



Pautado de Melanoma 2024

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

30 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.
- No se declaran conflictos de intereses del resto de los participantes.

Índice

Día 2:

Adyuvancia en Melanoma Estadío II:

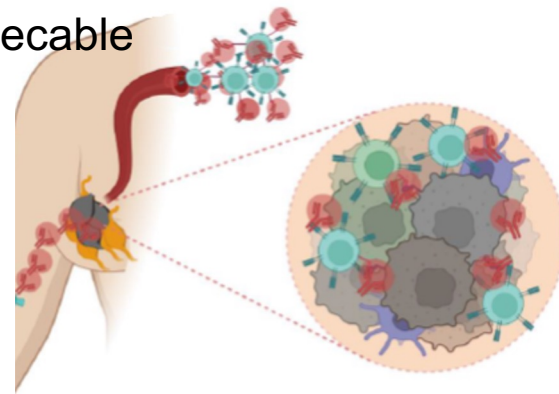
- **Keynote 716 actualización.**
- **Checkmate 76K**

Melanoma localmente avanzado irresecable/metastásico irresecable

- Relativity 047

Piel no melanoma:

- Neoadyuvancia con cemiplimab en CEC
- Cemiplimab en CBC segunda línea: actualización.



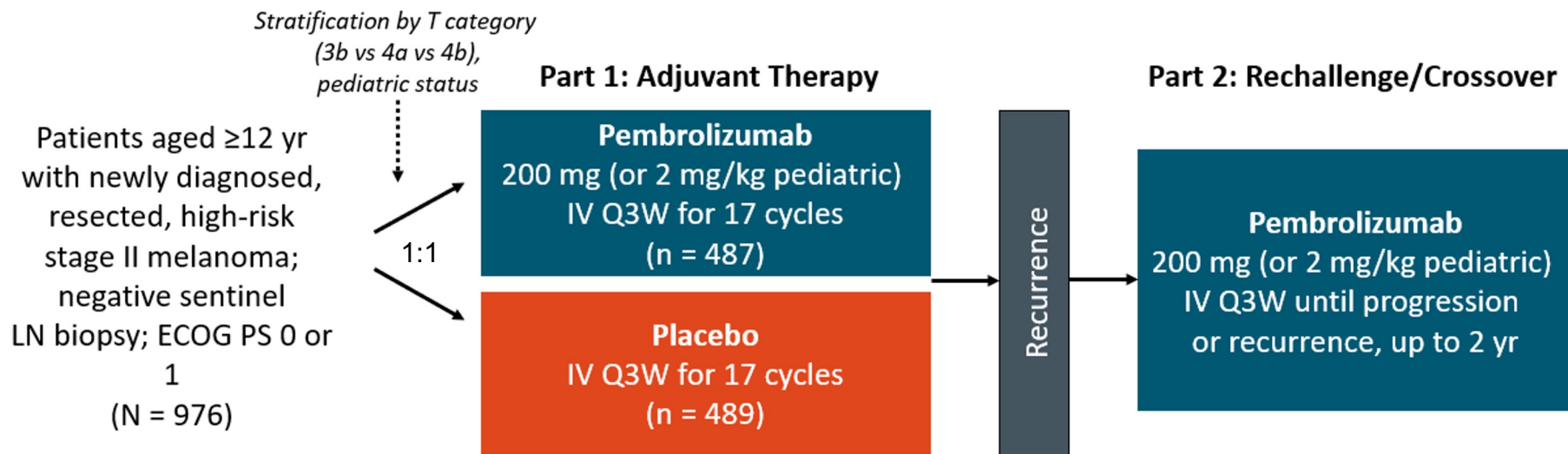
KEYNOTE 716

Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study

Jason J. Luke, MD, FACP¹ ; Paolo A. Ascierto, MD, PhD² ; Muhammad A. Khattak, MD, PhD³; Luis de la Cruz Merino, MD, PhD^{4,5} ; Michele Del Vecchio, MD, PhD⁶; Piotr Rutkowski, MD, PhD⁷ ; Francesco Spagnolo, MD⁸ ; Jacek Mackiewicz, MD, PhD⁹; Vanna Chiarion-Sileni, MD¹⁰ ; John M. Kirkwood, MD¹ ; Caroline Robert, MD, PhD^{11,12} ; Jean-Jacques Grob, MD, PhD¹³ ; Federica de Galitiis, MD¹⁴; Dirk Schadendorf, MD, PhD^{15,16} ; Matteo S. Carlino, BMedSc, MBBS, FRACP^{17,18}; Xi Lawrence Wu, DrPH¹⁹; Mizuho Fukunaga-Kalabis, MD¹⁹ ; Clemens Krepler, MD¹⁹; Alexander M.M. Eggermont, MD, PhD^{20,21} ; and Georgina V. Long, PhD, MBBS (Hons), BSc (Hons1, UM), AO, FRACP^{17,22} 

Estudio fase III, randomizado, abierto, multicéntrico, controlado con placebo.

DISEÑO DE ESTUDIO



EP: SLR

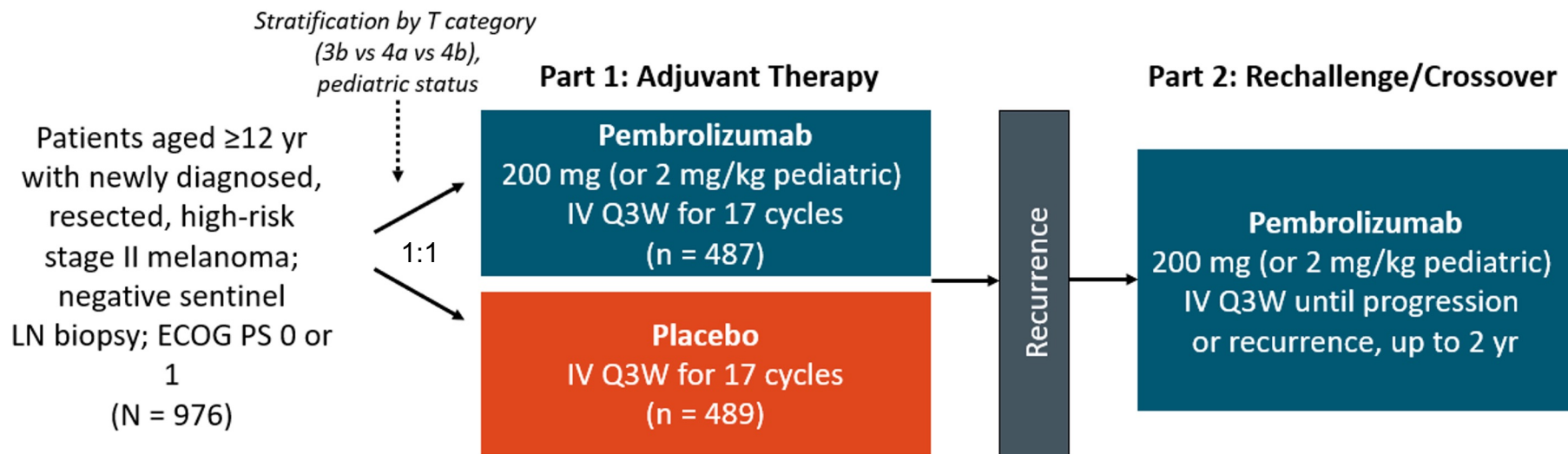
ES: SLMD, SG, seguridad.

Estadio II - 8va edición AJCC

IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0

T	Thickness	Ulceration status
Category		
T3	>2.0–4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0–4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0–4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

DISEÑO DE ESTUDIO



EP: SLR

ES: SLMD, SG, seguridad.

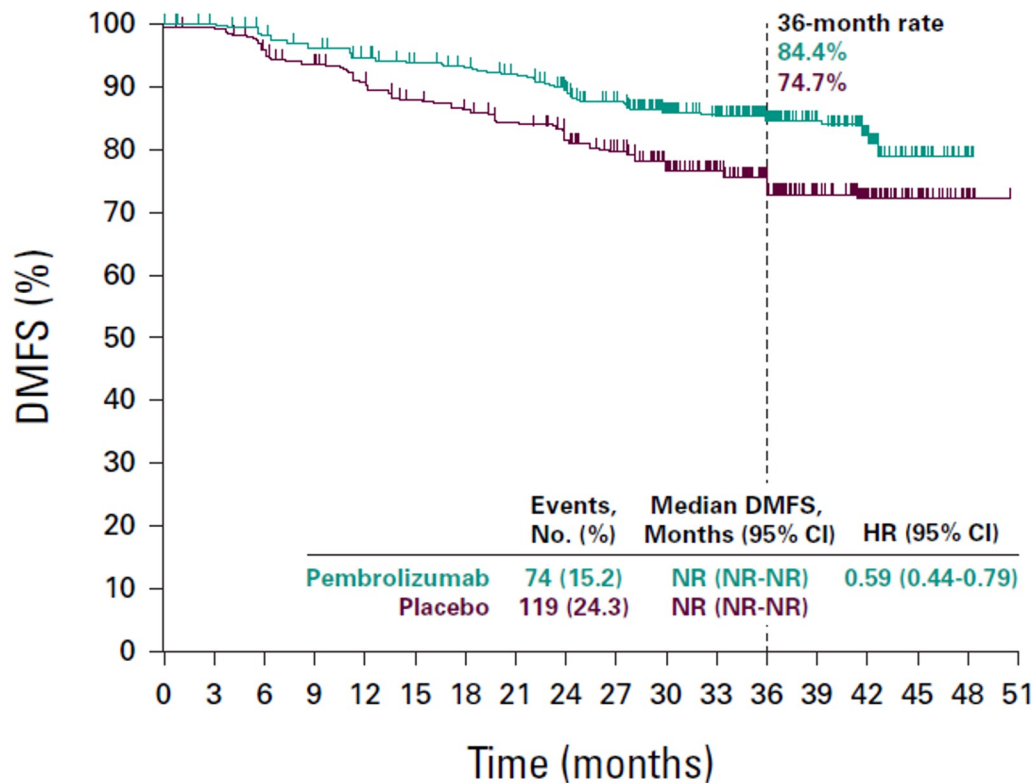
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Pacientes ≥ 12 años.	Otros tumores que hayan progresado o recibido tratamiento onco-específico 5 años previos a la randomización con la excepción de cáncer de piel no melanoma u otros carcinomas in situ.
Pacientes con melanoma cutáneo confirmado, E IIB y IIC según la 8va edición de la AJCC.	Inmunodeficiencias bajo tratamiento sistémico con corticoides o enfermedades autoinmunes sistémicas.
Sin tratamiento previo luego de la cirugía.	Tratamiento previo con anti PD-1, anti PD-L1 o anti CTLA-4.
Pacientes con tiempo ≤ 12 semanas desde la cirugía a la randomización.	Pacientes con diagnóstico de VIH, infección por VHC o VHB, BK activo, trasplantados.
PS ECOG 0 - 1.	

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

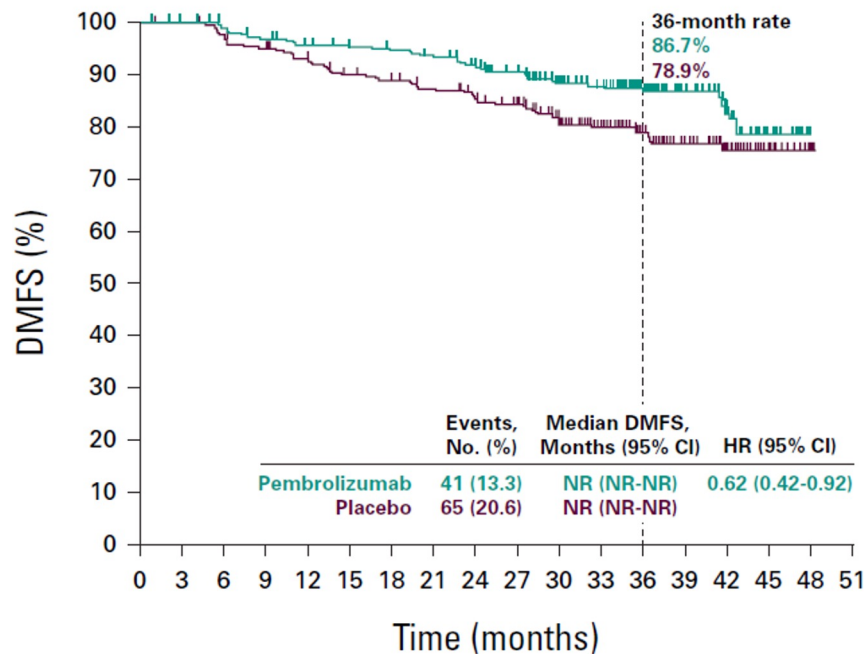
Characteristic	Pembrolizumab (n = 487)	Placebo (n = 489)
Age, years, median (range)	60 (16-84)	61 (17-87)
<65	303 (62.2)	295 (60.3)
≥65	184 (37.8)	194 (39.7)
Sex		
Male	300 (61.6)	289 (59.1)
Female	187 (38.4)	200 (40.9)
T stage ^a		
T3a	2 (0.4)	0
T3b	200 (41.1)	201 (41.1)
T4a	113 (23.2)	116 (23.7)
T4b	172 (35.3)	172 (35.2)
Disease stage ^a		
IIA	1 (0.2)	0
IIB	309 (63.4)	316 (64.6)
IIC	171 (35.1)	169 (34.6)
IIIC	4 (0.8)	1 (0.2)
IV	0	2 (0.4)
Missing	2 (0.4)	1 (0.2)

