

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**BEACON: Supervivencia global y libre de progresión en 8 meses con Encorafenib+Cetuximab [con y sin Binimetinib] frente a [Irinotecán o FOLFIRI]+Cetuximab en CCR metastásico con mutación V600E en BRAF.**

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.

**Abreviaturas:** CCR: cáncer colorrectal; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

**INTRODUCCIÓN:** La mutación V600E en el gen BRAF, presente en un 10% de los casos, confiere un mal pronóstico a los pacientes con adenocarcinoma de colon estadio IV. Además, una vez se produce la progresión a la terapia inicial, las segundas líneas proporcionan un escaso beneficio a los pacientes, con medianas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 2 y 6 meses respectivamente.

Los inhibidores de B-RAF tienen poca actividad en cáncer colorrectal, probablemente por activación por feed-back del receptor de membrana EGFR. Además, en ensayos clínicos se ha observado sinergia con la combinación de inhibidores de B-RAF y anticuerpos monoclonales anti-EGFR. Por otro lado, estudios preclínicos y clínicos en fase temprana sugieren que la combinación de inhibidores de B-RAF e inhibidores de MEK es más efectiva que la combinación de inhibidores de B-RAF con anticuerpos anti-EGFR. El ensayo BEACON se ha diseñado para comparar la combinación de tres fármacos para bloquear los tres receptores B-RAF (encorafenib), MEK (binimetinib) y EGFR (cetuximab), frente a dos fármacos para bloquear los dos receptores B-RAF Y EGFR, frente la terapia actual en pacientes con CCR metastásico.

**OBJETIVO:** Evaluar los beneficios y daños añadidos del tratamiento combinado con [Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib] (tripleto) o [Cetuximab + Encorafenib] (doblete) frente al tratamiento actual [Cetuximab + FOLFIRI o Irinotecan] (control). Al analizarse simultáneamente los tres grupos, permite comparar el tripleto frente al doblete.

**MÉTODOS:** Ensayo aleatorizado controlado, multicéntrico, abierto en fase 3. Los pacientes tenían que tener adenocarcinoma de colon estadio IV histológicamente confirmado y haber progresado tras una o dos líneas de tratamiento. Se aleatorizaron (1:1:1) a tratamiento con la combinación de Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib (tripleto), o a Cetuximab + Encorafenib (doblete), o a Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI (control). Las variables primarias fueron supervivencia global y tasa de respuestas objetivas en el grupo de tripleto frente al grupo control. La variable secundaria fue la supervivencia global en el grupo de doblete frente al grupo control.

Nosotros aportamos un análisis de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión del tripleto frente al doblete, utilizando para ello el material suplementario de la publicación.

**RESULTADOS:** En una media de seguimiento de 8 meses, se evaluaron 224, 220 y 221 pacientes en los grupos Terapia Triple, Terapia Doble y Control respectivamente. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de la evidencia en el **suplemento 2**.

## 1º Mortalidad global

**1. Triplete vs Control:** En 8 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 42% de muertes en el grupo Triplete frente al 65% en el grupo Control; HR 0,52 (0,39-0,7); **NNT 4 (4 a 8) en 8 meses**. Hay que tratar a 4 para que 1 paciente evite la muerte en el plazo de 8 meses, sin que se beneficie a los 3 restantes. Tras aplicar la **“Regla del 1, en cuanto a los destinos en los eventos de los que no se benefician por cada 1 que se beneficia”**, encontramos que por cada 1 los tres destinos se distribuyen en 2 que mueren dentro de los 8 meses incluso tratándose con el Triplete, y 1 que sobrevive los 8 meses incluso tratándose con el Control.

Mediante el cálculo de las áreas bajo las curvas, encontramos los siguientes **Tres Tiempos Biográficos**: En estos 8 meses, el *Tiempo medio de Supervivencia (tS)* es de 5,3 meses en el grupo de Control, el grupo de Triplete *Prolonga ese tiempo medio de Supervivencia (PtS)* en 1,3 meses más, y no sobrevive los 1,5 meses restantes hasta estos 8 meses.

Cuando cruzamos los *Tres Destinos en los Eventos* con los *Tres Tiempos Biográficos*, se observa que la diferencia estriba en que **el paciente del NNT que se beneficia en el grupo de Triple Terapia sobrevive 8 de los 8 meses**, frente al del grupo de Control, que sobrevive 5 de los 8 meses. Los destinos de los 3 pacientes restantes son similares en ambos grupos<sup>1</sup>.

**2. Doblete vs Control:** En 8 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 47% de muertes en el grupo Triplete frente al 65% en el grupo Control; HR 0,60 (0,45-0,79); **NNT 5 (9 a 12) en 8 meses**. Hay que tratar a 5 para que 1 paciente evite la muerte en el plazo de 8 meses, sin que se beneficie a los 4 restantes. Tras aplicar la **“Regla del 1, en cuanto a los destinos en los eventos de los que no se benefician por cada 1 que se beneficia”**, encontramos que por cada 1 los tres destinos se distribuyen en 2 que mueren dentro de los 8 meses incluso tratándose con el Doblete, y 2 que sobreviven los 8 meses incluso tratándose con el Control.

