

# INHIBICIÓN DE BRAF EN MELANOMA METASTÁSICO. EXPERIENCIA DE LA EFICACIA Y TOXICIDAD EN ANDALUCÍA.

## AUTORES

Miguel A. Berciano-Guerrero<sup>1</sup>, Luis de la Cruz<sup>2</sup>, Javier Valdivia<sup>3</sup>, Jerónimo Jiménez<sup>4</sup>, José M. Jurado<sup>5</sup>, Victoria E. Castellón<sup>6</sup>, Pilar Sancho<sup>7</sup>, María Rodríguez<sup>8</sup>, Álvaro Montesa<sup>1</sup>, Lorenzo Alonso<sup>9</sup>.

**Grupo de trabajo de Melanoma. Sociedad Andaluza de Oncología Médica (SAOM).**

1. Hospital Regional Universitario de Málaga.
2. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
3. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
4. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
5. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.
6. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería
7. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
8. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.
9. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga



# Introducción

- Andalucía
  - 1100 km playa (30% playas azules de España)
  - 8.440.300 hab (2013) [17.9% pobl. española]
  - 17.3% territorio español
  - Turismo extranjero → Población no censada



# Introducción



[ Andalucía ]

ANDALUCÍA	AGOSTO 2014	VARIACIÓN AGO 14/AGO 13 PORCENTAJE	VARIACIÓN AGO 14/AGO 13 DIFERENCIA	ACUMULADO DNE 14/AGO 14	VARIACIÓN DEL ACUMULADO EN 14/AGO 14/EN 13/AGO 13 PORCENTAJE	VARIACIÓN DEL ACUMULADO EN 14/AGO 14/EN 13/AGO 13 DIFERENCIA	VARIACIÓN DEL ACUMULADO DE LOS ÚLTIMOS DOCE MESES PORCENTAJE	VARIACIÓN DEL ACUMULADO DE LOS ÚLTIMOS DOCE MESES DIFERENCIA
<b>Viajeros Alojados</b>								
Españoles	1.208.461	3,58	41.789	6.251.800	3,58	216.179	4,94	415.956
Extranjeros	720.276	6,71	45.297	4.464.763	3,16	136.895	3,72	232.066
Total	1.928.737	4,73	87.086	10.716.563	3,41	353.074	4,42	648.022
<b>Pernoctaciones</b>								
Españoles	4.100.747	3,14	124.972	16.639.080	4,31	686.756	5,57	1.185.205
Extranjeros	2.681.750	6,70	168.434	15.090.741	3,53	514.985	5,38	1.113.504
Total	6.782.497	4,52	293.406	31.729.821	3,94	1.201.741	5,48	2.298.709
<b>Estancia Media</b>								
Españoles	3,39	-	-0,01	2,66	-	0,02	-	0,02
Extranjeros	3,72	-	0,00	3,38	-	0,01	-	0,05
Total	3,52	-	-0,01	2,96	-	0,02	-	0,03
<b>Cuota Nacional (pernoctaciones)</b>								
Españoles	24,94	-	-0,10	22,66	-	0,25	-	0,45
Extranjeros	10,08	-	0,43	11,45	-	0,11	-	0,21
Total	15,76	-	0,27	15,46	-	0,18	-	0,30
<b>Empleo</b>	40.664	3,66	1.434	30.316	2,29	679	1,44	415
<b>Grado de Ocupación</b>	70,56	-	2,41	50,29	-	1,85	-	2,13
<b>Plazas</b>	292.837	0,44	1.273	251.888	-0,01	-21	0,75	1.825

Fuente: Encuesta de Ocupación Hotelera. INE

# Introducción

- Andalucía
  - 1100 km playa (30% playas azules de España)
  - 8.440.300 hab (2013) [17.9% pobl. española]
  - 17.3% territorio español
  - Turismo extranjero → Población no censada
- Melanoma
  - Málaga (s.pública)  $\approx$  200 melanomas/año ( $\approx$ 6% España)
    - 50 Melanoma Metastásico/año
  - 40-50% mutaciones BRAFV600E
  - Terapias iBRAF +/- iMEK

