

Inmunoterapia o Terapias Diana ¿Por dónde empezar?

Lara Ferrándiz

Unidad de Melanoma
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla





Los querubines. Detalle de La Madona Sixtina. Rafael

Tratamiento
sistémico del
melanoma
avanzado:
estrategias y
escenarios
clínicos

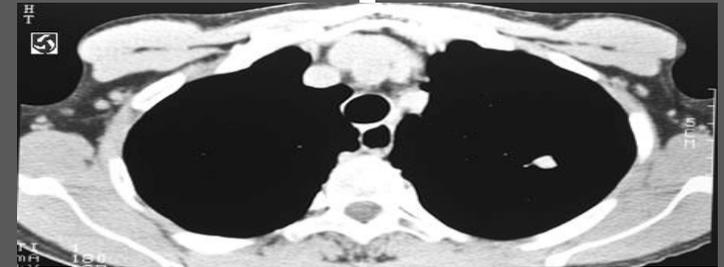
Tratamiento adyuvante

Cirugía

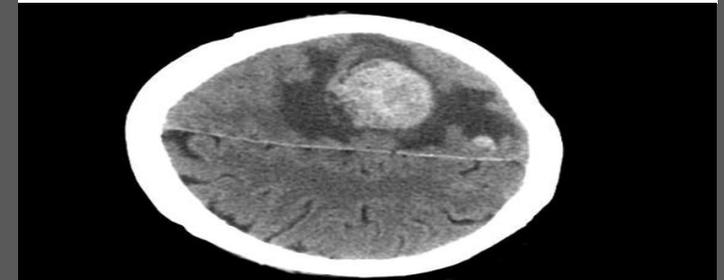
Tratamiento neoadyuvante



