

Episodio 1

Dr. Kirkwood:

Esto es CME on ReachMD y yo soy el Dr. John Kirkwood. Hoy me acompaña Sapna Patel.

Dra. Patel, ¿nos informaría sobre los datos que han impulsado la actualización de las pautas del tratamiento neoadyuvante del melanoma resecable?

Dra. Patel:

Sí, Dr. Kirkwood, gracias por la pregunta. Los tratamientos neoadyuvantes se utilizan ahora para el melanoma resecable en estadio III y, en algunos casos, incluso para el resecable en estadio IV, es decir, para la enfermedad oligometastásica. Tenemos algunos datos originales de los estudios OpACIN y PRADO. Se trata de estudios no aleatorizados, pero han demostrado que se puede administrar un tratamiento sistémico antes de la cirugía de forma segura y viable. En el caso de OpACIN y PRADO, se usó una dosificación invertida de ipilimumab y nivolumab, es decir, 1 mg de ipilimumab más 3 mg/kg de nivolumab o, en algunos casos, solo una dosis fija de 480 mg. Así durante 2 ciclos, y luego se procedió a la cirugía. La clave fue que la cirugía se realizó hacia la semana 6.

Luego tenemos dos ensayos aleatorizados que tienen realmente datos de eficacia. Uno de ellos es el estudio SWOG S1801. Se trata de un ensayo aleatorizado de fase 2 con 3 dosis de pembrolizumab como agente único administradas antes de la cirugía. Se administró hacia las semanas 0, 3 y 6, y la cirugía podía realizarse en cualquier momento después de la semana 6, es decir, entre las semanas 7 y 12. Luego se administraron 15 dosis de pembrolizumab adyuvante. Se comparó con el enfoque estándar, que sería cirugía y 18 dosis de pembrolizumab adyuvante. Este enfoque demostró que las 3 dosis prequirúrgicas seguidas de 15 dosis posquirúrgicas tuvieron mejores resultados, lo que llamamos resultados de supervivencia sin eventos, en los pacientes que recibieron el régimen perioperatorio o neoadyuvante.

A ese estudio le siguió poco después el estudio NADINA, un ensayo aleatorizado de fase 3 en el que se volvió a aleatorizar a los pacientes según el enfoque estándar de cirugía seguida de 1 año de nivolumab adyuvante o este régimen OpACIN/PRADO de 2 dosis de ipilimumab y nivolumab en dosis combinada, seguido de cirugía. Luego se personalizó el tratamiento adyuvante en función de la respuesta en el momento de la cirugía. En otras palabras, los pacientes que presentaron una respuesta patológica mayor concluían el tratamiento. No recibían tratamiento adyuvante. Y aquellos que presentaron una respuesta patológica menor a una respuesta mayor —ya fuera parcial o nula— continuaban con el tratamiento adyuvante. En el caso de la mutación de *BRAF*, esos pacientes tenían un cambio planificado a tratamiento adyuvante con BRAF/MEK ante una respuesta patológica que no fuera mayor. Ese estudio, NADINA, también demostró una mejora de la supervivencia sin eventos con respecto al enfoque adyuvante estándar.

Estos dos ensayos aleatorizados nos confirman que anteponer el tratamiento sistémico a la cirugía no conduce a resultados menos favorables. No estamos perjudicando a estos pacientes. De hecho, estamos beneficiando a esos pacientes y probablemente salvando vidas, acortando su tratamiento, etc.

Existen algunos otros regímenes que pueden considerarse. Se ha estudiado el nivolumab como agente único, aunque no necesariamente en estudios aleatorizados para evaluar su eficacia. Posteriormente, en un estudio de un solo grupo, se demostró que la combinación de nivolumab/relatlimab también presentaba indicios de eficacia en términos de respuesta patológica importante y completa, aunque no se trató de un estudio aleatorizado. El único estudio que hasta ahora ha presentado datos de supervivencia general es el T-VEC neoadyuvante. Ese régimen de T-VEC previo a la cirugía tiene tanto un beneficio de supervivencia sin recidiva ni eventos, como un beneficio de supervivencia general.

A partir de análisis agrupados de todo el mundo, sabemos que, aunque se puede administrar un tratamiento dirigido en el entorno neoadyuvante, los resultados tienden a ser inferiores a los de la inmunoterapia, incluso en caso de respuestas

patológicas completas, por lo que preferimos reservar el tratamiento neoadyuvante para terapias basadas en la inmunidad y, de hecho, solo para la inmunoterapia.

Dr. Kirkwood:

Muchas gracias, Sapna. Fue muy informativo y, en mi opinión, muestra el ritmo al que se han producido los avances en el último año o dos. Y, obviamente, en ASCO se presentaron muchos otros estudios de interés.

Estos datos aportan información para la práctica oncológica y la consideración del tratamiento neoadyuvante, que hace solo unos años no estaba en la agenda de la mayoría de las personas fuera de los ensayos clínicos, ahora se ha convertido en una opción a considerar como estándar de atención para muchos de nuestros pacientes.

Hicimos un gran repaso. Nos hemos quedado sin tiempo. Gracias a todos por escuchar.

Episodio 2

Dra. Patel:

Esto es CME on ReachMD; soy la Dra. Sapna Patel. Hoy me acompaña el Dr. John Kirkwood.

Dr. Kirkwood, recién tuvimos una conversación interesante sobre tratamientos neoadyuvantes. ¿Qué puede decirnos sobre la importancia clínica de las pautas actualizadas, pero sobre todo, quizás, de esta idea de recurrir a la oncología médica antes de la cirugía?