RESULTADOS: SLMD

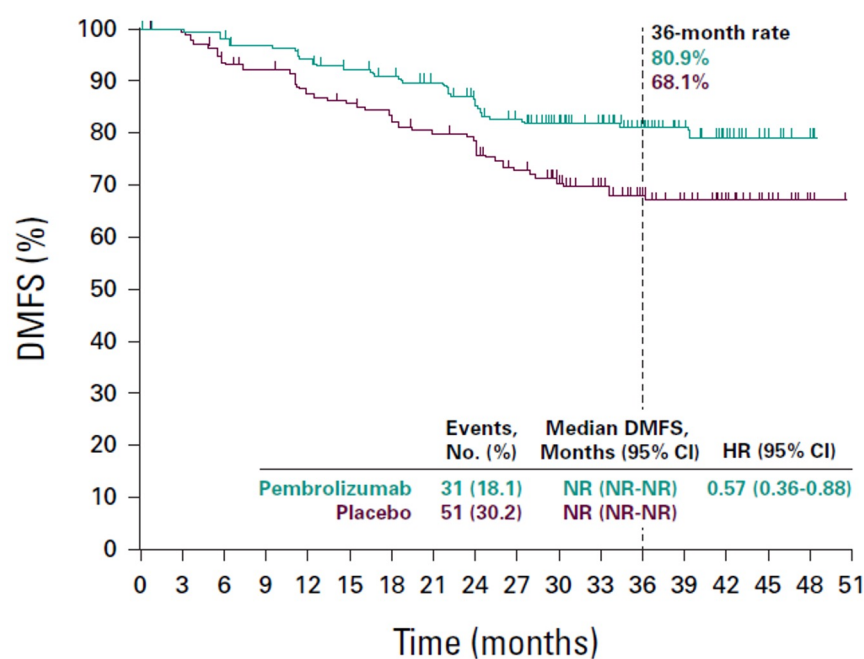


RESULTADOS: SLMD

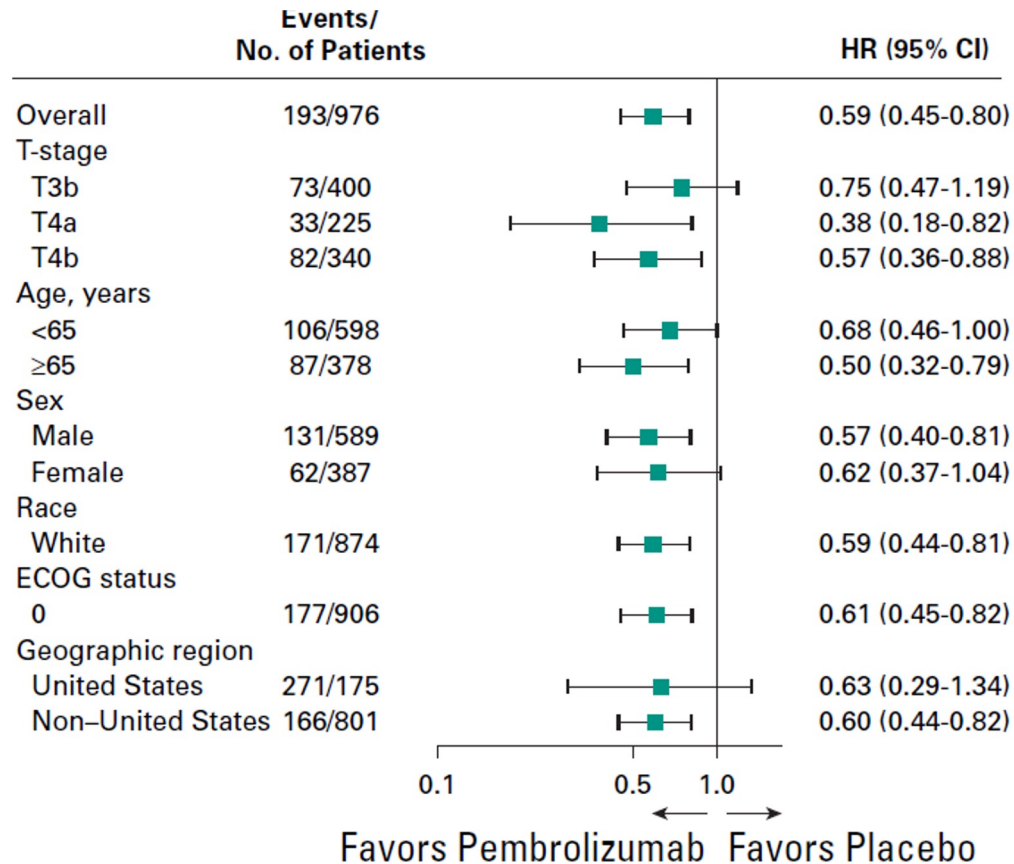
Estadio IIB



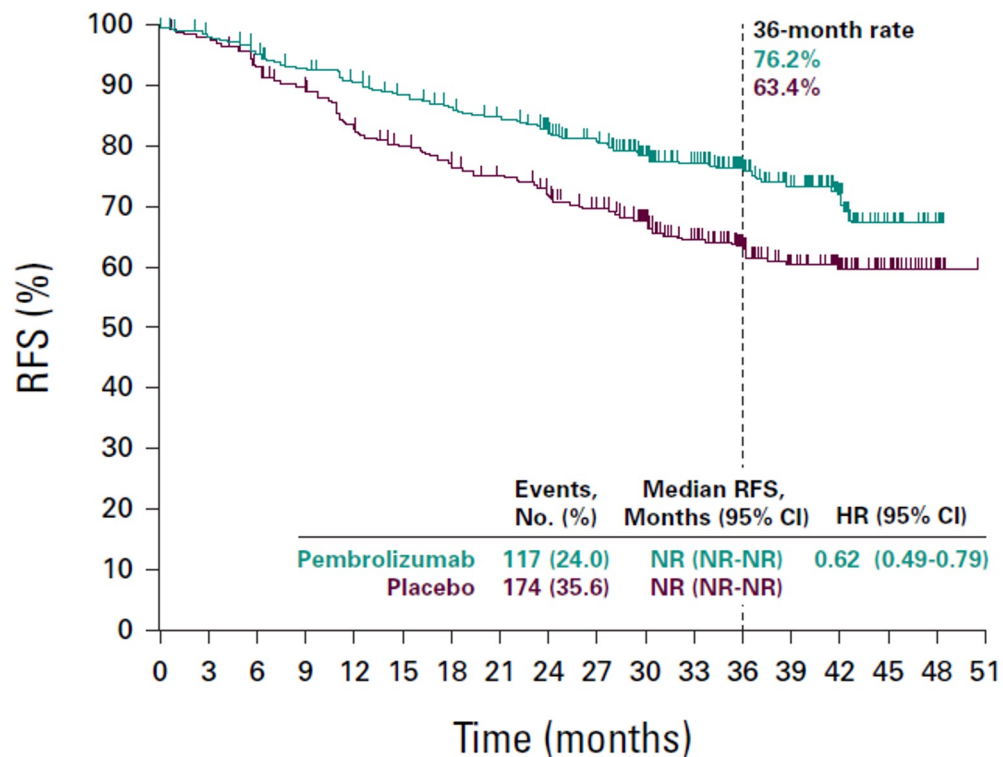
Estadio IIC



RESULTADOS: SLMD por subgrupo

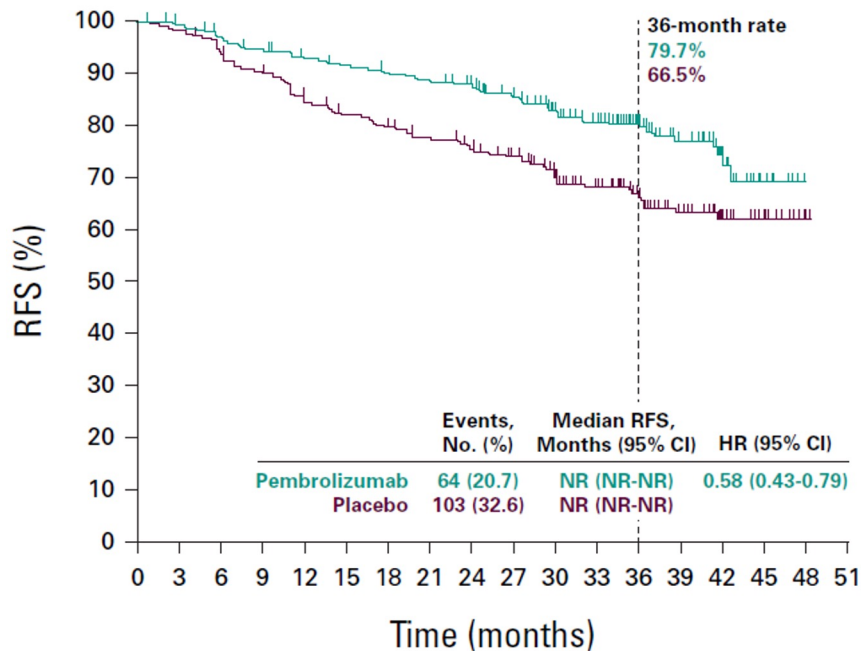


RESULTADOS: SLR

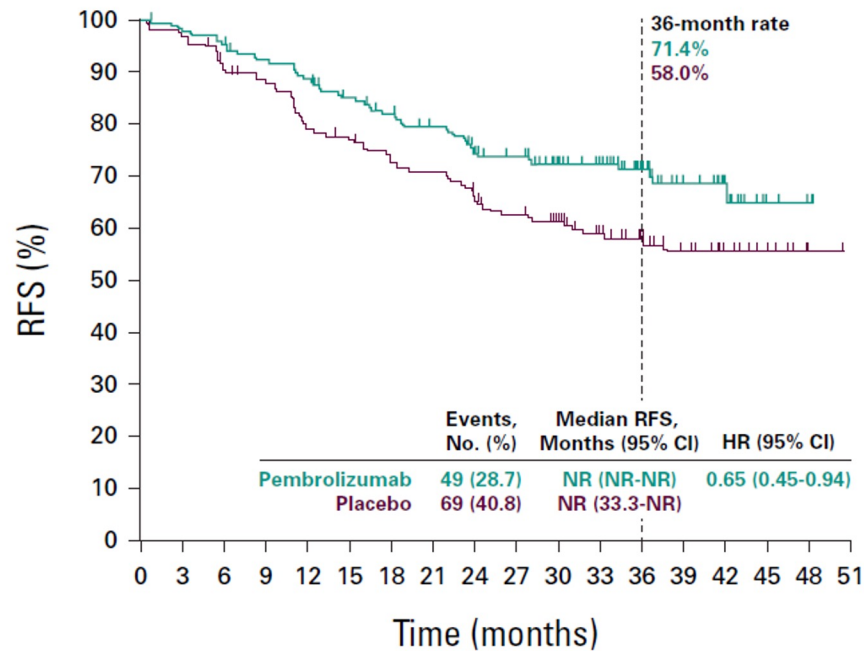


RESULTADOS: SLR

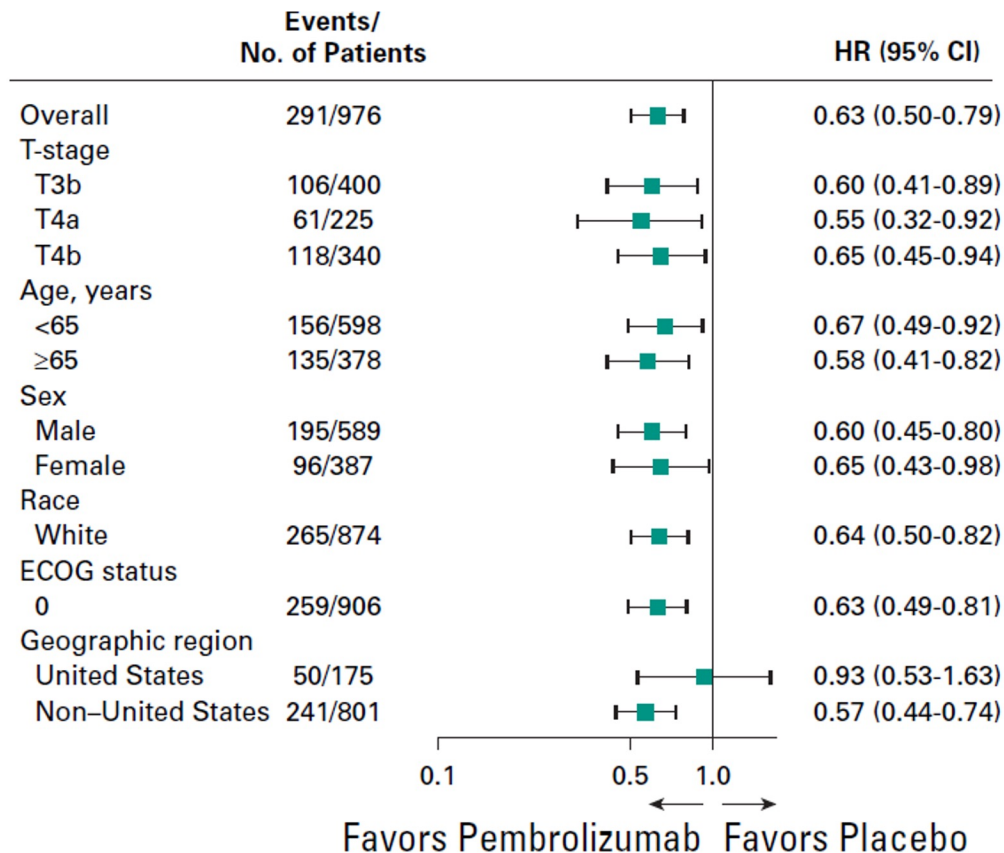
Estadio IIB



Estadio IIC



RESULTADOS: SLR por subgrupo



SEGURIDAD

TRAE With Incidence $\geq 5\%$	Pembrolizumab (n = 483)		Placebo (n = 486)	
	Any Grade, No. (%)	Grade 3-4, ^a No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade 3-4, ^a No. (%)
Any	399 (82.6)	83 (17.2)	309 (63.6)	25 (5.1)
Pruritus	119 (24.6)	3 (0.6)	52 (10.7)	0 (0.0)
Fatigue	104 (21.5)	1 (0.2)	93 (19.1)	1 (0.2)
Diarrhea	90 (18.6)	5 (1.0)	56 (11.5)	1 (0.2)
Arthralgia	79 (16.4)	1 (0.2)	39 (8.0)	0 (0.0)
Rash	78 (16.1)	7 (1.4)	34 (7.0)	1 (0.2)
Hypothyroidism	77 (15.9)	0 (0.0)	13 (2.7)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	49 (10.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)
Asthenia	47 (9.7)	1 (0.2)	40 (8.2)	0 (0.0)
ALT level increased	39 (8.1)	4 (0.8)	22 (4.5)	1 (0.2)
Nausea	37 (7.7)	0 (0.0)	33 (6.8)	0 (0.0)
Rash maculopapular	36 (7.5)	2 (0.4)	9 (1.9)	0 (0.0)
Myalgia	32 (6.6)	2 (0.4)	16 (3.3)	0 (0.0)
AST level increased	31 (6.4)	1 (0.2)	11 (2.3)	1 (0.2)

SEGURIDAD

Event	Pembrolizumab (n = 483)		Placebo (n = 486)	
	Any Grade, No. (%)	Grade 3-4, ^a No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade 3-4, ^a No. (%)
Any	183 (37.9)	53 (11)	46 (9.5)	6 (1.2)
Adrenal insufficiency	13 (2.7)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthritis	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
Colitis	20 (4.1)	8 (1.7)	5 (1.0)	0 (0.0)
Hepatitis	11 (2.3)	9 (1.9)	3 (0.6)	2 (0.4)
Hyperthyroidism	51 (10.6)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)
Hypophysitis	12 (2.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypothyroidism	83 (17.2)	0 (0.0)	18 (3.7)	0 (0.0)
Infusion reactions	3 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)
Myasthenic syndrome	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myelitis	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myocarditis	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Myositis	6 (1.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)
Nephritis	7 (1.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatitis	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sarcoidosis	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe skin reactions ^b	15 (3.1)	14 (2.9)	3 (0.6)	3 (0.6)
Thyroiditis	8 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
Type 1 diabetes mellitus	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uveitis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

- En el análisis final de SLMD de este estudio, KEYNOTE-716, pembrolizumab continuó demostrando una seguridad manejable y un beneficio clínicamente significativo en SLMD y SLR en comparación con placebo, lo que respalda el uso de la terapia adyuvante con pembrolizumab en pacientes con melanoma en estadio IIB o IIC resecado.

Propuesta de redacción

2.3.4.1: Pembrolizumab en estadio II

El estudio Keynote 716 **es un** ensayo fase III, doble ciego, multicéntrico que evaluó el uso de pembrolizumab (200 mg i/v o en población pediátrica 2mg/kg/dosis c/21 días por 17 ciclos) en pacientes mayores de 12 años, portadores de melanoma cutáneo recientemente diagnosticado, completamente resecado, con BGC negativa, estadio IIB/IIC (**AJCC 8va edición**). Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento onco-específico para melanoma luego de la resección primaria, ECOG mayor a 1, enfermedad autoinmune, tratamiento con corticoides sistémico, pacientes con otro tumor adicional conocido bajo progresión o que hayan recibido tto onco específico en los 5 años previos. El objetivo primario fue la sobrevida libre de recurrencia (SLR). **Se publicaron en 2024 (J Clin Oncol. 2024 May 10;42(14):1619-1624) los resultados con una mediana de seguimiento de 39 meses. La tasa estimada de SLR a 36 meses fue de 76,2% con pembrolizumab versus 63,4% con placebo (HR 0,59, IC 95% 0,44-0,79). La tasa de sobrevida libre de metástasis a distancia a 36 meses (objetivo secundario) fue de 84,4% con pembrolizumab versus 74,7% con placebo (HR 0,59, IC 95% 0,44-0,79). El beneficio se mantuvo para todos los subgrupos, siendo el beneficio mayor en los estadios IIC.**

~~En el segundo análisis interino, con un seguimiento de 20.9 meses, la tasa de recurrencia fue de 15% de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab frente a un 24% en el grupo placebo (HR 0.61 [IC 95% 0.45-0.82]). La mediana de sobrevida libre de recurrencia aún no está madura en el estudio.~~ **El análisis de sobrevida global aún está inmaduro (J Clin Oncol . 2024 May 10;42(14):1619-1624).**

En cuanto a la tolerancia, el 18% de los pacientes bajo pembrolizumab discontinuaron tratamiento y 5% en el grupo placebo debido a efectos adversos grado 3-4. Los más frecuentes fueron alteraciones cutáneas, hepatitis autoinmune, colitis e insuficiencia suprarrenal.

