

Inmunoterapia en el Melanoma …un cambio en el paradigma

Dra Mary Ann Stevens Pinochet
Oncología Médica Clínica Alemana – Hospital del Salvador

Conflictos de Interés:

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

- MSD, BMS, Pfizer, AZN, Tecnofarma.

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

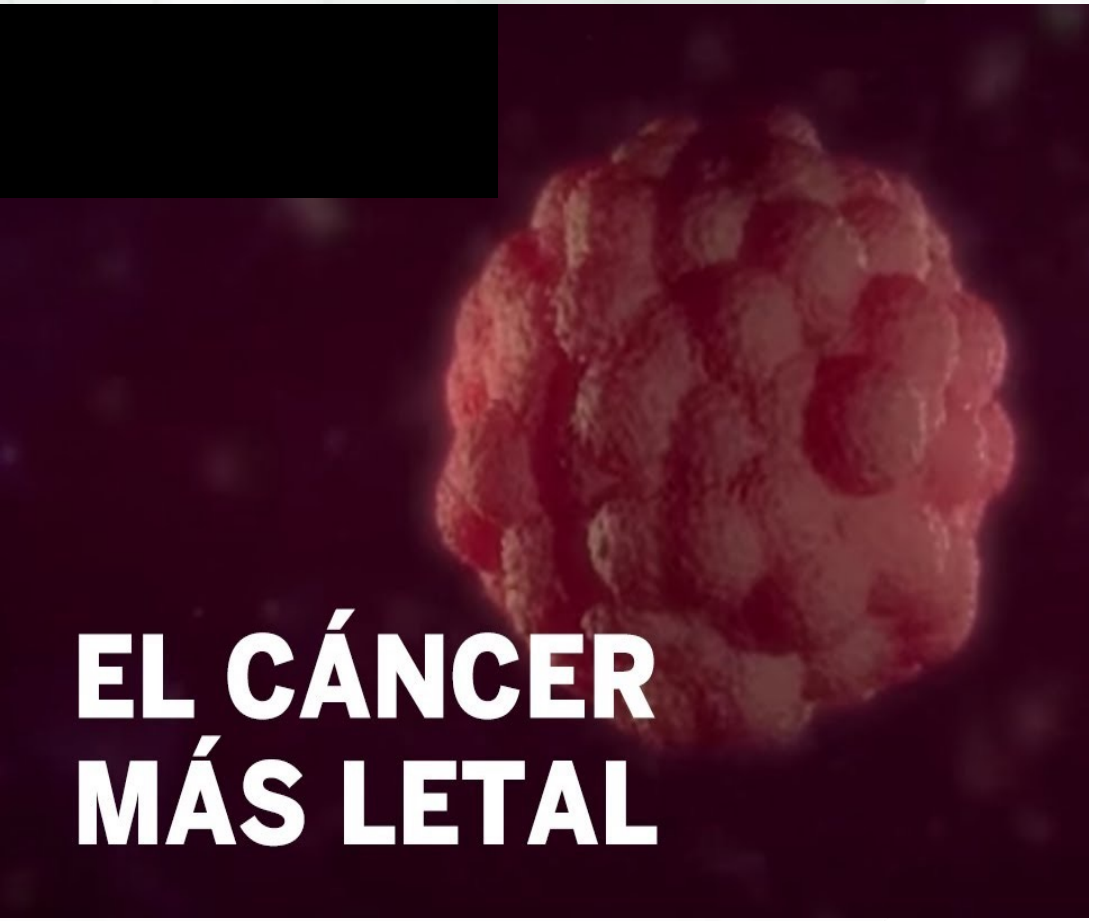
Nacimiento de la inmunoterapia

Tratamiento en melanoma metastásico y cambio radical de la sobrevida

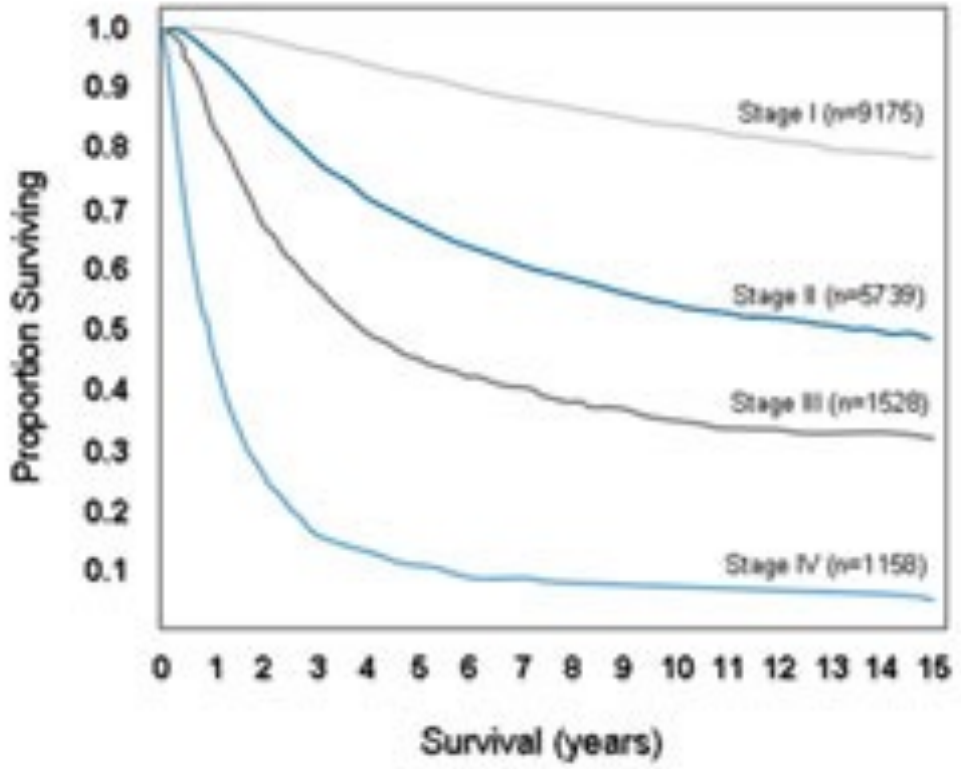
Inmunoterapia en el cáncer avanzado no melanoma

Hoja de ruta

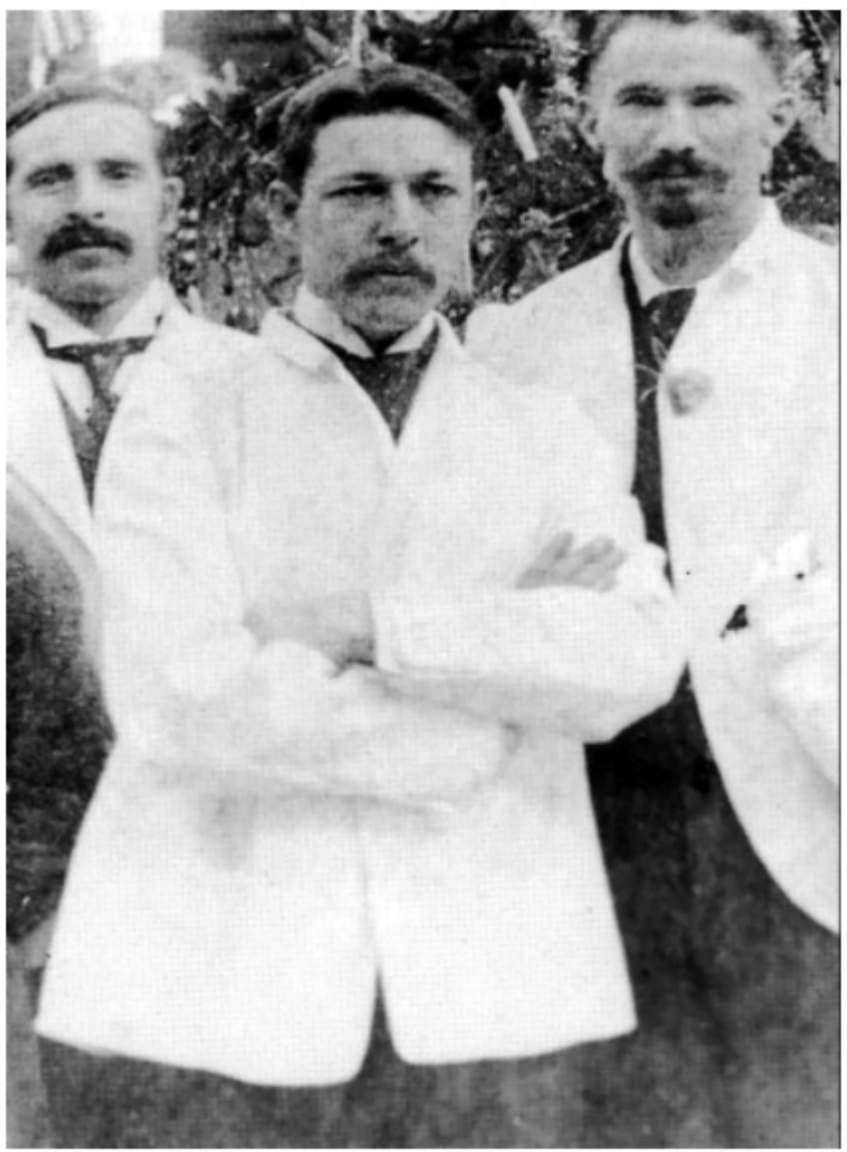
Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile



Survival in Melanoma by Stage

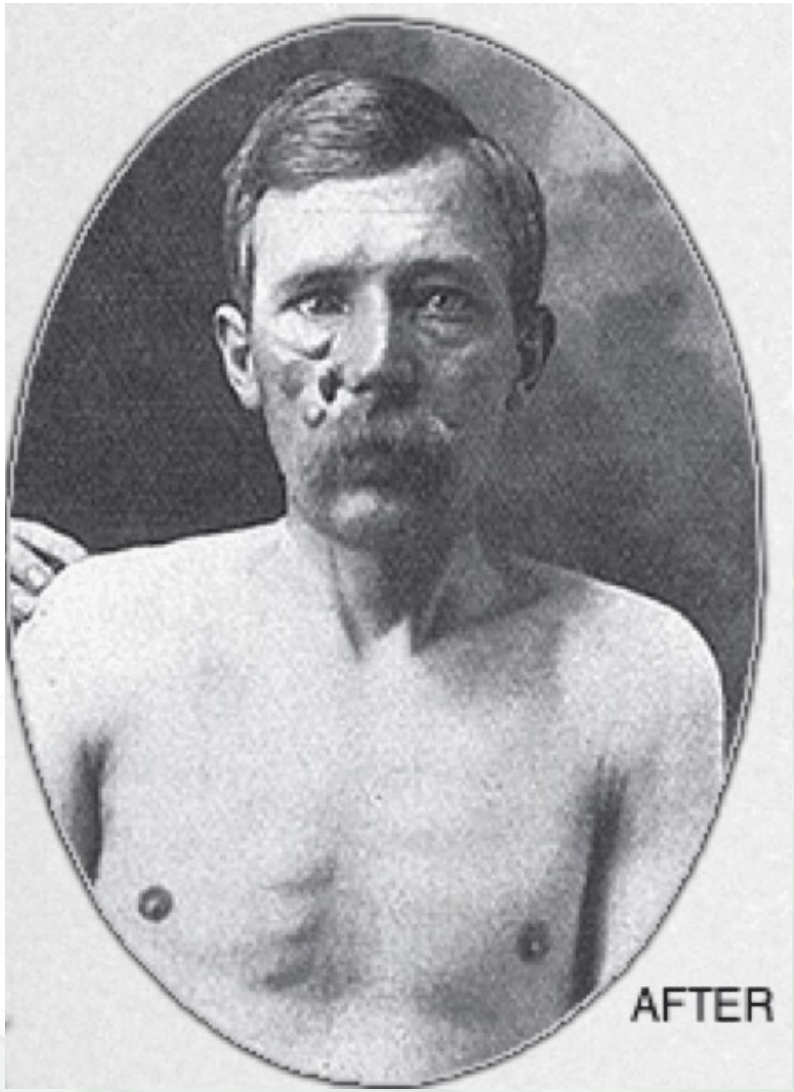


Balch CM, et al. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-3648.



William Coley, el "padre de la inmunoterapia".