Dr. Kirkwood:

Gracias, Dra. Patel. En Pittsburgh llevamos 40 años adoptando una política de evaluación multidisciplinaria de todos los pacientes que atendemos. Con la introducción del tratamiento neoadyuvante, esto resulta fundamental. Los pacientes

que acuden a un cirujano o dermatólogo o a nosotros en oncología médica, se tratan junto con los colegas para obtener una opinión multidisciplinaria. La primera consideración para un paciente con enfermedad ganglionar voluminosa es el tratamiento neoadyuvante. La viabilidad y el tratamiento adyuvante requieren la evaluación oncológica médica de ese paciente. Cabe esperar que los dermatólogos participen en este proceso y sean capaces de referir y considerar este tipo de enfoque en un entorno multidisciplinario, en un centro de referencia terciario, porque es ahí donde se ofrece una atención óptima en la actualidad.

La elegibilidad depende de muchas facetas de la propia naturaleza del paciente: enfermedad autoinmune subyacente grave, trasplantes, etc., que vemos con frecuencia en los casos de melanoma, lo que dificulta la administración de un tratamiento neoadyuvante. Pero se le debe informar al paciente de las opciones, y el cirujano debería determinar la viabilidad quirúrgica de la resección. A veces un paciente presenta una enfermedad que podría considerarse marginalmente resecable. Esto, en el pasado, podría habernos disuadido de realizar primero una cirugía. Ahora, puede ser la ocasión de considerar aún más las opciones neoadyuvantes disponibles.

La oportunidad de reducir el riesgo de recidiva con un tratamiento administrado antes de la cirugía, cuando el tumor está en su sitio y actúa como un reservorio de antígenos que el sistema inmunitario del paciente tratado con el bloqueo de puntos de control puede aprovechar en su beneficio. Hace un año, el ensayo NADINA y la sorprendente reducción de los casos de recidiva y de los casos en general con el bloqueo combinado de los puntos de control lo convirtió en una opción que los pacientes deben conocer y en la que deben participar a la hora de decidir si la utilizan o no.

Me gustaría conocer su opinión sobre el tratamiento neoadyuvante y las preguntas pendientes que no hemos abordado.

Dra. Patel:

Sí, creo que es un gran resumen, y realmente destaca que tenemos que tener una atención multidisciplinaria con el melanoma resecable en etapa temprana. Antes era un enfoque lineal, ¿verdad? Antes, el paciente pasaba por dermatología, luego por cirugía y finalmente llegaba a oncología médica. Pero ahora vamos a pasar al paciente de un especialista a otro con mayor frecuencia. Todos los que intervienen deben saber que se trata de un caso neoadyuvante. El cirujano debe saberlo y el patólogo también. Cada uno gestiona su función de forma un poco diferente que si se tratara de una cirugía rutinaria, estándar y definitiva.

Lo que el S1801 nos mostró es que, como usted dijo, se puede seguir el mismo régimen, tal vez con una secuencia diferente, y mejorar los resultados. El NADINA planteó: ¿y si somos más inteligentes y reducimos el régimen al mínimo? Quizá no todos necesiten tanto tratamiento. Así que se preguntaron: ¿podemos reducir el tratamiento adyuvante? El siguiente paso obvio es, ¿podemos eliminar la cirugía? Estos ensayos se están llevando a cabo para averiguar si es posible reducir la magnitud de la cirugía mayor. En particular, como usted señaló, si alguien con una enfermedad voluminosa reduce el tamaño del tumor, ¿podría someterse a una cirugía menor de la prevista inicialmente?

El papel de la respuesta patológica es una cuestión pendiente, porque ¿pueden los patólogos de nuestra comunidad analizar el tejido o procesarlo del mismo modo que en un ensayo clínico? ¿Es rentable para ellos dedicar tanto tiempo a esta tarea? También tenemos que reconocer que la respuesta patológica es una estimación de un lecho tumoral residual. De hecho, es una estimación del lecho tumoral original. Así que aplicamos estos límites muy precisos del 10 % para la respuesta patológica importante y del 50 % para la parcial. Aplicamos estos límites muy precisos para una imprecisión, lo que es sin duda una estimación del lecho tumoral. Estas son todas las cuestiones que nos planteamos al introducir los cuidados neoadyuvantes en la práctica clínica. Lo más importante es que, como usted señaló, la atención multidisciplinaria es la clave para que este régimen tenga éxito.

Me alegro mucho haber tenido esta conversación con usted, Dr. Kirkwood. Gracias por su atención.

Episodio 3

Commented [SK1]: Sin cortes: 4:53

Dr. Ascierto:

Buenos días a todos. Esto es CME on ReachMD; soy el Dr. Paolo Ascierto. En este episodio, presento los resultados de eficacia y seguridad de la inmunoterapia adyuvante, que respaldan las pautas para el melanoma en estadio IIB/IIC.

Sabemos que en el melanoma en estadio IIB/IIC, tenemos datos de dos importantes ensayos aleatorizados, el CheckMate 76K y el KEYNOTE-716.

El CheckMate 76K fue un ensayo aleatorizado de fase 3, con 709 pacientes en dos grupos. Un grupo con dosis de 480 mg de nivolumab durante 12 meses cada 4 semanas y el grupo de control, con placebo. El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin recaída.

Ahora tenemos datos importantes sobre este ensayo y en términos de supervivencia sin recaída, se observan mejores resultados para los pacientes tratados con nivolumab que con placebo, con una observación de 0,42. Eso es muy bueno. Lo más importante es que la supervivencia sin metástasis a distancia, que es un indicador indirecto y se acerca más a la supervivencia general, sigue favoreciendo al tratamiento con nivolumab. Respecto a la seguridad, fue coherente con todos los datos que hemos observado en otros entornos y en otras enfermedades. El perfil de seguridad clásico de nivolumab.