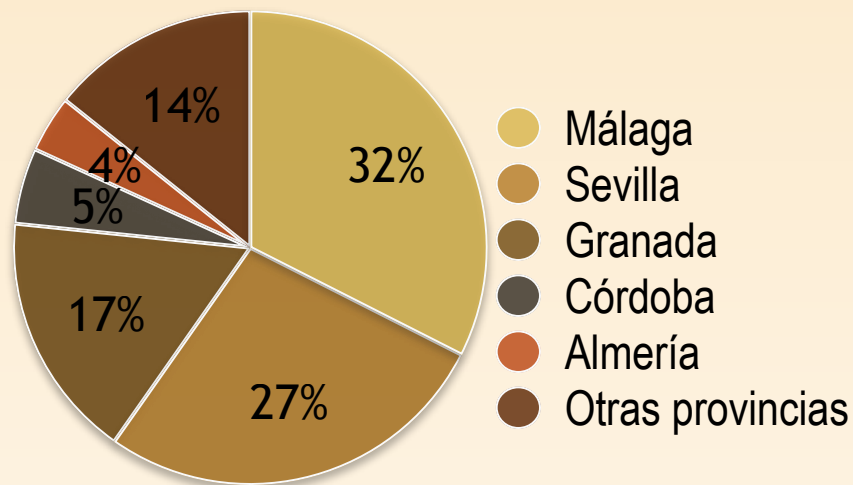
# Objetivos

- El objetivo de nuestro estudio fue analizar retrospectivamente la experiencia clínica con iBRAf (con/sin iMEK) en MM BRAf V600E mutado, en los principales hospitales andaluces, determinando:
  - tiempo a la progresión (TTP),
  - supervivencia global (OS),
  - tasa de respuesta
  - toxicidad.
- Objetivos Secundarios:
  - Beneficio clínico subjetivo con iBRAf, definido como la sensación subjetiva de mejoría clínica percibida por el oncólogo antes de conocer la primera respuesta radiológica al tratamiento.

# Metodología

- Entre julio 2012 y abril 2014 se trataron con iBRAf en hospitales andaluces los pacientes resumidos en la tabla siguiente.
- Los datos se recogieron de las historias clínicas de forma retrospectiva, con análisis con programa estadístico Stata 11.0, considerando significación estadística  $p < 0.05$ .

# Pacientes



Características de pacientes	Población (n=77)
Edad al diagnóstico de MM (media y rango) -Mayores de 75 años	53.7 (22-85) 8 (10.5%)
Hombres	54 (70.1%)
Mujeres	23 (29.9%)
Estado General (ECOG)	
0	55 (72.4%)
1	16 (18.4%)
2	7 (9.2%)

Estatus	
Progresión a iBRAF	38 (49.4%)
Vivos	47 (61%)

Características tumorales	(n=77)
Tratamiento quirúrgico de:	
Tumor primario	62 (81.6%)
Metástasis	14 (18.4%)
Localización de tumor primario	
Miembros	35 (50.7%)
Tronco y Cabeza	24 (34.8%)
Mucosas	3 (4.3%)
Desconocidos	7 (10.1%)
Estadificación	
M1a	24 (32%)
M1b	14 (18.7%)
M1c	37 (49.3%)
Localización de metástasis	
SNC	13 (16.9%)