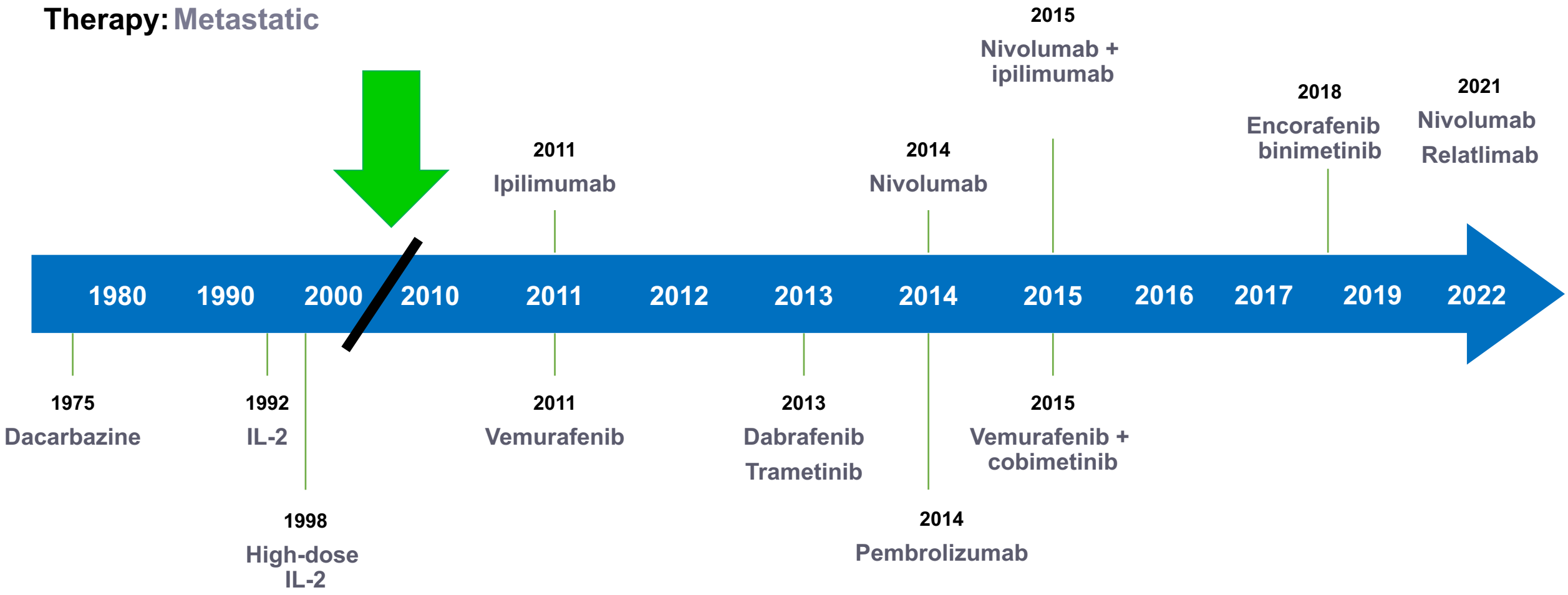




Systemic Treatment

FDA Approved Therapies

Therapy: Metastatic



FDA = Food and Drug Administration; IL = interleukin; IFN = interferon; PEG = pegylated

Algunas indicaciones aún no aprobadas por la autoridad local

PREMIO NOBEL DE MEDICINA

James P. Allison (Estados Unidos) y Tasuku Honjo (Japón) ganaron el Premio Nobel de Medicina 2018 por su descubrimiento de que el sistema inmunológico puede ser controlado para atacar células cancerosas.





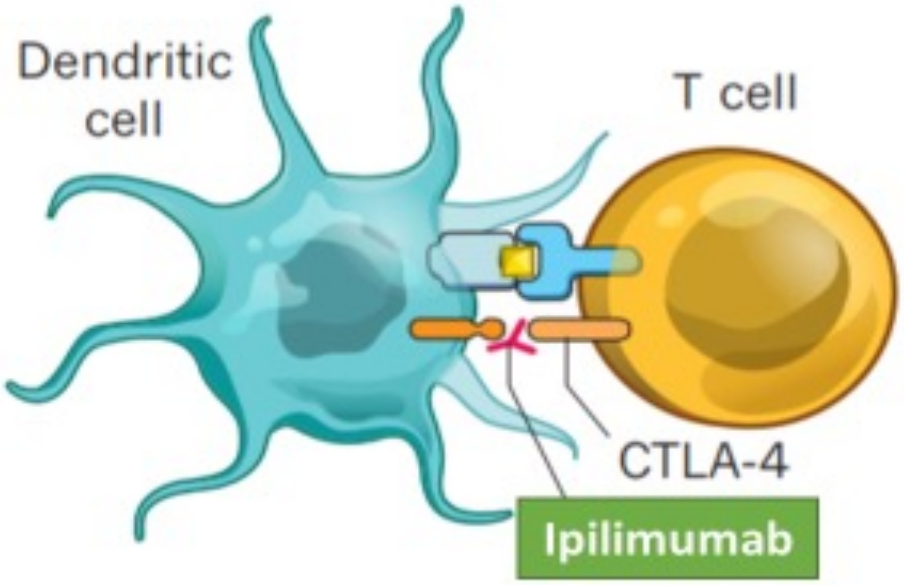
Terapia inmunológica

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

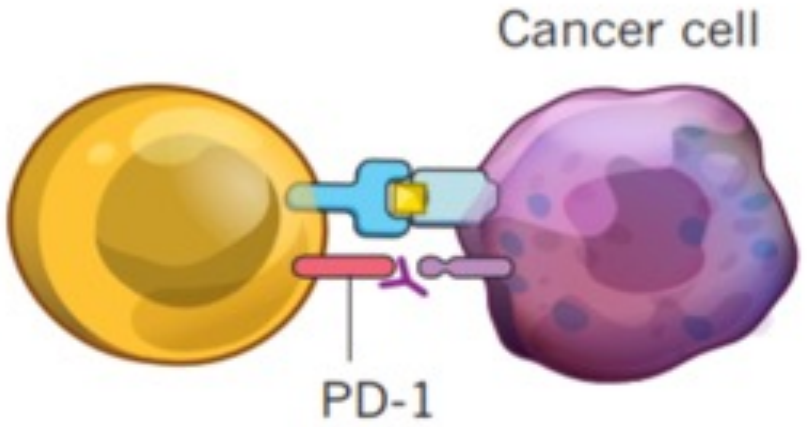
Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

CHECKPOINT INHIBITOR DRUGS

'Checkpoint' proteins block T-cell activity. Inhibitor drugs can release the brakes on T cells at different stages.



The CTLA-4 checkpoint protein prevents dendritic cells from priming T cells to recognize tumours. Inhibitor drugs block the checkpoint.



Pembrolizumab

Nivolumab

The PD-1 checkpoint protein prevents T cells from attacking cancer cells. The inhibitor drug allows T cells to act.

| NATURE | VOL 508 | 3 APRIL 2014

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

Inmunoterapia en el melanoma metastásico

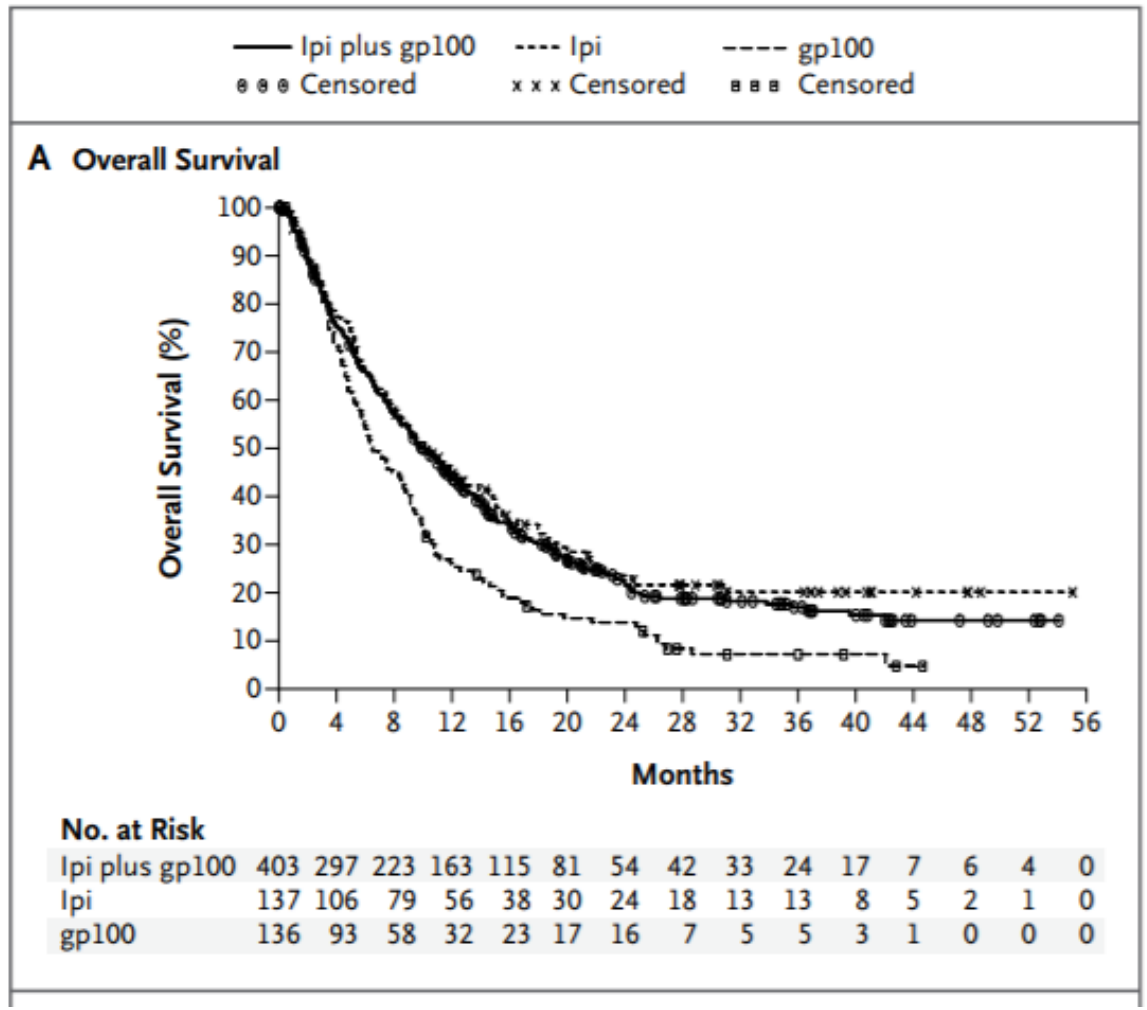
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 19, 2010 VOL. 363 NO. 8

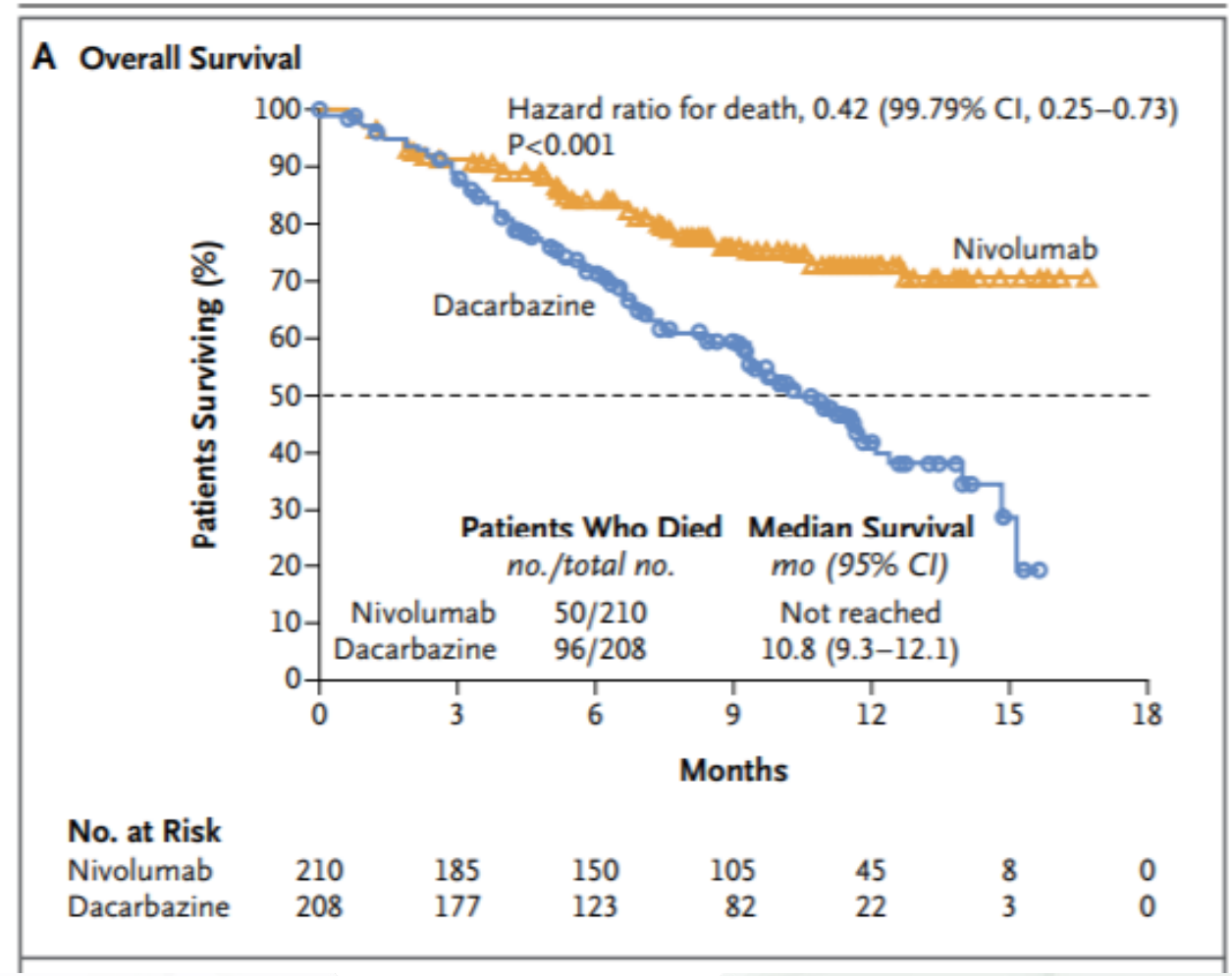
Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