El KEYNOTE-716 fue otro ensayo de fase 3, en el que se comparó el pembrolizumab, otro anti-PD-1, con el placebo. Se inscribieron 976 pacientes en estos dos grupos; uno con la dosis clásica de 200 mg/kg de pembrolizumab durante

1 año, cada 3 semanas, y el grupo de control, con placebo. Objetivo principal de supervivencia sin recaída. Tenemos datos más completos que con el CheckMate 76K, porque en el primer ensayo el seguimiento era inferior a 36 meses. Ahora tenemos datos de 40,5 meses.

Incluso así, la supervivencia sin recaída mostró un mejor impacto con pembrolizumab que con placebo. Además, el índice de riesgo se midió con un seguimiento más completo de 0,62. Eso significa un 38 % de reducción del riesgo de recidiva. De nuevo, la supervivencia sin metástasis a distancia mostró mejores resultados en los pacientes tratados con pembrolizumab que con placebo. El perfil de seguridad es coherente con todos los datos anteriores.

¿Cuál es el impacto de estos datos en la práctica clínica? Sabemos que los pacientes con melanoma IIB e IIC tienen un alto riesgo de recidiva. Sobre todo en los pacientes con melanoma IIC, el pronóstico suele ser similar al del IIB. Por ello, se les debe considerar para este tratamiento.

En general, en las pautas, usamos esta pregunta: ¿podemos tratarlo o debemos tratarlo? En este caso, los pacientes con melanoma IIC deben tratarse con anti-PD-1. Los pacientes en estadio IIB siguen siendo pacientes de alto riesgo. En estos casos, quizá no sea imprescindible. Diríamos, ¿podemos tratarles? Esto debería consultarse con los pacientes porque todavía hay un alto porcentaje de pacientes en estadio IIB en el grupo con placebo que pueden lograr un buen resultado incluso sin ningún tratamiento.

Esto es lo que solemos hacer en la práctica clínica con los pacientes con IIB. Hablamos con los pacientes de que podemos utilizar este tratamiento para el melanoma IIC. Es una recomendación firme tratar a estos pacientes debido al alto riesgo.

Bueno, ya nos quedamos sin tiempo por hoy. Hasta pronto y espero que esta reseña les sea útil en su práctica.

Episodio 4

Commented [SK2]: Sin cortes: 4:44

Dr. Tawbi:

Hola. Esto es CME on ReachMD; soy el Dr. Hussein Tawbi. Hoy me acompaña mi amigo y colega, el Dr. Paolo Ascierto.

Dr. Ascierto, ¿qué resultados de eficacia y seguridad de la inmunoterapia adyuvante respaldan las pautas y recomendaciones actuales sobre cómo tratar a los pacientes con melanoma en estadio III o IV?

Dr. Ascierto:

Buenos días, Hussein. Es un placer estar aquí con ustedes. Hablemos de los datos de tres ensayos clínicos importantes en el campo de la inmunoterapia adyuvante. Se trata de CheckMate 238, KEYNOTE-054 e IMMUNED.

En el ensayo CheckMate 238 se comparó la dosis de 3 mg/kg de nivolumab durante 1 año, no frente a placebo, sino frente a 3 mg/kg de ipilimumab activo con 4 dosis de inducción y luego cada 3 meses durante un total de 1 año. La supervivencia sin recaída, la supervivencia sin metástasis a distancia y la supervivencia sin progresión, con datos a 7,5 años, también favorecieron al nivolumab. La supervivencia general fue idéntica. La comparación se realizó entre dos grupos activos: el grupo experimental y el grupo de ipilimumab, que sabemos que es mejor que el placebo.

Muchos pacientes, al presentar progresión tras recibir ipilimumab, fueron tratados con la combinación de ipilimumab/nivolumab. Así que, probablemente, es algo previsto. Pero lo importante es que, a los 7,5 años, el 70 % de los pacientes seguían vivos. Esto es mejor en comparación con el control histórico.

KEYNOTE-054. Pembrolizumab a 1 año, 200 mg cada 3 semanas, frente a placebo en un ensayo EORTC. La supervivencia sin recaída y la supervivencia sin metástasis a distancia también fueron superiores en el grupo experimental. Pembrolizumab, en este caso, comparado con placebo. Todavía se esperan los datos de supervivencia general, pero se aprobó.

IMMUNED, un ensayo alemán. Un ensayo interesante, porque fue para el estadio IV. Lo que me faltó mencionar de los otros dos ensayos, es que mientras el CheckMate 238 fue para los estadios IIIB/C y IV resecaados, el KEYNOTE-054 fue para todos los estadios III-III A, IIIB, IIIC —, sin incluir el estadio IV. El IMMUNED, solo para el estadio IV resecaado, sin evidencia de enfermedad.

En el ensayo se compararon dosis altas de ipilimumab más nivolumab frente a nivolumab, así como frente al grupo de control. Fue un ensayo pequeño, aleatorizado de fase 2. Pero resultó muy impresionante. La ventaja de ipilimumab/nivolumab en comparación con nivolumab en estos pacientes. Una diferencia entre el IMMUNED y el CheckMate 915 fue que aquí la dosis de ipilimumab/nivolumab fue de 3 mg/kg. Desde mi punto de vista, esto marcó la diferencia.

He intentado darles otra visión de los datos y, por supuesto, ahora me gustaría saber qué opinan sobre el impacto en las pautas.

Dr. Tawbi:

Sí, es muy interesante y estoy de acuerdo. Es muy importante que la supervivencia sin recaída les importe a los pacientes, e intentar prevenirla. Aunque todavía no vemos un beneficio para la supervivencia general, la inmunoterapia activa puede ayudar a muchos pacientes a prevenir la recidiva.