estadio III



Estadio IV



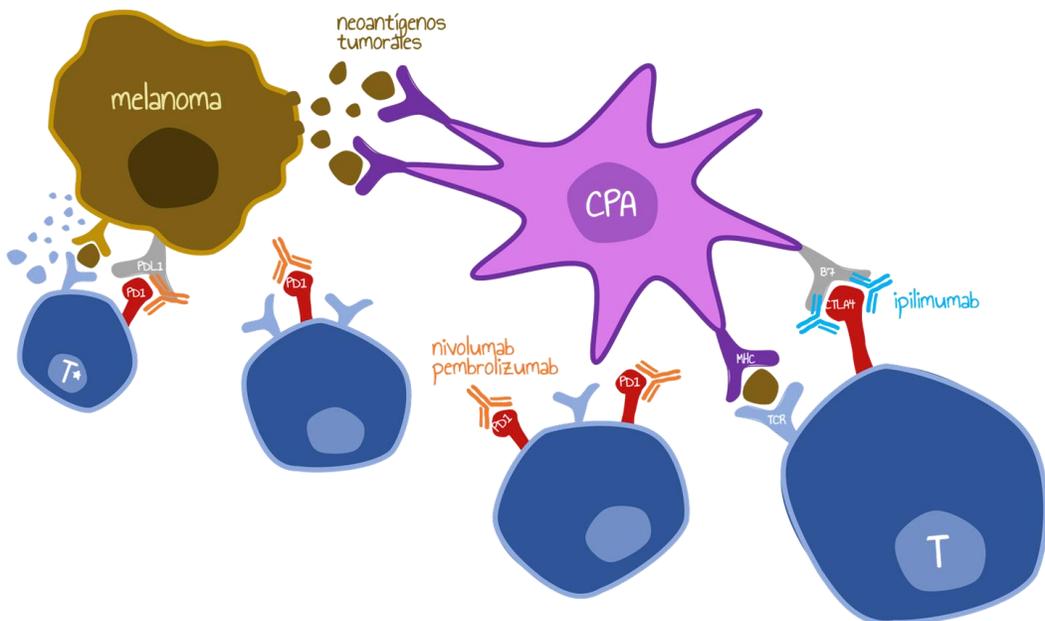
estadio II



Tratamiento sistémico

resecable

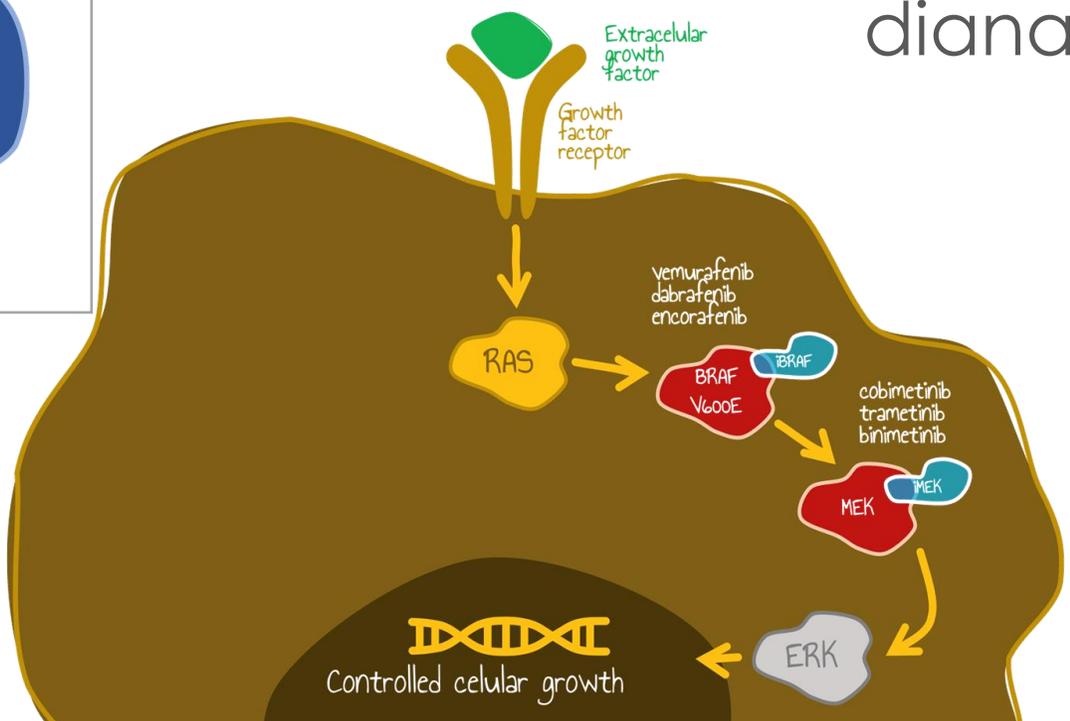
irresecable

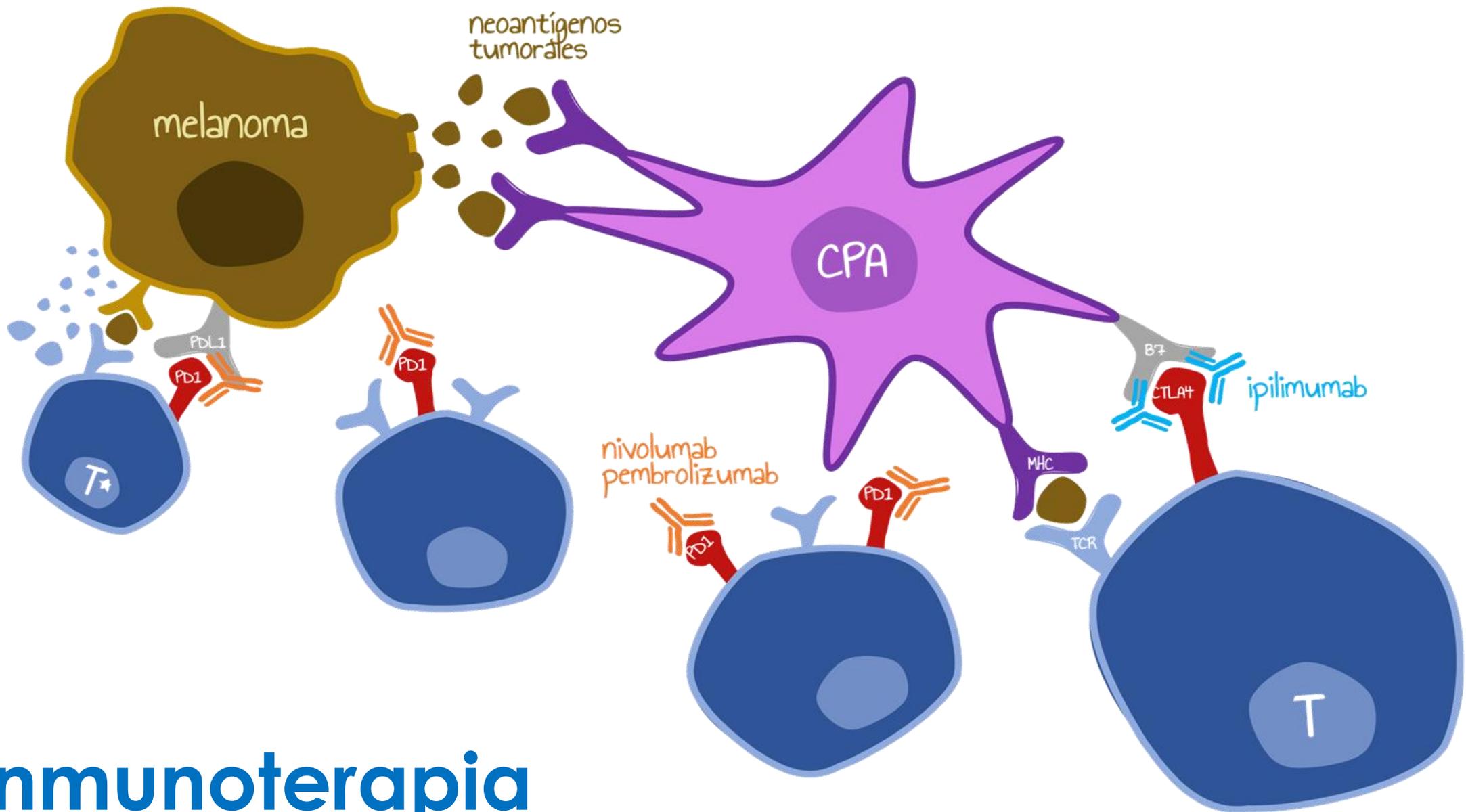


inmunoterapia

Estrategias terapéuticas en melanoma avanzado

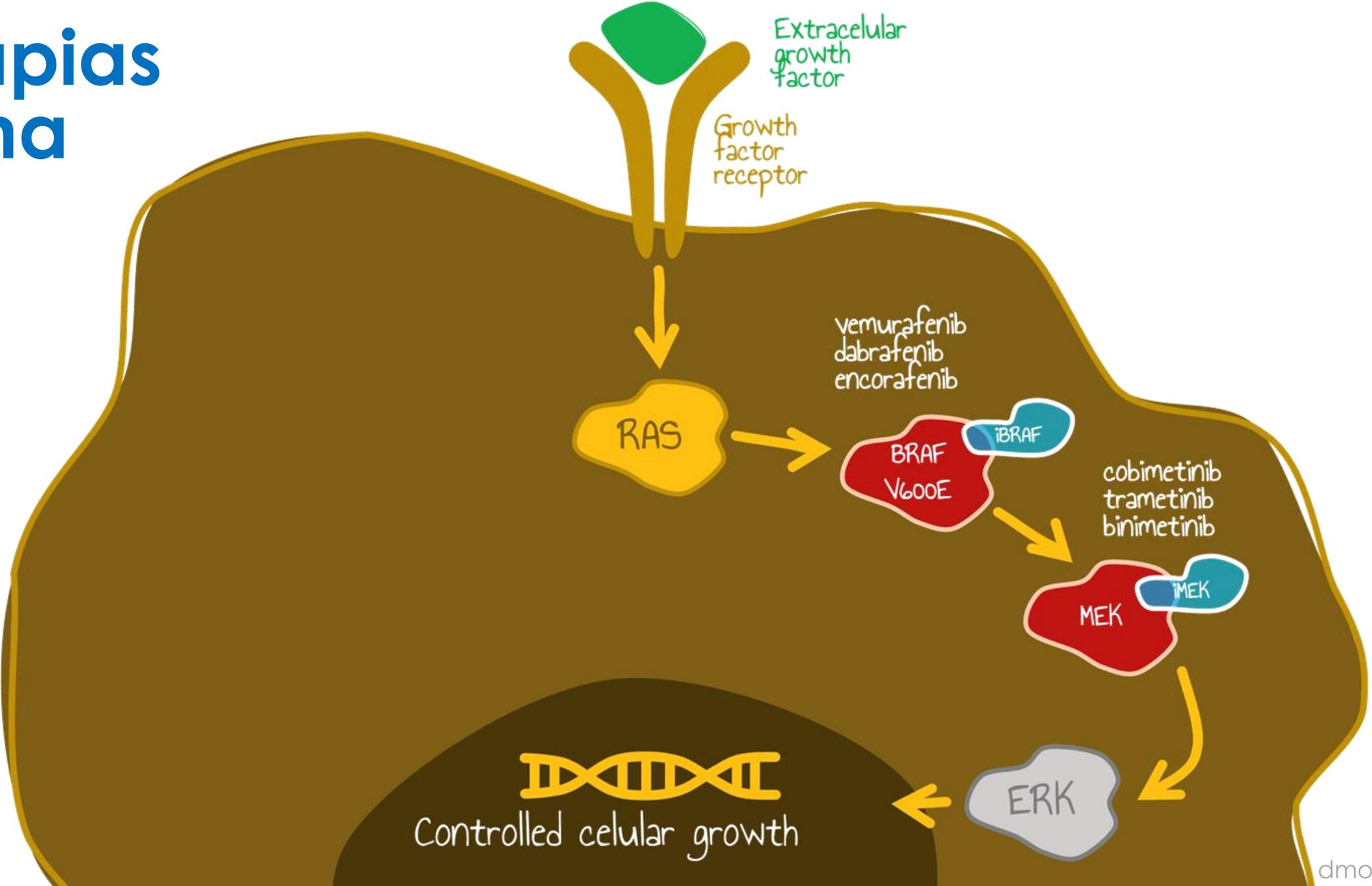
terapias diana



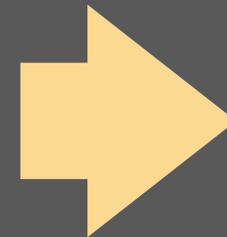
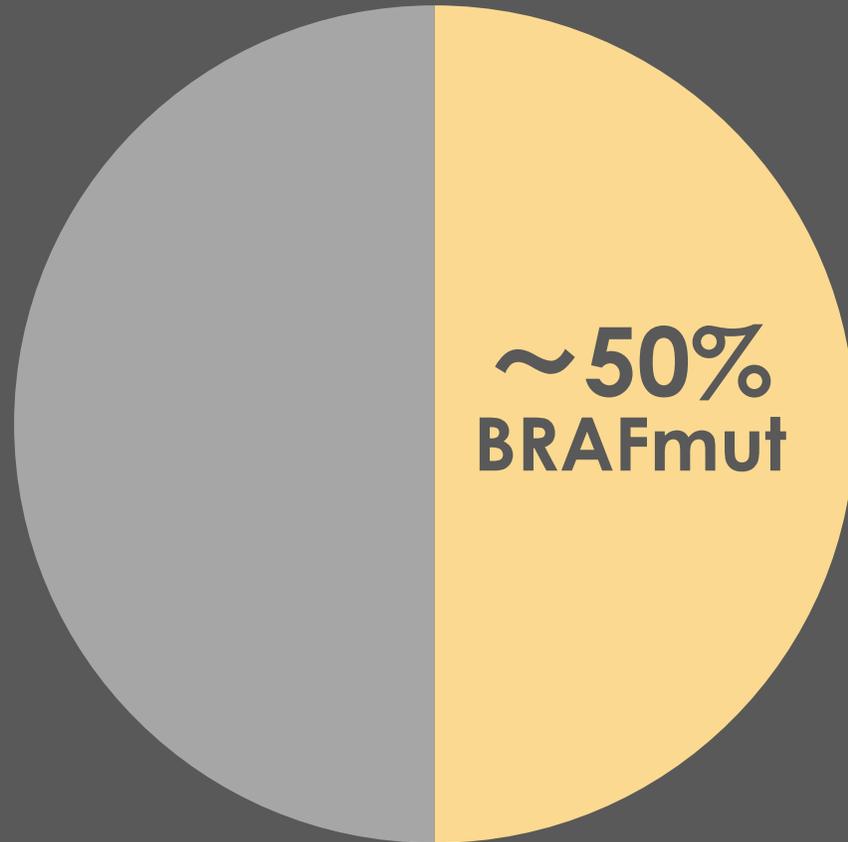