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
Jeffrey A. Sosman, M.D., John B. Haanen, M.D., Rene Gonzalez, M.D., Caroline Robert, M.D., P
Dirk Schadendorf, M.D., Jessica C. Hassel, M.D., Wallace Akerley, M.D., Alfons J.M. van den Eertwegh,
Jose Lutzky, M.D., Paul Lorigan, M.D., Julia M. Vaubel, M.D., Gerald P. Linette, M.D., Ph.D., David Ho
Christian H. Ottensmeier, M.D., Ph.D., Celeste Lebbé, M.D., Christian Peschel, M.D., Ian Quirt,
Joseph I. Clark, M.D., Jedd D. Wolchok, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Weber, M.D., Ph.D., Jason Tian, P
Michael J. Yellin, M.D., Geoffrey M. Nichol, M.B., Ch.B., Axel Hoos, M.D., Ph.D., and Walter J. Urba, M

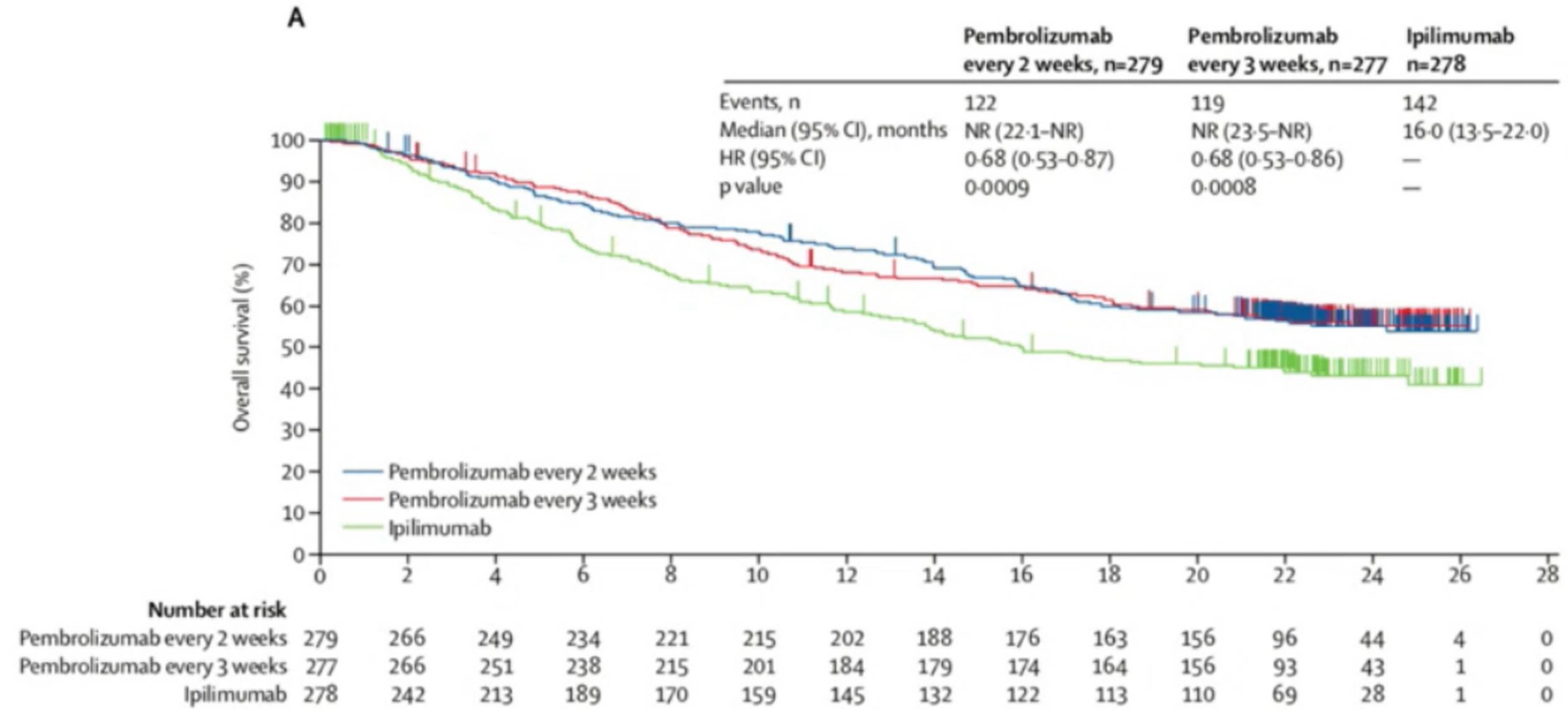


Checkmate 066



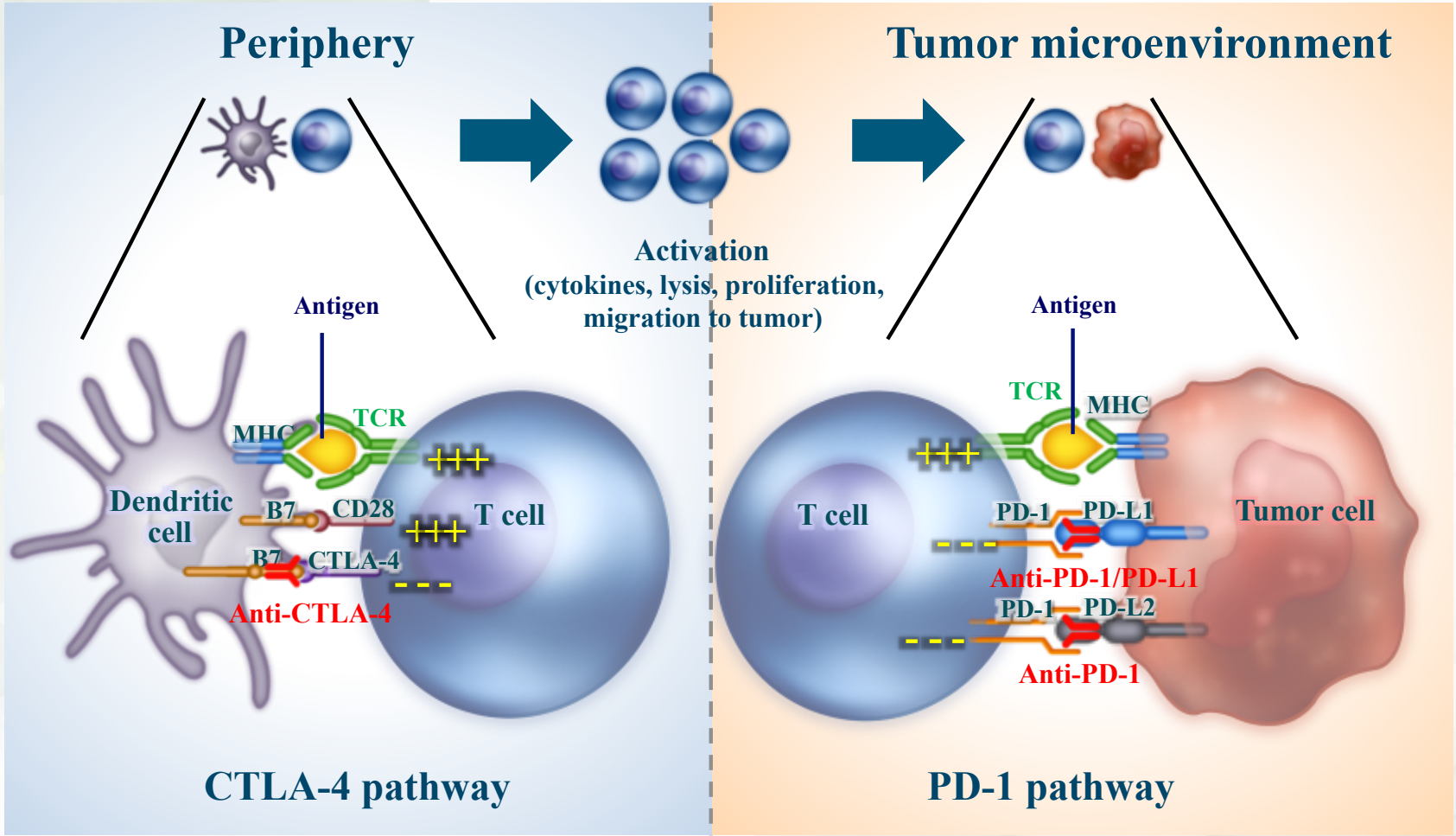
Final OS with Pembrolizumab: KN006 Keynote 006

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile



Robert C et al . Lancet 2017. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X

Rationale for Checkpoint Inhibitor Combination Therapy

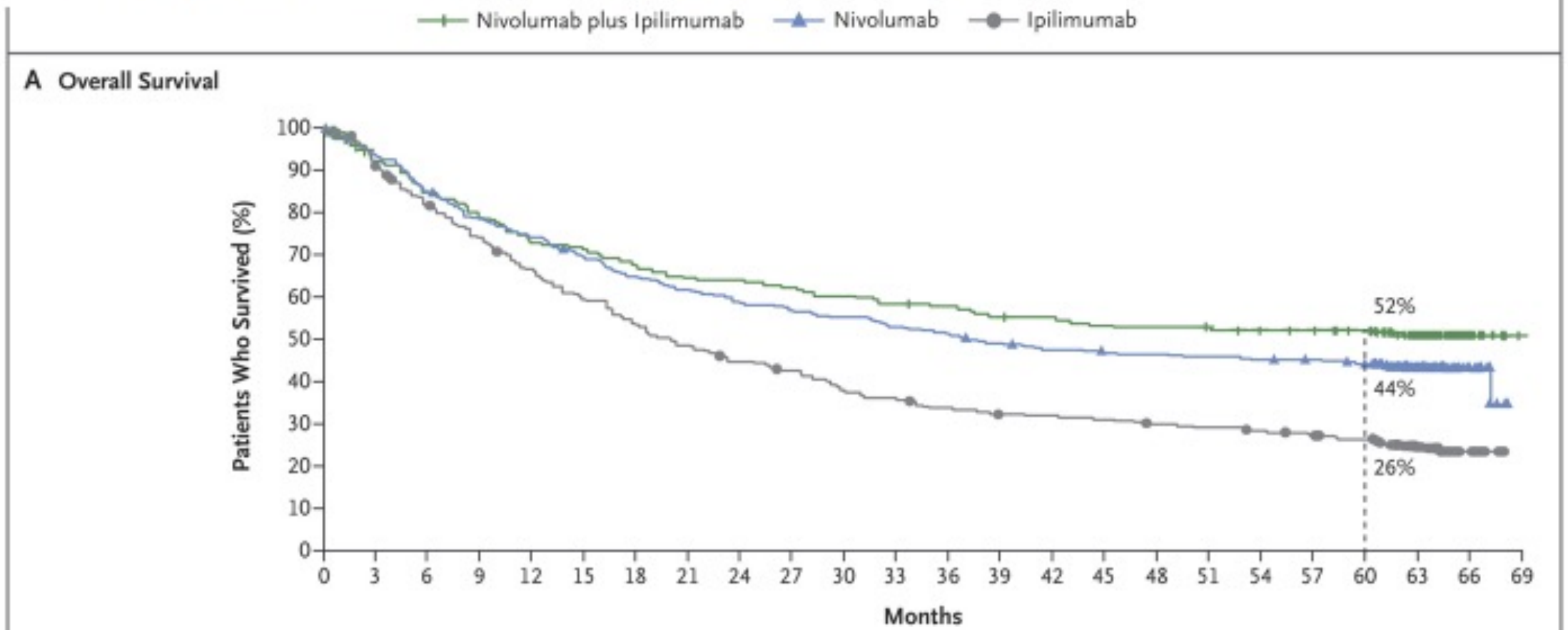


CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; MHC = major histocompatibility complex; PD-1 = programmed death 1; PD-L1/2 = programmed death ligand 1/2; TCR = T-cell receptor

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264. 2. Carlino MS, Long GV. *Clin Can Res*. 2016;22:3993-3998.

Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma

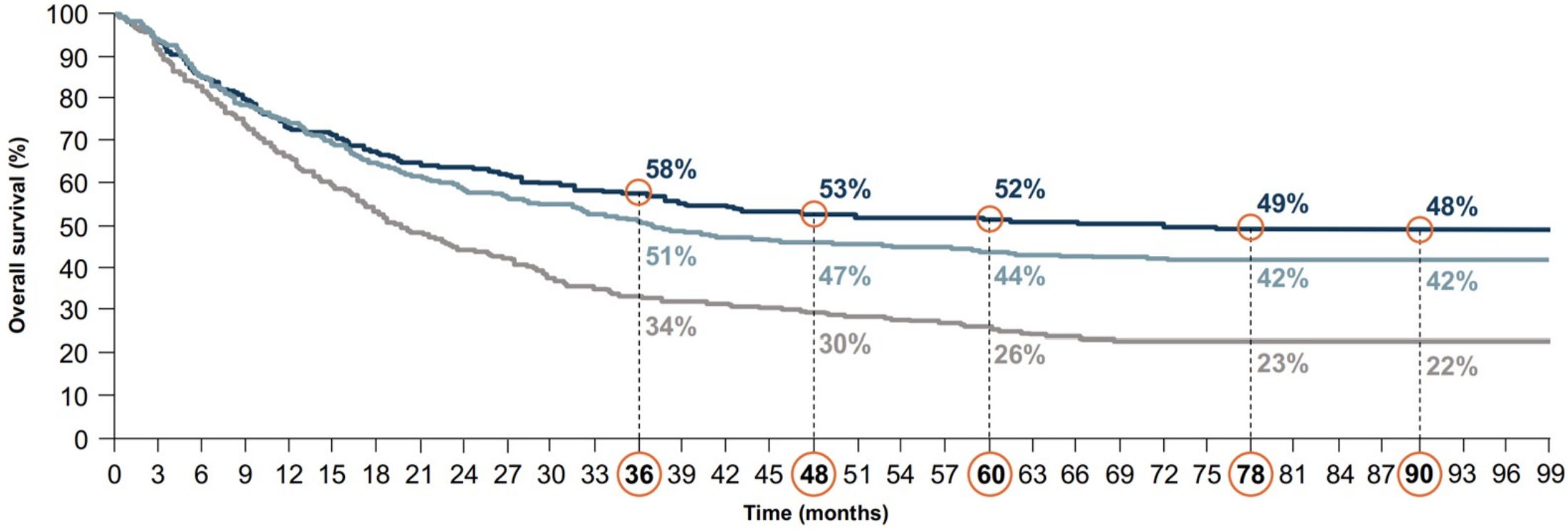
CHECKMATE 067



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	157	155	150	92	14	0
Nivolumab	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	135	130	78	14	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	73	36	12	0

Checkmate 067 – Sobrevida global a 7,5 años en melanoma metastásico



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	144	143	141	138	129	58	7	0
Nivolumab	316	292	265	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	123	121	120	118	107	54	4	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	63	63	63	62	57	24	5	0

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ITT=intent to treat; mo=month; NR=not reached; OS=overall survival.

ASCO 2022

Caso Clínico

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

2020 Hombre de 40 años, deportista

Antecedente a los 33 años

DG: Melanoma extensión superficial pierna izda pT2aN1aMo→ IIIA

2013 Se indica Disección linfática inguinal izda.

→ Paciente decide no realizar disección ganglionar y queda en seguimiento estricto.

7 años después, junio 2020 → MC: dolor leve intermitente y aumento volumen inguinal izdo

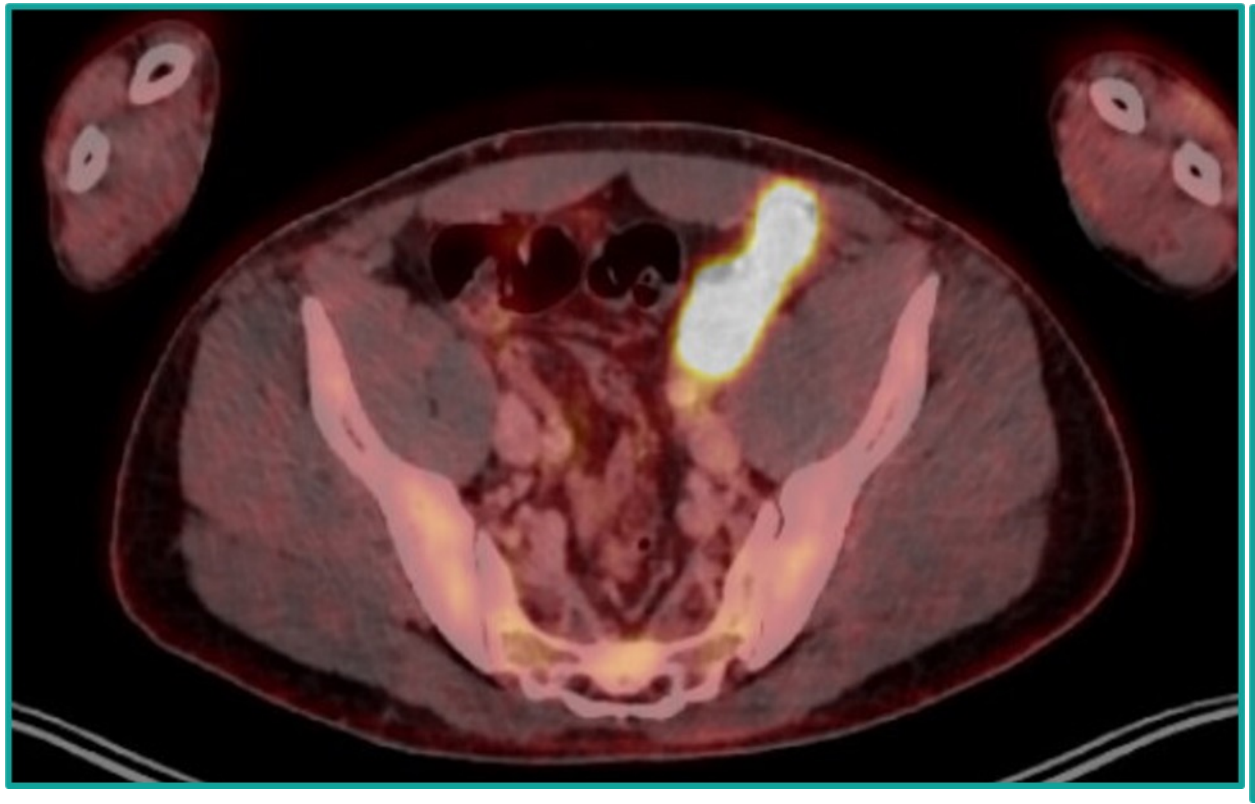
- Ex físico: impresiona masa palpable en fosa iliaca izda.

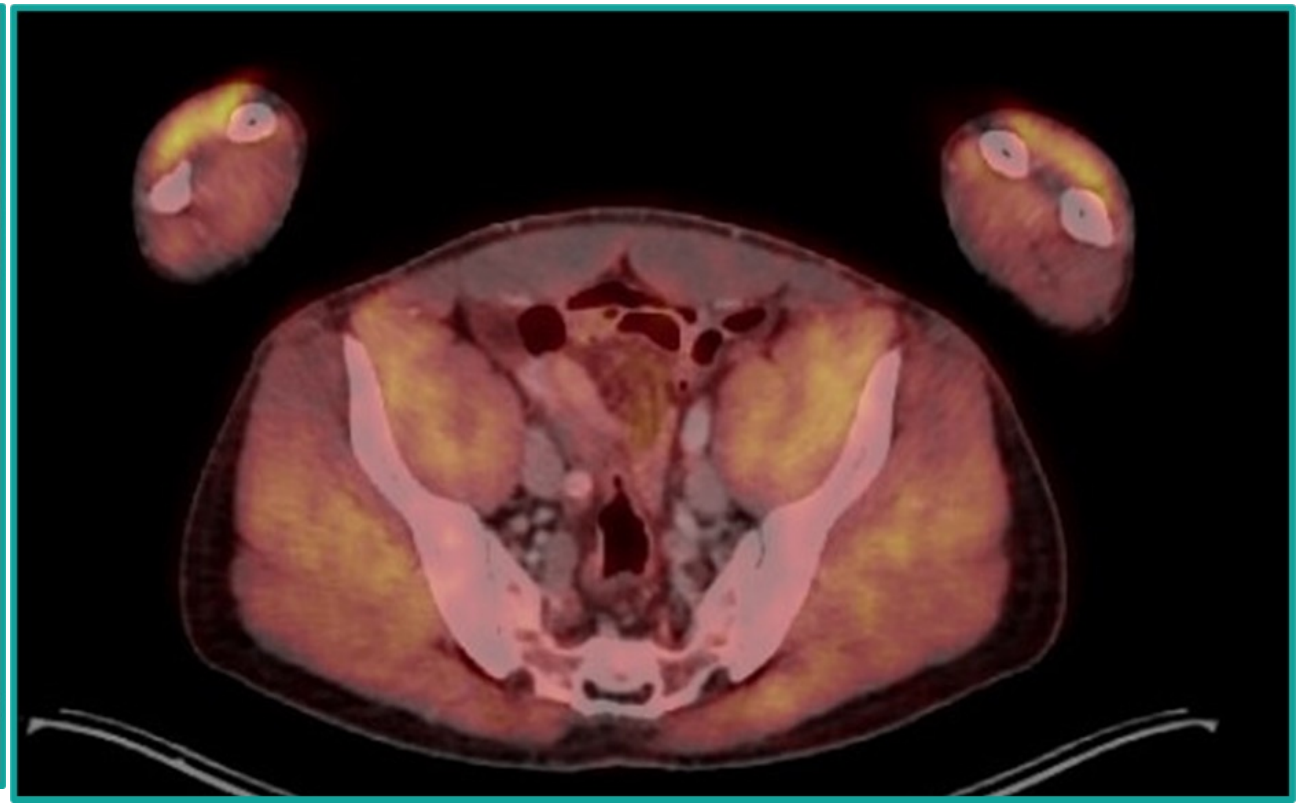
PET
RM cerebro (-)
Biopsia masa iliaca 07/2020: metástasis de melanoma
Mutación BRAF (-)
LDH rango normal

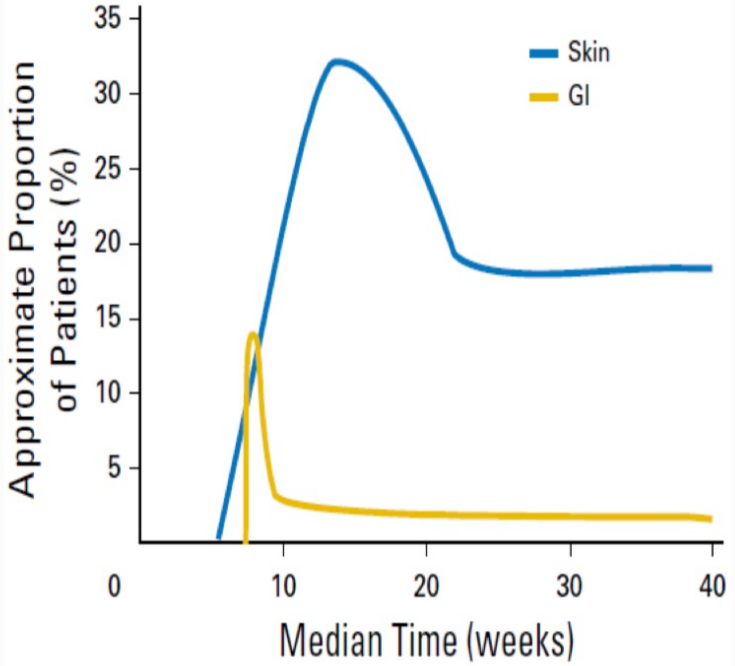
DG: Recidiva melanoma regional y a distancia
PS 1

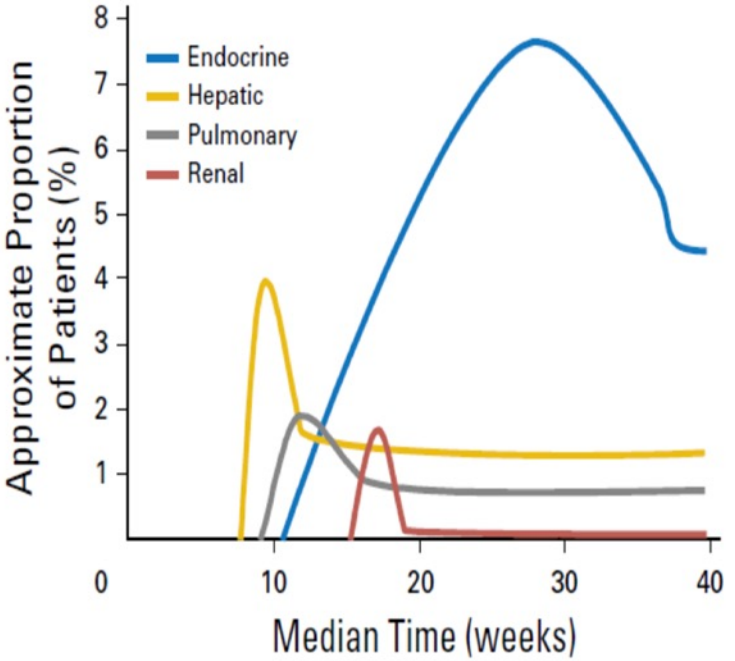
Comité: Terapia sistémica intención paliativa e ingreso a unidad de Cuidados Paliativos