El otro componente, Paolo, como mencionó, es que no usamos la inmunoterapia combinada en el entorno adyuvante. Ya hemos visto dos ensayos clínicos que muestran resultados negativos con la adición de TIGIT y con la adición de LAG-3 a

PD-1. El único caso en el que la combinación aporta un beneficio adicional es en la combinación de dosis altas en el estadio IV resecaado, solo en el ensayo IMMUNED. El ensayo IMMUNED tuvo un impacto inmediato en mi práctica clínica. Volví de la ESMO justo después de su presentación y, esa misma semana, tuve un paciente con la misma situación. Lo apliqué inmediatamente en mi práctica. Para esa situación hay muchas pruebas de que el tratamiento adyuvante es eficaz para el melanoma resecaado de alto riesgo, y solo en los casos de enfermedad metastásica resecaada consideraría la inmunoterapia combinada.

No tenemos más tiempo. Gracias a todos por escucharnos.

Episodio 5:

Dr. Tawbi:

Esto es CME on ReachMD; soy el Dr. Hussein Tawbi. Hoy me acompaña mi amigo y colega, el Dr. Paolo Ascierto.

Paolo, tengo una situación interesante para comentarle. Hace un mes y medio, tuve un paciente sano de unos 50 años, ingeniero, que tenía una masa en la axila. Era bastante grande. Medía unos 6 cm, palpable, móvil, no dolorosa. Se hizo una biopsia. Era un melanoma metastásico. No tenía un tumor primario conocido y la exploración TEP y la RM cerebral no mostraron indicios de enfermedad a distancia. ¿Cómo trataría a un paciente en esa situación?

Dr. Ascierto:

Gracias por esta pregunta, Hussein. Es importante porque ahora hay datos relevantes en el campo neoadyuvante, en especial la inmunoterapia adyuvante, con una ventaja respecto del mecanismo de acción con una mejor inmunización de los pacientes.

Commented [SK3]: Tiempo total 6:16, con repetición, debería estar a tiempo una vez eliminada la repetición.

Ahora hay dos ensayos clínicos: el SWOG 1801 y el NADINA. Son dos enfoques diferentes: uno con monoterapia y otro con combinación. Considero que con la combinación hay una ventaja. Lo sabemos por algunos estudios preliminares. Observamos la respuesta patológica completa. El número de respuestas patológicas completas fue mayor en la combinación de ipilimumab/nivolumab, que con el agente único anti-PD-1. Por ello, es lo que se prefiere en general. Incluso por otra razón importante. Porque estos son datos del NADINA. Si se obtiene una respuesta completa, o una respuesta patológica importante, es mejor incluso en los pacientes con una respuesta cercana a la patológica iniciar el tratamiento después de la cirugía porque ahora se sabe que este es el grupo de pacientes que puede responder sin ningún adyuvante. Además, según los datos del NADINA, no son pocos pacientes. Se trata del 60 % de los pacientes. Por lo tanto, esto será muy importante.

En el caso de pacientes para los que la combinación no es tan recomendable (como los de edad avanzada o quienes, en general, no son aptos para recibirla), el tratamiento del SWOG-1801 con pembro cada 3 semanas, 3 ciclos de tratamiento, cirugía y, luego, tratamiento adyuvante con pembro, es otra opción importante. Creo que este enfoque es el que debe considerarse para todos los pacientes con enfermedad resecable, porque este es el grupo de pacientes que pueden obtener un beneficio de este estudio. Por supuesto, muchos pacientes con enfermedad ganglionar.

En el futuro, es probable que podamos tener también algún enfoque incluso interesante. Esto es más para los pacientes que para el clínico, con el uso de nivolumab subcutáneo. Aún así, algo que puede ayudar a los pacientes, en particular para la adyuvancia. Ya veremos. Pero el enfoque neoadyuvante con inmunoterapia es ahora un programa importante que debemos tener en cuenta en nuestra práctica clínica.

Dr. Tawbi:

Sí, gracias, Paolo. Es muy impresionante. Ahora hay pruebas aleatorizadas de la superioridad del tratamiento neoadyuvante. Estoy completamente de acuerdo. La combinación induce una mayor tasa de respuesta, tanto de respuesta patológica completa como de respuesta patológica importante.

Debo decir que el otro régimen que existe es nivolumab y relatlimab, y realizamos un ensayo con 30 pacientes entre el MD Anderson y el Memorial Sloan Kettering, en el que se demostró que la respuesta patológica completa era casi la misma, si no un poco superior, que la dosis baja de ipilimumab/nivolumab. Así que para mi paciente, elegí eso. Le administré 2 ciclos de nivolumab/relatlimab como tratamiento neoadyuvante. Cuando se presentó para su segunda dosis, ya estaba experimentando una respuesta, lo que fue muy bueno de ver. Esa combinación está ahora en las directrices de NCCN, pero se necesita un ensayo aleatorizado más amplio para esa combinación.

Sin duda, esos pacientes se beneficiarán a largo plazo. Con respecto a lo que comenta: eliminar potencialmente el tratamiento adyuvante en los pacientes con muy buenos resultados.

Muchas gracias, Paolo. Ha sido un gran debate. Se nos ha acabado el tiempo, esperamos que este breve análisis del caso les sea útil. Muchas gracias por escucharnos.

Episodio 6

Dr. Ascierto:

Hola a todos. Esto es CME on ReachMD; soy el Dr. Paolo Ascierto. Hoy me acompaña un importante líder de opinión en este campo, un gran amigo, el Dr. Hussein Tawbi.