Mediante el cálculo de las áreas bajo las curvas, encontramos los siguientes **Tres Tiempos Biográficos**: En estos 8 meses, el *Tiempo medio de Supervivencia (tS)* es de 5,3 meses en el grupo de Control, el grupo de Triplete *Prolonga ese tiempo medio de Supervivencia (PtS)* en 1 mes más, y no sobrevive los 1,66 meses restantes hasta estos 8 meses.

Cuando cruzamos los *Tres Destinos en los Eventos* con los *Tres Tiempos Biográficos*, se observa que la diferencia estriba en que **el paciente del NNT que se beneficia en el grupo de Triple Terapia sobrevive 8 de los 8 meses**, frente al del grupo de Control, que sobrevive 4 de los 8 meses. Los destinos de los 4 pacientes restantes son similares en ambos grupos.

**3. Triplete vs Doblete:** Los investigadores no encontraron diferencia estadísticamente significativa en los 8 meses, HR 0,79 (0,59-1,06).

## 2º Progresión de enfermedad

**1. Triplete vs Control:** En 5,4 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 51% de eventos en el grupo Triplete frente al 85% en el grupo Control; HR 0,38 (0,29-0,49); **NNT 3 (2 a 4) en 5,4 meses**.

Mediante el cálculo de las áreas bajo las curvas, encontramos los siguientes **Tres Tiempos Biográficos**: En estos 8 meses, el *Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* es de 2,7 meses en el grupo de Control, el grupo de Triplete *Prolonga ese tiempo medio de*

---

<sup>1</sup> **Cruce de los 3 tiempos biográficos de la PtSLEv (obtenidos mediante las Áreas Bajo las Curvas) con los 3 destinos más allá del NNT (obtenidos mediante la Regla del 1)**. Disponible en la parte inferior de: <http://evalmedicamento.weebly.com/calculador/10-calculadora-de-la-prolongacion-del-tiempo-medio-de-supervivenciaentre-dos-grupos>. También está disponible una narración en un vídeo para explicar su interpretación, su funcionamiento y su cálculo práctico paso a paso: <https://youtu.be/Fw9oiiC62GI>

**Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) en 2,1 meses más**, y no sobrevive al evento los 3,2 meses restantes hasta estos 8 meses.

**2. Doble vs Control:** En 5,4 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 53% de eventos en el grupo Triplete frente al 85% en el grupo Control; HR 0,4 (0,31-0,52); **NNT 3 (2 a 4) en 5,4 meses**.

Mediante el cálculo de las áreas bajo las curvas, encontramos los siguientes **Tres Tiempos Biográficos**: En estos 8 meses, el *Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* es de 2,8 meses en el grupo de Control, el grupo de Triplete **Prolonga ese tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) en 2,1 meses más**, y no sobrevive al evento los 3,1 meses restantes hasta estos 8 meses.

**3. Triplete vs Doble:** Los investigadores no compararon directamente ambos grupos. Sin embargo, nosotros, indirectamente, obtuvimos una similitud en las áreas bajo las curvas de sendos grupos de intervención en los gráficos Triple vs Control y Doble vs Control.

En efecto, mediante el cálculo de las áreas bajo las curvas, encontramos los siguientes **Tres Tiempos Biográficos**: En 8 meses, el *Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* es de 4,7 meses en el grupo de Control, el grupo de Triplete **Prolonga ese tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) en 0,5 días más**, y no sobrevive al evento los 3,2 meses restantes hasta estos 8 meses.

### **3º Efectos adversos de grado ≥ 3**

En los Efectos adversos grado ≥ 3: **a)** no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la Terapia Triple vs Control; **b)** se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la Terapia Doble vs control, con un **NNT 9 (5 a 79) en 8 meses**. Validez Moderada-Baja.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt-1 y nnt-2; tablas t-1.1 a t-3.2 y gráficos g-1.1 y 1.2**.

**CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos:** En pacientes de 61 años [26-91] con Cáncer Colorrectal metastásico, con mutación BRAF V600E, que han progresado tras una o dos líneas de tratamiento previo, al comparar el tratamiento de Terapia Triple: [Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib], frente a Terapia Doble [Cetuximab + Encorafenib], frente a la terapia usual actualmente tomada como Control [Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI], después de 8 meses de seguimiento:

**1.** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en **Mortalidad global**, en **Progresión de enfermedad**, ni en **Efectos adversos grado ≥ 3**, entre la Terapia Triple y la Terapia Doble. Validez de evidencia: Moderada.

**2.a.** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la Terapia Triple frente al Control en: **a) Mortalidad global**, con un **NNT 4 (3 a 8) en 8 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de **38 días en 8 meses**; **b) Progresión de enfermedad**, con un **NNT 3 (2 a 4) en 5,4 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de **62 días en 8 meses**. Validez Moderada.