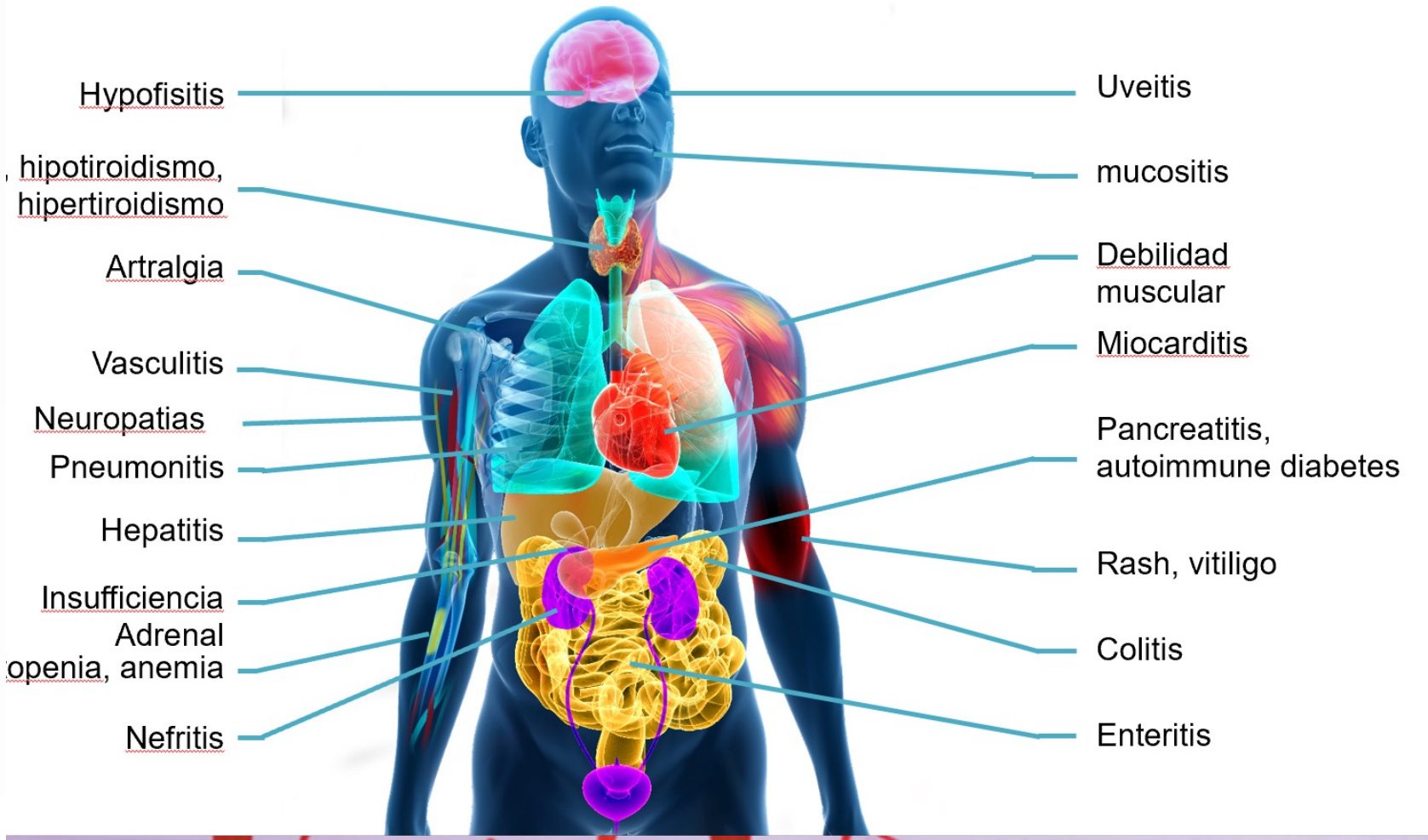
Nivolumab 1mg/Kg + ipilimumab 3mg/ k (cada 21 días)
ciclo 1 → tiroiditis asintomática (T4L 7 – TSH suprimida)
ciclo 2 → Rash maculopapular G1 – Mialgias G1
ciclo 3 → Hospitalización
DM1 (Gl > 500)
Hepatitis (Elevación de GOT y GPT - G3)
Hipofisitis (cefalea - RM alterada - eje hormonal sin alteraciones)
Miocarditis subclínica (sin disfunción del VI)











icted here do not comprise an exhaustive list. Adapted from Postow MA, et al. *N Engl J Med* 2018;378:158–168. IMAR, immune-

© 2014 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

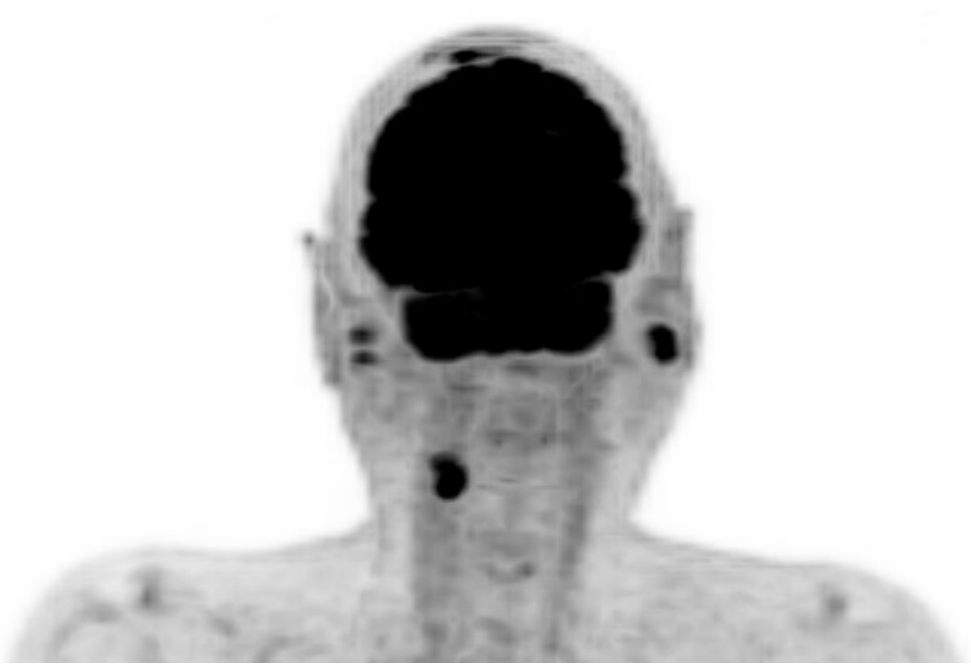
Research

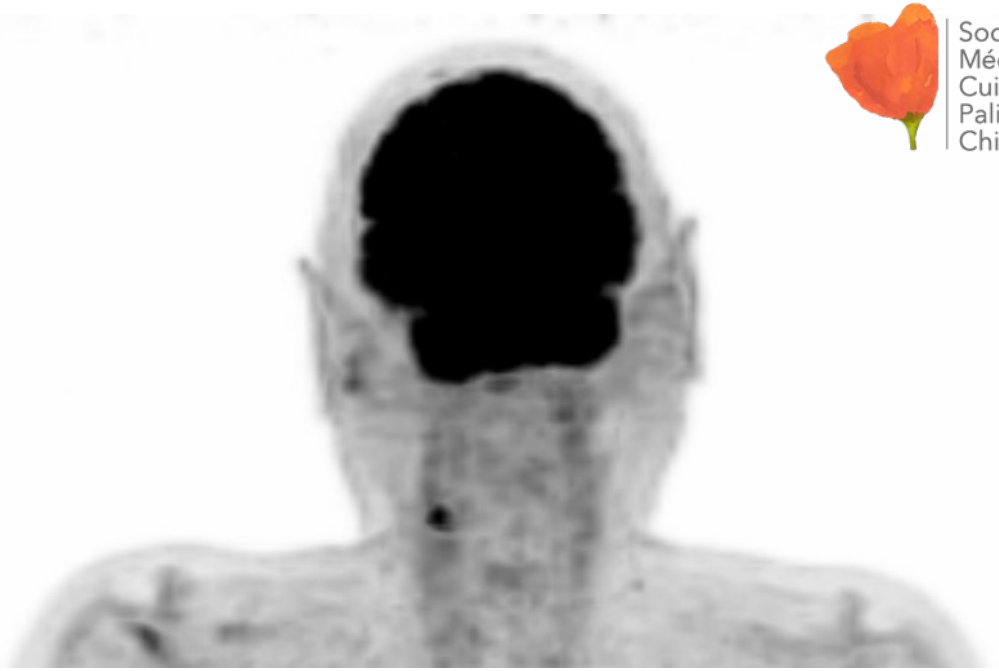
JAMA Oncology | Original Investigation

Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials A Systematic Review and Meta-analysis

Yucai Wang, MD, PhD; Shouhao Zhou, PhD; Fang Yang, MD, PhD; Xinyue Qi, MS; Xin Wang, MD; Xiaoxiang Guan, MD, PhD; Chan Shen, PhD; Narjust Duma, MD; Jesus Vera Aguilera, MC; Ashish Chintakuntlawar, MD; Katharine A. Price, MD; Julian R. Molina, MD, PhD; Lance C. Pagliaro, MD; Thorvardur R. Halfdanarson, MD; Axel Grothey, MD; Svetomir N. Markovic, MD, PhD; Grzegorz S. Nowakowski, MD; Stephen M. Ansell, MD, PhD; Michael L. Wang, MD

- Revisión Sistemática y Metanálisis, incluye 125 estudios clínicos - 20.128 pacientes:
  - **66% al menos 1 EA cualquier grado**: fatiga 18%, prurito 11% y diarrea 10%
  - **14% al menos 1 EA ≥ grado 3**















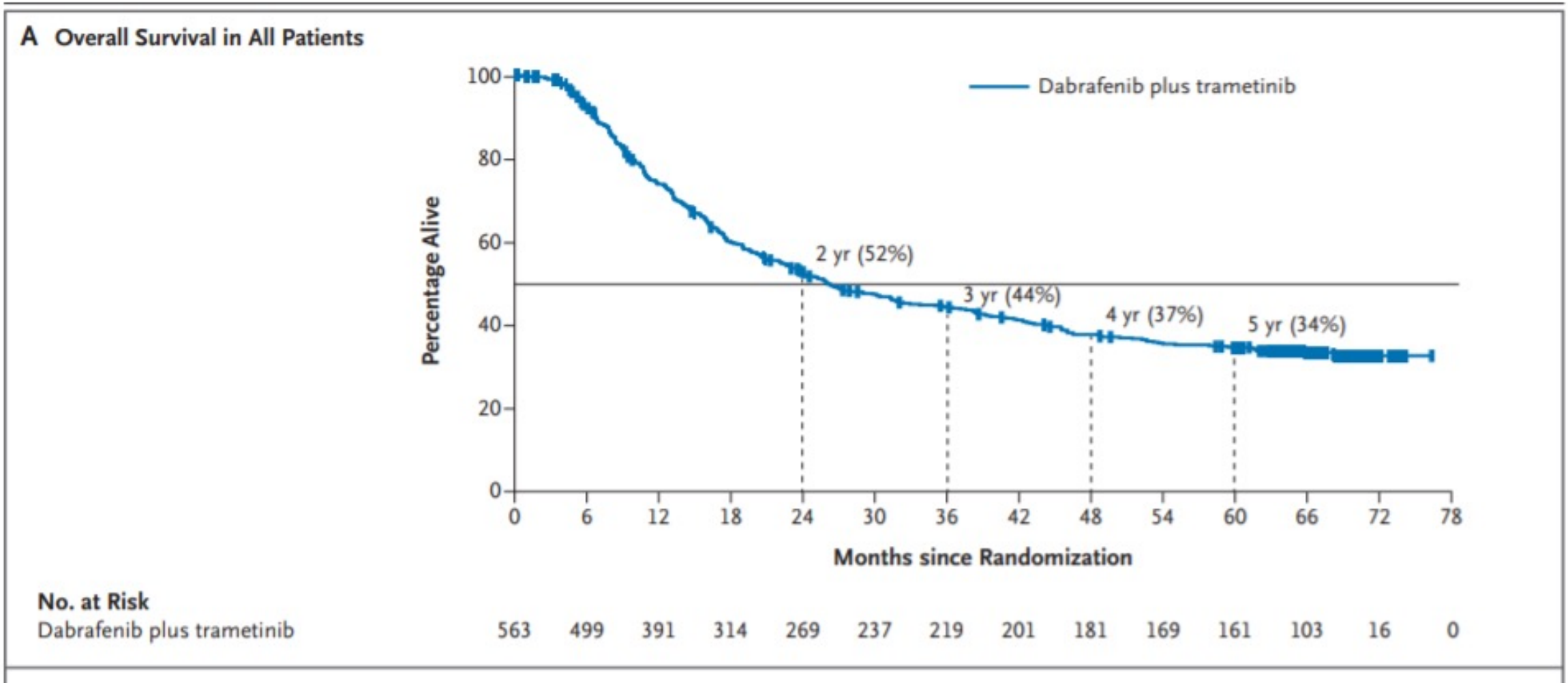


- **Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation[g,h,i,j]**
  - ◊ **Dabrafenib/trametinib (category 1)**
  - ◊ **Vemurafenib/cobimetinib (category 1)**
  - ◊ **Encorafenib/binimetinib (category 1)**

AL ESTAR PRESENTE MANTIENE ACTIVA ESTA VIA DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Figure 1 The MAPK signaling cascade.
Note: Adapted with permission of Khan et al, from Future of radiation therapy for malignant melanoma in an era of newer, more effective biological agents. Khan MK Khan N, Almasan A, Macklis R. *OncoTargets and Therapy*. 2011;4:137–148. Permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. Copyright © 2011 Khan et a publisher and licensee Dove Medical Press Ltd.[69]
Abbreviation: GTP, guanosine triphosphatase.

Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma



N Engl J Med 2019;381:626-36.