Commented [SK4]: 7 minutos de duración, intentar eliminar 2 minutos de contenido (unas 300 palabras)

Dr. Tawbi, ¿qué puede decirnos sobre los datos que respaldan la recomendación de la pauta preferida en el tratamiento de primera línea del melanoma metastásico?

Dr. Tawbi:

Gracias, Paolo. Siempre es un gusto verle. Es muy interesante compartir que, en el entorno de primera línea para el melanoma metastásico, seguimos evolucionando, y seguimos teniendo nuevas opciones para los pacientes. Revisaremos los datos de tres ensayos importantes. Nos referimos a los ensayos CheckMate 067, RELATIVITY-047 y DREAMseq, que nos han permitido reflexionar sobre la secuenciación del tratamiento.

En general, estamos muy satisfechos de tener el bloqueo del punto de control para el melanoma metastásico, y ahora podemos ofrecer beneficios a largo plazo, casi la curación, a nuestros pacientes con enfermedad metastásica. Se empezó con el ipilimumab como agente único, que mostró una supervivencia a largo plazo del 22 % de los pacientes. El CheckMate 067 se diseñó para demostrar que el PD-1 como agente único, o la combinación de CTLA4 y PD-1, eran superiores al CTLA-4 como agente único. Ese estudio, con casi 950 pacientes, cuenta con 10 años de datos que demuestran, sin dudas, que los enfoques basados en PD-1 son superiores al CTLA-4 por sí solo.

También muestra un ligero beneficio para la combinación de ipilimumab y nivolumab. Se sabe que ofrece una mayor tasa de respuesta. La SLP parece ligeramente mejor que la del agente único PD-1, y también la SG, aunque no es estadísticamente importante. Para que quede claro, ese estudio nunca se diseñó para comparar ipilimumab y nivolumab con el PD-1 como agente único.

Ahí es donde el ensayo RELATIVITY-047 es muy interesante. Se trata de la combinación de nivolumab y el anticuerpo anti-LAG-3 relatlimab frente al agente único PD-1 en forma de nivolumab. Se trató de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con 714 pacientes, en simultáneo. Demostró una superioridad directa de la combinación nivolumab/relatlimab frente al agente único,

en la SLP, que casi se duplicó, y en la tasa de respuesta, que aumentó aproximadamente un 10 %. Observamos cierto impacto en la supervivencia, que no es estadísticamente significativo, pero incluso con un índice de riesgo de 0,77 en los datos a 4 años, el intervalo de confianza no supera 1 para el índice de riesgo. Así que también observamos un posible impacto en la supervivencia.

Es probable que la principal diferencia entre estas 2 combinaciones no sea la eficacia, ya que cada vez hay más pruebas de que son comparables, sino la toxicidad. Ipilimumab y nivolumab provoca entre un 55 % y un 60 % de toxicidad de grado 3/4 y, a veces, más de una toxicidad de grado 3 por paciente. Con nivolumab y relatlimab solo se produce un 22 % de toxicidad de grado 3/4. Tenemos esas dos opciones para nuestros pacientes con melanoma metastásico. Rara vez recurro al PD-1 como agente único, porque hay pruebas de ensayos doble ciego y aleatorizados de que las combinaciones son superiores al PD-1 solo. Sin embargo, se puede suponer que es un régimen que está disponible. Si hay razones de peso para utilizar un agente único, como comorbilidades importantes, enfermedad autoinmune u otro motivo que lo justifique, es una opción posible. En realidad, la inmunoterapia combinada es el estándar.

El otro dato es que, si un paciente tiene un melanoma metastásico con mutación de *BRAF*, por supuesto puede recurrir al tratamiento dirigido. Disponemos de tres combinaciones: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib y encorafenib/binimetinib, todas aprobadas por la FDA en ese entorno. Pero el ensayo DREAMseq comparó primero ipilimumab y nivolumab con dabrafenib/trametinib, y luego cambió en la progresión. La inmunoterapia obtuvo un beneficio del 20 % en supervivencia, por lo que optamos por esta opción para el tratamiento de primera línea en casi todos los pacientes.

Tenemos un ensayo dirigido por mi colega, el Dr. Ascierto, que ha demostrado que, en algunos casos, se pueden utilizar 8 semanas de tratamiento dirigido y luego cambiar a la inmunoterapia combinada en situaciones muy específicas.

Paolo, ¿desea comentar algo al respecto?

Dr. Ascierto:

Gracias, Hussein, por este gran resumen sobre lo que hay actualmente disponible para el tratamiento de primera línea del melanoma metastásico. Estoy totalmente de acuerdo en que la inmunoterapia es, sin duda, el tratamiento más importante que debe administrarse primero. Ha mencionado el DREAMseq y el SECOMBIT, que es el otro ensayo que demostró de forma clara que la inmunoterapia en primera línea es mejor.

Dicho esto, ha sido un gran debate. Se nos ha acabado el tiempo y me gustaría darles las gracias a todos por escucharnos. Gracias, otra vez.

Episodio 7

Dr. Tawbi:

Esto es CME on ReachMD; soy el Dr. Hussein Tawbi. Hoy me acompaña la Dra. Sapna Patel. Bienvenida, Dra. Patel. Revisemos el caso de un paciente con melanoma metastásico con mutación de *BRAF* en estadio IV recién diagnosticado.

Se trata de un hombre de 65 años al que se le diagnosticó hace 3 años un melanoma primario profundo en el antebrazo derecho de 4,8 mm, ulcerado, sin ganglios linfáticos centinela, y al que se le realizaron exploraciones cada 3 o 6 meses, sin tratamiento adyuvante. Hace un mes, en una TEP/TC, se descubrió que tenía múltiples ganglios linfáticos y metástasis pulmonares. La biopsia demostró que se trataba de un melanoma metastásico. Se sabe que tiene una mutación de *BRAF*. El nivel de LDH es normal. Esta es la situación. Presenta todas

las comorbilidades típicas de un paciente de esa edad, hiperlipidemia, ERGE, y también ha sido fumador.

