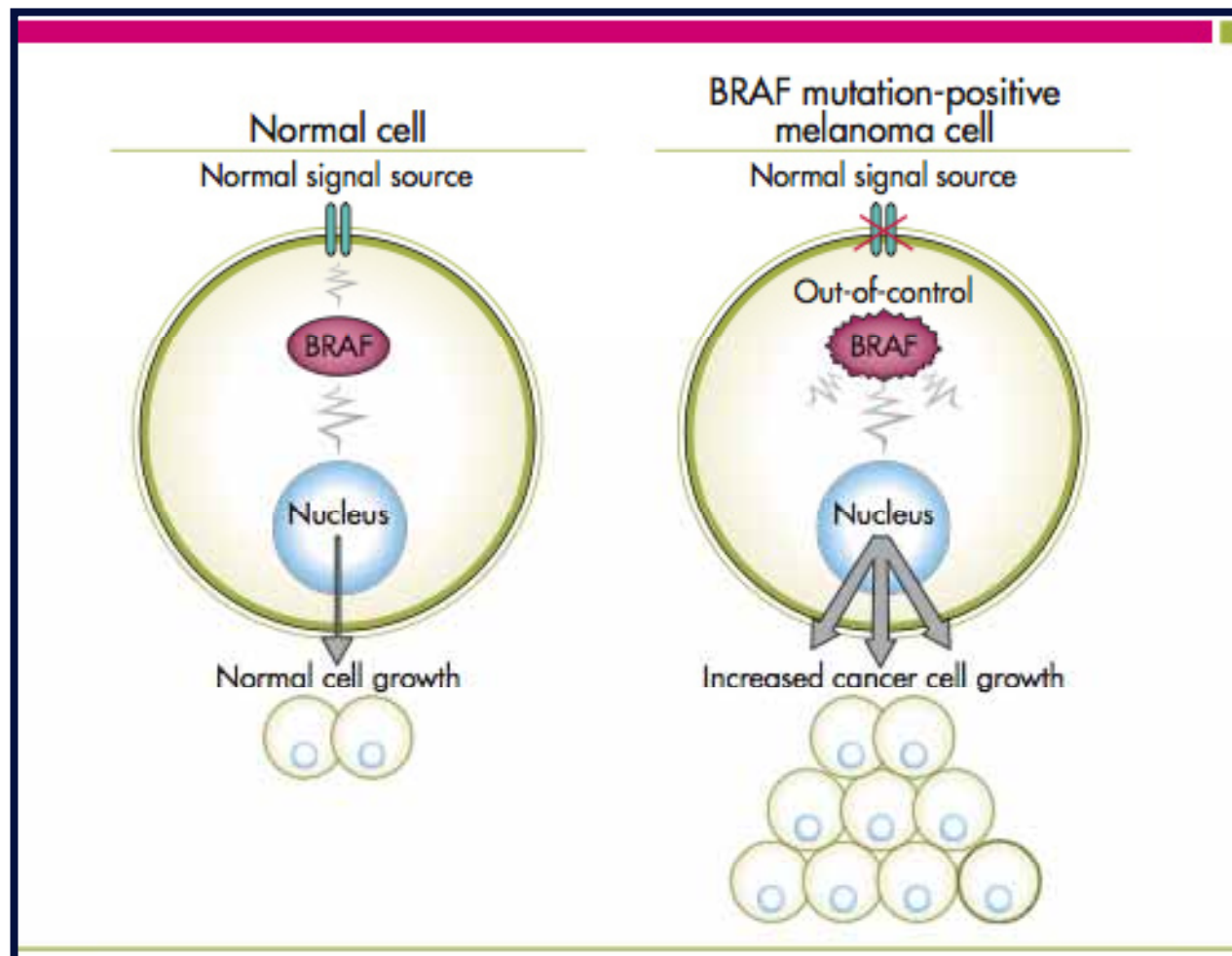


VEMURAFENIB EN MELANOMA METASTÁSICO

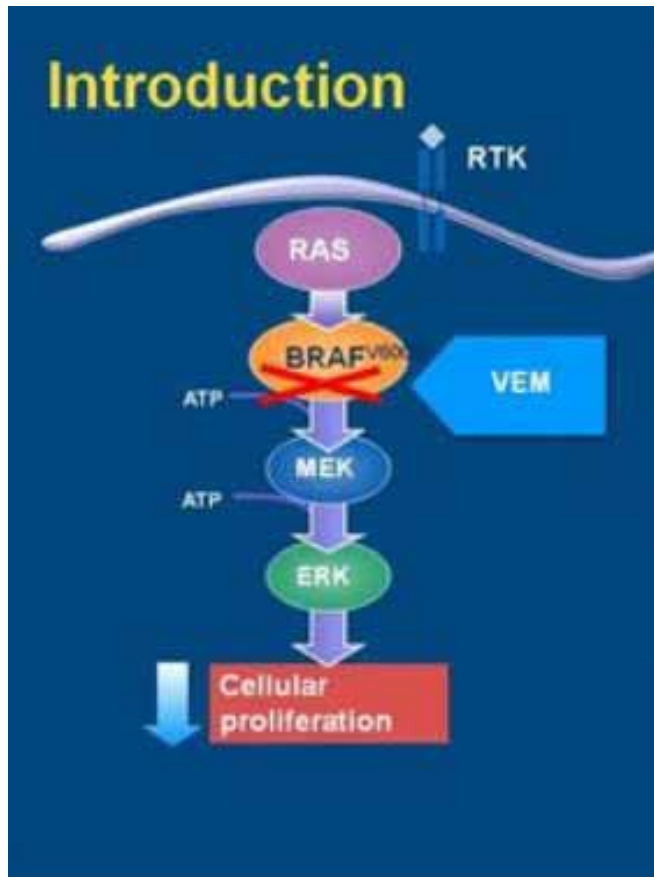


Yolanda Lage Alfranca
Residente de Oncología Médica
H. La Princesa (Madrid)

