



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

13 y 14 DE ABRIL 2018
GRANADA

Organizado por:



TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN EL MELANOMA METASTÁSICO

FRANCISCO JOSÉ VALDIVIA GARCÍA

MIR-4 ONCOLOGÍA MÉDICA HU VIRGEN MACARENA
(SEVILLA)

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



PANORAMA ACTUAL: MELANOMA

- En los últimos años hemos asistido a un incremento en la incidencia sin que esto se traduzca en un aumento de la mortalidad.
- Incidencia en España: 6,87 casos/100.000 habitantes/año.
- Mediana de SG sin tratamiento en estadios metastásicos.: 6-9m
- Importantes diferencias geográficas.



1. Globoscan 2015.
2. Siegel R et al. CA Cancer J Clin. 2015; 65:5-29
3. Saenz S et al. Actas Demosifiliogr. 2013; 96:411-18

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



OPCIONES TERAPÉUTICAS

- **Cirugía de las metástasis.**

- **Inmunoterapia.**

Anti PD-1: PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB

Anti CTLA-4: IPILIMUMAB

Terapia combinada: NIVOLUMAB + IPILIMUMAB

T-VEC

- **Terapia dirigida.**

Inhibición vía MAPK (BRAF mutados): BRAFi + MEKi

VEMURAFENIB + COBIMETINIB

DABRAFENIB + TRAMETINIB

Inhibidores de KIT (melanomas acrales y de mucosas) : IMATINIB

- **Radioterapia/Radiocirugía.**

- **Quimioterapia.**

MELANOMA WARRIOR
Support. Advocate. Cure.



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



EVALUACIÓN INICIAL

- Anamnesis y exploración física
- **Confirmación histológica** de melanoma metastásico.
- Realización de estudio completo de **extensión**
 - TC con contraste de tórax, abdomen y pelvis.
 - RMN cerebral.
- Analítica general que incluya **LDH**.
- Determinación de la presencia/ausencia de **mutación BRAF**.
- En pacientes con melanoma acral/mucosas BRAF WT: determinación de la presencia/ausencia de mutación en KIT.

DECISIÓN TERAPÉUTICA

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



TRATAMIENTO RADICAL

- Considerar cirugía en pacientes con número limitado de metástasis → retrasa la necesidad de tto sistémico.
- Enfermedad residual tras buena respuesta a tratamiento sistémico.

METÁSTASIS CEREBRALES

- Cuidadosa selección de pacientes.
- Cirugía: < 3 lesiones, no enf extracraneal.
- Radiocirugía: centros especializados



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

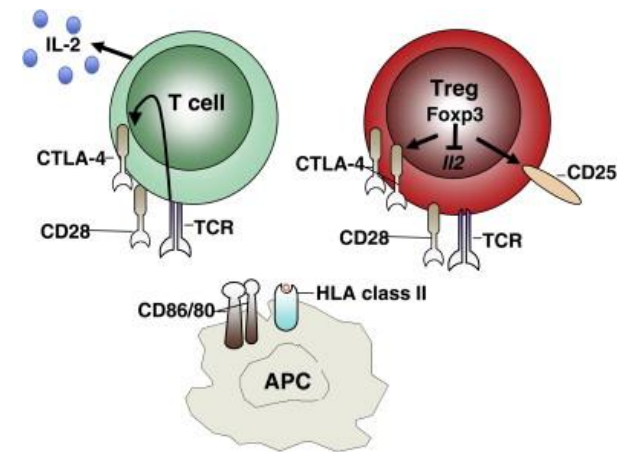


INMUNOTERAPIA

- Melanoma: **tumor inmunogénico.**
 - Fenómenos de regresión espontánea.
 - Asociación con procesos autoinmunes (vitíligo).
 - Estudios de microambiente tumoral.
- Respuestas característicamente **lentas.**
- Pueden producir fenómenos de **pseudoprogresión.**
- **2 mecanismos** de inhibición en dos puntos de la presentación antigénica:

PD-1 / PD-L1

CTLA-4



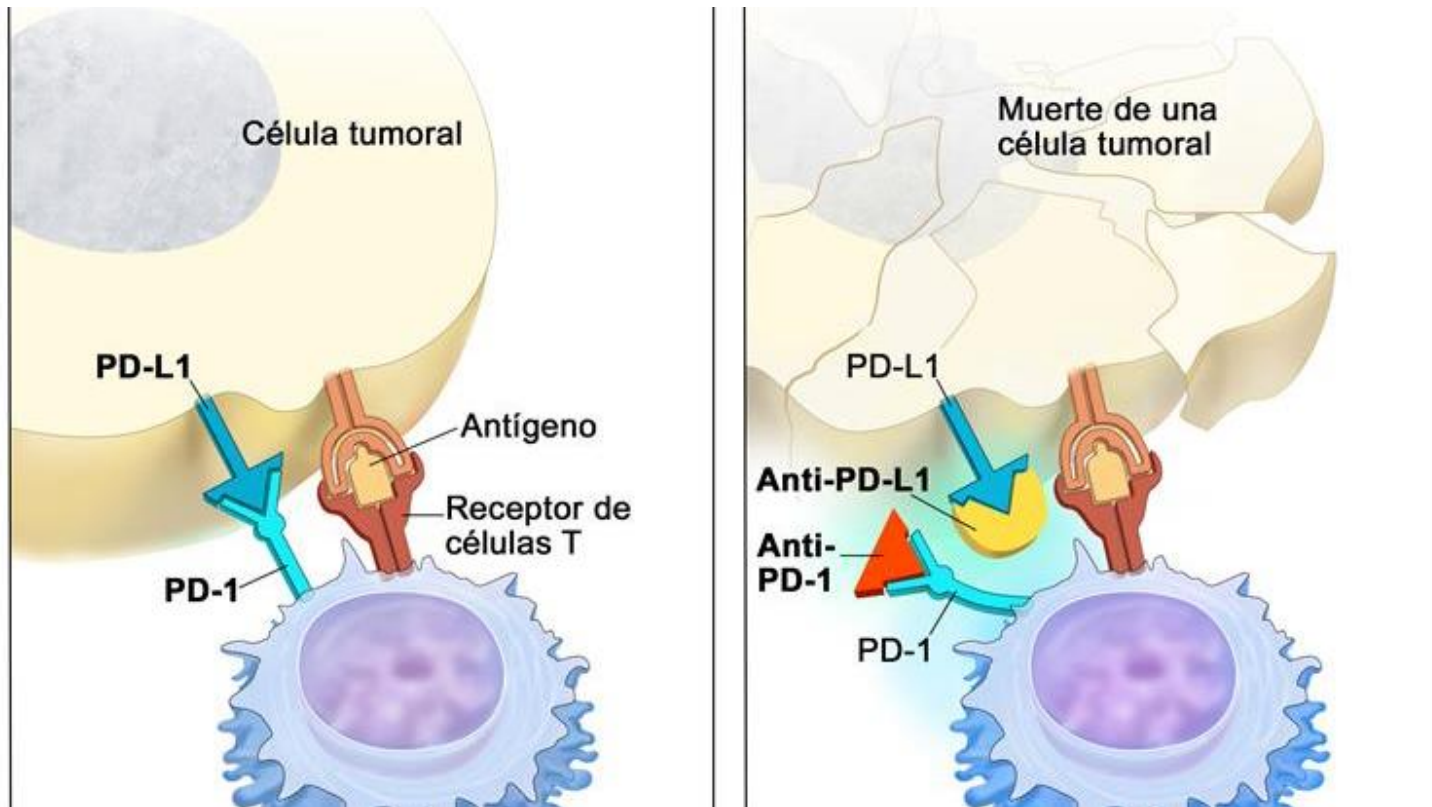
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Anti-PD-1



