

# Melanomda yeni nesil biyolojik tedaviler

---

**Prof. Dr. Oktay Avcı**

# Melanoma

---



- Tüm deri kanserleri subtipleri içinde en yüksek mortalite
- Tanı sırasında: % 80'i lokalize hastalık konumunda (5 yıl ys > % 90)
- İnsidensi ve prevelansı son 30 yıl içinde artmıştır
- ABD: yılda ~ 9000 ölüm (2.6/100,000)
- Avustralya ve Yeni Zelanda: 3.5/100,000
- Avrupa: 1.8/100,000

## Metastazlı melanomda prognoz

- Ortalama tüm yaşam süresi 9-11 ay
- 1 yıl yaşam süresi % 33
- 5 yıl yaşam süresi % 15



## FDA onaylı metastazlı melanoma ilaçları\*

- Dacarbazine
- IL-2
- Vemurafenib
- İpilimumab
- Dabrafenib
- Trametinib



\* IFN- $\alpha$  onaylanmış tek adjuvan tedavi ilacı

## Dacarbazine

- Yanıt oranı % 7-12, ortalama yanıt süresi 5-6 ay
- Genel yaşam süresine etkisi yok (5.6-7.8 ay)

## IL-2

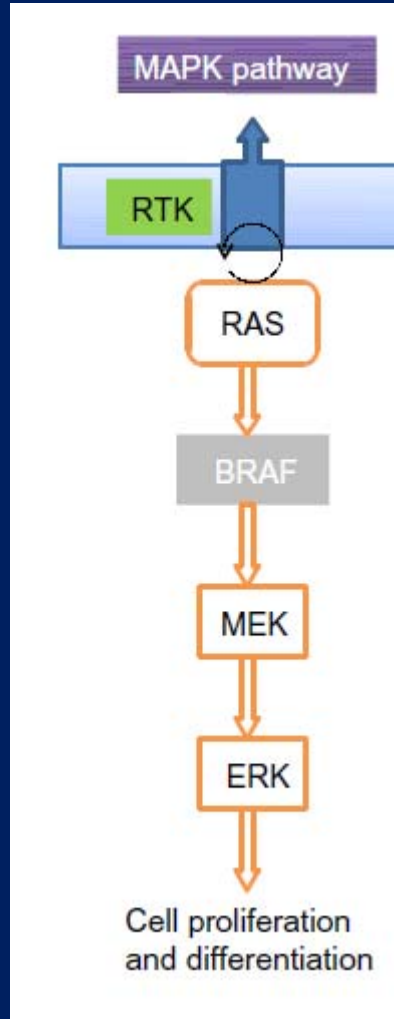
- Yanıt oranı % 6-16 (Serebral metastazda % 5)
- Progresyonsuz yaşam süresi 13.1 ay
- Yüksek toksisite profili
- IL-2 + peptid vaksin gp-100

## Melanom tedavisinde paradigma deęişiklięi

- 2011: İpilimumab ve Vemurafenib
- 2013: Dabrafenib ve Trametinib

İmmunoterapi ve BRAF V600 proteinini hedefleyen tedaviler

# MAPK (Mitogen-activated protein kinase) sinyal yolağı



- 7 enzimi kapsayan 4 farklı MAPK sinyal yolağı
- Ekstrasellüler sinyaller  $\Rightarrow$  nukleus  $\Rightarrow$  normal hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hayatiyeti için çeşitli genlerin düzenli ekspresyonu

