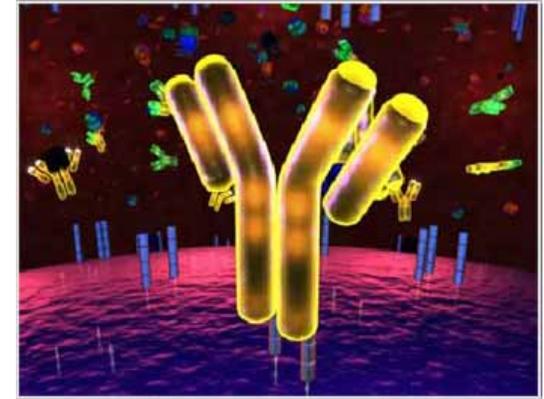

IPIILIMUMAB EN MELANOMA AVANZADO/METASTASICO

GROWING UP IN ONCOLOGY

Sesión 19 de junio de 2012

REBECA ALCALDE PAMPLIEGA
R4 ONCOLOGIA MEDICA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

¿QUÉ ES IPILIMUMAB?

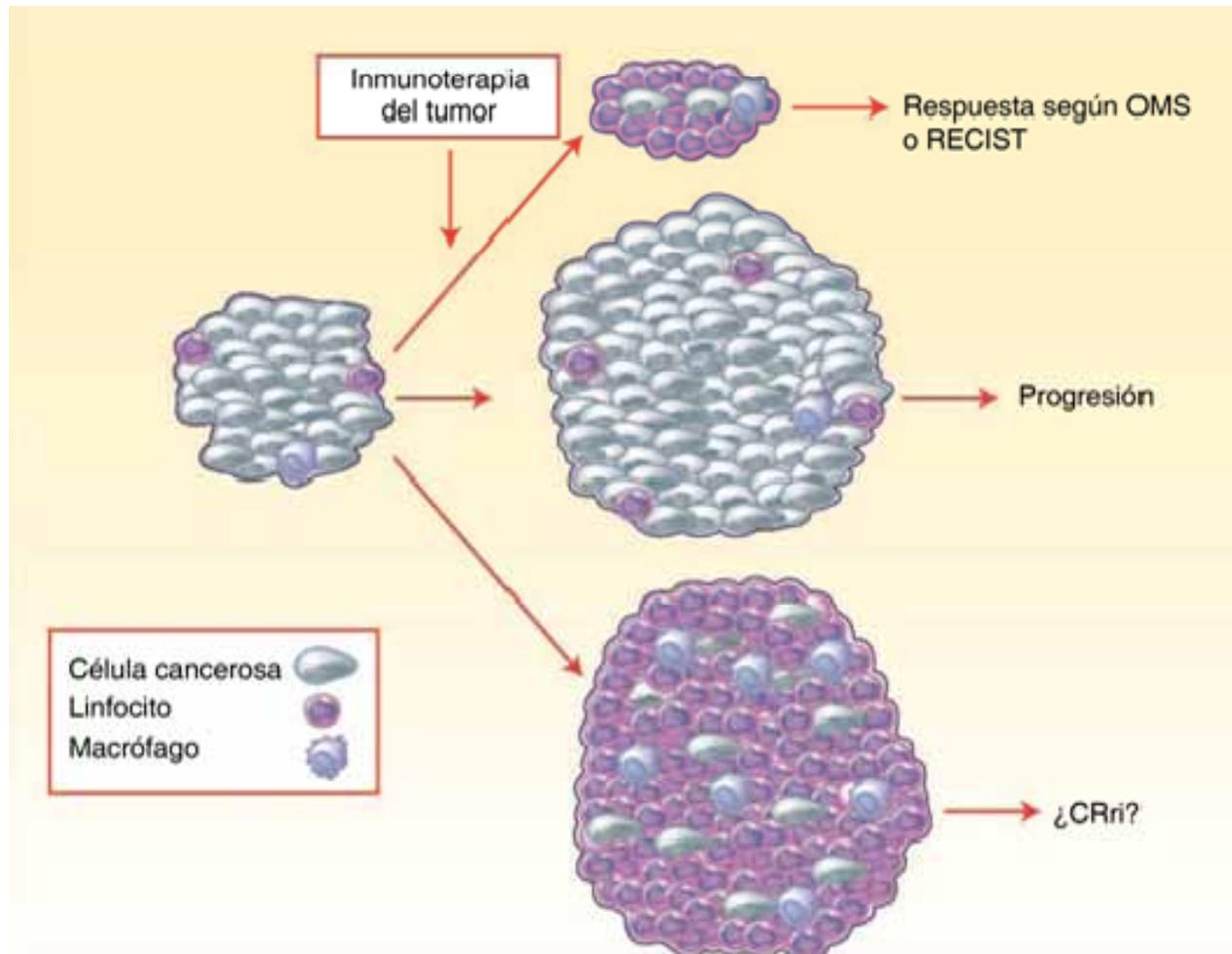


- ▶ Anticuerpo monoclonal humano
- ▶ CTLA-4 impide activación de los linfocitos T
- ▶ Ipilimumab actúa **bloqueando CTLA-4** por lo que **activa los linfocitos T** y por tanto, la respuesta inmune
- ▶ Es un **mecanismo de acción indirecto**: potencia linfocitos T para que estos puedan luchar contra las células tumorales