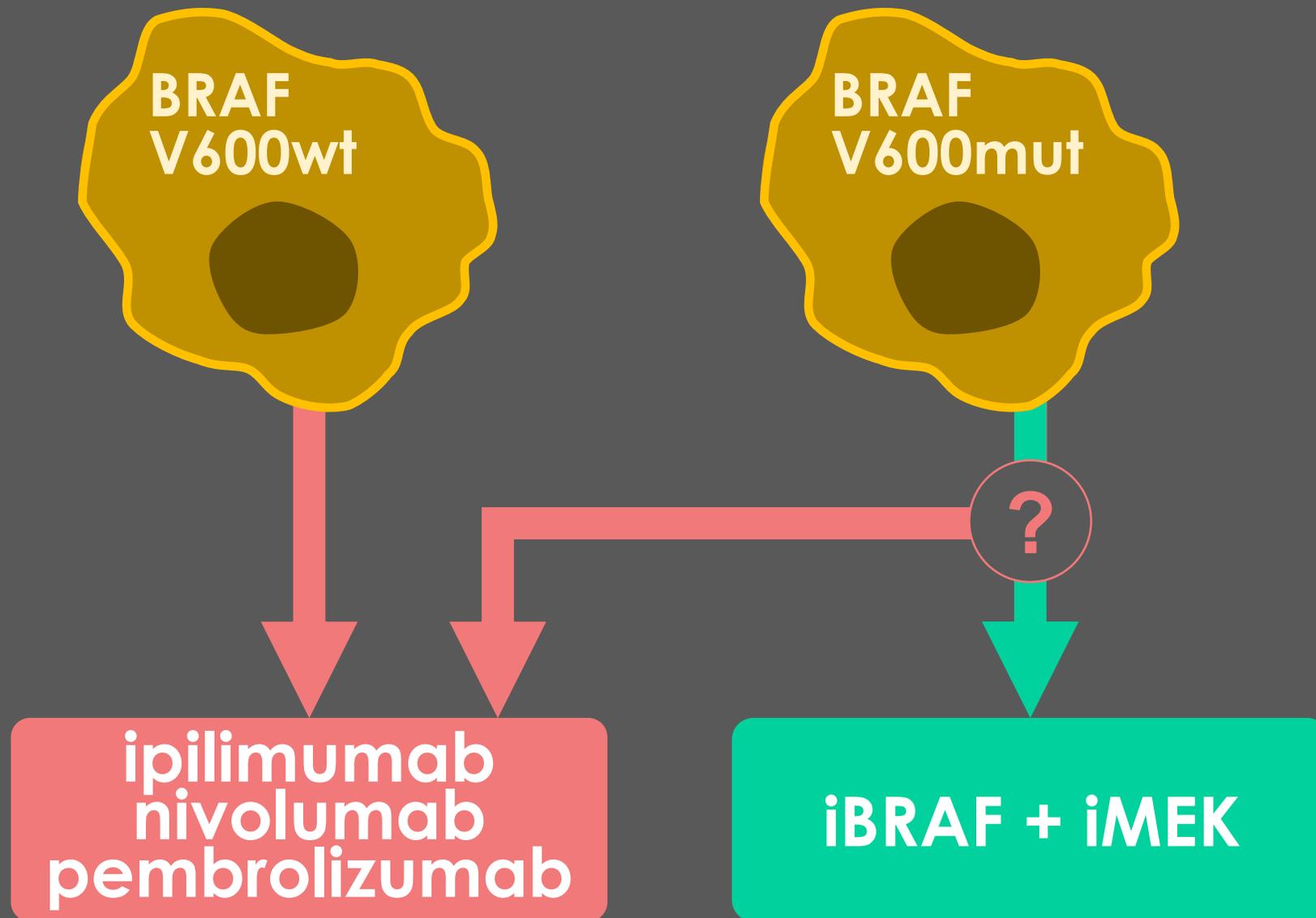
inmunoterapia

Terapias diana



Mutación BRAF en melanoma





melanoma

BRAF V600

antiPD1±antiCTLA4

iBRAf+iMEK

Inicio de
respuesta

Inicio de respuesta
más prolongado

Inicio rápido de
respuesta terapéutica

Duración de
respuesta
Off-treatment survival

Respuesta duradera
después de suspensión
*Posibilidad de
suspender tratamiento*

Recurrencia rápida
después de suspensión
Tratamiento mantenido

Toxicidad

Toxicidad irreversible
potencialmente grave

58% grado 3-4
reversible

Administración

Intravenosa
Hospital de día

Vía oral
domiciliaria

Inmunoterapia, enf. autoinmune e inmunosupresores

Riesgo de brote
de **enf. autoinmune**

Riesgo de
pérdida de **trasplante**

Eficacia de inmunoterapia
con **inmunosupresores**

Inmunoterapia, enf. autoinmune e inmunosupresores

Riesgo de brote
de **enf. autoinmune** →

Brown. J Immunother Cancer 2021

33% ipi+nivo

Riesgo de
pérdida de **trasplante**

Eficacia de inmunoterapia
con **inmunosupresores**

Inmunoterapia, enf. autoinmune e inmunosupresores

Riesgo de brote
de **enf. autoinmune** →

Brown. J Immunother Cancer 2021

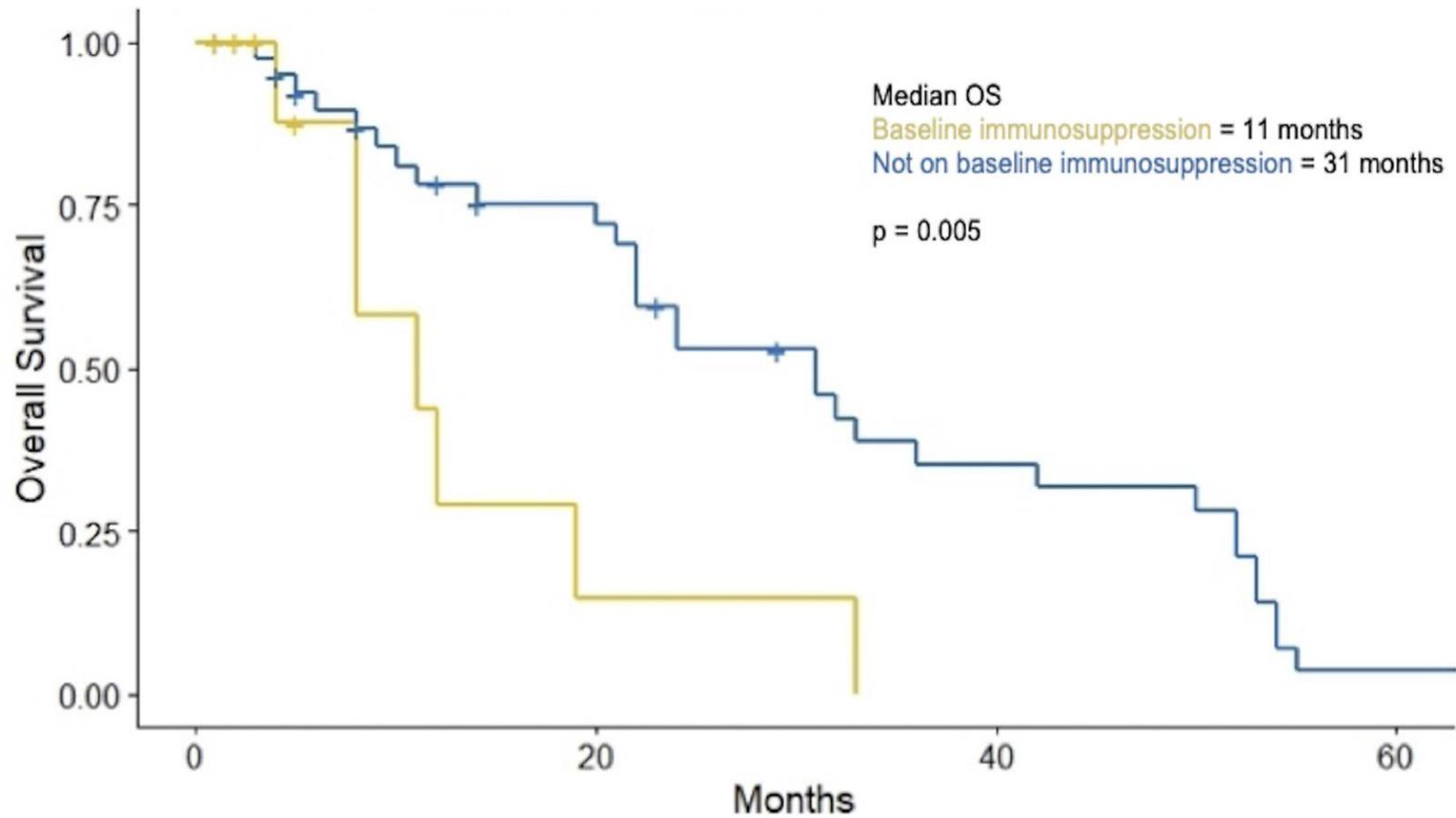
33% ipi+nivo

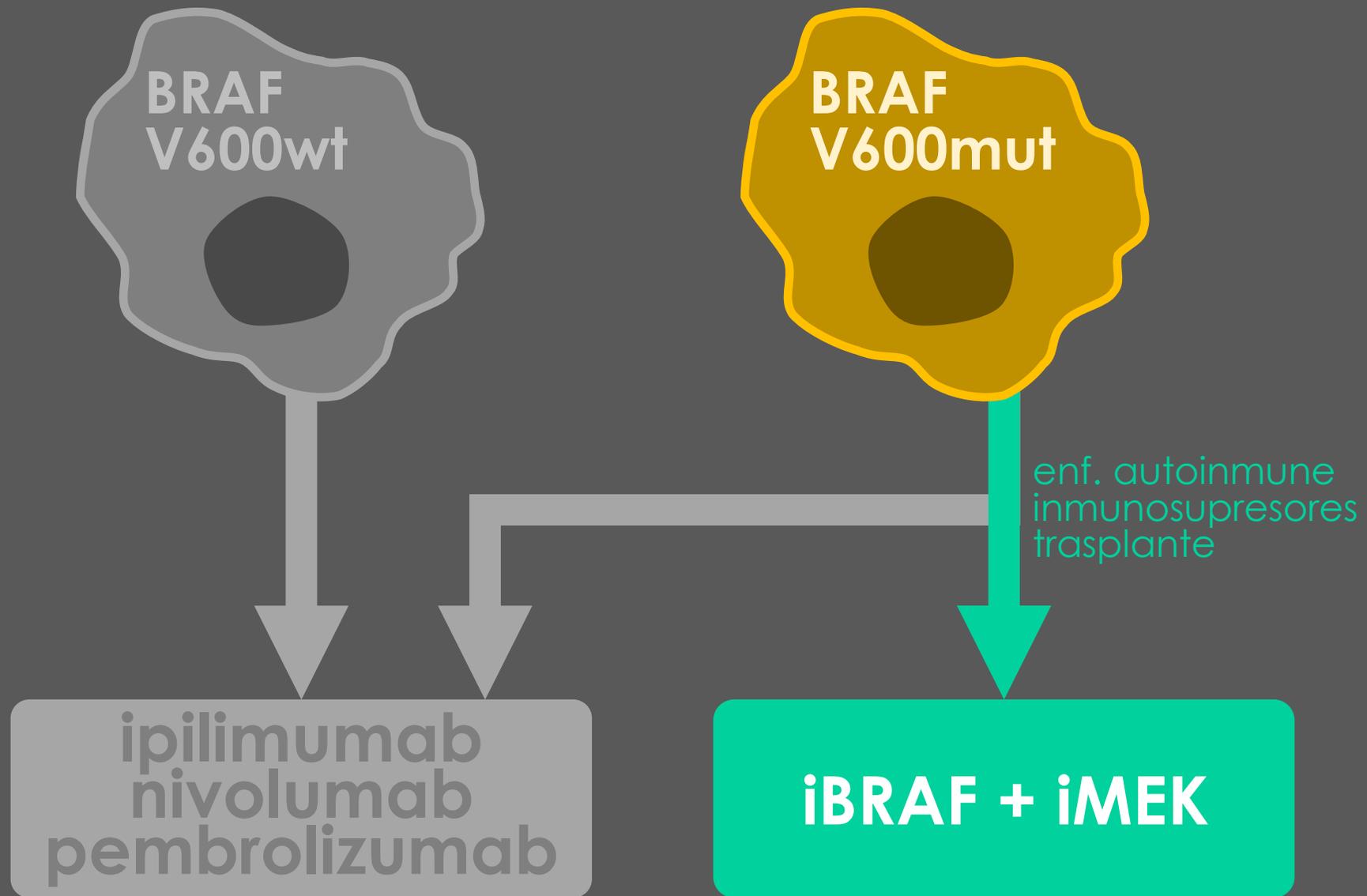
Riesgo de
pérdida de **trasplante** →

Rossi. Immunotherapy 2022

41% rechazo
trasplante renal

Eficacia de inmunoterapia
con **inmunosupresores**





El factor crítico para la toma de decisiones terapéuticas es **maximizar las posibilidades de supervivencia a largo plazo**