RTK: Receptor tyrosine kinases

RAS: Rat sarcoma virus monologue

RAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma

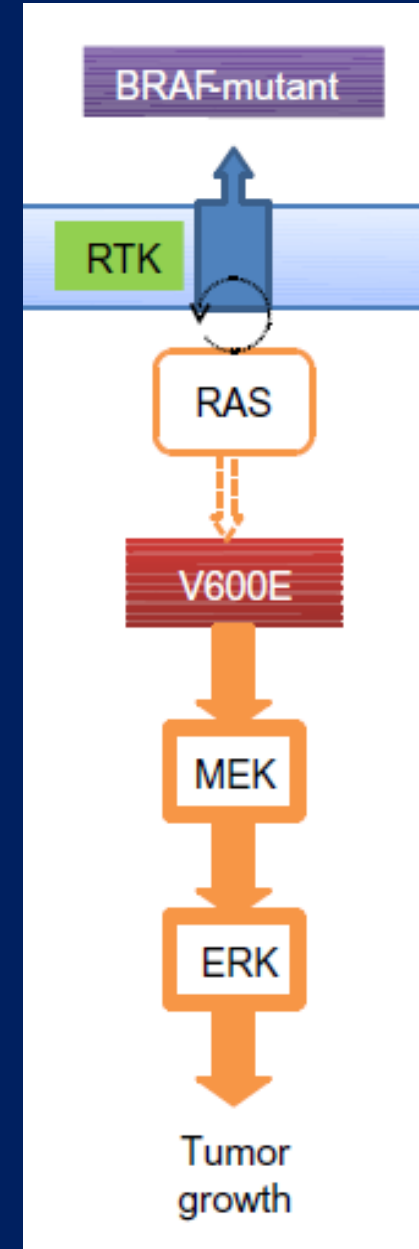
BRAF: Protein kinase B-raf

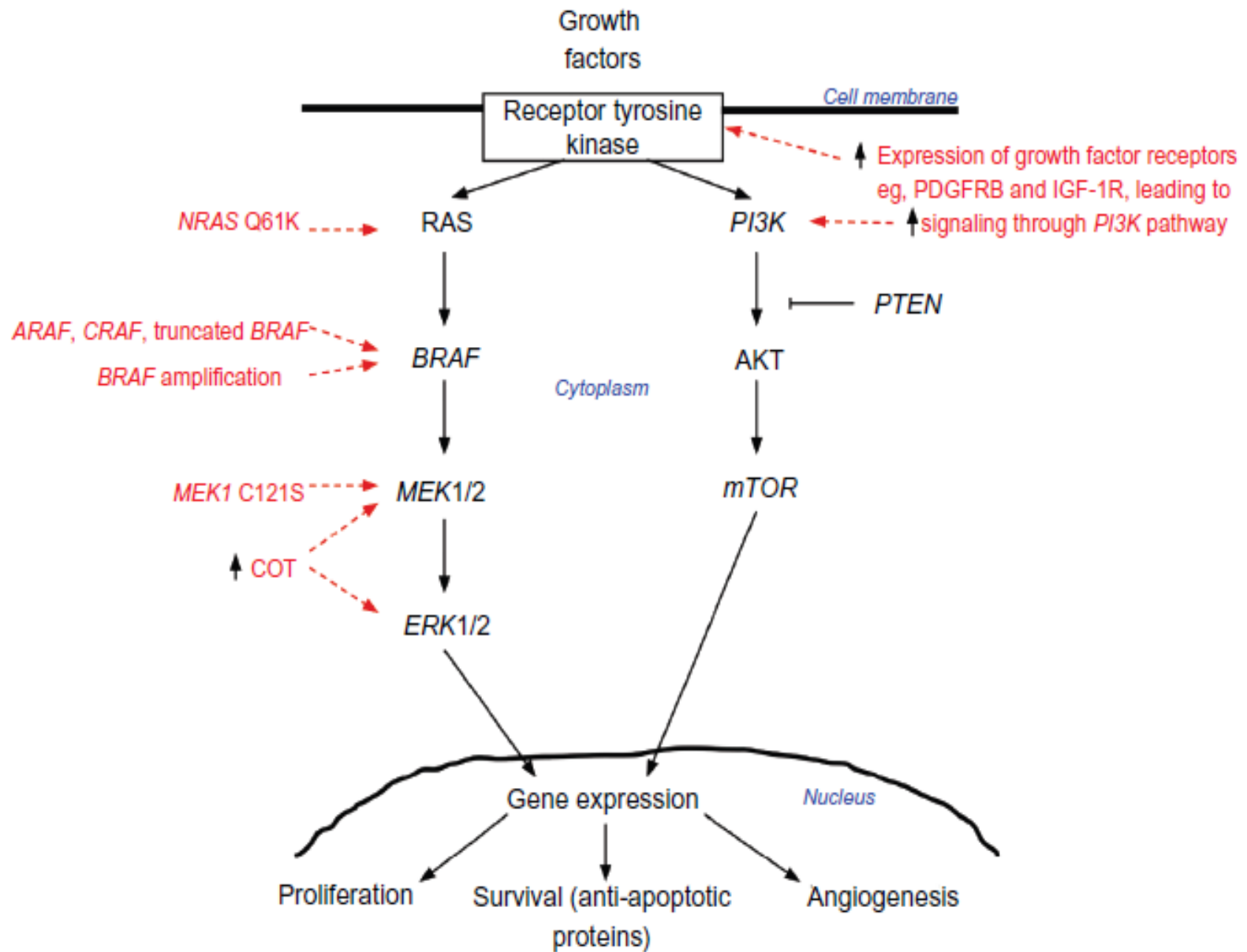
MEK: Mitogen activated and extracellular signal regulated kinase

ERK: Extracellular signal regulated kinase

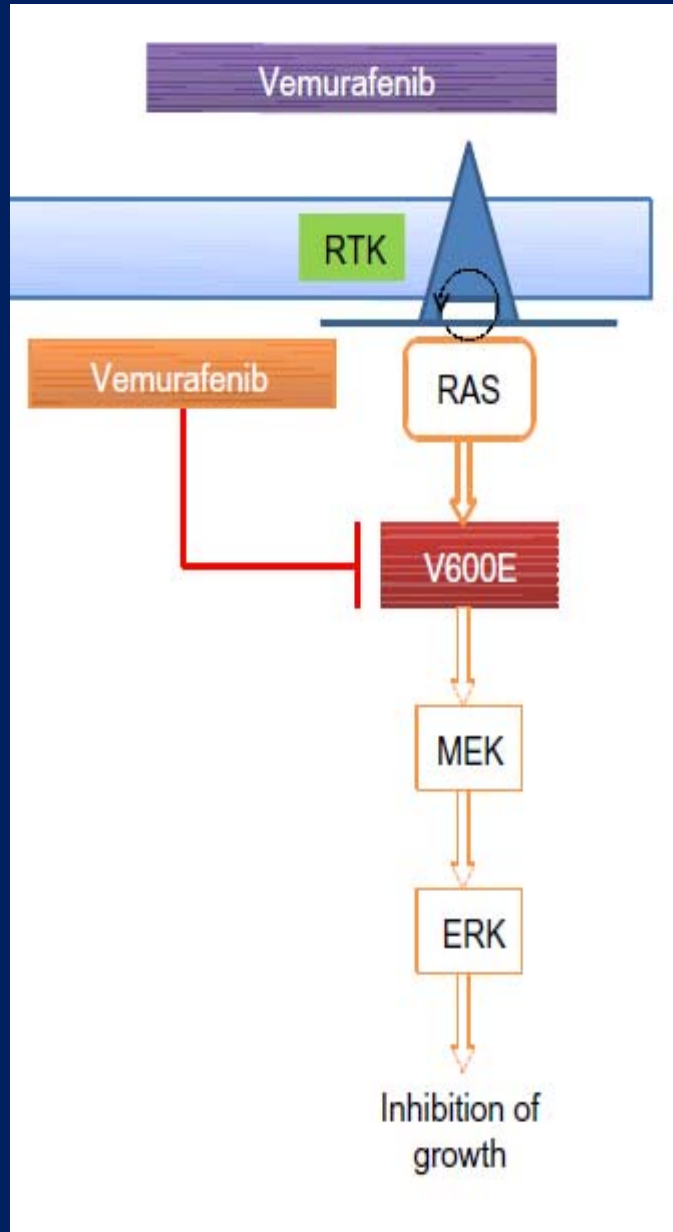


- Davies ve ark (2002): melanomlu olguların % 50'sinde, protein kinase B-raf'ı kodlayan gende aktive edici mutasyon
- % 40-60
- En çok **BRAF codon V600E (% 90)**  
(codon 600'de glutamik asit yerine valine)
- BRAF V600K, BRAF V600D, BRAF V600R, .. (%10)
- MAPK yolağı aktive olur. Büyüme faktöründen bağımsız hücre proliferasyonu, apoptozdan kaçış, invazyon artışı
- Melanom olgularınının % 15-25'inde NRAS mutasyonları





