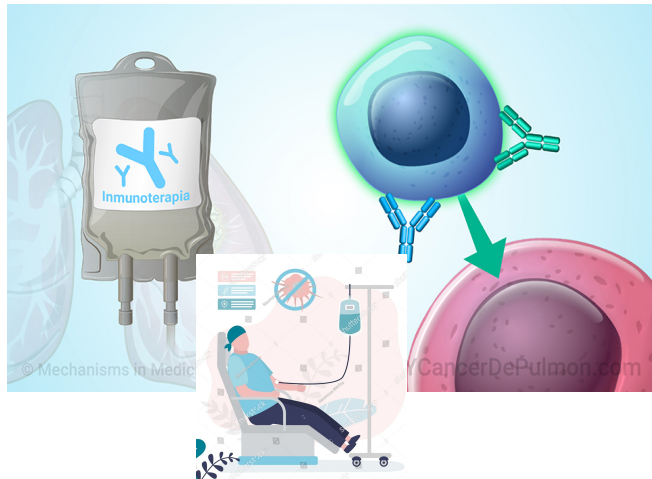


¿Qué pacientes con melanoma debemos tratar con IT?



Dra. Eva Muñoz Couselo, MD, MSc, PhD
Oncología médica
Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

Disclosures



Consultant or Advisory Role

Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Regeneron, Pharmamar, Sunpharma



Research Funding

MSD, Sanofi, BMS



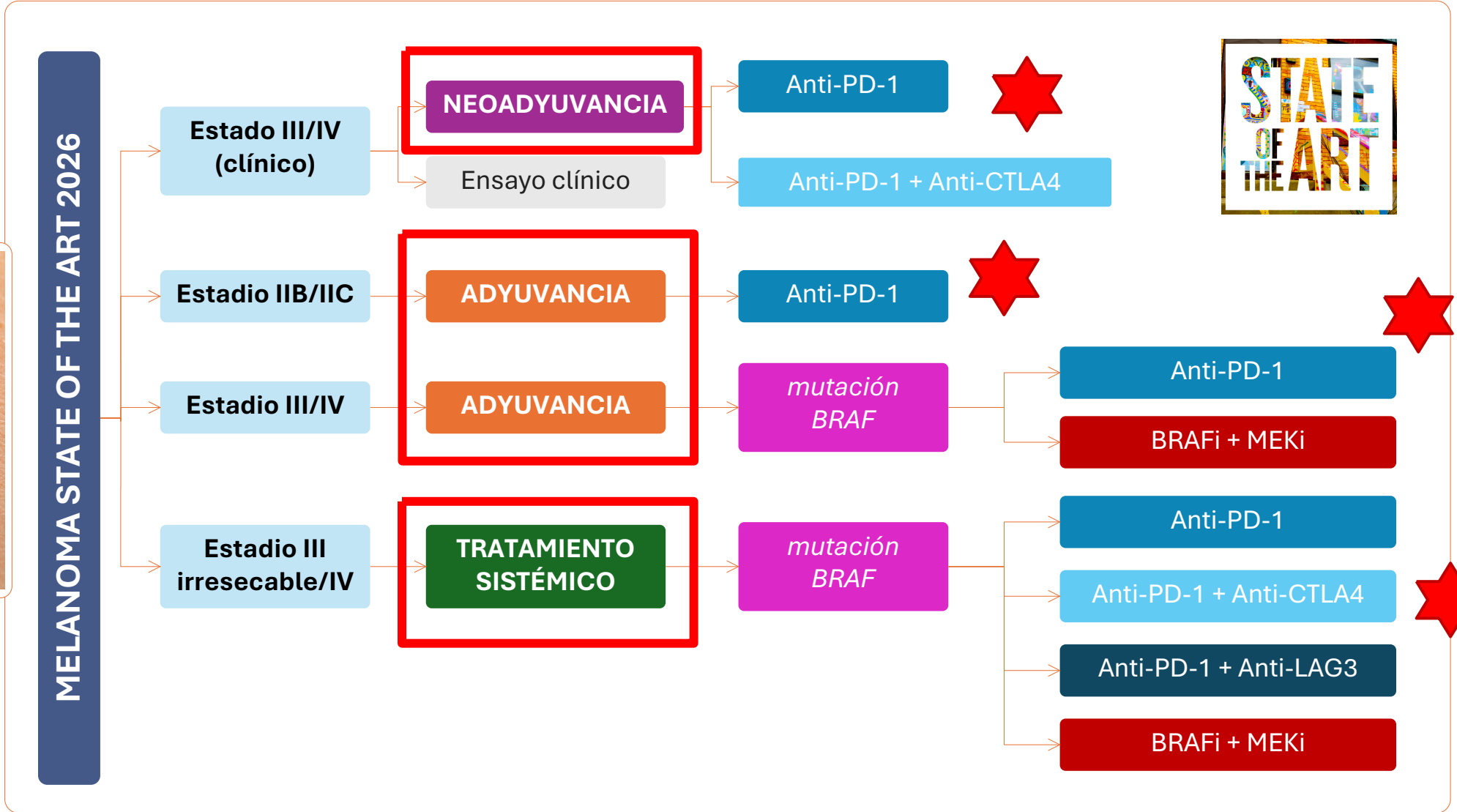
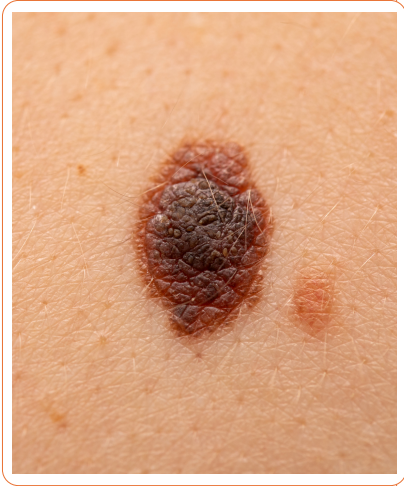
Speaking

Amgen, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Regeneron, Replimune, Pharmamar



Clinical trial participation (principal investigator)

Amgen, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Iovance, Regeneron, Replimune