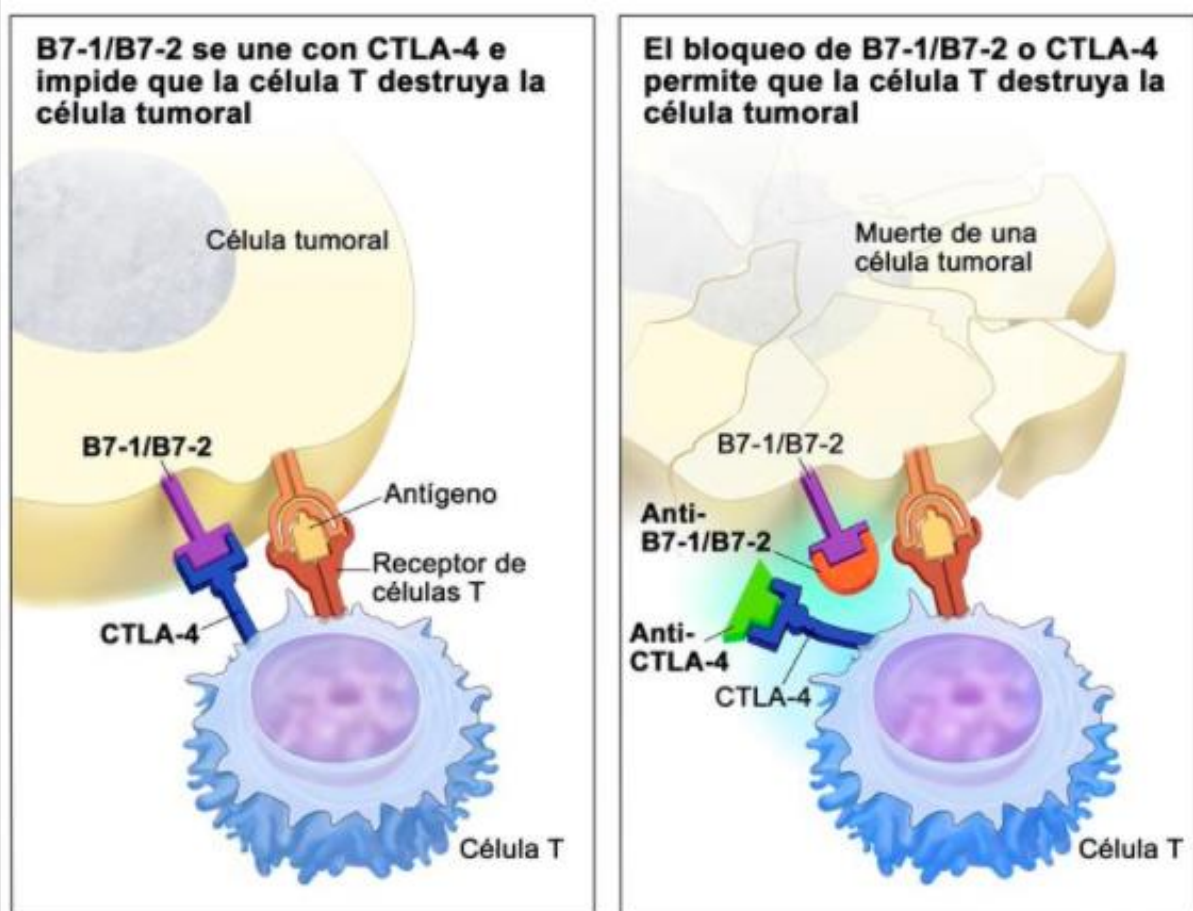
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Anti-CTLA-4



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

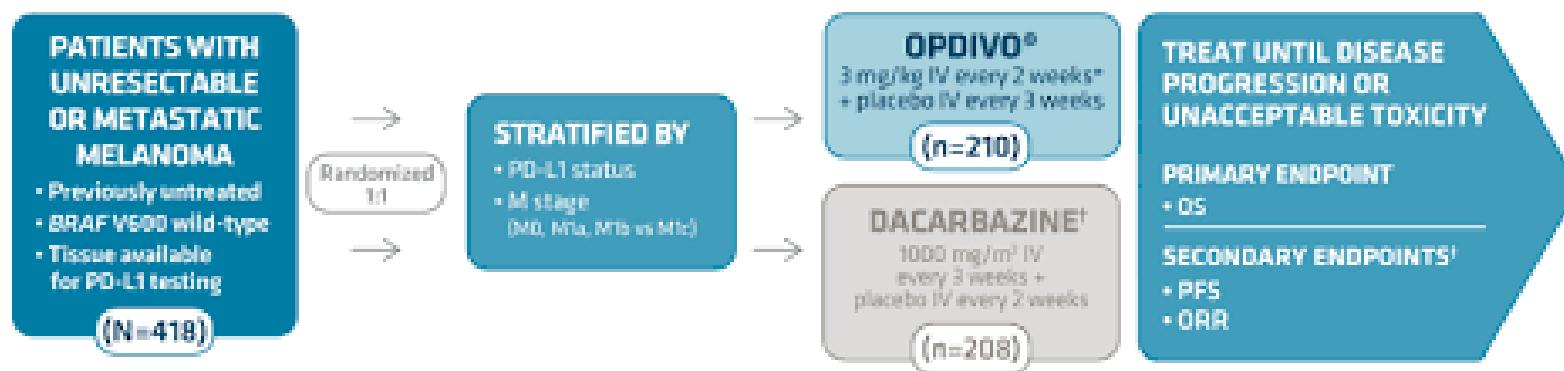


INMUNOTERAPIA: Nivolumab

CHECKMATE 066

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation



Robert C et al. N Eng J Med. 2015; 372:320-330

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

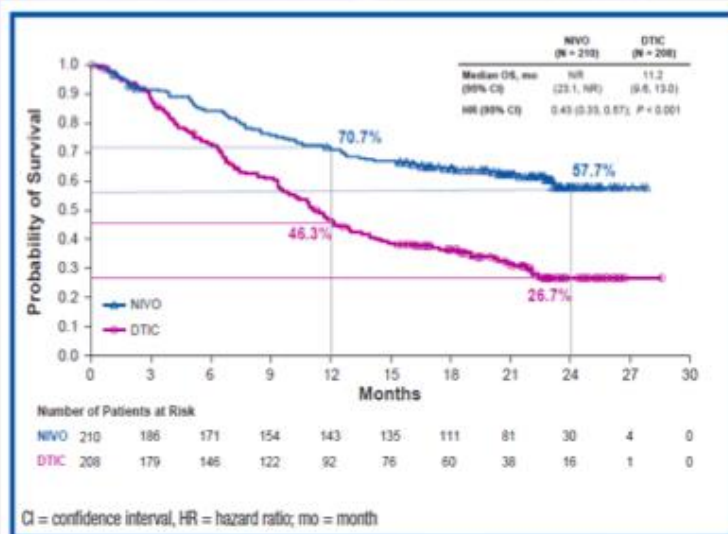
Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Nivolumab

CA 209-066

Nivolumab incrementa la SG en pacientes con MM



SG a 2 años:

Nivolumab:
57,7%

DTIC:
26,7%

El Comité de Monitorización de Datos por la evidencia de beneficio en la supervivencia en el brazo de nivolumab permitió que aquellos pacientes que progresaron en el brazo de DTIC pudieran recibir tratamiento con Nivolumab[®].

1. Atkinson V, Ascierto PA, Long GV, et al. Two-Year Survival and Safety Update in Patients With Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab or Docetaxine in CheckMate 066. Presented at Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress, November 18–21, 2015; San Francisco, California, USA

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

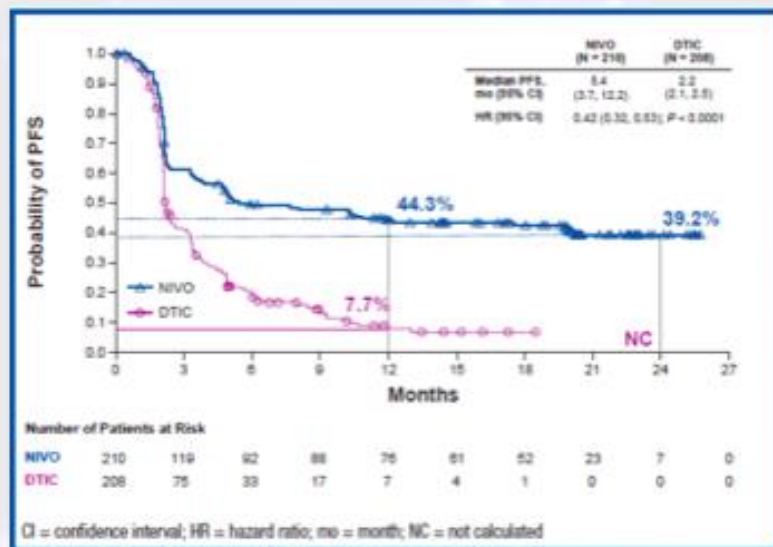
Organizado por:



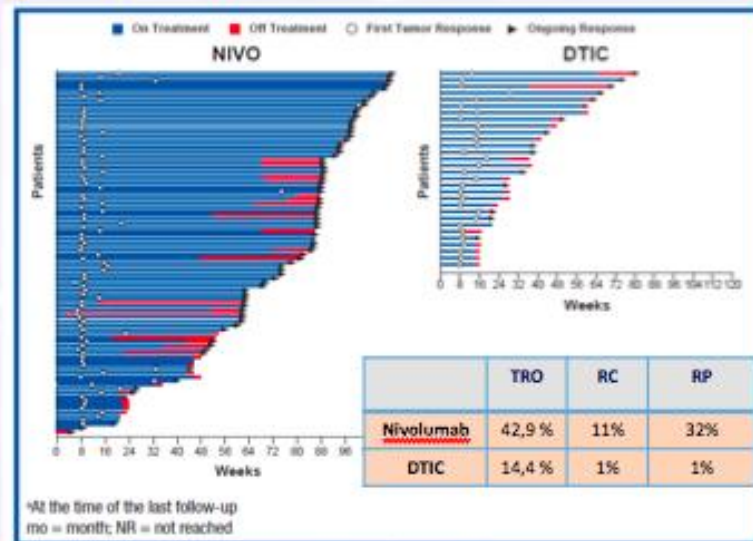
INMUNOTERAPIA: Nivolumab

Objetivos secundarios

Supervivencia libre de progresión



Respuesta al tratamiento



El 81 % de los pacientes tratados con Nivo siguen en respuesta

Atkinson V, Ascierto PA, Long GV, et al. Two-Year Survival and Safety Update in Patients With Treatment-Naive Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab or Dacarbazine in CheckMate 066. Presented at Society for Melanoma Research (SMR) 2015 International Congress, November 18–21, 2015, San Francisco, California, USA

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Nivolumab

CA 209-000

Eventos Adversos relacionados con el tratamiento

Patients reporting AE, n (%)	NIVO (N = 206)		DTIC (N = 205)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Treatment-related	159 (77)	27 (13)	159 (78)	35 (17)
Treatment-related leading to discontinuation	12 (6)	7 (3)	7 (3)	4 (2)

La mayoría de EAs G. 3-4 se resolvieron debido al buen manejo de las guías de seguridad establecidas²⁴.