# Vemurafenib (Zelboraf)



- Mutasyonlu BRAF'ın inhibitörü. BRAF V600E mutasyonlu melanom hücrelerinde antitümör etkili
- Faz I (BRIM1)
- Faz II (BRIM2)
- Faz III (BRIM3)

# Vemurafenib

Çalışma	Olgu Grubu	Olgu sayısı	ORR(%)	PFS(ay)	OS(ay)	Bulgu
Faz I	Doz artırma kohort Önceden tedavi (+) MetMM	32	81	7	13.8	960 mg x2/gün
Faz II	Önceden tedavi(+) MetMM	132	53	6.8	15.9	Hızlı yanıt
Faz III	Vemurafenib vs Dacarbazine	675				
	Vemurafenib	48	5.3	13.2		Kötü TÖ özellikli olgularda anlamlı yanıt oranı
	Dacarbazine	5	1.6	9.6		% 38'inde doz modifikasyonu

N Engl J Med 2011;364(26):2507-16

Drug Design, Development and Therapy 2014;8:775-787

# Vemurafenib

Faz III

**BRAF V600K mutasyonlu 57 olgu**

**Vemurafenib OS: 14.5 ay**

**Dacarbazine OS: 7.6 ay**

N Engl J Med 2011;364(26):2507-16

Drug Design, Development and Therapy 2014;8:775-787

# Vemurafenib, toksisite

**Table 2** Adverse events of any grade reported in at least 5% of patients treated with vemurafenib

<b>Adverse event</b>	<b>BRIM2</b>	<b>BRIM3</b>
Arthralgia	59	49
Rash	52	36
Photosensitivity reaction	52	30
Alopecia	36	35
Fatigue	42	33
Pruritus	29	22
Nausea	23	30
Skin papilloma	29	18
Cutaneous SCC or keratoacanthoma	26	20
Elevated liver enzymes	17	7
Palmar-plantar erythrodysesthesia	10	7
Diarrhea	Not reported	25
Pyrexia	Not reported	18
Vomiting	Not reported	15
Hyperkeratosis	Not reported	20

**Abbreviations:** SCC, squamous cell carcinoma; BRIM, BRAF Inhibitor in Melanoma.

# Vemurafenib, toksisite

Grade III hepatotoksisite

Doz azaltımı (720 mg x2/gün, ... 480 mgx2/gün)

QT uzaması, aritmi

QT > 500 ms : Doz azaltımı

Sürekli >500 ms veya TÖ'nden >60 ms fazla ise ilaç kesilir

# **BRAF inhibitörüne direnç**

**BRAF inhibitörlerine tüm olgularda direnç gelişir**

**Direnç mekanizmaları**

**Primer (Vemurafenib tedavisinde % 5-10 oranında)**

**Tümör heterojenitesi: Tümörde BRAF ve wild type klonların beraberliği**

**Tümörde EGFR'lerinin aşırı ekspresyonu ve EGF yolağının aktive olması**

**BRAF mutant melanoma hücrelerinin aşırı cyclin D1 ekspresyonu**

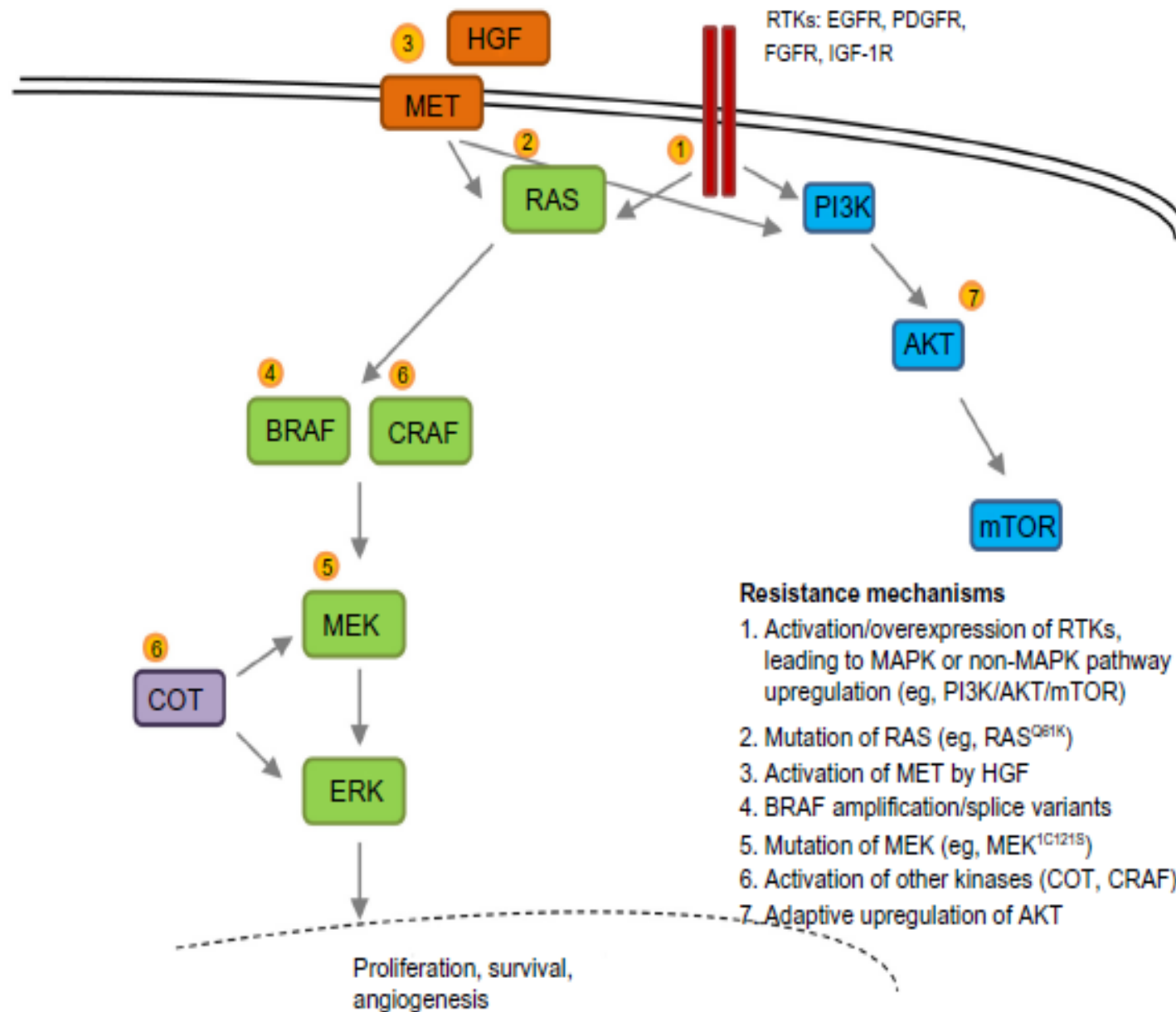
**Stromal hücrelerin HGF ekspresyonu sonucu MAPK reaktivasyonu ve PI3K/AKT yolağının aktifleşmesi**

