



Pautado de Melanoma 2024

Equipo: Dra Valeria Lemes, Dra Belén Insagaray, Dra
Gianina Muñoz, Dra Dahiana Amarillo, Dr Gabriel
Krygier.

23 de Agosto 2024.

NOTA DE CONFIDENCIALIDAD



La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene está estrictamente prohibida, salvo autorización escrita de la Dirección del SOC.

Conflictos de interés:

- La cátedra recibe apoyo para su funcionamiento de laboratorios Cibeles, Adium, Scienza.
- No se declaran conflictos de intereses del resto de los participantes.

Índice

Día 1:

Neoadyuvancia en Melanoma:

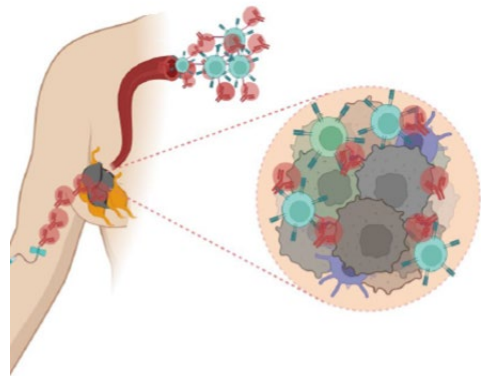
- SWOG S1801
- NADINA

Adyuvancia en Melanoma Estadío III:

- COMBI AD

Melanoma localmente avanzado irresecable/metastásico

- Relativity 047



Índice

Día 1:

Neoadyuvancia en Melanoma:

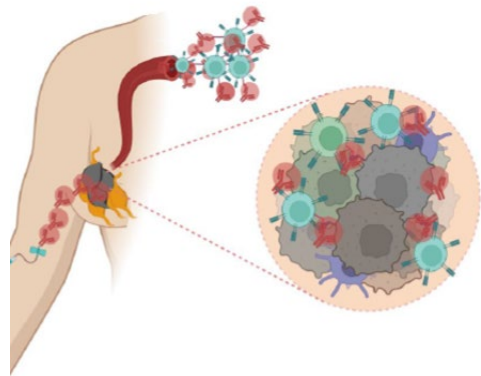
- **SWOG S1801**
- **NADINA**

Adyuvancia en Melanoma:

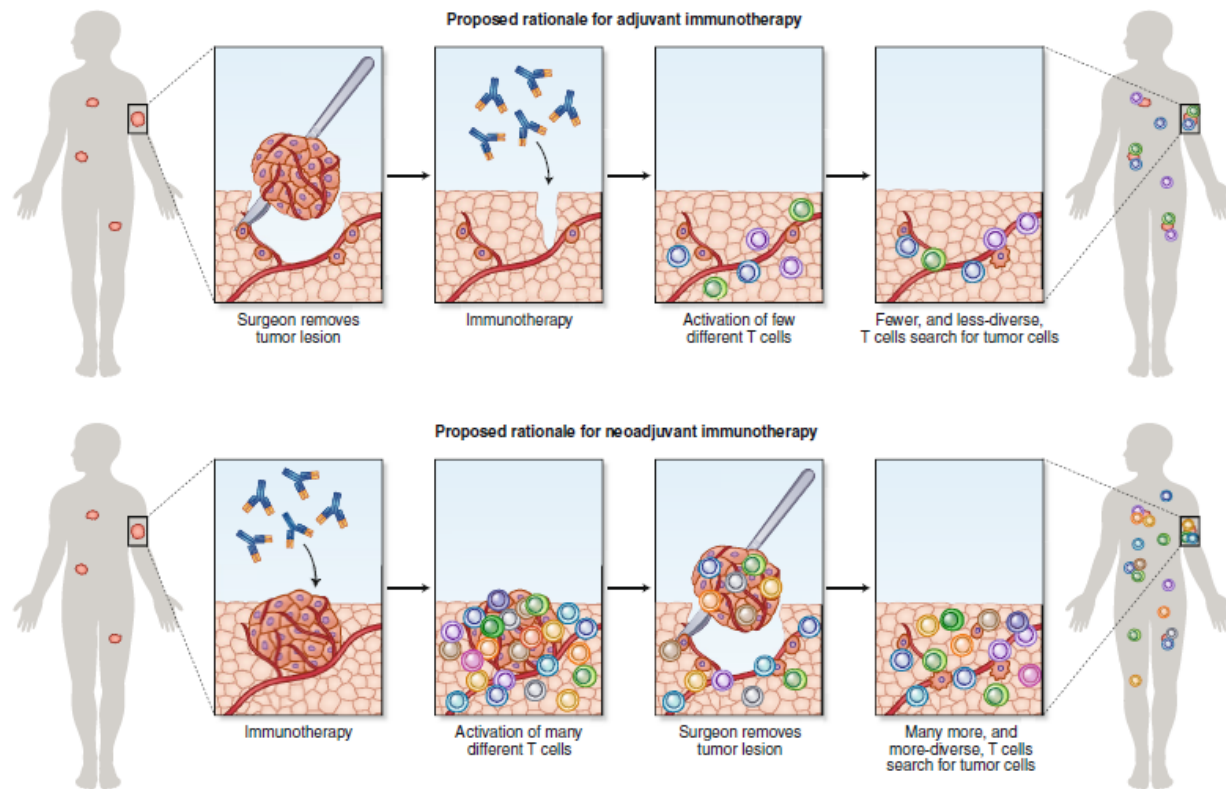
- COMBI AD

Melanoma localmente avanzado irresecable/metastásico

- Relativity 047



INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE vs ADYUVANTE

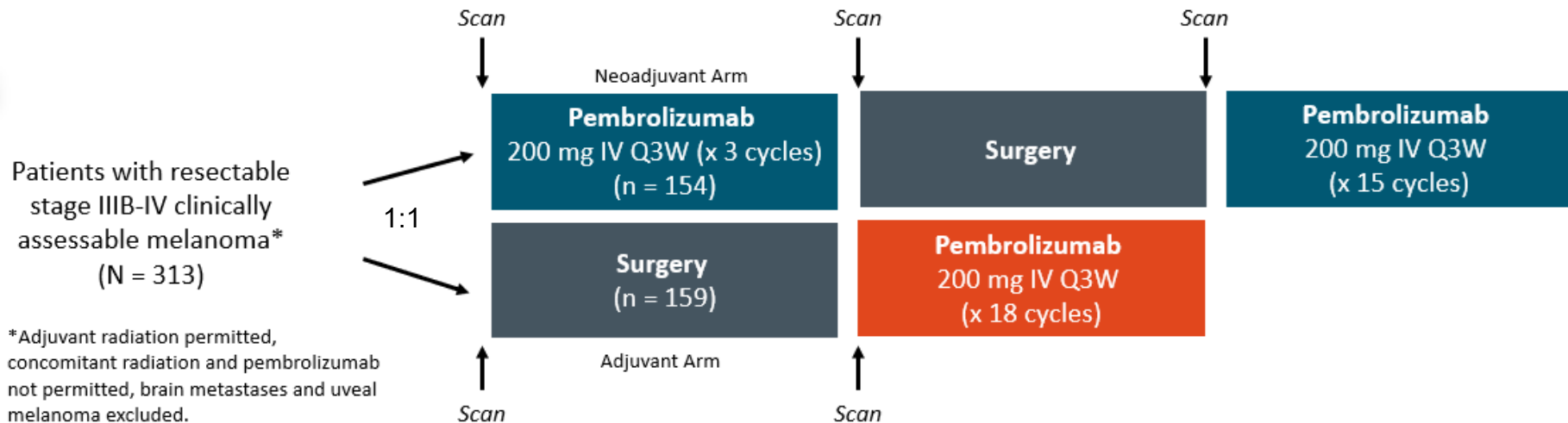


Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma

S.P. Patel, M. Othus, Y. Chen, G.P. Wright, Jr., K.J. Yost, J.R. Hyngstrom, S. Hu-Lieskovan, C.D. Lao, L.A. Fecher, T.-G. Truong, J.L. Eisenstein, S. Chandra, J.A. Sosman, K.L. Kendra, R.C. Wu, C.E. Devoe, G.B. Deutsch, A. Hegde, M. Khalil, A. Mangla, A.M. Reese, M.I. Ross, A.S. Poklepovic, G.Q. Phan, A.A. Onitilo, D.G. Yasar, B.C. Powers, G.C. Doolittle, G.K. In, N. Kokot, G.T. Gibney, M.B. Atkins, M. Shaheen, J.A. Warneke, A. Ikeguchi, J.E. Najera, B. Chmielowski, J.G. Crompton, J.D. Floyd, E. Hsueh, K.A. Margolin, W.A. Chow, K.F. Grossmann, E. Dietrich, V.G. Prieto, M.C. Lowe, E.I. Buchbinder, J.M. Kirkwood, L. Korde, J. Moon, E. Sharon, V.K. Sondak, and A. Ribas

- Estudio fase II, abierto, randomizado.
- Febrero/2019 - Mayo/2022.

DISEÑO DEL ESTUDIO



All patients must have a CT or MRI of the brain within 42 days prior to randomization.

EP: SLE

ES: SG, Seguridad

DISEÑO DEL ESTUDIO

	Pathological Stage Group	8th Edition		
		T	N	M
Patients with resectable stage IIIB-IV clinically assessable melanoma* (N = 313)	IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	IIIB	T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0
	IIIB	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
	IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, or N3c	M0
	IIIC	T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0
	IIIC	T3b/T4a	Any N $\geq$ N1	M0
	IIIC	T4b	N1a-N2c	M0
	IIID	T4b	N3a/b/c	M0



CRITERIOS DE INCLUSIÓN - EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Pacientes ≥ 18 años.	Pacientes con metástasis encefálicas.
Melanoma cutáneo, acral o mucoso con enfermedad EIII B - IV completamente resecable, clínicamente detectable.	Melanoma uveal.
Se incluyeron pacientes ya sea en la presentación inicial de su melanoma o en el momento de la primera metástasis ganglionar, satélite/en tránsito, distante o enfermedad recurrente.	Enfermedad autoinmune sistémica activa o haber recibido tratamiento para la misma en los últimos dos años.
PS ≤ 2	
Pacientes podían haber recibido previa adyuvancia con RT u otras drogas pero no inmunoterapia.	