Los EA de G. 3-4 relacionados con tratamiento fueron menos frecuentes con Nivo que con DTIC (13% vs 17%)²⁴

No falleció ningún paciente debido a EAs relacionados con el tratamiento²⁴

Patients reporting AE, % ^a	NIVO (N = 206)		DTIC (N = 205)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
All treatment-related select AEs	58	6	31	2
Skin	41	2	15	0
Pruritus	22	<1	5	0
Rash	18	<1	3	0
Gastrointestinal	19	1	16	<1
Diarrhea	18	<1	16	<1
Colitis	2	<1	0	0
Hepatic	5	2	4	1
Elevated ALT	2	1	2	<1
Elevated AST	2	<1	2	<1
Endocrine	9	2	1	0
Hypothyroidism	5	0	1	0
Hyperthyroidism	3	<1	0	0
Pulmonary	3	<1	0	0
Pneumonitis	2	<1	0	0
Renal	2	<1	<1	0
Renal failure	1	0	0	0

^aMost common select AEs in each organ category are listed
ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase

Two-Year Survival and Safety Update in Patients With Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab or Ipilimumab in CheckMate 066. Atkinson et al. 2015. Datos presentados en SWR 2015

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Pembrolizumab

- **KEYNOTE – 001**
 - Fase Ib
 - Evidencia inicial de eficacia.
- **KEYNOTE – 002**
 - Fase II
 - Aumento de SLP con respecto a IPILIMUMAB
- **KEYNOTE – 006**
 - Fase III
 - **Mayor SG y SLP con respecto a IPILIMUMAB**



1. Edward B et al. N Eng J Med. 2015; 372:2018-28
2. Ribas A et al. Lancet Oncol. 2015, vol 16: 908-918
3. Robert C et al. N Eng J Med. 2015; 372:2521-32

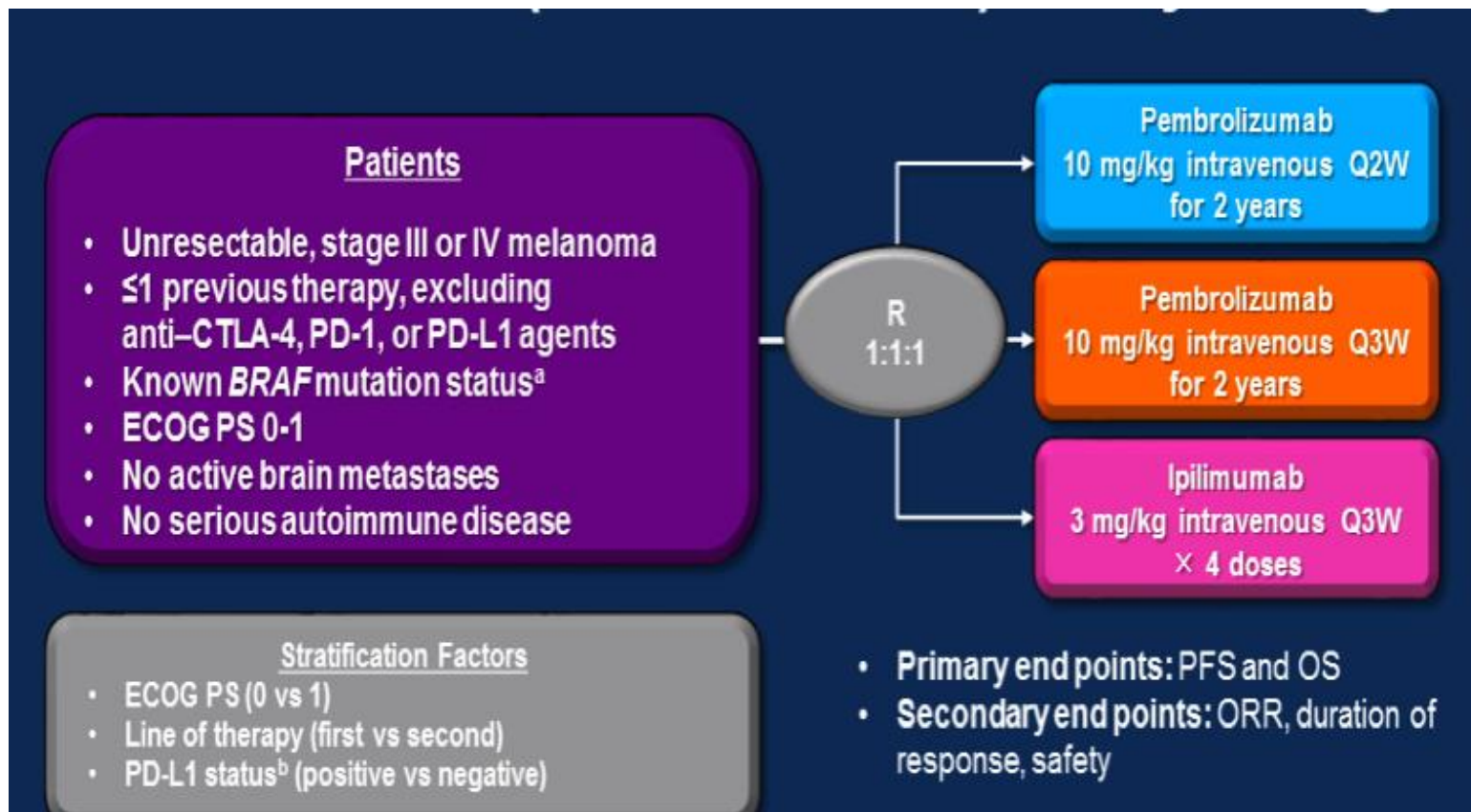
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Pembrolizumab



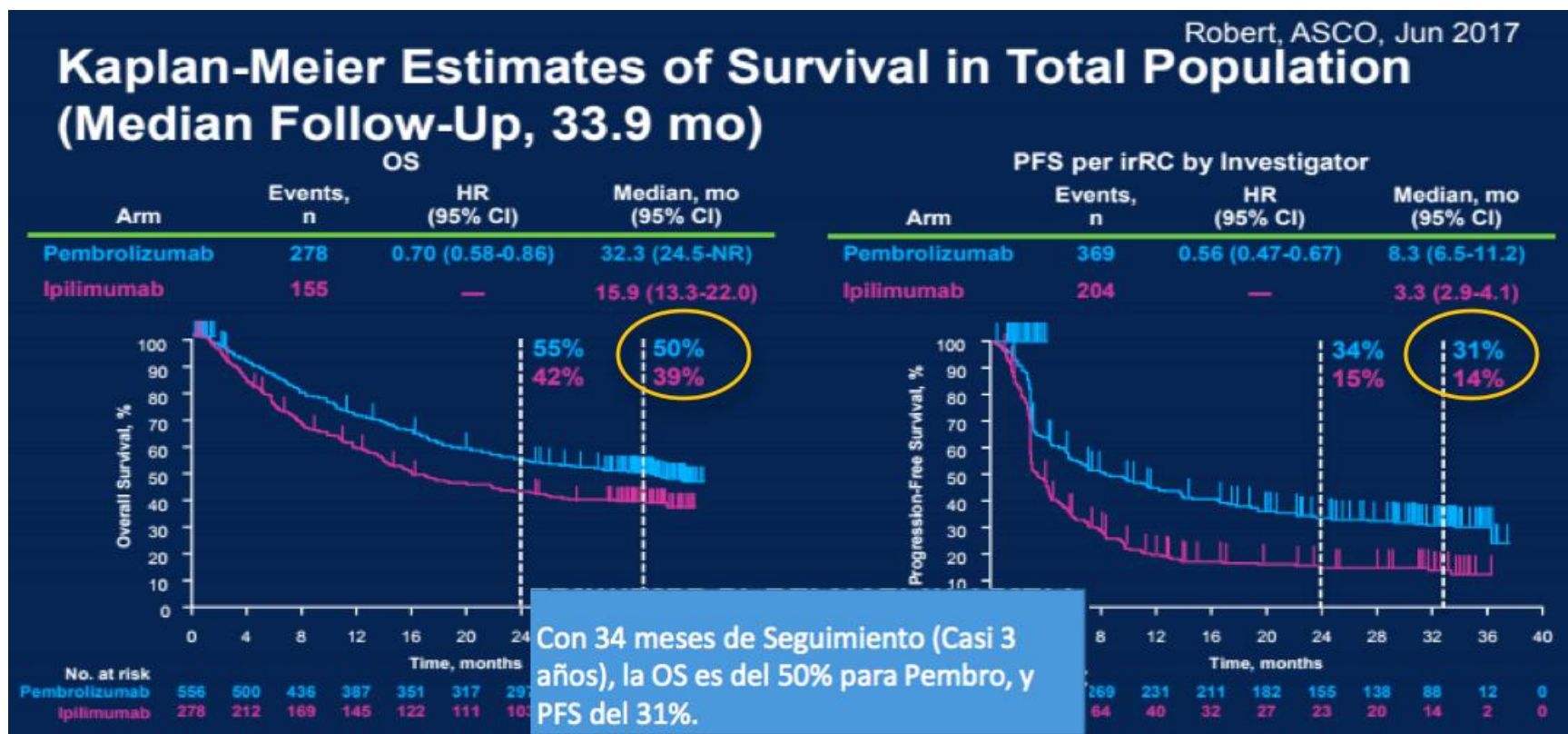
II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Pembrolizumab