**Sekonder (Tüm olgularda, ort 6-7. ayda)**

**MAPK yolağının reaktivasyonu (intrensek)**

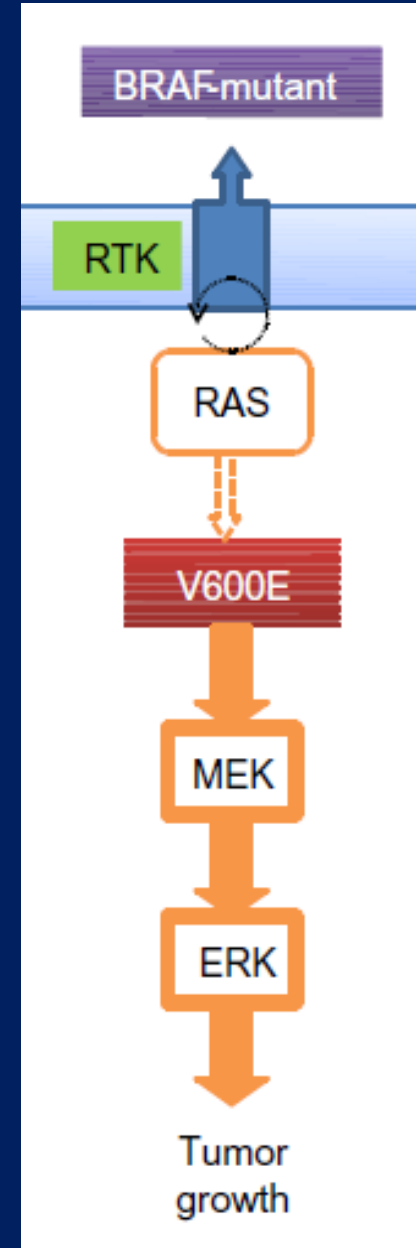
**PI3K/AKT/mTOR yolağı aktivasyonu (ekstrensek)**





## Dabrafenib (Tafinlar)

- 2013 FDA onayı
- BRAF V600E mutasyonlu melanoma
- Vemurafenib ile benzer etki mekanizması  
Doz ve yan etki profili farklı



# Dabrafenib

Çalışma	Olgu Grubu	Olgu sayısı	ORR(%)	PFS(ay)	OS(ay)	Bulgu
Faz I	Doz eskalasyon	184	50, 56*	5.5	-	150 mg x2/gün
Faz II	V600E/K mutasyonlu MetMM Serebral metastassız	92	59, 13	6.3, 4.5	13.1, 12.9	Hızlı yanıt
Faz II	V600E/k MetMM Serebral metastazlı	172 (KohA, KohB)	39.2, 30.8#			
Faz III	Dabrafenib vs Dacarbazine	Dabrafenib 125	50	6.9		Anlamli yanıt oranı
		Dacarbazine 125	7	2.7		% 20'sinde doz modifikasyonu

## Dabrafenib, yan etkiler

- En sık

Hiperkeratoz, baş ağrısı, ateş, artralji, verrukalar, alopesi, palmoplantar eritrodisestezi (El-ayak sendromu), fotosensitivite

- En ciddi

Skvamöz hücreli deri Ca, keratoacanthoma, BRAF wild-type melanomada tümör büyümesi, yüksek ateşli reaksiyonlar, hiperglisemi, uveitis/iritis

- Nadir ama ciddi

Hipofosfatemi, ALP yükselmesi, hiponatremi, pankreatit, intersitisyel nefrit

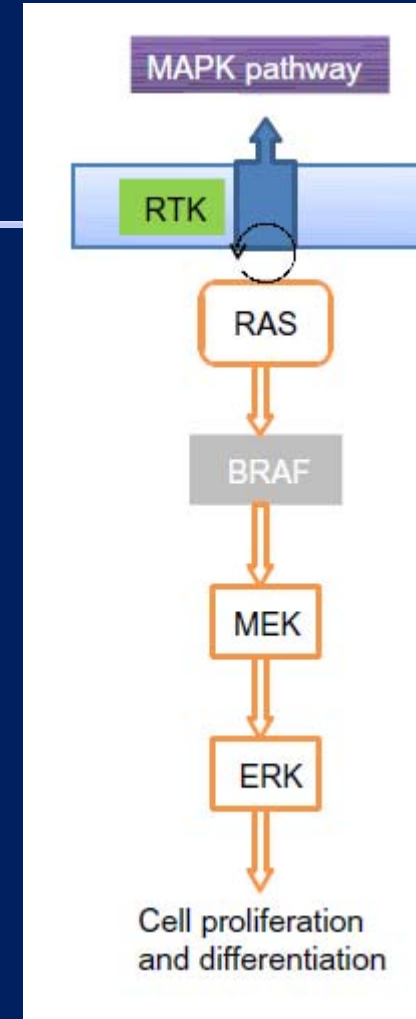
## Dabrafenib, yan etkiler

- Dermatolojik muayene: Tedavi öncesi, tedavi süresince 2 ayda bir, tedavi sonrası 6 ayda bir
- Grade 2 ve 3 yan etkilerde doz azaltımı
- Febril epizodlarda sistemik kortikosteroid
- G6PD enzim eksikliğinde hemolitik anemi izlemi
- Dabrafenib tedavisinde ve tedavi sonrası 4 hafta gebelikten kaçınma

# MEK inhibitörleri

Melanomların % 15-25'inde RAS mutasyonları  
RAS mutant melanoma yönelik spesifik tedavi yok