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

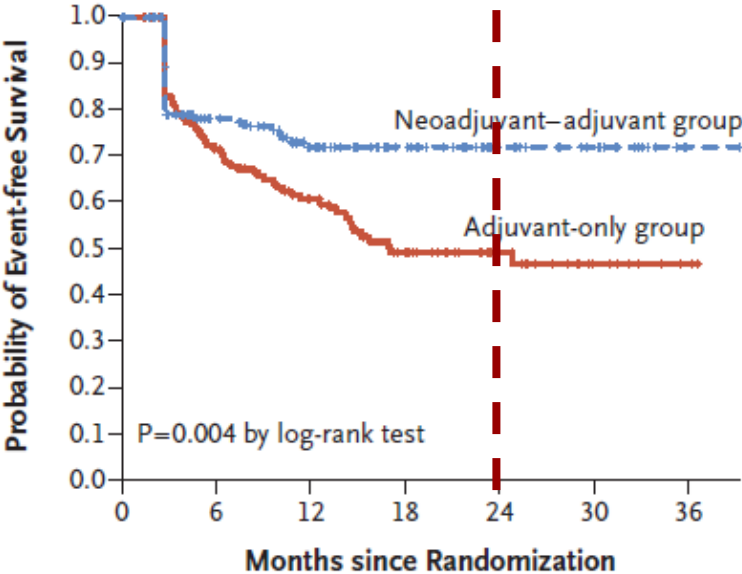
Characteristic	Neoadjuvant–Adjuvant Group (N = 154)	Adjuvant-Only Group (N = 159)
Median age (range) — yr	64 (19–90)	62 (22–88)
Sex — no. (%)		
Female	62 (40)	48 (30)
Male	92 (60)	111 (70)
Zubrod's performance-status score — no. (%) ^{†‡}		
0	113 (73)	125 (79)
1	39 (25)	33 (21)
2	1 (<1)	0
LDH level — no. (%)		
Low or normal	132 (86)	138 (87)
High	22 (14)	21 (13)
Disease stage — no. (%) [§]		
IIIB	62 (40)	64 (40)
IIIC	69 (45)	74 (47)
IIID	9 (6)	10 (6)
IV	14 (9)	11 (7)
Primary melanoma subtype — no. (%) [†]		
Cutaneous or unknown	143 (93)	153 (96)
Acral	4 (3)	5 (3)
Mucosal	4 (3)	0



Characteristic	Neoadjuvant–Adjuvant Group (N= 154)	Adjuvant-Only Group (N= 159)
Ulceration — no. (%)†		
Yes	56 (36)	46 (29)
No	50 (32)	58 (36)
Unknown	46 (30)	55 (35)
BRAF mutation status — no. (%)		
Mutated	41 (27)	38 (24)
Wild-type	62 (40)	64 (40)
Unknown	51 (33)	57 (36)
Previous BRAF and MEK adjuvant therapy — no. (%)		
Yes	3 (2)	1 (1)
No	151 (98)	158 (99)
Previous radiotherapy — no. (%)		
Yes	2 (1)	1 (1)
No	152 (99)	158 (99)



RESULTADOS OP: SLE



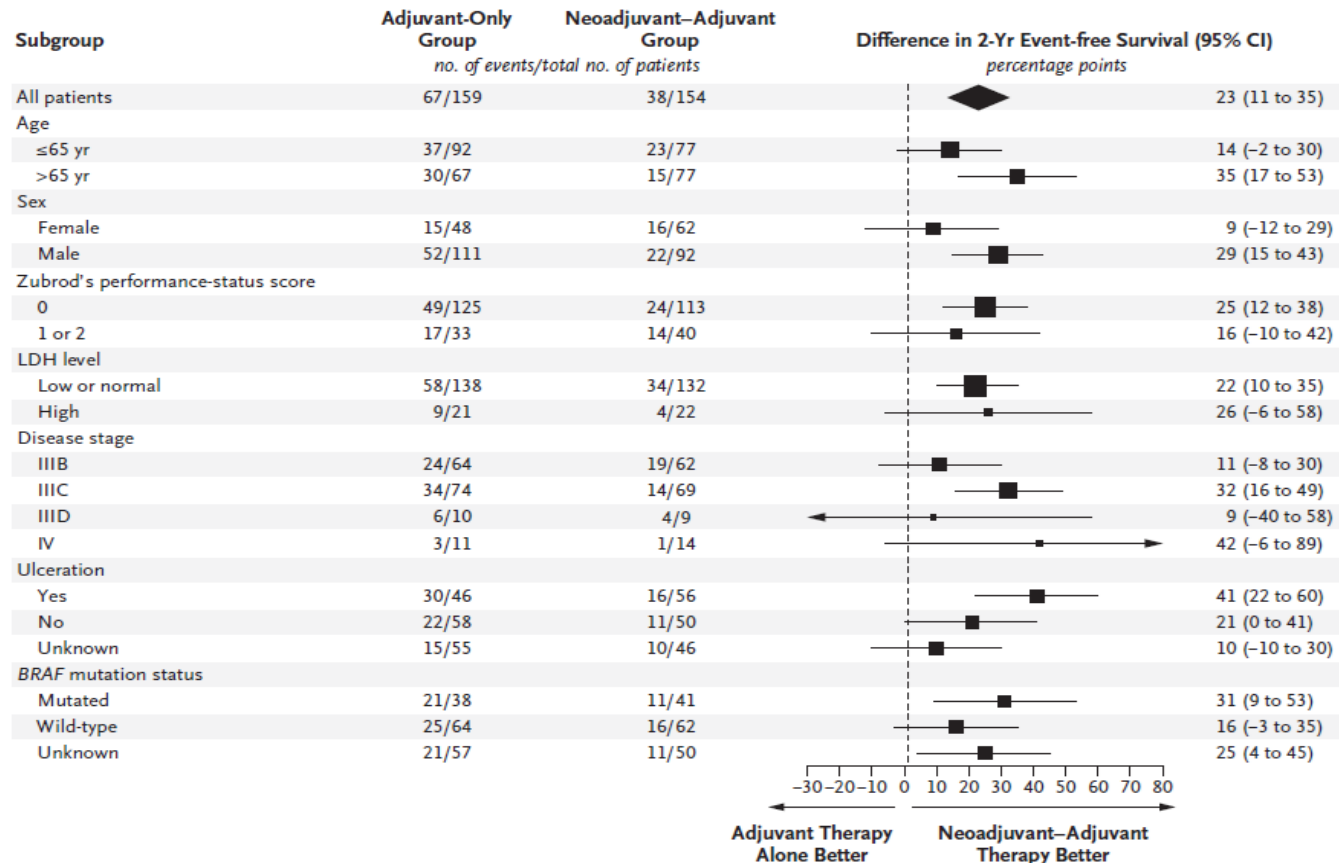
Mediana de seguimiento: 14.7 meses

- SLE a los 2 años fue del 72% en el grupo neoadyuvante - adyuvante vs 49% en el grupo de adyuvancia sólo.

No. at Risk

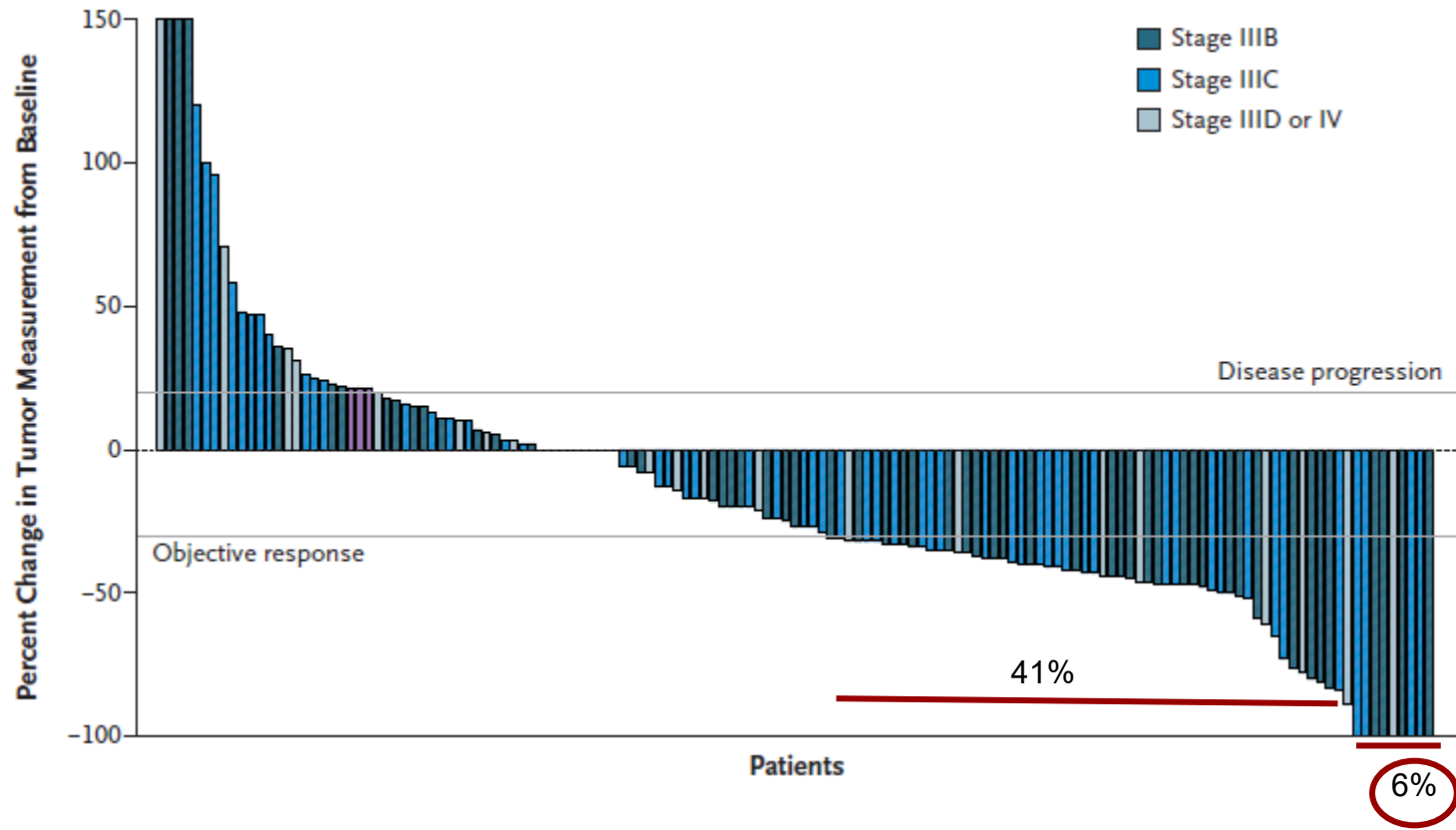
Neoadjuvant-adjuvant group	154	96	69	46	25	17	1
Adjuvant-only group	159	98	67	40	22	10	2