MECANISMO ACCIÓN DEL IPILIMUMAB



RESPUESTA TUMORAL



Evolución de criterios OMS / criterios de respuesta relacionados con la inmunidad

	RC	RP	EE	EP
Criterios OMS	Desaparición de todas las lesiones	La SPD de las lesiones indexadas disminuye $\geq 50\%$ basal Nuevas lesiones <u>no</u> permitidas	La SPD de lesiones indexadas ni RC, ni RP ni EP Nuevas lesiones <u>no</u> permitidas	La SPD de lesiones indexadas $\geq 25\%$ desde el valor nadir o Progresión inequívoca de lesiones no indexadas o nuevas lesiones
	RCri	RPri	EEri	EPri
Criterios de respuesta ri	Desaparición de todas las lesiones indexadas + nuevas	La SPD de lesiones indexadas + nuevas disminuye $\geq 50\%$ desde la basal Nuevas lesiones permitidas	La SPD de lesiones indexadas + nuevas ni RCri ni RPri ni EPri. Nuevas lesiones permitidas	La SPD de lesiones indexadas + nuevas aumenta $\geq 25\%$ from nadir

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

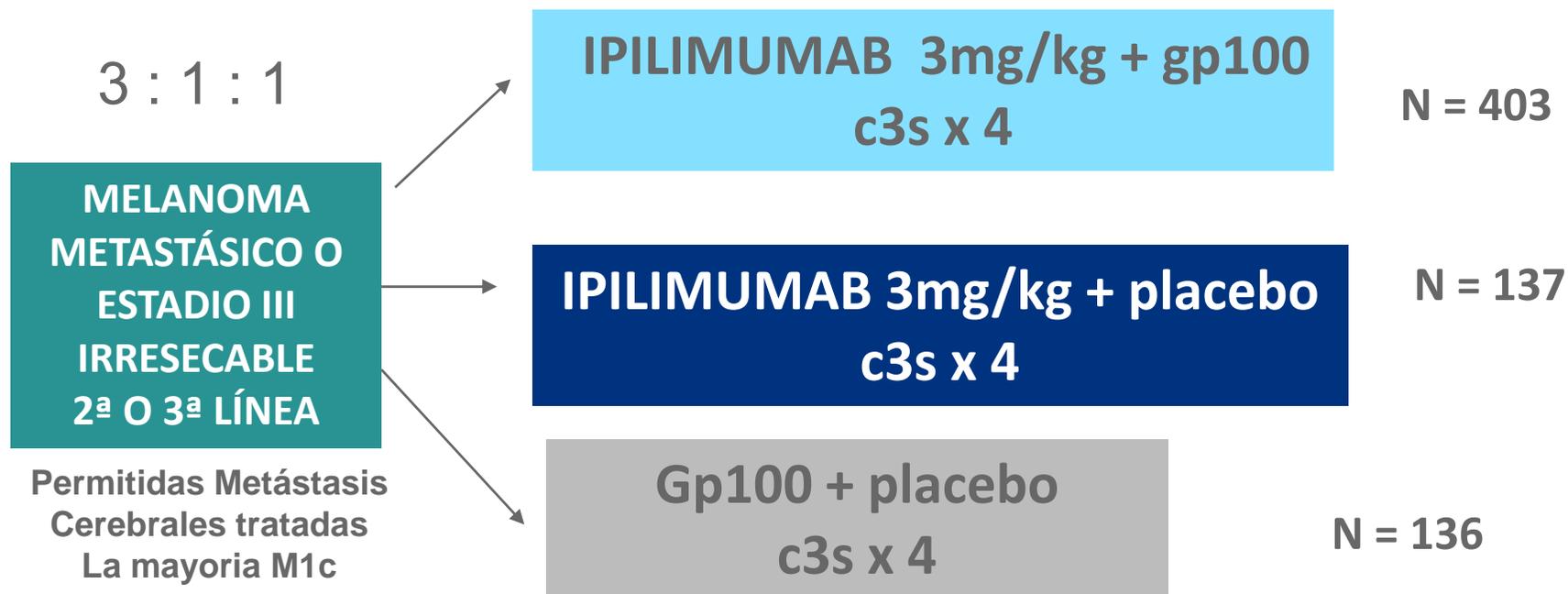
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 19, 2010

