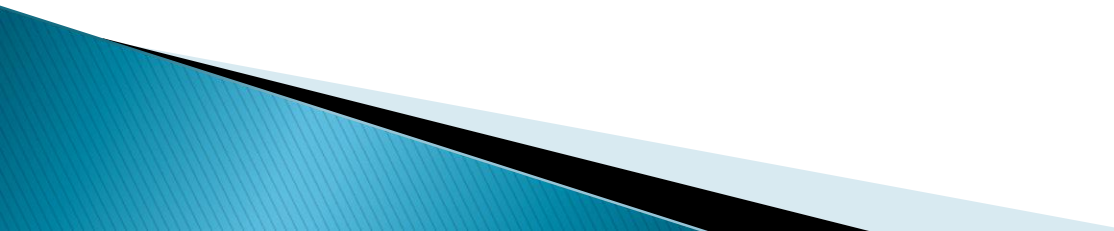


Novedades en el tratamiento del Melanoma

CILAD 2014
Rio de Janeiro
Dra Matilde Mendiola
España



Novedades en el tratamiento del melanoma

- ▶ Antes 2010: supervivencia del melanoma metastásico era baja
 - ▶ El mayor avance ha consistido en el conocimiento de los cambios genéticos del tumor
 - ▶ En un porcentaje elevado de melanomas avanzados, podemos realizar tratamientos dirigidos con las nuevas dianas terapéuticas
- 

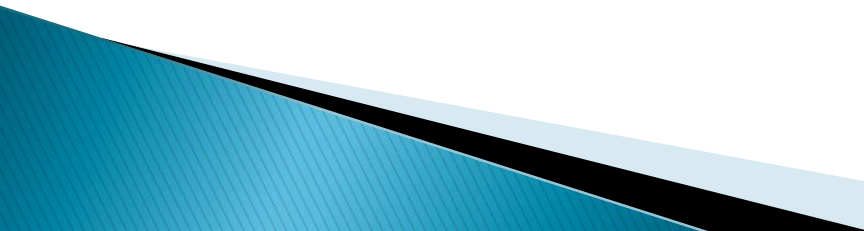
Novedades en el tratamiento del melanoma

- ▶ **Cirugía:**
 - Margen al menos 2 cm
 - Ganglio centinela indicado $> 0,75$ mm, aporta datos al estadiaje, controvertido valor en la supervivencia
- ▶ **Fármacos:**
 - Adyuvante
 - Metástasis
- ▶ **Radioterapia:** generalmente no usada

Novedades en el tratamiento del melanoma: Fármacos

- ▶ 1. Inmunostimuladores:
 - Anti-CTLA-4: Ipilimumab
 - Anti-PD1: Nivolumab
- ▶ 2. Inhibidores del eje BRAF:
 - Vemurafenib
 - Dabrafenib
- ▶ 3. Inhibidores de MEK:
 - Trametinib
- ▶ 4. Combinaciones:
 - Dabrafenib + Trametinib

Novedades en el tratamiento del melanoma: Ipilimumab

- ▶ Es Ac monoclonal
 - ▶ Actúa uniéndose al Ag CTLA-4 de los linfocitos normales y malignos
 - ▶ Mecanismo de acción indirecto a través de respuestas inmunes antitumorales mediadas por linfocitos T
 - ▶ Toxicidad importante por activación del sistema inmune a nivel cutáneo, intestinal, endocrino y nervioso
- 