**2.b.** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la Terapia Doble frente al Control en: **a) Mortalidad global**, con un **NNT 5 (4 a 12) en 8 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de **30,4 días en 8 meses**; **b) Progresión de enfermedad**, con un **NNT 3 (2 a 4) en 5,4 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de **62 días en 8 meses**. Validez Moderada.

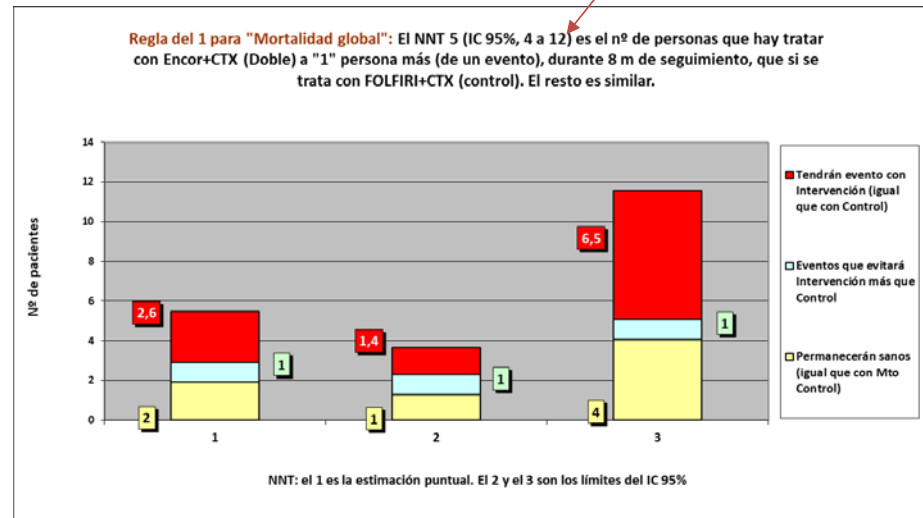
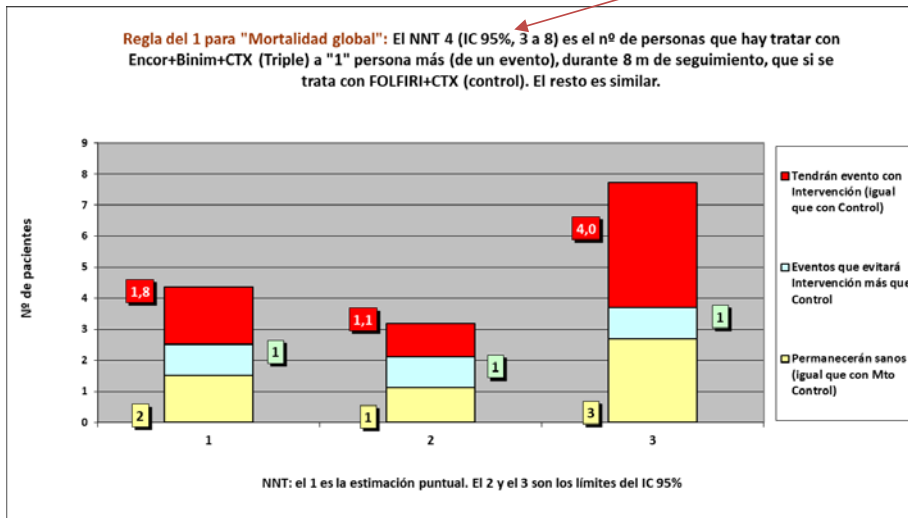
**3.** En los **Efectos adversos de grado  $\geq 3$** : a) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la Terapia Triple vs Control; b) se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la Terapia Doble vs control, con un **NNT 9 (5 a 79) en 8 meses**. Validez Moderada-Baja.

**COROLARIO:** Binimetinib puede ser eliminado, pues la Doble (sin binimetinib) tiene un comportamiento similar a la Triple.

**Tabla nnt-1:** Paciente de 61 años [26-91] con Cáncer Colorrectal, metastásico, con mutación BRAF V600E , que han progresado tras una o dos líneas de tratamiento previo.

ECA BEACON, Seguim 5,4 y 8 meses	Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores		
	% Eventos ajustados	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en meses de cada línea
Mortalidad global en 8 meses	42,07%		65%	0,52 (0,39-0,7)	22,93% (12,96% a 31,4%)	4 (3 a 8)
		46,74%	65%	0,6 (0,45-0,79)	18,26% (8,63% a 27,35%)	5 (4 a 12)
[Progresión o mortalidad] en 5,4 meses	51,37%		85%	0,38 (0,29-0,49)	33,63% (24,47% a 42,69%)	3 (2 a 4)
		53,18%	85%	0,4 (0,31-0,52)	31,82% (22,29% a 40,54%)	3 (2 a 4)

**Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: hazard ratio.



<b>Tabla nnt-2: Paciente de 61 años [26-91] con Cáncer Colorrectal, metastásico, con mutación BRAF V600E, que han progresado tras una o dos líneas de tratamiento previo.</b>							
ECA BEACON, Seguí 8 meses	Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	Cálculos por incidencias acumuladas			
	% Eventos crudos	% Eventos crudos	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