VOL. 363 NO. 8

Improved Survival with Ipilimumab in Patients
with Metastatic Melanoma

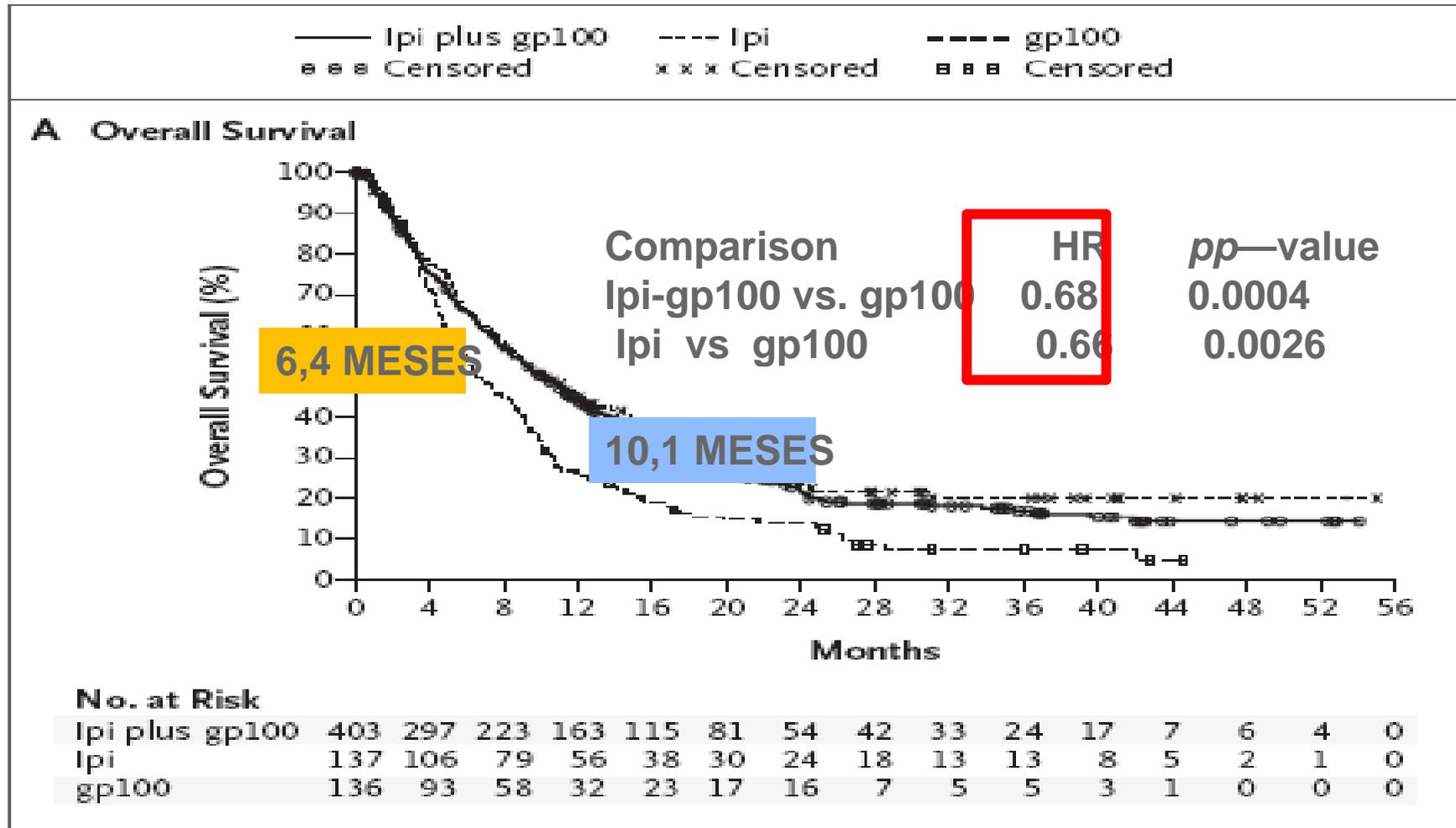
F. Stephen Hodi, M.D., Steven J. O'Day, M.D., David F. McDermott, M.D., Robert W. Weber, M.D.,



