ASCO Annual Meeting 2017

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

Eficacia y seguridad de nivolumab+ipilimumab

CHICAGO
Estados Unidos

Análisis y síntesis elaborados por el staff médico de Circle Press a partir de la participación en la conferencia presentada durante el ASCO 2017 (American Society Of Clinical Oncology), en Chicago, Estados Unidos.

CHECKMATE 218

Eficacia y seguridad de nivolumab+ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado de la vida real

Dr. Hogg David

Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canadá.

El nivolumab, anti PD-1, y el ipilimumab, anti CTLA-4, están aprobados como fármacos para monoterapia o para ser administrados en combinación, en el tratamiento del melanoma avanzado.

En estudios Fase II y III, se demostró la eficacia del régimen de nivolumab+ipilimumab por sobre ipilimumab monoterapia, pero con mayor frecuencia de efectos adversos[1].

En el estudio Fase II, Checkmate 069, la sobrevida global (SG) a 2 años fue de 63.8% para los pacientes con nivolumab + ipilimumab y de 53.6% para los pacientes con ipilimumab[2]. Asimismo, en el estudio fase III, Checkmate 067, la SG a 2 años con nivolumab+ipilimumab fue de 64%, con nivolumab fue de 59% y con ipilimumab, 45%.[3]

En el estudio Checkmate 218 de acceso expandido a nivolumab+ipilimumab que se llevó a cabo en Norteamérica, se estudiaron 508 pacientes de EE.UU. con al menos 1 año de seguimiento y 152 pacientes de Canadá con al menos 6 meses de seguimiento, vírgenes de tratamiento previo con anti PD-1 y anti CTLA-4. El esquema de tratamiento constaba de 4 ciclos con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 21 días, seguido de mantenimiento con nivolumab 3 mg/kg cada 14 días hasta progresión de enfermedad, toxicidad limitante o durante un máximo de 48 semanas.

La mediana de tratamiento fue de 1.8 meses para nivolumab y de 1.4 meses para ipilimumab, mientras que la mediana de ciclos con ipilimumab+nivolumab fue de 3 ciclos. El 44% de los pacientes pudieron continuar con mantenimiento con nivolumab cada dos semanas.

De los 822 pacientes enrolados, se trataron 732, de los cuales el 30% había recibido tratamientos previos. En la población de Canadá había una mayor proporción de pacientes que tenía factores de peor pronóstico, como LDH elevada y estadío IV (***ver Cuadro 1***).

Aún no se alcanzó la mediana de SG (127/732 eventos), aunque la SG a 1 año fue de 78%. La mediana de SG fue mayor en los pacientes con LDH normal, aún no alcanzada. Los pacientes con LDH por encima del valor normal presentaron una SG mediana de 17.3 meses (13.4 meses-no alcanzada) y quienes presentaron LDH >2 veces los valores normales tuvieron una mediana de SG de 11.5 meses (7.3 meses- no alcanzada). ***Ver Cuadro 2***.