**RESPUESTAS, según criterios RECIST versión 1.1**

Respuesta completa	4/111 (3,6%)	6/113 (5,31%)		0,68 (0,2-2,34)	1,71% (-4,49% a 7,72%)	59 (13 a -22)	8,98%
	4/111 (3,6%)		0/107 (0%)	-----	-3,6% (-7,71% a 1,69%)	-28 (59 a -13)	50,88%
		6/113 (5,31%)	0/107 (0%)	-----	-5,31% (-9,8% a 0,48%)	-19 (207 a -10)	67,61%
Respuesta parcial	25/111 (22,52%)	17/113 (15,04%)		1,5 (0,86-2,61)	-7,48% (-17,76% a 2,71%)	-13 (37 a -6)	29,94%
	25/111 (22,52%)		2/107 (1,87%)	12,05 (2,93-49,63)	-20,65% (-28,89% a -11,93%)	-5 (-8 a -3)	99,62%
		17/113 (15,04%)	2/107 (1,87%)	8,05 (1,9-34,01)	-13,18% (-20,35% a -5,32%)	-8 (-19 a -5)	93,54%

**EFFECTOS ADVERSOS en 8 meses de seguimiento**

Cualquier efecto adverso grado $\geq 3$	128/222 (57,66%)	108/216 (50%)		1,15 (0,97-1,37)	-7,66% (-16,98% a 1,48%)	-13 (-6 a 67)	36,22%
	128/222 (57,66%)		117/193 (60,62%)	0,95 (0,81-1,12)	2,96% (-6,37% a 12,42%)	34 (-16 a 8)	8,89%
		108/216 (50%)	117/193 (60,62%)	0,82 (0,69-0,98)	10,62% (1,27% a 20,28%)	9 (5 a 79)	57,75%

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (versión 1.1).

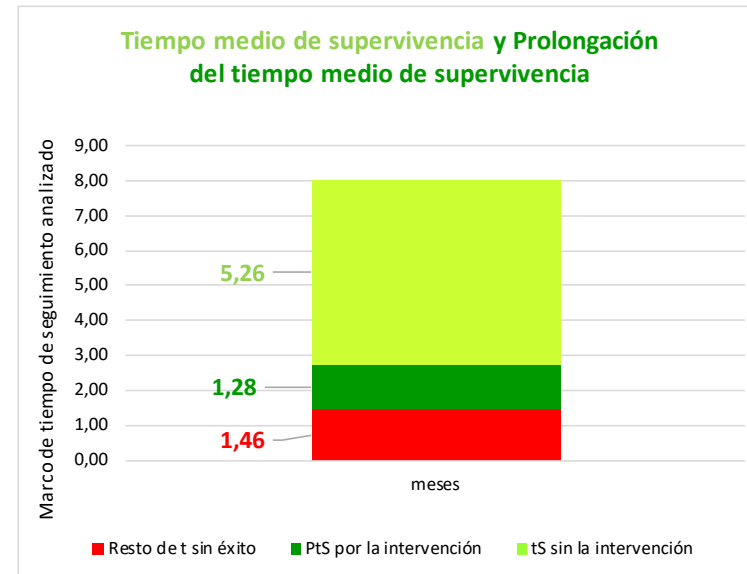
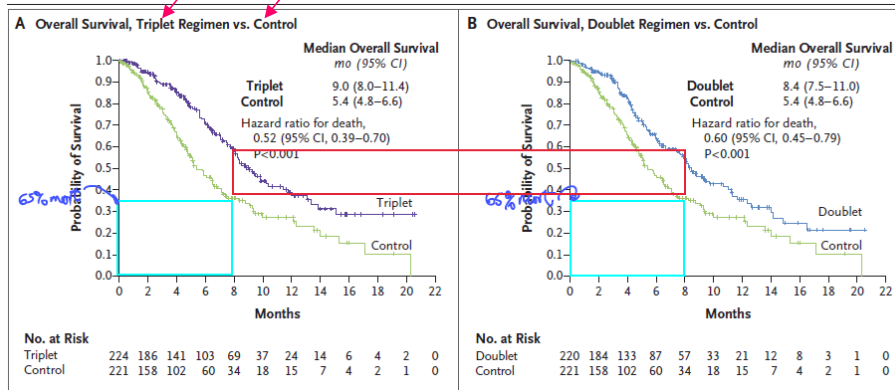
**Tabla t-1.1 Triple vs Control: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia"(tS) por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 8 meses	Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221		
	Media tS, meses	Media tS, meses	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSEv, días
Suervivencia global	6,5	5,3	1,3	38,9

**Abreviaturas:** tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	
Mediana de S meses	Mediana de S meses	Prolongación de la Mediana S meses
9,0	5,4	3,6