Summary T-cell balance

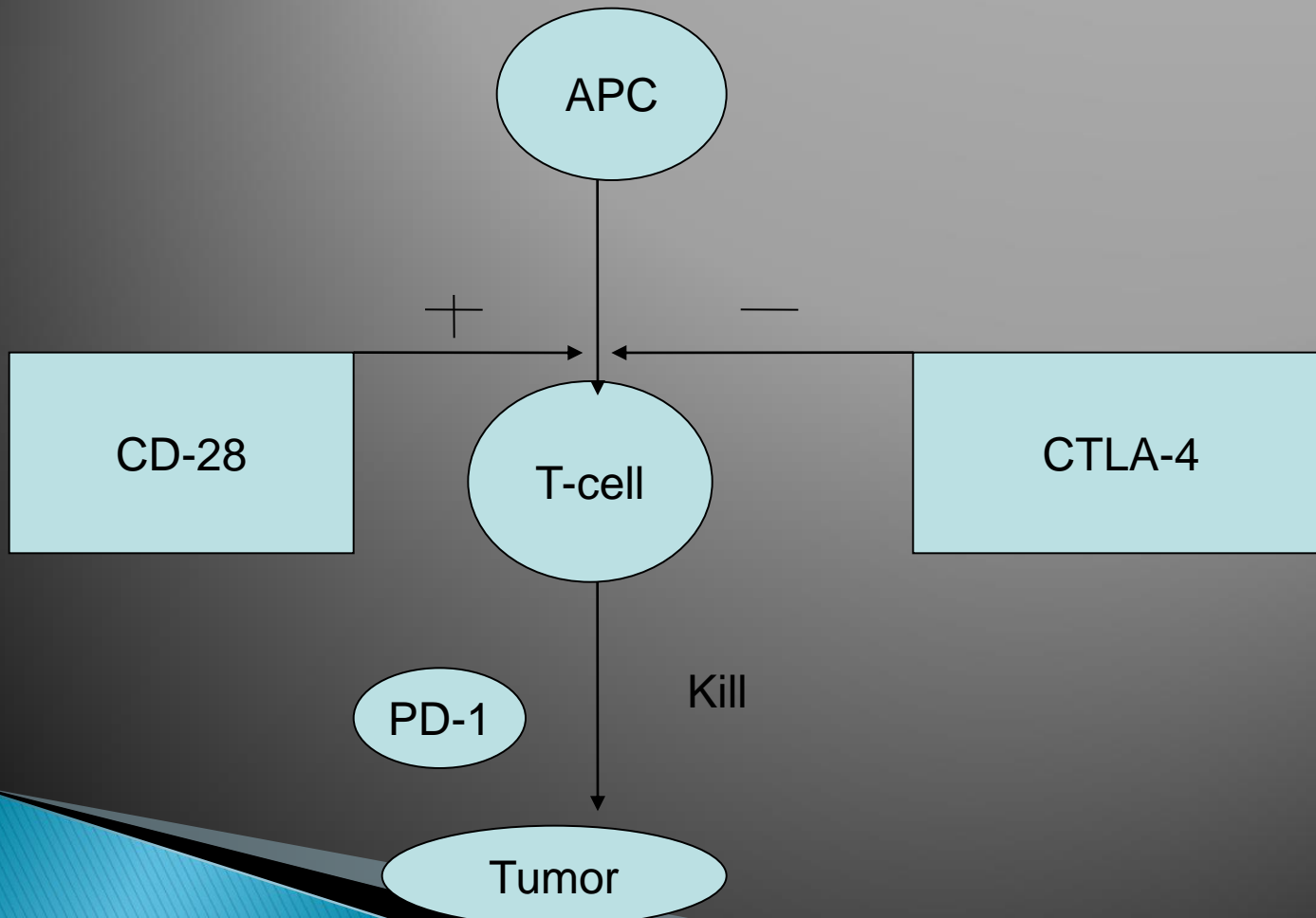
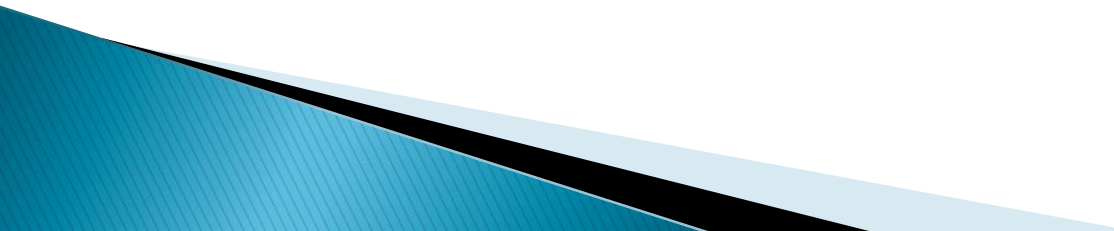