RESULTADOS: SLE por subgrupo





RESULTADOS: Tasa de respuesta imagenológica





SEGURIDAD

- No se reportaron nuevos EA a los ya conocidos, siendo similar la incidencia de EA grado 3 o más en ambos grupos (neoadyuvancia - adyuvancia y adyuvancia sólo).
- En el grupo de neoadyuvancia se reportaron un total de 7% (11/152 pacientes) de EA grado 3 o 4 asociados al uso de pembrolizumab.
- En el grupo de adyuvancia, un 4% (5/141 pacientes) tuvieron EA grado 3 relacionados a la cirugía, (no se reportaron EA grado 4 en este escenario).
En aquellos pacientes que completaron la adyuvancia con pembrolizumab se reportaron EA grado 3 o más en el 12% de los pacientes que se encontraban en el brazo A y un 14% en el brazo B.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- Este estudio demostró que pacientes con melanoma de alto riesgo, resecable, estadios III y IV, que recibieron pembrolizumab neoadyuvante seguido de de adyuvancia tuvieron una SLE 23% mayor que aquellos que recibieron sólo cirugía y tratamiento adyuvante posterior.



ORIGINAL ARTICLE

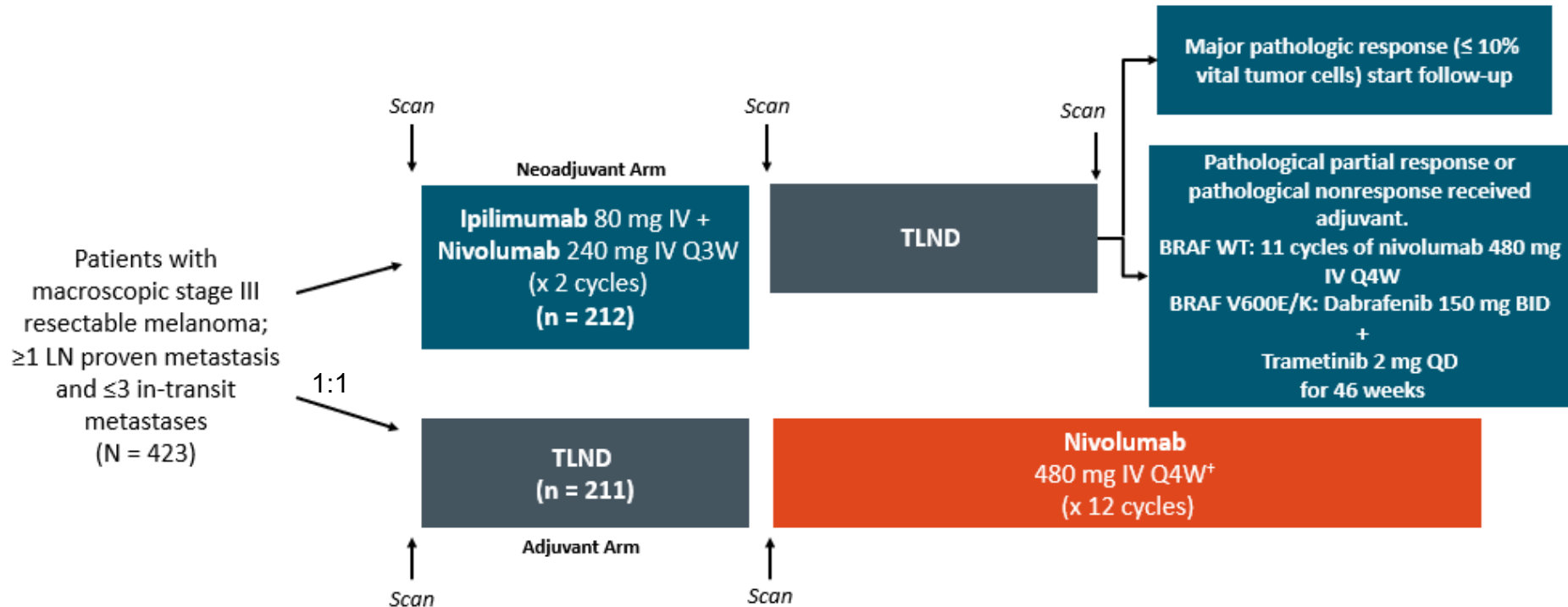
Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma

C.U. Blank, M.W. Lucas, R.A. Scolyer, B.A. van de Wiel, A.M. Menzies, M. Lopez-Yurda, L.L. Hoeijmakers, R.P.M. Saw, J.M. Lijnsvelt, N.G. Maher, S.M. Pulleman, M. Gonzalez, A. Torres Acosta, W.J. van Houdt, S.N. Lo, A.M.J. Kuijpers, A. Spillane, W.M.C. Klop, T.E. Pennington, C.L. Zuur, K.F. Shannon, B.A. Seinstra, R.V. Rawson, J.B.A.G. Haanen, S. Ch'ng, K.A.T. Naipal, J. Stretch, J.V. van Thienen, M.A. Rtshiladze, S. Wilgenhof, R. Kapoor, A. Meerveld-Eggink, L.G. Griepink-Ongering, A.C.J. van Akkooi, I.L.M. Reijers, D.E. Gyorki, D.J. Grünhagen, F.M. Speetjens, S.B. Vliek, J. Placzke, L. Spain, R.C. Stassen, M. Amini-Adle, C. Lebbé, M.B. Faries, C. Robert, P.A. Ascierto, R. van Rijn, F.W.P.J. van den Berkmortel, D. Piersma, A. van der Westhuizen, G. Vreugdenhil, M.J.B. Aarts, M.A.M. Stevense-den Boer, V. Atkinson, M. Khattak, M.C. Andrews, A.J.M. van den Eertwegh, M.J. Boers-Sonderen, G.A.P. Hospers, M.S. Carlino, J.-W.B. de Groot, E. Kapiteijn, K.P.M. Suijkerbuijk, P. Rutkowski, S. Sandhu, A.A.M. van der Veldt, and G.V. Long

- Estudio fase III, internacional, multicéntrico, randomizado.
- Julio/2021 - Diciembre/2023.



DISEÑO DEL ESTUDIO



EP: SLE
ES: SG, SLR, SLMD, TR,
seguridad, calidad de vida

- Se permitía RT adyuvante en ambos grupos.
- Se valoraba respuesta por criterios del International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC),

Presentación sujeta a normas de confidencialidad



DISEÑO DEL ESTUDIO

	Pathological Stage Group	8th Edition		
		T	N	M
	IIIA	T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0
	IIIB	T0	N1b, N1c	M0
Patients with macroscopic stage III resectable melanoma; ≥1 LN proven metastasis and ≤3 in-transit metastases (N = 423)	IIIB	T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0
	IIIB	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
	IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, or N3c	M0
	IIIC	T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0
	IIIC	T3b/T4a	Any N ≥ N1	M0
	IIIC	T4b	N1a-N2c	M0
	IIID	T4b	N3a/b/c	M0



CRITERIOS DE INCLUSIÓN - EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Pacientes mayores de 16 años.	Melanoma metastásico.
PS 0 - 1.	Melanoma ocular o mucoso o acral.
Melanoma cutáneo o primario desconocido EIII, con al menos un ganglio metastásico confirmado y clínicamente detectable, y un máximo de 3 metástasis en tránsito resecables.	Lesiones únicamente en tránsito.
Pacientes que no hayan recibido tratamientos previos.	Historia de enfermedades autoinmunes sistémicas.
Sin tratamiento inmunosupresor 6 meses previos a la inclusión en el estudio.	RT previa en región ganglionar afectada.
No otros tumores, salvo aquellos pacientes adecuadamente tratados y con una expectativa de vida mayor a 5 años.	