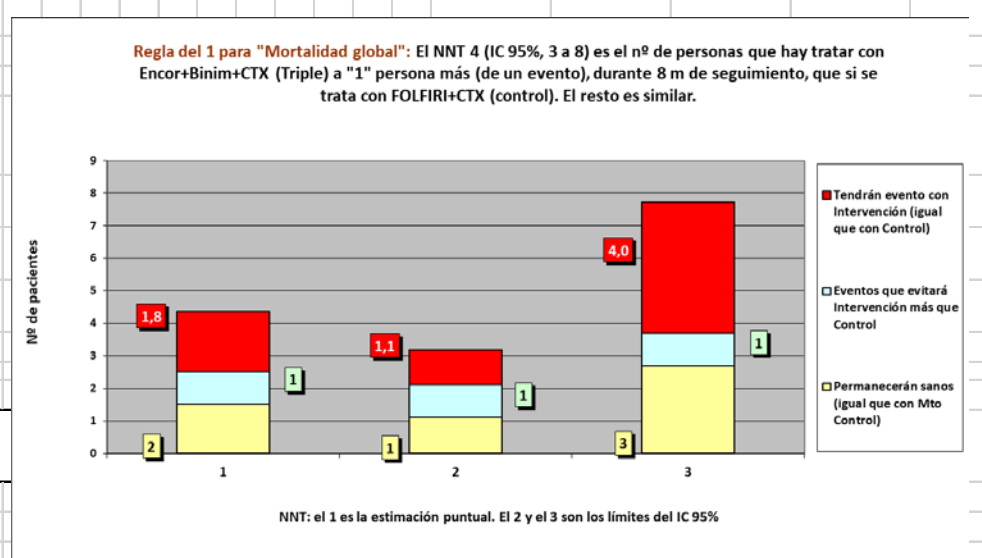
	meses		días
Resto de t sin éxito	1,46	18,2%	44
PtS por la intervención	1,28	16,0%	39
tS sin la intervención	5,3	65,8%	160
	<b>8,00</b>		<b>244</b>



**Gráfico g-1.1 Triple vs Control: Cruce de PtS x Rg 1 en Mortalidad Global.**

NNT	4,0	2	1	1
	meses	meses de los 4 del grupo Interv	meses de los 4 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,46	6	11	
PtS por la intervención	1,28	26	21	
tS sin la intervención	5,26			
	8,00	32	32	
		16	8	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	10,2	13,0		

NOTA: puede representarse llegando los 4 pacientes, a los 8 meses



	Meses	Intervención				Control					
		Personas	1	2	3	4	Personas	1	2	3	4
Mortalidad global	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Terap Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1



**Tabla t-1.2 Triple vs Control: Cálculo del "Supervivencia Libre de Enfermedad" por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 8 meses	Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses		
Supervivencia libre de enfermedad	4,76	2,71	2,06	62,7

**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

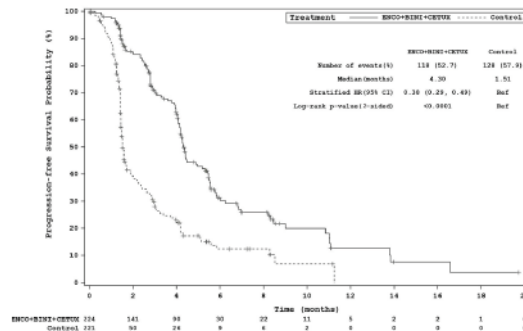
**MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD**

Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	Prolongación de la Mediana SLEv meses
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	
4,3	1,5	2,8

Figure S4. Kaplan–Meier Curve for Progression-Free Survival. A) Triplet Arm versus Control Arm. B) Doublet Arm versus Control Arm

Doublet Arm versus Control Arm

A) Triplet Arm versus Control Arm

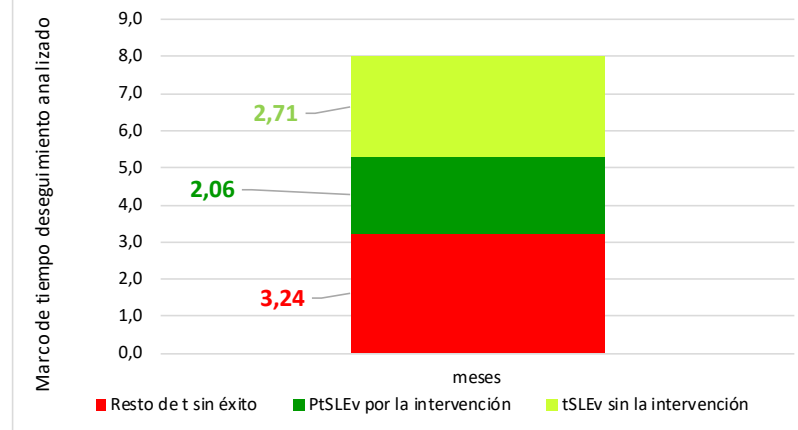


B) Doublet Arm versus Control Arm



	meses		días
Resto de t sin éxito	3,2	40,4%	98
PtSLEv por la intervención	2,1	25,7%	63
tSLEv sin la intervención	2,7	33,8%	82
	<b>8,00</b>		<b>244</b>

**Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)**



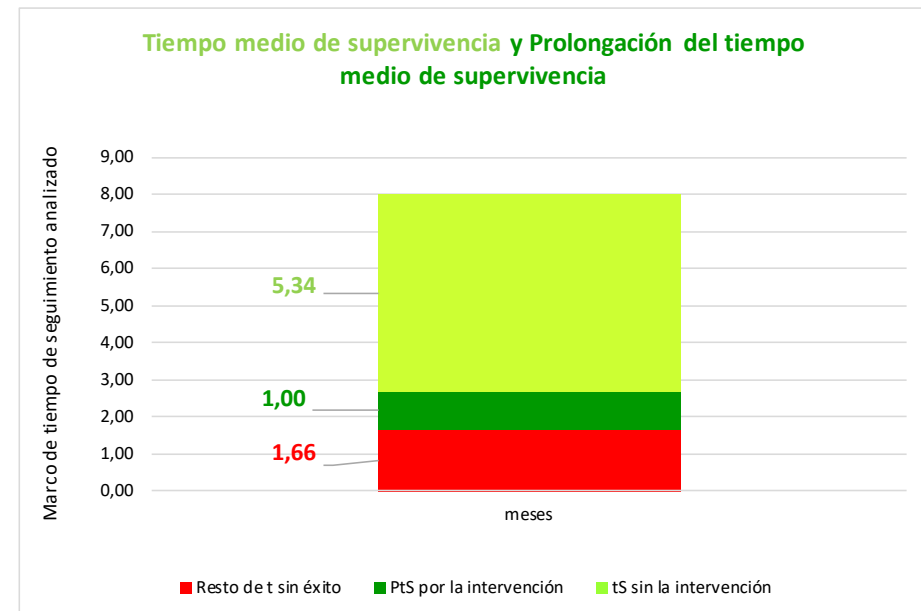
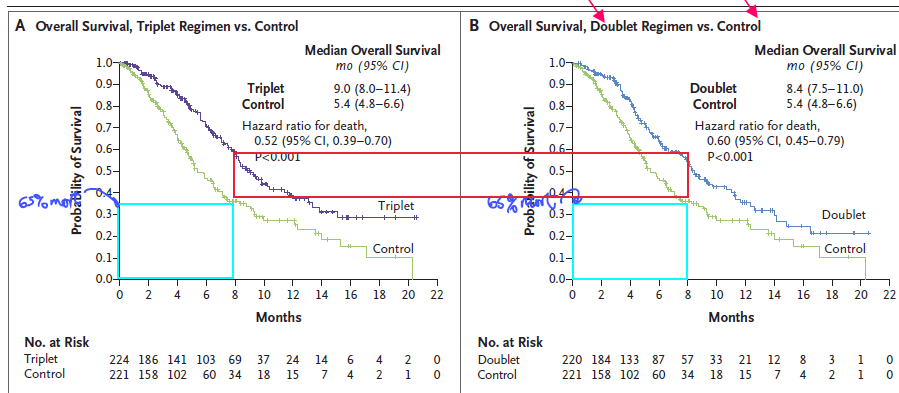
**Tabla t-2.1 Doble vs Control: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 8 meses	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media tS, meses	Media tS, meses		
Suervivencia global	6,3	5,3	1,0	30,4

**Abreviaturas:** tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo mediod e supervivencia.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	
Mediana de S meses	Mediana de S meses	Prolongación de la Mediana S meses
8,4	5,4	3

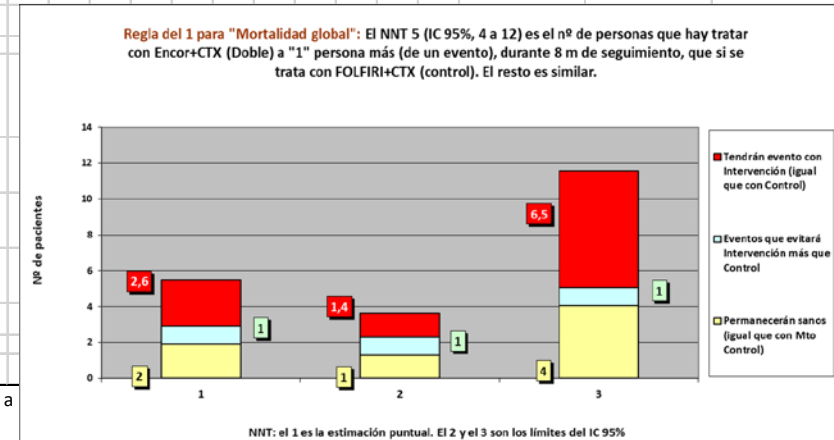
	meses		días
Resto de t sin éxito	1,66	20,8%	51
PtS por la intervención	1,00	12,5%	30
tS sin la intervención	5,3	66,7%	162
	<b>8,00</b>		<b>244</b>