Printed by Mary Ann Stevens on 9/5/2023 9:52:32 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2023 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC OR UNRESECTABLE DISEASE[a,b,c]

FIRST-LINE THERAPY[d]

Metastatic or unresectable disease →

- Preferred regimens
  - Combination checkpoint blockade (preferred)
    - Nivolumab/ipilimumab (category 1)[e,f,g,h]
    - Nivolumab and relatlimab-rmbw (category 1)[e]
  - Anti-PD-1 monotherapy[e,f,i]
    - Pembrolizumab (category 1)
    - Nivolumab (category 1)
- Other recommended regimens
  - Combination targeted therapy if *BRAF* V600-activating mutation[j,k,l,m,n]
    - Dabrafenib/trametinib (category 1)
    - Vemurafenib/cobimetinib (category 1)
    - Encorafenib/binimetinib (category 1)
  - Pembrolizumab/low-dose ipilimumab[o] (category 2B)

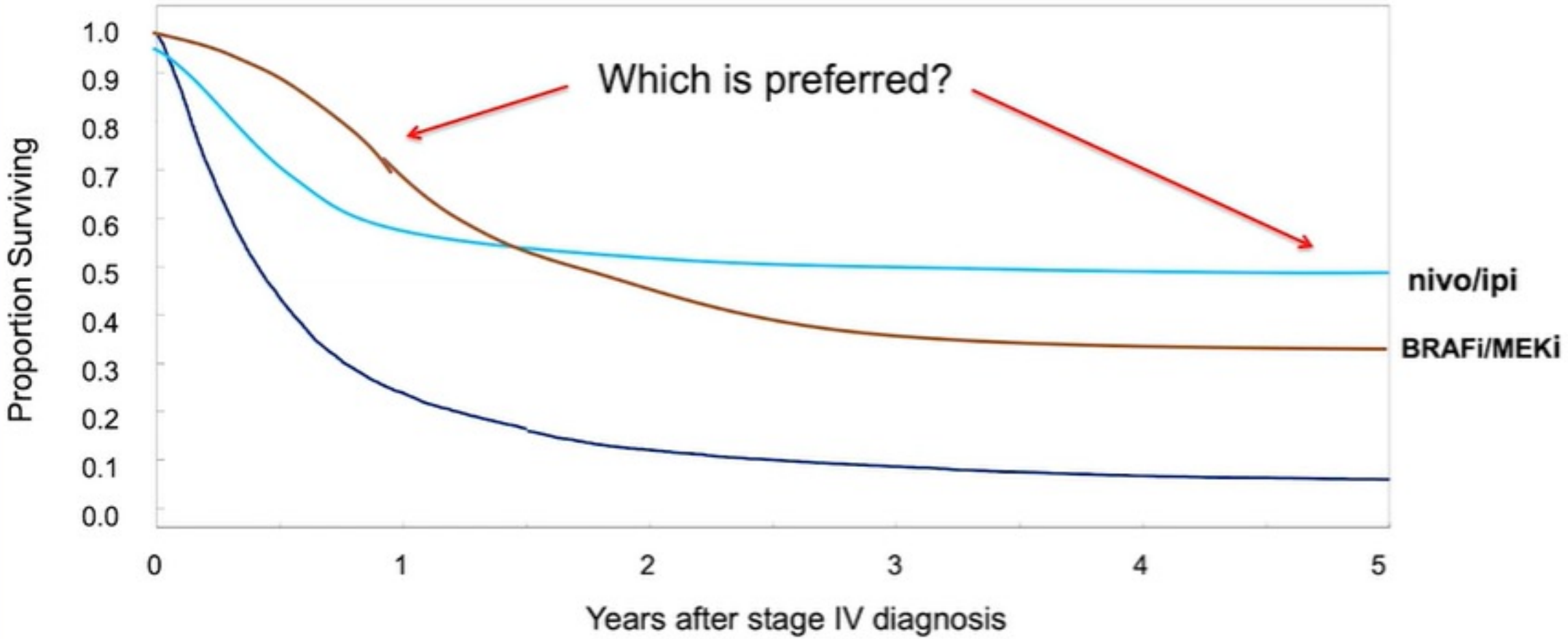
→ Disease progression, intolerance, and/or projected risk of progression with *BRAF*-targeted therapy →

SECOND-LINE OR SUBSEQUENT THERAPY[p]

- Systemic therapy
  - Preferred regimens
    - Anti-PD-1 monotherapy[e,f]
      - Pembrolizumab
      - Nivolumab
    - Nivolumab/ipilimumab[e,f,g]
    - Nivolumab and relatlimab-rmbw[q]
    - Pembrolizumab/low-dose ipilimumab for progession following anti-PD-1 therapy[e,f]
    - Combination targeted therapy with *BRAF* V600-activating mutation[k,l,m]
      - Dabrafenib/trametinib
      - Vemurafenib/cobimetinib
      - Encorafenib/binimetinib
  - Other recommended regimens
    - Ipilimumab[e]
    - High-dose IL-2[r]
  - Useful in certain circumstances
    - For activating mutations of *KIT*
      - KIT inhibitor therapy (eg, imatinib, dasatinib, nilotinib, ripretinib)
    - For *ROS1* fusions
      - Crizotinib, entrectinib
    - For *NTRK* fusions
      - Larotrectinib, entrectinib
    - For *BRAF* fusions and non-V600 mutations[s]
      - Trametinib
    - For *NRAS*-mutated tumors (for progression following immune checkpoint inhibitor therapy)
      - Binimetinib[t] (category 2B)
    - Combination therapy
      - Pembrolizumab/lenvatinib[u]
      - Ipilimumab[e]/intralesional T-VEC (category 2B)
    - Combination BRAF/MEK + PD(L)-1 checkpoint inhibitors (eg, dabrafenib/trametinib + pembrolizumab or vemurafenib/cobimetinib + atezolizumab)
    - Cytotoxic agents[v]
- Consider best supportive care for poor performance status (See NCCN Guidelines for Palliative Care)

American Society of Clinical Oncology Plenary Series, November 16, 2021

Treatment for BRAF Mutant Melanoma-2015



Dreamseq - Secombit

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile









Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN PREVENCIÓN Y CONTROL D ENFERMEDADES
DEPTO. MANEJO INTEGRAL DEL CÁNCER
Y OTROS TUMORES

MJGL/MPM/SSR/SBP/mza

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

Abril 2019

Comité Central de Drogas de Alto Costo

1. Financiar un esquema de tratamiento adecuado para la mayoría de los pacientes oncológicos, en situaciones clínicas para las que no hay una terapia asegurada por otros mecanismos actualmente existentes. Este listado contempla intervenciones no presentes en otros esquemas de financiamiento, como GES y Ley Ricarte Soto; considera, dentro de otros factores, para la priorización de fármacos, las recomendaciones de las guías de práctica clínica y protocolos MINSAL, de estar disponibles.



Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

- **Inmunoterapia con anticuerpos anti PD-1** para tratamiento adyuvante de melanoma resecado Etapa III a IV.
- **Inmunoterapia con anticuerpos anti PD-1** en primera línea de tratamiento paliativo de melanoma, en pacientes que no hubiesen antes recibido tratamiento anti PD-1.

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

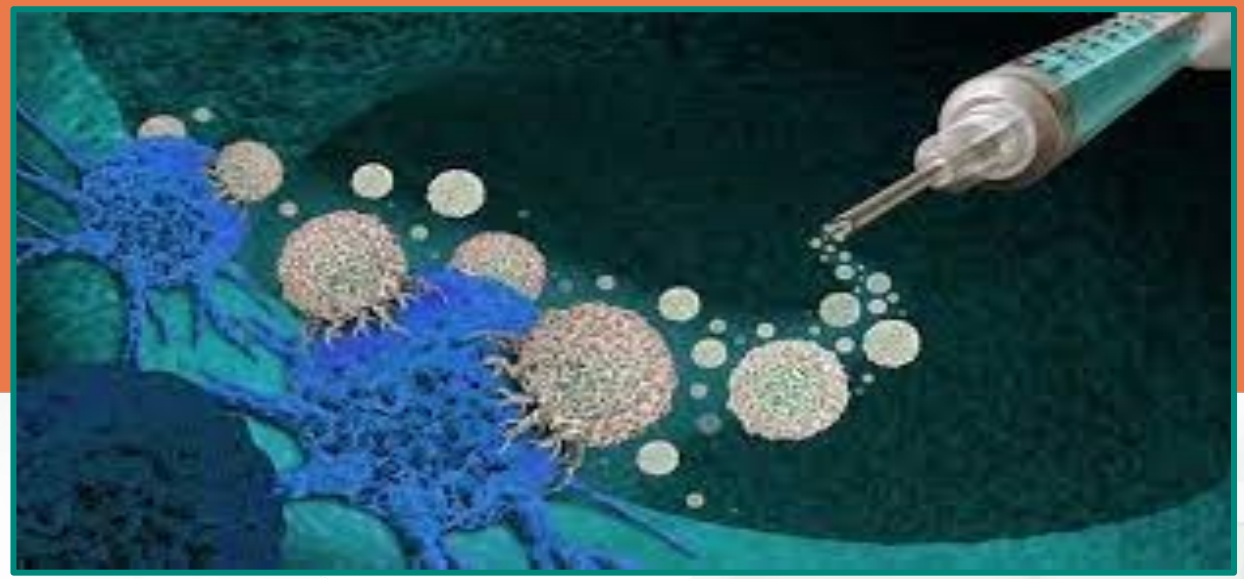
Anexo 2: Documentos mínimos a adjuntar en solicitud inicial de DAC

Biopsia	Informe de biopsia; en casos excepcionales se puede prescindir de este ítem: Hepatocarcinoma con imágenes sugerentes y AFP elevada, Cáncer prostático de muy larga evolución en el que no está disponible informe de biopsia.
Biomarcador (es)	Informe (s) de Biomarcador (es). En el caso de informes provenientes de estudios clínicos deben enviarse con el paciente debidamente individualizado (no se aceptarán informes anónimos).
TAC pre tratamiento	De no más de 3 meses de antigüedad. Informe (s), comparativos para pacientes metastásicos.
Otras imágenes o exámenes (según casos particulares, ver anexo siguiente)	Ej. Resonancia de abdomen o de hígado en MT hepáticas potencialmente resecables, cintigrama óseo en cáncer de mama, captación de iodo en cáncer tiroideo diferenciado, PET CT en cáncer pulmonar, antígeno prostático en cáncer de próstata, etc.
Comité oncológico	Informe de comité. En el caso de pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables no basta enviar la discusión de comité oncológico, sino además el informe de cirujano hepatobiliar con procedimiento a realizar.

Gobierno de Chile
MINISTERIO DE SALUD
DIVISIÓN JURÍDICA
ETS/JHR/DVS/MRN/JHG/SAS

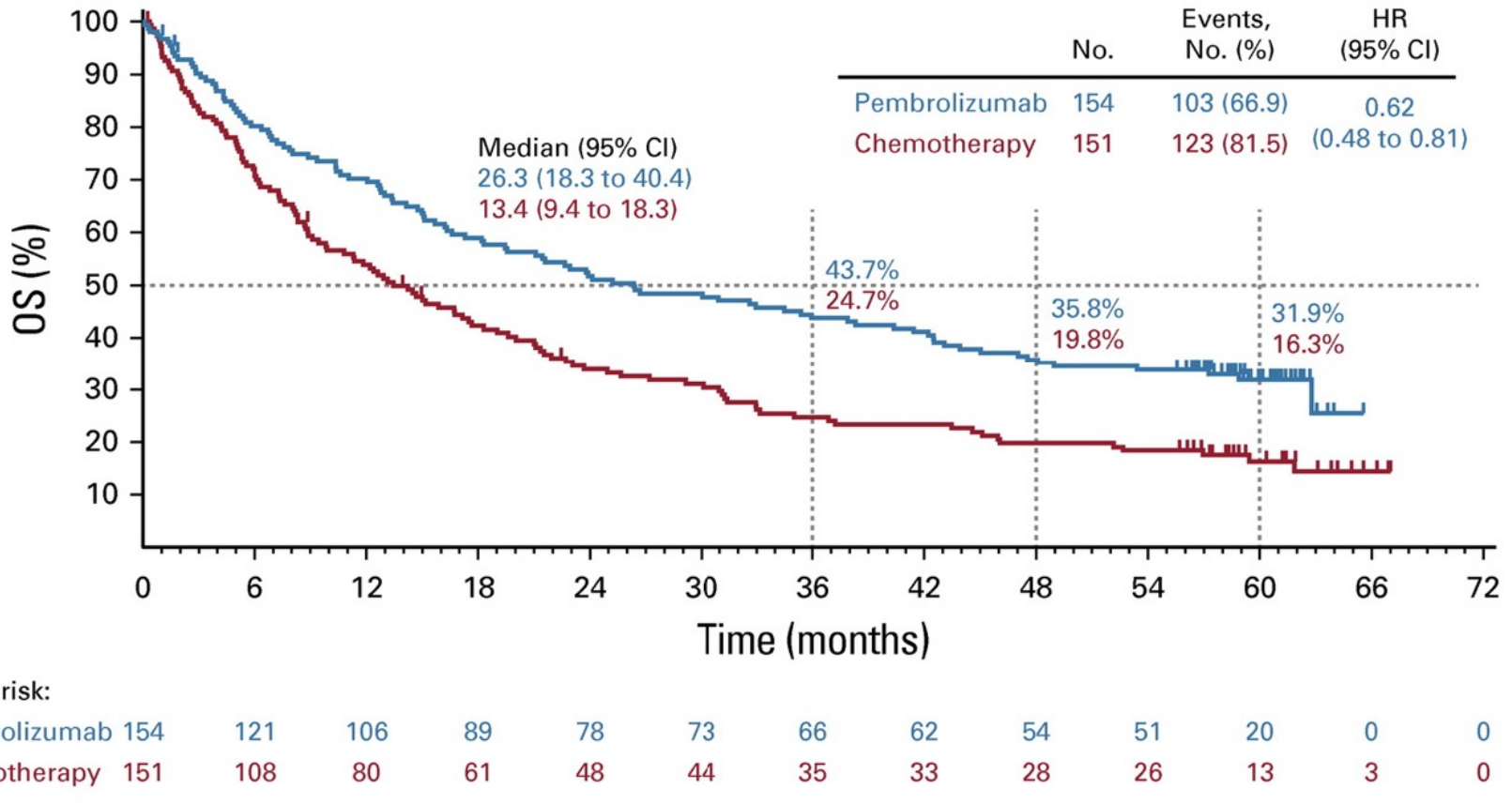
Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile

Inmunoterapia y sobrevida en cáncer avanzado



Cáncer pulmonar





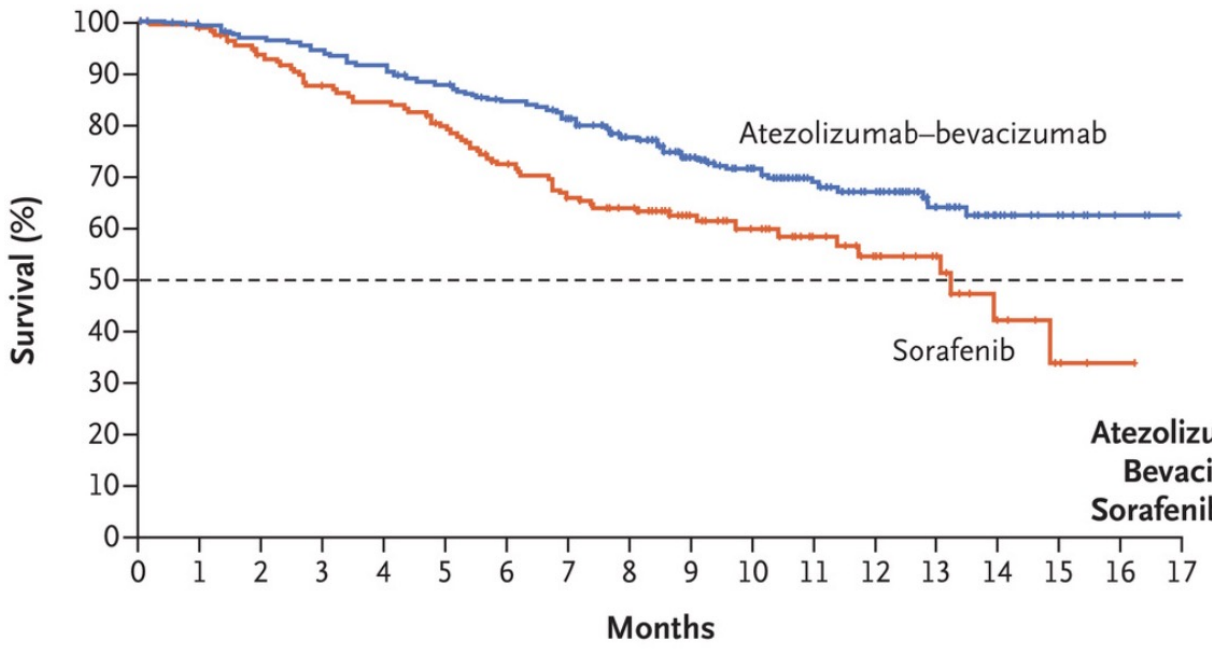
Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ‡ 50%

Journal of Clinical Oncology 39, no. 21 (July 20, 2021) 2339-2349.

Hepatocarcinoma



A Overall Survival



No. at Risk																		
Atezolizumab–bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

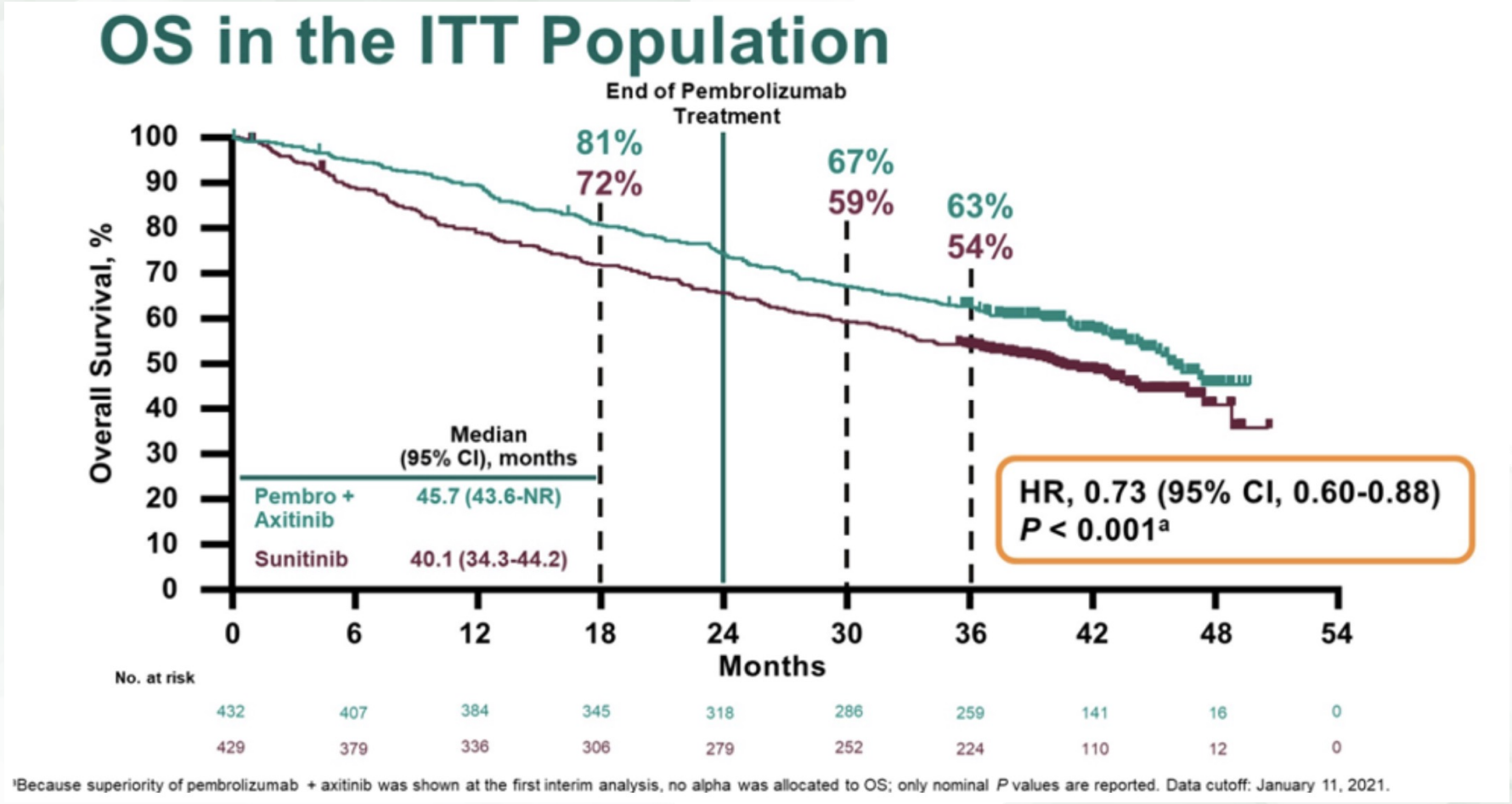
	No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Overall Survival (95% CI)	Overall Survival at 6 Mo
		mo	%
Atezolizumab–Bevacizumab	96/336 (28.6)	NE	84.8
Sorafenib	65/165 (39.4)	13.2 (10.4–NE)	72.2

Stratified hazard ratio for death, 0.58 (95% CI, 0.42–0.79)
P<0.001

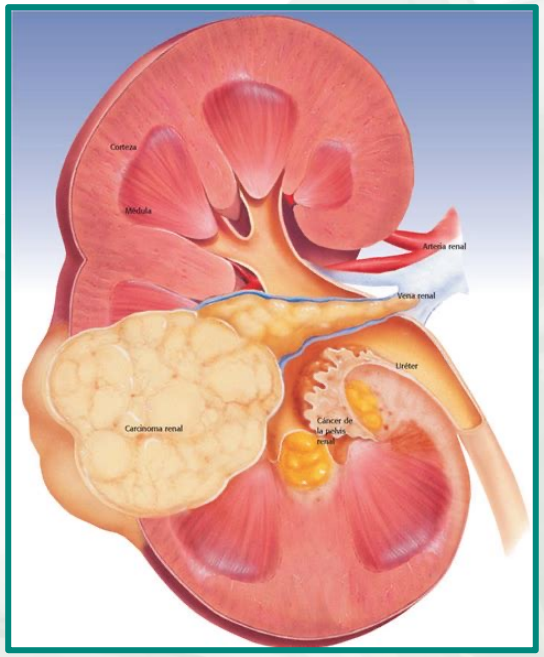
N Engl J Med 2020; 382:1894-1905

Cáncer Renal

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile



[a]Because superiority of pembrolizumab + axitinib was shown at the first interim analysis, no alpha was allocated to OS; only nominal *P* values are reported. Data cutoff: January 11, 2021.

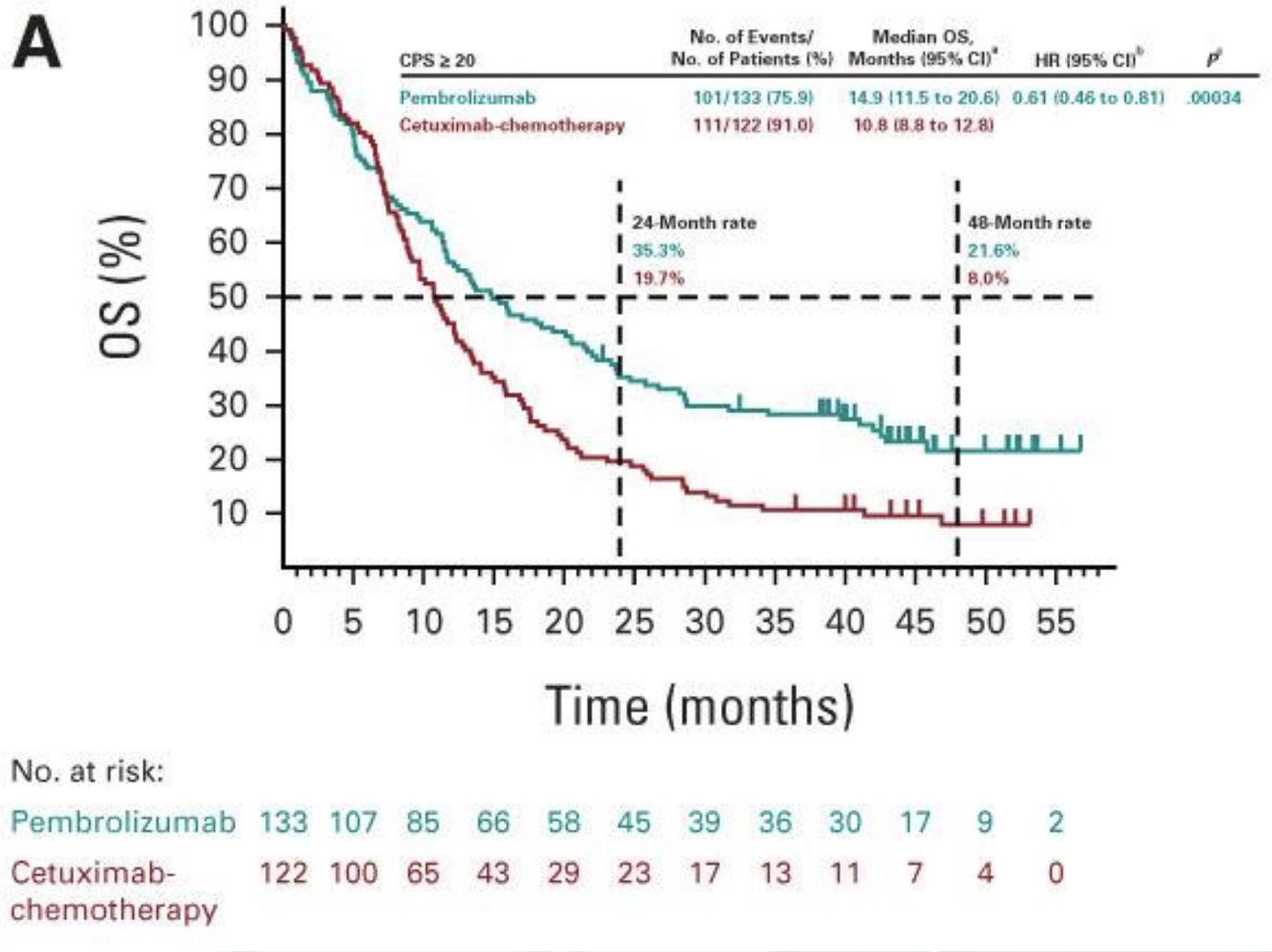


N Engl J Med 2019; 380:1116-1127.

