

**Tafinlar**<sup>®</sup> + **Mekinist**<sup>®</sup>  
(dabrafenib) (trametinib)



**Ofrece más de  
3 años de vida con  
Tafinlar<sup>®</sup> + Mekinist<sup>®</sup>**

**6 años** desde la resolución de financiación  
de Tafinlar<sup>®</sup> + Mekinist<sup>®</sup> en España.

EN BRAF  
LA MUTACIÓN  
MARCA  
EL RUMBO

 **NOVARTIS**

ES2208187634



## ▶ Introducción y métodos

**Tafinlar® + Mekinist®\*** ofrece **más de 3 años de SG** a los pacientes con melanoma avanzado *BRAF+*<sup>1,2</sup>

### ↗ Características del estudio COMBI-i<sup>1,2</sup>



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<sup>†</sup> (n = 267)
- Tafinlar® + Mekinist®\* (n = 265)

Pacientes con **melanoma BRAF V600 mutado irreseccable 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<sup>†,2</sup>

<sup>†</sup>Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.  
<sup>\*</sup>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 pacientes<sup>2</sup>



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

\*Tafinlar<sup>®</sup> + Mekinist<sup>®</sup> + Placebo. <sup>†</sup>Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

<sup>a</sup>Según el Manual de estadificación del cáncer del Comité Estadounidense sobre el Cáncer, 7.<sup>a</sup> edición (AJCC7). <sup>b</sup>Pacientes (n = 17) sin resultados en el test de mutación BRAF local fueron admitidos en base al resultado del test de mutación BRAF local. <sup>c</sup>Si 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 pacientes<sup>2</sup>



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

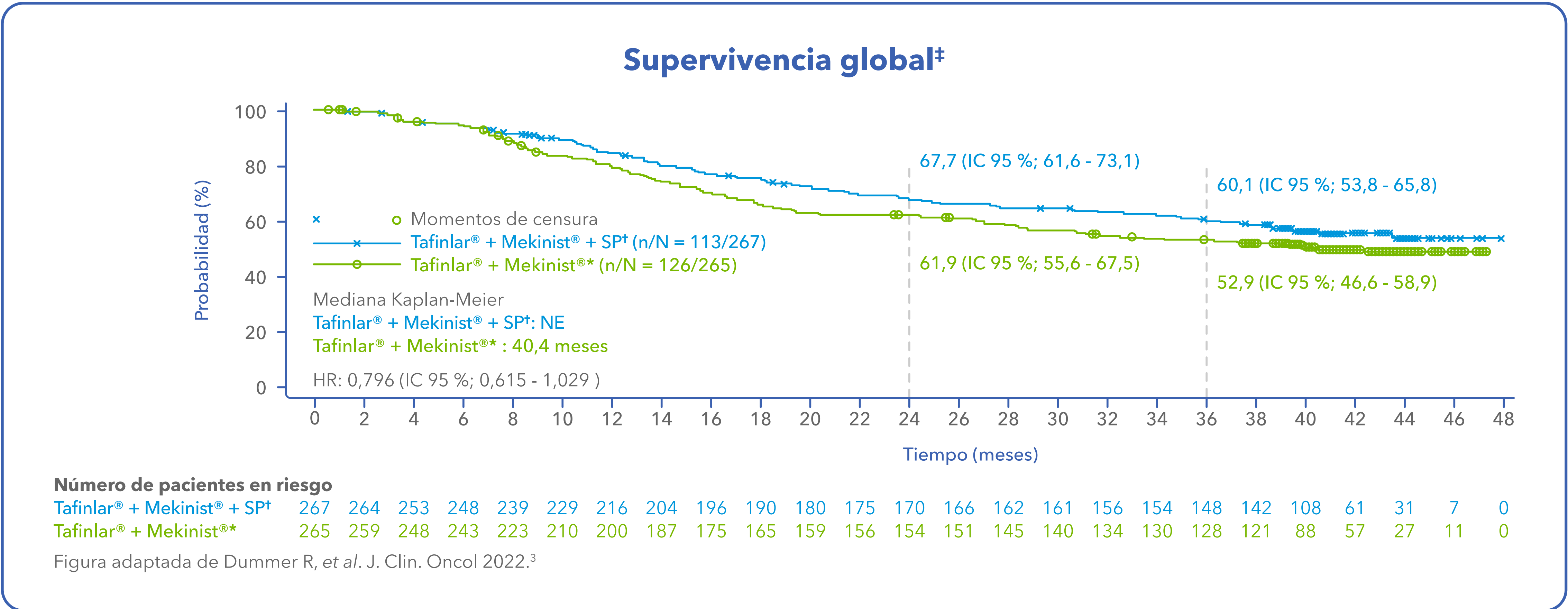
\*Tafinlar<sup>®</sup> + Mekinist<sup>®</sup> + Placebo. †Spartalizumab no está aprobado para su uso en España. La adición de spartalizumab no ha demostrado mayor eficacia que la combinación de dabrafenib + trametinib.