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Pembrolizumab

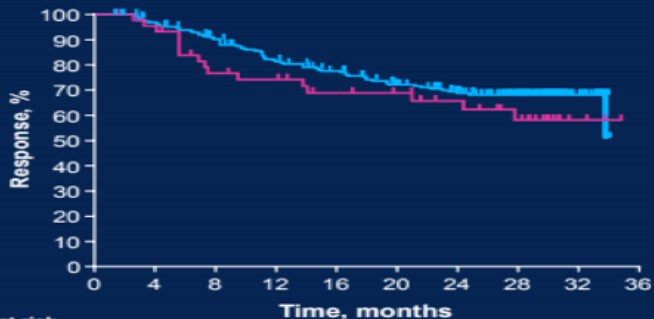
Robert, ASCO, Jun 2017

Tumor Response (irRC, investigator)

	Pembrolizumab N = 556	Ipilimumab N = 278
ORR, % (95% CI)	42 (38-46)	16 (12-21)
Best overall response, % (95% CI)		
CR	13 (11-16)	3 (1-6)
PR	29 (25-33)	14 (10-18)
SD	21 (18-25)	25 (20-31)

Robert, ASCO, Jun 2017

Kaplan-Meier Estimate of Response Duration (irRC, investigator)



Arm	Responders, n	Median (range), months	Ongoing Response, n (%) ^a
Pembrolizumab	233	NR (1.0+ to 33.8+)	165 (71)
Ipilimumab	46	NR (1.1+ to 34.8+)	30 (65)

No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
Pembrolizumab	233	220	199	175	160	136	118	78	24	0
Ipilimumab	46	42	32	29	25	23	19	13	3	0

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

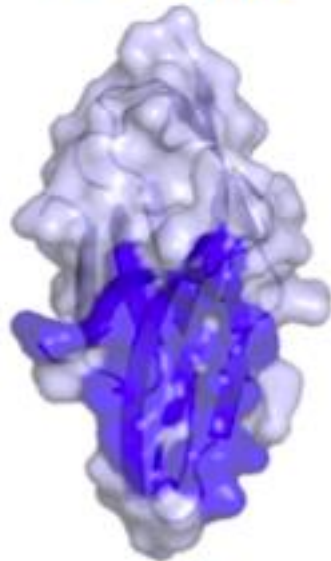
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



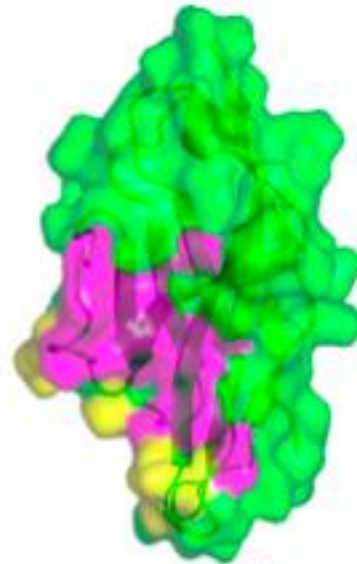
INMUNOTERAPIA: Diferencias moleculares

PD-1/PD-L1



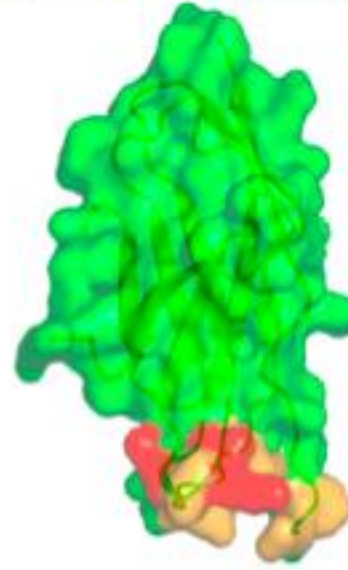
1,970 Å²

PD-1/Pembrolizumab

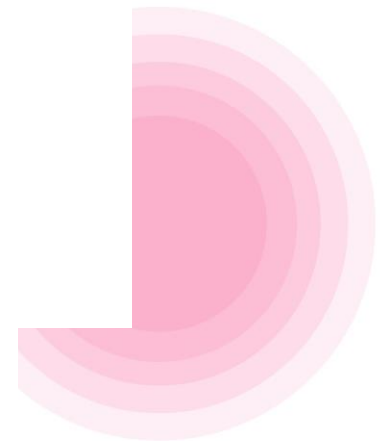


2,126 Å²

PD-1/Nivolumab



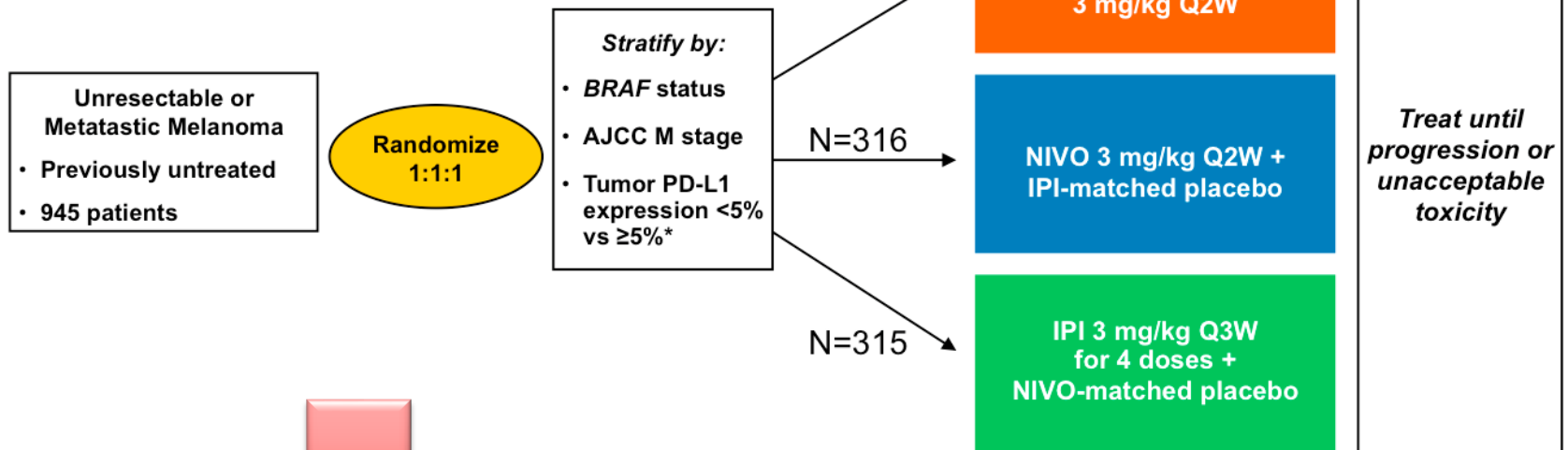
1,487 Å²



INMUNOTERAPIA: Nivolumab + Ipilimumab

CheckMate 067: Study Design

Randomized, double-blind,
phase III study to compare NIVO+IPI
or NIVO alone to IPI alone*



Database lock: Sept 13, 2016 (median follow-up ~30 months in both NIVO-containing arms)

*The study was not powered for a comparison between NIVO and NIVO+IPI

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

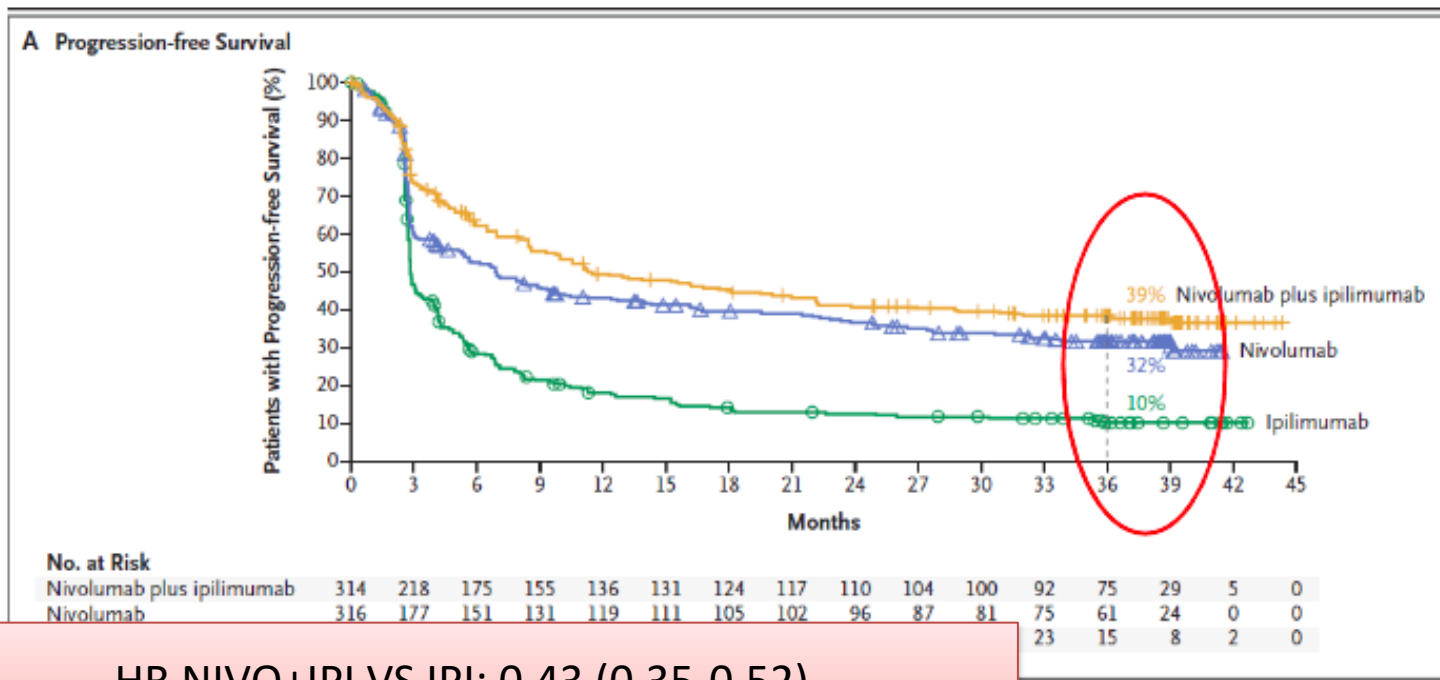
Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Nivolumab + Ipilimumab