BRAF EN LA GÉNESIS DE MELANOMA



VEMURAFENIB



- ▶ Aprobado por la FDA en Agosto de 2011.
- ▶ Inhibidor de BRAF mutado:
 - **90% BRAF V600E**
 - BRAF V600K, BRAF V600R.
- ▶ Dosis máx utilizada:
 - **960 mg cada 12 horas**

ESTUDIO BRIM-2

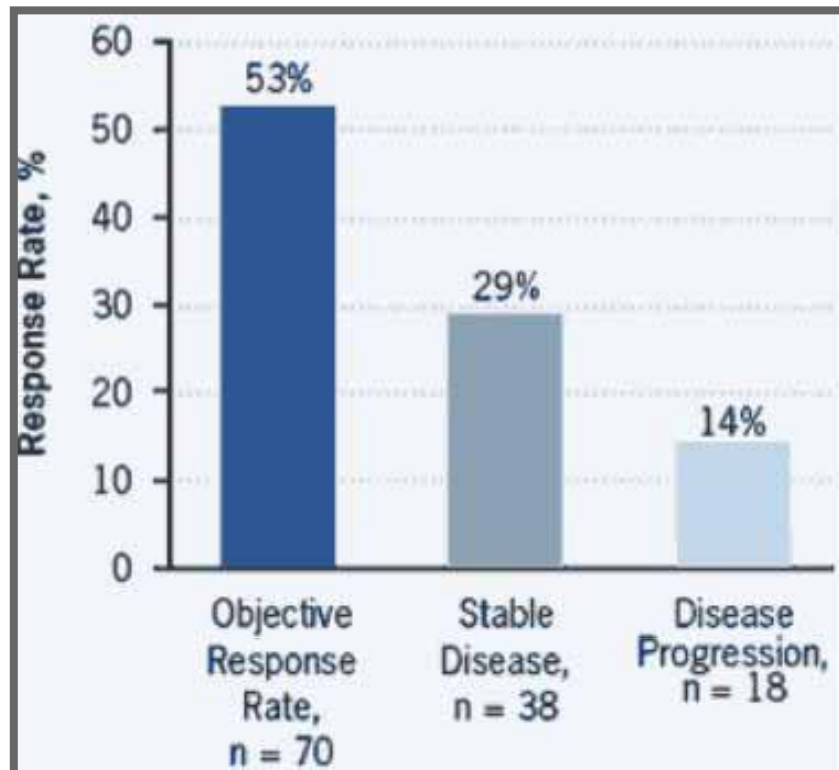
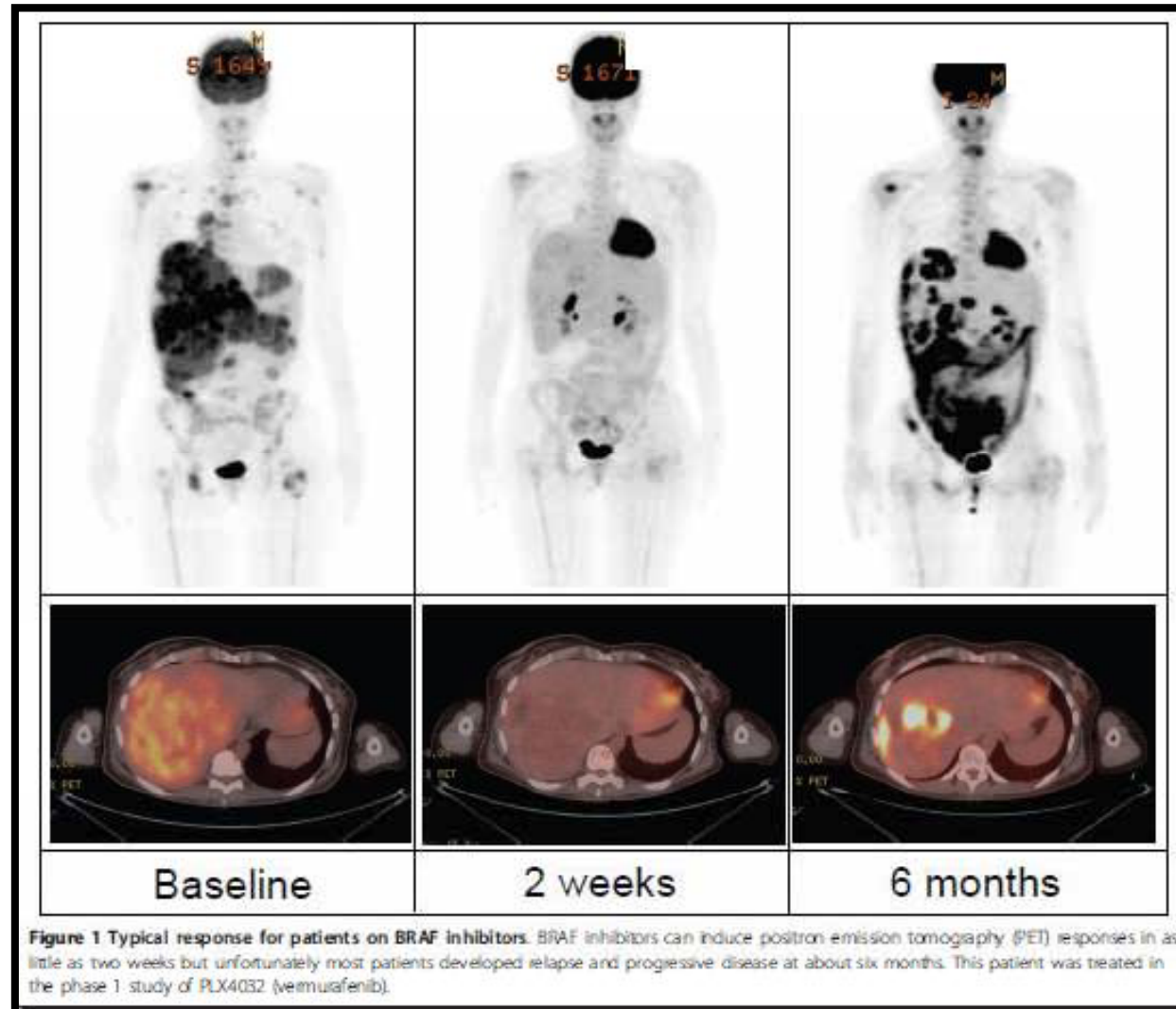