**Gráfico g-2.1 Doble vs Control: Cruce de PtS x Rg 1 en Mortalidad Global.**

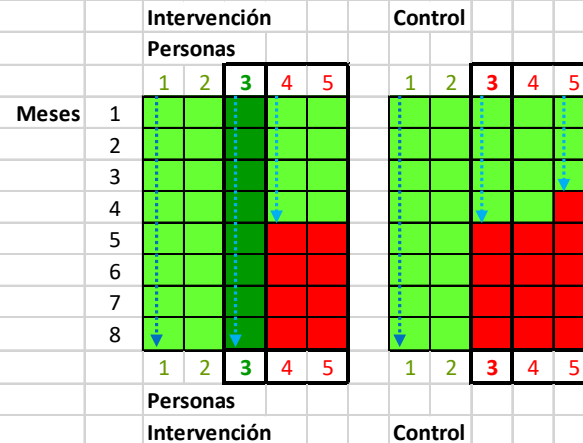
NNT	5,0	2	1	2
meses		meses de los 5 del grupo Interv	meses de los 5 del grupo Control	
Resto de t sin éxito	1,66	8	13	
PtS por la intervención	1,00		32	
tS sin la intervención	5,34		27	
	8,00	40	40	
		24	16	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento		7,7	10,7	

NOTA: puede representarse llegando los 5 pacientes, a los 8 meses



**Mortalidad global**

Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220  
Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221



**Tabla t-2.2 Doble vs Control: Cálculo del "Supervivencia Libre de Enfermedad" por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 8 meses	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses		
Supervivencia libre de enfermedad	4,9	2,8	2,1	62,6

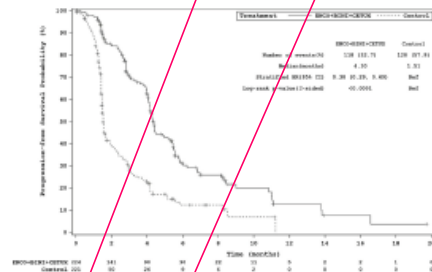
**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

BEACON CRC Manuscript

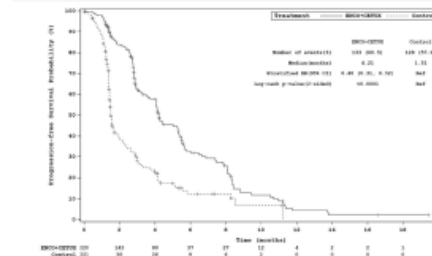
Figure S4. Kaplan–Meier Curve for Progression-Free Survival. A) Triplet Arm versus Control Arm. B) Doublet Arm versus Control Arm

Doublet Arm versus Control Arm

A) Triplet Arm versus Control Arm

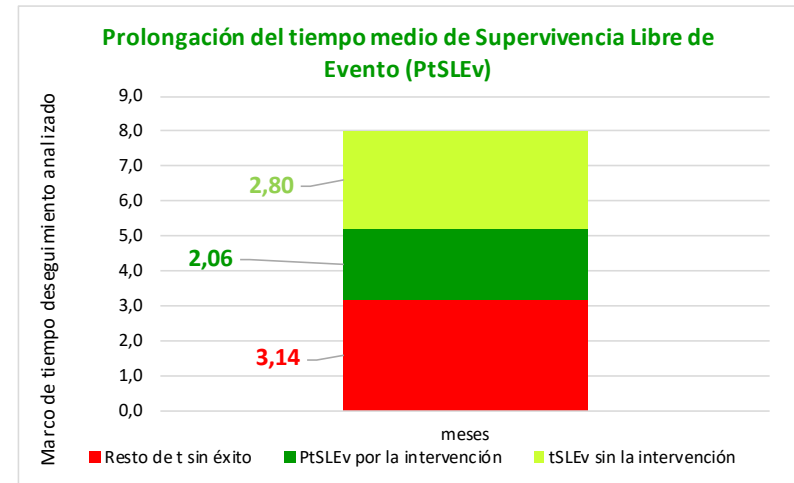


B) Doublet Arm versus Control Arm



MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		
Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	Control: Cetuximab + Irinotecan o FOLFIRI, n= 221	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
4,2	1,5	2,7

	meses		días
Resto de t sin éxito	3,1	39,2%	96
PtSLEv por la intervención	2,1	25,7%	63
tSLEv sin la intervención	2,8	35,0%	85
	<b>8,00</b>		<b>244</b>