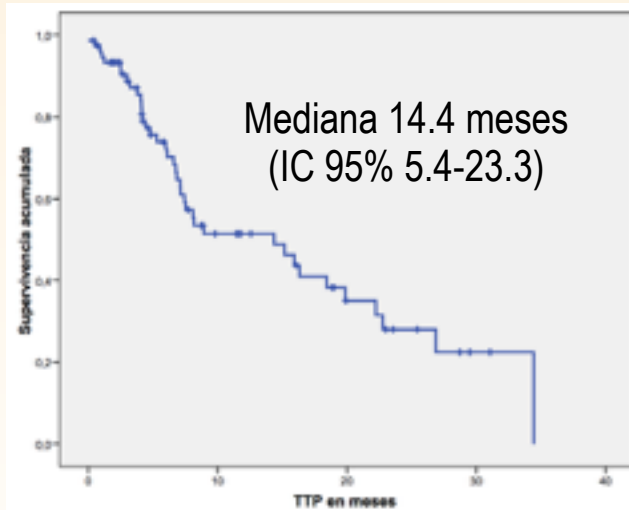
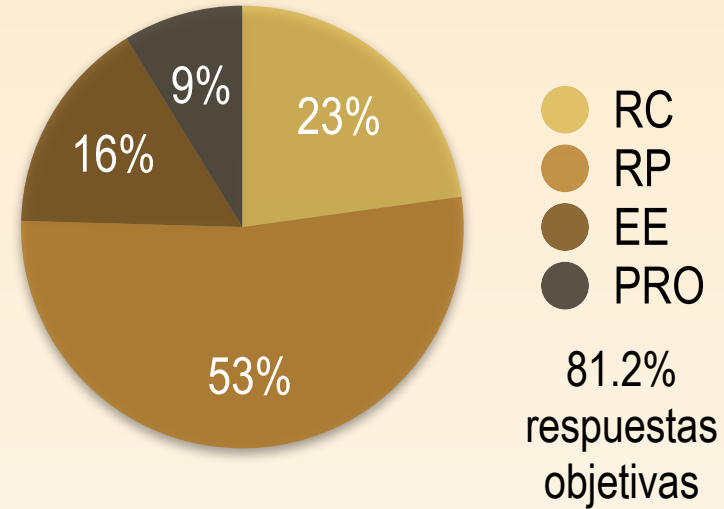
Tratamientos	
Adyuvancia previa (interferón)	34 (44.2%)
Número de líneas del inhibidor de BRAF	
Primera	46 (68.7%)
Segunda	15 (22.4%)
Sucesivas	6 (8.9%)
Inhibición de BRAF	
Vemurafenib	46 (59.7%)
Dabrafenib	31 (40.3%)
Reducción de dosis de iBRAF	14 (20.6%)
Inhibición dual (BRAF-MEK)	27 (35%)
Reducción de dosis de iMEK	0 (0%)

# Resultados: Población Global

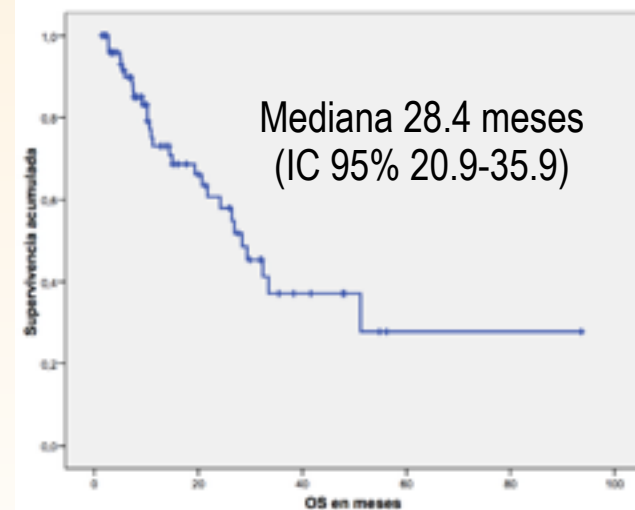
Tasas de respuesta	N	porcentaje (IC95%)
Respuesta Completa (RC)	13	22.8% (11.6-34)
Respuesta Parcial (RP)	30	52.6% (39.2-66)
Estabilización Enfermedad (EE)	9	15.8% (6-25.6)
Progresión (PRO)	5	8.8% (1.2-16.3)
Respuesta Objetiva (RC-RP)	43	75.4%
Beneficio Clínico	59	84.3% (71.2-94.0)

Medianas de supervivencias	meses (IC95%)
TTP	14.4 (5.4-23.3)
- No M1c	22.2 (10.5-33.9)
- M1c	7.43 (6.1-8.8)
OS	28.4 (20.9-35.9)