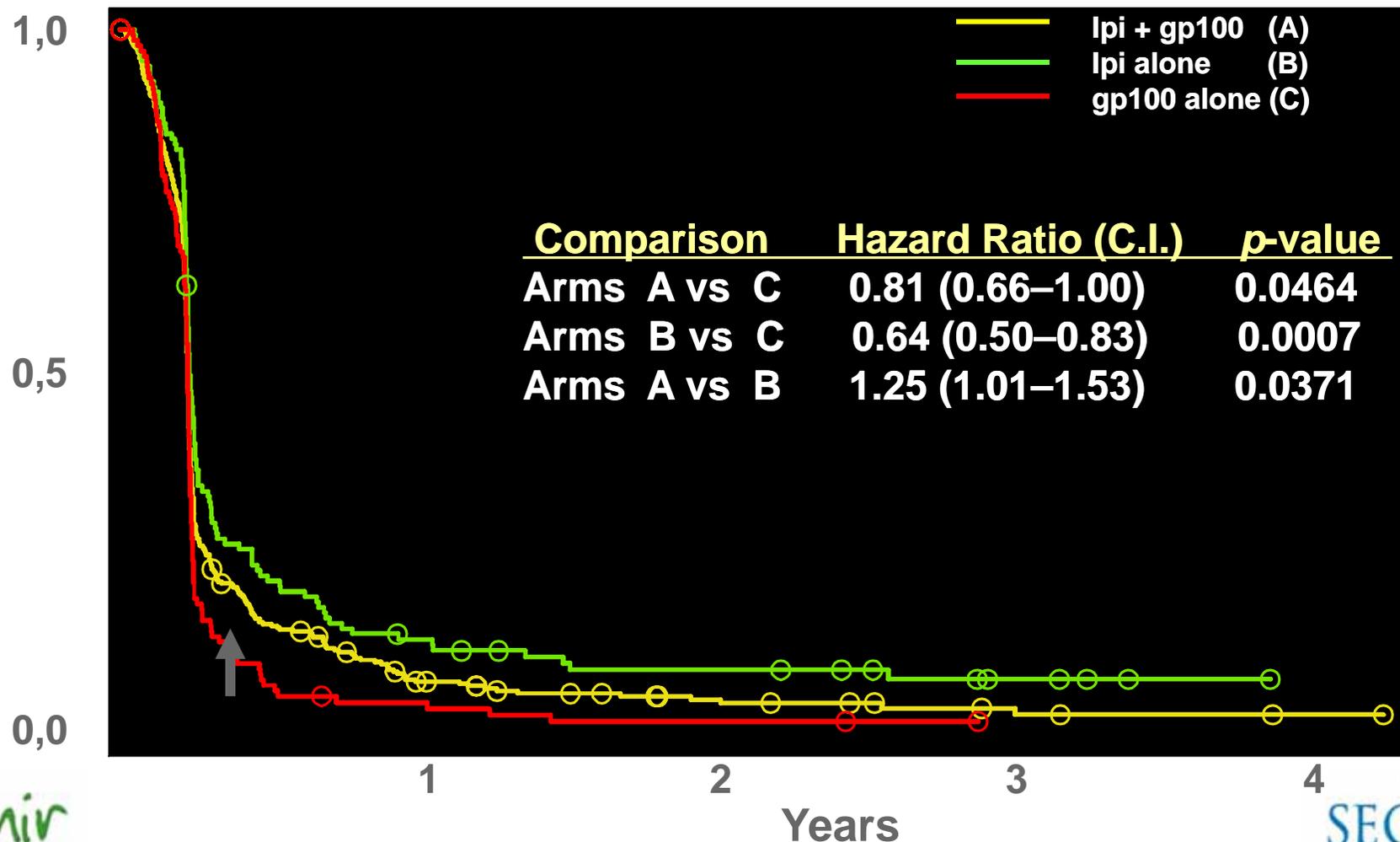
Objetivo primario: OS

Comparación primaria Ipi+gp100 vs gp 100

SUPERVIVENCIA GLOBAL



Supervivencia libre de progresión



TASA DE RESPUESTAS OBJETIVAS

	Ipi + gp100 N=403	Ipi + pbo N=137	gp100 + pbo N=136
TASA DE RESPUESTAS OBJETIVAS, %	5.7	10.9	1.5
P-value: A vs C	0.0433		
P-value: B vs C	0.0012		
TASA DE CONTROL DE ENFERMEDAD,%	20.1	28.5	11.0
P-value: A vs C	0.0179		
P-value: B vs C	0.0002		

EFECTOS INMUNOLÓGICOS ADVERSOS

GASTROINTESTINALES¹

Signos y síntomas como:

ENTEROCOLITIS

**TRATAMIENTO: CORTICOIDES.
CASOS GRAVES: CORTICOIDES IV +
INMUNOSUPRESORES**

SUSTITUCIÓN HORMONAL

HEPÁTICAS¹
**HEPATITIS
INMUNITARIA**

- Anomalías en las pruebas funcionales hepáticas (ej., AST, ALT o bilirrubina total)

CUTÁNEAS¹

**DERMATITIS
INMUNITARIA**

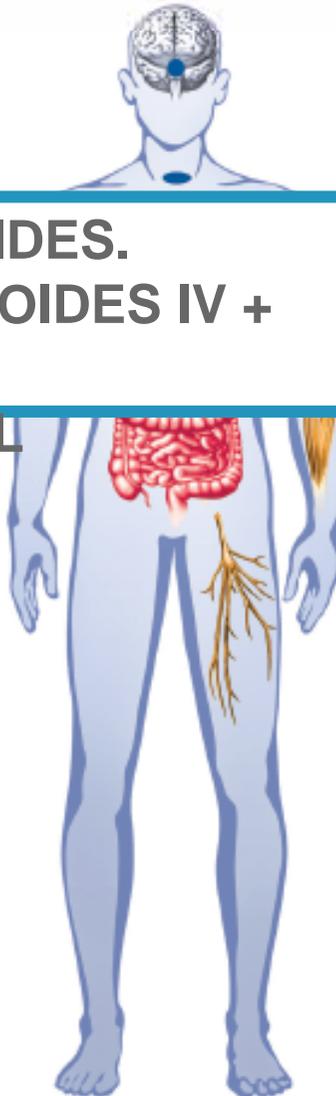
NEUROLÓGICAS¹

NEUROPATIAS

**ENDOCRINOPATÍAS
INMUNITARIAS**

- Dolor abdominal
- Trastornos de las deposiciones
- Hipotensión
- Resultados anómalos en las pruebas de la función tiroidea y/o de química sanguínea

**OTRAS REACCIONES
ADVERSAS¹**



TOXICIDAD

▶ Eventos inmunes global:

60% ipilimumab vs 32 % gp100

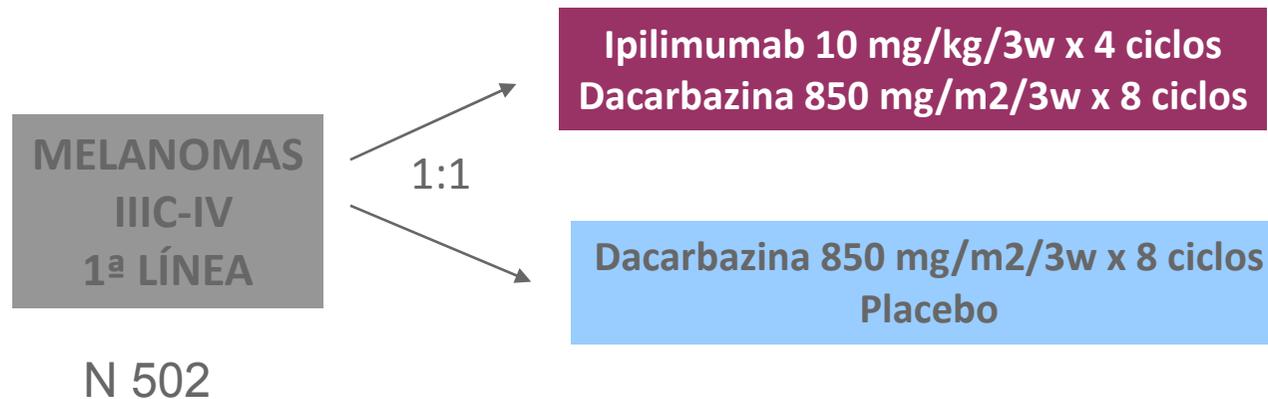
▶ Eventos inmunes grado 3-4:

10-15% ipilimumab vs 3% gp100

- Piel: vitiligo, rash
- Tracto digestivo: diarrea, hepatitis

ORIGINAL ARTICLE

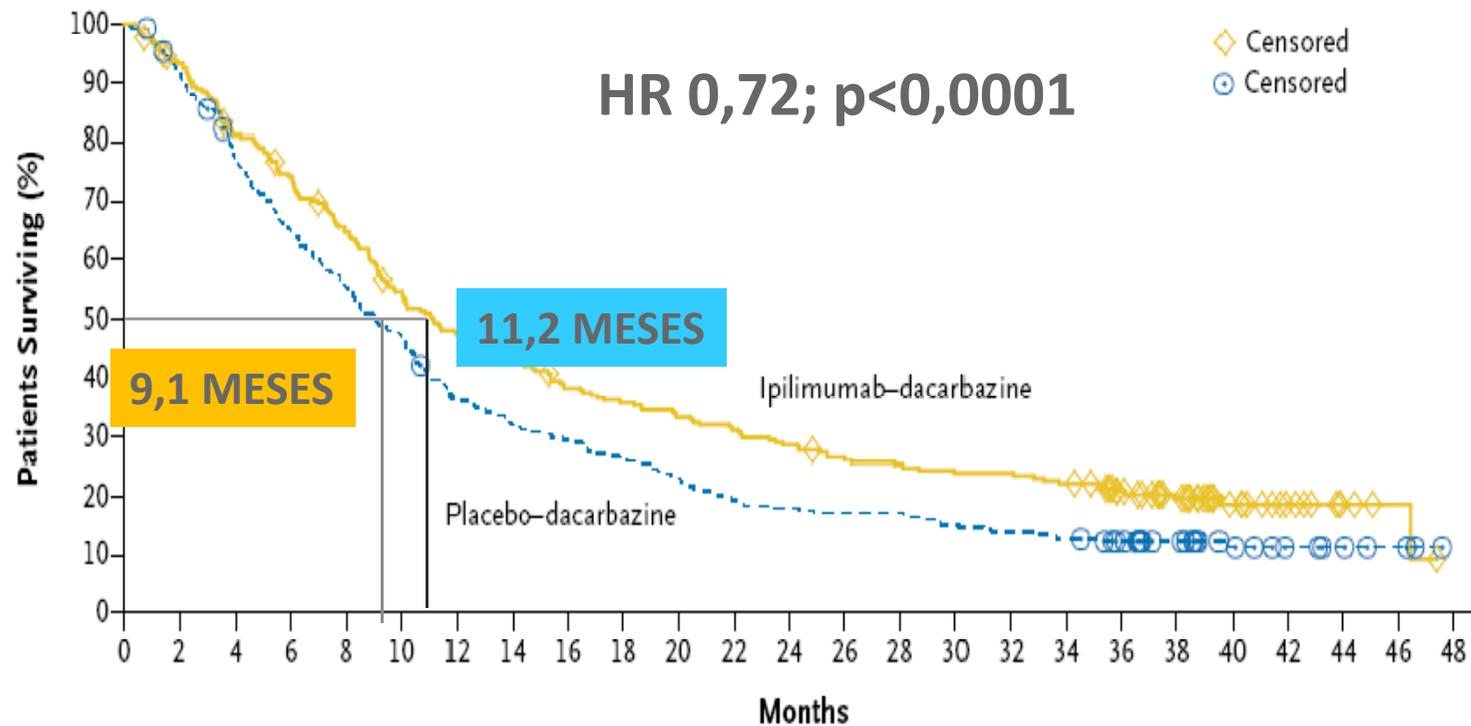
Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma



Objetivo primario: SG.

Objetivos secundarios: PFS, ORR, RDC.