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se planeó enrolar 420 pacientes y se estimó que se necesitan 132 eventos para tener un poder del 90% para demostrar la superioridad de la neoadyuvancia sobre la adyuvancia.
- Para el análisis final se utilizó un test de log-rank con un alfa bilateral del 5%, en cuanto para este análisis preespecificado se utilizó un alfa bilateral del 0.1%.
- El objetivo primario, SLE, fue evaluado en la población con intención de tratar, que incluía a todos los pacientes que entraron en la randomización.
- Los HR y los IC del 99.9% correspondientes, se calcularon mediante el uso de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.
- Las curvas de SLE fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier.
- Para el análisis interino pre especificado se realizó una “división” del alpha por regla de Haybittle-Peto, siendo significativo un alpha de 0,1% (0,001), en test de dos colas. De ser este positivo, se tomará como análisis definitivo.
- No se realizaron análisis de multiplicidad para los OS, ni para los análisis de subgrupo, por lo que no se considera que puedan influir en las decisiones terapéuticas
- Se realizó una enmienda para incluir a la SG como un objetivo secundario “clave”



CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Characteristic	Neoadjuvant Group (N = 212)	Adjuvant Group (N = 211)
Sex — no. (%)		
Female	71 (33.5)	76 (36.0)
Male	141 (66.5)	135 (64.0)
Median age (range) — yr	60 (22–84)	59 (19–87)
Continent — no. (%)		
Australia	71 (33.5)	71 (33.6)
Europe	141 (66.5)	139 (65.9)
North America	0	1 (0.5)
Median weight (range) — kg†	85.1 (52.0–144.0)	83.1 (49.0–151.0)
Median body-mass index (range)†	27.6 (19.1–52.3)	26.9 (19.1–42.0)
WHO performance-status score — no. (%)‡		
0	192 (90.6)	192 (91.0)
1	20 (9.4)	19 (9.0)
Tumor stage — no. (%)§		
T1	25 (11.8)	36 (17.1)
T2	41 (19.3)	39 (18.5)
T3	41 (19.3)	49 (23.2)
T4	52 (24.5)	46 (21.8)
Tx	7 (3.3)	6 (2.8)
Melanoma of unknown primary origin	46 (21.7)	35 (16.6)



Characteristic	Neoadjuvant Group (N = 212)	Adjuvant Group (N = 211)
Ulceration — no. (%)		
Yes	71 (33.5)	57 (27.0)
No	85 (40.1)	102 (48.3)
Melanoma of unknown primary origin	46 (21.7)	35 (16.6)
Unknown	10 (4.7)	17 (8.1)
In-transit metastases — no. (%)		
Yes	22 (10.4)	25 (11.8)
No	190 (89.6)	186 (88.2)
Short-axis diameter of largest lymph node — no. (%)¶		
<15 mm	67 (31.6)	74 (35.1)
15–30 mm	115 (54.2)	102 (48.3)
31–50 mm	24 (11.3)	29 (13.7)
>50 mm	4 (1.9)	4 (1.9)
No lymph node reported on CT scan	2 (0.9)	2 (0.9)
Median sum of diameters of lymph nodes (range) — mm ²	25 (15–74)	25 (15–82)
Location or locations of affected lymph nodes — no./total no. (%)		
Neck	55/211 (26.1)	57/211 (27.0)
Axilla	86/211 (40.8)	86/211 (40.8)
Groin	66/211 (31.3)	66/211 (31.3)

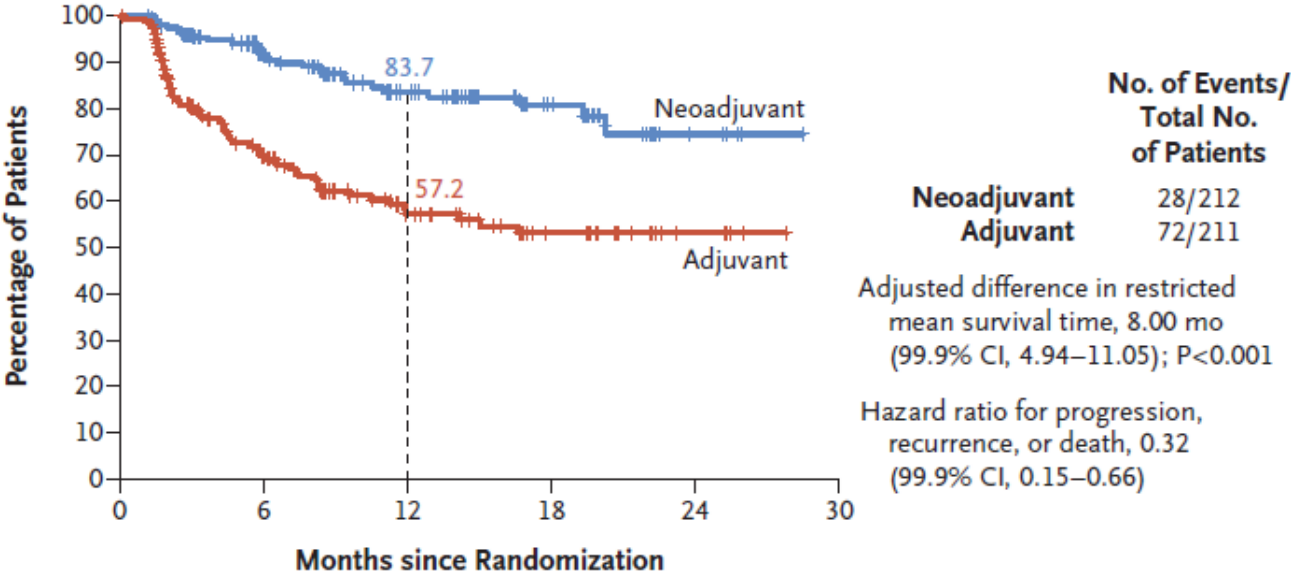


Characteristic	Neoadjuvant Group (N = 212)	Adjuvant Group (N = 211)
Axilla and neck	3/211 (1.4)	0
Other	1/211 (0.5)	2/211 (0.9)
No. of lymph nodes positive for disease on PET — no./total no. (%)**		
1	126/200 (63.0)	122/205 (59.5)
2 or 3	52/200 (26.0)	64/205 (31.2)
>3	17/200 (8.5)	12/205 (5.9)
0	5/200 (2.5)	7/205 (3.4)
BRAF mutation status — no. (%)		
V600E	95 (44.8)	87 (41.2)
V600K	17 (8.0)	25 (11.8)
Other BRAF mutation	5 (2.4)	4 (1.9)
Wild type	95 (44.8)	95 (45.0)
LDH level — no. (%)		
<ULN	196 (92.5)	192 (91.0)
1–1.5× ULN	16 (7.5)	19 (9.0)
Previous surgical treatment to nodal basin — no. (%)		
Sentinel-node procedure	75 (35.4)	78 (37.0)
Lymph-node dissection	1 (0.5)	1 (0.5)
Both procedures	0	3 (1.4)
None	136 (64.2)	129 (61.1)

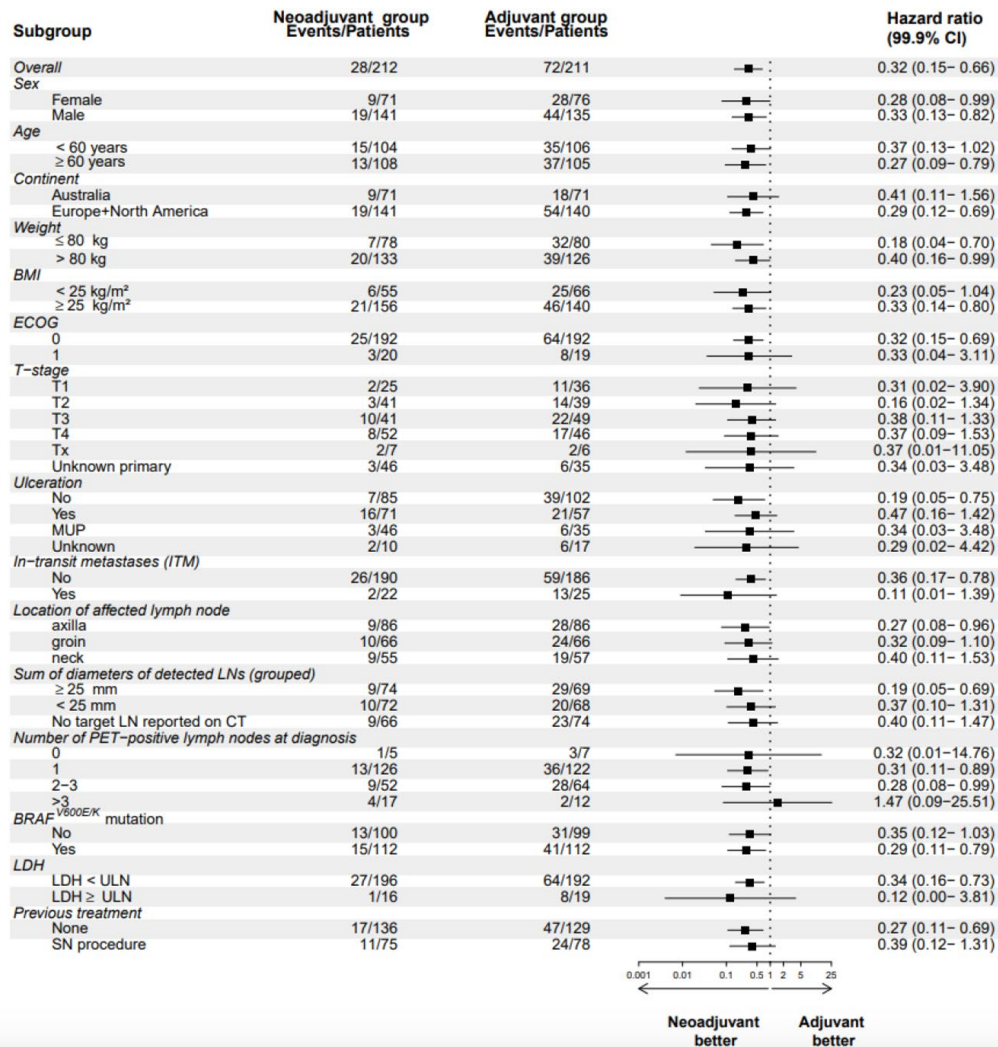


RESULTADOS: SLE

Mediana de seguimiento: 10.6 meses en el grupo de neoadyuvancia y 9.9 meses en el grupo de adyuvancia.