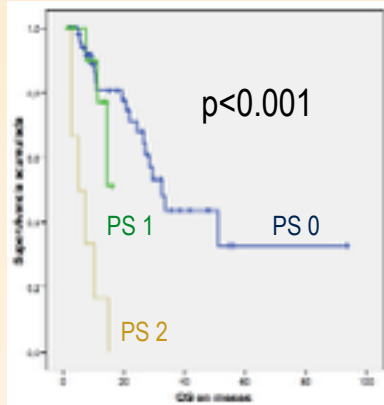
Tiempo a la Progresión



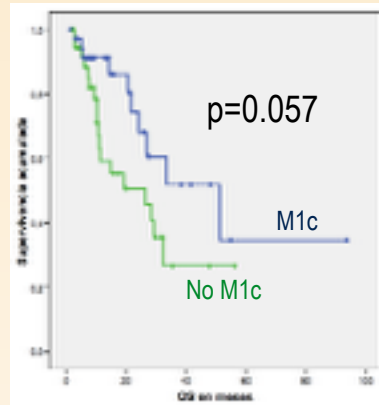
Supervivencia global



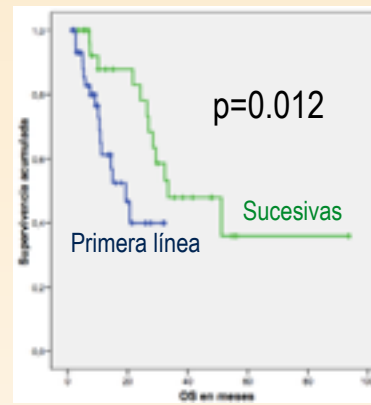
# Resultados: Subgrupos



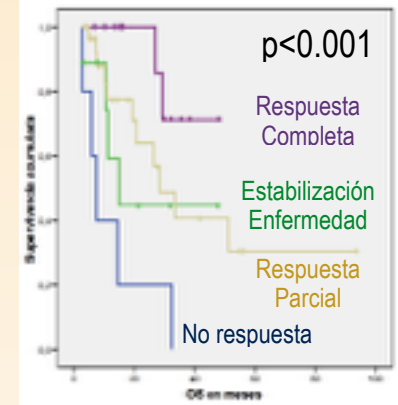
OS: por estado general



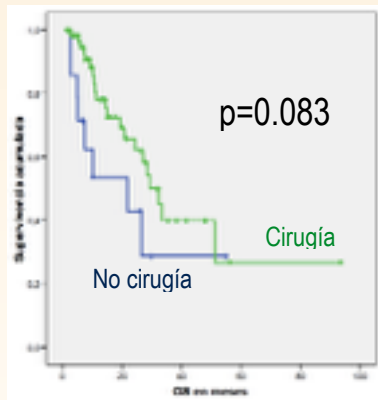
OS: por estadificación



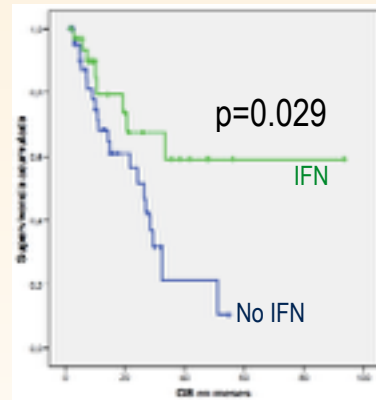
OS: por línea tratamiento



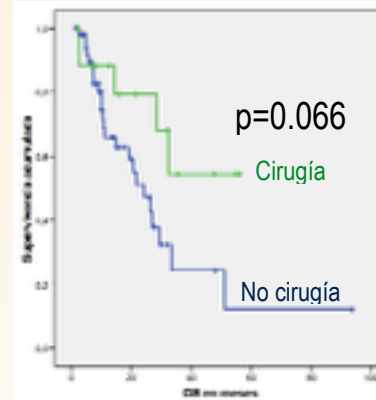
OS: por respuesta



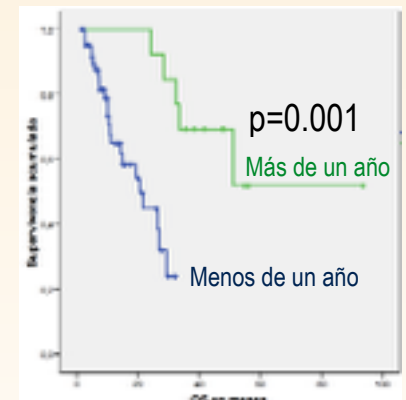
OS: por cirugía t. primario



OS: por adyuvancia



OS: por metastasectomía



OS: por tiempo diagnóstico de MM - inicio iBRAf

(\* Cálculos realizados por LogRank, sólo incluidos aquellos con  $p \leq 0.1$ )

# Otros resultados de eficacia

<i>Mejor respuesta</i>	<i>N</i>	<i>TTPm (IC 95%)</i>	<i>OS (IC95%)</i>
<i>Progresión de enfermedad</i>	5	4.2 (1.0-7.4)	7.4 (3.9-10.9)
<i>Enfermedad Estable</i>	9	6.8 (6.6-7.0)	14.9 (5.6-24.3)
<i>Respuesta Parcial</i>	29	16.3 (7.8-24.8)	28.4 (19.3-37.5)
<i>Respuesta Completa</i>	13	34.4 (27.5-42.4)	NA
<i>TOTAL</i>	56	18.4 (8.1-26.3)	32.4 (20.6-NA)

- No diferencias estadísticamente significativas entre:
  - **Beneficio clínico**
  - Monoterapia vs Combinación
  - Dabrafenib vs Vemurafenib

# Resultados: Seguridad

<b>N (%)</b>	<b>Grados 1 y 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Cutáneos</b>	<b>13 (16.9%)</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>3 (3.9%)</b>	<b>19 (24.7%)</b>
<b>Pirexia</b>	<b>7 (9.1%)</b>	<b>6 (7.8%)</b>	<b>0</b>	<b>13 (16.9%)</b>
<b>Diarrea</b>	<b>4 (5.2%)</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>0</b>	<b>5 (6.5%)</b>
<b>Artralgias</b>	<b>5 (6.5%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5 (6.5%)</b>
<b>Astenia</b>	<b>4 (5.2%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>5 (6.5%)</b>