~~Si bien los resultados preliminares son prometedores, consideramos que corresponde a un corto período de seguimiento, por lo que por el momento no consideramos Pembrolizumab como terapia estándar adyuvante para pacientes con melanoma en estadios IIB/IIC. Esperamos los resultados con mayor seguimiento, así como el análisis de sobrevida global (Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729).~~

CHECKMATE 76 K

Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02583-2>

Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial

Received: 30 May 2023

Accepted: 8 September 2023

Published online: 16 October 2023

 Check for updates

John M. Kirkwood¹✉, Michele Del Vecchio², Jeffrey Weber³,
Christoph Hoeller⁴, Jean-Jacques Grob⁵, Peter Mohr⁶, Carmen Loquai⁷,
Caroline Dutriaux⁸, Vanna Chiarion-Sileni⁹, Jacek Mackiewicz¹⁰,
Piotr Rutkowski¹¹, Petr Arenberger¹², Gaelle Quereux¹³, Tarek M. Meniawy¹⁴,
Paolo A. Ascierto¹⁵, Alexander M. Menzies¹⁶, Piyush Durani¹⁷, Maurice Lobo¹⁷,
Federico Campigotto¹⁷, Brian Gastman^{18,19} & Georgina V. Long^{16,19}

Análisis pre especificado interino de estudio FIII - Doble ciego
Evalúa Nivolumab vs Placebo en Adyuvancia pacientes con Melanoma
EIIb - C resecado

EP Primario: Sobrevida libre de recurrencia

EP secundarios: Seguridad - Sobrevida libre de metástasis a distancia

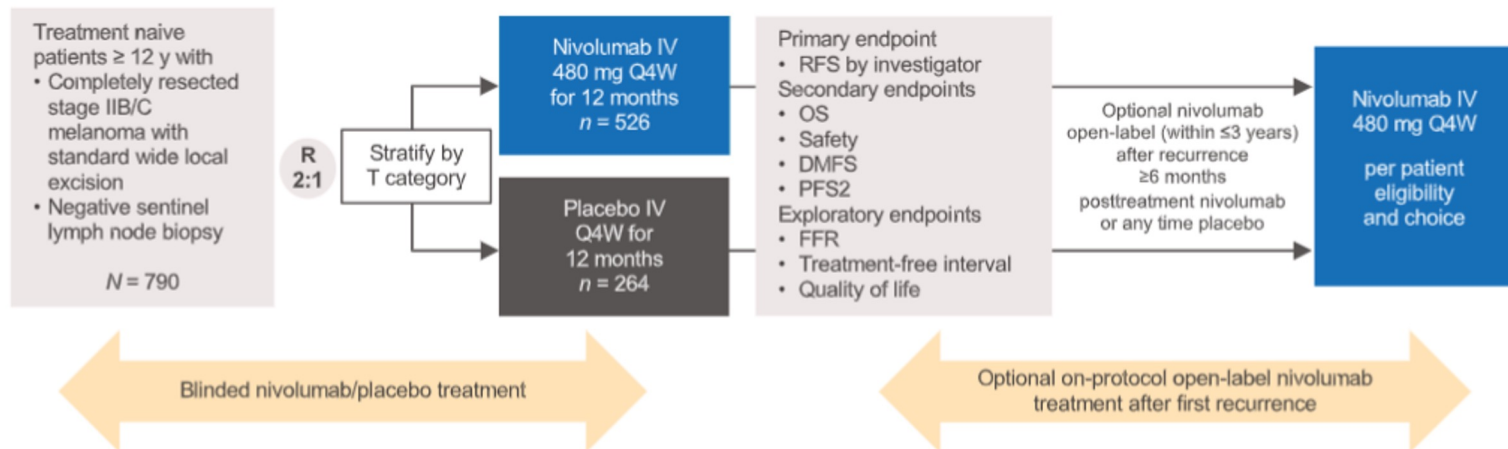
Criterios de inclusión

- Mayores de 12 años
- Diagnóstico de Melanoma cutáneo EII B- C completamente resecado
- Ganglio centinela negativo
- ECOG 0-1

Criterios de exclusión

- Melanoma ocular o mucoso
- Neoplasias previas en menos de 3 años previo a inclusión
- Enf. AI activas que requieran inmunosupresión

Diseño del estudio: Octubre 2019 - Noviembre 2021 Seguimiento de 7,9 meses. 790 pacientes



Extended Data Fig. 3 | Trial design. RFS was defined as the time between randomization and first recurrence (recurrence events included local, regional, or distant recurrence, new primary melanomas [including in situ], and death [due to any cause]). Imaging assessments occurred every 26 weeks during years 1 through 3 and every 52 weeks in years 4 and 5. DMFS, distant metastasis-free

survival (the time between randomization and first distant recurrence or death); FFR, freedom from relapse (with censoring patients who died from causes other than disease); IV, intravenous; OS, overall survival; PFS2, progression-free survival through next-line therapy; Q4W, every 4 weeks; RFS, recurrence-free survival; T, tumor.

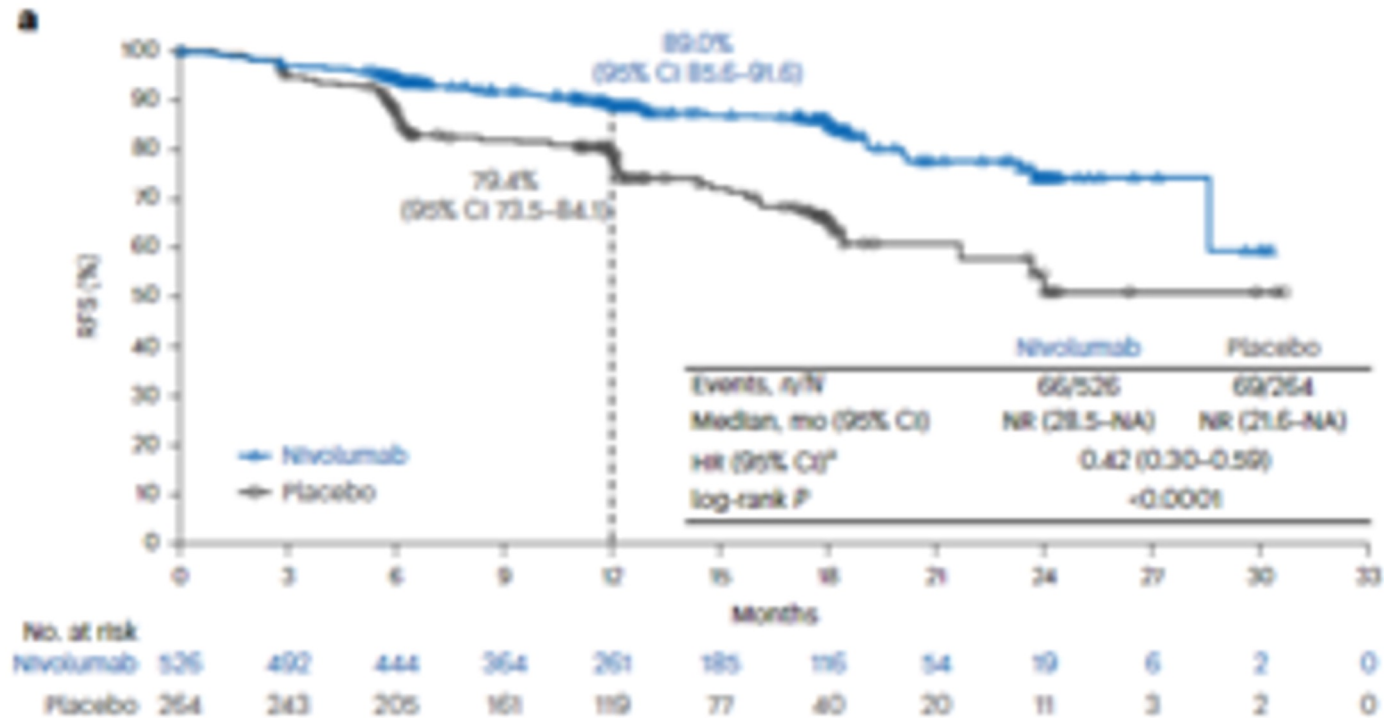
Table 1 | Baseline patient demographics and disease characteristics

Characteristic ^a	Nivolumab, 480mg Q4W (n=526)	Placebo, Q4W (n=264)	Total (n=790)
Median age (range), year	62 (21–87)	61 (19–92)	62 (19–92)
Sex, n (%)			
Male	322 (61.2)	161 (61.0)	483 (61.1)
Female	204 (38.8)	103 (39.0)	307 (38.9)
ECOG PS, n (%)			
0	495 (94.1)	245 (92.8)	740 (93.7)
1	31 (5.9)	19 (7.2)	50 (6.3)
Disease stage, n (%)			
IIB	316 (60.1)	163 (61.7) ^b	479 (60.6)
IIC	210 (39.9)	101 (38.3)	311 (39.4)
T category, n (%)			
T3b	204 (38.8)	104 (39.4)	308 (39.0)
T4a	112 (21.3)	58 (22.0)	170 (21.5)
T4b	210 (39.9)	102 (38.6)	312 (39.5)
Melanoma subtype, n (%)			
Superficial spreading	151 (28.7)	82 (31.1)	233 (29.5)
Nodular	266 (50.6)	133 (50.4)	399 (50.5)
Lentigo	13 (2.5)	3 (1.1)	16 (2.0)
Acral lentiginous	28 (5.3)	15 (5.7)	43 (5.4)
Desmoplastic	21 (4.0)	8 (3.0)	29 (3.7)
Other	44 (8.4)	22 (8.3)	66 (8.4)
Not reported	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)

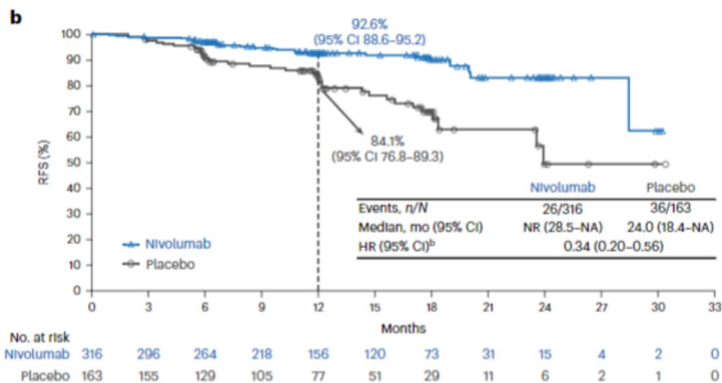
not reported	3 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.5)
Location of primary tumor, n (%)			
Trunk	193 (36.7)	89 (33.7)	282 (35.7)
Leg	116 (22.1)	59 (22.3)	175 (22.2)
Arm	109 (20.7)	58 (22.0)	167 (21.1)
Head and neck	108 (20.5)	58 (22.0)	166 (21.0)
Lactate dehydrogenase, n (%)			
≤ULN	470 (89.4)	232 (87.9)	702 (88.9)
>ULN	50 (9.5)	25 (9.5)	75 (9.5)
Not reported	6 (1.1)	7 (2.7)	13 (1.6)
BRAF^{v600} mutation status, n (%)			
Mutant	148 (28.1)	81 (30.7)	229 (29.0)
Wild-type	293 (55.7)	136 (51.5)	429 (54.3)
Not evaluable/not reported	85 (16.2)	47 (17.8)	132 (16.7)
PD-L1 expression, n (%)			
≥1%	109 (20.7)	58 (22.0)	167 (21.1)
<1%	80 (15.2)	53 (20.1)	133 (16.8)
Not evaluable/not reported	337 (64.1) ^c	153 (58.0)	490 (62.0)
Geographic region, n (%)			
US and Canada	97 (18.4)	46 (17.4)	143 (18.1)
Western Europe	303 (57.6)	160 (60.6)	463 (58.6)
Eastern Europe	58 (11.0)	28 (10.6)	86 (10.9)
Australia	68 (12.9)	30 (11.4)	98 (12.4)

^aPercentages may not total 100 because of rounding. ^bOne of these patients was recategorized as having stage IIC disease after data cutoff. ^cTwo of these patients were recategorized as having <1% PD-L1 expression after data cutoff. ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; Q4W, every 4 weeks; ULN, upper limit of normal.

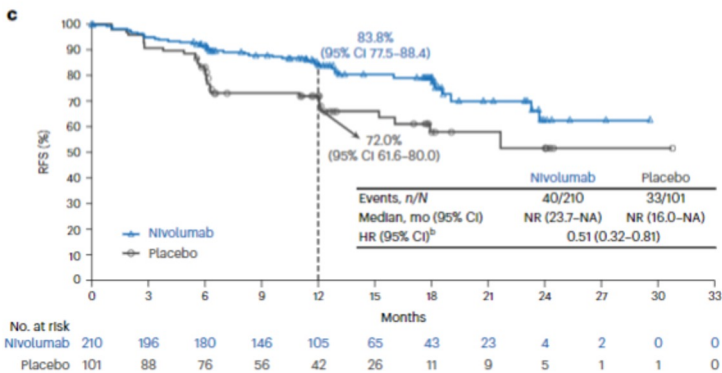
Resultados: SVLE pacientes por intención de tratar



Resultados: SVLE según estadio



EII B: 92% vs 84,1%
HR: 0.34 (0,20 - 0,56)



EII c: 83,8% vs 72% HR:
0.51 (0,32 - 0,81)

Resultados SVLE subgrupos

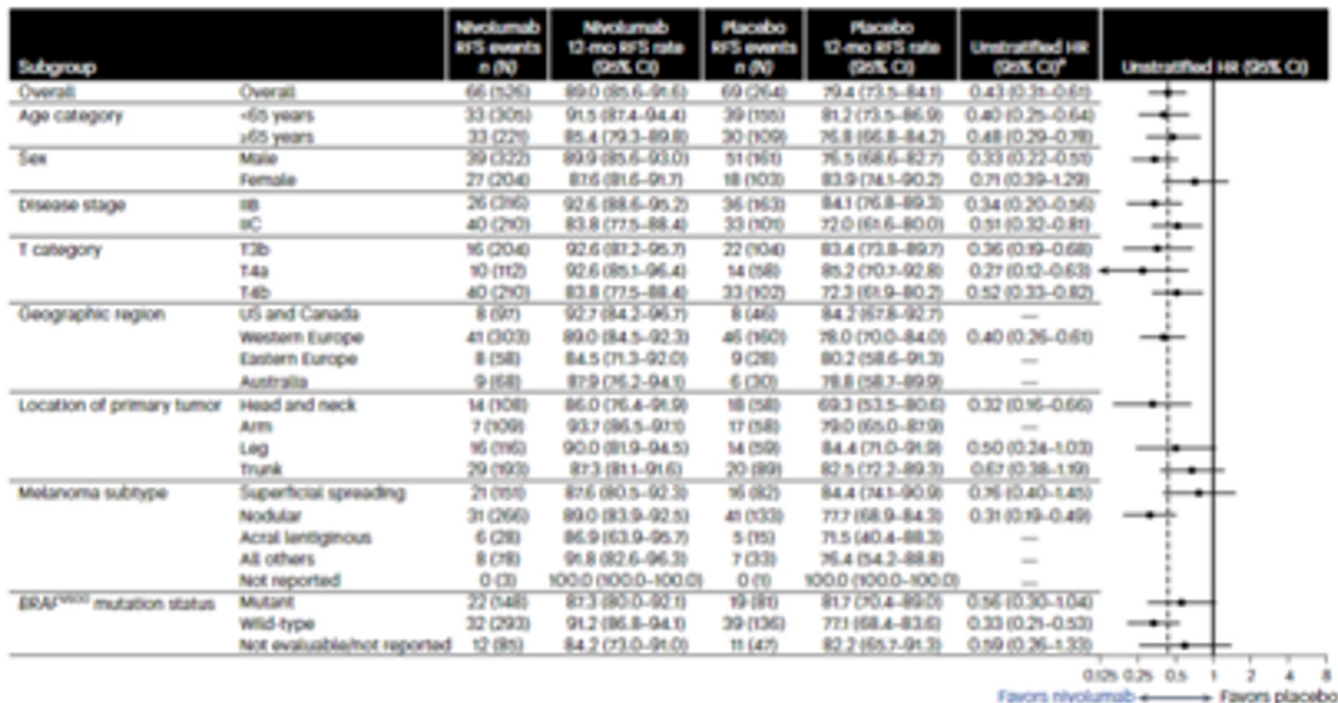
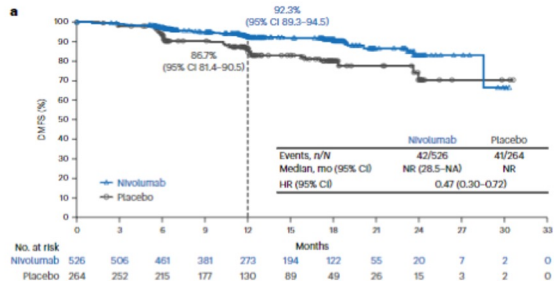


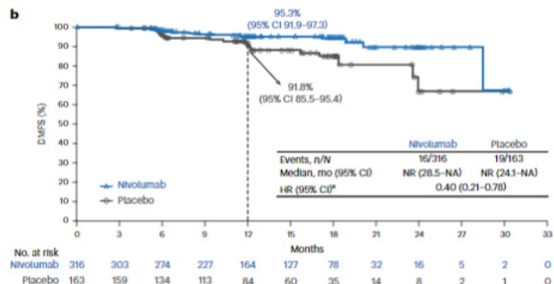
Fig. 3 | RFS according to subgroup. Shown is a forest plot of unstratified HRs (estimated using an unstratified Cox proportional hazards model) for disease recurrence or death among subgroups of patients. Circles indicate HRs among subgroups of patients, horizontal lines indicate corresponding 95% CIs and the

vertical dotted line indicates the HR for the overall population. *Per the statistical analysis plan, HR was not computed for subset categories with fewer than 30 events per treatment group.