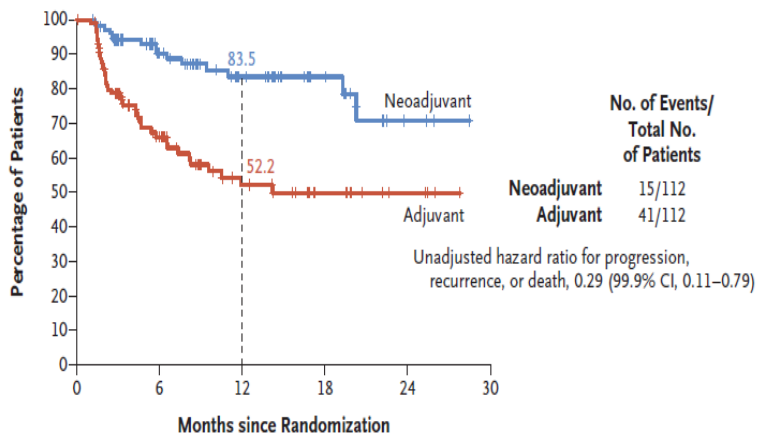
No. at Risk (no. censored)					
Noadjuvant	212 (0)	126 (71)	77 (111)	34 (152)	5 (179)
Adjuvant	211 (0)	100 (57)	53 (89)	23 (116)	6 (133)



Beneficio consistente en todos
los subgrupos

RESULTADOS: SLE BRAFwt vs BRAFm

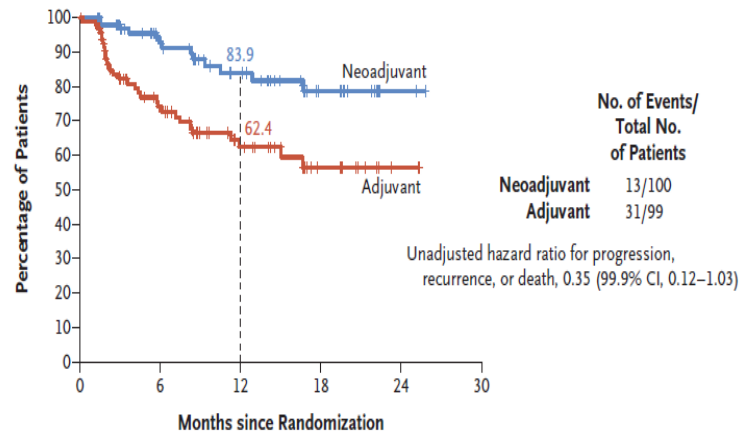
A Event-free Survival among Patients with Melanoma with BRAF V600E or V600K Mutation



No. at Risk (no. censored)

Neoadjuvant	112 (0)	63 (40)	38 (61)	18 (81)	3 (94)
Adjuvant	112 (0)	48 (32)	25 (47)	11 (60)	4 (67)

B Event-free Survival among Patients with BRAF Wild-Type Melanoma

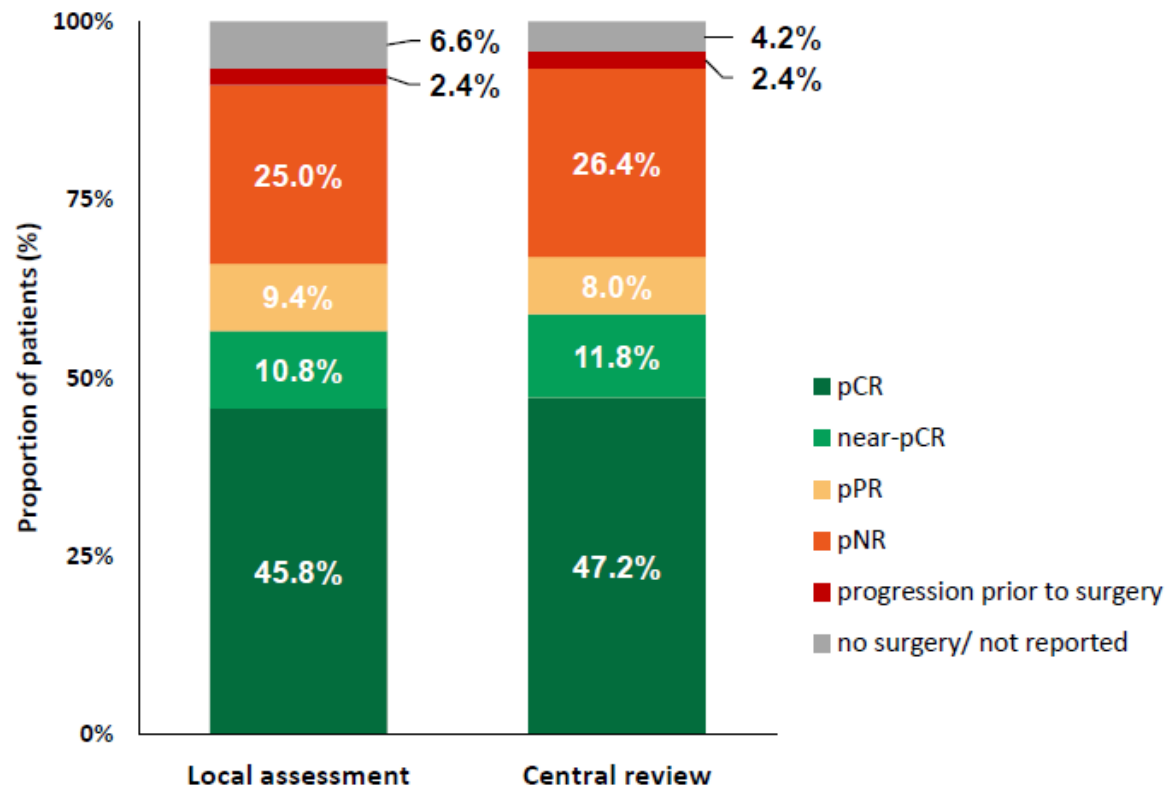


No. at Risk (no. censored)

Neoadjuvant	100 (0)	63 (31)	39 (50)	16 (71)	2 (85)
Adjuvant	99 (0)	52 (25)	28 (42)	12 (56)	2 (66)

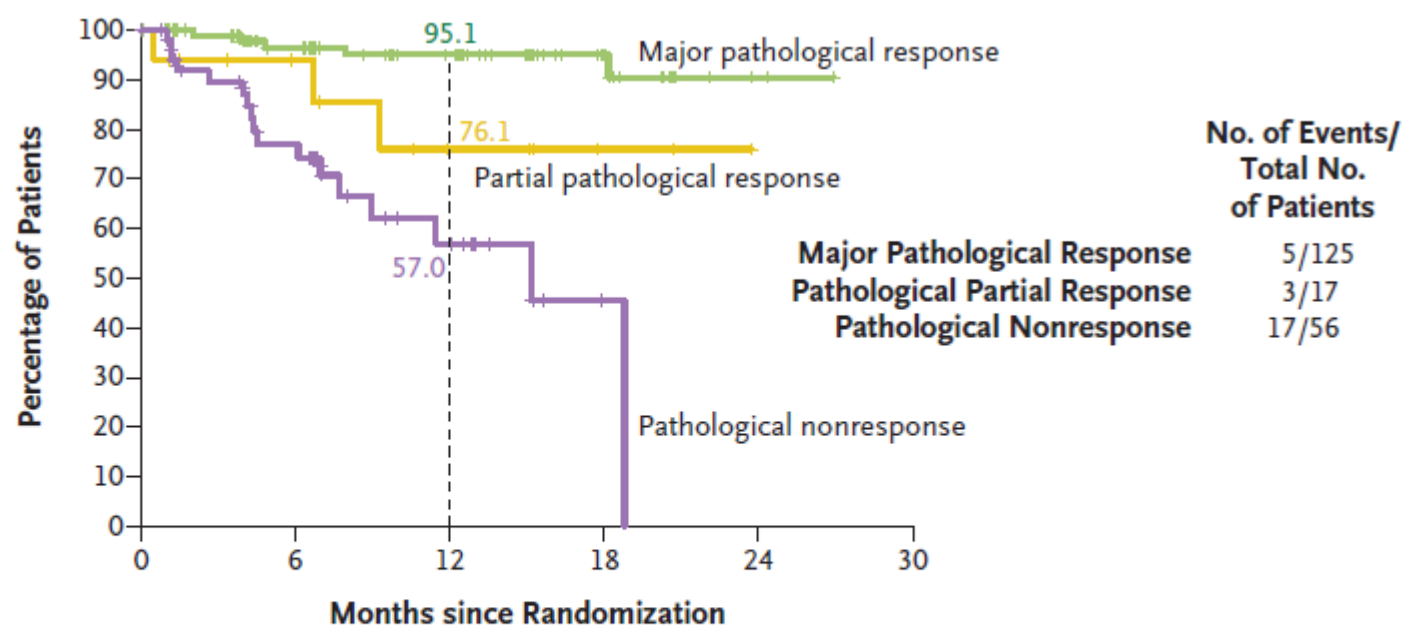


RESULTADOS: Tasa de respuesta





RESULTADOS: Sobrevida libre de recurrencia según tasa de respuesta



No. at Risk (no. censored)					
Major pathological response	125 (0)	76 (46)	55 (66)	22 (99)	2 (118)
Pathological partial response	17 (0)	11 (5)	5 (9)	2 (12)	
Pathological nonresponse	56 (0)	29 (17)	11 (30)	1 (39)	



SEGURIDAD

Event	Neoadjuvant Group (N = 212)	Adjuvant Group (N = 208)
Any adverse event — no. (%)	204 (96.2)	194 (93.3)
Any grade ≥3 adverse event — no. (%)	100 (47.2)	71 (34.1)
Serious adverse event — no. (%)	77 (36.3)	49 (23.6)
Treatment-related adverse event — no. (%)	196 (92.5)	178 (85.6)
Treatment-related grade ≥3 adverse event — no. (%)	82 (38.7)	50 (24.0)
Surgery-related adverse event — no./total no. (%)	120/198 (60.6)	151/208 (72.6)
Surgery-related grade ≥3 adverse event — no./total no. (%)	28/198 (14.1)	30/208 (14.4)
Adverse event related to systemic treatment — no./total no. (%)	181/212 (85.4)	123/170 (72.4)
Grade ≥3 adverse event related to systemic treatment — no./total no. (%)	63/212 (29.7)	25/170 (14.7)
Discontinuation of treatment due to adverse event — no. (%)	19 (9.0)	30 (14.4)
Death due to treatment-related adverse event — no. (%)	0	1 (0.5)

No se reportaron nuevos EA a los ya conocidos de las drogas utilizadas.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- En este estudio fase III, NADINA, en pacientes con melanoma E III resecable, dos ciclos de nivolumab más ipilimumab neoadyuvante resultó en una SLE más prolongada que en aquellos que recibieron sólo adyuvancia con nivolumab.
- Se destaca además que el beneficio fue similar en todos los subgrupos y la toxicidad no difirió de la esperada.