Table. Patient Baseline Disease Characteristics

Characteristic	No. (%) N = 132
Stage at diagnosis	
M1a	33 (25)
M1b	18 (14)
M1c	81 (61)
Serum LDH	
Normal	67 (51)
Elevated	65 (49)
No. prior therapies	
1	67 (51)
2	36 (27)
3	29 (22)
Previous ipilimumab or tremelimumab	
No	125 (95)
Yes	7 (5)

DURACIÓN DE EFECTO



REACCIONES ADVERSAS

▶ CUTÁNEAS:

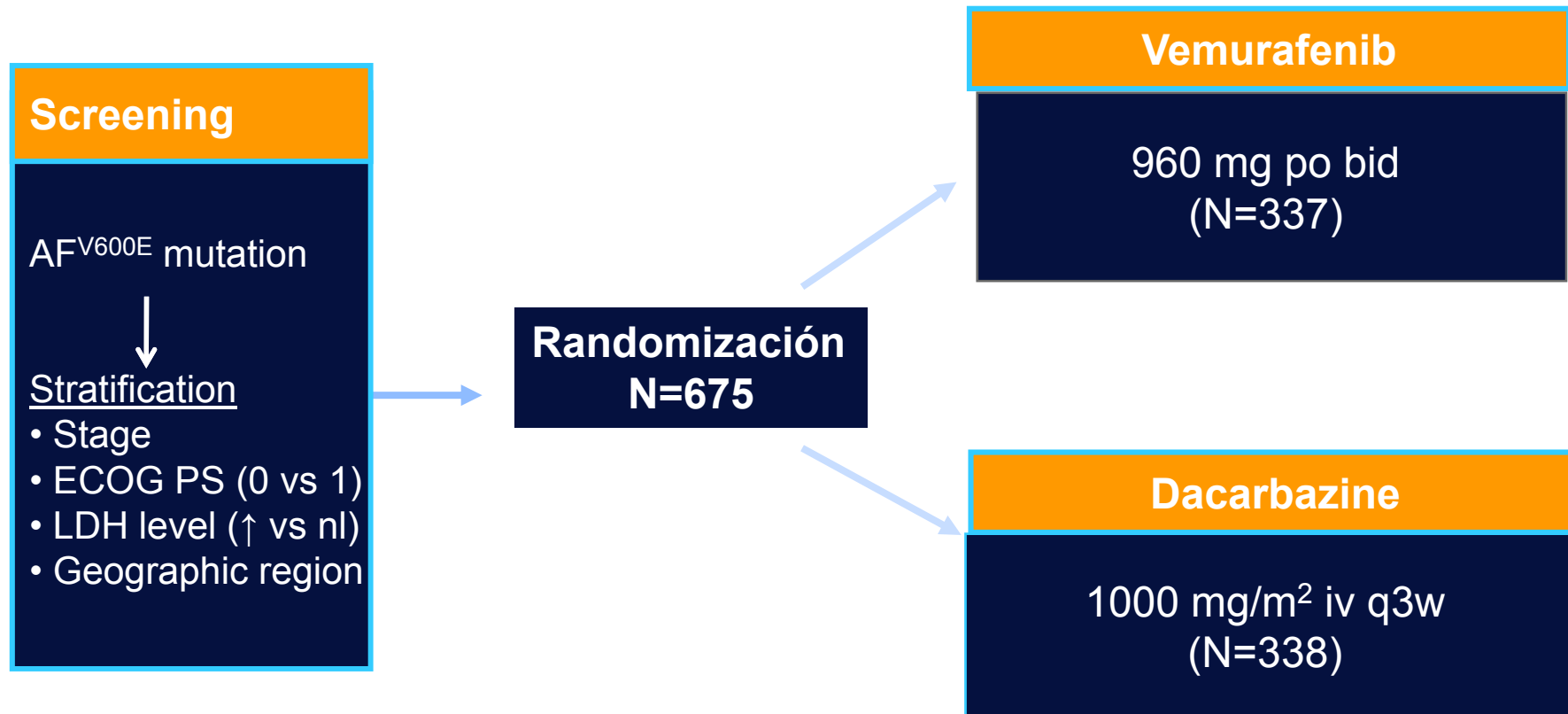
- Fotosensibilidad.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Paniculitis.
- Eritema palmoplantar.
- Cambios de coloración del pelo.
- Carcinoma de células escamosas (20%).
- Nuevo melanoma primario.