Entonces, Dra. Patel, ¿cómo abordaría a un paciente como este con un melanoma metastásico con mutación de *BRAF* y recién diagnosticado?

Dra. Patel:

Sí, este es un caso interesante, Hussein. Es un T4b originalmente. Por supuesto, es un caso de enfermedad potencialmente N2 o N3, si se trata de los ganglios linfáticos regionales, y la enfermedad M1b con la afectación pulmonar. Se trata de un paciente con una mutación de *BRAF*, por lo que tenemos varias opciones: secuenciar la inmunoterapia, empezar primero con inmunoterapia y reservar el tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK. Podríamos considerar empezar con inmunoterapia y tener un cambio planificado al inhibidor de BRAF/MEK. O podríamos plantearnos empezar con el inhibidor de BRAF/MEK desde el principio.

Así que hablemos de la primera opción: empezar con inmunoterapia. Procede del ensayo EA6134 DREAMseq. Sabemos que la mayoría de los pacientes con una mutación de *BRAF* tienen mejores resultados con la inmunoterapia combinada de puntos de control. En el caso del ensayo DREAMseq, se utilizó nivolumab/ipilimumab. Pero es probable que se pueda inferir lo mismo con nivolumab/relatlimab. Empezar con eso y luego cambiar al tratamiento dirigido a BRAF/MEK solo en caso de progresión o necesidad.

Hay otro ensayo que es muy intrigante, llamado SECOMBIT, un ensayo secuencial de inmunoterapia combinada dirigida, en el que no se esperó a la progresión de la enfermedad, sino que se hizo un cambio planificado a las 8 semanas de tratamiento. En este caso, se pasó a un tratamiento dirigido contra BRAF/MEK.

Así que una opción sería empezar con inmunoterapia combinada, y cambiar en la progresión. La otra opción sería empezar con un tratamiento dirigido y, después de 8 o 12 semanas, pasar a la inmunoterapia. Pero, en realidad, empezar con un

tratamiento combinado dirigido solo debe reservarse para una determinada población de pacientes.

Así que, en general, incluso ante una mutación de *BRAF*, preferimos la inmunoterapia combinada de primera línea para el melanoma metastásico.

Dr. Tawbi:

Sí, gracias, Sapna. Esa fue la presentación de un caso que no era realmente sintomático, pero que tenía una carga tumoral significativa. No se trata solo de la carga tumoral, sino de cuántos síntomas y cuánta capacidad de respuesta se tienen.

Me interesaba su mención específica de que se podría usar ipilimumab/nivolumab o nivolumab/relatlimab en esta situación. ¿Cuál es su opinión al respecto? Porque creo que solo favorecemos el período de inmunoterapia, y entonces básicamente se tiene la opción entre las 2.

Dra. Patel:

Sí. Ahora tenemos datos de primera línea para nivolumab/ipilimumab. Tenemos datos de primera línea para nivolumab/relatlimab. Hay algunas comparaciones indirectas que indican que estos tratamientos son muy similares en cuanto a eficacia, y que nivolumab/relatlimab tiene una tasa de toxicidad menor. Así que la decisión está en manos del médico.

Un pequeño matiz aquí es la perspectiva del paciente. Nivolumab/ipilimumab tiende a tener un intervalo sin tratamiento más largo, en particular porque los pacientes presentan toxicidad, lo que les hace abandonar el tratamiento, y nivolumab/relatlimab es un tratamiento más constante. ¿Un paciente preferiría un tratamiento que pudiera causar toxicidad, pero que le diera un intervalo sin tratamiento, u otro más estable y con menos riesgo de efectos secundarios?

Dr. Tawbi:

Excelente. Muchas gracias. Nos hemos quedado sin tiempo. Gracias, Dra. Patel.

Episodio 8

Dra. Patel:

Esto es CME on ReachMD; soy la Dra. Sapna Patel. Hoy me acompaña el Dr. Hussein Tawbi.

Dr. Tawbi, hoy voy a plantear un tema difícil. ¿Qué datos clínicos han propiciado la actualización de las pautas para los inhibidores de puntos de control inmunitarios subcutáneos, en especial en el melanoma?

Dr. Tawbi:

Sí, es un desarrollo muy interesante en nuestro campo. Hemos pasado mucho tiempo intentando que la FDA apruebe fármacos y agentes más nuevos. Preferimos nuestra inmunoterapia porque ofrece curas para nuestros pacientes. Ahora somos lo suficientemente ambiciosos como para empezar a pensar en cómo facilitar el tratamiento a nuestros pacientes. La idea de la administración subcutánea ya se ha utilizado mucho en otros tipos de cáncer y, obviamente, también en las neoplasias hematológicas. Es estupendo ver este avance para nuestros pacientes con tumores sólidos metastásicos, en especial melanoma metastásico.

Cuando pensamos en el tratamiento con inmunoterapia o inhibidores de puntos de control, el ipilimumab es el único agente en el que la dosis está directamente relacionada con la actividad y con la toxicidad. En el caso del agente único PD-1, o con las combinaciones PD-1/LAG-3, se ha observado una actividad real desde el ensayo de fase 1 con dosis tan bajas como 0,1 mg/kg hasta 10 mg/kg administradas incluso cada 2 semanas. Exploramos todo el rango de dosis y notamos una actividad y una eficacia muy similares.

Cuando se piensa en cómo inducir la FC, la farmacocinética y la farmacodinámica correctas, disponer de ese rango de dosis permite pensar cómodamente en diferentes métodos de administración. Así, la idea de poder administrar una inyección subcutánea de nivolumab ha sido un gran avance. Lo mismo puede decirse del atezolizumab.