Índice

Día 1:

Neoadyuvancia en Melanoma:

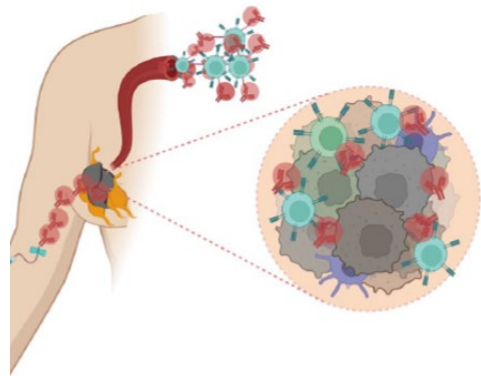
- SWOG S1801
- NADINA

Adyuvancia en Melanoma Estadío III

- **COMBI AD**

Melanoma localmente avanzado irresecable/metastásico

- Relativity 047



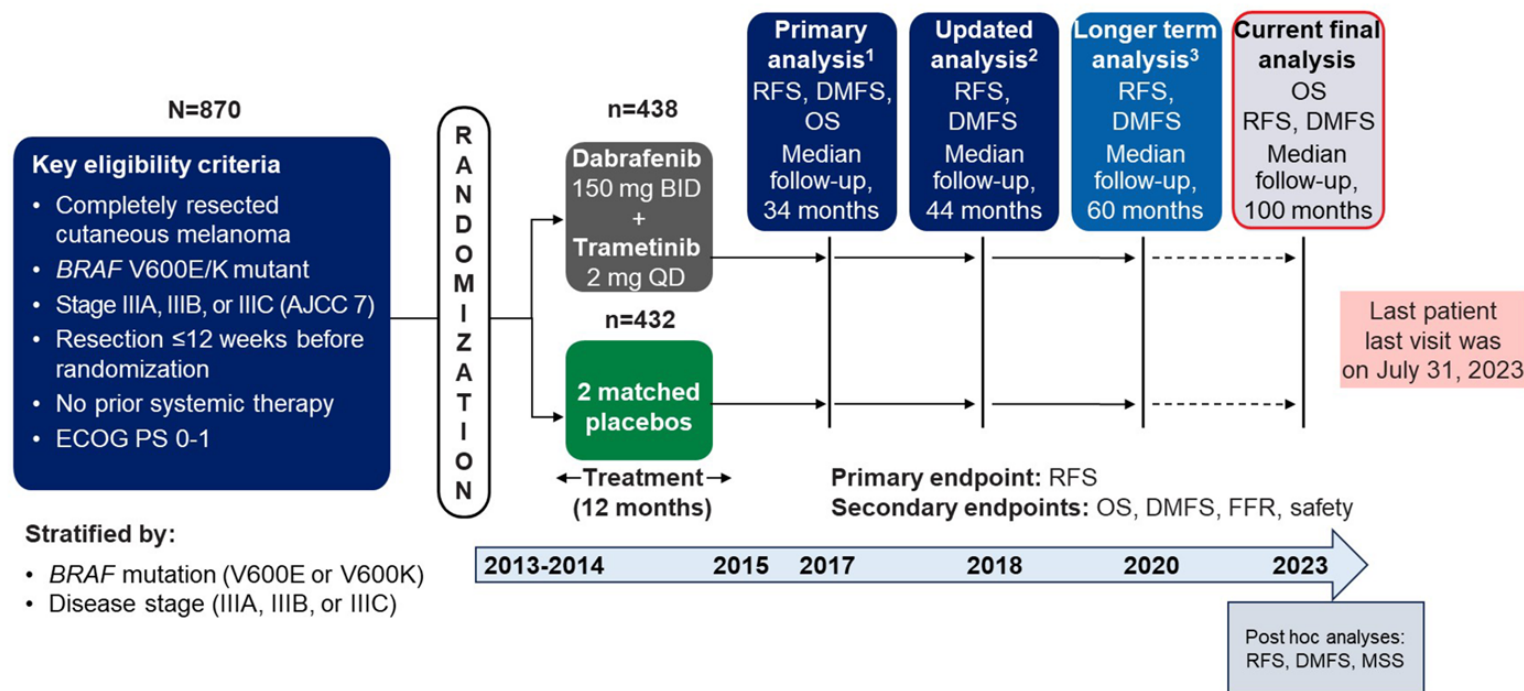
ORIGINAL ARTICLE

Final Results for Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma

G.V. Long, A. Hauschild, M. Santinami, J.M. Kirkwood, V. Atkinson, M. Mandala, B. Merelli, V.C. Sileni, M. Nyakas, A. Haydon, C. Dutriaux, C. Robert, L. Mortier, J. Schachter, D. Schadendorf, T. Lesimple, R. Plummer, J. Larkin, M. Tan, S.B. Adnaik, P. Burgess, T. Jandoo, and R. Dummer

Estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego que evaluó el uso de dabrafenib + trametinib vs placebo en adyuvancia en pacientes BRAF V600 mutados EIIIA – IIIC según la 7ma edición de AJCC.

DISEÑO DEL ESTUDIO



1. Long GV, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823; 2. Hauschild A, et al. *J Clin Oncol.* 2018;4:1382-1388; 3. Dummer R, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148.

N Classification	Number of Metastatic Nodes	Metastatic Burden
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis (identified on SLN biopsy) b: Macrometastasis (identified on clinical examination)
N2	2-3	a: Micrometastasis (identified on SLN biopsy) b: Macrometastasis (identified on clinical examination) c: In-transit metastases/satellites without nodal metastases
N3	4+ metastatic nodes, matted nodes, or in-transit metastases/satellites with nodal metastases	—

A

AJCC 7th Edition Melanoma Stage III Subgroups

N category	T category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	B	A	B	A	B	A	B
N1b	N/A	B	C	B	C	B	C	B	C
N2a	N/A	A	B	A	B	A	B	A	B
N2b	N/A	B	C	B	C	B	C	B	C
N2c	N/A	B	C	B	C	B	C	B	C
N3	C	C	C	C	C	C	C	C	C

A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
N/A	Not assigned

B

AJCC 8th Edition Melanoma Stage III Subgroups

N category	T category								
	T0	T1a	T1b	T2a	T2b	T3a	T3b	T4a	T4b
N1a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N1b	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N1c	B	B	B	B	B	B	C	C	C
N2a	N/A	A	A	A	B	B	C	C	C
N2b	C	B	B	B	B	B	C	C	C
N2c	C	C	C	C	C	C	C	C	C
N3a	N/A	C	C	C	C	C	C	C	D
N3b	C	C	C	C	C	C	C	C	D
N3c	C	C	C	C	C	C	C	C	D

A	Stage IIIA
B	Stage IIIB
C	Stage IIIC
D	Stage IIID
N/A	Not assigned

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

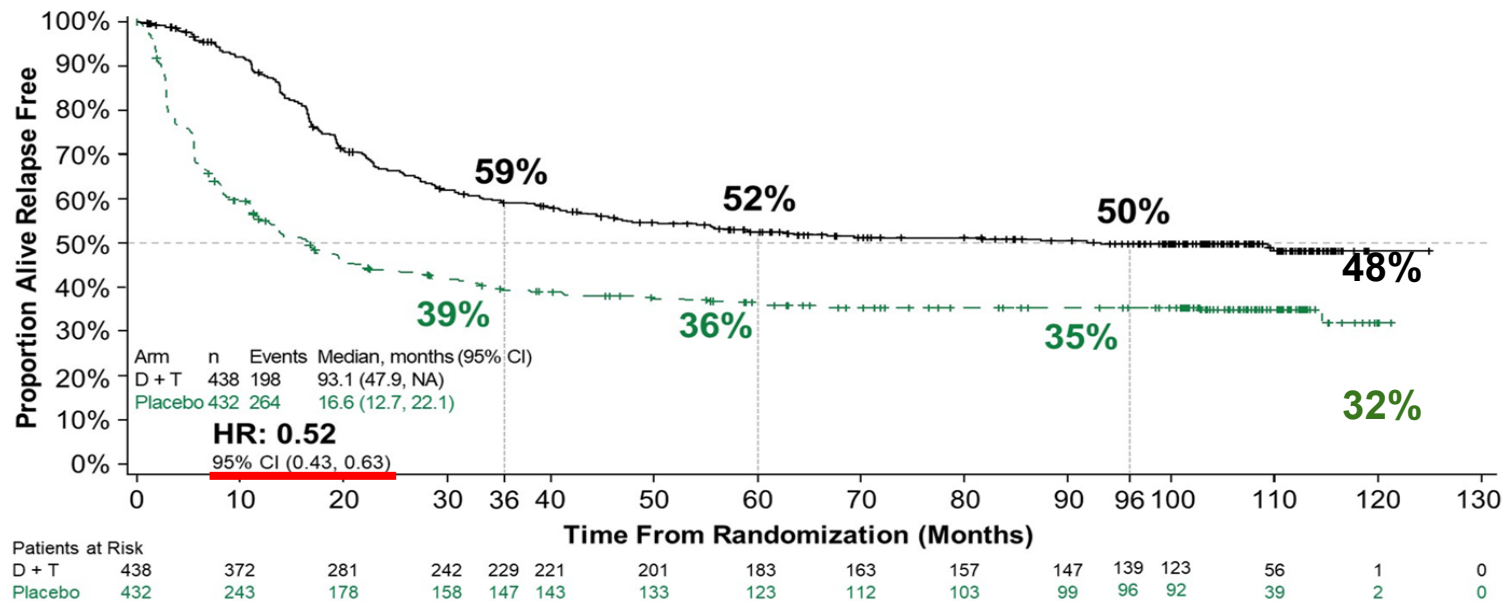
n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=438)	Placebo (n=432)
Age, median (range), years	50 (18–89)	51 (20–85)
Male	195 (45)	193 (45)
BRAF mutational status		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K ^a	41 (9)	37 (9)
ECOG PS		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
Disease stage (AJCC 7)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III unspecified	5 (1)	8 (2)

n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=438)	Placebo (n=432)
No. of positive lymph nodes		
1	177 (40)	183 (42)
2 or 3	158 (36)	150 (35)
≥4	73 (17)	72 (17)
Unknown	30 (7)	27 (6)
Type of lymph node involvement		
Microscopic	152 (35)	157 (36)
Macroscopic	158 (36)	161 (37)
Unknown	128 (29)	114 (26)
Primary tumor ulceration		
Yes	179 (41)	177 (41)
No	253 (58)	249 (58)
Unknown	6 (1)	6 (1)
In-transit disease		
Yes	51 (12)	36 (8)
No	387 (88)	395 (91)
Unknown	0	1 (<1)

^aOne patient had a BRAF V600E mutation and a BRAF V600K mutation and was included in the V600K subset.

