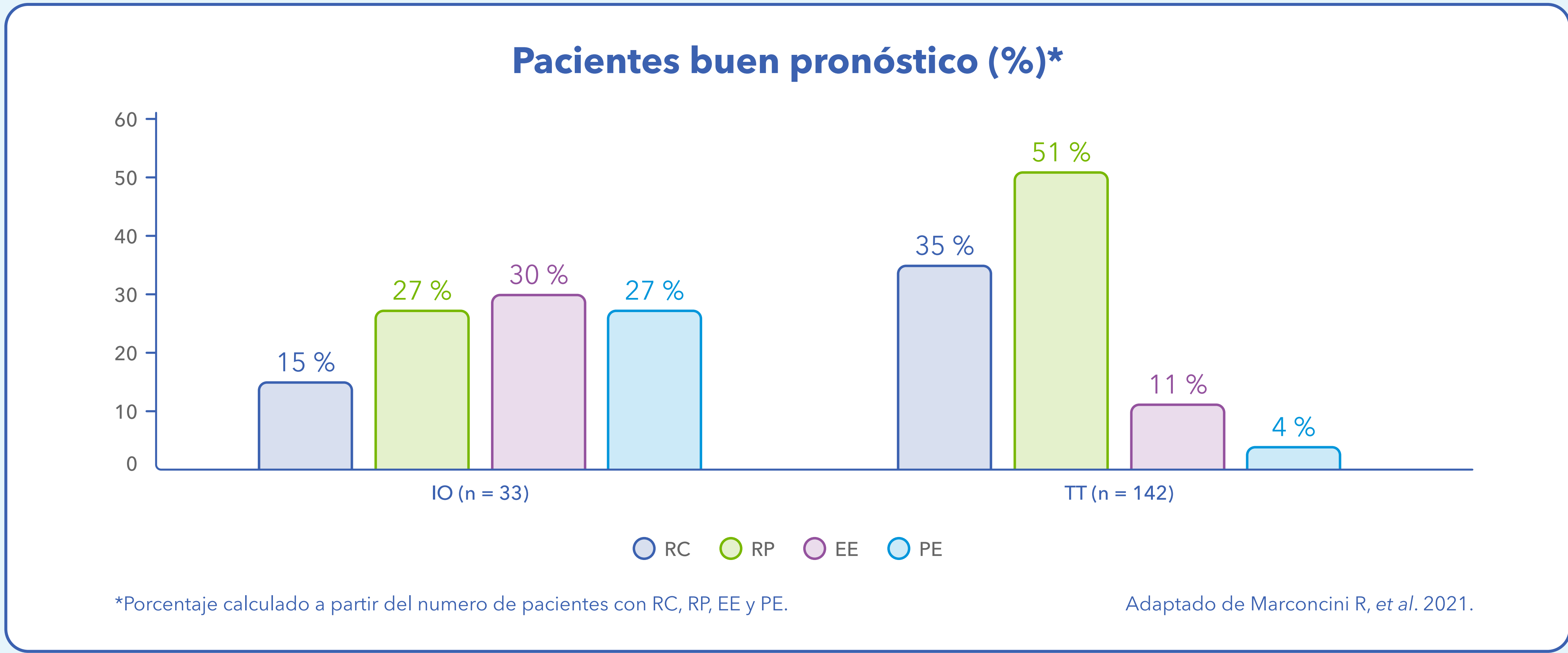
>3 localizaciones metastásicas

#### Tasa de control de la enfermedad (TCE)



**ECOG PS:** Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **IO:** inmunoterapia; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **TCE:** tasa de control de la enfermedad; **TT:** terapia dirigida.  
Marconcini R, Fava P, De Rosa F, et al. Comparison between first line target therapy and immunotherapy in different prognostic categories of BRAF mutant metastatic melanoma patients. ESMO. 2021. p. 1045.

## ► Respuesta al tratamiento de los pacientes de buen pronóstico



Los pacientes de buen pronóstico tratados con TT obtuvieron una **mejor tasa de control de la enfermedad que los tratados con IO**

EE: enfermedad estable; IO: inmunoterapia; PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TT: terapia dirigida.  
Marconcini R, Fava P, De Rosa F, et al. Comparison between first line target therapy and immunotherapy in different prognostic categories of BRAF mutant metastatic melanoma patients. ESMO. 2021. p. 1045.

## ► Conclusiones



### Amaral T, et al.

- La **mSLP** es **significativamente más alta\*** en pacientes de melanoma metastásico *BRAF* mutado **tratados con TT en 1L<sup>2</sup>**
- **No hay diferencia en la SG** entre las secuencias TT - IO o IO - TT<sup>2</sup>



### Warner AB, et al.

- El riesgo de **progresión y mortalidad son similares** entre TT - IO e IO - TT<sup>3</sup>



### Marconcini R, et al.

- Los pacientes de buen pronóstico tratados con TT obtuvieron una **SLP y una TCE significativamente<sup>†</sup> más alta que los tratados con IO en 1L<sup>4</sup>**

\* $p < 0,01$ . <sup>†</sup>SLP:  $p < 0,009$ ; TCE:  $p < 0,001$

**1L:** primera línea; **IO:** inmunoterapia; **mSLP:** mediana de supervivencia libre de progresión; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TCE:** tasa de control de la enfermedad; **TT:** terapia dirigida.

**1.** 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. **2.** Amaral T, Noliniski J, Niessner H, et al. Sequential targeted and immunotherapies in stage IV melanoma. Presented at European Society for Medical Oncology (ESMO) annual meeting; September 16-21, 2021. Abstract #1044P.

**3.** Warner AB, Tarhini A, Johnson ML, et al. Real World Sequencing Outcomes with Immunotherapy and Targeted Therapy in BRAF+ Metastatic Melanoma (The NOBLE Study). ESMO Congress Madrid. 2020. p. 1108. **4.** Marconcini R, Fava P, De Rosa F, et al. Comparison between first line target therapy and immunotherapy in different prognostic categories of BRAF mutant metastatic melanoma patients. ESMO. 2021. p. 1045.