PFS en pacientes ITT

3 year PFS



HR NIVO+IPI VS IPI: 0.43 (0.35-0.52)

HR NIVO VS IPI: 0.55 (0.45-0.66)

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

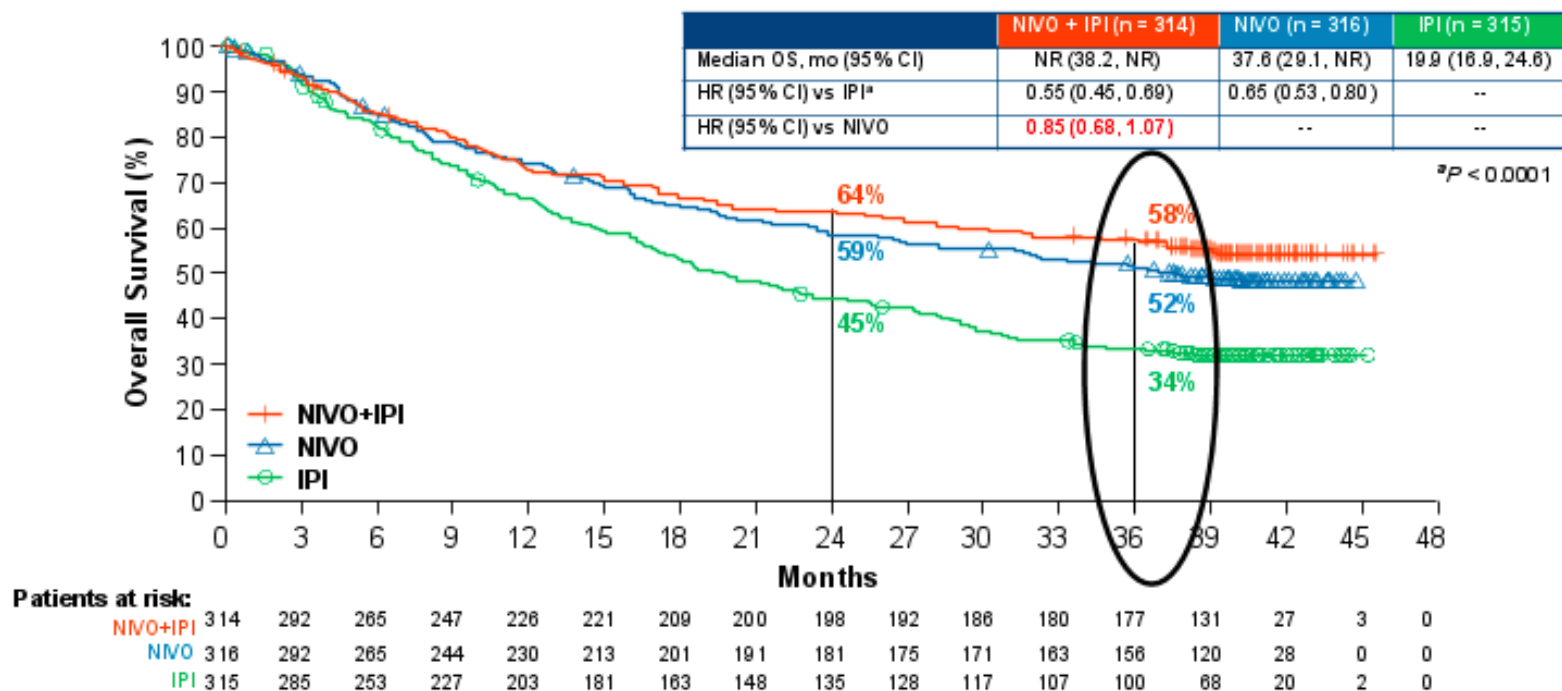
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Nivolumab + Ipilimumab

Figure 1. OS (Intent-to-Treat)¹



1. Wolchok JD et al. *N Engl J Med*. In press.

Database lock: May 24, 2017. Median follow-up of approximately 36 months in both NIVO-containing arms

Larkin J et al. *N Engl J Med*. 2015;373:23-24

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

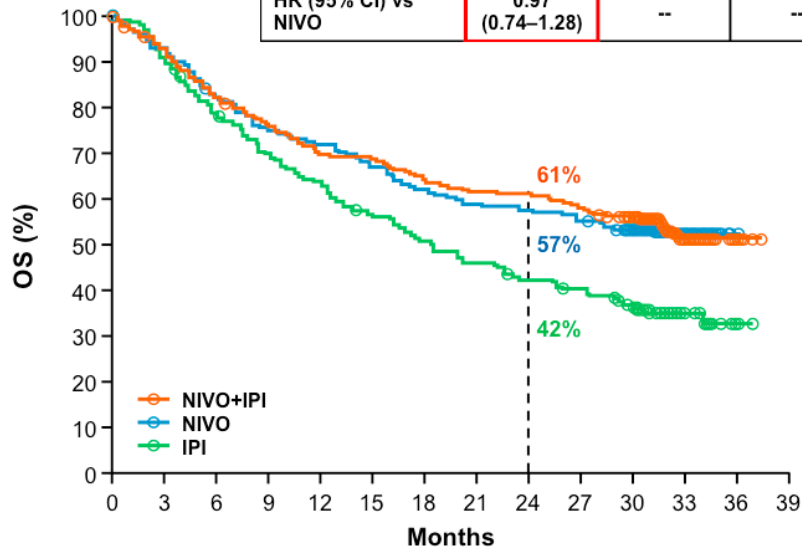
Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Nivolumab + Ipilimumab OS in Patients with *BRAF* Wild-type and Mutant Tumors

BRAF Wild-type

	NIVO+IPI	NIVO	IPI
Median, mo (95% CI)	NR (27.6–NA)	NR (25.8–NR)	18.5 (14.8–23.0)
HR (95% CI) vs NIVO	0.97 (0.74–1.28)	--	--

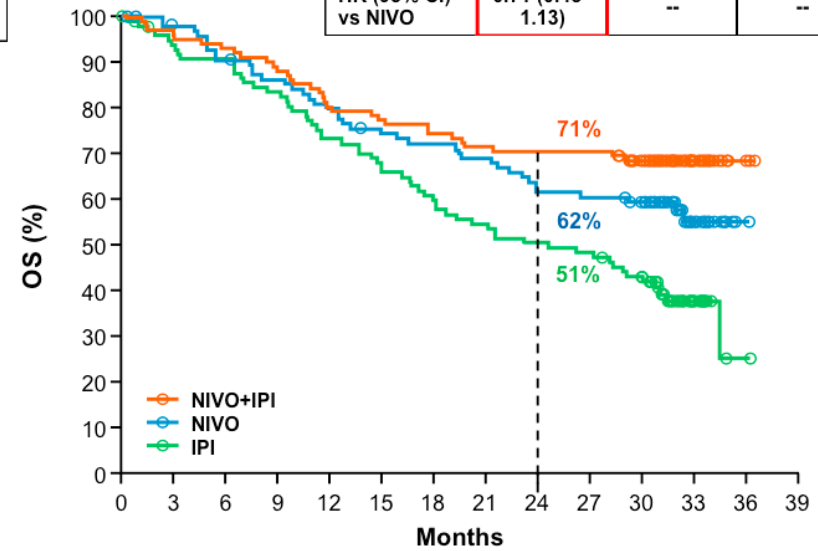


Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
NIVO+IPI	212	194	170	157	144	142	133	127	126	120	108	31	5	0
NIVO	218	199	179	163	155	144	134	127	124	119	105	38	2	0
IPI	215	194	166	147	134	118	106	96	87	82	67	21	3	0

BRAF Mutant

	NIVO+IPI	NIVO	IPI
Median, mo (95% CI)	NR	NR (26.4–NR)	24.6 (17.9–31.0)
HR (95% CI) vs NIVO	0.71 (0.45–1.13)	--	--



Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
NIVO+IPI	102	98	95	90	82	79	76	73	72	72	62	18	2	0
NIVO	98	93	86	81	75	69	67	64	57	56	52	17	1	0
IPI	100	91	88	81	71	64	58	53	49	47	37	13	1	0

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



INMUNOTERAPIA: Nivolumab + Ipilimumab

TOXICIDAD

- Efectos adversos G3 y G4: 58% (N+I), 21% (N), 28% (I)
- Gastrointestinales: 15% (N+I), 4% (N), 12% (I)
- Efectos más frecuentes de cualquier grado: diarrea, fatiga, prurito, rash.
- Discontinuación del tratamiento: 39% (N+I), 12% (N), 16% (I)

Table 2. Safety Summary

	NIVO+IPI (n = 312)		NIVO (n = 313)		IPI (n = 311)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Patients reporting event, %						
Treatment-related adverse event (AE)	95.8	58.8	86.3	21.4	86.2	27.7
Treatment-related AE leading to discontinuation	39.3	30.4	11.8	7.7	15.8	13.8
Treatment-related death, n (%)	2 (0.6)*		1 (0.3) [†]		1 (0.3) [‡]	

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



T-VEC (Tamoligene Laherparepvec)

- Es un **virus oncolítico** activo y modificado genéticamente que se administra directamente en el tumor.
- Ha demostrado que puede hacer desaparecer las lesiones del melanoma en aquellos casos que, a pesar de estar localizado en la piel o ganglios, no pueda ser tratado con cirugía.
- Además consigue un **efecto a distancia** más allá del lugar de su inyección mediante la activación del sistema inmune.
- Actualmente estudios en combinación con inmunoterapia.
- Su efecto antitumoral se basa en inducir la lisis de células tumorales y en la liberación de antígenos derivados de las mismas que junto con la expresión de GM-CSF, promueven una **respuesta inmunitaria local y probablemente sistémica.**

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

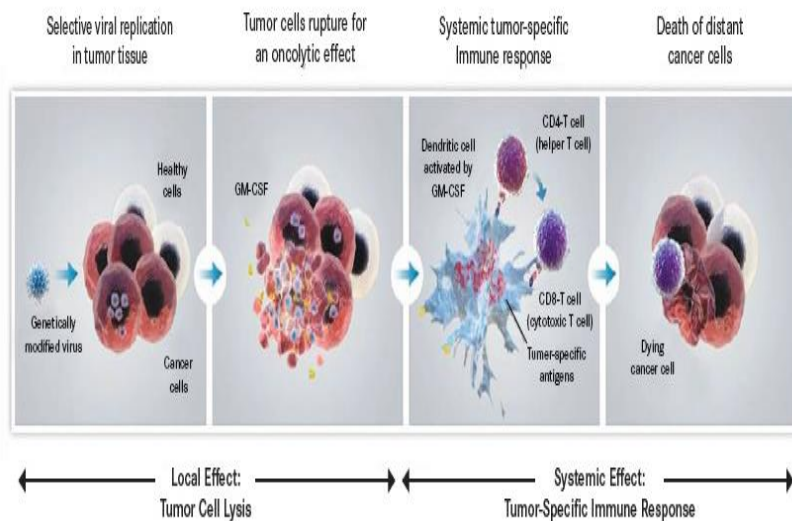
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



T-VEC (Tamoligene Laherparepvec)

FIGURE 1. Talimogene laherparepvec (T-VEC) is a viral oncolytic immunotherapy designed to produce both local and systemic effect resulting in tumor lysis and death.



* Reproduced with permission from Amgen.
GM-CSF indicates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Determinación del volumen de inyección de T-VEC (por lesión)

El volumen de T-VEC que se inyectará en cada lesión depende del tamaño de la lesión y se debe estimar como se indica en la tabla 4. El volumen total de inyección para cada sesión del tratamiento debe ser como máximo de 4 ml.

Tabla 4: Selección del volumen de inyección de T-VEC según el tamaño de la lesión

Tamaño de la lesión	Volumen de inyección de T-VEC
> 5 cm	hasta 4 ml
de > 2,5 cm a 5 cm	hasta 2 ml
de > 1,5 cm a 2,5 cm	hasta 1 ml
de > 0,5 cm a 1,5 cm	hasta 0,5 ml
≤ 0,5 cm	hasta 0,1 ml

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

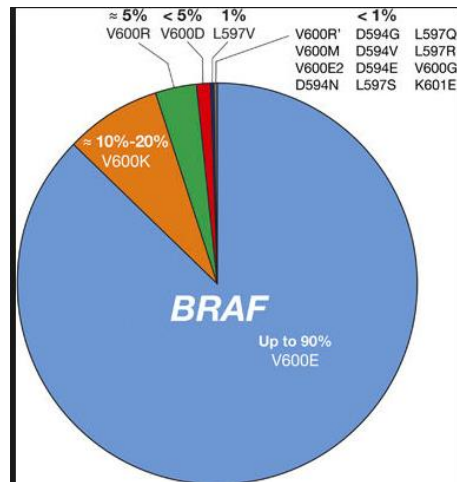
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

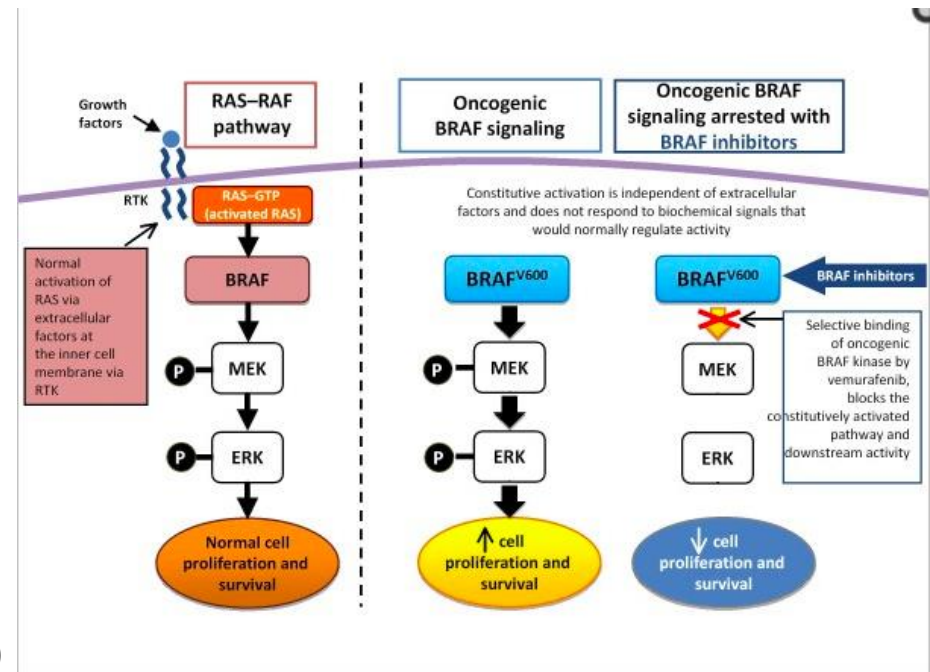


MUTACIÓN BRAF

- Presente en el 50% de los melanomas cutáneos.
- La más frecuente en la mutación BRAF V600E.
- BRAF mutado: activación de la proliferación celular por vía MAPK a través de MEK.



Siegel R et al. CA Cancer J Clin. 2015; 65:5-29



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

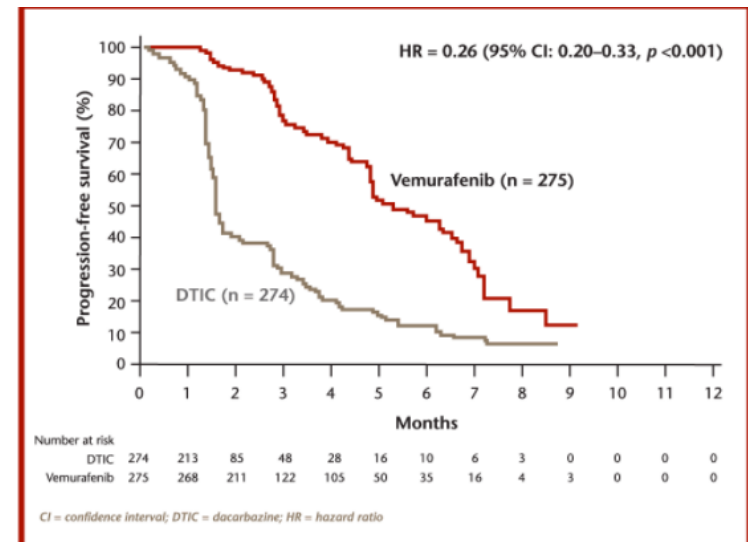
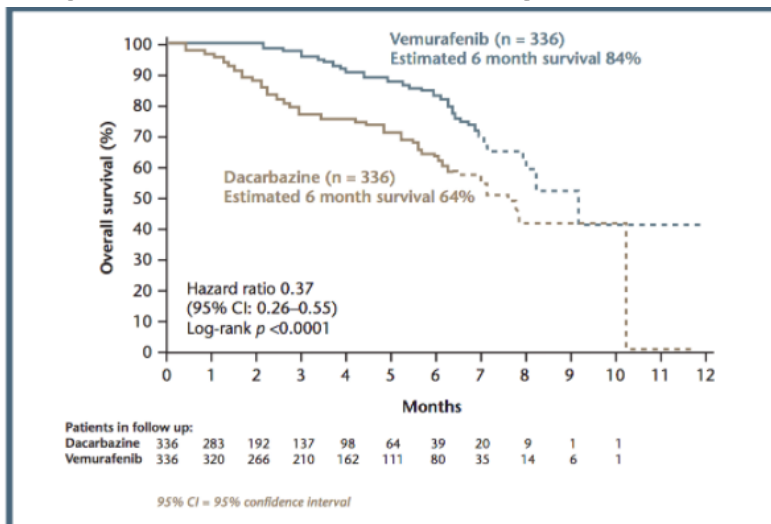
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