Características demográficas

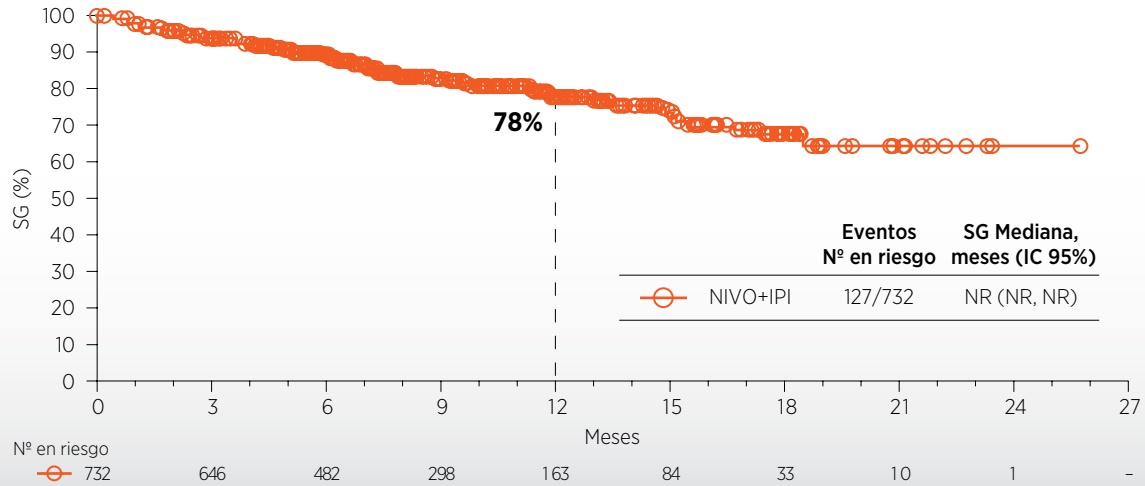
CUADRO 1

	Total (n=732)	EE.UU. (n=580)	Canadá (n=152)
Masculino, n (%)	466 (64)	366 (63)	100 (66)
Edad mediana, años (rango)	59 (18-87)	59 (18-87)	57 (27-81)
Mutación BRAF, n (%)	316 (43)	240 (41)	76 (50)
LDH > VN, n (%)	226 (31)	169 (29)	57 (38)
LDH >2× VN, n (%)	69 (9)	53 (9)	16 (11)
Estadío al momento del ingreso al estudio, n (%)			
Estadío III	104 (14)	91 (16)	13 (9)
Estadío IV	613 (84)	474 (82)	139 (91)
M al momento de ingreso al estudio, n (%)			
M0	76 (10)	65 (11)	11 (7)
M1a	98 (13)	80 (14)	18 (12)
M1b	137 (19)	99 (17)	38 (25)
M1c con M cerebrales	90 (12)	70 (12)	20 (13)
M1c sin M cerebrales	286 (39)	223 (38)	63 (41)

Adaptado de *Hogg D, et al. ASCO 2017. Abs 9522.*

Sobrevida global

CUADRO 2



Adaptado de *Hogg D, et al. ASCO 2017. Abs 9522.*

En los 43 pacientes con melanoma de mucosa y de los 25 con melanoma ocular/uveal, la SG a 1 año fue de 74% y 41%, respectivamente.

Se reportaron efectos adversos con el régimen en 94% de los pacientes tratados, incluyendo eventos de grado 3-4 en el 50%, mientras que el 32% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos. La toxicidad más frecuente fue cutánea y se observó en el 62% de los pacientes, mientras que las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron la gastrointestinal (16%) y la hepática (14%). ***Ver Cuadro 3***.

Efectos adversos

CUADRO 3

n (%)	Total de pacientes (n =732)	
	Cualquier grado	Grado 3-4
Piel	455 (62)	39 (5)
Prurito	190 (26)	4 (<1)
Rash maculopapular	154 (21)	24 (3)
Rash	122 (17)	6 (<1)
Gastrointestinales	312 (43)	117 (16)
Diarrea	286 (39)	72 (10)
Colitis	74 (10)	55 (7.6)
Hepáticos	242 (33)	103 (14)
Incremento de GPT	169 (23)	50 (7)
Incremento de GOT	168 (23)	63 (9)
Endócrinos	207 (28)	20 (3)
Hipotiroidismo	86 (12)	1 (<1)
Hipertiroidismo	54 (7)	4 (<1)
Pulmonares	46 (6)	10 (1)
Neumonitis	44 (6)	10 (1)
Renales	27 (4)	10 (1)
Hipersensibilidad	18 (3)	2 (<1)

El resultado del acceso expandido, que se asemeja más a los pacientes tratados en la vida real, fue similar a los reportados en los estudios clínicos para melanoma avanzado sin tratamiento previo. Sin embargo, la SG a 1 año en los pacientes de mal pronóstico continúa siendo pobre, aunque hoy en día es mayor al 40% tanto en melanoma con LDH elevada como en melanoma ocular/uveal. El perfil de toxicidad también fue similar, con 50% de efectos grado 3-4 reportados.

Referencias bibliográficas:

1. *Larkin J et al. N Engl J Med. 2015;373:23-34.*
2. *Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1558-1568.*
3. *Larkin J et al. AACR Annual Meeting 2017. Abstract CT075.*

Análisis y síntesis elaborados por el staff médico de Circle Press a partir de la participación en la conferencia presentada durante el ASCO 2017 (American Society Of Clinical Oncology), en Chicago, Estados Unidos.