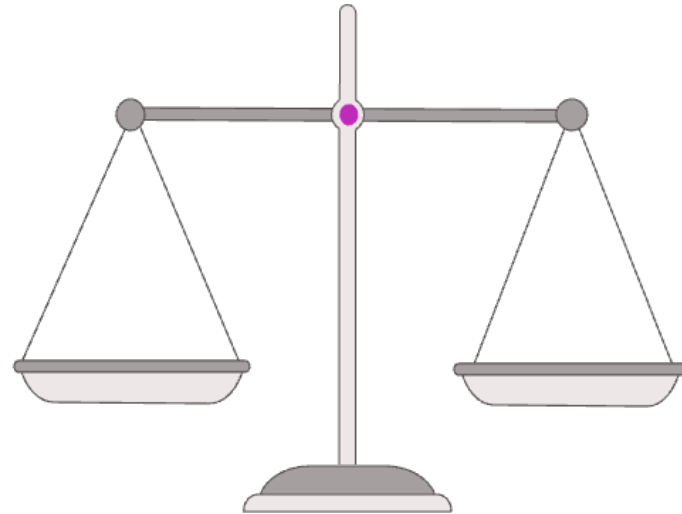
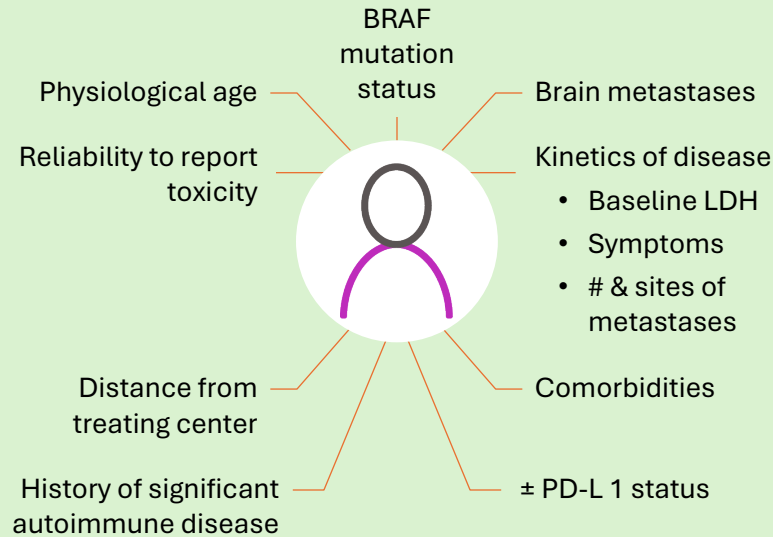


1. Robert C et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2517-2526. 2. Wolchok J et al. Presented at ASCO 2011; abstract LBA5. 3. Maio M et al. *J Clin Oncol.* 2015;33:1191-1196. 4. Robert C et al. *N Engl J Med.* 2015;372:320-323. 5. Atkinson V et al. Presented at SMR 2015. 6. Larkin J et al. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34. 7. Larkin J et al. Presented at AACR 2017; abstract CT075. 8. Wolchok et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1345-1356. 9. Hodi FS et al. Presented at ESMO 2018; abstract LBA44. 10. Robert C et al. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532. 11. Schachter J et al. *Lancet.* 2017;390:1853-1862. 12. Robert C et al. ASCO 2017; abstract 9504. 13. Long GV et al. Presented at ASCO 2018; abstract 9503. 14. Hodi FS et al. Presented at AACR 2016; abstract CT00. 15. Hamid O et al. Presented at ASCO 2018; abstract 9516. 16. Dummer R et al SMR 2016. 17. Dummer R. et al Lancet Oncol 2018. 18. Dummer R. et al ASCO 2018. 19. Long G.V. et al. NEJM 2014. 20. Long G.V. et al Lancet 2015. 21. Long G.V. Ann Oncol 2017. 22.. Robert C. et al NEJM 2014., 23. Robert C. et al ESMO 2016. 24.Larkin J. et al NEJM 2014. 25. Ascierto P.A. et al Lancet Oncol 2016; 26. Tawbi et al. NEJM 2022; 27. Mc Arthur AACR 2020; 1. Zimmer et al. lancet 2020; 2. Dummer et al. NEJMM 2020; 3. Eggermont et al. NEJM 2018; 4. Eggermont et al. ASCO 2020; 5. Weber et al. NEJM 2017; 6. Ascierto et al. Lancet 2020; 7. Weber et al. ESMO 2020; 8. Grossman et al. Cancer discovery 2021; 9. Menzies et al. Nature medicina 2021, 8. Rutkowski wt al. Lancet 2022



INMUNOTERAPIA

- **Diana terapéutica:** sistema inmune
- **Diferentes criterios de valoración de respuesta**
- Largos supervivientes
- Posibilidad de RC
- Oportunidad de múltiples combinaciones
- Oportunidad de secuenciar tratamientos con IO y TT
- **Posibilidad de parar el tratamiento**
- **Posibilidad de *treatment beyond PD***
- Eficacia en M1 SNC
- Posibilidad de tratamiento tras fallo a terapia dirigida
- Eficacia en adyuvancia/neoadyuvancia
- Diferente eficacia según subgrupos (M1a vs M1c)
- Papel diferenciador de beneficio al tratamiento según el nivel de LDH
- **Diferente perfil de toxicidad y de manejo de efectos adversos**



TERAPIA DIRIGIDA

- **Diana terapéutica:** BRAF
- **Rápida velocidad de respuesta**
- Largos supervivientes
- Posibilidad de RC
- Oportunidad de múltiples combinaciones
- Oportunidad de secuenciar tratamientos
- Imposibilidad de parar el tratamiento
- **Posibilidad de re-tratamiento**
- Eficacia en M1 SNC
- Posibilidad de tratamiento tras fallo a IO
- Papel diferenciador de beneficio al tratamiento según el nivel de LDH
- Eficacia en adyuvancia/neoadyuvancia
- Diferente eficacia según subgrupos (M1a vs M1c)
- **Perfil de toxicidad único y baja tasa de discontinuación**

Inmunoterapia (IT)

4 PILARES DE LA INMUNOTERAPIA EN MELANOMA

- Diana terapéutica única: sistema inmune
- Diferentes criterios de valoración de respuesta: iRECIST
- Tasa de respuesta (ORR)
 - Respuestas elevadas 40% monoterapia, 50% combinaciones
 - Respuestas duraderas = largos respondedores
 - Respuestas completas (RC) = 20% -> mayor beneficio a largo plazo
 - Duración de respuesta = NR en monoterapia y en combinaciones!
- Supervivencia libre de progresión (SLP) = mediana 9-10 meses monoterapia, 12-13 meses combinaciones
- Supervivencia global (OS) nunca vistas = 35% a los años monoterapia, 50% a 10 años combinaciones
 - Largos supervivientes