**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

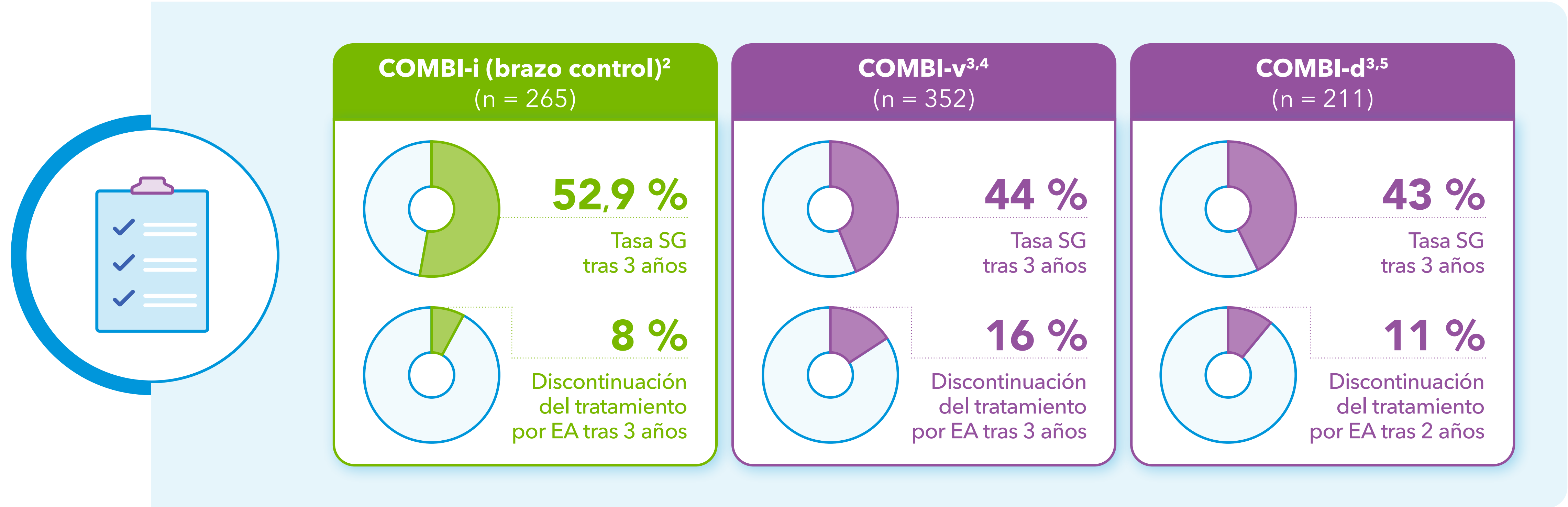


La **tasa SG a 3 años en el brazo** tratado con Tafinlar® + Mekinist®\* **fue de un 52,9 %**, siendo más alta que en los estudios COMBI-v y COMBI-d<sup>2,3</sup>

\*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.<sup>1</sup>  
**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<sup>2,3</sup>



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®\*,<sup>2,3</sup>

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

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

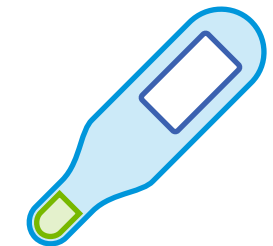
# ▶ Resultados


Un **mejor manejo de la pirexia** puede reducir este EA<sup>6</sup>

La **pirexia es el EA más común** durante el tratamiento con Tafinlar® + Mekinist®\* y **puede llevar a su cese**<sup>2,3,7</sup>