CHECKMATE 204

Eficacia y seguridad de nivolumab+ipilimumab en pacientes con metástasis cerebrales de melanoma

Dr. Tawbi Hussein

University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, EE.UU.

Los pacientes con metástasis cerebral no suelen estar reflejados en los ensayos clínicos, por lo que siguen siendo un interrogante, teniendo en cuenta que la presentación de metástasis cerebrales es frecuente y suelen tener mal pronóstico (mediana de SG 4-5 meses)[1]. La mayoría de los estudios suelen excluir pacientes con metástasis de sistema nervioso central (SNC) o incluir pacientes con metástasis tratadas y al menos estables. En pacientes oligometastásicos, la cirugía o radiocirugía suele ser una opción, mientras que la radioterapia (RT) holocraneana suele usarse en enfermedad miliar o con compromiso leptomeníngeo, sin beneficio en SG y con toxicidad tanto a corto como a largo plazo.

La experiencia con inmunoterapia en control de enfermedad en SNC es escasa, de 18% con ipilimumab en 51 pacientes asintomáticos[2], de 50% con ipilimumab+fotemustina en 20 pacientes asintomáticos[3] y de 22% con pembrolizumab en 18 pacientes asintomáticos[4].

La combinación de nivolumab e ipilimumab ha tenido altas tasas de respuesta (TRO) en pacientes con melanoma avanzado, pero sin enfermedad en cerebro[5]. El estudio Fase II Checkmate 204 se diseñó para evaluar eficacia y respuesta en pacientes con metástasis cerebrales de melanoma no tratado previamente. El objetivo primario era el control clínico de la enfermedad (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable ≥6 meses) por RECIST. El objetivo secundario era seguridad, SG, beneficio clínico extracraneal y global.

De los 109 pacientes enrolados en el estudio, presentamos los datos de seguridad y eficacia de los primeros 75 pacientes tratados, con una mediana de seguimiento de 9.2 meses. Los criterios de inclusión permitían pacientes con al menos 1 lesión medible de entre 0.5 y 3 cm no irradiada previamente, pacientes tratados con radiocirugía en 3 o menos lesiones y pacientes tratados previamente con BRAFi/MEKi. Se excluían los pacientes con síntomas neurológicos; los que requerían al menos 10 mg de prednisona; los tratados con RT holocraneana; quienes tenían enfermedad leptomeníngea y aquellos tratados previamente con inhibidores de checkpoints.

El régimen consistía en una inducción de nivolumab de 1 mg/kg c/21 días + ipilimumab 3 mg/kg cada 21 días durante 4 ciclos y, luego, mantenimiento con nivolumab 3 mg/kg cada 14 días hasta progresión, toxicidad limitante o durante un máximo de 24 meses. De los 152 pacientes testeados, se enrolaron 109. Al momento, se registraron datos de 75 pacientes con una mediana de seguimiento de 9.2 meses y una mediana de 3 ciclos de inducción (1-4). Un total de 49 pacientes suspendieron el tratamiento, 23 por toxicidad, 16 por progresión de enfermedad, 3 por máximo beneficio clínico y 7 por otras causas. El 35% (26 pacientes) continúan en tratamiento. Trece pacientes fallecieron, de los cuales uno fue por toxicidad.

De los 75 pacientes mencionados, 53 eran varones, con una mediana de edad de 53 (22-79). El 55% tenía BRAF mutado y el 41% tenía la LDH elevada, siendo en el 15% de los casos al menos 2 veces su valor normal. Habían recibido tratamiento previo un 16% de los pacientes, 8% con dabrafenib/trametinib y 3% con vemurafenib. El 9% realizó radiocirugía. La mediana de las lesiones era de 9 mm (6.5-14 mm) y el 79% tenía una o dos lesiones (***ver Cuadro 1***).

La TRO intracraneal fue de 55%, la extracraneal de 49% y la global de 53%. El beneficio clínico intracraneal fue de 60%, el extracraneal de 52% y el global de 59%. La RC intracraneal fue de 21 %, la extracraneal de 7% y la global de 5%, mientras que la RO intracraneal fue de 33%, la extracraneal de 43% y la global de 47% (***ver Cuadro 2***).