MEK inhibitörleri BRAF ve NRAS mutant melanom  
hücrelerinde büyümeyi durdurur, apoptozu  
indükler (Etki BRAF mutant tümörlerde daha fazla)



# Trametinib (MEKINIST)

Oral, küçük moleküllü selektif MEK1 ve MEK2 inhibitörü



# Trametinib

Faz 1: İlerlemiş çeşitli solid tm'ler (206 olgu)

YE: döküntü, retinopati, diare

Önerilen Faz 2 dozu: 2 mg/gün

ORR: % 10 BRAF + MM: % 33

Faz 2: BRAF inhibitörü kullanılmamış metastazlı melanom olguları: % 2 tam yanıt, % 23 parsiyel yanıt, % 51 stabil hastalık

BRAF inhibitörü kullanmış olgularda minimal etkinlik



# Trametinib

Faz 3: V600E/K mutant metastazlı 322 olgu

Trametinib **vs** dacarbazine/paclitaxel

ORR: % 22 vs % 8

6 ay OS: % 81 vs % 67

PFS: 4.8 vs 1.5 ay

Dabrafenib'in aksine V600E ve V600K mutant olgularda  
eşit etkili

Döküntü (% 57), diare (% 43), periferik ödem (% 26),  
bitkinlik (% 26) en sık yan etkiler

Daha önce BRAF inhibitörüyle tedavi edilmemiş BRAF mutant metastazlı  
melanom için 2013'de FDA onayı

# Selumetinib

Selektif MEK1/2 inhibitörü

Faz 1: çeşitli metastazlı solid tümörler

YE: Döküntü (% 74), diare (% 56), hipoksi (% 14), çoğu grade 1 ve 2

Faz 2: 75 mg x2/gün, oral, düşük fosforile AKT düzeyli BRAF mutant olgularda yanıt

Selumetinib + dacarbazine vs dacarbazine

ORR: % 40 vs %26 iken OS arasında anlamlı fark yok

Uveal melanomda temozolomide'e üstünlüğü kanıtlanan ilk ilaç

## Diğer MEK inhibitörleri

- MEK 162
- Cobimetinib
- Pimasertib
- TAK733
- RO4987655
- RO5126766



## Kombine BRAF ve MEK inhibitörü tedavisi

- Klinik etkinlik artışı
- BRAF inhibitörüne bağlı yan etkileri azaltmak
- BRAF inhibitörü direncini engellemek, sürekli yanıtı sağlamak



## **Kombine BRAF ve MEK inhibitörü tedavisi**

**Dabrafenib 150 mg/g + Trametinib 1 mg/g (YD) veya 2 mg/g (TD)**

**VS**

**Dabrafenib**

**162 BRAF V600E/K mutant metastazlı olgu**

**PFS: 9.4 vs 5.8 ay**

**ORR: % 76 vs % 54**

**12 ay OS: % 78 vs % 70**

**Hiperproliferatif deri toksisiteleri kombine tedavide daha az**

**Dabrafenib/Trametinib vs Vemurafenib/Dabrafenib .. Faz 3**

## Kombine BRAF ve MEK inhibitörü tedavisi

- **BRIM-7 çalışması: Vemurafenib + Cobimetinib**

Etkinlik artarken Vemurafenib monoterapisine bağlı deri toksisitesi belirgin azalmış

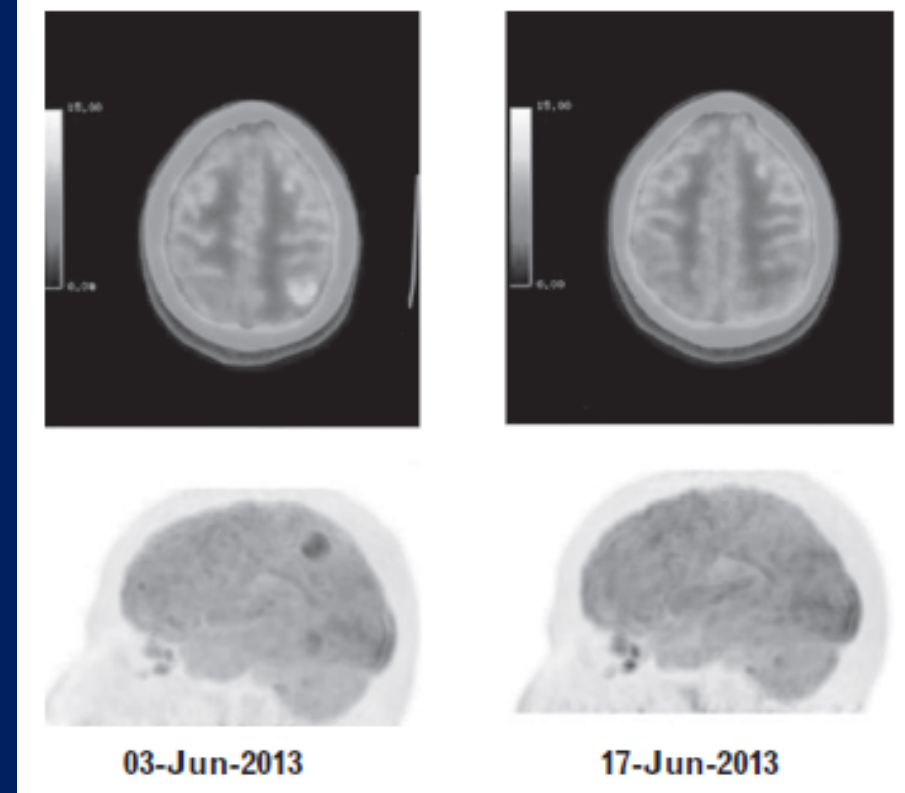
BRAF inhibitörü kullanılmamış olgularda kombinasyon çok daha etkili

Döküntü (% 13), KCFT anomalisi (%19), diare (% 8), fotosensitivite reaksiyonları, bitkinlik, bulantı, artralji

Faz 3: V+C vs V+Plasebo sürüyor

# Kombine BRAF ve MEK inhibitörü tedavisi

- **LGX818** : Yüksek selektif BRAF inhibitörü
  - **LGX818 600 mg/g**  
+  
**MEK162 45 mg x2/gün**
- BRAF inhibitörü kullanılmamış olgularda % 85 ORR (%14 tam, %71 parsiyel)**
- BRAF inhibitörü kullanılmış olgularda ORR: % 22**