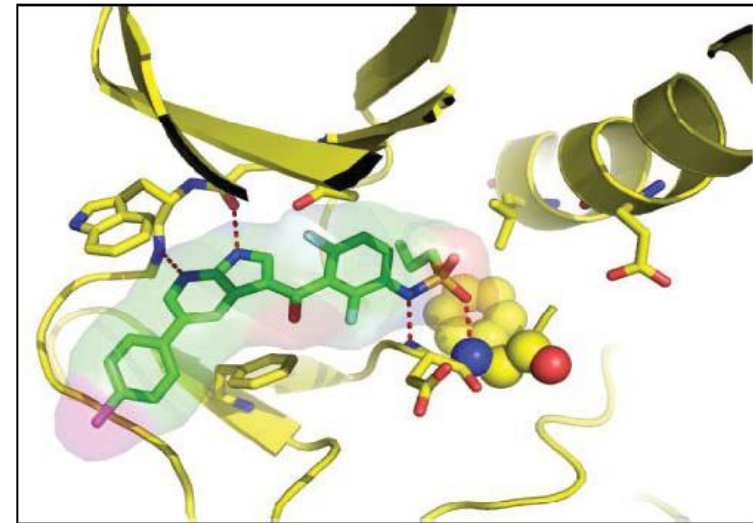
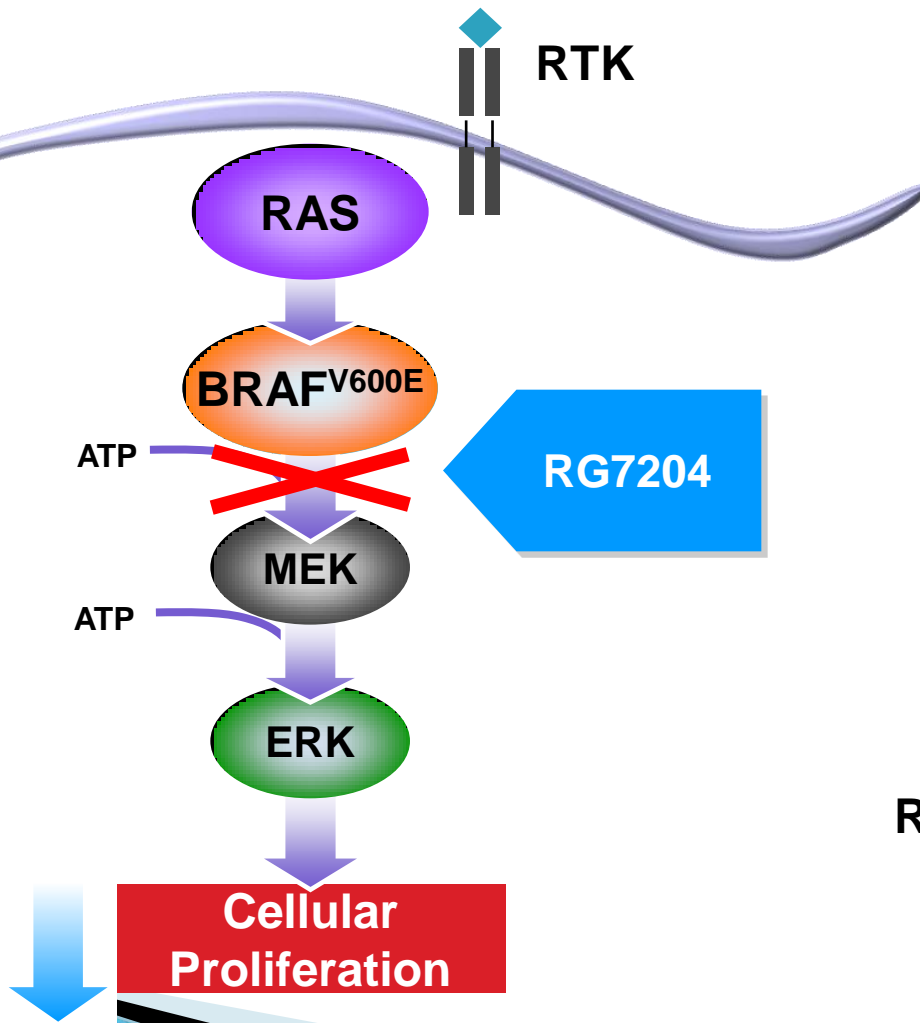
Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*