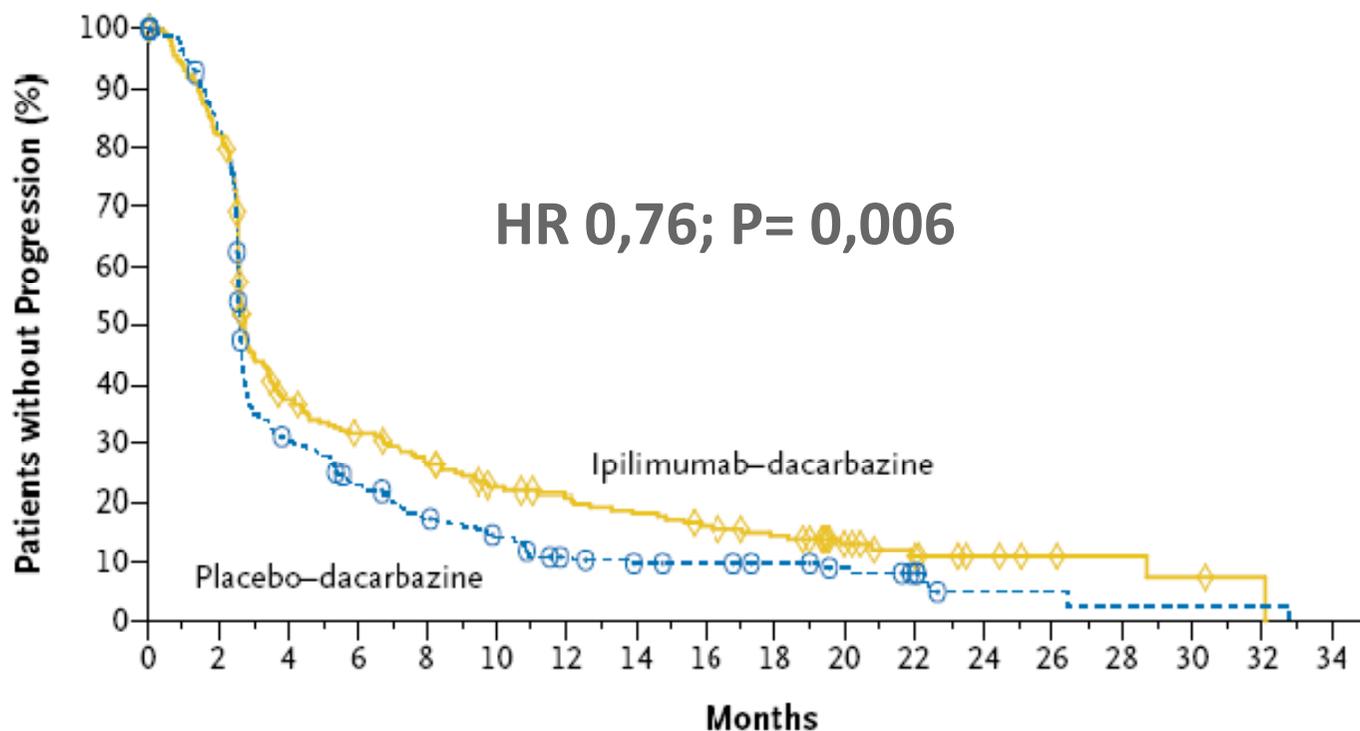
SUPERVIVENCIA GLOBAL



No. at Risk

Ipilimumab-dacarbazine	250	230	199	181	157	131	114	104	91	85	79	74	68	61	59	56	56	52	41	31	17	10	4	2	0
Placebo-dacarbazine	252	229	190	160	136	116	89	78	72	64	56	47	44	42	42	37	34	31	26	19	11	7	5	3	0

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN



No. at Risk

Ipilimumab-dacarbazine	250	199	85	70	57	45	40	35	30	25	16	10	6	4	3	2	1	0
Placebo-dacarbazine	252	205	72	52	39	30	20	16	15	13	10	7	2	2	1	1	1	0



Una iniciativa de la SEOM para
Residentes y Adjuvatos Jóvenes

TASA DE RESPUESTAS

Table 2. Efficacy Results.