# Kombine BRAF ve MEK inhibitörü tedavisi

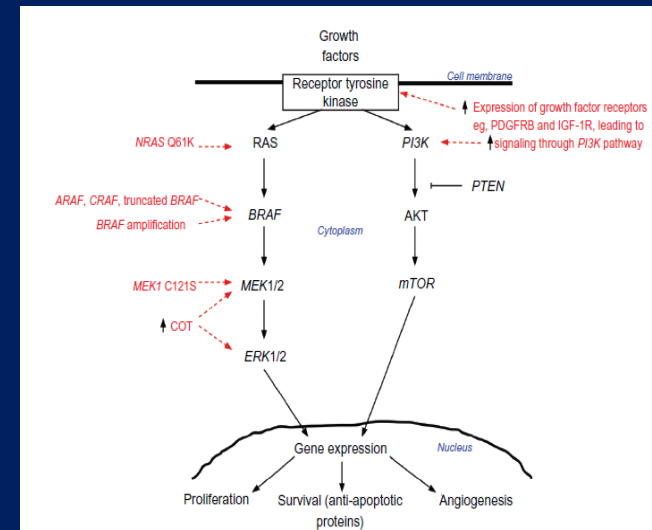
## Sonuç

- **Selektif MEK inhibitörleri BRAF ve NRAS mutant melanomada yeni tedavi opsiyonu**
- **BRAF mutant MM'da MEK inhibitörleri ORR, PFS, OS'yi iyileştirmektedir**
- **MEK inhibitörü monoterapisi BRAF inhibitörü kullanılmamış hastalarda yapılmalıdır**
- **Kombine MEK ve BRAF tedavisi, BRAF monoterapisinden fazla klinik etkinlik ve daha az yan etki göstermektedir**
- **NRAS mutant melanomada etkinliğe dair veriler mevcut**



# KIT mutasyonu, imatinib

- Reseptör tirozin kinaz genlerinden KIT'de (c-KIT) mutasyonlar birçok sinyal yolağını aktive eder (RAS-ERK, PI3K-AKT, JAK-STAT)
- Mukozal melanomda % 15, akril melanomda % 23 (exon11, 13) KIT mutasyonları
- 28 KIT mutasyon veya amplifikasyonlu melanom olgusunda KIT inhibitörü imatinib ile ORR % 23

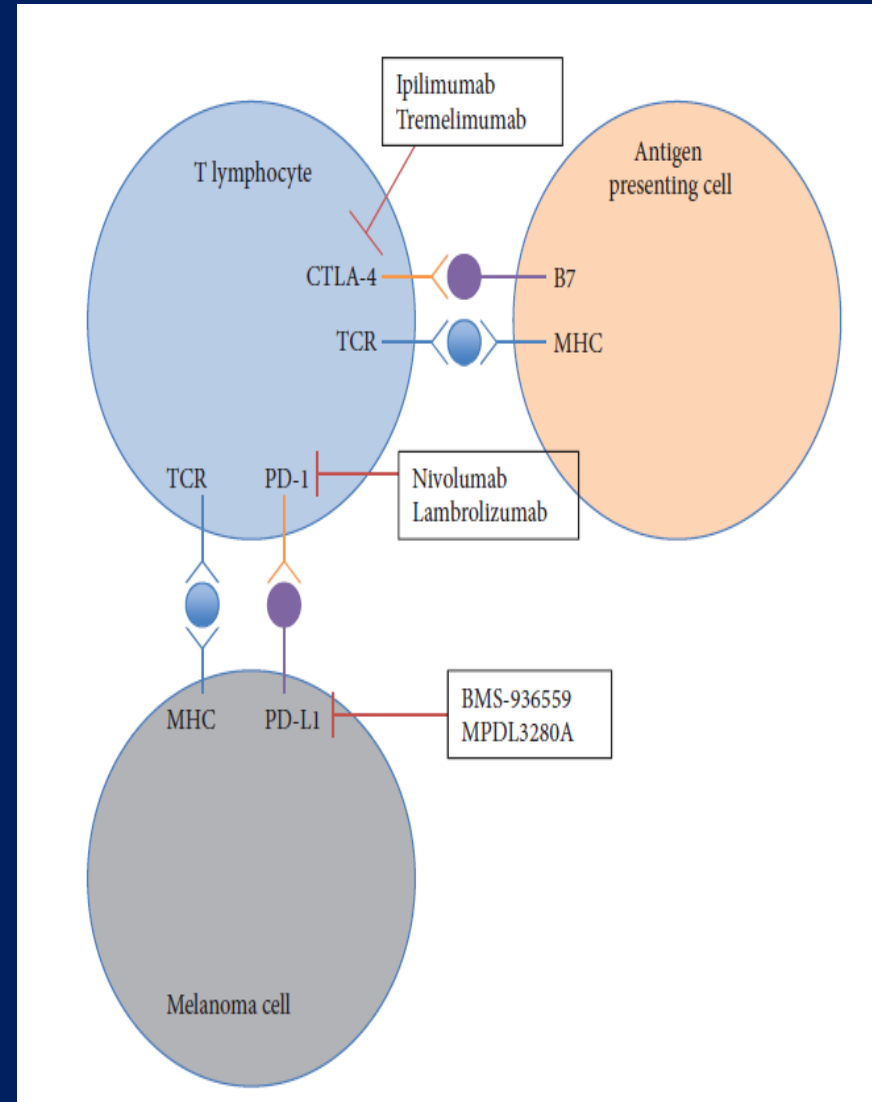


# Melanoma immunoterapisi

- IFN- $\alpha$
- Yüksek doz IL-2 (mekanizma?)
- Melanoma aşıları
- CTLA-4 inhibitörleri

**Ipilimumab (IgG1)**

**Tremelimumab (IgG2)**



## Ipilimumab (Yervoy)

- Faz 1,2 ..
- Faz 3: 676 metastatik MM (kemoterapi/immunoterapi +)
  - 1) İpilimumab 3 mg/kg, 3 haftada bir, 4 kür + gp100 peptide aşısı
  - 2) İpilimumab
  - 3) gp100 peptid aşısı