Adverse Event	Ipilimumab plus gp100 (N=380)			Ipilimumab Alone (N=131)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any event	374 (98.4)	147 (38.7)	26 (6.8)	127 (96.9)	49 (37.4)	11 (8.4)
Any drug-related event	338 (88.9)	62 (16.3)	4 (1.1)	105 (80.2)	25 (19.1)	5 (3.8)
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	146 (38.4)	16 (4.2)	1 (0.3)	43 (32.8)	7 (5.3)	0
Nausea	129 (33.9)	5 (1.3)	1 (0.3)	46 (35.1)	3 (2.3)	0
Constipation	81 (21.3)	3 (0.8)	0	27 (20.6)	3 (2.3)	0
Vomiting	75 (19.7)	6 (1.6)	1 (0.3)	31 (23.7)	3 (2.3)	0
Abdominal pain	67 (17.6)	6 (1.6)	0	20 (15.3)	2 (1.5)	0
Other						
Fatigue	137 (36.1)	19 (5.0)	0	55 (42.0)	9 (6.9)	0
Decreased appetite	88 (23.2)	5 (1.3)	1 (0.3)	35 (26.7)	2 (1.5)	0
Pyrexia	78 (20.5)	2 (0.5)	0	16 (12.2)	0	0
Headache	65 (17.1)	4 (1.1)	0	19 (14.5)	3 (2.3)	0
Cough	55 (14.5)	1 (0.3)	0	21 (16.0)	0	0
Dyspnea	46 (12.1)	12 (3.2)	2 (0.5)	19 (14.5)	4 (3.1)	1 (0.8)
Anemia	41 (10.8)	11 (2.9)	0	15 (11.5)	4 (3.1)	0
Any immune-related event	221 (58.2)	37 (9.7)	2 (0.5)	80 (61.1)	16 (12.2)	3 (2.3)
Dermatologic						
Pruritus	67 (17.6)	1 (0.3)	0	32 (24.4)	0	0
Rash	67 (17.6)	5 (1.3)	0	25 (19.1)	1 (0.8)	0
Vitiligo	14 (3.7)	0	0	3 (2.3)	0	0
Gastrointestinal						
Diarrhea	122 (32.1)	20 (5.3)	2 (0.5)	38 (29.0)	10 (7.6)	0
Colitis	115 (30.3)	14 (3.7)	0	36 (27.5)	6 (4.6)	0
	20 (5.3)	11 (2.9)	1 (0.3)	10 (7.6)	7 (5.3)	0
Endocrine						
Hypothyroidism	15 (3.9)	4 (1.1)	0	10 (7.6)	3 (2.3)	2 (1.5)
	6 (1.6)	1 (0.3)	0	2 (1.5)	0	0
Hypopituitarism	3 (0.8)	2 (0.5)	0	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
Hypophysitis	2 (0.5)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
Adrenal insufficiency	3 (0.8)	2 (0.5)	0	2 (1.5)	0	0