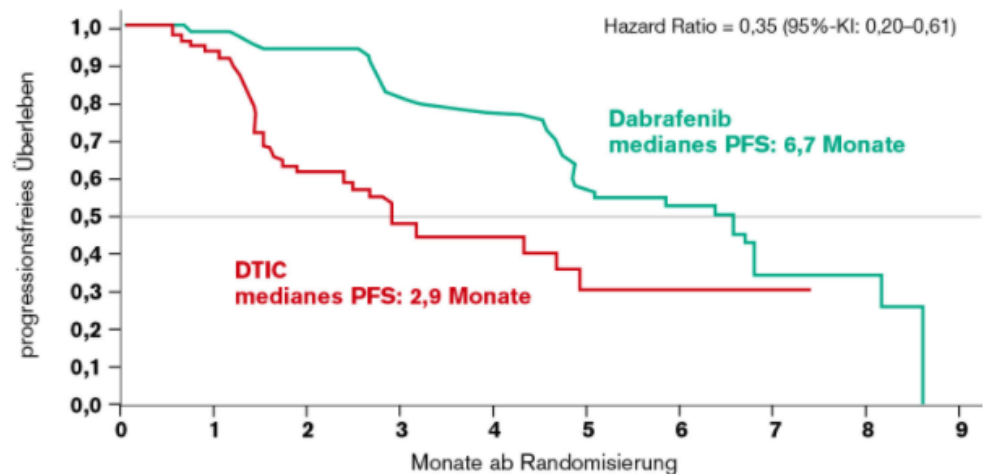
INHIBIDORES DE BRAF: Vemurafenib

- 1º BRAFi aprobado por la FDA (agosto 2011) y EMA (feb 2012)
- Demostró incremento de la SG y SLP frente a DTIC en un ensayo clínico fase III (BRIM-3).
- Toxicidad: artralgias, astenia, fotosensibilidad, queratoacantomas y carcinomas de células basales.



INHIBIDORES DE BRAF: Dabrafenib

- Aprobado en monoterapia en mayo de 2013.
- Demostró superioridad a DTIC en un ensayo clínico fase III (BREAK-3), con incremento de la SLP (6.7 VS 2.9 meses), pero no de la SG al permitirse *crossover*.
- En el seguimiento a largo plazo (5 años) se empiezan a ver largos supervivientes.
- Tox: cutánea.



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

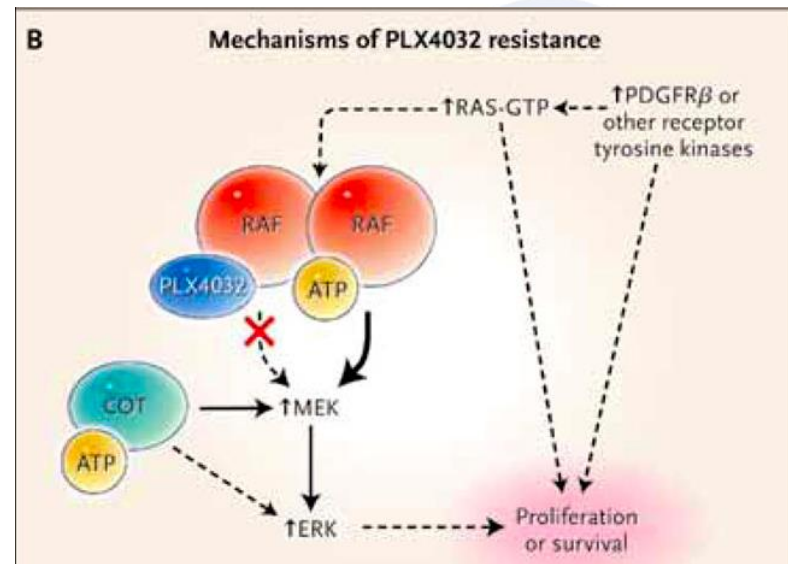
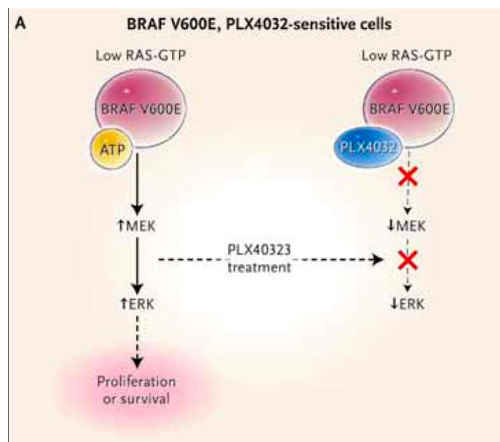
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



COMBINACIÓN INH BRAF + INH MEK

- Se ha descrito la **REACTIVACIÓN PARADÓJICA** de la vía MAPK como mecanismo de resistencia a BRAFi.
- Se produce por sobreexpresión de proteínas a otros niveles de la vía MAPK al bloquear BRAF.
- Responsable también de la mayor incidencia de tumores cutáneos secundarios.



COMBINACIÓN: Dabrafenib + Trametinib

COMBI-D: MELANOMA METASTÁSICO BRAF MUTADO NO TRATADOS PREVIAMENTE

- 423 pacientes se aleatorizan a recibir Dabrafenib 150 mg/12 horas + Trametinib 2 mg/24 horas VS Dabrafenib solo.
- Objetivo primario: SLP de 22% en régimen combinado frente a 12% en monoterapia a 3 años de seguimiento.
- SG a 3 años: 44% VS 32% (HR 0.75, IC 95% 0.58-0.96), a pesar de permitirse *crossover*.
- Tasas de respuesta objetiva: 68% vs 55%.

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

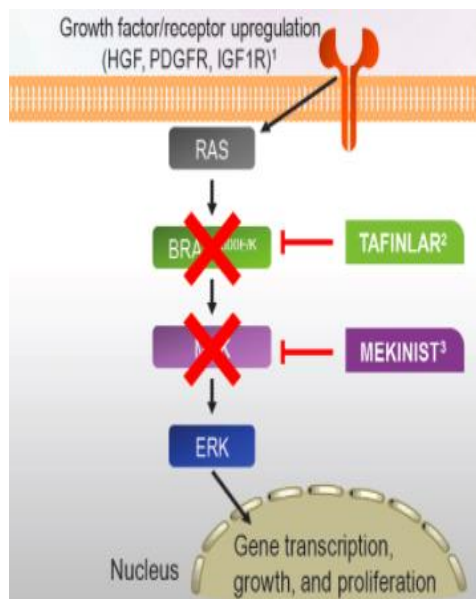
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



COMBINACIÓN: Dabrafenib + Trametinib

COMBI-D: MELANOMA METASTÁSICO BRAF MUTADO NO TRATADOS PREVIAMENTE



	Dabrafenib + Placebo n = 211 n (%)	Dabrafenib + Trametinib n = 209 n (%)
BRAF-inhibitor-related adverse events		
cuSCC + KA	20 (9)	6 (3)
Skin papilloma	39 (18)	3 (1)
Hyperkeratosis	70 (33)	13 (6)
Hand-foot syndrome ^a	57 (27)	13 (6)
Alopecia	55 (26)	10 (5)
Non-cutaneous malignancy	4 (2)	2 (<1)
New primary melanoma	4 (2)	1 (<1)
MEK-inhibitor-related adverse events^b		
Diarrhea	19 (9)	38 (18)
Hypertension	15 (7)	21 (10)
Acneiform rash	7 (3)	17 (8)
Ejection fraction decrease	7 (3)	9 (4)
Chorioretinopathy ^b	1 (<1)	1 (<1)

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



COMBINACIÓN: Dabrafenib + Trametinib

COMBI V: MELANOMA METSTÁSICO BRAF + NO TRATADOS

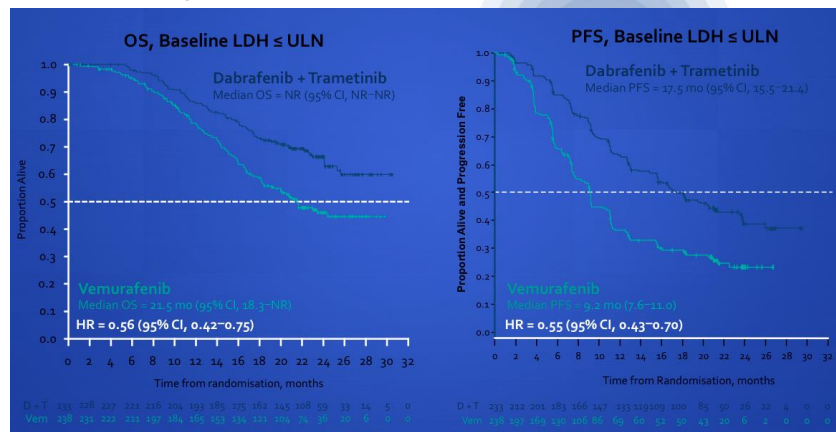
- 704 pacientes se aleatorizan a Dabrafenib 150 mg/12h + Trametinib 2 mg/24h VS Vemurafenib 960 mg/12h.
- Objetivo primario: SG 25% (D+T) VS 11% (V) a 3 años.
- Mayor SLP y tasa de respuesta objetiva en la combinación.
- El mayor beneficio se obtiene en pacientes con **LDH NORMAL**.