**COMBI-i (brazo control)<sup>2</sup>**  
(n = 265)

  
**45,5 %** de los pacientes mostraron  
pirexia (G ≥3 = 3 %)<sup>2</sup>

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

**COMBI-v y COMBI-d<sup>3</sup>**  
(n = 559)

  
**58 %** de los pacientes mostraron  
pirexia (G ≥3 = 6 %)<sup>3</sup>

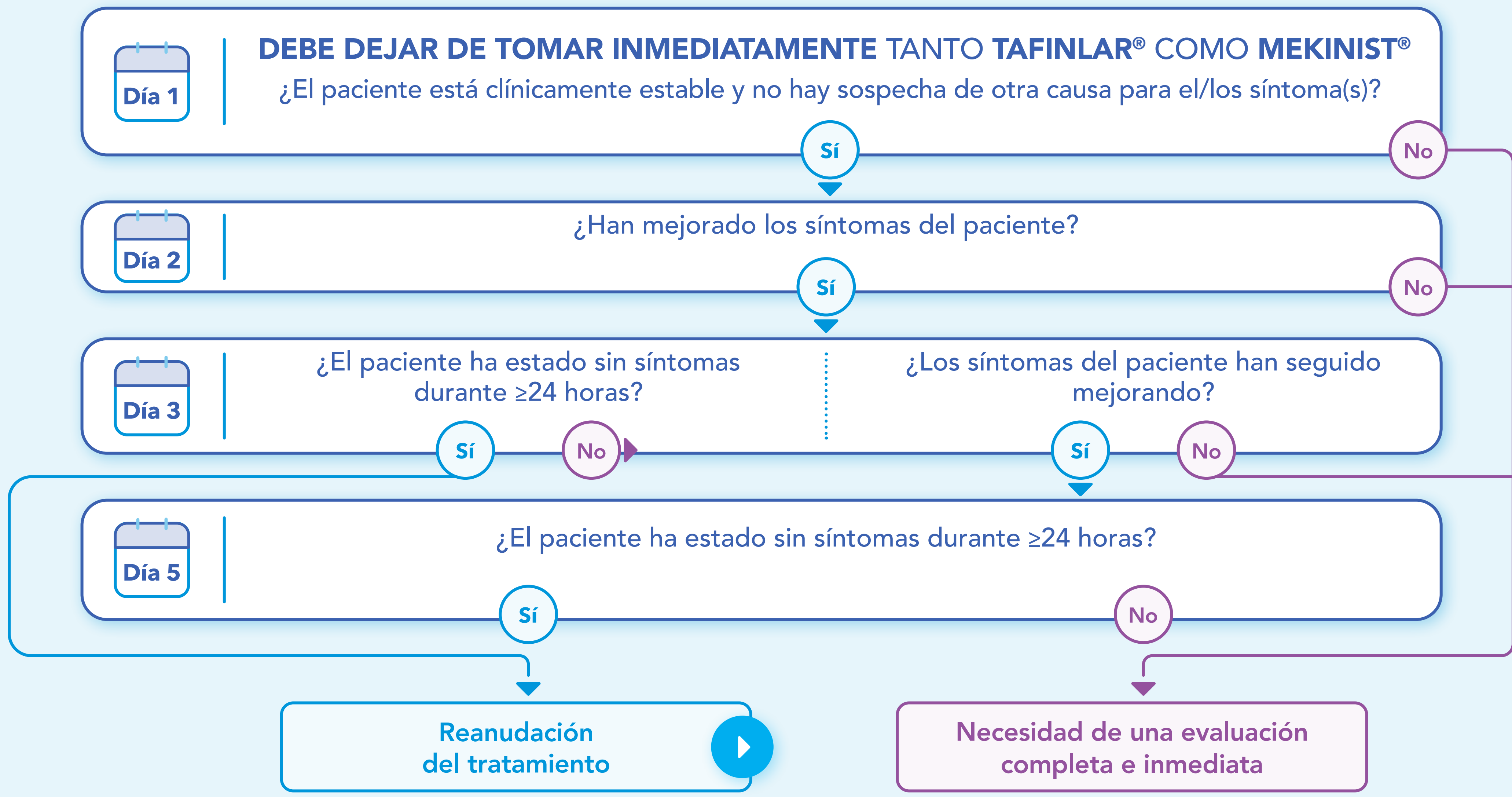
  
El manejo de la pirexia se realizó  
siguiendo las indicaciones de la **anterior**  
**Ficha Técnica**<sup>7</sup>