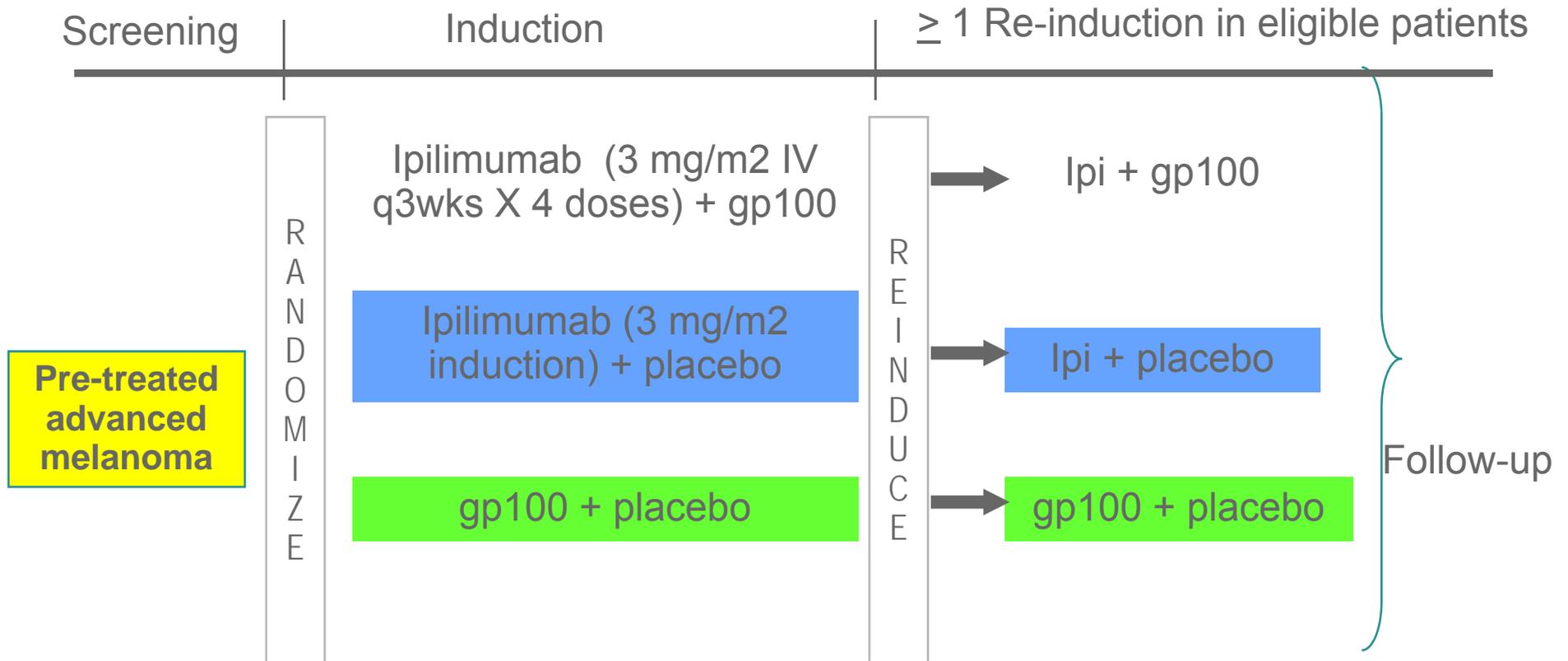
End Point	Ipilimumab plus Dacarbazine (N=250)	Placebo plus Dacarbazine (N=252)	Hazard Ratio with Ipilimumab plus Dacarbazine (95% CI)	P Value
Primary end point: overall survival				
No. of deaths	196	218	0.72 (0.59–0.87)	<0.001
Survival — % (95% CI)				
1 yr	47.3 (41.0–53.6)	36.3 (30.4–42.4)		
2 yr	28.5 (22.9–34.2)	17.9 (13.3–22.8)		
3 yr	20.8 (15.7–26.1)	12.2 (8.2–16.5)		
Secondary end points				
Disease progression — no. of events	203	223	0.76 (0.63–0.93)	0.006
Best overall response — no. (%) [†]				
Complete response	4 (1.6)	2 (0.8)		
Partial response	38 (15.2)	26 (10.3)		
Stable disease — no. (%)	111 (44.4)	131 (52.0)		
Progressive disease — no. (%)	111 (44.4)	131 (52.0)		
Response not evaluated — no. (%) [†]	56 (22.4)	45 (17.9)		

NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

Table 3. Adverse Events and Immune-Related Adverse Events.*

Adverse Event	Ipilimumab plus Dacarbazine (N= 247)			Placebo plus Dacarbazine (N= 251)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
<i>number of patients (percent)</i>						
All adverse events, regardless of cause†						
Any event	244 (98.8)	99 (40.1)	40 (16.2)	236 (94.0)	45 (17.9)	24 (9.6)
Gastrointestinal: diarrhea	90 (36.4)	10 (4.0)	0	62 (24.7)	0	0
Dermatologic						
Pruritus	73 (29.6)	5 (2.0)	0	22 (8.8)	0	0
Rash	61 (24.7)	3 (1.2)	0	17 (6.8)	0	0
Hepatic						
Increase in alanine aminotransferase	82 (33.2)	40 (16.2)	14 (5.7)	14 (5.6)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	72 (29.1)	36 (14.6)	9 (3.6)	14 (5.6)	3 (1.2)	0
Other						
Pyrexia	91 (36.8)	0	0	23 (9.2)	0	0
Chills	28 (11.3)	0	0	10 (4.0)	0	0
Weight loss	27 (10.9)	1 (0.4)	0	13 (5.2)	1 (0.4)	0
Immune-related adverse events						
Any event	192 (77.7)	78 (31.6)	25 (10.1)	96 (38.2)	8 (3.2)	7 (2.8)
Dermatologic						
Pruritus	66 (26.7)	5 (2.0)	0	15 (6.0)	0	0
Rash	55 (22.3)	3 (1.2)	0	12 (4.8)	0	0
Gastrointestinal						
Diarrhea	81 (32.8)	10 (4.0)	0	40 (15.9)	0	0
Colitis	11 (4.5)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0
Hepatic‡						
Increase in alanine aminotransferase	72 (29.1)	37 (15.0)	14 (5.7)	11 (4.4)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	66 (26.7)	34 (13.8)	9 (3.6)	8 (3.2)	1 (0.4)	0
Hepatitis	4 (1.6)	3 (1.2)	0	0	0	0

REINDUCCIÓN



-Datos de beneficio clínico:

- Enfermedad estable ≥ 3 meses de duración
- Respuesta objetiva confirmada (PR or CR).