REACCIONES ADVERSAS

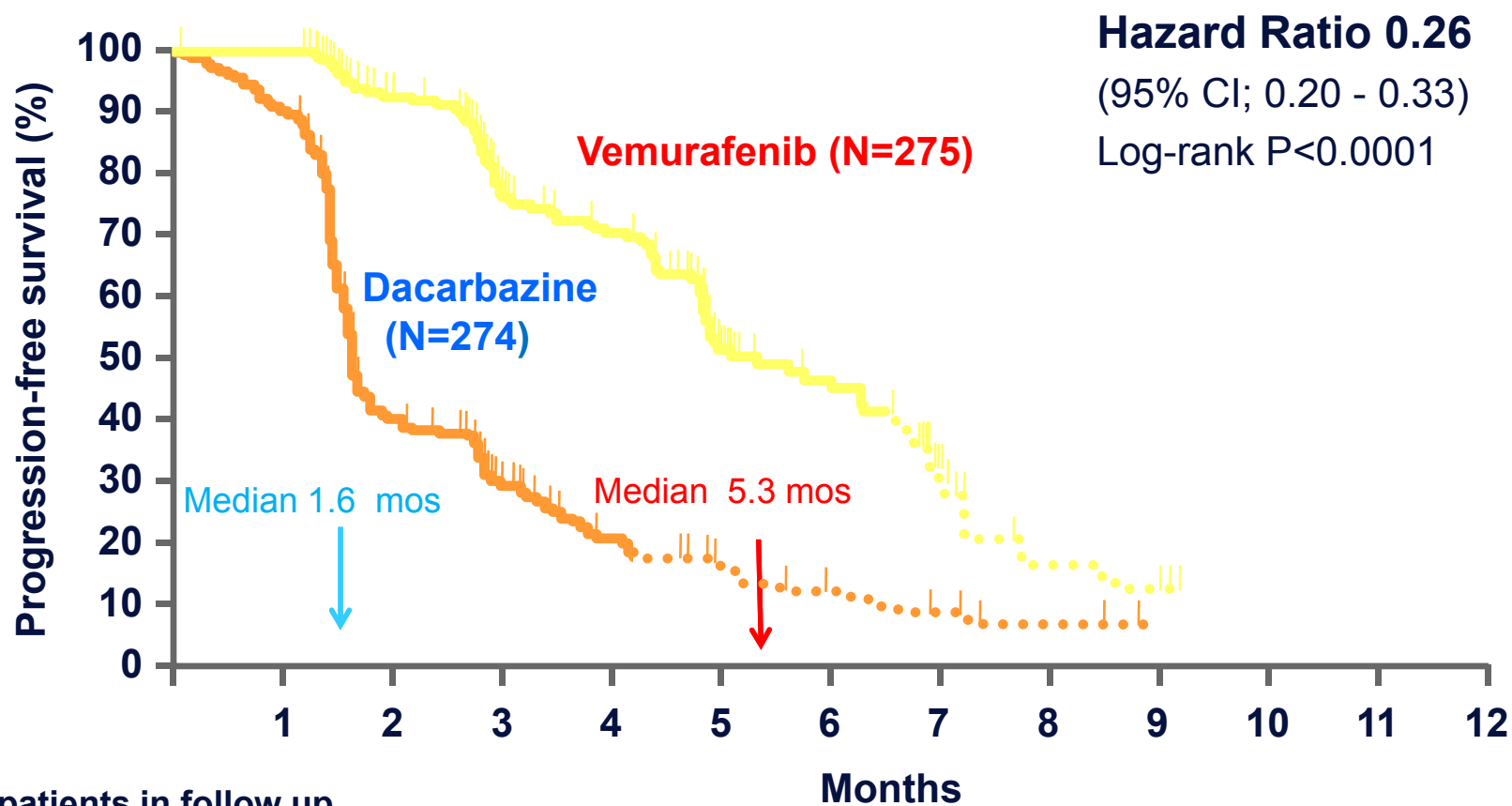
- ▶ LAS MÁS COMUNES: Artralgias, fatiga, cutáneas, náuseas, alopecia y prurito.
- ▶ CARDIACAS: Prolongación del QT (Control ECG y electrolitos).
- ▶ HEPÁTICAS: Muy frecuente elevación de GGT. Aumento de ALT, FA, Bili.
- ▶ GASTROINTESTINALES: Diarrea. Náuseas y vómitos. Estreñimiento.
- ▶ OFTALMOLÓGICAS: Uveitis. Iritis. Oclusión venosa retiniana (rara).
- ▶ MUSCULOESQUELÉTICAS: Artralgias, mialgias. Dolor de espalda.
- ▶ NEUROLÓGICAS: Cefalea. Parálisis VII par. Neuropatía periférica.