La administración subcutánea funciona tan bien en cuanto a poder afectar la misma farmacocinética y farmacodinámica que se esperaría de la intravenosa. Es decir, quizá la farmacocinética sea algo diferente, como es lógico, porque se tarda un poco en llegar al torrente sanguíneo. Pero en términos de impacto en la eficacia del tratamiento, parece casi idéntico.

Aunque los estudios no se realizaron específicamente en el melanoma, poder obtener la misma ocupación de receptores y la misma eficacia y toxicidad significa que podríamos pasar fácilmente a la administración subcutánea.

No estoy seguro de la frecuencia con la que sucederá, porque los pacientes no pueden hacerlo en sus casas. Todavía deben presentarse en el consultorio. Así que es más relevante en términos de tiempo. Por supuesto, una inyección rápida es diferente de recibir una intravenosa y pasar 30 minutos en una silla. Además, especialmente en lugares donde hay problemas de recursos o en zonas rurales, la administración subcutánea tendrá un gran impacto.

También hay que tener en cuenta que los estudios se realizaron con PD-1 como agente único, y aún no se ha estudiado bien en combinación con ipilimumab. Dado que usamos ipilimumab y nivolumab con frecuencia, en la inducción, como la llamamos, yo preferiría la formulación intravenosa. Pero cuando se pasa al nivolumab de mantenimiento, se podría usar un agente único subcutáneo.

Terminaré esta parte diciendo que el nivolumab y el relatlimab también se están estudiando en administración subcutánea. El estudio está completamente inscrito, y deberíamos ver algunos datos en el próximo año o dos, para que realmente

podamos llegar a esa combinación también, que creo que sería importante para la práctica.

Dra. Patel:

Eso es específico para la población de melanoma, lo que será muy útil.

Además, ha hecho observaciones importantes sobre el uso de nivolumab subcutáneo. Está pensado solo para uso en monoterapia, ya sea en la fase de mantenimiento de un régimen nivolumab/ipilimumab, un régimen de monoterapia independiente.

Debe considerarse si eso lleva aún un tiempo de espera en el centro de infusión por una inyección intravenosa lenta de 5 minutos. O es tiempo de inyección de enfermería en consultorio, donde se administra sin ocupar una silla. Hoy se sigue administrando por personal de enfermería. No será un medicamento administrado por el paciente. Pero en cuanto a lo que usted dice, tal vez lleguemos a eso algún día. La comodidad, incluso en acortar el tiempo, es algo. Es importante para los pacientes.

Me parece estupendo. Se nos acabó el tiempo para hablar del nivolumab subcutáneo. Gracias a todos por escucharnos, y gracias, Dr. Tawbi, por compartir su experiencia.

Episodio 9

Dra. Patel:

Esto es CME on ReachMD; soy la Dra. Sapna Patel. Hoy me acompaña el Dr. John Kirkwood.

Dr. Kirkwood, ¿podría hablarnos de los nuevos datos sobre inmunoterapia, incluso en todo el espectro, neoadyuvante, adyuvante, de primera línea?

Dr. Kirkwood:

Gracias, Dra. Patel. Es un placer que me acompañe. Ha sido un año muy interesante. El año, si contamos desde 2024, comenzó con la presentación de Jeff Weber del ensayo KEYNOTE-942, que mostró datos notables sobre los efectos de una vacuna contra el cáncer basada en ARNm más pembrolizumab, que llevó a un estudio de fase 3, que se reclutó rápido, y cuyos resultados todos estamos esperando porque podrían ser muy transformadores.

En la sesión de clausura de la ASCO de este año, se presentaron varios trabajos, uno a cargo de grupos cooperativos y, por ello, muy emocionante para mí, que fue un ensayo neoadyuvante de un TLR9, un agonista del receptor tipo Toll 9, que utiliza esa señal, que es algo que alborota el tumor para inducir una respuesta administrada intratumoralmente con pembrolizumab frente a pembrolizumab solo en el entorno neoadyuvante. Este estudio, que en realidad era un pequeño estudio aleatorizado de fase 2, usó el anterior CheckMate y ahora vidutolimod para probar esta cuestión con el tratamiento intratumoral, que ha sido de interés para diversos agentes. Los resultados, con una mejora del 20 % en la respuesta patológica completa del tumor, cumplieron todas nuestras expectativas. Ahora queda por decidir si se seguirá avanzando en la fase 3. Pero está en pleno debate, y nuestros oyentes deberían estar preparados para ello. Sin duda será emocionante para todos poder administrar un tratamiento intratumoral para provocar la respuesta inmunitaria en mayor medida en el tratamiento neoadyuvante de los pacientes.

Un estudio sorprendente presentado por Georgina Long, del ensayo RELATIVITY-098, probó la combinación de fármacos de dosis fija frente a nivolumab, y resultó negativo. Esto se detuvo por inutilidad, para sorpresa de todos, a principios de la primavera. El análisis presentado en la ASCO mostró conclusiones sobre el análisis corolario que siempre deberíamos considerar en todos los ensayos, sobre qué diferencias había entre el 047, el ensayo original de fase 3 en la enfermedad metastásica, y el ensayo 098 realizado en el entorno adyuvante. Dado nuestro énfasis en el tratamiento neoadyuvante, no debería sorprender que en el entorno

de la enfermedad metastásica, la positividad citoplasmática de LAG-3 en sangre periférica se expresara muy claramente, mientras que en el ensayo 098 no fuera así. Este análisis de los criterios de valoración corolarios indica que deberíamos trabajar más en el entorno adyuvante que en el de la enfermedad metastásica de primera línea, como en el ensayo 047.