- **Acceptable toxicidad:** no toxicidades grado 3-4 previas.

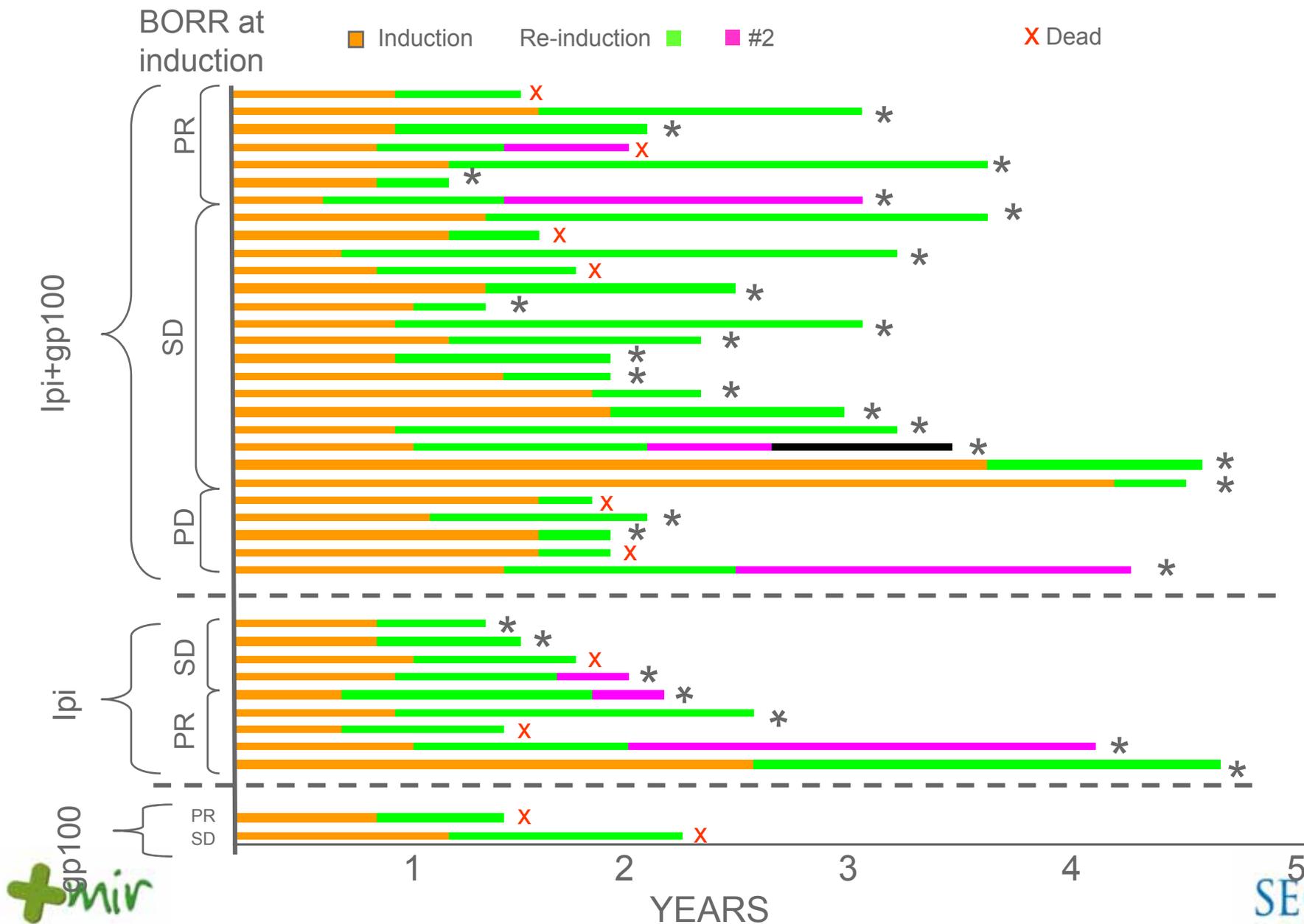
EXPOSICIÓN DURANTE LA REINDUCCIÓN

	Ipi + gp100 N=29	Ipi + pbo N=9	gp100 + pbo N=2
Re-induction # 1, number of doses received			
N	29	9	2
Median	4.00	4.00	3.5
Range	(2.0,4.0)	(2.0, 4.0)	(3.0, 4.0)
Re-induction # 2, number of doses received			
N	4	3	0
Median	3.5	4.00	0.0
Range	(2.0,4.0)	(4.0, 4.0)	0.0

TASA DE RESPUESTAS TRAS REINDUCCIÓN

	Patients, N(%)		
	lpi + gp100 (N=29)	lpi + pbo (N=9)	gp100 + pbo (N=2)
Best Objective RR (CR+PR)	4 (14)	3 (33)	0
Disease Control Rate (CR+PR+SD)	15* (52)	6 (67)	0

TIEMPO A LA REINDUCCIÓN Y SEGUIMIENTO



CONCLUSIONES

- ▶ Ipilimumab es un fármaco con un mecanismo de acción indirecto
- ▶ Respuesta tumoral “diferente”. Criterios de respuesta relacionados con la inmunidad vs clásicos
- ▶ Efectos secundarios relacionados con la inmunidad, manejables en general
- ▶ Posibilidad de reinducción