Choice of First-Line Therapy in
Metastatic Melanoma
Gibney & Atkins. Cancer 2019

El factor crítico para la toma de decisiones terapéuticas es **maximizar las posibilidades de supervivencia a largo plazo**

En este sentido, y hasta ahora, el mejor resultado de supervivencia a 3 años lo proporciona la combinación **nivolumab-ipilimumab**

Choice of First-Line Therapy in
Metastatic Melanoma
Gibney & Atkins. Cancer 2019

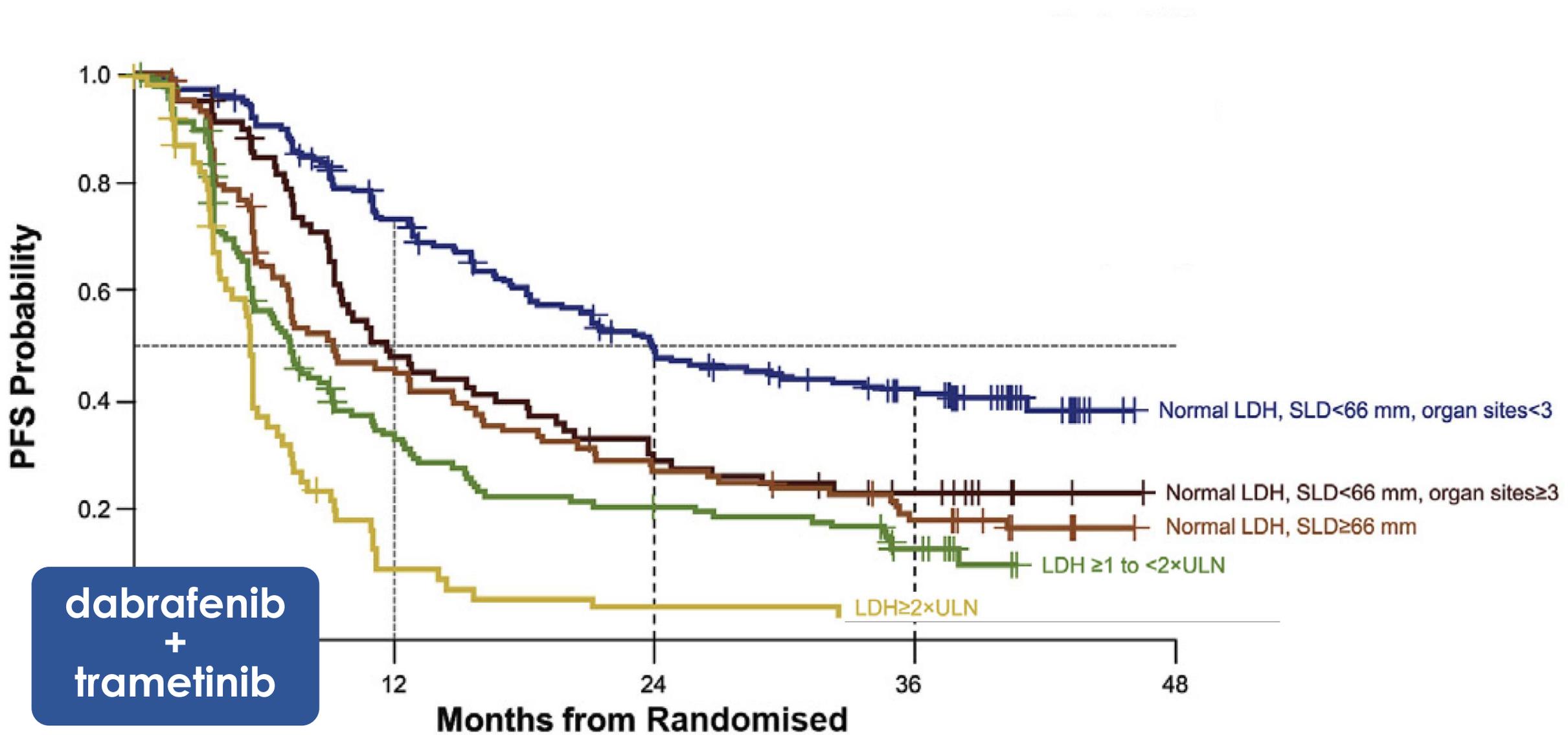
What, if Any, Role Is There for BRAF-Targeted Therapy in *BRAF*-Mutant Melanoma?

Ryan J. Sullivan, MD¹

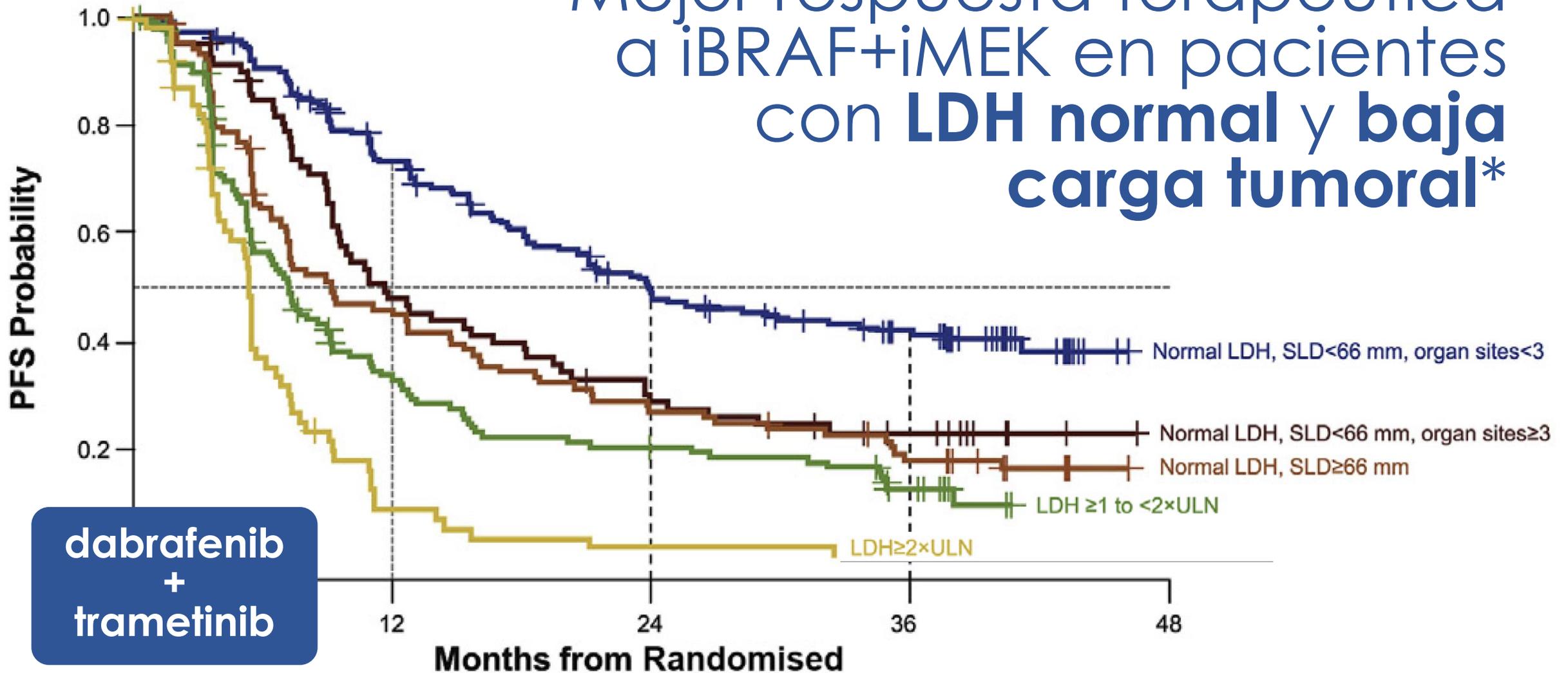
What, if Any, Role Is There for BRAF-Targeted Therapy in BRAF-Mutant Melanoma?

Ryan J. Sullivan, MD¹

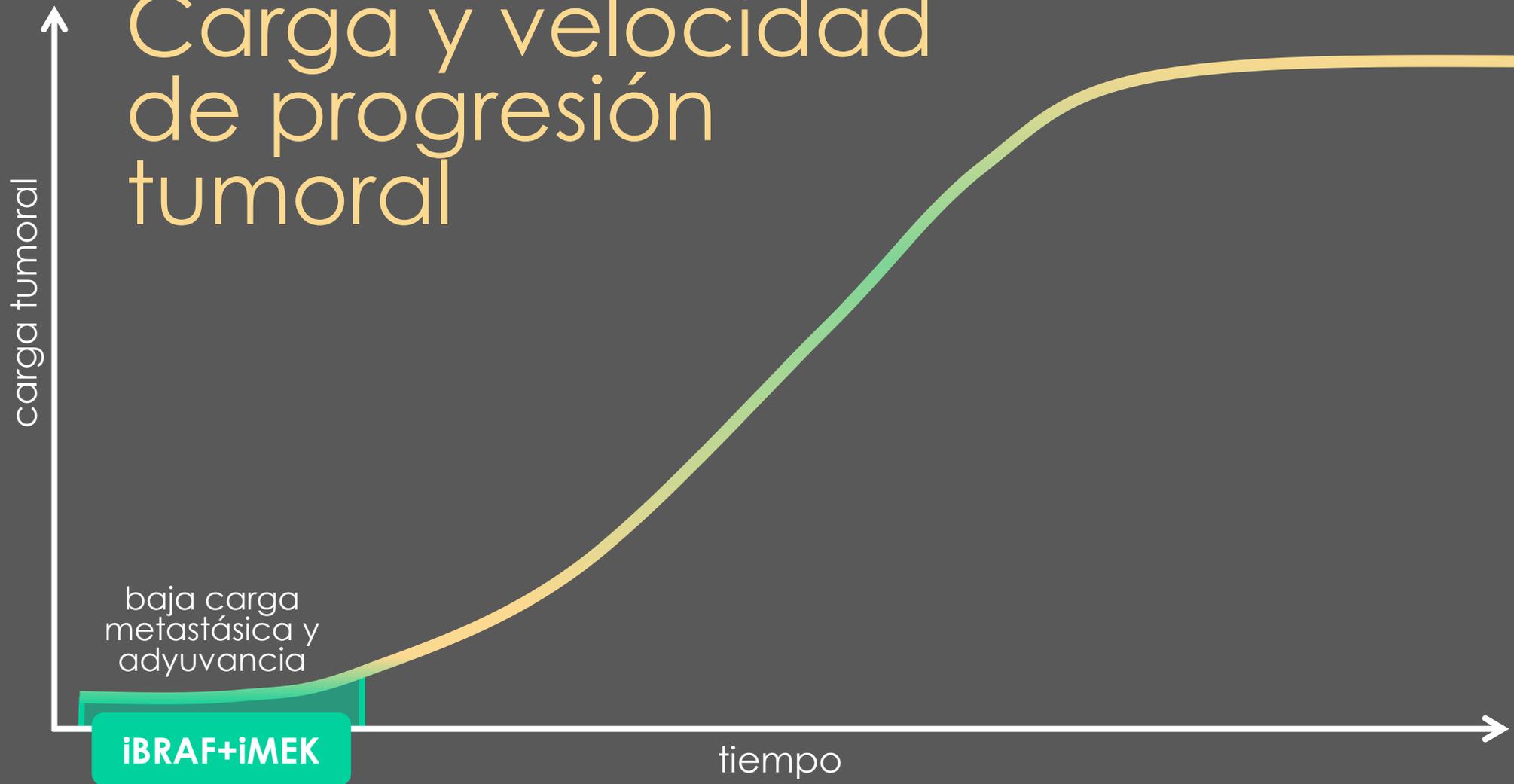
“Una posible estrategia para optimizar los iBRAF consistiría en administrarlos en pacientes con la **menor carga tumoral**, como puede ser en **adyuvancia**. En este escenario los resultados son similares a la inmunoterapia y además, la eficacia de la terapia antiPD1 en caso de recaída durante el tratamiento con inhibidores de BRAF es elevada”.