**Tabla t-3.1 (Triple vs Doble):** Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas

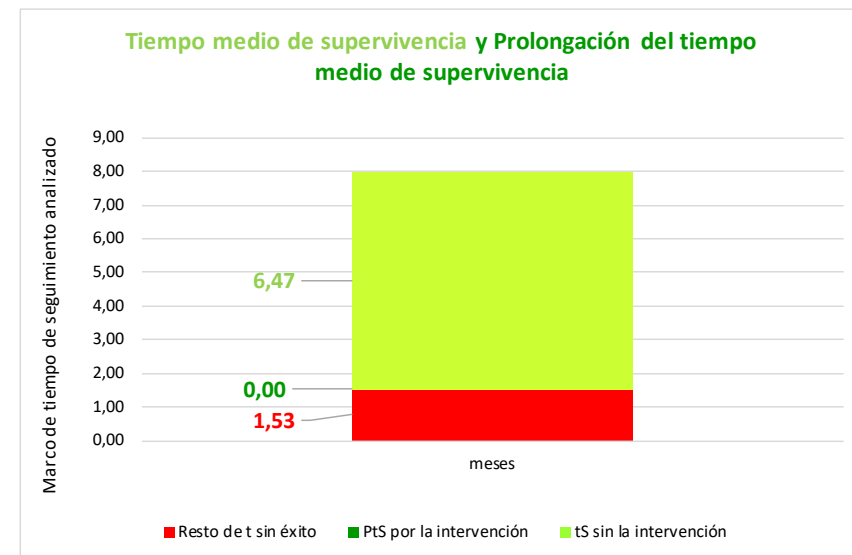
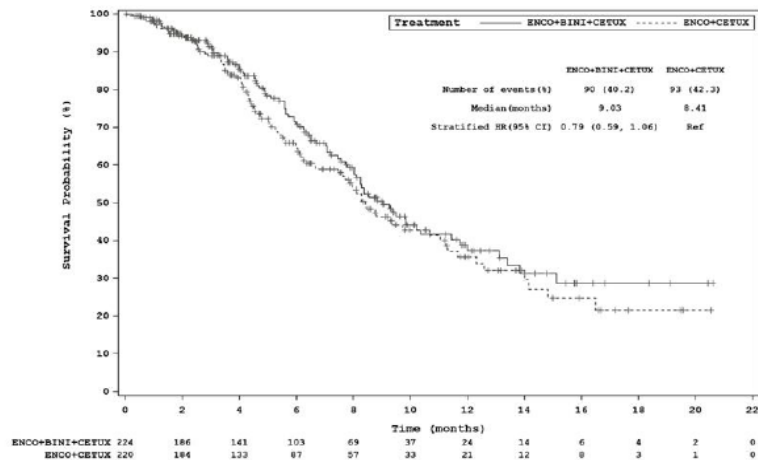
En un área de: 8 meses	Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220		
	Media tS, meses	Media tS; meses	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSEv, días
Suervivencia global	6,47	6,47	0,00	0,0

**Abreviaturas:** tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo mediodede supervivencia.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	
Mediana de S meses	Mediana de S meses	Prolongación de la Mediana S meses
9,0	8,4	0,6

	meses		días
Resto de t sin éxito	1,53	19,1%	47
PtS por la intervención	0,00	0,0%	0
tS sin la intervención	6,5	80,9%	197
	<b>8,00</b>		<b>244</b>

**Figure S2.** Kaplan–Meier Curve for **Overall Survival** for **Triplet Arm** versus **Doublet Arm** in All Randomized Patients



**Tabla t-3.2 Triple vs Doble: Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Enfermedad" por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 8 meses	Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220		
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Supervivencia libre de enfermedad	4,76	4,75	0,02	0,5

**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

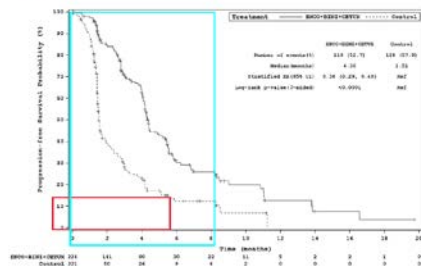
No publicaron ningún gráfico de Kaplan-Meier comparando Triple vs Doble, de modo que tuvimos que hacer una extrapolación de

- 1) Fig S4.A, PFS Triple vs Control, ABC en 8 meses, pág 14 Suppl
- 2) Fig S4.B, PFS Doble vs Control, ABC en 8 meses, pág 14 Suppl

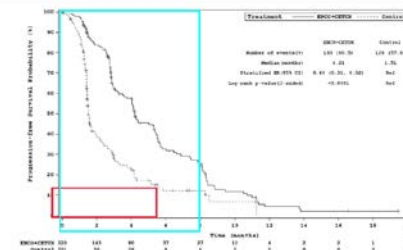
**Figure S4.** Kaplan-Meier Curve for **Progression-Free Survival**. A) Triplet Arm versus Control Arm. B)

Doublet Arm versus Control Arm

A) Triplet Arm versus Control Arm



B) Doublet Arm versus Control Arm



MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		
Terapia Triple: Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib, n= 224	Terapia Doble: Cetuximab + Encorafenib, n= 220	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
4,3	4,2	0,1

	meses		días
Resto de t sin éxito	3,24	40,4%	98
PtSLEv por la intervención	0,02	0,2%	1
tSLEv sin la intervención	4,7	59,3%	144
	<b>8,00</b>		<b>244</b>