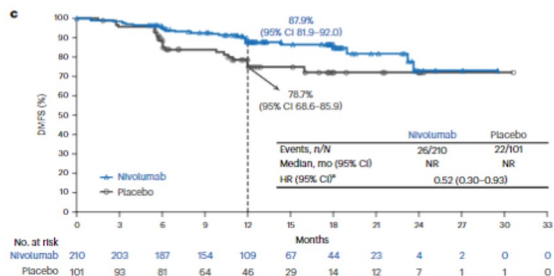
Resultados: Endpoint secundario: Sobrevida libre de metástasis a distancia



HR: 92% vs 86,7%
HR: 0.34 (0,30 - 0,72)



EII B: 96.9% vs 91,8%
HR: 0.40 (0,21 - 0,78)



EII c: 87,90% vs 78,7%
HR: 0.52 (0,30 - 0,93)

Seguridad

Table 2 | Summary of adverse events

Adverse event ^a	Nivolumab 480mg Q4W (n=524)		Placebo Q4W (n=264)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Any adverse event, n (%)	502 (95.8) ^b	115 (21.9)	229 (86.7) ^c	32 (12.1)
Led to discontinuation of treatment	91 (17.4)	37 (7.1)	9 (3.4)	2 (0.8)
Treatment-related adverse event, n (%)	433 (82.6)	54 (10.3)	142 (53.8)	6 (2.3)
Led to discontinuation of treatment	77 (14.7)	29 (5.5)	7 (2.7)	2 (0.8)
Treatment-related adverse event in ≥5% of patients^d, n (%)				
Fatigue	106 (20.2)	0	53 (20.1)	1 (0.4)
Pruritus	97 (18.5)	1 (0.2)	25 (9.5)	0
Diarrhea	80 (15.3)	4 (0.8)	25 (9.5)	0
Rash	57 (10.9)	4 (0.8)	18 (6.8)	0
Hypothyroidism	54 (10.3)	0	0	0
Arthralgia	54 (10.3)	1 (0.2)	15 (5.7)	0
Nausea	39 (7.4)	0	7 (2.7)	0
Asthenia	38 (7.3)	0	18 (6.8)	0
Dry mouth	36 (6.9)	0	7 (2.7)	0
Hyperthyroidism	36 (6.9)	1 (0.2)	3 (1.1)	0
Increased alanine aminotransferase	33 (6.3)	4 (0.8)	13 (4.9)	0
Increased aspartate aminotransferase	30 (5.7)	6 (1.1)	6 (2.3)	1 (0.4)
Increased blood creatine phosphokinase	30 (5.7)	6 (1.1)	13 (4.9)	0
Myalgia	28 (5.3)	0	14 (5.3)	0
Infusion-related reaction	27 (5.2)	0	2 (0.8)	0
Treatment-related death^e, n (%)	1 (0.2)		0	

EA mayores en grupo Nivolumab
EA Grado 3 o 4: 10,3%
Grupo Nivolumab vs 2,3% placebo

Conclusión de los autores

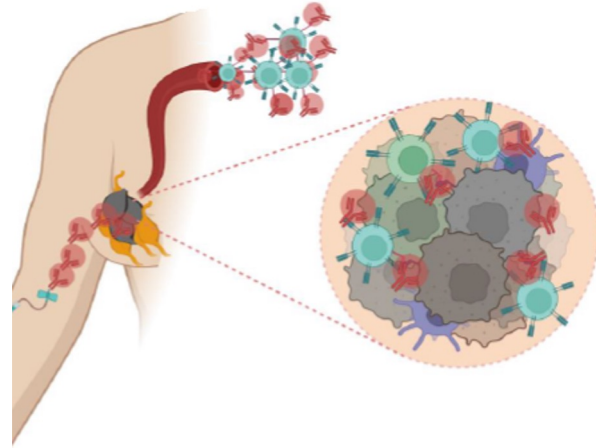
- El estudio checkmate 76K alcanzó su EP primario SVLE con una reducción del 58% del riesgo de recurrencia estadística y clínicamente significativo vs placebo así como un 53% el riesgo de metástasis a distancia en población total.
- Este beneficio se mantuvo en todos los subgrupos pre- especificados
- Mostró un nivel de seguridad aceptable y consistente con reportes previos de Nivolumab en adyuvancia

PROPUESTA DE REDACCIÓN

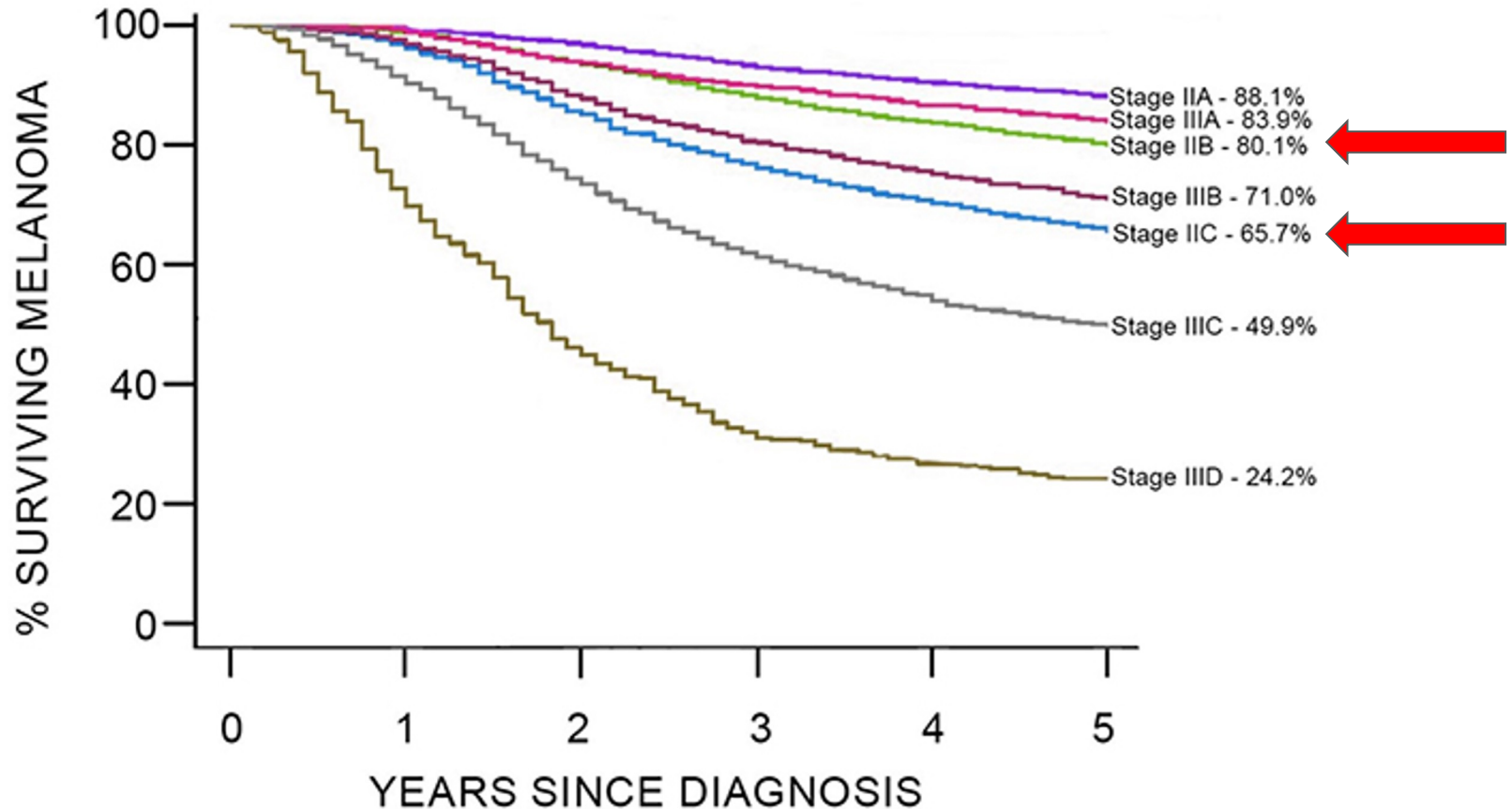
2.3.3.2 Nivolumab en estadio II

Se publicó en 2023 el ensayo fase III Checkmate 76K, un estudio, doble ciego, multicéntrico que evaluó el uso de nivolumab (480 mg i/v cada 4 semanas) por 12 meses en pacientes mayores de 12 años, portadores de melanoma cutáneo completamente resecado, con BGC negativa, estadio IIB/IIC (AJCC 8va edición). Los pacientes se randomizaron 2:1. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento onco-específico para melanoma luego de la resección primaria, melanoma ocular o mucoso, enfermedad autoinmune sistémica, pacientes con otro tumor adicional conocido bajo progresión o que hayan recibido tratamiento onco específico en los 3 años previos. El objetivo primario fue la sobrevida libre de recurrencia (SLR) determinada por el investigador, siendo objetivos secundarios la sobrevida libre de metástasis a distancia (SLMD) y la sobrevida global. Con una mediana de seguimiento mínimo de 7,9 meses la tasa estimada de SLR a 12 meses fue de 89% con nivolumab versus 79,4% con placebo (HR 0,42, IC 95% 0,30-0,59). Con respecto a las metástasis a distancia, se vieron en un 8% en el grupo de nivolumab versus 15,5% con placebo (tasas estimadas a 12 meses) (HR 0,47 IC 95% 0,30-0,72). El beneficio se mantuvo para todos los subgrupos (independiente de estatus de mutación BRAF, y para estadios IIB y IIC). El análisis de sobrevida global aún está inmaduro. El perfil de seguridad no difirió de lo esperado para este fármaco.

Conclusiones



Pronóstico en melanoma por estadio



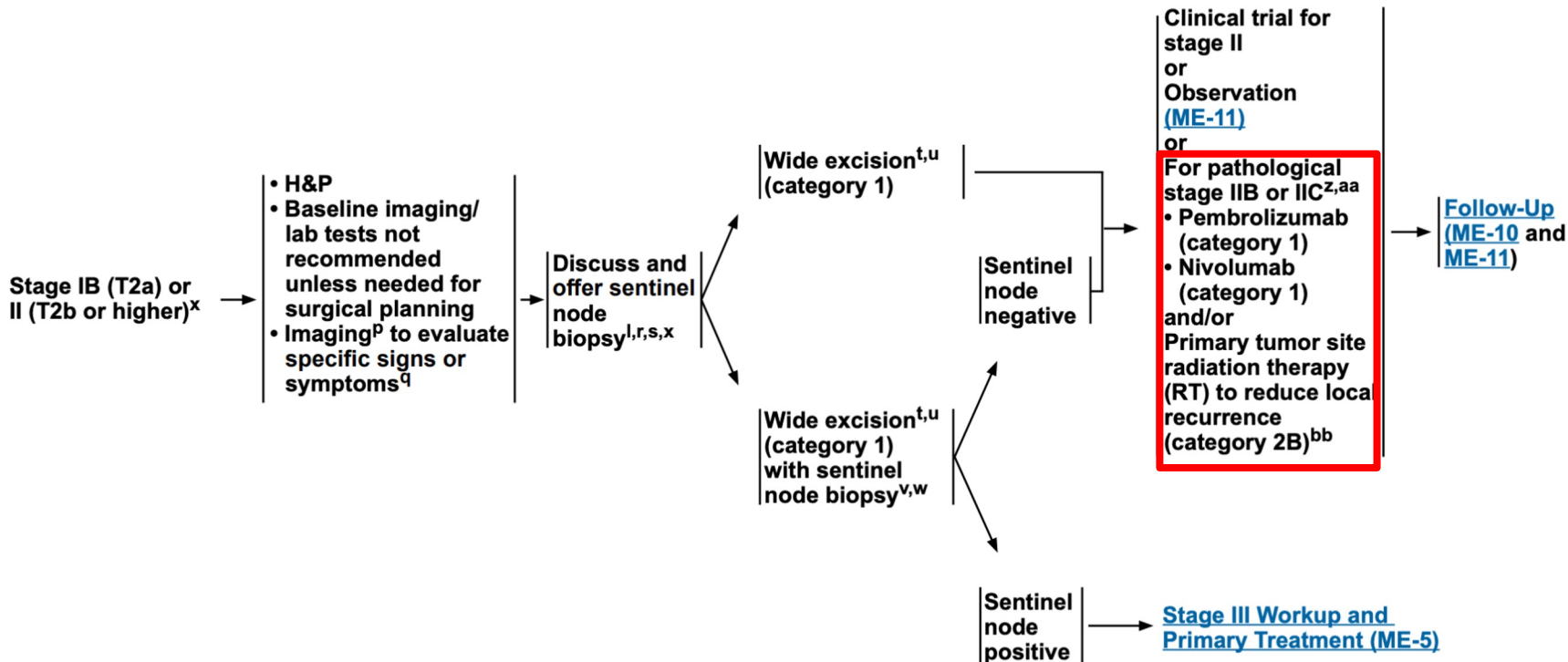


CLINICAL STAGE

WORKUP^{e,o}

PRIMARY TREATMENT

ADJUVANT TREATMENT^y



Índice

Día 2:

Adyuvancia en Melanoma Estadío II:

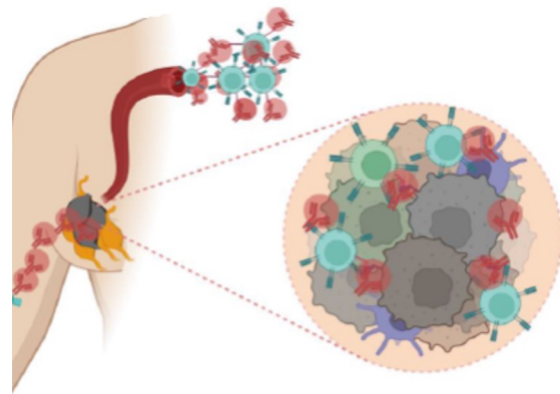
- Keynote 716 actualización.
- Checkmate 76K

Melanoma localmente avanzado irresecable/metastásico irresecable

- **Relativity 047**

Piel no melanoma:

- Neoadyuvancia con cemiplimab en CEC
- Cemiplimab en CBC segunda línea: actualización.