Mejor respuesta terapéutica a iBRAF+iMEK en pacientes con **LDH normal** y **baja carga tumoral***



Carga y velocidad de progresión tumoral



Adjuvant therapy in stage
III/IV

Evidence-based recommendation

Level of recommendation A

Adjuvant therapy (anti-PD-1 or targeted therapy) shall be offered to all patients in stages IIIA – IIID and fully resected stage IV.

Adjuvant anti-PD-1 therapy can be offered to patients in stages IIIA – IIID and fully resected stage IV irrespective of the mutational status.

Adjuvant BRAF/MEK inhibitor therapy can be offered to patients with BRAFV600 E/K mutation in stages IIIA – IIID.

For stage IIIA with nodal metastasis of less than 1 mm in diameter, the risk/benefit ratio should be carefully discussed with the patient.

Level of evidence: 1b

De novo literature research [69–71]

Consensus rate: 100%

FDA**EMA****AEMyPS**

Ipilimumab	Melanoma con metastasis ganglionar >1mm después de disección completa	No aprobado	No aprobado
Nivolumab	Melanoma con metástasis ganglionar o a distancia después de resección completa	Melanoma con metástasis ganglionar o a distancia después de resección completa	Melanoma estadio <u>IIIC, IIID, IV</u> después de resección completa
Pembrolizumab		Melanoma estadio IIB, IIC o III después de resección completa	Melanoma estadio <u>IIIC y IIID</u> después de resección completa
Nivo+Ipi	No aprobado	No aprobado	No aprobado
Dabrafenib	No aprobado	No aprobado	No aprobado
Vemurafenib	No aprobado	No aprobado	No aprobado
Dabra+Trame	Melanoma BRAFV600E-K con metastasis ganglionar	Melanoma estadio III, con mutación BRAF V600, después de resección completa	No financiado
Vemura+Cobi	No aprobado	No aprobado	No aprobado
Encora+Bini			

Tratamiento adyuvante

Cirugía

Tratamiento neoadyuvante

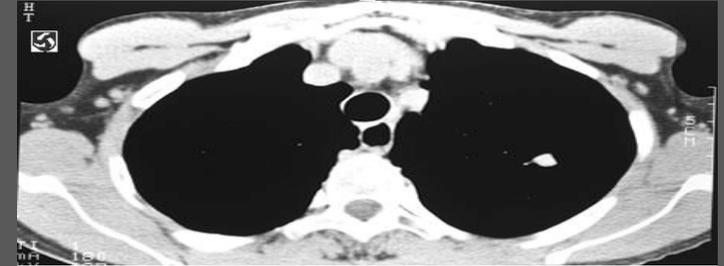
resecable



estadio II

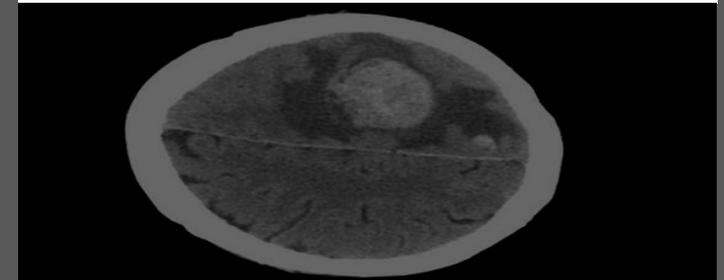
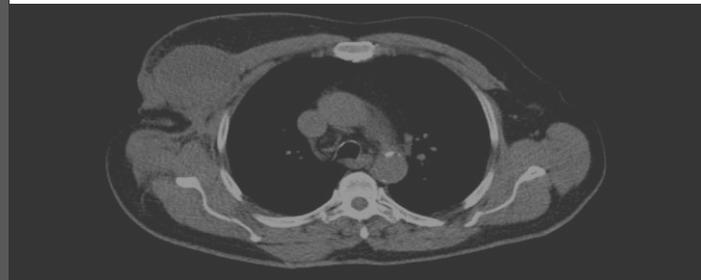