Novedades en el tratamiento del melanoma: Vemurafenib

- ▶ Inhibidor del eje BRAF
 - ▶ En melanomas con mutación BRAF V600
 - ▶ El 60% de los melanomas tienen esta mutación
 - ▶ Interrumpe el paso de vía BRAF–MEK
 - ▶ Sin mutación, puede estimular el crecimiento tumoral
 - ▶ Resistencias
- 

An important mediator of cellular proliferation



RG7204 co-Structure with kinase domain of B-RAF^{V600E}
(Bollag *et al.*, Nature 2010)

Phase I Drug-Related Grade 2 and 3 AEs (> 5% Patients)

VEMURAFENIB

- Toxicities were monitored and managed with dose interruption and/or modification
- No discontinuations for AEs
- SEGUNDOS MELANOMAS

Toxicity at 960 mg BID dose	(n=32)
Arthralgia	34%
cuSCC	31%
Rash	25%
Nausea	16%
Fatigue	13%
Photosensitivity	16%
Palmar-plantar dysesthesia	13%
Pruritis	13%
Lymphopenia	6%

Toxicidad Dabrafenib

Any event	25	27	8	9*	86	93
Arthralgia	1	1	0		30	33
Hyperkeratosis	1	1	0		25	27
Pyrexia	0		0		22	24
Fatigue	1	1	0		20	22
Headache	2	2	0		19	21
Nausea	1	1	0		18	20
Skin papilloma	0		0		14	15
Vomiting	1	1	0		14	15
Pain in extremity	1	1	0		13	14
Cough	0		0		12	13
Decreased appetite	1	1	0		12	13
Alopecia	0		0		11	12
Anemia	4	4	0		11	12
Chills	0		0		11	12
Diarrhea	1	1	0		10	11
Back pain	1	1	0		9	10
Cutaneous squamous cell carcinoma†	7	8	0		9	10
Hypophosphatemia	4	4	0		9	10
Pruritus	0		0		9	10



Adyuvancia



Interferon 1 año



En caso de un ganglio único con afectación microscópica: NO IFN

Estudios clínicos de adyuvancia con los nuevos fármacos

Metastásicos

Deterioro del estado general, pluripatología grave, fragilidad clínica:
ATENCIÓN DE CUIDADOS PALIATIVOS

Metástasis del SNC: buen estado.
Radioterapia. Dabrafenib escogidos

RESTO o HABITUALES:

1. Determinar mutación BRAF:



+

Vemurafenib o
Dabrafenib+trametinib

-

Quimioterapia o
Ipilimumab

El tener la mutación BRAF no significa que no pueda empezarse por Ipilimumab.

Importa además el comportamiento clínico: con Vemurafenib o Dabrafenib responden más rapido