<b>Oculares</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (5.2%)</b>
<b>Emesis</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (2.6%)</b>
<b>Cefalea</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>
<b>Hemograma</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>
<b>Alt. visceral</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>29 (37.7%)</b>	<b>11 (14.3%)</b>	<b>4 (5.2%)</b>	<b>44 (57.1%)</b>

# Resultados: Seguridad

N (%)	Grados 1 y 2	Grado 3	Grado 4	TOTAL
<b>Cutáneos</b>	<b>13 (16.9%)</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>3 (3.9%)</b>	<b>19 (24.7%)</b>
<b>Pirexia</b>	<b>7 (9.1%)</b>	<b>6 (7.8%)</b>	<b>0</b>	<b>13 (16.9%)</b>
<b>Diarrea</b>	<b>4 (5.2%)</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>0</b>	<b>5 (6.5%)</b>
<b>Artralgias</b>	<b>5 (6.5%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5 (6.5%)</b>
<b>Astenia</b>	<b>4 (5.2%)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>5 (6.5%)</b>
<b>Oculares</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>0</b>	<b>4 (5.2%)</b>
<b>Emesis</b>	<b>2 (2.6%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (2.6%)</b>
<b>Cefalea</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>
<b>Hemograma</b>	<b>1 (1.3%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (1.3%)</b>
<b>Alt. visceral</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>29 (37.7%)</b>	<b>11 (14.3%)</b>	<b>4 (5.2%)</b>	<b>44 (57.1%)</b>

VEMURAFENIB

DABRAFENIB

COMBINACIÓN

# Conclusiones

- Este estudio confirma las elevadas tasas de respuesta encontradas previamente con iBRAAF con o sin iMEK.
- El ECOG, la enfermedad visceral y la mejor respuesta son un factor pronóstico.
- Tanto la inhibición en monoterapia como dual fueron bien toleradas.