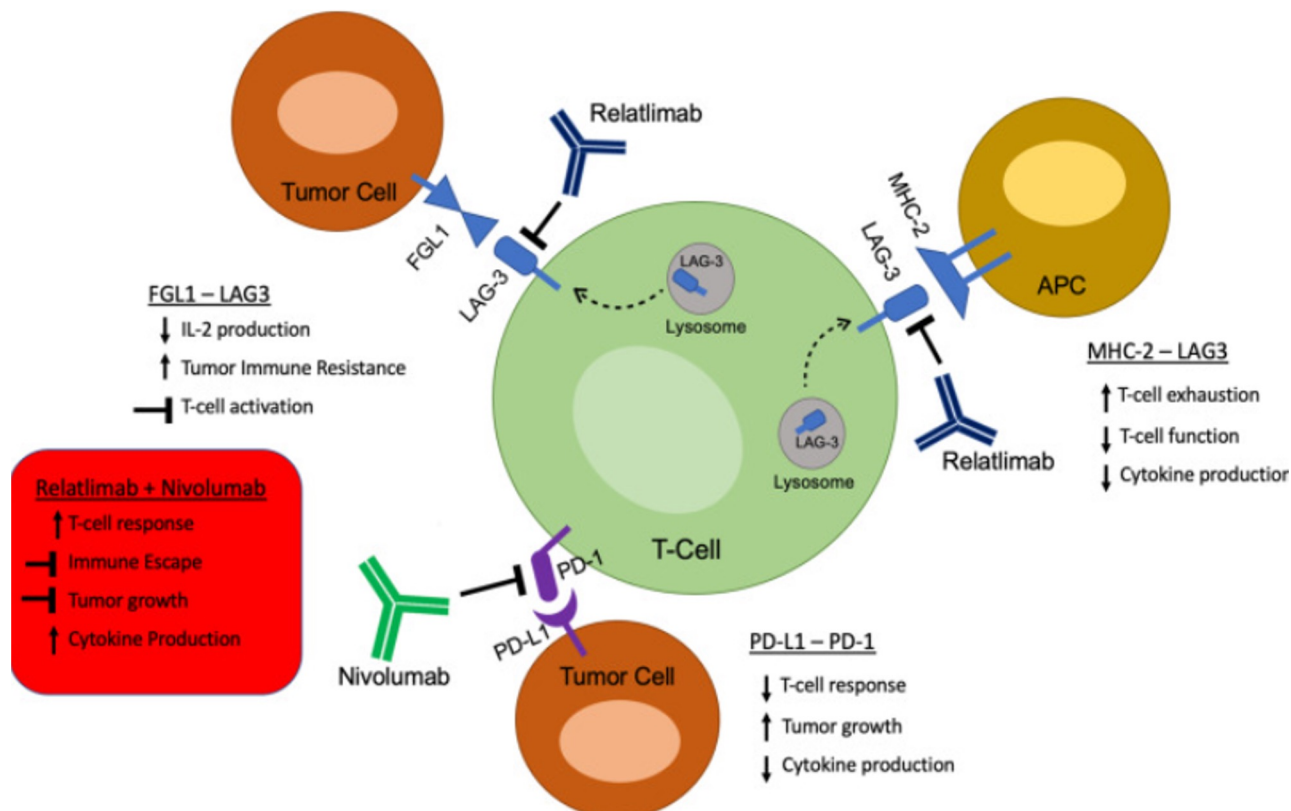
ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma

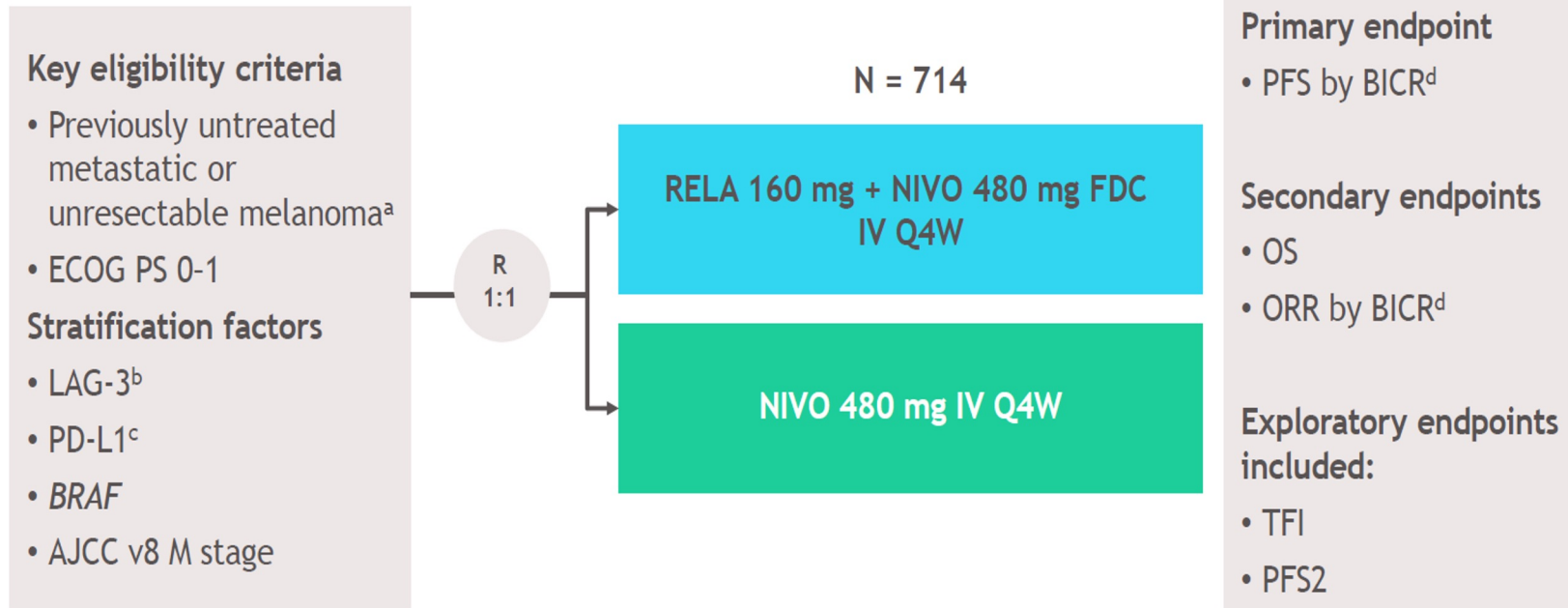
Georgina V. Long, M.D., Ph.D.,¹ F. Stephen Hodi, M.D.,² Evan J. Lipson, M.D.,³ Dirk Schadendorf, M.D.,^{4,5} Paolo A. Ascierto, M.D.,⁶ Luis Matamala, M.D.,⁷ Pamela Salman, M.D.,⁷ Erika Castillo Gutiérrez, M.D.,⁸ Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D.,⁹ Helen J. Gogas, M.D.,¹⁰ Christopher D. Lao, M.D., M.P.H.,¹¹ Juliana Janoski De Menezes, M.D.,¹² Stéphane Dalle, M.D., Ph.D.,¹³ Ana Arance, M.D., Ph.D.,¹⁴ Jean-Jacques Grob, M.D.,¹⁵ Sarah Keidel, M.B., Ch.B.,¹⁶ Anadil Shaikh, M.Sc.,¹⁶ Anne Marie Sobiesk, Ph.D.,¹⁶ Sonia Dolfi, Ph.D.,¹⁶ and Hussein A. Tawbi, M.D., Ph.D.¹⁷

Estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, evaluó el uso de nivolumab + relatlimab vs nivolumab en melanoma avanzado irresecable o metastásico irresecable en primera línea.

Abril 2018/Diciembre 2020



DISEÑO DEL ESTUDIO



CRITERIOS DE INCLUSIÓN - EXCLUSIÓN

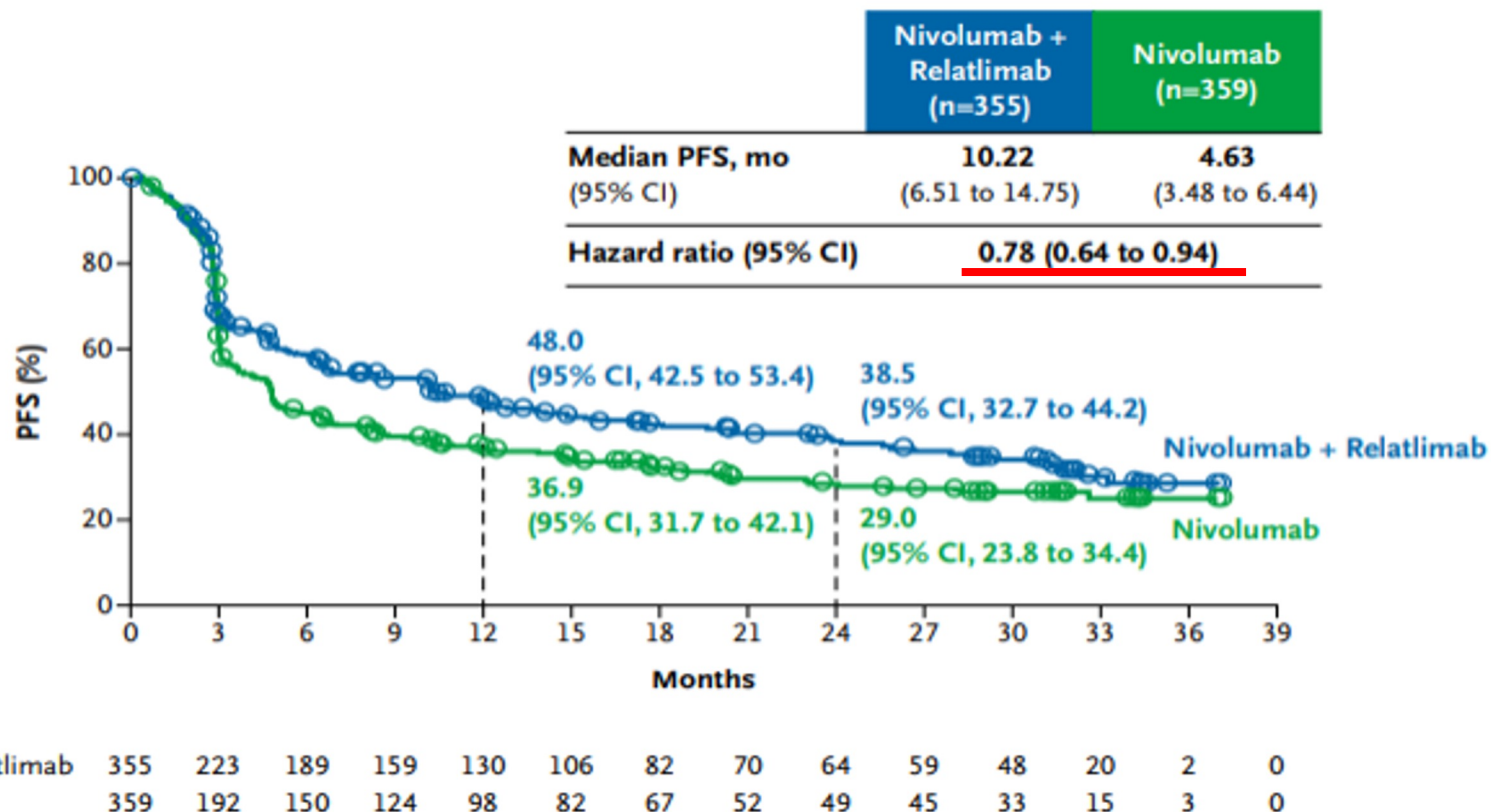
INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Pacientes ≥ 12 años. ECOG 0-1	Pacientes con metástasis encefálicas activas.
Melanoma cutáneo, acral o mucoso EIII o EIV irresecables sin tratamiento previo para enfermedad avanzada	Melanoma uveal.
Neoadyuvancia o adyuvancia con inhibidores de PD-1, CTLA-4, BRAF MEK eran elegibles si la terapia se completó al menos 6 meses antes de la fecha de recurrencia. IFN si la última dosis se había recibido al menos 6 semanas antes de la aleatorización.	Enfermedad autoinmune sistémica activa o conocida.
Enfermedad medible según los Criterios RECIST versión 1.1	Tratamiento con corticoides durante al menos 2 semanas antes de la administración del tratamiento.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

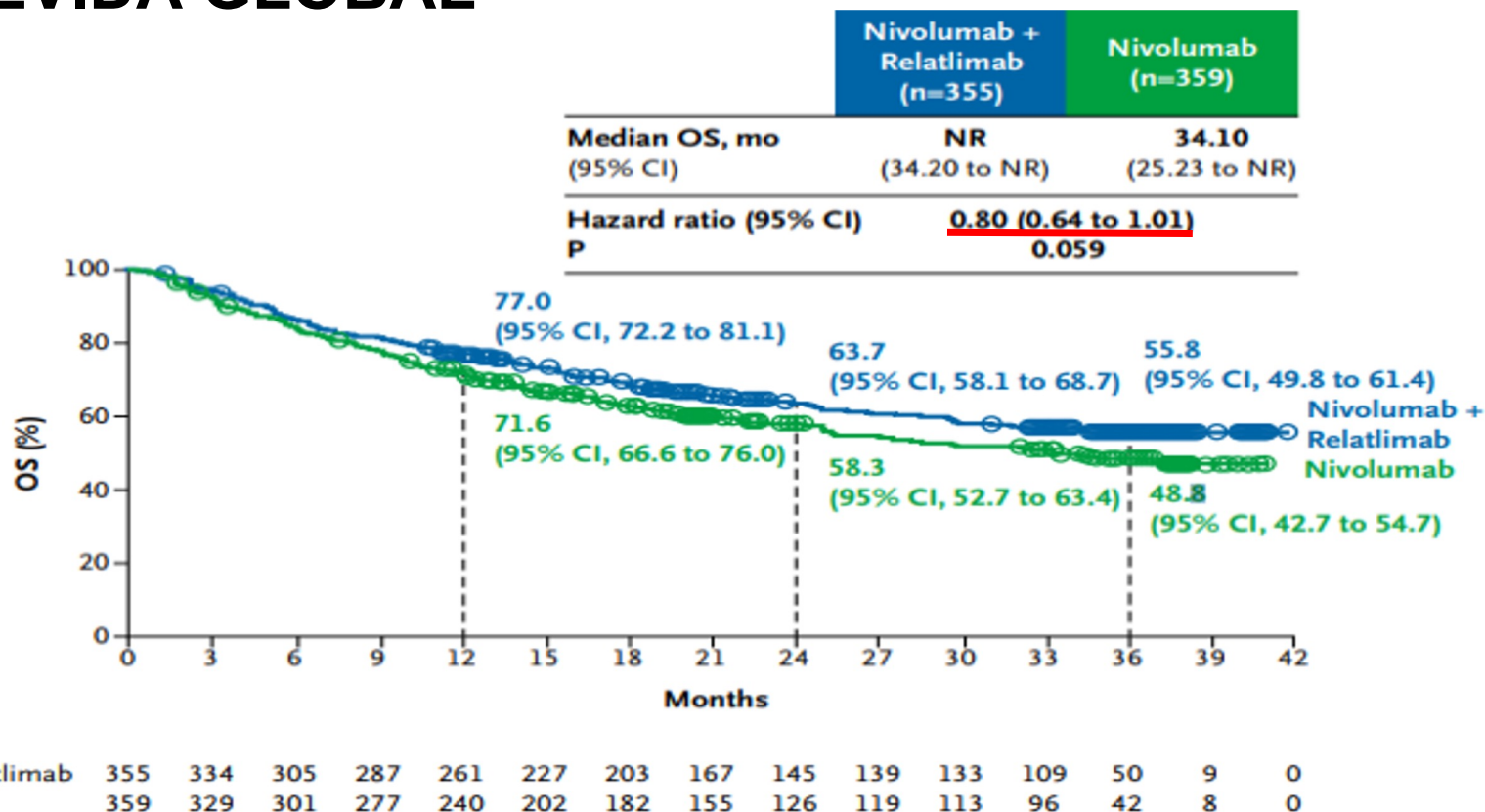
Table 1. Patient Demographic and Baseline Characteristics.*			
Characteristic	Nivolumab + Relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)	Total (N=714)
Age — median (range), yr	63 (20–94)	62 (21–90)	63 (20–94)
Female — no. (%)	145 (40.8)	153 (42.6)	298 (41.7)
AJCC v8 metastasis stage — no. (%)			
M1a	77 (21.7)	107 (29.8)	184 (25.8)
M1b	85 (23.9)	88 (24.5)	173 (24.2)
M1c	151 (42.5)	127 (35.4)	278 (38.9)
M1d	6 (1.7)	11 (3.1)	17 (2.4)
ECOG PS — no. (%)			
0	236 (66.5)	242 (67.4)	478 (66.9)
1	119 (33.5)	117 (32.6)	236 (33.1)
LDH level — no. (%)			
Above the ULN	130 (36.6)	128 (35.7)	258 (36.1)
>2 × ULN	32 (9.0)	31 (8.6)	63 (8.8)
Prior neoadjuvant/adjuvant — no. (%)†	33 (9.3)	27 (7.5)	60 (8.4)
Tumor burden — median (minimum–maximum), mm‡	59.0 (10–317)	54.5 (10–548)	—
Melanoma subtype classification — no. (%)§			
Cutaneous acral	41 (11.5)	41 (11.4)	82 (11.5)
Cutaneous nonacral	249 (70.1)	254 (70.8)	503 (70.4)
Mucosal	23 (6.5)	28 (7.8)	51 (7.1)
Stratification factors — no. (%)			
LAG-3 expression			
≥1%	268 (75.5)	269 (74.9)	537 (75.2)
<1%	87 (24.5)	90 (25.1)	177 (24.8)
PD-L1 expression			
≥1%	146 (41.1)	147 (40.9)	293 (41.0)
<1%	209 (58.9)	212 (59.1)	421 (59.0)
BRAF mutation status			
Mutant	136 (38.3)	139 (38.7)	275 (38.5)
Wild-type	219 (61.7)	220 (61.3)	439 (61.5)
AJCC metastasis stage			
M0/M1any[0]¶	232 (65.4)	237 (66.0)	469 (65.7)
M1any[1]	123 (34.6)	122 (34.0)	245 (34.3)