El tiempo a la respuesta fue de 2.8 meses y la duración aun no fue alcanzada. De los 41 pacientes que respondieron, 38 (93%) continúan en respuesta. La SLP a 56 meses fue de 67%, pero la SG media global aun no fue alcanzada, tampoco la intra ni la extracraneal (***ver Cuadro 3***).

El 96% de los pacientes tuvo algún efecto adverso, y el 52% tuvo algún efecto adverso grado 3-4. La toxicidad cutánea fue la más frecuente (76%). El 60% de los pacientes presentó algún tipo de toxicidad gastrointestinal, siendo el 13% de grado 3-4.

Características demográficas

CUADRO 1

	Pacientes (n= 75)
Masculino, n (%)	53 (71)
Mediana de edad, años (rango)	59 (22–79)
BRAF mutado, n (%)	41 (55)
NRAS mutado, n (%)	5 (7)
LDH > VN, n (%)	31 (41)
LDH > 2x VN, n (%)	11 (15)
Tratamientos sistémicos previos, n (%)	12 (16)
Dabrafenib/Trametinib	6 (8)
Vemurafenib	2 (3)
Radiocirugía previa, n (%)	7 (9)
Mediana de lesión diana, mm (rango)	9.0 (6.5-14.0)
Lesiones diana, n (%)	
1-2 lesiones	59 (79)
3 o más lesiones	16 (21)

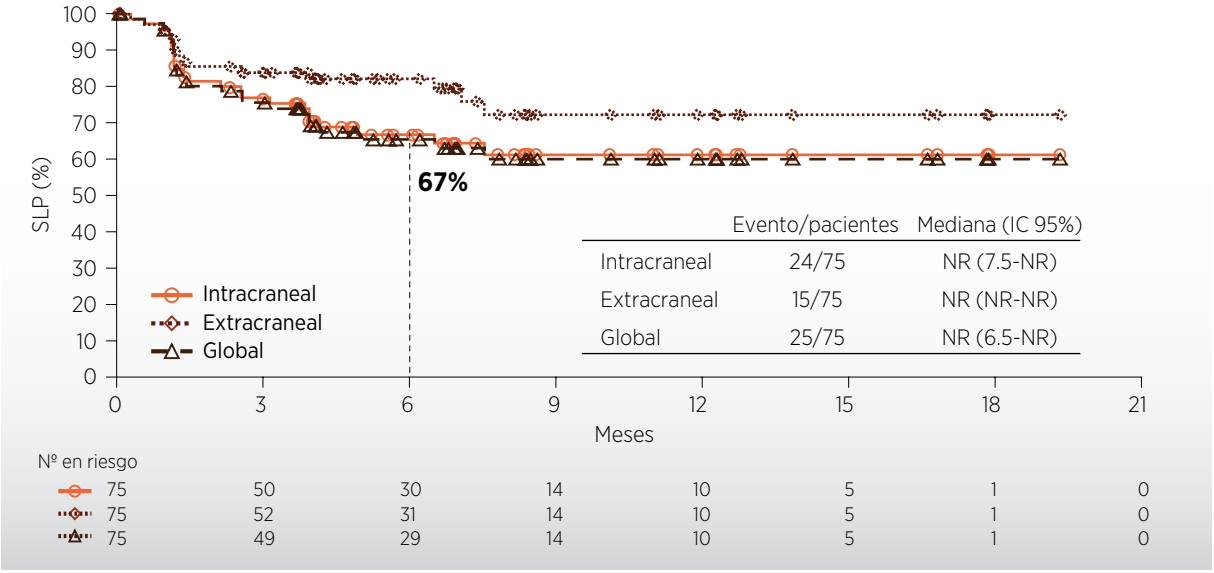
Respuesta al tratamiento (n=75 pacientes)

CUADRO 2

	Global	Intracraneal	Extracraneal
Mejor respuesta, n (%)			
Respuesta completa	4 (5)	16 (21)	5 (7)
Respuesta parcial	36 (48)	25 (33)	32 (43)
Enfermedad estable	4 (5)	4 (5)	2 (3)
Progresión de enfermedad	18 (24)	18 (24)	16 (21)
No evaluable	13 (17)	12 (16)	20 (27)
Respuesta objetiva, % (IC 95%)	53 (41–65)	55 (43–66)	49 (38-61)
Beneficio clínico, % (IC 95%)	59 (47–70)	60 (48–71)	52 (40–64)

Sobrevida libre de progresión

CUADRO 3



Un 11% tuvo toxicidad endocrinológica grado 3-4. Veintitrés pacientes (31%) discontinuaron el tratamiento por toxicidad y 19 (25%), por algún evento de grado 3-4.