estadio III



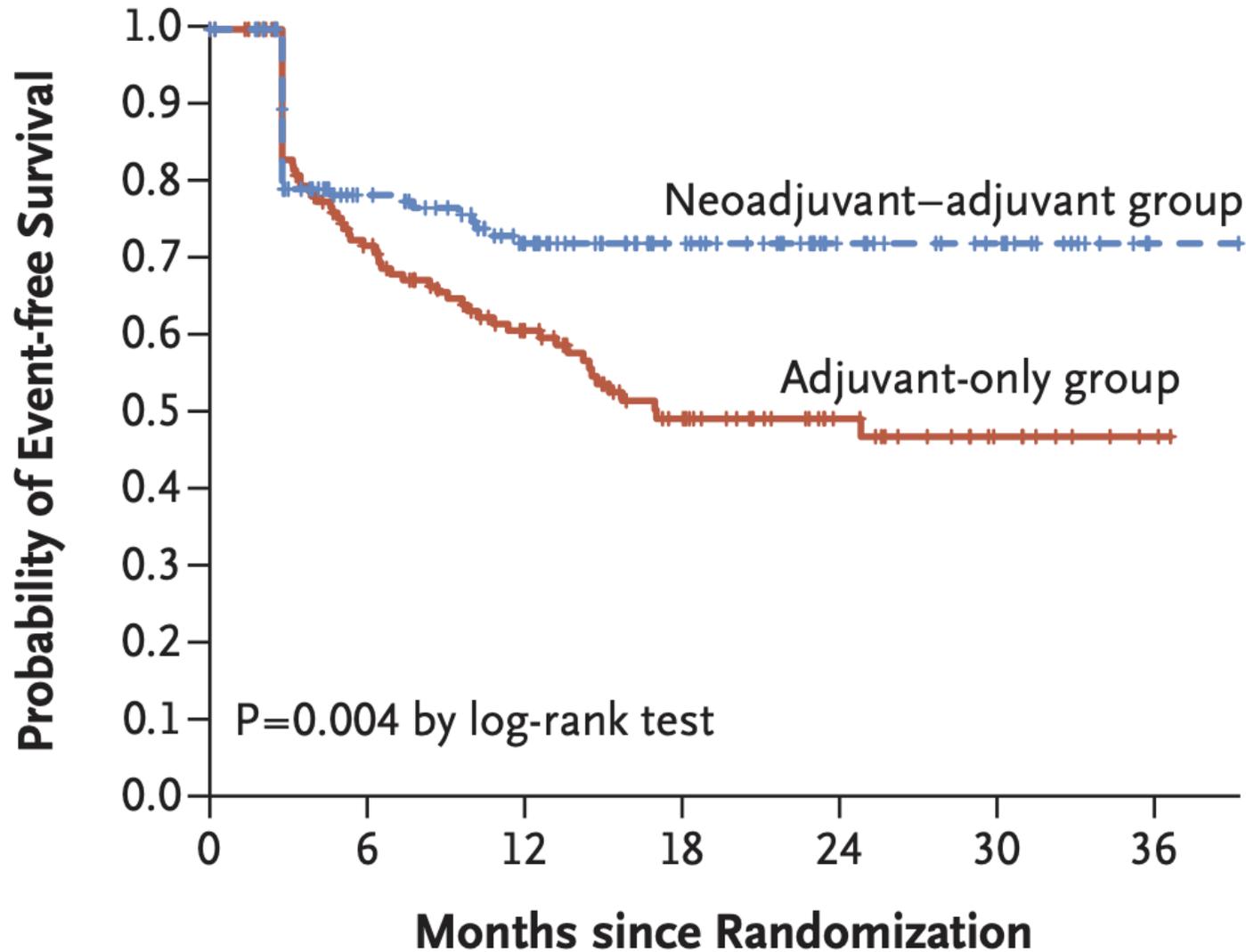
Estadio IV

irresecable



Tratamiento sistémico

Neoadjuvancia en BRAF V600



Neoadjuvant-Adjuvant
or Adjuvant-Only
Pembrolizumab in
Advanced Melanoma

Patel et al. N Engl J Med 2023

antiPD1±antiCTLA4

iBRAFi+IMEKi

Inicio de
respuesta

Inicio de respuesta
más prolongado

**Inicio rápido de
respuesta terapéutica**

**Duración de
respuesta**
Off-treatment survival

**Respuesta duradera
después de suspensión**
Posibilidad de
uspender tratamiento

**Recurrencia rápida
después de suspensión**
Tratamiento mantenido