ESTUDIO BRIM-3



¹²Chapman et al. N Engl J Med; 2011; 30;364(26):2507-16

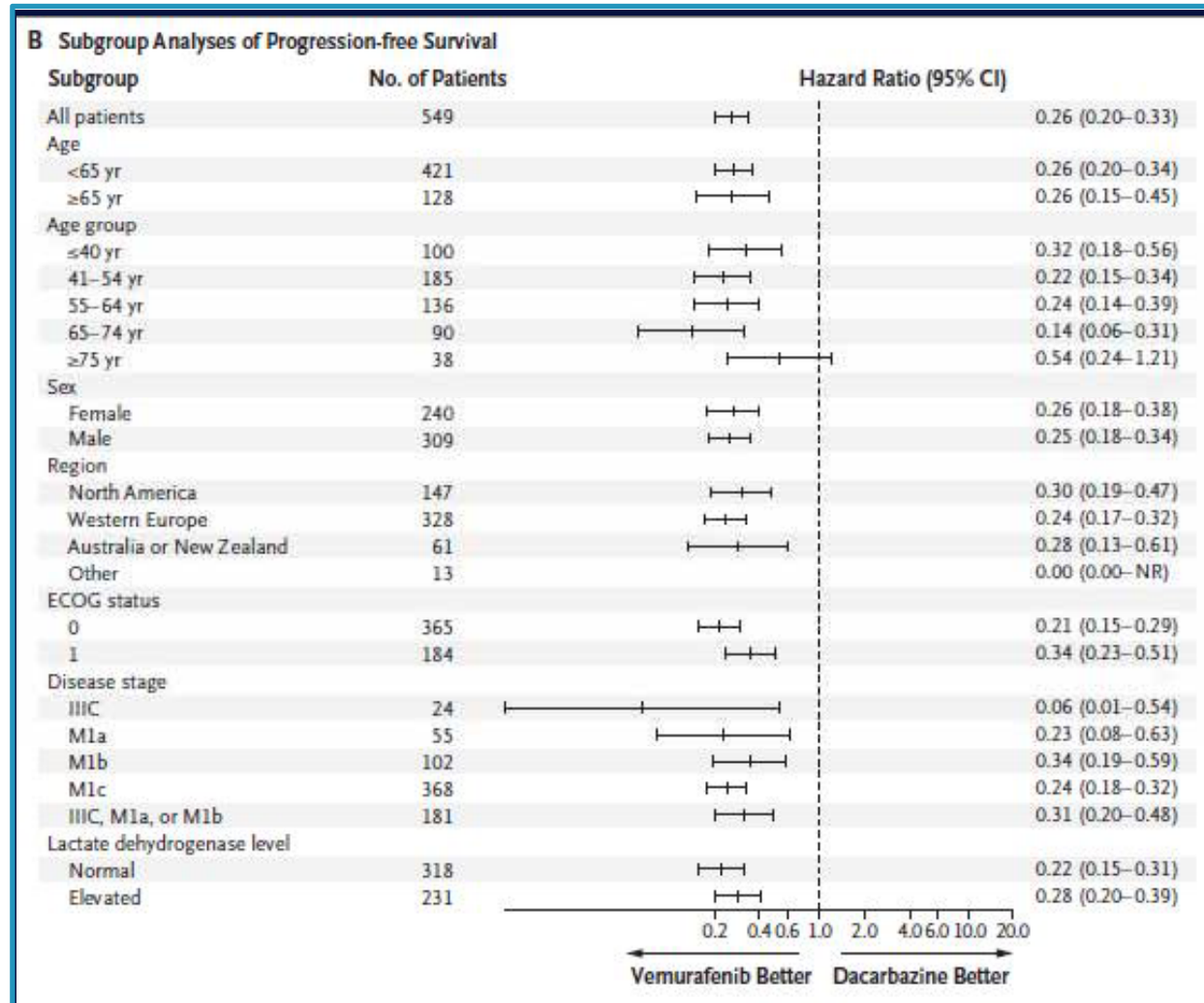
Supervivencia libre de progresión



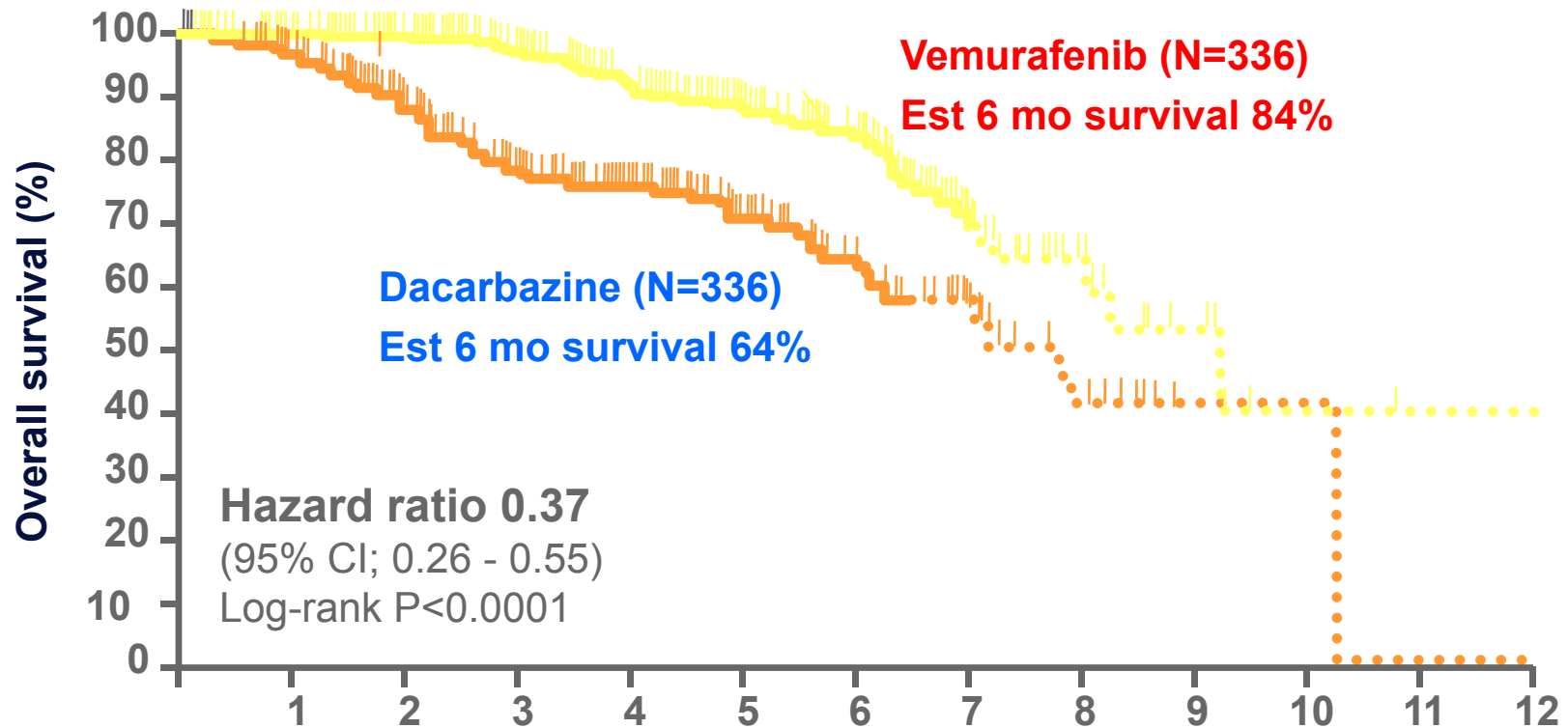
No. of patients in follow up

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Dacarbazine	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0			