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

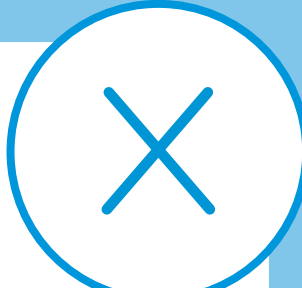


# ▶ Algoritmo para el manejo de la pirexia en el estudio COMBI-i7

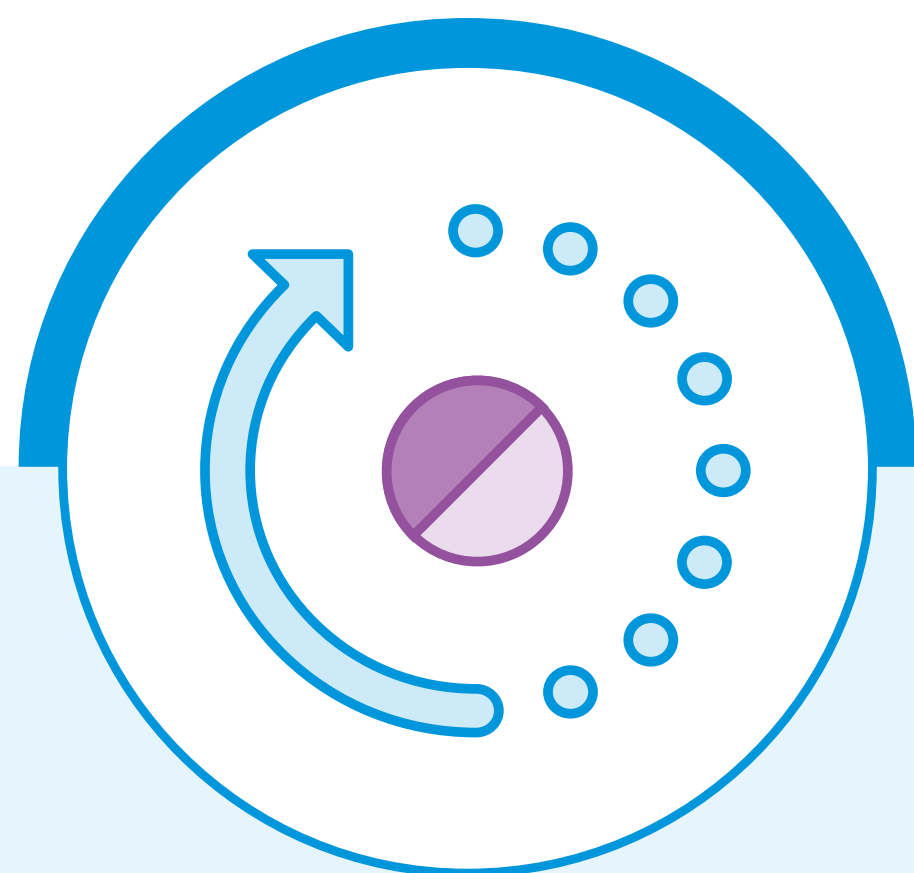
Si el paciente presenta síntomas de un posible síndrome de pirexia relacionado con el tratamiento







## ► Reanudación del tratamiento<sup>6, 8-11</sup>



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<sup>\*,11,12</sup>



**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**<sup>8-10</sup>

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



## ► Conclusiones

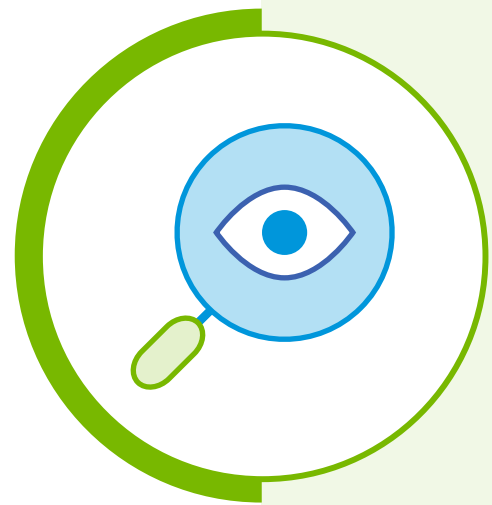
Entre los pacientes tratados con Tafinlar<sup>®</sup> + Mekinist<sup>®\*</sup> en el estudio COMBI-i:<sup>2</sup>



**40,4 meses**, la mayor mediana descrita de SG con Tafinlar<sup>®</sup> + Mekinist<sup>®\*</sup>, resultados superiores a ensayos clínicos previos<sup>2,3</sup>



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



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



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 tratamiento<sup>6</sup>**

\*Tafinlar<sup>®</sup> + Mekinist<sup>®</sup> + 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.