DABRA + TRAME

Mediana SG no alcanzada
Mediana SLP 17,5 meses

VEMURAFENIB

Mediana SG 21,5 meses
Mediana SLP 9,2 meses



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:

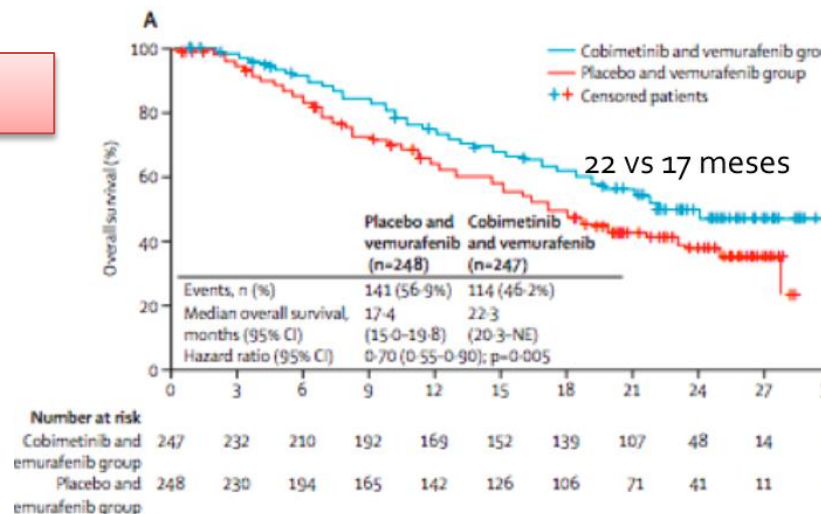


COMBINACIÓN: Vemurafenib + Cobimetinib

COBRIM: MELANOMA METASTÁSICO BRAF MUTADOS

- 495 pacientes se aleatorizan a Vemurafenib 960 mg/12h + Cobimetinib 60 mg/24 h (21 días de 28) VS Vemura 960 mg/12
- Objetivo primario: SLP 12,3% VS 7,2% a favor de la combinación con una mediana de seguimiento de 14 meses

SG



	Placebo and vemurafenib (n=248)	Cobimetinib and vemurafenib (n=247)
Complete response, n (%)	26 (10%)	39 (16%)
Partial response, n (%)	98 (40%)	133 (54%)
Stable disease, n (%)	92 (37%)	44 (18%)
Progressive disease, n (%)	25 (10%)	19 (8%)
Not done*	6 (2%)	12 (5%)
Complete or partial response, n (%; 95% CI)	124 (50%; 43.6-56.4)	172 (70%; 63.5-75.3)
p value	Reference	<0.0001

* Responses could not be assessed for patients who withdrew consent, were withdrawn by the site investigator, died, or started new anticancer therapy before the first tumour assessment.

Table 2: Best response

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

- **BRAF WILD-TYPE:** INMUNOTERAPIA
- **BRAF MUTADOS:** la decisión dependerá de varios factores:
 - Antecedentes personales (ej. Enfermedades autoinmunes).
 - Función de los distintos órganos, especial atención a función cardiaca.
 - Carga tumoral.
 - Presencia/ausencia de metástasis del SNC
 - Niveles de LDH
 - ECOG
 - Preferencias del paciente



II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

INMUNOTERAPIA

Efectos adversos inmunomediados

- Rash
- Enterocolitis
- Hepatitis
- Endocrinopatías (hipofisitis)
- Neumonitis (<2%)
- Muy raros: MG, Guillain-Barré

TERAPIAS DIRIGIDAS

Efectos adversos

- Astenia
- Náuseas-vómitos
- Hepatotoxicidad
- Fotosensibilidad
- Toxicidad ocular
- Disminución de la FE ventricular

- Ausencia de marcador biológico predictivo para la elección en primera línea
- Tampoco un marcador de STOP

PERCEPCIÓN

- Inmunoterapia: respuestas lentas y duraderas
- Terapias dirigidas: respuestas rápidas pero aparición de resistencias

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

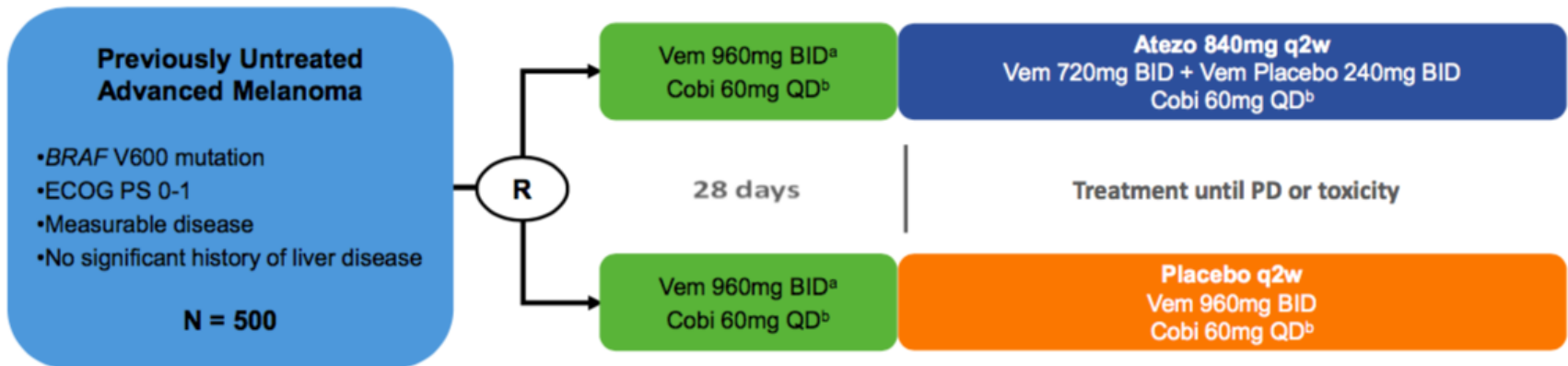
Organizado por:



PERSPECTIVAS DE FUTURO

Phase III Study of Atezo + Cobi + Vem in *BRAF* V600 Mutant Melanoma (NCT02908672)

- A Phase III study evaluating atezo + cobi + vem vs placebo + cobi + vem in patients with ***BRAF* V600 mutant** advanced melanoma is planned



- **Key study objectives**

- Primary: investigator-assessed PFS
- Secondary: PFS (IRF-assessed), OS, ORR, DOR, Safety, PK

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

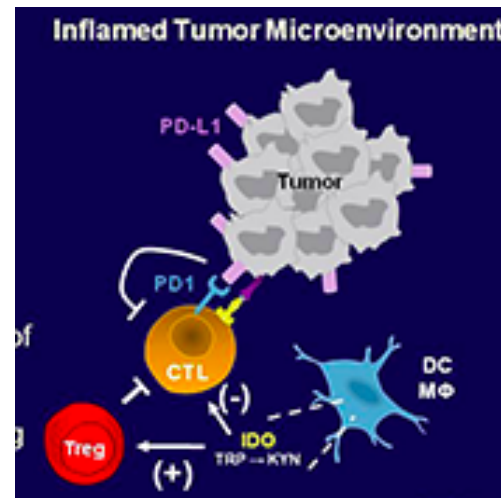
GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



PERSPECTIVAS DE FUTURO

**EPACADOSTAT
(100 mg/12h):
Inhibidor de IDO**



KEYNOTE-252/ECHO-301 Phase III Trial

Eligibility Criteria

- Unresectable stage III/IV melanoma
- ≥ 1 measurable lesion by CR or MRI
- ECOG performance status of 0 or 1
- No prior PD-1/PD-L1/PD-L2, CD137, IDO1 inhibitor therapy
- No prior adjuvant therapy, monoclonal antibody, or investigational agent or device within 4 weeks or 5 half-lives
- No history of HIV or hepatitis B/C

600 patients, randomized 1:1
3-week cycle

Experimental
Epacadostat
100 mg twice daily
+
Pembrolizumab
200 mg IV Q3W

Comparator
Pembrolizumab
200 mg IV Q3W
+
Placebo

Endpoints

Primary: PFS, OS
Secondary:
ORR, safety, and
tolerability

II CURSO DE RESIDENTES DE SAOM

GRANADA, 13 y 14 DE ABRIL 2018

Organizado por:



PERSPECTIVAS DE FUTURO

Decoding the Puzzle of Successful Disease Management With New Treatment Sequences

- The SWITCH Study (NCT02224781): Randomized phase 3 trial