E
F
I
C
A
C
I
A

S
U
B
G
R
U
P
O
S

- LDH y órganos afectados:
 - Combo alta eficacia incluso en LDH elevada
- Eficacia en M1 SNC: pacientes asintomáticos (combo anti-PD1 + anti-CTLA4 es el standard) y sintomáticos

V
E
R
S
A
T
I
L
I
D
A
D

T
O
X
I
C
I
D
A
D

- Combinaciones y secuencias
- Posibilidad de parar tratamientos: a los 2 años, a RC¿?, ...
- Treatment beyond progression
- Eficacia en adyuvancia y neoadyuvancia
- Terapias subsecuentes y nuevos endpoints: TFS, TFI, PFS2)

- Único y nuevo:
 - Manejable y aceptable
- Baja tasa de discontinuación con monoterapia, más alta con combinaciones
- Multidisciplinar

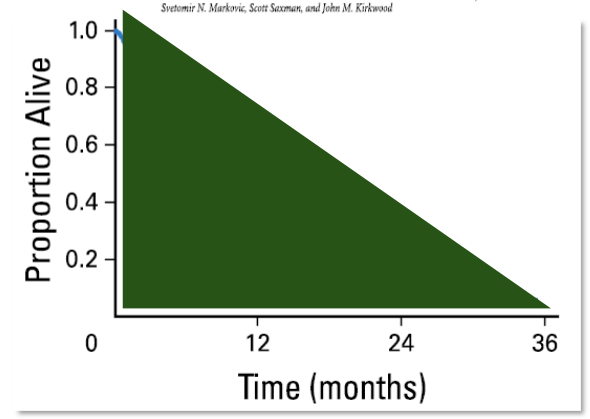
¿Por qué la inmunoterapia es CLAVE en el tratamiento del melanoma?



Signo del triángulo invertido

VOLUME 26 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1 2008
 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

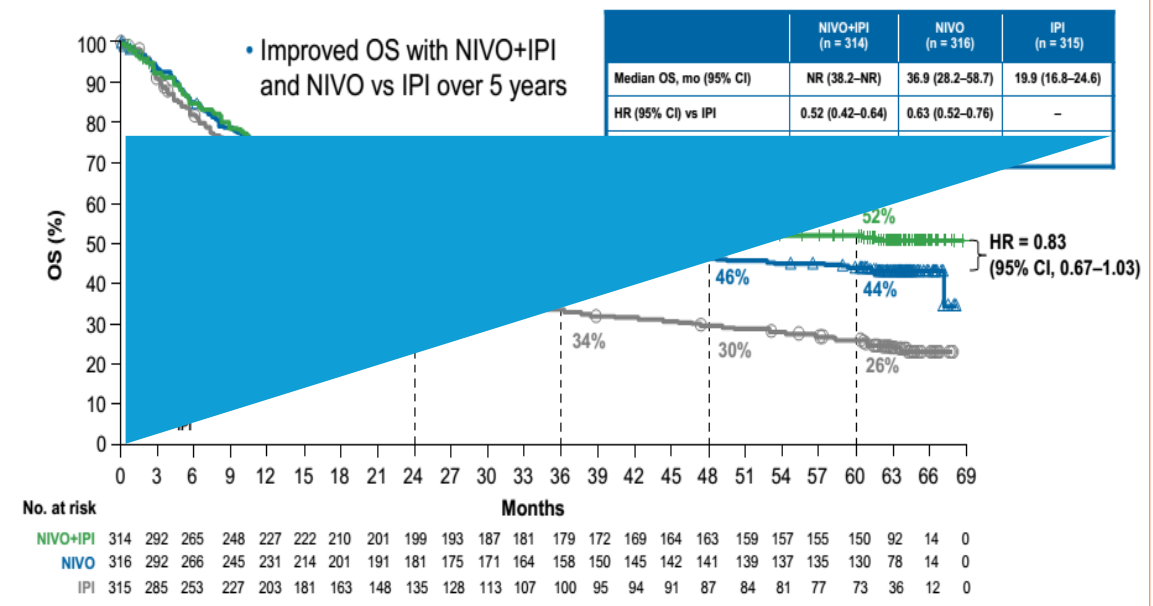
Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials
 Edward L. Korn, Ping-Yu Liu, Sandra J. Lee, Judith-Anne W. Chapman, Dorena Niedzwiecki, Vera J. Suman, James Moon, Vernon K. Sondak, Michael B. Atkins, Elizabeth A. Eisenhauer, Wendy Parulekar, Svetomir N. Markovic, Scott Saxman, and John M. Kirkwood



**No beneficio en SG
 Apenas 25% pacientes vivos al año**



Overall Survival



*Descriptive analysis. 1. Larkin J, et al. Oral presentation at the AACR Annual Meeting; April 1-5, 2017; Washington DC, USA. Abstract CT075; 2. Wolchok JD, et al. *N Engl J Med* 2017;377:1345-1356; 2. Hodi FS, et al. *Lancet Oncol* 2018;19:1480-1492.

No benefit in OS < 25% patients alive in 1 year

Eva Muñoz-Couselo, MD, PhD



Objetivos del tratamiento temprano: no recaída, buena respuesta, largos supervivientes



EFICACIA

TOXICIDAD

01

Objetivo 1° = **NO RECAÍDA, BUENA RESPUESTA: RFS vs PCR** (subrogate OS)