Así pues, hay mucho que esperar y muchas novedades que irán surgiendo y que esperemos poder ver madurar en el próximo año o 2, para mejorar el tratamiento de todos nuestros pacientes.

Dra. Patel:

Sí, estoy de acuerdo. Estos regímenes neoadyuvantes serán cada vez más frecuentes y surgirán como combinaciones o estrategias adaptativas. Así que si aún no estamos incorporando eso en nuestra práctica clínica, no creo que falten ensayos destacados para intentar inscribirse.

Uno de los regímenes que conocimos el año pasado en la ASCO, y del que también hay una versión este año, es el triple bloqueo de puntos de control. Puede que pronto se confirme en ensayos más amplios, pero en nivolumab/relatlimab más ipilimumab, el ipilimumab está en una dosis atípica a la que usamos en el melanoma. Pero ese triplete de inhibidores de puntos de control, con datos de 40 pacientes tratados en Europa, parecía destacable para la supervivencia sin progresión, que no se había alcanzado a los 48 meses de seguimiento. Eso es mucho más de lo que vemos con la inmunoterapia combinada doble. Si estos datos se mantienen en un ensayo de confirmación, incluso si se reduce en un cierto porcentaje, podría ser muy interesante.

Entonces la pregunta será: ¿cómo mitigar la toxicidad? Hemos conocido el ensayo legado de Jeff Weber, en el que el sarilumab añadido al triplete podría no mejorar las tasas de respuesta y, sobre todo, reducir la toxicidad.

Así que creo que estos son grandes regímenes a tener en cuenta. Ya no nos queda más tiempo por hoy. Gracias a todos por escucharnos.

Episodio 10

Commented [SK5]: Sin cortes: 4:47

Dr. Tawbi:

Hola. Esto es CME on ReachMD; soy el Dr. Hussein Tawbi. Hoy me acompaña mi gran amigo y colega, el Dr. Paolo Ascierto, que ejerce en Italia. En esta sesión, es muy importante que hablemos de cómo afectan al tratamiento del melanoma los matices de las normativas y pautas de todo el mundo.

Paolo, ¿qué ideas puede aportar desde una perspectiva europea?

Dr. Ascierto:

Gracias, Hussein, por esta pregunta tan importante para mí como europeo, y aún más importante, como italiano. Explicaré el porqué de mi respuesta.

En Europa, un tratamiento está muy vinculado a la aprobación de la agencia reguladora EMA. Por lo tanto, hay una conexión muy estrecha. ¿Qué significa esto?

Usted mencionó en el episodio 5, que sugiere a todos los asistentes a observar, que en su práctica, se puede utilizar nivolumab/relatlimab como neoadyuvante. Aquí no podemos hacerlo. En cuanto a Europa, esta combinación fue aprobada solo para el PD-L1 negativo. Esto, como médicos especialistas en melanoma, nos desagrada mucho. Pero este es el uso aprobado en Europa. Si se quiere tratar a un paciente con PD-L1 positivo, o utilizar esta combinación como neoadyuvante, no se puede.

En Italia, hay restricciones incluso para la combinación de ipilimumab/nivolumab y nivolumab, ya que se administra solo para el PD-L1 negativo, incluso según algunos análisis de subgrupos en CheckMate 067.

Así que esto es lo que ocurrió. No se puede obtener el reembolso para todas las indicaciones no autorizadas. E incluso en la guía de la ESMO, realmente deberíamos considerar qué fue aprobado por la AMA y qué no. Por lo tanto, no podemos hacer un tratamiento no autorizado.

Esto es diferente a EE. UU. porque cuando se tiene la aprobación, se puede usar también en otras indicaciones si hay alguna señal de actividad. Recuerdo los datos de pembrolizumab más lenvatinib del estudio LEAP-004, y NCCN incluyó esta combinación como posible tratamiento en su guía. Esto es algo que no podemos hacer. Así que puede tener una ventaja en términos de costes, pero también es desventajoso para los pacientes porque tenemos menos opciones.

¿Qué piensa usted de esto?

Dr. Tawbi:

Sí. Es una situación muy interesante porque incluso en EE. UU. Hay aprobaciones de la FDA, y esta puede aprobar un régimen para una determinada indicación. Pero entonces, las directrices de NCCN están escritas por expertos en melanoma (cirujanos, dermatólogos y oncólogos médicos) que contextualizan el resultado y observan los datos de ensayos más pequeños y analizan si esas combinaciones que están aprobadas por la FDA pueden usarse en ciertos entornos según los datos emergentes. Esto es lo que nos permite a veces (repito, nivolumab/relatlimab no está aprobado en el contexto neoadyuvante en EE. UU.), pero como hay datos de que es bastante seguro y eficaz, NCCN lo consideró un régimen disponible para nosotros.

La decisión de PD-L1 positivo frente PD-L1 negativo fue muy desconcertante por parte de las autoridades europeas, ya que se basó en análisis de subgrupos de RELATIVITY-047. Es de esperar que, a medida que se acumulen los datos, se pueda ampliar el alcance de esa combinación para los pacientes. Al final, tenemos que seguir las pautas y solo utilizar lo que está aprobado por la FDA o por la EMA. El



objetivo es ofrecer a nuestros pacientes el mejor tratamiento posible con la mayor respuesta y la menor toxicidad.

Les digo a mis pacientes, soy ambicioso. Quiero que se curen con la menor toxicidad posible. Y deberíamos seguir intentándolo.

Muchas gracias por compartir los desafíos a los que se enfrentan en Europa, y muchas gracias por este gran debate. No tenemos más tiempo. Gracias a todos por escucharnos.