Vemurafenib	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3			

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS



SUPERVIVENCIA GLOBAL



No. of patients in follow up

Months

Dacarbazine	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1
Vemurafenib	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1

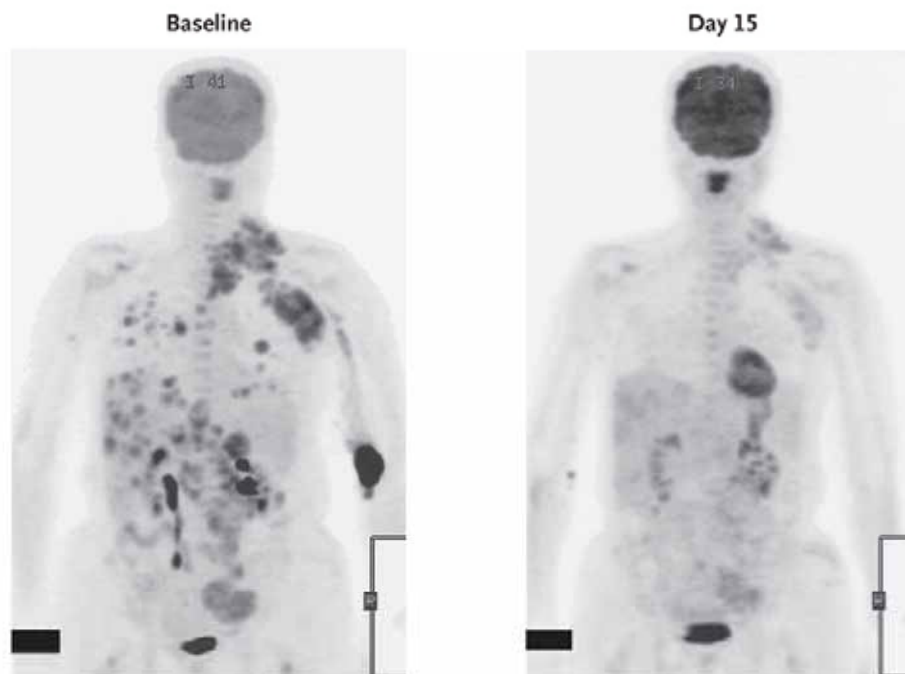
EVENTOS ADVERSOS (% de pacientes)