Cáncer de Cabeza y Cuello

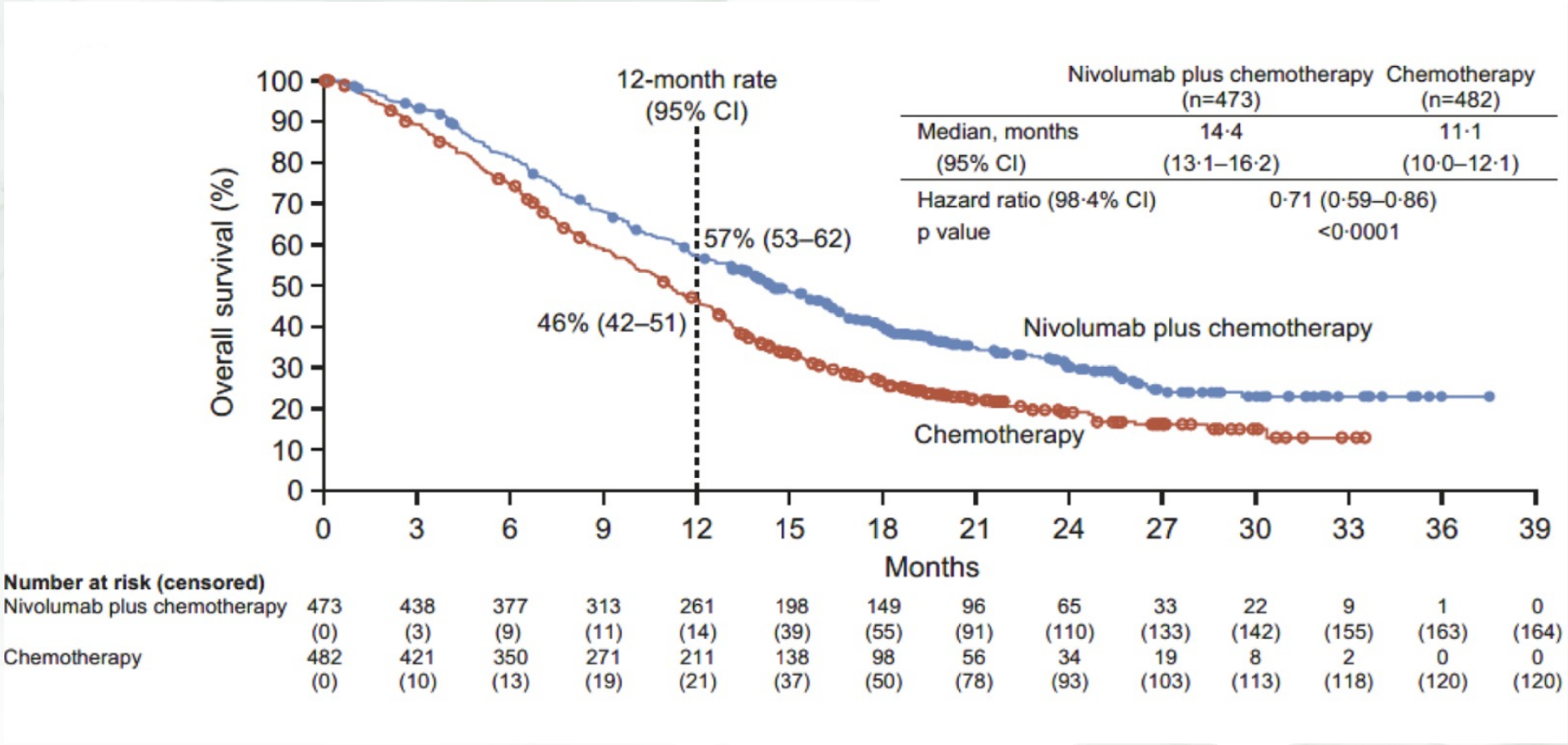
Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile





J Clin Oncol 2023 Feb 1;41(4):790-802.

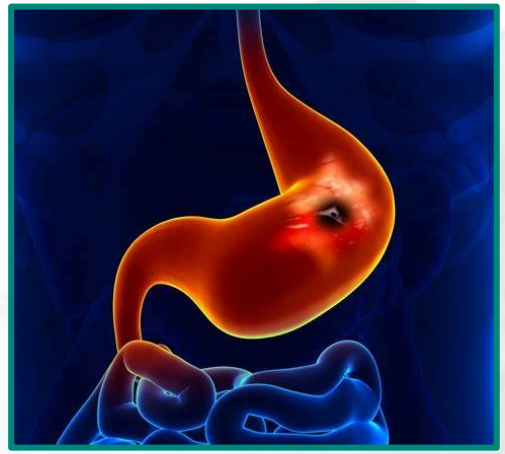
Cáncer Gástrico



	Nivolumab plus chemotherapy (n=473)	Chemotherapy (n=482)
Median, months (95% CI)	14·4 (13·1–16·2)	11·1 (10·0–12·1)
Hazard ratio (98·4% CI)	0·71 (0·59–0·86)	
p value	<0·0001	

Number at risk (censored)

Nivolumab plus chemotherapy	473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
	(0)	(3)	(9)	(11)	(14)	(39)	(55)	(91)	(110)	(133)	(142)	(155)	(163)	(164)
Chemotherapy	482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0	0
	(0)	(10)	(13)	(19)	(21)	(37)	(50)	(78)	(93)	(103)	(113)	(118)	(120)	(120)



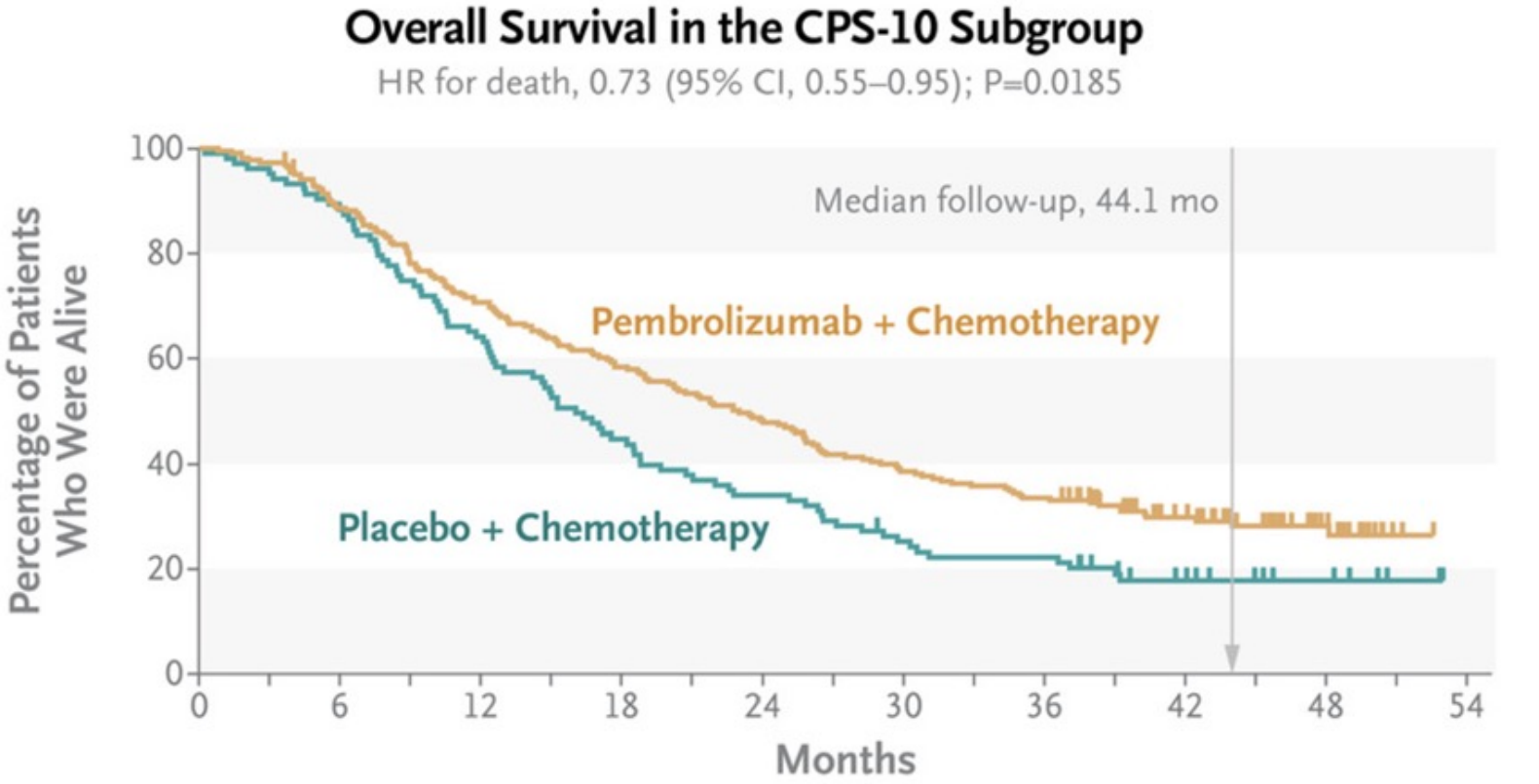
Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.

Cáncer de Mama

Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile



Keynote 355



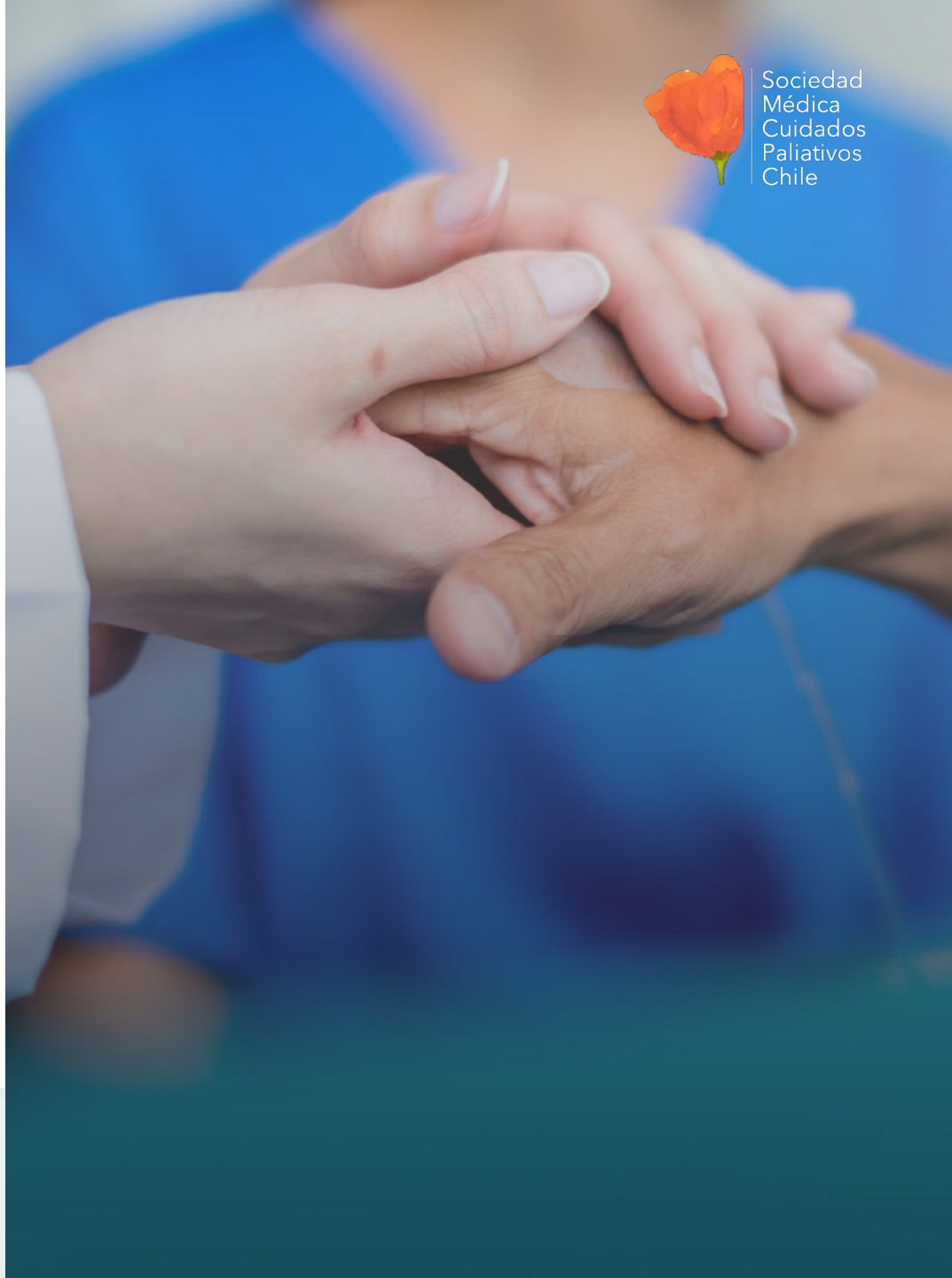
July 21, 2022 N Engl J Med 2022; 387:217-226

Conclusiones

- La inmunoterapia y los inhibidores BRAF/ MEK en el melanoma metastásico han marcado un quiebre en la historia del melanoma, prolongando significativamente la OS algo que antes del año 2000 era impensado... ¿se curan los pacientes?

- Acceso a inmunoterapia en sistema público de salud en Chile desde 2019 vía DAC.

- Reacciones adversas inmunomediadas, un nuevo desafío.



Sociedad Médica Cuidados Paliativos Chile



CONGRESO PRESENCIAL

La Universalidad de los Cuidados Paliativos:

una realidad y un desafío