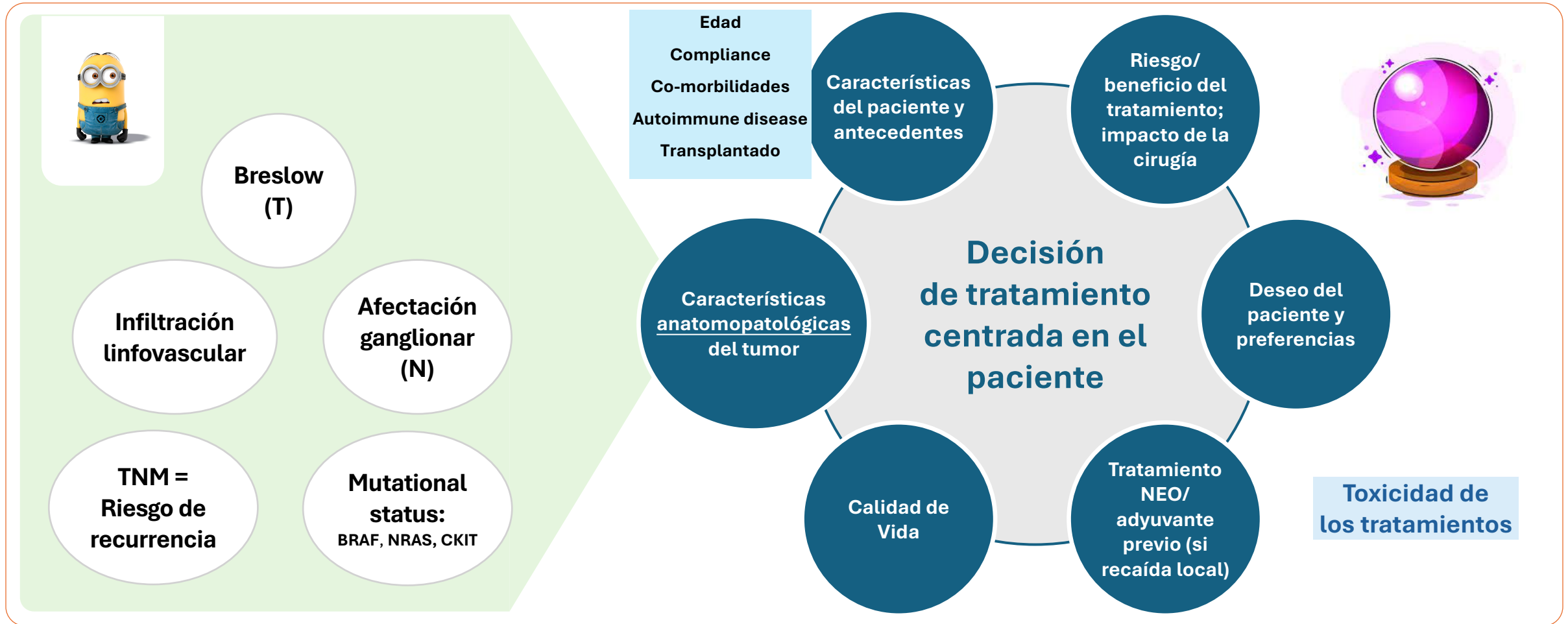
02

Objetivos 2° = **CONTROL DURADERO DE LA ENFERMEDAD, +VIDA: DMFS y OS**

03

Objetivos 3° = **PRIMUM NON NOCERE**: toxicidad, calidad de vida

Factores que influyen en toma de decisiones de la terapia sistémica para el melanoma localizado



Eva Muñoz-Couselo, MD, PhD



Objetivos del tratamiento metastásico: largos respondedores, largos supervivientes



EFICACIA

TOXICIDAD

01

Objetivo 1° = CONTROL RÁPIDO DE LA ENFERMEDAD: Alta tasa ORR

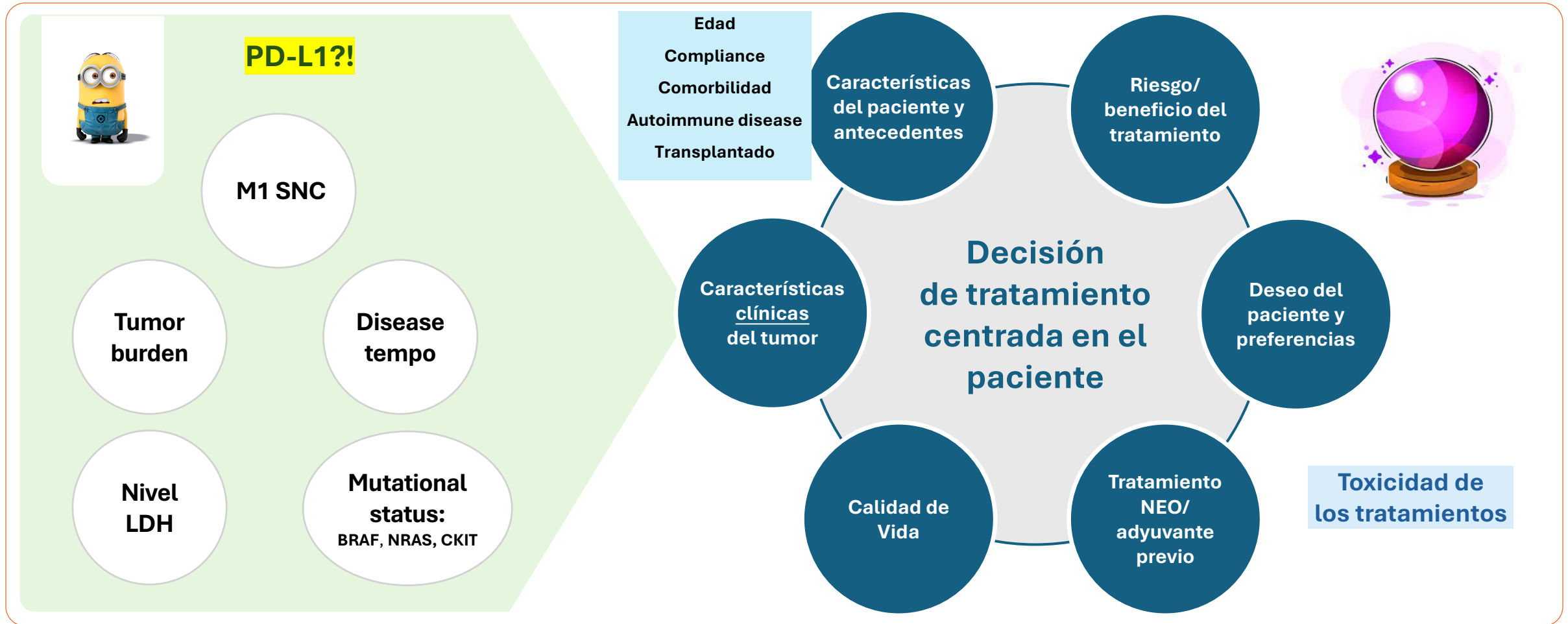
02

Objetivos 2° = CONTROL DURADERO DE LA ENFERMEDAD, +VIDA: PFS y OS + Respuestas duraderas