Toxicidad

**Toxicidad irreversible
potencialmente grave**

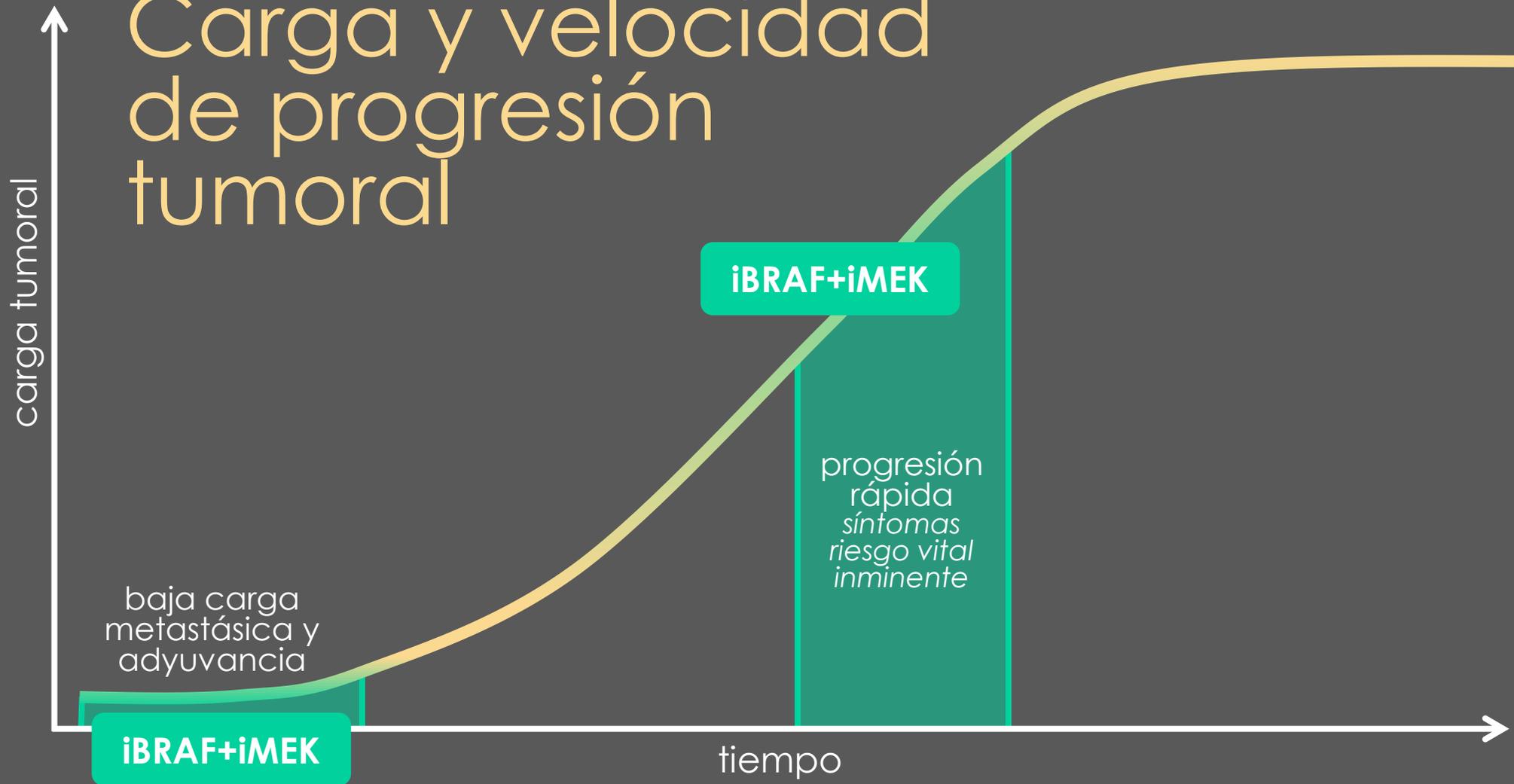
**58% grado 3-4
reversible**

Administración

**Intravenosa
Hospital de día**

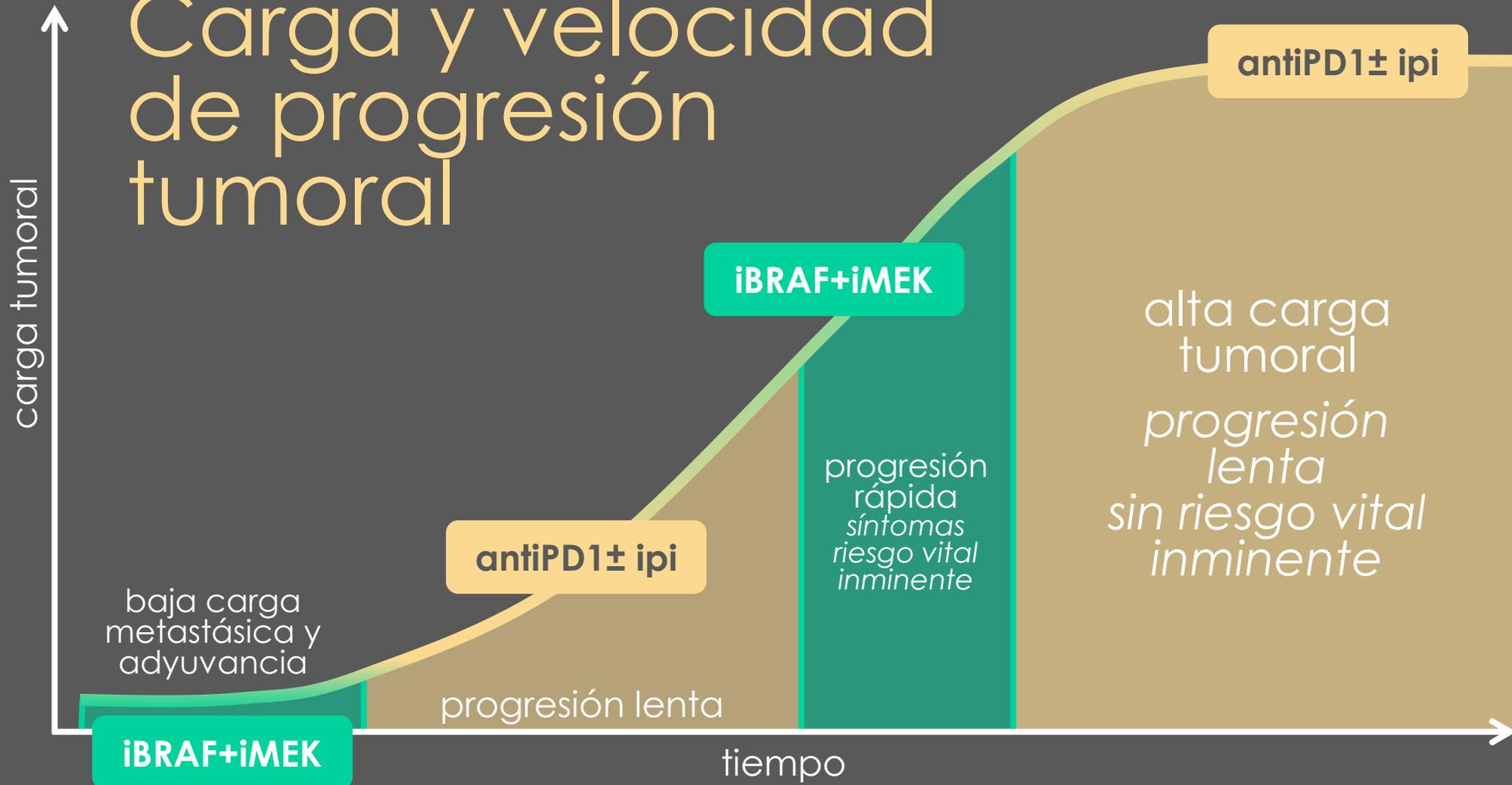
**Vía oral
domiciliaria**

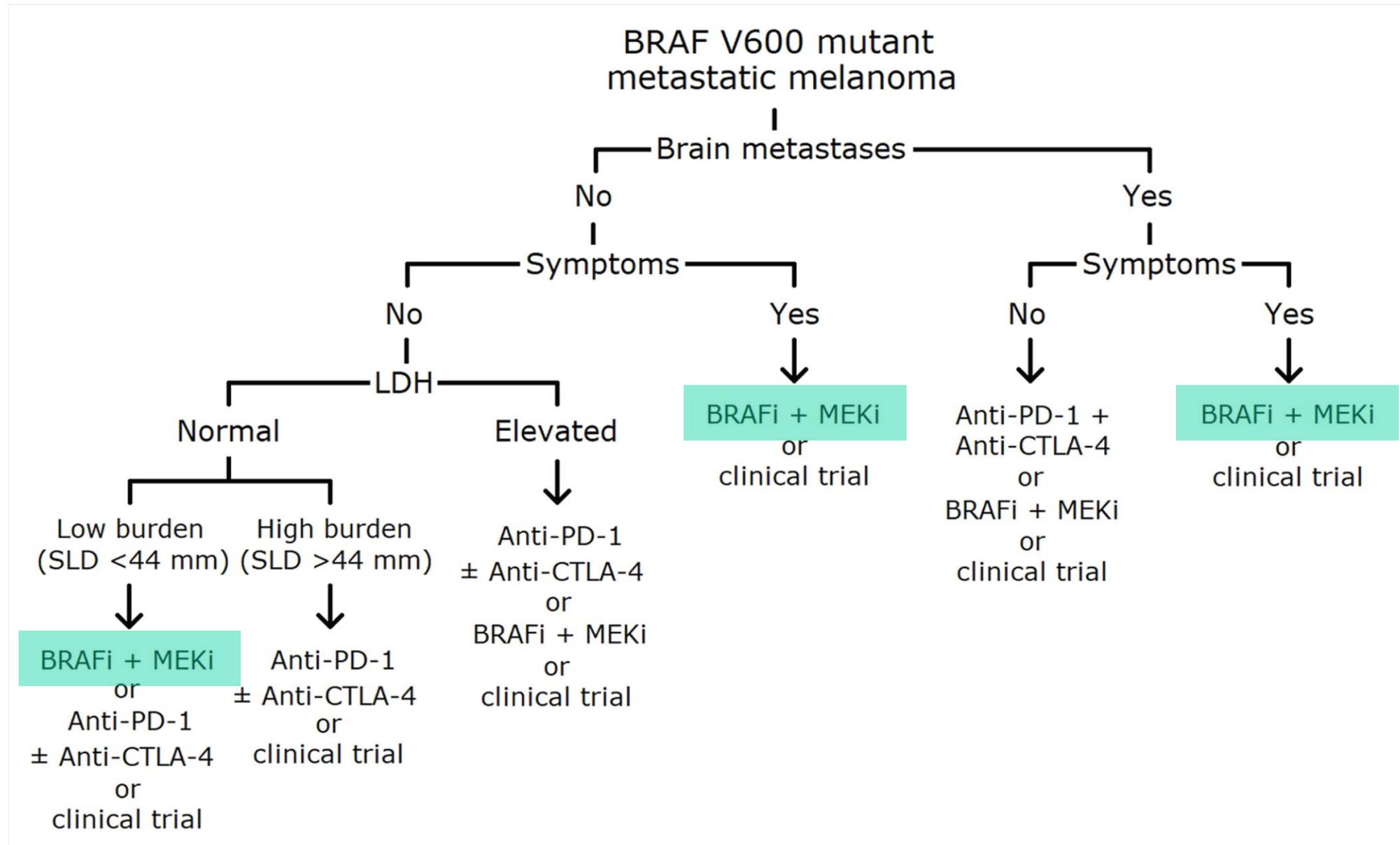
Carga y velocidad de progresión tumoral

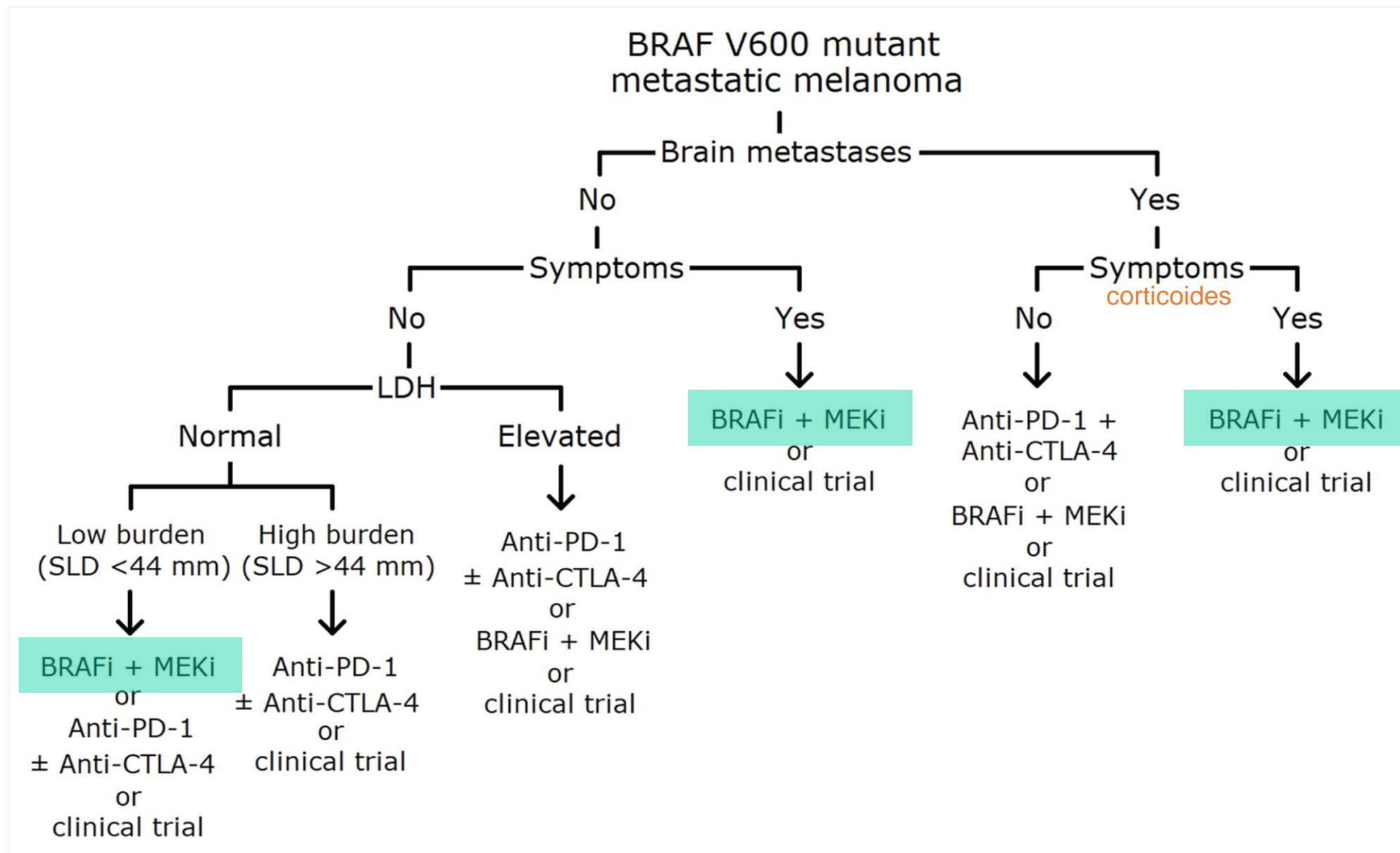


Las terapias diana podrían considerarse como primera línea en pacientes con **baja carga tumoral** y en aquellos con **progresión rápida, sintomática y potencialmente letal** en el corto plazo