Adverse events	Vemurafenib, n= 336			Dacarbazine, n= 282		
	All	Grade 3	Grade ≥ 4	All	Grade 3	Grade ≥ 4
Arthralgia	49	3	-	3	<1	-
Rash	36	8	-	1	-	-
Fatigue	33	2	-	31	2	-
Photosensitivity	30	3	-	4	-	-
↑LFTs	18	7	<1	5	1	-
Cutaneous SCC	12	12	-	<1	<1	-
Keratoacanthoma	8	6	-	-	-	-
Skin papilloma	18	<1	-	-	-	-
Nausea	30	1	-	41	2	-
Neutropenia	<1	-	<1	11	5	3

Interrupciones debidas a EA: 6% Vemurafenib; 4% Dacarbazina

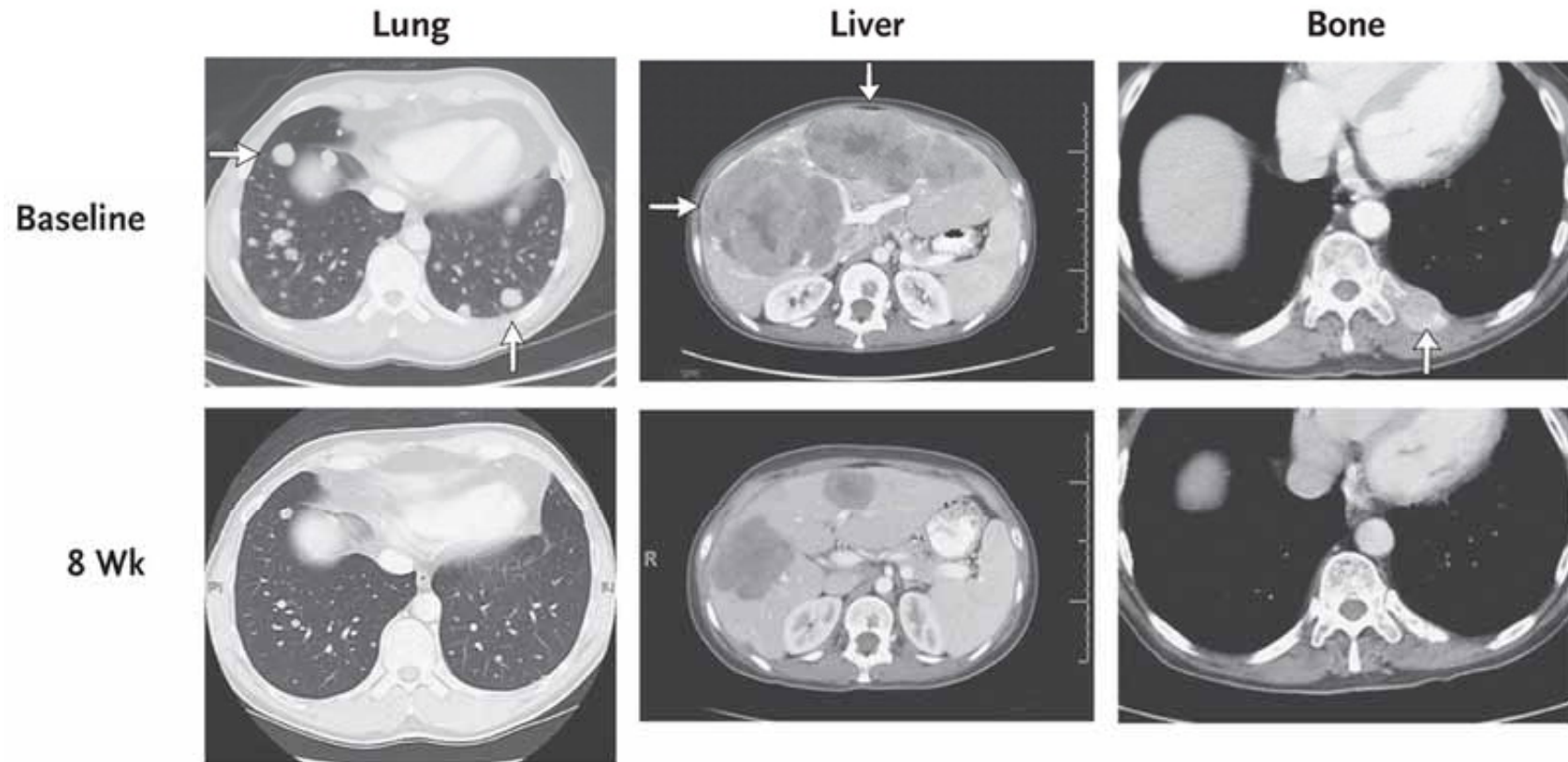
TASA DE RESPUESTA OBJETIVA

	CR	PR	Overall response rate
Vemurafenib	0.9%	47.5%	48.4%
Dacarbazine	0	5.5%	5.5%



¹¹Flaherty et al. N Engl J Med 2010; 363:809-819

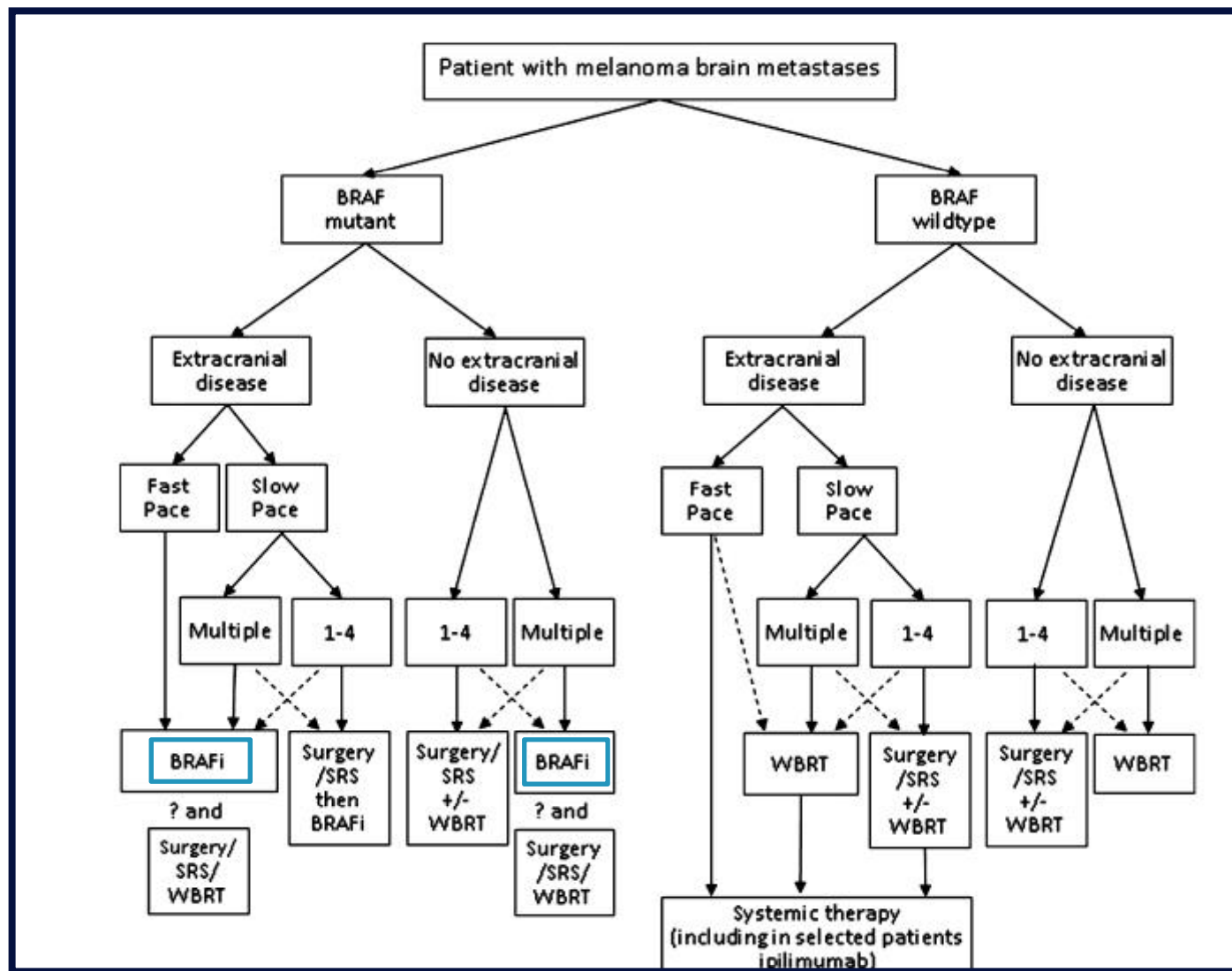
RESPUESTA OBJETIVA (RECIST)



METÁSTASIS CEREBRALES

- ▶ Causa frecuente de metástasis cerebrales.
- ▶ 10% de los pacientes desarrollarán metástasis cerebrales.
- ▶ En necropsias: 73% de los pacientes.
- ▶ Pobre pronóstico.
- ▶ ¿ Vemurafenib ?

Dummer R, Rinderknecht J, Goldinger SM, Wagner I, Mitchell L, Veronese M, Nick LS.: An open-label pilot study of vemurafenib in previously treated metastatic melanoma patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011, 29(suppl; abstr8548): 537s



CONCLUSIONES

- ▶ El melanoma metastásico (Estadío IV) tiene un pobre pronóstico (S: 8-18 meses).
- ▶ Vemurafenib parece mejorar la supervivencia en melanomas con la mutación BRAF.
- ▶ En general la tolerancia al tratamiento es buena.
- ▶ Inicio de acción rápido.
- ▶ Duración del efecto en torno a 6 meses (resistencias).
- ▶ Utilidad en pacientes con metástasis cerebrales.