Tuvieron algún efecto adverso en el SNC el 37% de los pacientes, y 8% presentó grado 3-4. La cefalea fue el más frecuente en un 25%, siendo de grado 3-4 en un 4%. El 1% de los pacientes presentó edema, hemorragia intracraneal, síncope y neuropatía motor-periférica de grado 3-4.

Nivolumab+ipilimumab puede convertirse en una útil opción de tratamiento en pacientes con melanoma con metástasis cerebrales, ya que con más de 9 meses de tratamiento demostró una TRO de 55%, con RC de 21% y una SLP a 6 meses mayor al 60%, mientras que la SLP mediana aun no se alcanzó. El perfil de toxicidad fue similar al ya conocido en pacientes sin metástasis de SNC[6].

Referencias bibliográficas:

1. *Davies MA et al. Cancer 2011;117:1687-1696*
2. *Margolin K et al. Lancet Oncol 2012;13:459-465.*
3. *DiGiacomo A, Margolin K. Ann Oncol 2015;26:798-803.*
4. *Goldberg SB et al. Lancet Oncol 2016;17:976-983.*
5. *Larkin J et al. N Engl J Med. 2015;373:23-34.*
6. *Hodi FS et al. Lancet Oncol. 2016;17:1558-1568.*

Análisis y síntesis elaborados por el staff médico de Circle Press a partir de la participación en la conferencia presentada durante el ASCO 2017 (American Society Of Clinical Oncology), en Chicago, Estados Unidos.

Estudio randomizado de Fase II de nivolumab vs. nivolumab+ipilimumab en pacientes con melanoma con metástasis cerebrales: Grupo Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC).

Dra. Georgina V. Long , Médica Oncóloga
Hospital Royal Noth SHORE, Universidad de Sydney, Australia.

En melanoma el 20-25% de los pacientes se diagnostican en estadío IV. En la actualidad contamos con tratamientos sistémicos nuevos, pero aún existen necesidades insatisfechas en determinadas situaciones de enfermedad como son las metástasis cerebrales.

El estudio ABC (*Anti-PD1 Brain Collaboration*)[1] evaluó pacientes con melanoma avanzado con metástasis cerebrales, que no habían recibido tratamiento previo con anti-CTLA-4, anti-PD-1 o PDL-1, se permitía el uso previo de inhibidores de BRAF (BRAFi e inhibidores de MEK (MEKi), y no se permitía el uso de corticoides.

Se reclutaron 76 pacientes y se randomizaron en: Rama A (no tratamiento local en cerebro y asintomático) a recibir nivolumab+ipilimumab, Rama B (no tratamiento local en cerebro y asintomático) a recibir nivolumab, y Rama C (tratamiento previo o sintomático o enfermedad leptomeníngea con progresión en resonancia magnética nuclear) a recibir nivolumab ***(ver Cuadro 1)***.

Características de los pacientes CUADRO 1

	A: Ipi+Nivo N=26	B: Nivo N=25	C: Nivo† N=16
Edad media	61 (29-76)	62 (31-86)	54 (28-73)
Sexo, masculino n (%)	22 (85%)	19 (76)	11 (69%)
ECOG, n (%)			
1	6 (23%)	9 (36%)	7 (44%)
2	1 (4%)	0	1 (6%)
LDH > ULN, n (%)	11 (42%)	14 (58%)	6 (38%)
V600 BRAF mutación positiva	12 (46%)	14 (56%)	13 (81%)
Metástasis cerebrales target, n (%)			
1	5 (19%)	5 (20%)	1 (6%)
2-4	9 (35%)	15 (60%)	7 (44%)
>4	12 (46%)	5 (20%)	8 (50%)
Metástasis extracraneal, n (%)	21 (81%)	20 (80%)	12 (75%)
Previo BRAFI+MEKi	6 (23%)	6 (24%)	12 (75%)
Previo tratamiento local en cerebro	0	0	16 (100%)