RESULTADO OP: SLP

A

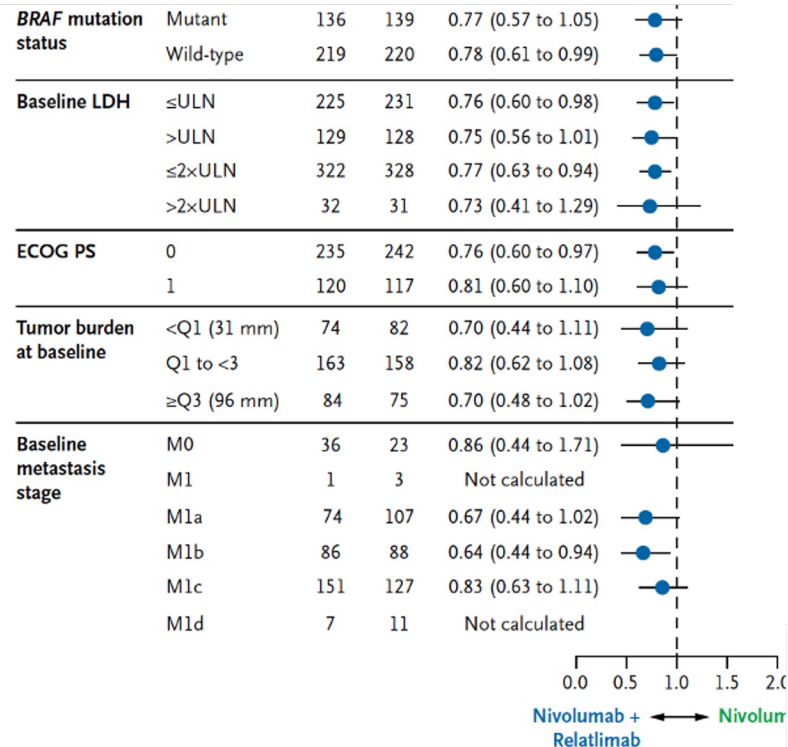


SOBREVIDA GLOBAL



PFS by BICR

		Nivolumab + Relatlimab Nivolumab		Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	
		No. of Patients			
Overall		355	359	0.78 (0.64 to 0.94)	
LAG-3 expression	≥1%	268	269	0.80 (0.64 to 1.00)	
	<1%	87	90	0.72 (0.50 to 1.03)	
PD-L1 expression	≥1%	146	147	0.96 (0.70 to 1.31)	
	<1%	209	212	0.68 (0.53 to 0.86)	
PD-L1 expression ≥1% and LAG-3 expression ≥1%		134	140	0.97 (0.70 to 1.34)	
PD-L1 expression ≥1% and LAG-3 expression <1%		12	7	Not calculated	
PD-L1 expression <1% and LAG-3 expression ≥1%		134	129	0.66 (0.48 to 0.89)	
PD-L1 expression <1% and LAG-3 expression <1%		75	83	0.72 (0.49 to 1.06)	
Age, yr	≥18 and <65	187	196	0.82 (0.64 to 1.06)	
	≥65	168	163	0.74 (0.56 to 0.98)	
	≥75	66	60	0.68 (0.43 to 1.07)	
Sex	Male	210	206	0.71 (0.55 to 0.91)	
	Female	145	153	0.89 (0.67 to 1.19)	
Histology (disease subtype)	Cutaneous nonacral	250	253	0.78 (0.62 to 0.98)	
	Acral	40	42	0.84 (0.51 to 1.36)	
	Mucosal	23	28	0.64 (0.32 to 1.25)	



		OS	
		Unstratified Hazard Ratio (95% CI)	
Overall		0.81 (0.64 to 1.01)	
LAG-3 expression	≥1%	0.78 (0.59 to 1.03)	
	<1%	0.88 (0.59 to 1.33)	
PD-L1 expression	≥1%	0.84 (0.57 to 1.24)	
	<1%	0.78 (0.59 to 1.04)	
PD-L1 expression ≥1% and LAG-3 expression ≥1%		0.80 (0.53 to 1.21)	
PD-L1 expression ≥1% and LAG-3 expression <1%		Not calculated	
PD-L1 expression <1% and LAG-3 expression ≥1%		0.75 (0.51 to 1.08)	
PD-L1 expression <1% and LAG-3 expression <1%		0.87 (0.56 to 1.34)	
Age, yr	≥18 and <65	0.78 (0.57 to 1.08)	
	≥65	0.83 (0.60 to 1.15)	
	≥75	0.84 (0.50 to 1.39)	
Sex	Male	0.88 (0.65 to 1.19)	
	Female	0.73 (0.52 to 1.03)	
Histology (disease subtype)	Cutaneous nonacral	0.83 (0.62 to 1.11)	
	Acral	1.04 (0.60 to 1.79)	
	Mucosal	1.13 (0.55 to 2.34)	

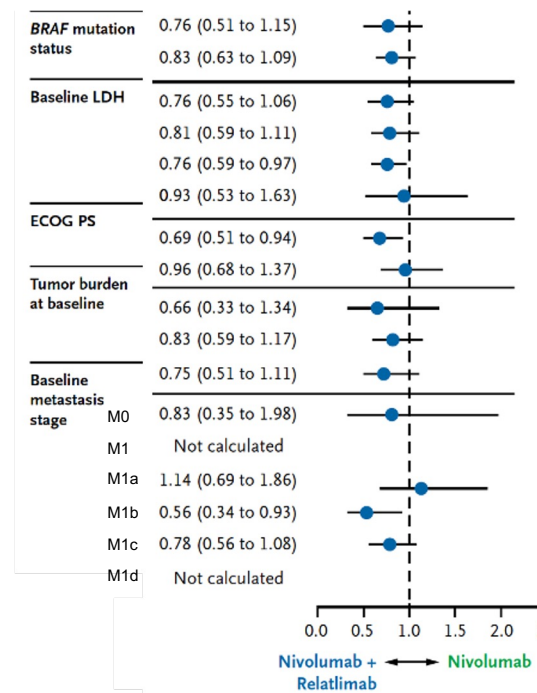


Table 3. Response to Treatment.*

Response	Nivolumab + Relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)
ORR — no. (%)	153 (43.1)	117 (32.6)
95% CI	37.9–48.4	27.8–37.7
Difference of ORR — percentage points (95% CI)	10.3 (3.4–17.3)	
Odds ratio — (95% CI)	1.6 (1.2–2.2)	
Confirmed best overall response — no. (%)		
Complete response	58 (16.3)	51 (14.2)
Partial response	95 (26.8)	66 (18.4)
Stable disease	61 (17.2)	59 (16.4)
Progressive disease	105 (29.6)	149 (41.5)
Unknown	27 (7.6)	28 (7.8)
DCR — no. (%)	223 (62.8)	182 (50.7)
95% CI	57.6–67.9	45.4–56.0
Median DoR — mo	NR	NR
95% CI	29.57–NR	29.93–NR

SEGURIDAD

AEs	Nivolumab + Relatlimab (n=355)		Nivolumab (n=359)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Any AE	352 (99.2)	154 (43.4)	344 (95.8)	126 (35.1)
Any serious AE	131 (36.9)	101 (28.5)	115 (32.0)	75 (20.9)
TRAE	297 (83.7)	75 (21.1)	260 (72.4)	40 (11.1)
Serious TRAE	55 (15.5)	38 (10.7)	30 (8.4)	19 (5.3)
TRAEs leading to discontinuation of treatment	54 (15.2)	32 (9.0)	26 (7.2)	13 (3.6)
Treatment-related deaths†	4 (1.1)	0	2 (0.6)	0
TRAE in ≥10% of patients				
Pruritus	87 (24.5)	0	59 (16.4)	2 (0.6)
Fatigue	83 (23.4)	5 (1.4)	47 (13.1)	1 (0.3)
Rash	59 (16.6)	3 (0.8)	48 (13.4)	2 (0.6)
Hypothyroidism	55 (15.5)	0	46 (12.8)	0
Arthralgia	53 (14.9)	3 (0.8)	29 (8.1)	1 (0.3)
Diarrhea	53 (14.9)	4 (1.1)	36 (10.0)	2 (0.6)
Vitiligo	45 (12.7)	0	42 (11.7)	0
IMAE‡				
Hypothyroidism/thyroiditis	66 (18.6)	0	53 (14.8)	0
Rash	39 (11.0)	3 (0.8)	28 (7.8)	5 (1.4)
Diarrhea/colitis	25 (7.0)	5 (1.4)	12 (3.3)	5 (1.4)
Hyperthyroidism	23 (6.5)	0	25 (7.0)	0
Hepatitis	21 (5.9)	15 (4.2)	11 (3.1)	6 (1.7)
Adrenal insufficiency	19 (5.4)	6 (1.7)	4 (1.1)	0
Pneumonitis	14 (3.9)	2 (0.6)	7 (1.9)	2 (0.6)
Hypophysitis	10 (2.8)	2 (0.6)	4 (1.1)	1 (0.3)
Nephritis and renal dysfunction	7 (2.0)	4 (1.1)	5 (1.4)	4 (1.1)
Hypersensitivity	5 (1.4)	0	5 (1.4)	0

TERAPIAS SUBSECUENTES

Table 2. Subsequent Therapy.*

Subsequent Therapy	Nivolumab + Relatlimab (n=355)	Nivolumab (n=359)
Any subsequent therapy†	145 (40.8)	153 (42.6)
Systemic therapy	116 (32.7)	124 (34.5)
PD-(L)1 and/or CTLA-4 inhibitors	42 (11.8)	57 (15.9)
Nivolumab + ipilimumab	15 (4.2)	24 (6.7)
Nivolumab monotherapy	15 (4.2)	20 (5.6)
Ipilimumab monotherapy	13 (3.7)	19 (5.3)
Pembrolizumab monotherapy	6 (1.7)	10 (2.8)
Avelumab monotherapy	0	1 (0.3)
BRAF and/or MEK inhibitor therapies	44 (12.4)	53 (14.8)
Other	49 (13.8)	55 (15.3)
Radiotherapy‡	52 (14.6)	44 (12.3)
Surgery‡	25 (7.0)	29 (8.1)

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES

La combinación de nivolumab y relatlimab mostró un beneficio consistente en la SLP en comparación con nivolumab, con aproximadamente 6 meses adicionales de seguimiento medio.

La mSG para el tratamiento combinado no fue alcanzada vs 34.1 meses con nivolumab, no alcanzando la significancia estadística.

La diferencia en TRO entre ambos grupos fue de 10,3% a favor del nivolumab más relatlimab.

La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3/4 fue mayor con la terapia combinada en comparación con nivolumab.

PROPUESTA DE REDACCIÓN

- Nivolumab y relatlimab.

LAG-3, al igual que PD-1, es un punto de control inmunitario. Ambos incluso son a menudo coexpresados en linfocitos infiltrantes de tumores, y contribuyen al agotamiento de las células T. Relatlimab es un anticuerpo que bloquea a LAG-3 y por ende su interacción con el ligando. El ensayo fase III RELATIVITY-047, valoró la eficacia en SLP de la inhibición de dos puntos de control inmunitarios, LAG-3 y PD-1. mediante la combinación relatlimab – nivolumab, comparado con nivolumab monodroga. El estudio incluyó 714 pacientes con melanoma avanzado irresecable o metastásico sin tratamiento previo. (N Engl J Med 2022; 386:24-34)

Se actualizaron resultados con una mediana de seguimiento de 19 meses, la mediana de SLP fue de 10,2 meses para la combinación versus 4,6 meses para el nivolumab (HR 0.78, IC 95% 0.64 - 0.94, p 0.006). La tasa de SLP a los 24 meses fue del 38,5% con relatlimab-nivolumab y del 29% con nivolumab (IC95% 0,64-0,94). ~~La sobrevida global y la tasa de respuesta objetiva aún estaban inmaduras al momento de la publicación.~~

La mediana de SG no se alcanzó con nivolumab-relatlimab vs 34,1 meses con nivolumab (HR 0,80, IC 95% 0,64-1,01, P 0,059). Respecto al perfil de toxicidad, los EA grado ≥ 3 fueron mayores para la combinación 43,4% frente a 35,1%. Los eventos adversos inmunes ≥ 3 para nivolumab-relatlimab incluyeron hepatitis (4%), insuficiencia suprarrenal (2%), erupción cutánea, diarrea, nefritis y disfunción renal, neumonitis e hipofisitis (1% cada uno) (NEJM Evid. 2023 Apr;2(4):EVIDoa2200239)

Creemos que esta combinación no tiene un rol establecido en primera línea de melanoma metastásico.