RESULTADOS OP: SLR

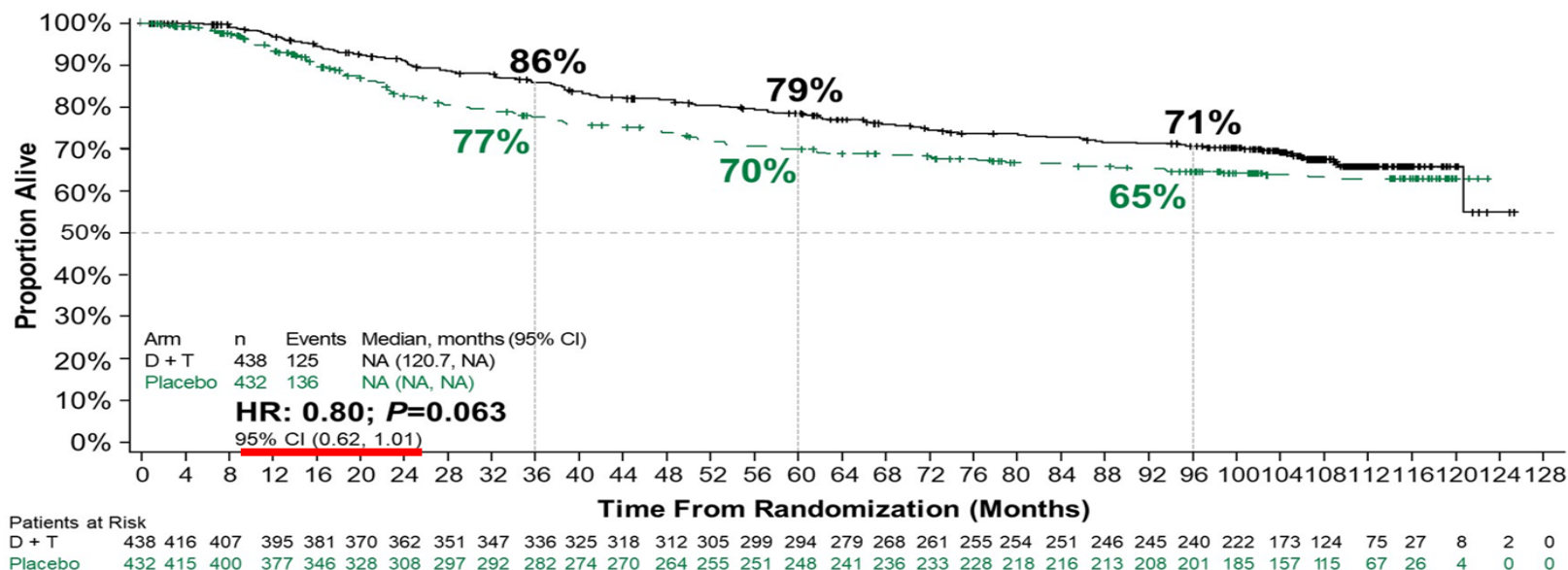
Relapse-Free Survival (ITT)



End of study 31 July 2023. Median follow-up: D+T 100.0 (0–125) months; Placebo 82.5 (1–122) months.

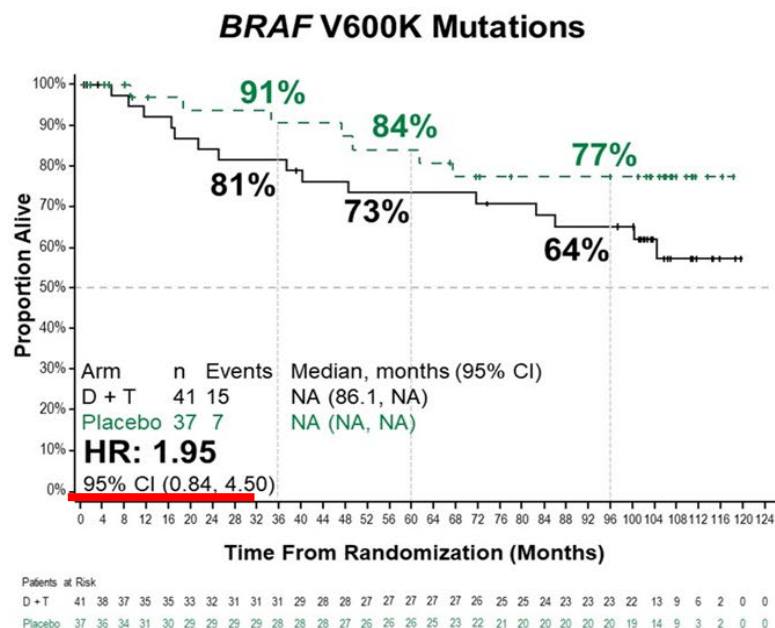
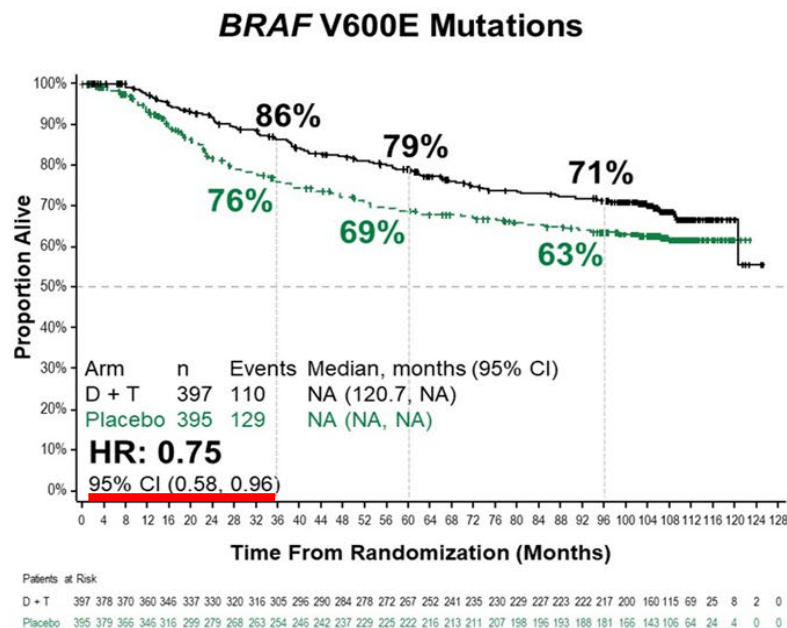
RESULTADOS: SG

Overall Survival (ITT)



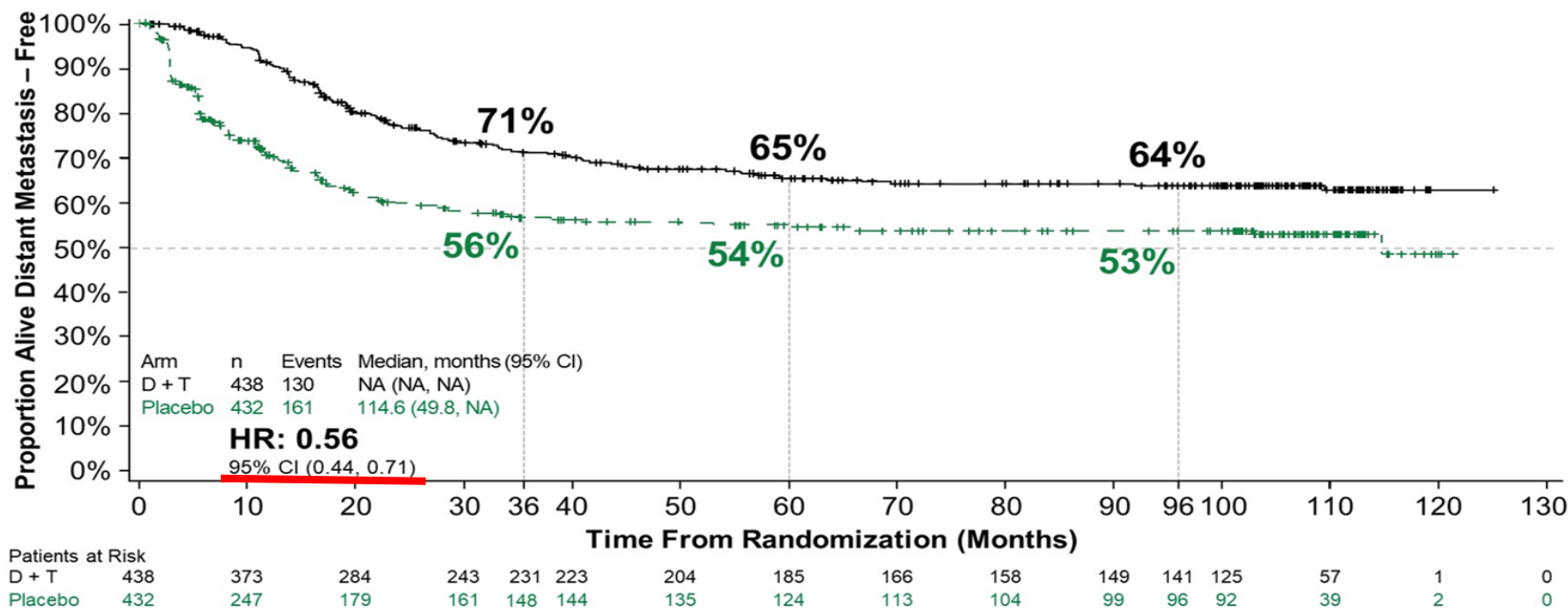
End of study 31 July 2023. Median follow-up: D+T 100.0 (0–125) months; Placebo 82.5 (1–122) months.