†Leptomeníngeo, tratamiento local previo o sintomático

Los resultados mostraron una mejor respuesta intracraneal (MRI) por RECIST de 42% con ipilimumab+nivolumab, 20% con nivolumab y de 6% con ipilimumab, la mediana de duración intracraneana no fue alcanzada en ninguna de las 3 ramas. La MRI en pacientes libre de tratamiento fue de 50%, 21% y de 25%, respectivamente. En pacientes pretratados con BRAFi+MEKi fue de 16% en la rama A y B ***(ver Cuadro 2)***.

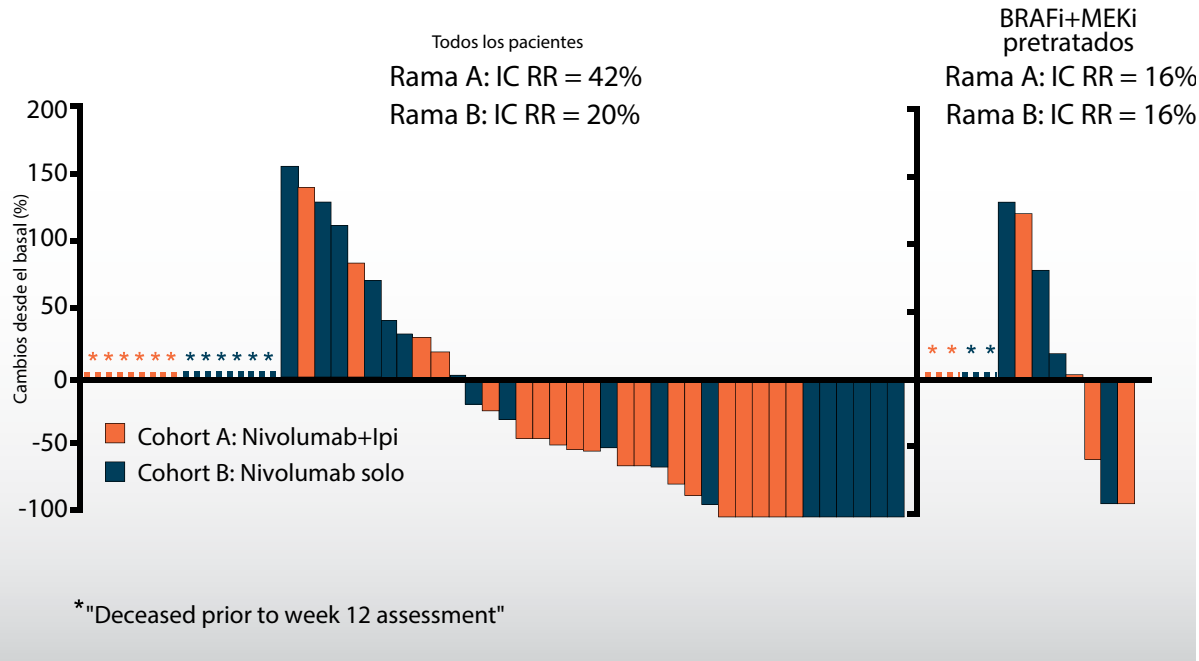
La mejor respuesta extracraneana (MRE) fue de 48% rama A, 30% rama B y de 25% rama C. La supervivencia libre de progresión (SLP) intracraneana mediana fue de 4.8 meses para rama A, 2.7 meses para rama B y de 2.5 meses para rama C, y la tasa de SLP a 6 meses de 46%, 28% y 13%, respectivamente. Mientras que la mediana de SLP extracraneana fue de 5.3 meses para rama A, 2.7 meses para rama B, y de 2.7 meses para rama C, y la tasa de SLP a 6 meses de 47%, 40% y 10%, respectivamente.