Carga y velocidad de progresión tumoral



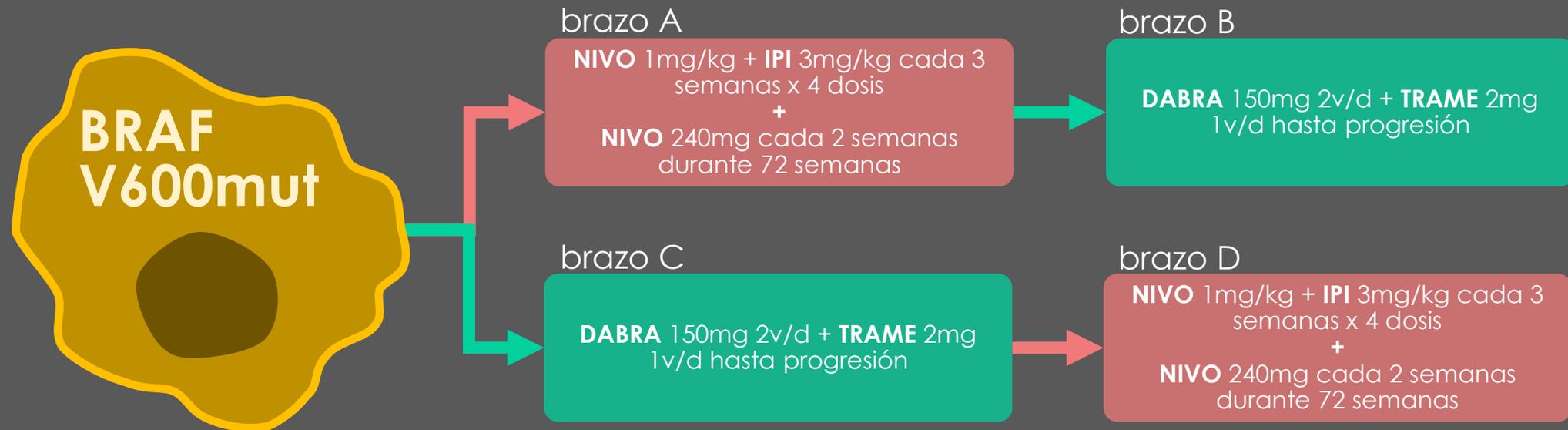




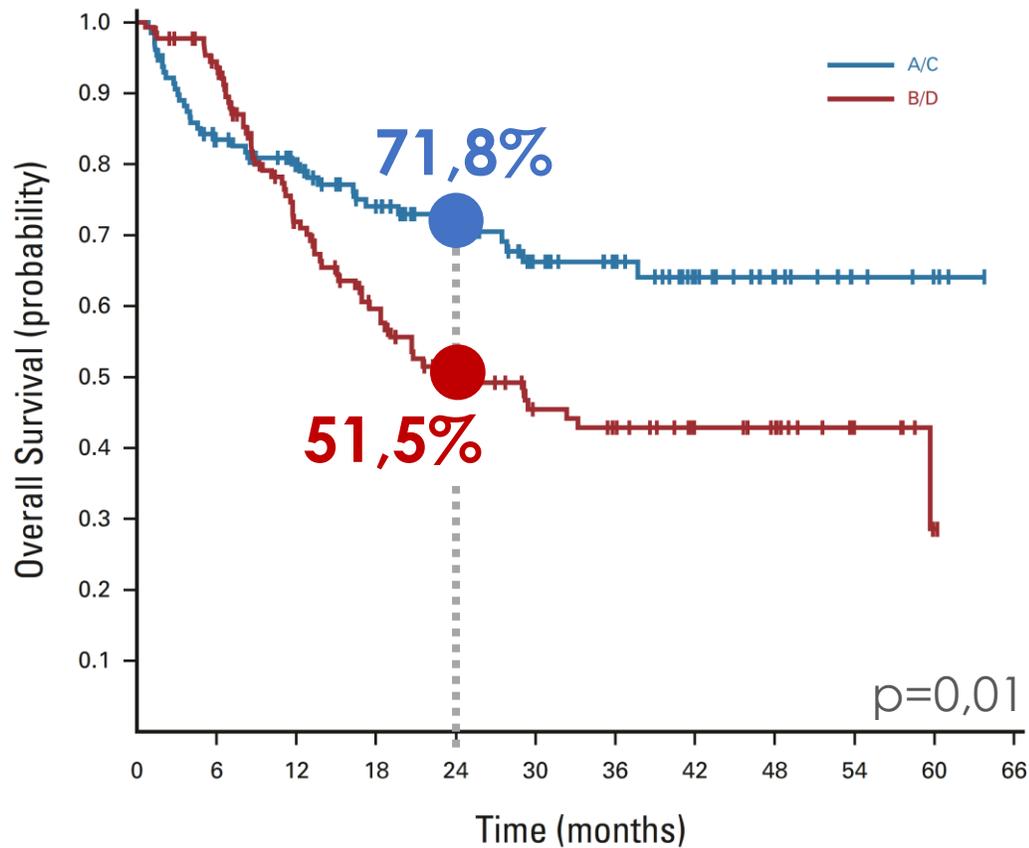


Los querubines. Detalle de La Madona Sixtina. Rafael

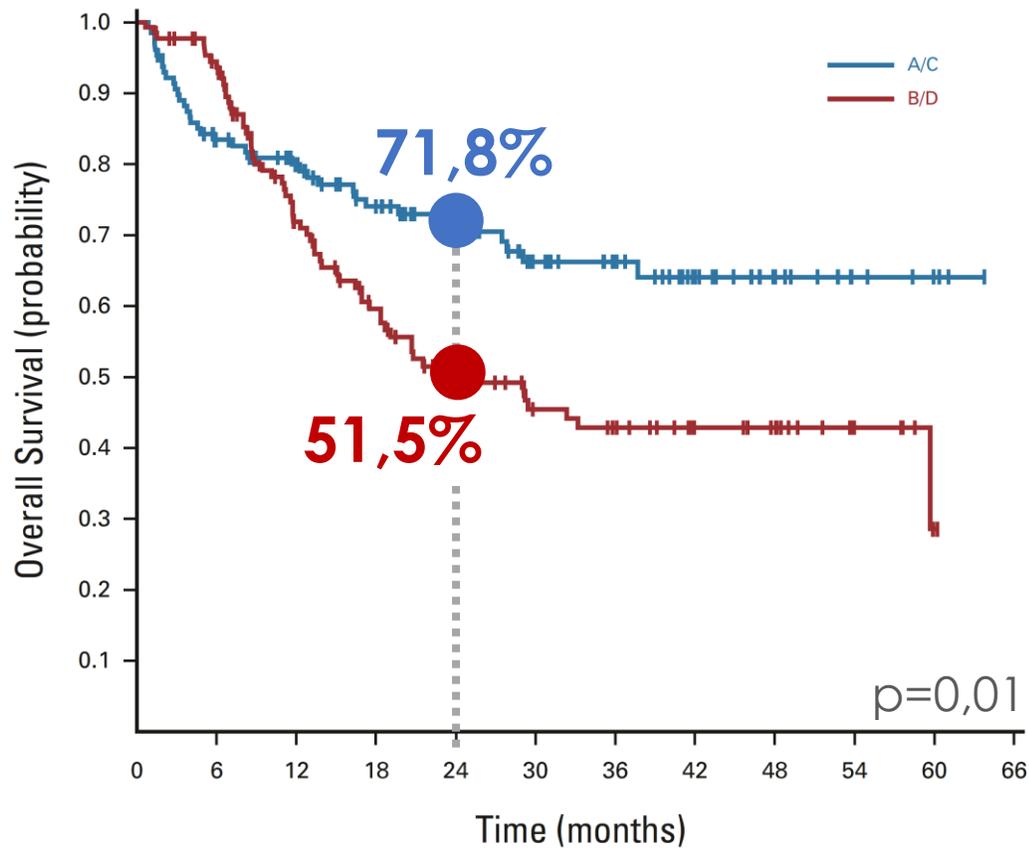
Combination **Dabrafenib** and **Trametinib** Versus Combination **Nivolumab** and **Ipilimumab** for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial



Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial

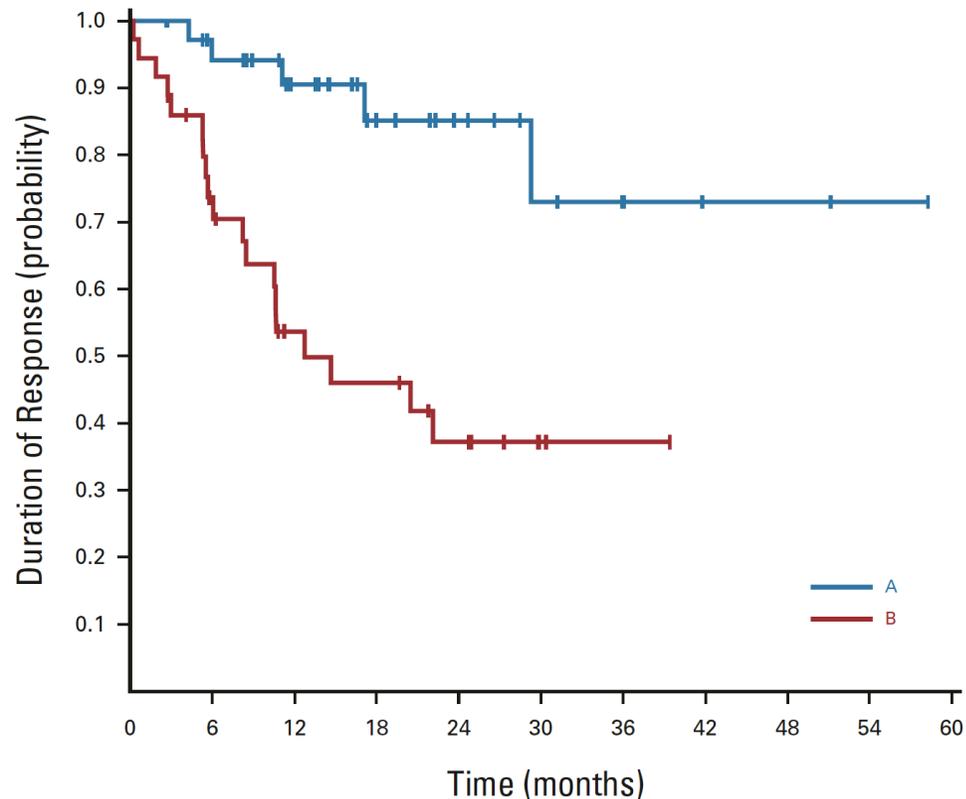


Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial



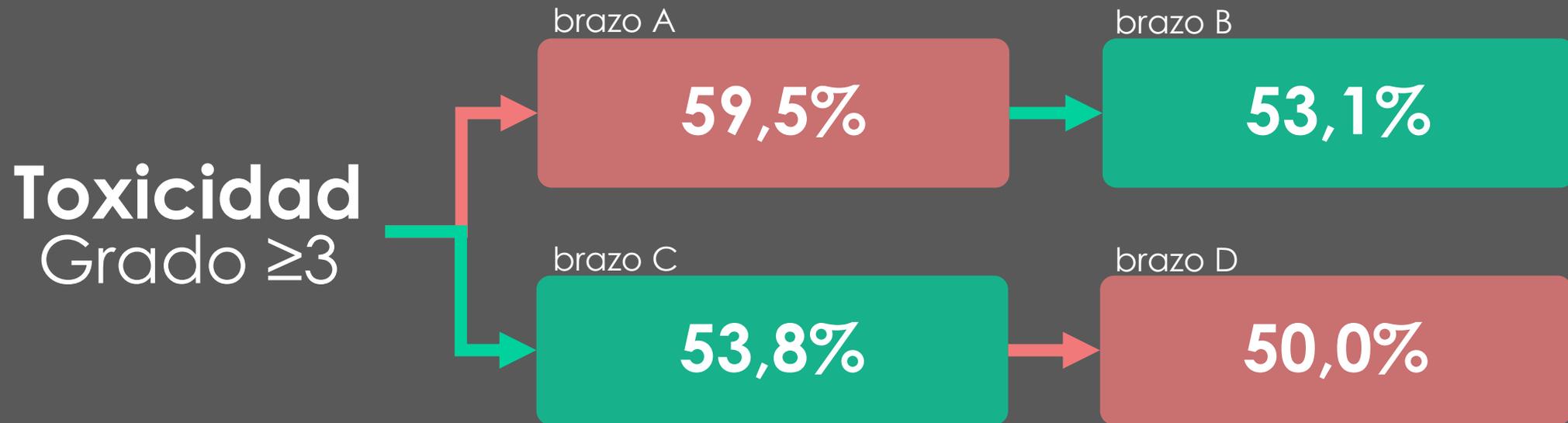
Todos los subgrupos de pacientes (**BRAFV600, PS0, LDH normal, baja carga tumoral**) desarrollaron supervivencias más prolongadas en los tratados con nivo-ipi como primera línea

Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial



Duración de la respuesta más prolongada en los pacientes tratados con nivo-ipi como primera línea

Combination **Dabrafenib and Trametinib** Versus Combination **Nivolumab and Ipilimumab** for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial



En pacientes con melanoma BRAF mutado la combinación **nivolumab-ipilimumab seguida de inhibidores de BRAF-MEK**, en caso necesario, debe ser la secuencia terapéutica de elección para la mayoría de los pacientes

What, if Any, Role Is There for BRAF-Targeted Therapy in *BRAF*-Mutant Melanoma?

Ryan J. Sullivan, MD¹

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

- 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 progression 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](#))

¿Monoterapia antiPD1 vs iBRaf+iMEK?



Selección tratamiento sistémico de primera línea

Nivo-ipi →
Dabra-trame

Carga tumoral
Síntomas

Performance status

Preferencia paciente