03

Objetivos 3° = PRIMUM NON NOCERE: toxicidad, calidad de vida

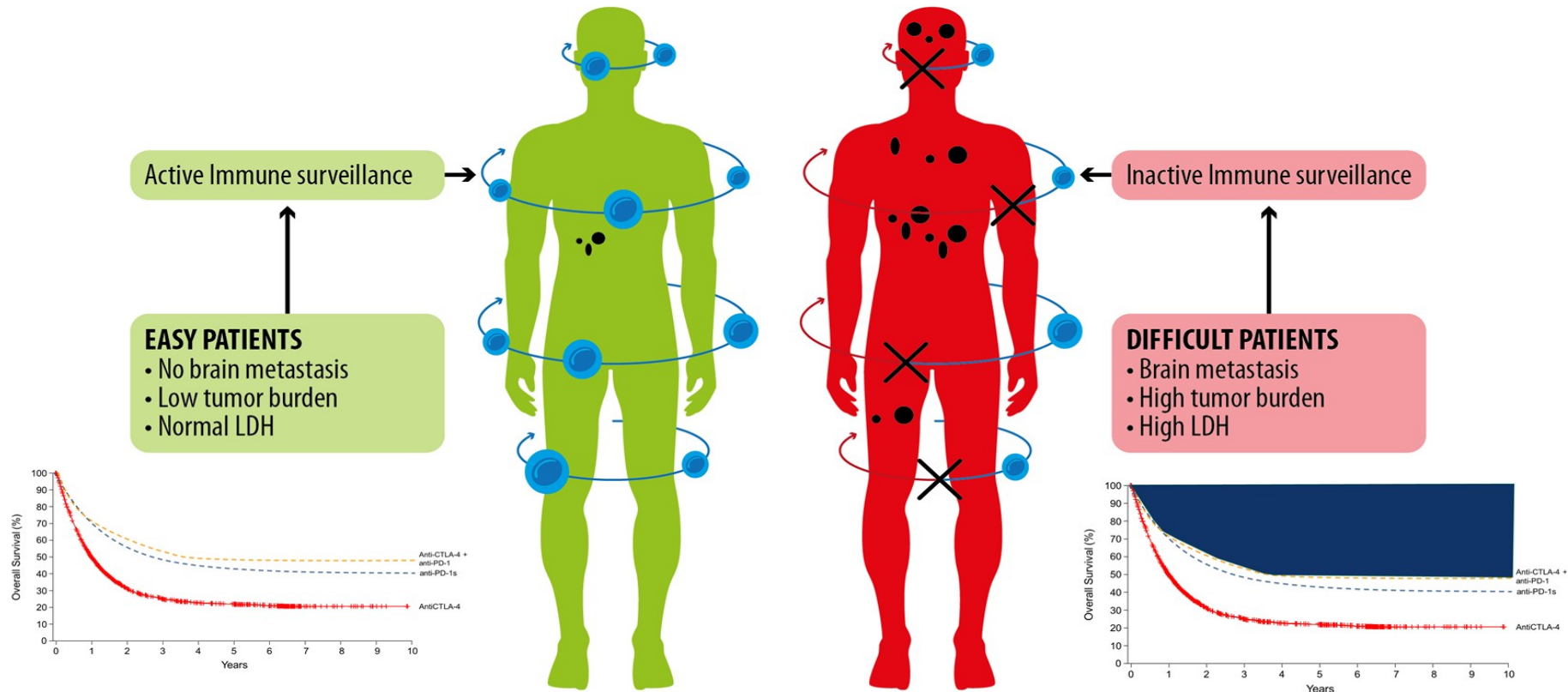
Factores que influyen en toma de decisiones de la terapia sistémica para el melanoma metastásico



Eva Muñoz-Couselo, MD, PhD

¿Cómo identificar los pacientes con potencial beneficio a largo plazo?