~~Dado que corresponde a un estudio que hasta el momento ha evidenciado solamente beneficio en cuanto a SVLP consideramos que sería cauto esperar por los resultados en SVG y TRO para recomendar su uso en primera línea en los pacientes con melanoma metastásico o irresecable.~~

Índice

Día 2:

Adyuvancia en Melanoma Estadío II:

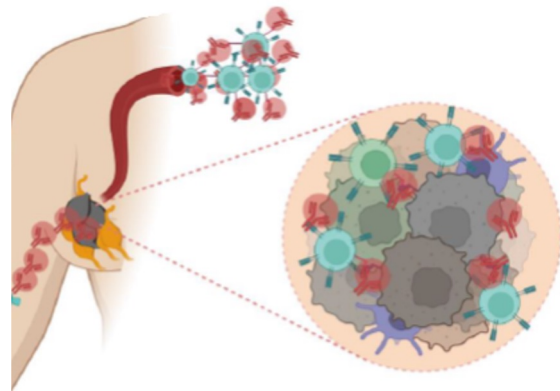
- Keynote 716 actualización.
- Checkmate 76K

Melanoma localmente avanzado irresecable/metastásico irresecable

- Relativity 047

Piel no melanoma:

- **Neoadyuvancia con cemiplimab en CEC**
- **Cemiplimab en CBC segunda línea: actualización.**



Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma

N.D. Gross, D.M. Miller, N.I. Khushalani, V. Divi, E.S. Ruiz, E.J. Lipson, F. Meier, Y.B. Su, P.L. Swiecicki, J. Atlas, J.L. Geiger, A. Hauschild, J.H. Choe, B.G.M. Hughes, D. Schadendorf, V.A. Patel, J. Homsí, J.M. Taube, A.M. Lim, R. Ferrarotto, H.L. Kaufman, F. Seebach, I. Lowy, S.-Y. Yoo, M. Mathias, K. Fenech, H. Han, M.G. Fury, and D. Rischin

Estudio FII

Multicéntrico no randomizado

Cemiplimab neoadyuvante en pacientes con carcinoma escamoso de piel resecables EII-III-IV (M0)

- EP primario: Respuesta patológica completa (revisor independiente)
- EP secundario: Respuesta patológica completa y respuesta patológica mayor determinadas en la evaluación del investigador, seguridad del fármaco

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de Carcinoma escamoso de piel **resecable** EII al menos 3 cm, III, IV (M0)
- Al menos una lesión Medible por criterios RECIST
- Función orgánica adecuada
- ECOG 0-1

Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieron radiaciones previas como terapia para carcinoma escamoso de piel

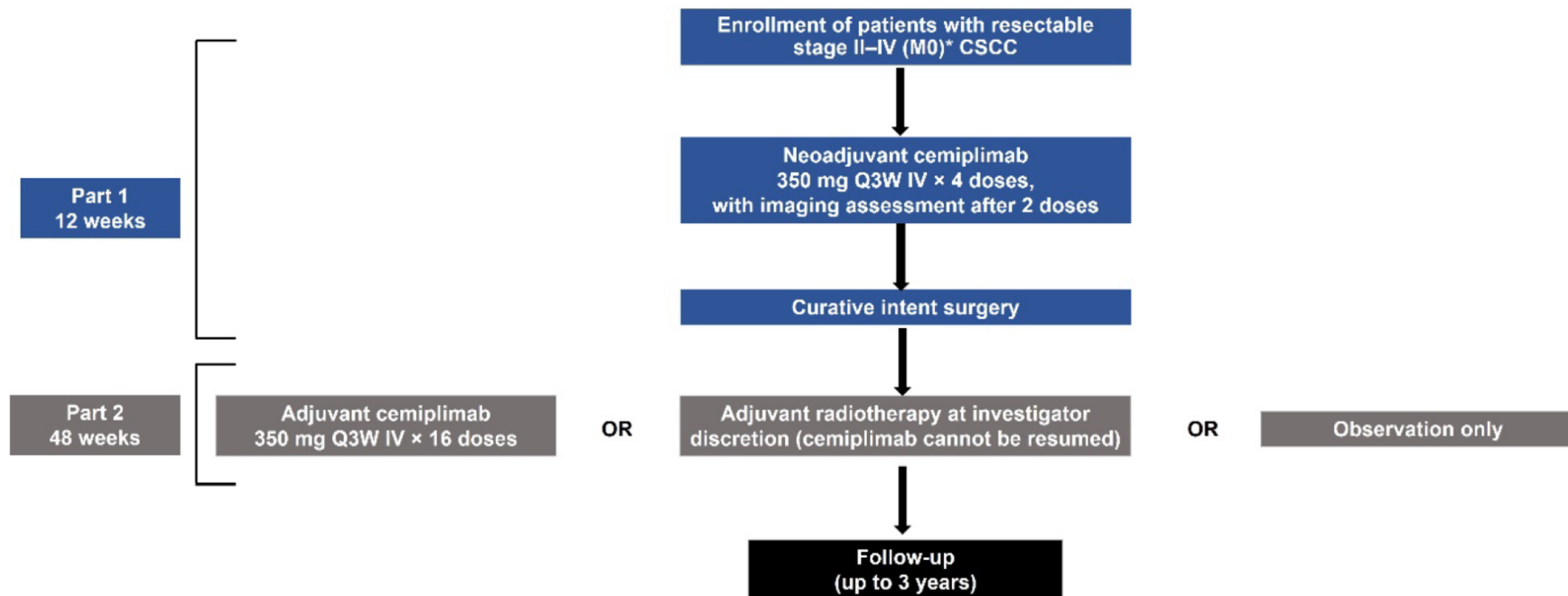
TNM

T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor smaller than or equal to 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm, but smaller than or equal to 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in maximum dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion*
T4	Tumor with gross cortical bone/marrow, skull base invasion and/or skull base foramen invasion
T4a	Tumor with gross cortical bone/marrow invasion
T4b	Tumor with skull base invasion and/or skull base foramen involvement

Prognostic stage groups					
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...		
Tis	N0	M0	0		
T1	N0	M0	I		
T2	N0	M0	II		
T3	N0	M0	III	N category	N criteria
T1	N1	M0	III	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
T2	N1	M0	III	N0	No regional lymph node metastasis
T3	N1	M0	III	N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
T1	N2	M0	IV	N2	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or In bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
T2	N2	M0	IV	N2a	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
T3	N2	M0	IV	N2b	Metastases in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
Any T	N3	M0	IV	N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
T4	Any N	M0	IV	N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE [ENE(+)]
Any T	Any N	M1	IV	N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
				N3b	Metastasis in any node(s) and ENE(+)

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control; ENE: extracranial extension

Marzo 2020 - Julio 2021 un solo grupo, no randomizado, enrola pacientes de Alemania, EEUU, y Australia



Características de pacientes incluidos

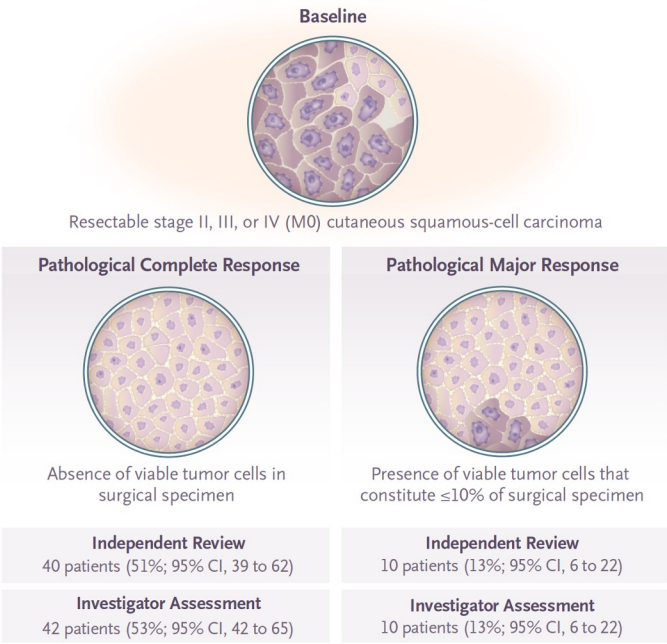
Table 1. Characteristics of the 79 Patients at Baseline.*	
Characteristic	Value
Median age (range) — yr	73 (24–93)
Male sex — no. (%)	67 (85)
Race — no. (%) [†]	
White	69 (87)
Other	2 (3)
Not reported	8 (10)
Not Hispanic or Latinx — no. (%) [†]	74 (94)
Primary tumor site — no. (%)	
Head and neck	72 (91)
Trunk, arms, and legs	7 (9)
Stage group — no. (%) [‡]	
II	5 (6)
III	38 (48)
IV (M0)	36 (46)
Tumor stage at screening — no. (%) [‡]	
TX	23 (29)
Tis	1 (1)
T1	4 (5)
T2	10 (13)
T3	39 (49)
T4a	2 (3)
Node stage at screening — no. (%) [‡]	
NX	1 (1)
N0	31 (39)
N1	13 (16)
N2 [§]	11 (14)
N2b	9 (11)
N2c	1 (1)
N3 [¶]	1 (1)
N3a	1 (1)
N3b	11 (14)
ECOG performance-status score — no. (%)	
0	60 (76)
1	19 (24)

Resultados: RPC

Table 2. Tumor Response to Neoadjuvant Cemiplimab in the 79 Patients According to Pathological and Imaging-Based Response Assessment.*

Tumor Response	Value			
	Independent Review		Investigator Assessment	
	no. (%)	95% CI	no. (%)	95% CI
Pathological response				
Pathological complete response: absence of viable tumor cells in surgical specimen	40 (51)	39–62	42 (53)	42–65
Pathological major response: presence of viable tumor cells that constitute ≤10% of surgical specimen	10 (13)	6–22	10 (13)	6–22
No pathological complete response or pathological major response: presence of viable tumor cells that constitute >10% of surgical specimen†	20 (25)‡	—	NA	—
No pathological evaluation‡	9 (11)	—	9 (11)	—

Tumor Response to Neoadjuvant Cemiplimab



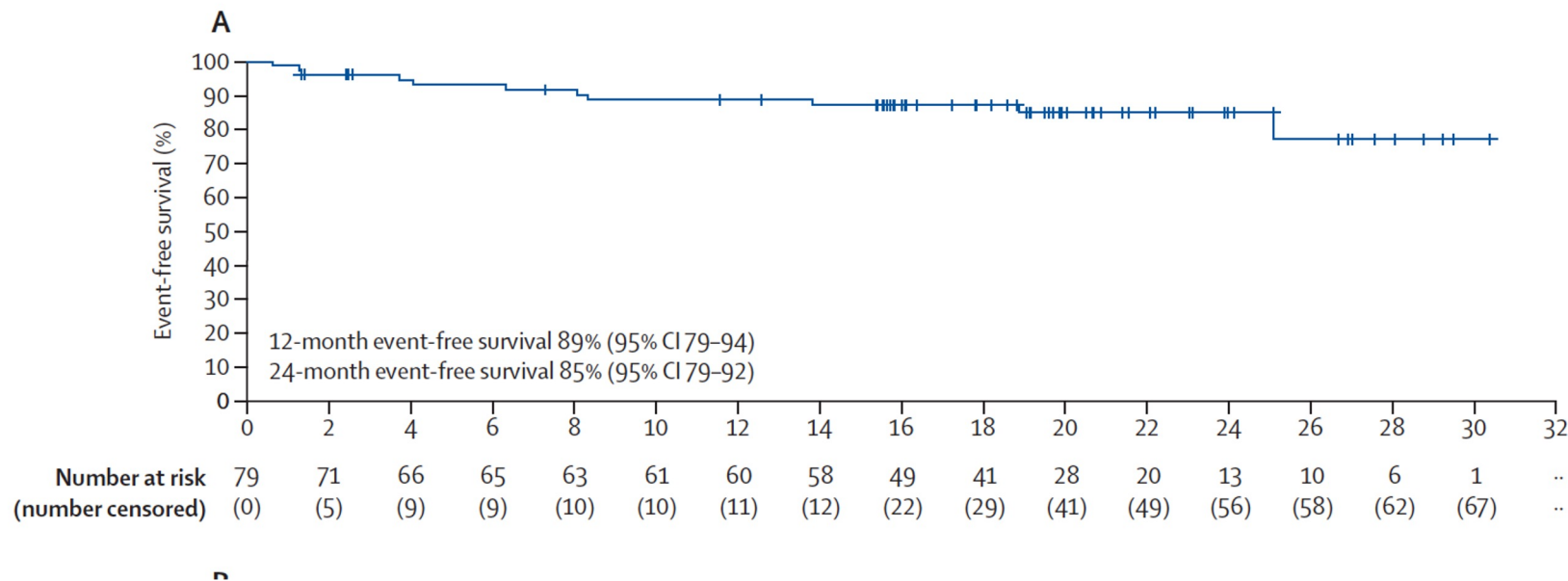
Manejo post NA:

	Patients with a pathological complete response* (n=40)	Patients with a major pathological response† (n=10)	Patients with a pathological partial response (n=7)	Patients with no response‡ (n=13)
Cemiplimab	12 (30%)	1 (10%)	2 (29%)	1 (8%)
Radiotherapy	1 (3%)	5 (50%)	3 (43%)	8 (62%)
Observation	24 (60%)	3 (30%)	2 (29%)	3 (23%)

Data are n (%). Investigators decided post-surgical management for individual patients based on local pathological review. *Post-surgical management was not reported for three patients: one died due to COVID-19 pneumonia shortly after surgery, one patient with multiple post-surgical serious adverse events was transferred to a nursing facility and died, and one patient was lost to follow-up after surgery. The two deaths are recorded as survival events. †Post-surgical management was not reported for one patient, who withdrew consent after surgery. ‡Post-surgical management was not reported for one patient, who was lost to follow-up after surgery.

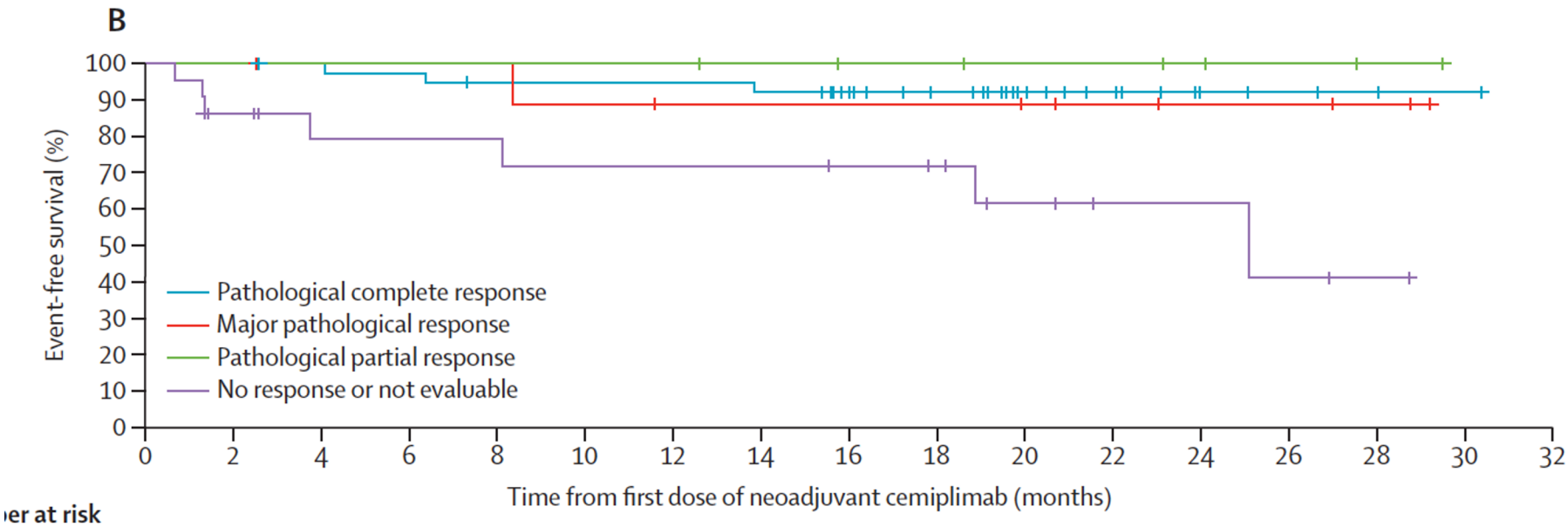
Table 1: Post-surgical management in the adjuvant phase of the study, by independent central pathology review using immune-related pathological response (n=70)

Sobrevida libre de eventos a 12 y 24 meses.



- Tasa de SVLE a 12 meses fue 89% y a 24 meses 85% estadísticamente significativo.