Subgroup Analysis: Effect of Treatment on Overall Survival by *BRAF* V600 Mutations (ITT)



End of study 31 July 2023. Median follow-up: D+T 100.0 (0–125) months; Placebo 82.5 (1–122) months.

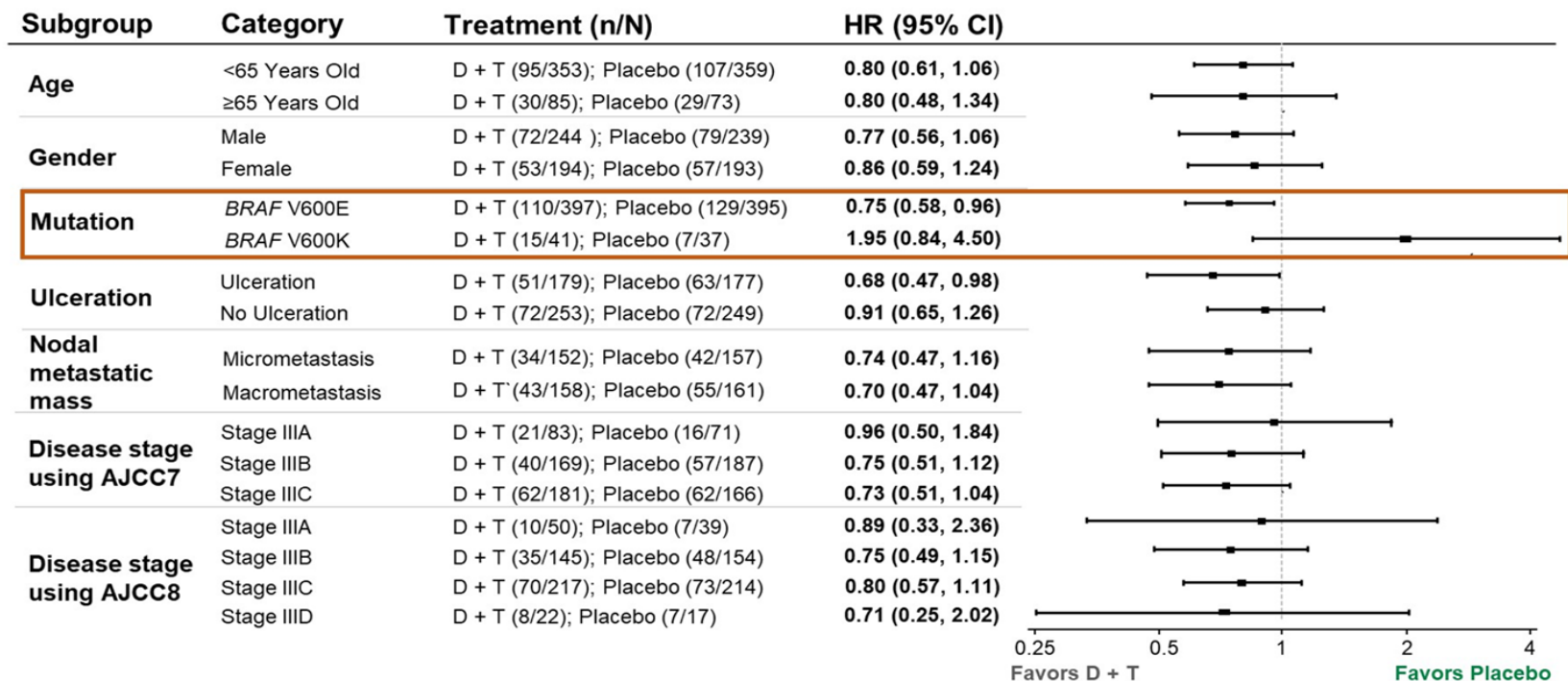
Distant Metastasis-Free Survival* (ITT)



End of study 31 July 2023. Median follow-up: D+T 100.0 (0–125) months; Placebo 82.5 (1–122) months.

*Includes only first follow-up

Subgroup Analysis: Effect of Treatment on Overall Survival (ITT)



SEGURIDAD

Preferred term	Dabrafenib plus trametinib arm (N=435)			Placebo arm (N=432)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Any Event	422 (97%)	180 (41%)	13 (3%)	381 (88%)	67 (16%)	4 (<1%)
Pyrexia	273 (63%)	23 (5%)	1 (<1%)	48 (11%)	2 (<1%)	0
Fatigue	205 (47%)	19 (4%)	0	122 (28%)	1 (<1%)	0
Headache	175 (40%)	6 (1%)	0	103 (24%)	0	0
Nausea	173 (40%)	4 (<1%)	0	88 (20%)	0	0
Chills	161 (37%)	6 (1%)	0	19 (4%)	0	0
Diarrhoea	144 (33%)	4 (<1%)	0	67 (16%)	1 (<1%)	0
Arthralgia	123 (28%)	4 (<1%)	0	69 (16%)	0	0
Vomiting	122 (28%)	4 (<1%)	0	43 (10%)	0	0
Rash	112 (26%)	0	0	54 (13%)	1 (<1%)	0
Cough	74 (17%)	0	0	33 (8%)	0	0
Myalgia	70 (16%)	1 (<1%)	0	40 (9%)	0	0
ALT increased	67 (15%)	16 (4%)	0	7 (2%)	1 (<1%)	0
Influenza-like illness	67 (15%)	2 (<1%)	0	29 (7%)	0	0
AST increased	63 (14%)	16 (4%)	0	8 (2%)	1 (<1%)	0
Pain in extremity	62 (14%)	1 (<1%)	1 (<1%)	38 (9%)	0	0
Asthenia	59 (14%)	2 (<1%)	0	42 (10%)	1 (<1%)	0
Oedema peripheral	58 (13%)	1 (<1%)	0	21 (5%)	0	0
Dry skin	56 (13%)	0	0	33 (8%)	0	0
Dermatitis acneiform	55 (13%)	2 (<1%)	0	10 (2%)	0	0
Erythema	53 (12%)	0	0	15 (3%)	0	0
Constipation	51 (12%)	0	0	27 (6%)	0	0
Hypertension	51 (12%)	26 (6%)	0	37 (9%)	9 (2%)	0
Decreased appetite	48 (11%)	2 (<1%)	0	25 (6%)	1 (<1%)	0
Pruritus	47 (11%)	1 (<1%)	0	45 (10%)	0	0

Preferred term, n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=435)	Placebo (n=432)
Any adverse event	422 (97)	381 (88)
Any adverse cancer event	52 (12)	37 (9)
<u>Basal cell carcinoma</u>	22 (5)	17 (4)
<u>Primary melanoma</u>	14 (3)	8 (2)
<u>Squamous cell carcinoma</u>	5 (1)	4 (<1)
Squamous cell carcinoma of skin	2 (<1)	2 (<1)
Bowen's disease	3 (<1)	2 (<1)
Keratoacanthoma	2 (<1)	3 (<1)
Malignant melanoma in situ	0	4 (<1)

Malignancies were primarily seen in the first three years of follow-up.

TERAPIAS SUBSECUENTES

n (%)	Dabrafenib plus trametinib (n=435)	Placebo (n=432)
Relapse	203	271
Any anticancer therapy	182 (42)	246 (57)
Systemic drug therapy	162 (37)	213 (49)
Checkpoint inhibitors		
Anti-PD-1	111 (26)	97 (22)
Anti-PD-L1	0	1 (<1%)
Anti-CTLA-4	78 (18)	80 (19)
Other immunotherapy		
T-Vec	0	1 (<1%)
BRAF-targeted therapy	92 (21)	158 (37)
BRAF inhibitor	92 (21)	158 (37)
MEK inhibitor	77 (18)	97 (22)
Chemotherapy	24 (6)	31 (7)
Biologic therapy	9 (2)	13 (3)
Investigational treatment	10 (2)	20 (5)
Other	2 (<1)	0
Surgery	111 (26)	154 (36)
Radiotherapy	83 (19)	88 (20)

Median time to initiation of first systemic drug therapy after recurrence:

- Dabrafenib plus trametinib: 8.6 (3.9, 26.7) weeks
- Placebo: 8.4 (4.6, 25.1) weeks

Subgroups	Dabrafenib plus trametinib arm			Placebo arm		
	No. of patients	Died	OS median (Q1, Q3)	No. of patients	Died	OS median (Q1, Q3)
No ANP	276	27 (10%)	NA (120.7, NA)	219	15 (7%)	NA (NA, NA)
BRAF-targeted therapy	21	16 (76%)	41.8 (28.4, 80.7)	65	40 (62%)	38.5 (15.1, NA)
<u>Immunotherapy</u>	51	25 (49%)	<u>104.6</u> (35.6, NA)	37	6 (16%)	<u>NA</u> (NA, NA)
Multiple ANP	76	52 (68%)	62.0 (37.7, NA)	96	68 (71%)	50.7 (22.9, 106.5)
Other	14	5 (36%)	NA (35.6, NA)	15	7 (47%)	61.6 (28.4, NA)

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

Después de casi 10 años de seguimiento, la terapia adyuvante con dabrafenib más trametinib se asoció con una mejor sobrevida libre de recaída y sobrevida libre de metástasis a distancia que el placebo entre los pacientes con melanoma en estadio III resecado.

El análisis de la sobrevida global mostró que el riesgo de muerte fue un 20% menor con la terapia combinada que con el placebo, pero el beneficio no fue estadísticamente significativo.

Entre los pacientes con melanoma con una mutación BRAF V600E, los resultados sugieren que el riesgo de muerte fue un 25% menor con la terapia combinada.