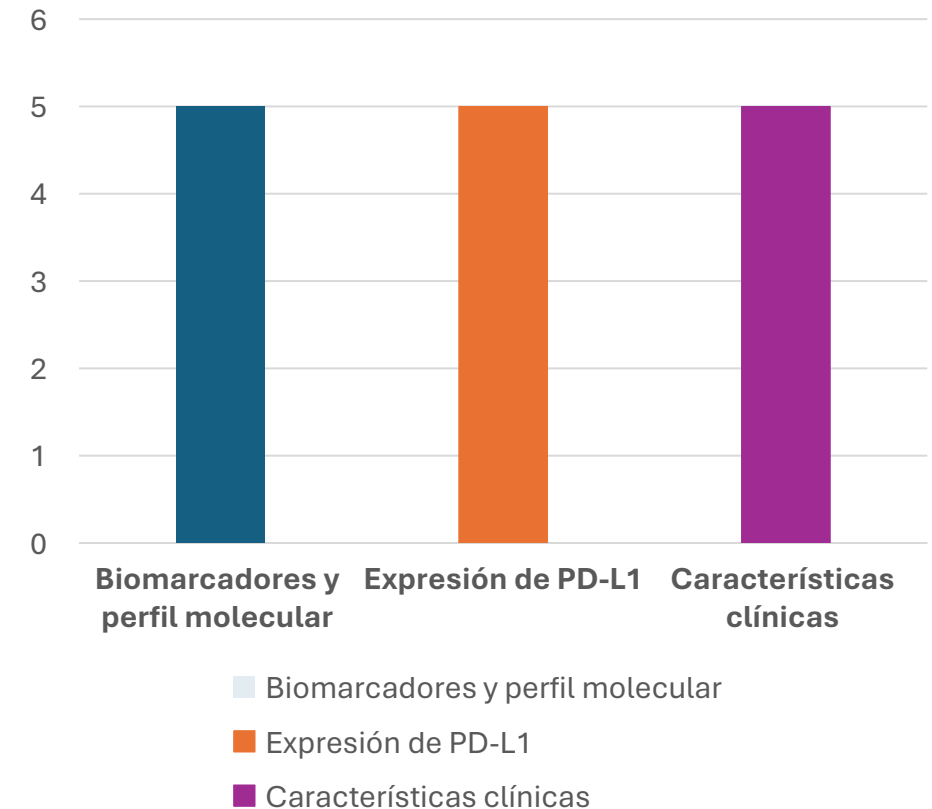
Clinical risk factors and Immune status



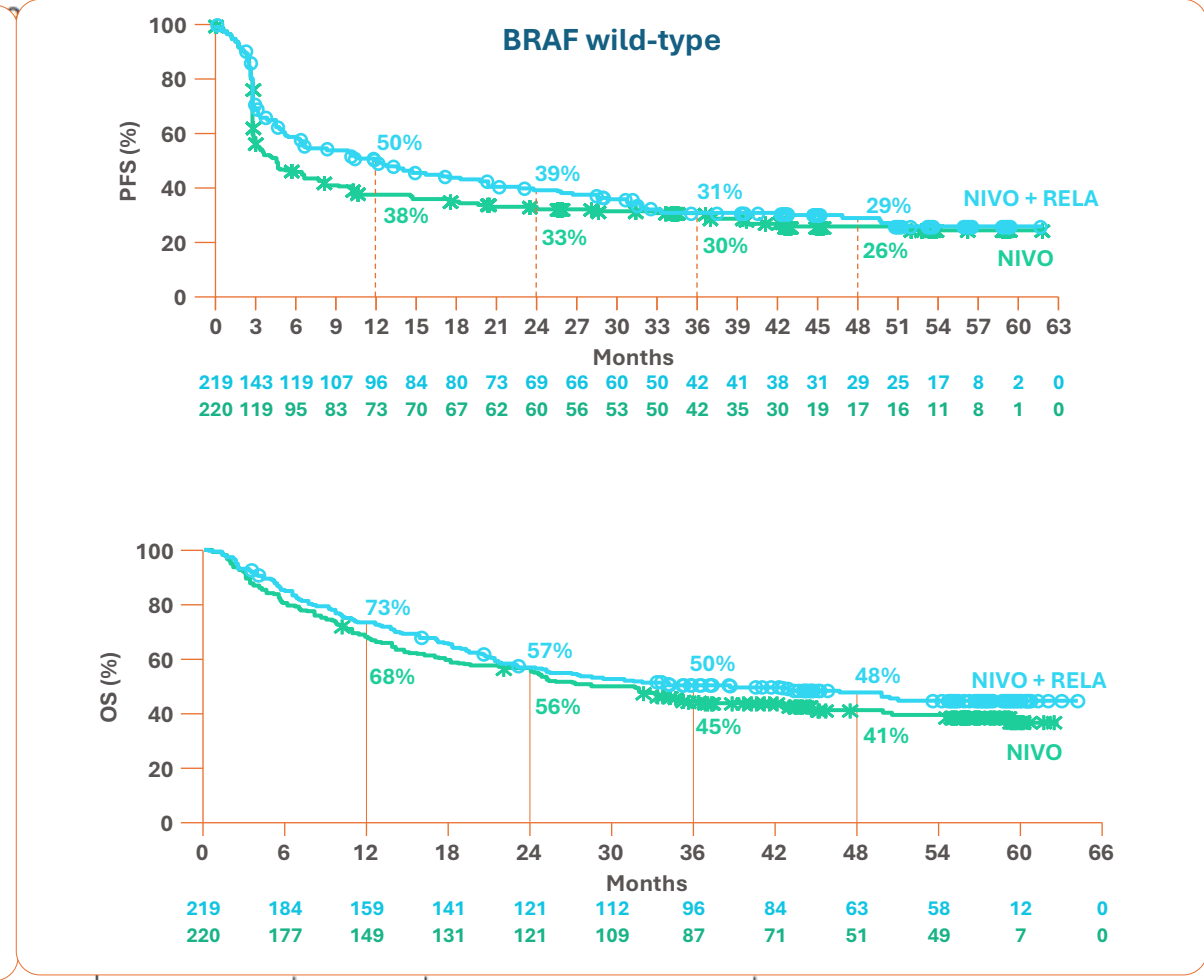
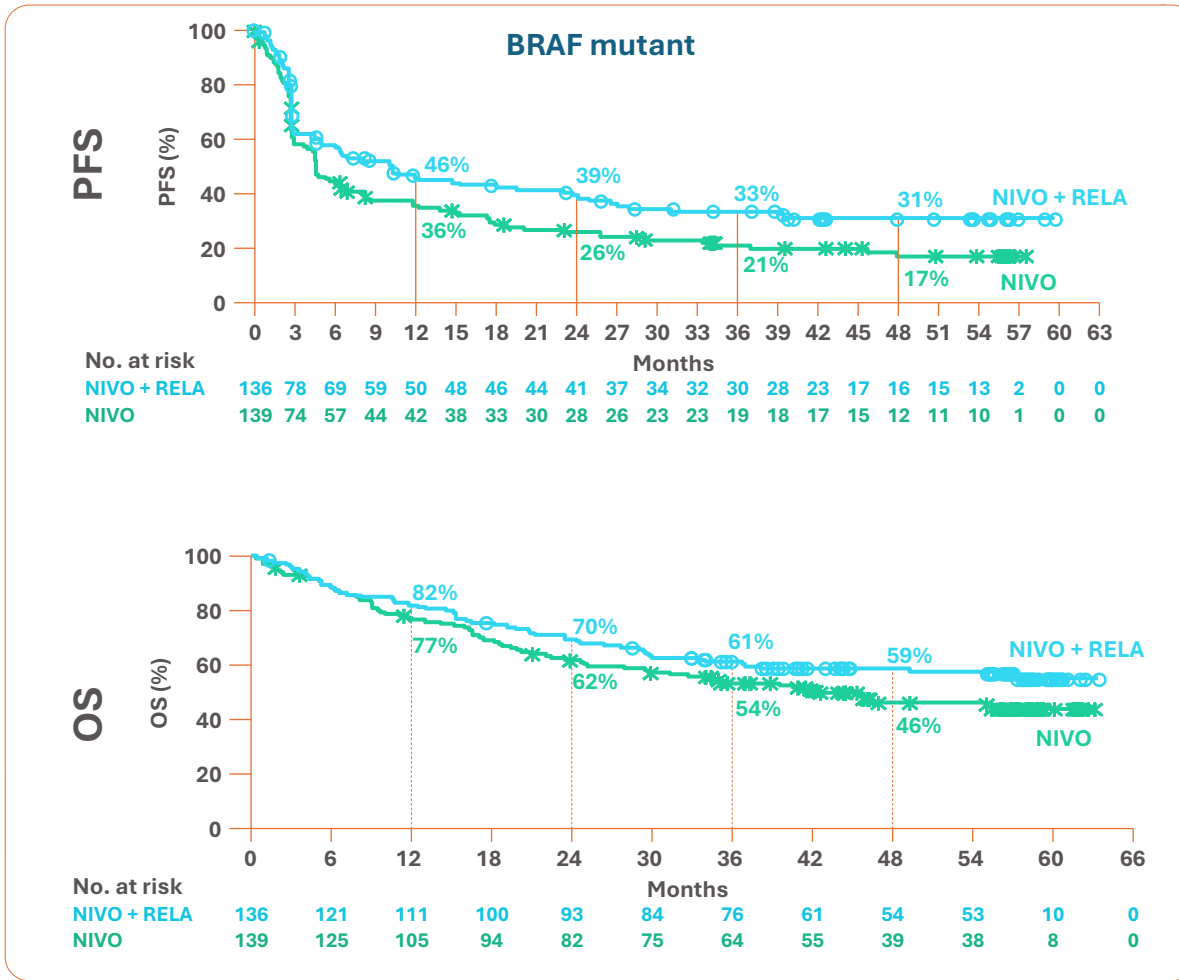
¿Cómo podemos seleccionar mejor los pacientes afectos de melanoma candidatos a IT?