Sobrevida libre de eventos según respuesta patológica



	All patients who received neoadjuvant cemiplimab (n=79)	Patients with pathological complete response (n=40)	Patients with major pathological response (n=10)	Patients with pathological partial response (n=7)	Patients with no response or not evaluable (n=22)
Median (95% CI) event-free survival, months	NR (NE-NE)	NR (NE-NE)	NR (8.3-NE)	NR (NE-NE)	25 (8-NE)
12-month event-free survival, % (95% CI)	89% (79-94)	95% (81-99)	89% (43-98)	100% (NE-NE)	72% (44-88)

Seguridad

No difirió en lo esperado para el fármaco

Table 3. Adverse Events That Occurred during the Study Period in the 79 Patients Who Received Neoadjuvant Cemiplimab.*

Adverse Event	Value	
	Any Grade	Grade ≥3
	no. of patients (%)	
Any event	69 (87)	14 (18)
Serious event	13 (16)	10 (13)
Event that led to discontinuation of treatment	1 (1)	1 (1)
Event that led to death	4 (5)	4 (5)
Event of any grade that occurred in >5% of patients or grade ≥3 event that occurred in ≥1 patient†		
Fatigue	24 (30)	1 (1)‡
Diarrhea	11 (14)	1 (1)‡
Nausea	11 (14)	0
Maculopapular rash	11 (14)	0
Constipation	9 (11)	0
Pruritus	8 (10)	0
Dizziness	6 (8)	0
Anemia	5 (6)	1 (1)‡
Decreased appetite	5 (6)	0
Hypothyroidism	5 (6)	0
Rash	5 (6)	0
Arthralgia	4 (5)	0
Headache	4 (5)	0
Hypoesthesia	4 (5)	0
Hyponatremia	3 (4)	2 (3)‡
Insomnia	3 (4)	1 (1)‡
Confusional state	2 (3)	2 (3)‡
Myocardial infarction	2 (3)	1 (1)§

Acute myocardial infarction	1 (1)	1 (1)§
Agitation	1 (1)	1 (1)¶
Cellulitis	1 (1)	1 (1)‡
Congestive heart failure	1 (1)	1 (1)§
Cholelithiasis	1 (1)	1 (1)‡
Coronavirus disease 2019 pneumonia	1 (1)	1 (1)§
Delusion	1 (1)	1 (1)¶
Bullous dermatitis	1 (1)	1 (1)‡
Impaired glucose tolerance	1 (1)	1 (1)‡
Increased hepatic enzyme	1 (1)	1 (1)‡
Immune-mediated hepatitis	1 (1)	1 (1)‡
Hypertension	1 (1)	1 (1)‡
Procedural hemorrhage	1 (1)	1 (1)¶
Pulmonary embolism	1 (1)	1 (1)‡

Conclusión de los autores:

- Cemiplimab neoadyuvante se asoció con respuesta patológica completa en 51% con estadio II,III, IV (M0)
- No se evidenciaron recurrencias en los pacientes que obtuvieron RPC
- La SVLE en pacientes con RPC fue mayor comparado con los que no obtuvieron RPC con una mediana de 42,3 meses.
- Cemiplimab demostró un perfil de toxicidad aceptable

Propuesta de Redacción

- Inmunoterapia en CEC locorregionalmente avanzado resecable.

El cemiplimab (anti PD-1) fue evaluado en un fase II, abierto, de brazo único, multicéntrico con 73 pacientes portadores de un carcinoma escamoso de piel resecable de inicio EII-III-IV (M0) según la AJCC 8va edición. Los pacientes con estadio II debían tener un tumor de al menos 3 cm. El objetivo primario fue la tasa de respuesta patológica completa (ausencia de tumor viable en la pieza de cirugía determinada por revisor independiente), siendo objetivos secundarios las respuestas objetivas mediante imágenes definida según RECIST 1.1, seguridad del fármaco. Los pacientes recibieron cemiplimab 350 mg cada 3 semanas por 4 ciclos, con evaluación imagenológica cada 2 ciclos. La cirugía debía realizarse en menos 12 semanas del último ciclo. La continuación con tratamiento adyuvante con cemiplimab o radioterapia u observación quedó a criterio del investigador. La tasa de respuesta patológica completa fue de 51%, con 13% de respuestas patológicas parcial mayor (tumor viable en menos del 10% de la pieza). La tasa de SVLE a 12 meses fue 89% y a 24 meses de 85%. El perfil de seguridad no difirió de lo esperado (Lancet Oncol 2023; 24: 1196–205).

Se encuentran en curso dos estudios fase III con cemiplimab y pembrolizumab adyuvante en CEC resecado de alto riesgo, así como estudios que combinan la adyuvancia y la neoadyuvancia, los cuales aguardamos para establecer este tratamiento como una conducta estándar.

Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after hedgehog pathway inhibitors

K. D. Lewis^{1*†}, K. Peris^{2,3}, A. Sekulic⁴, A. J. Stratigos⁵, L. Dunn⁶, Z. Eroglu⁷, A. L. S. Chang⁸, M. R. Migden^{9,10}, S.-Y. Yoo¹¹, K. Mohan¹¹, E. Coates¹¹, E. Okoye¹¹, T. Bowler^{11‡}, J.-F. Baurain¹², O. Bechter¹³, A. Hauschild¹⁴, M. O. Butler¹⁵, L. Hernandez-Aya^{16§}, L. Licitra^{17,18}, R. I. Neves^{19¶}, E. S. Ruiz²⁰, F. Seebach¹¹, I. Lowy¹¹, P. Goncalves¹¹ & M. G. Fury¹¹

Ann Oncol . 2024 Feb;35(2):221-228

Estudio abierto, Fase II, multicéntrico, brazo único

Cemiplimab en pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular metastásico o locorregionalmente avanzado, que progresaron o no toleraron a inhibidores de la vía hedgehog.

Se reportan los resultados SOLO del grupo metastásico.

EP primario: Tasa de respuesta objetiva

EP secundario: Duración de respuesta, Sobrevida libre de progresión, Sobrevida global, seguridad y tolerancia

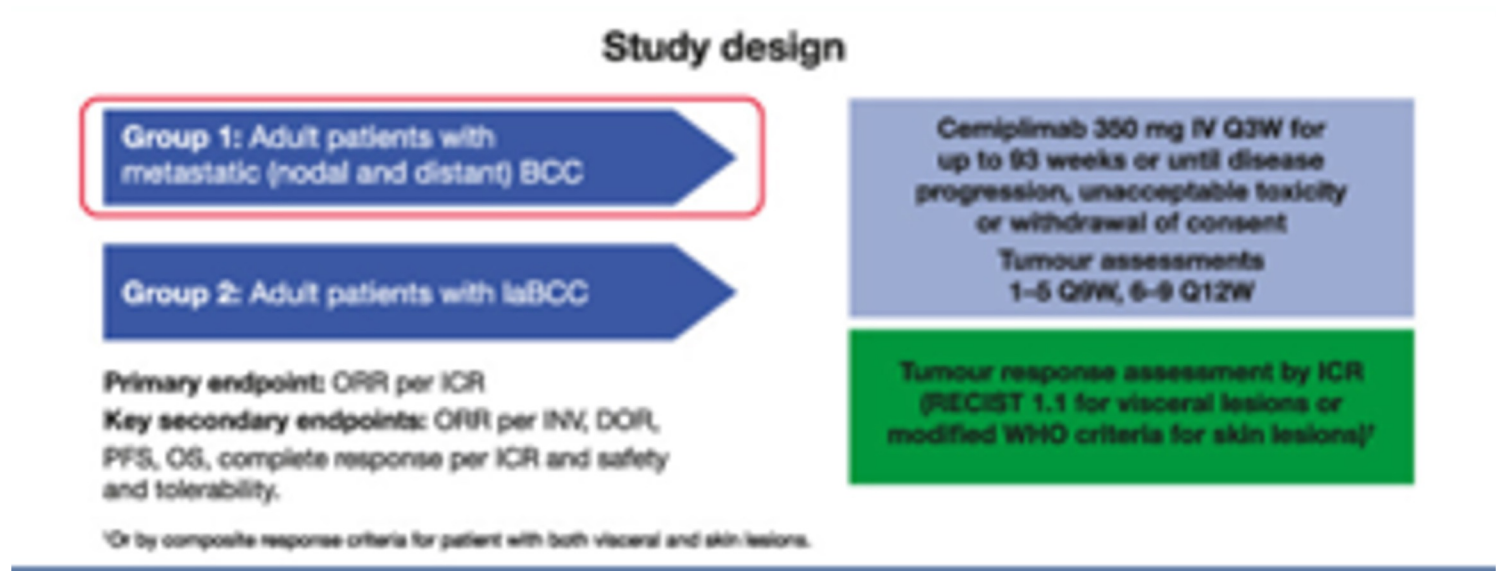
Criterios de inclusión

- Pacientes no candidatos a terapia con inhibidores de vía Hedgehog debido a progresión o intolerancia o sin respuesta luego de 9 meses de tratamiento
- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de Carcinoma basocelular invasor
- Lesión medible por RECIST o WHO
- ECOG 0-1

Criterios de exclusión

- Enfermedades autoinmunes que requieren inmunosupresión
- Tratamiento previo con anti PD1 - PDL1
- Metástasis encefálicas no controladas
- Neoplasias concurrentes en los 3 años previos a la inclusión

Diseño del estudio: Se enrolaron 54 pacientes desde Junio 2017 - Junio 2023



Características de pacientes:

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics	
Demographic variables	mBCC (n = 54)
Age	
Median (IQR), years	64 (57-73)
≥65 years, n (%)	27 (50)
Mean (SD), years	64 (11)
Male, n (%)	38 (70)
Population, n (%)	
White	47 (87)
Not reported	1 (2)
Missing	6 (11)
Clinical variables	
ECOG performance status, n (%)	
0	36 (67)
1	18 (33)
Patients with prior HHI therapy, n (%)	
Vismodegib	52 (96)
Sonidegib	9 (17)
Vismodegib and sonidegib	7 (13)
Reason for discontinuation of prior HHI^a, n (%)	
Progression of disease on HHI	41 (76)
Intolerant to prior HHI therapy	18 (33)
Intolerant to vismodegib	19 (35)
Intolerant to sonidegib	5 (9)
No better than stable disease after 9 months on HHI therapy	7 (13)
Primary tumour site, n (%)	
Trunk	25 (46)
Head and neck	22 (41)
Extremity	6 (11)
Anogenital area	1 (2)
Metastatic status, n (%)	
Distant and nodal	29 (54)
Distant only	19 (35)
Nodal only	5 (9)
Site of metastasis^b, n (%)	
Lung	32 (59)
Soft tissue	25 (46)
Lymph node	16 (30)
Bone	14 (26)
Liver	4 (7)
Other	10 (19)
Duration of exposure, median (range), weeks	34 (18-87)
Number of doses administered, median (range)	11 (5-24)

EP Primario: Tasa de respuesta objetiva

	Independent central review (n = 54)	Investigator assessment (n = 54)
Best overall response		
Objective response rate	12 (22; 12-36)	14 (26; 15-40)
Complete response	2 (4)	2 (4)
Partial response	10 (19)	12 (22)
Stable disease	17 (32)	24 (44)
Noncomplete response/ nonprogressive disease	5 (9)	N/A
Progressive disease	16 (30)	14 (26)
NE ^b	4 (7)	2 (4)
Disease control rate ^c	34 (63; 49-76)	38 (70; 56-82)
Durable disease control rate ^d	23 (43; 29-57)	23 (43; 29-57)
Time to response (months), median (IQR) ^e	3 (2-7)	3 (2-4)
Kaplan–Meier estimation of duration of response (months), median (95% CI) ^f	NR (10-NE)	NR (10-NE)
6	100 (100-100)	93 (59-99)
12	58 (27-80)	79 (47-93)
24	50 (21-74)	61 (29-82)
Kaplan–Meier estimation of progression-free survival (months), median (95% CI)	10 (4-16)	7 (4-8)

- TRO según revisor independiente fue de 22% con 4% de respuesta completa y 26% por investigador y 4% de respuesta completa.
- Mediana de tiempo a la respuesta: 3 meses
- Media de duración de respuesta no fue alcanzada
- En los respondedores, un 50% continuaba con respuesta a los 24 meses

Table 3. TEAEs, regardless of attribution^a

Patients with events (n = 54)	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Serious, n (%)	1 (2)	12 (22)	1 (2)	2 (4) ^c
Leading to treatment discontinuation, n (%)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
Sponsor-identified irAEs, n (%)	11 (20)	4 (7)	0 (0)	0 (0)
irAEs by investigator assessment, n (%)	28 (52)	4 (7)	1 (2)	0 (0)
Any TEAE ^b , n (%)	28 (52)	20 (37)	1 (2)	2 (4) ^c
Fatigue	23 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	20 (37)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	12 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypertension	6 (11)	6 (11)	0 (0)	0 (0)
Arthralgia	9 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	8 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	7 (13)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Weight increased	8 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	7 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	6 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain in extremity	4 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	5 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Headache	5 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Nausea	6 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anaemia	6 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	5 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Asthenia	4 (7)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	5 (9)	0	0	0
Dizziness	5 (9)	0	0	0
Weight decreased	5 (9)	0	0	0
Back pain	3 (6)	2 (4)	0	0
Dry skin	5 (9)	0	0	0
Rash maculopapular	5 (9)	0	0	0

Seguridad

Eczema	5 (9)	0	0	0
Fall	3 (6)	2 (4)	0	0
Hyperthyroidism	5 (9)	0	0	0
Dyspnoea	4 (7)	0	0	0
Cough	4 (7)	0	0	0
Blood creatinine increased	4 (7)	0	0	0
Hypothyroidism	4 (7)	0	0	0
Abdominal pain	4 (7)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	4 (7)	0	0	0
Rash	4 (7)	0	0	0
Hypokalaemia	2 (4)	2 (4)	0	0
Haematuria	4 (7)	0	0	0
Neck pain	3 (6)	1 (2)	0	0
Infusion-related reaction	4 (7)	0	0	0
Actinic keratosis	3 (6)	0	0	0
Atrial fibrillation	2 (4)	1 (2)	0	0
Basal cell carcinoma	3 (6)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	3 (6)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	3 (6)	0	0	0
Muscle spasms	3 (6)	0	0	0
Anxiety	3 (6)	0	0	0
Dry mouth	3 (6)	0	0	0
Myalgia	5 (9)	0	0	0
Colitis	1 (2)	2 (4)	0	0
Pain	3 (6)	0	0	0

Conclusión de los autores

- En el estudio se demostró por primera vez que Cemiplimab es clínicamente eficaz en pacientes con CBC metastásico en segunda línea.
- El estudio fue positivo para su EP primario Tasa de respuesta objetiva alcanzando una TRO de 22%.
- La mediana de duración de respuesta no fue alcanzada
- Se reconoce como limitación muestra pequeña y brazo único.

Propuesta de redacción

Inmunoterapia en CBC

Los CBC también tienen una alta carga mutacional producto de su relación con la exposición solar, lo que en teoría los hace candidatos potenciales a la inmunoterapia.

En 2021 se publicó un estudio fase II de brazo único, abierto, multicéntrico, que evaluó el uso de cemiplimab 350mg cada 3 semanas por 93 semanas o hasta progresión lesional o intolerancia. Se incluyeron 84 pacientes portadores de CBC no candidatos a tratamiento local con CBC metastásico (grupo 1) o locorregionalmente avanzado (grupo 2), que ya habían recibido tratamiento con un inhibidor de la vía Hedgehog y habían progresado, o lo suspendieron por intolerancia o con 9 meses de tratamiento solo habían alcanzado una enfermedad estable. El objetivo primario fue la TRO. Se reportaron inicialmente los datos del grupo 2 (locorregionalmente avanzados) donde se evidenció una TRO de 31% (6% completas), con una mediana de duración de respuesta no alcanzada, y una tasa de respuesta a los 12 meses de 85%. La mediana de SLP fue de 19 meses, con mediana de supervivencia global no alcanzada. El perfil de seguridad no difirió de lo esperado (Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):848-857)

Se publicaron en 2024 resultados del grupo de pacientes metastásicos (54 pacientes en total) con una mediana de seguimiento de 8 meses. La TRO según revisor independiente fue de 22% (4% de respuestas completas). La mediana de tiempo a la respuesta fue de 3 meses, con mediana de duración de respuesta no alcanzada. En los respondedores, un 50% continuaba con respuesta a los 24 meses (Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):221-228).

Si bien los resultados corresponden a un fase II único, y con poco seguimiento, creemos que podría representar una opción de tratamiento para este grupo de pacientes. Nos parece importante mencionar que es el primer trabajo prospectivo que evalúa un tratamiento sistémico luego de progresión a inhibidores de la vía hedgehog.

Gracias...