Aquellos pacientes que lograron respuesta completa o parcial intracraneana presentaron mayor SLP en comparación con los que presentaron enfermedad estable o progresión. Los eventos de grado 3-4 relacionados al tratamiento fueron de 46% para la rama A, 24% para la rama B, y de 19% para la rama C, la tasa de discontinuación por eventos adversos fue de 27%, 4% y 6%, respectivamente. No hubo muertes relacionadas al tratamiento. No hubo eventos nuevos o no esperados. El 6% de los pacientes presentó eventos adversos neurológicos (1 radionecrosis, 1 convulsiones y 2 cefalea) ***(ver Cuadro 3)***.

La combinación de nivolumab+ipilimumab tanto con el nivolumab como monoterapia mostraron actividad en metástasis de melanoma activas y asintomáticas, sin tratamiento previo local, siendo mayor la tasa de respuesta para la combinación. Por otro lado, la respuesta intracraneana como extracraneana fueron la mayoría concordantes. La actividad fue menor en pacientes tratados previamentes con BRAFi+MEKi. La actividad de nivolumab como monoterapia es menor luego de múltiples tratamientos o en compromiso leptomeníngeo. Por lo que la combinación de nivolumab+ipilimumab puede ser considerado una opción de tratamiento en estos pacientes.

Respuesta intracraneal

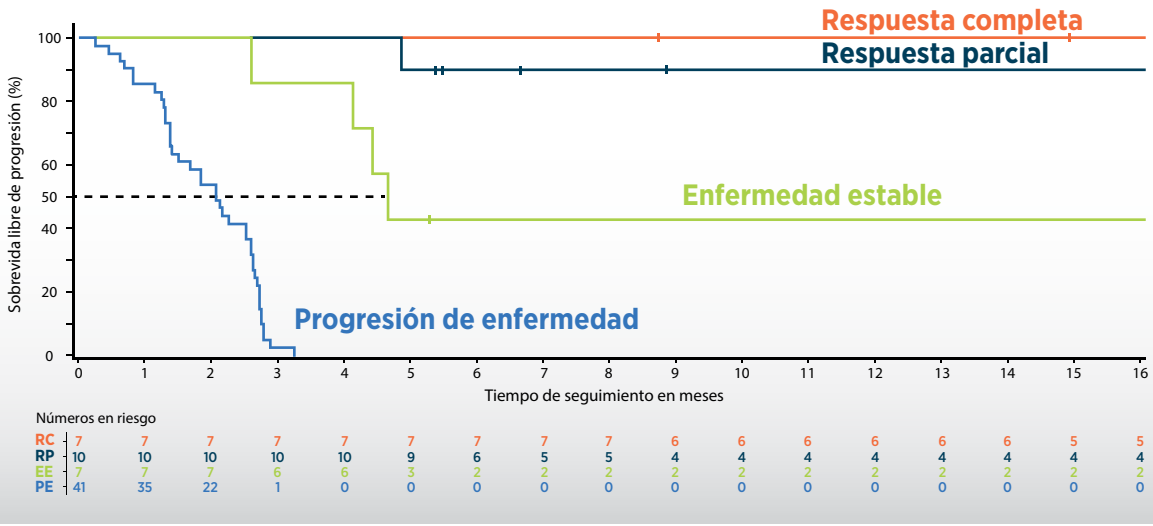
CUADRO 2



*"Deceased prior to week 12 assessment"

SLP intracraneana: mejor repuesta de todos los pacientes

CUADRO 3



Referencias bibliográficas:

1- Long GV, ASCO 2017.

CiRCLE PRESS
www.circlepress.info
0054 11 4784 5129

Revista de divulgación científica, de distribución gratuita y dirigida a profesionales de la salud.
Los datos y resultados presentados en este material se obtuvieron de una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Estos datos se incluyen solo para la capacitación del médico y la información tiene fines exclusivamente educativos. Las opiniones de este artículo pertenecen a los autores y conferencias y no reflejan recomendaciones o sugerencias del laboratorio patrocinante.
Resumen elaborado por el staff de Circle Press a partir de su presencia en el simposio.
Imagen de tapa: shutterstock.com

ASCO Annual Meeting 2017

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

Eficacia y seguridad de nivolumab+ipilimumab

CHICAGO
Estados Unidos

Bristol-Myers Squibb

1506AR17PR06721-01
10.08F217