- **Biomarcadores y perfil molecular**: Es crucial realizar una **caracterización genética** del melanoma para identificar mutaciones específicas como **BRAF**, **MEK**, o **NRAS** que puedan orientar el uso a tratamientos dirigidos.
- **Expresión de PD-L1**: Evaluar la expresión de PD-L1 en el tumor puede ayudar a identificar qué pacientes se beneficiarán más de la inmunoterapia.
- **Historia clínica/características clínicas**: Considerar la historia clínica del paciente, sus comorbilidades y su estado general, las características del tumor y un buen conocimiento de la evidencia publicada para elegir el tratamiento adecuado.

Selección adecuada de pacientes



IT: Selección adecuada de pacientes

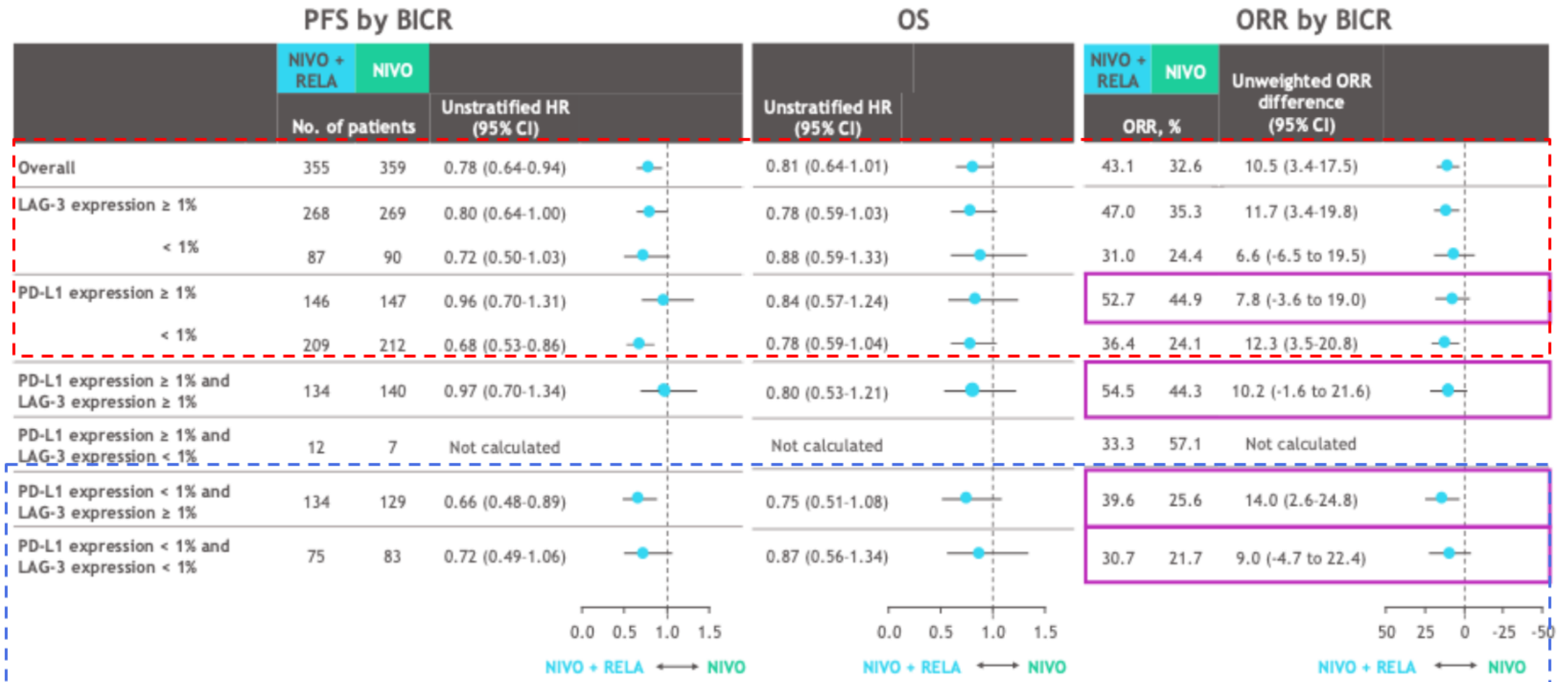


No. at Risk

Months	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66											
Nivo+ipi	211	169	144	133	126	116	109	102	100	98	96	95	91	88	84	76	75	72	70	69	58	8	0
Nivolumab	218	180	156	134	124	116	106	98	97	95	93	90	87	85	80	73	70	69	67	65	54	4	0
Ipilimumab	215	165	132	105	86	72	64	61	57	52	48	45	43	43	42	34	29	28	27	21	2	0	