**OS: 10 ay (1, 2) vs 6.4 ay (3)**

**PFS: 2.86 ay (2) vs 2.76 ay (1,3)**

**5 yıl izlemde % 15-30 oranında hayatta kalım**

**Sonuç: İpilimumab ile küçük ancak süregen yanıt\*\***

## **Ipilimumab, toksisite**

- Klinikman önemli otoimmün yan etki % 15
- Grade 3, 4

Bitkinlik % 6.9

Diare ve Kolit % 5.3 \*

Dispne % 3.9

Anemi % 3.1

Hipopituitarizm: % 1.6, Hipofizit % 1.5

İştah kaybı % 1.5

- Otoimmün yan etkiler kılavuzu

## Ipilimumab, kombine tedaviler

- İpilimumab + IL-2: ORR: % 22
- İpilimumab (10 mg/kg\*) + Dacarbazine 850 mg/m<sup>2</sup> veya Dacarbazine + plasebo (502 met. MM olgusu)

D+I vs D+PI OS: 11.2 ay vs 9.1 ay

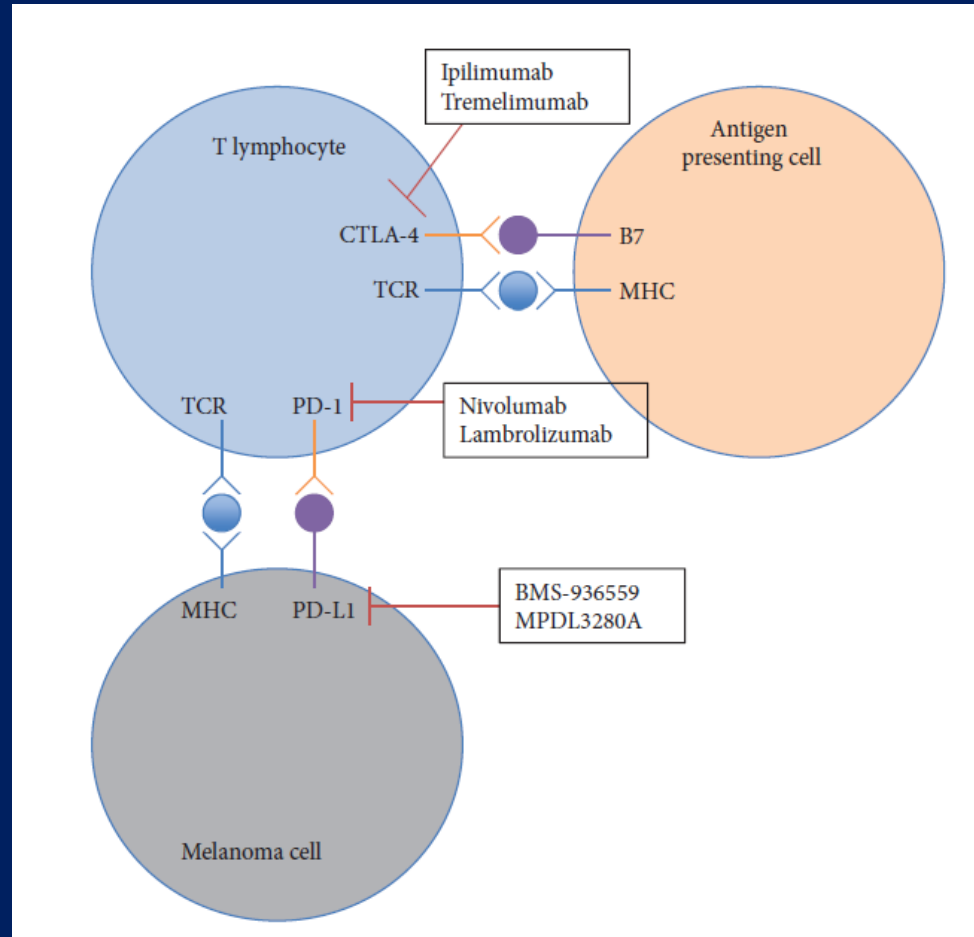
Şiddetli YE: % 38 vs % 4.4

- İpilimumab + IFN- $\alpha$ 2b: Yanıt % 47
- İpilimumab + GM-CSF vs İpilimumab (245 olgu)

1 yıl yaşam süresi: % 67 vs % 51.2

**Kombine tedavilerdeki erken olumlu verilere karşın  
İpilimumab halen tek başına standart tedavi ilacı**

# PD-1 ve PD-L1 inhibitörleri



## Nivolumab

- Human IgG4, anti-PD-1 monoklonal antikor
- Faz 1: Çeşitli solid tümörler (NSC Akciğer, renal Ca, melanoma)    ORR: % 28
- Ipilimumab'a benzer ancak daha az yan etki profili (15/296 tedaviyi bırakma oranı)  
% 3 intersitisyel pneumonitis, 3 ölüm (%1)
- 107 met MM: OS: 16.8 ay, 2 yıl YS: % 43
- Faz 3 çalışma sürüyor
- Peptid aşı ile kombinasyonu ek fayda sağlamıyor
- Ipilimumab/Nivolumab ardıl tedavi çalışması sürüyor

## **MK-3475 (Lambrolizumab)**

- **IgG4 anti-PD-1 monoklonal antikoru**
- **Daha önce ipilimumab tedavisi görmüş/görmemiş  
294 met MM ORR: % 35**  
**Grade  $\frac{3}{4}$  YE: % 10, nivolumab benzer YE'ler**
- **Ipilimumab kullanmamış ve Ipilimumab'a dirençli  
olgulardaki çalışma sürüyor**