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

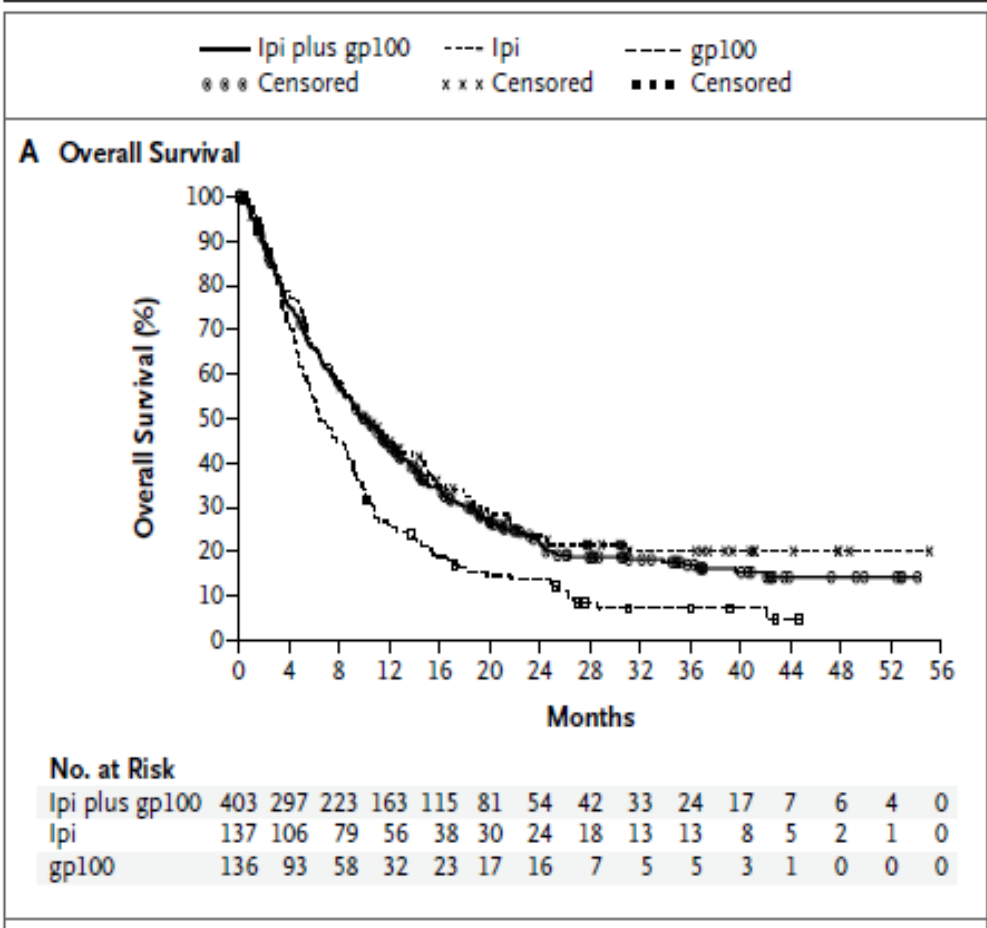
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 19, 2010

VOL. 363 NO. 8

Improved Survival with Ipilimumab in Patients
with Metastatic Melanoma

F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D.,



Review Article

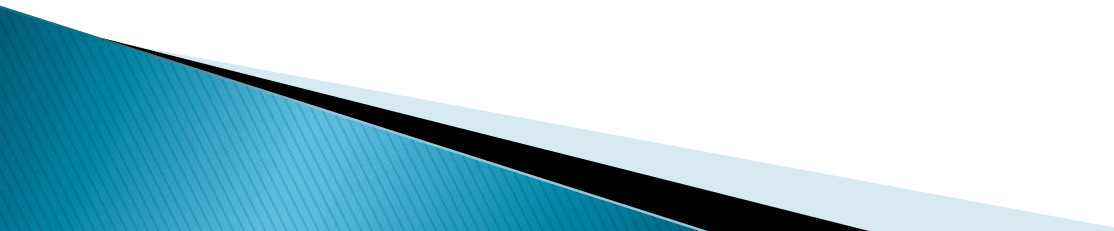
Combination Therapies for the Treatment of Advanced Melanoma: A Review of Current Evidence

Mark Voskoboynik and Hendrik-Tobias Arkenau

*Hindawi Publishing Corporation
Biochemistry Research International
Volume 2014, Article ID 307059,*

*The treatment of advanced melanoma has been revolutionised in recent years with the advent of a range of new therapies. **BRAF inhibitors, such as vemurafenib**, have demonstrated improvements in the overall survival of patients with advanced melanoma that harbour a BRAF V600mutation*

*Alongside these targeted therapies, **novel immune-checkpoint inhibitors, such as ipilimumab**, have also been developed and have produced similarly improved outcomes for patients.*





Futuro inmediato

- ▶ 1. Ipilimumab asociado a Nivolumab
- ▶ 2. La combinación de inhibidores de BRAF y MEK, mejor que en monoterapia por ↓ resistencias (*Drabrafenid + Trametinib*).
- ▶ 3. Unir Immunomoduladores a inhibidores BRAF
- ▶ 4. Incorporación de fármacos (Vemurafenib) a la adyuvancia.