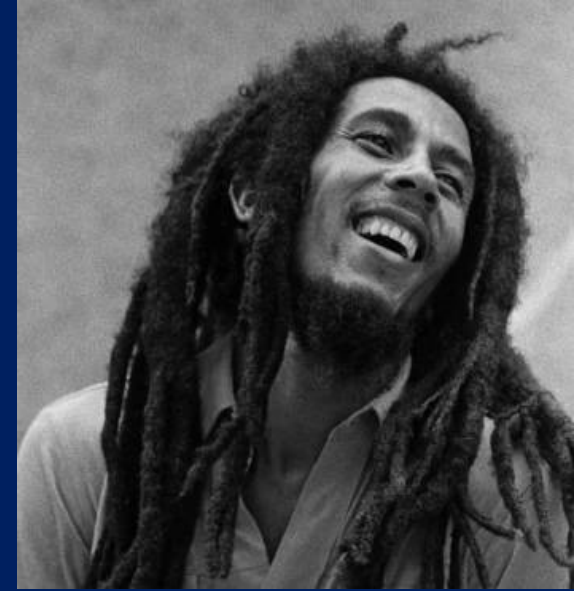
## BMS-93559

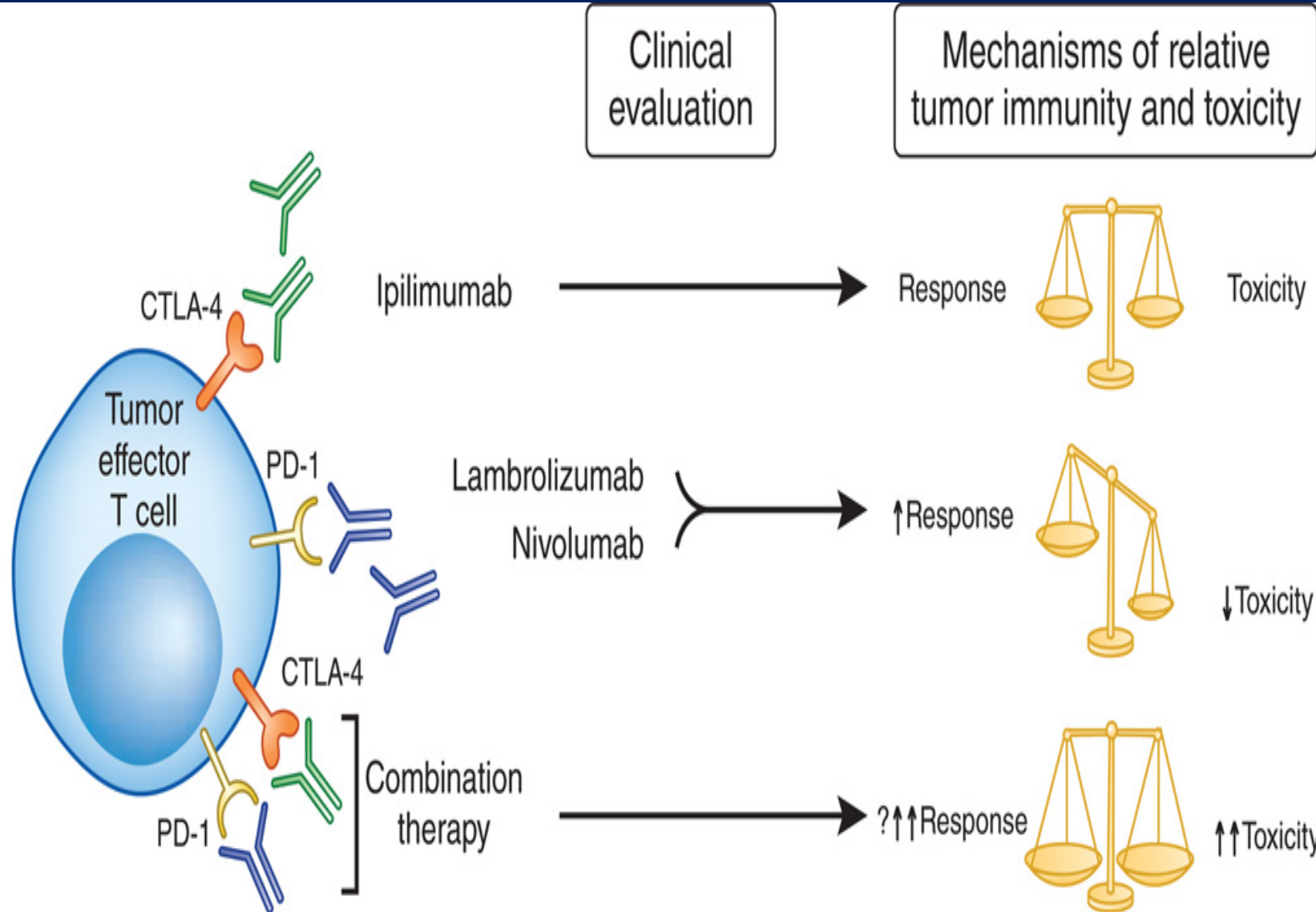
- Human anti-PD-L1 IgG4 monoklonal antikoru
- Melanomda (ve başka birçok tümörde) PD-L1 ekspresyonu
- 3 mg/kg dozda ORR % 29
- İmmun YE oranı % 39 (döküntü, hipotiroidi, hepatit)



## Kombine immunoterapiler

- Faz 1 Nivolumab + Ipilimumab  
53 met MM kombine tedavi  
33 met MM ardıl tedavi
- Olguların % 50'sinden fazlasında hızlı ve kuvvetli tm regresyonu (Yanıt verenlerde > % 80 tm küçülmesi)
- Grade  $\frac{3}{4}$  toksisite % 53





# Tedavi algoritmi

**Genotip belirlenimi (Polimeraz zincir reaksiyonu)**

**BRAF, KIT mutasyon araştırımı**

**BRAF wild type: NRAS mutasyonu araştırımı**

**BRAF (+) melanom: Vemurafenib veya dabrafenib  
Ipilimumab (yavaş progresyon, iyi  
performans durumlu olgularda)**

**KIT (+): Imatinib**

**Vemurafenib veya KIT inhibitörü ile progresyon durumunda  
ipilimumab veya kemoterapi**

---

<b>İlaç</b>	<b>Hedef</b>	<b>ORR (Yanıt Oranı) %</b>
-------------	--------------	----------------------------

---

### **MAPK inhibitörleri**

Vemurafenib	BRAF	48
Dabrafenib	BRAF	50
Trametinib	MEK	22
Dabra+Tram	BRAF/MEK	76
LGX818+MEK162	BRAF/MEK	85
Imatinib	c-KIT	23

### **İmmunoterapi**

Ipilimumab	CTLA-4	10-15
Nivolumab	PD-1	28
Lambrolizumab	PD-1	38
Nivo+Ipi (Faz 1)	CTLA-4 / PD-1	50
Ipi + IFN-alfa2b	CTLA-4	48

<b>Dacarbazine</b>		7-12
--------------------	--	------

<b>IL-2</b>	?	6-16
-------------	---	------