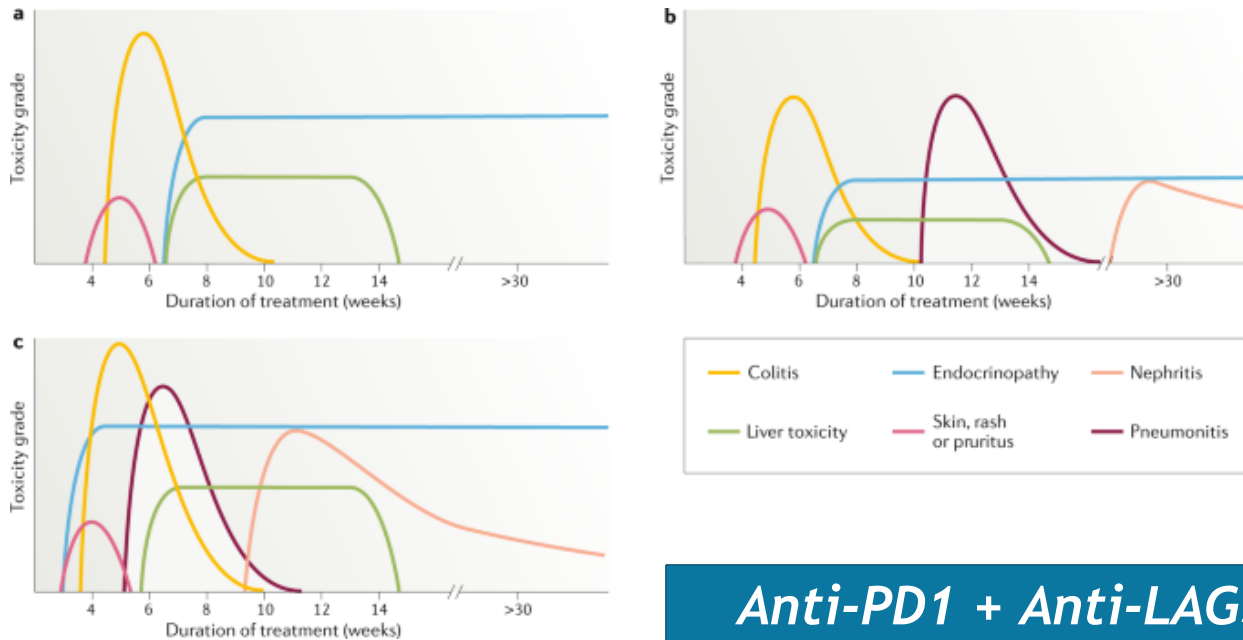
1. Wolchok et al. NEJM 2024; 2. Larkin et al ESMO 2024; 3. Akbani et al. Cell 2015; 4. Lipson et al. Eur J Cancer 2025

IT: Selección adecuada de pacientes (2)



IT: Selección adecuada de pacientes (3)

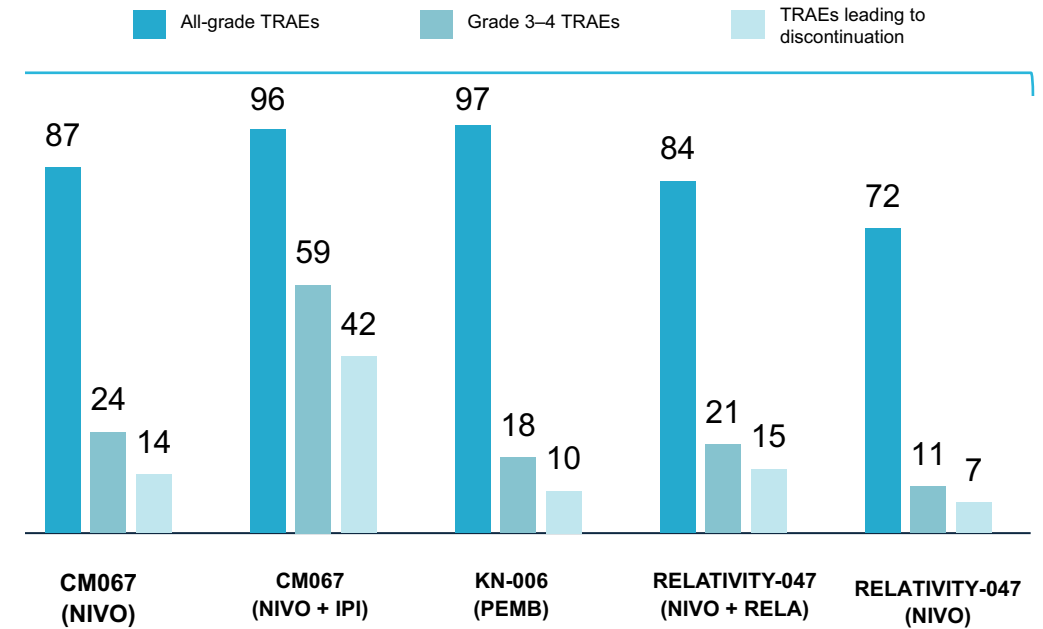
Anti-PD1 monoterapia



Anti-PD1 + Anti-LAG3

Anti-PD1 + Anti-CTLA4

INMUNOTERAPIAS



IT: Selección adecuada de pacientes (4)

Decision-making process

STEP 2

Two randomized clinical trials investigating sequential treatment strategies for *BRAF*-mutant metastatic melanoma

STEP 1:
IT 1st line



IO Anti-PD1
MONOTHERAPY

IO
Anti-PD1 + COMBINATION

STEP 1
part II:
(BRAF +)



Sequential:
DreamSEQ, SECOMBIT,
EBIN trials

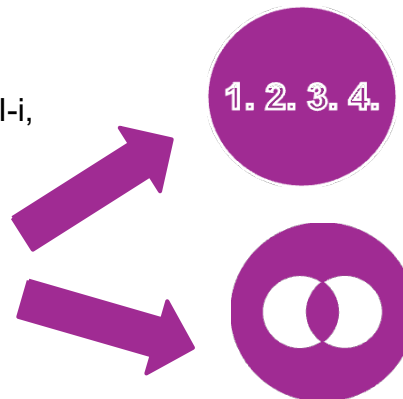
Combination:
Triplets: Keynote 022, COMBI-i,
IMSpire, Relativity 048

STEP 2
(IT after IT)

After Anti-PD1
MONOTHERAPY

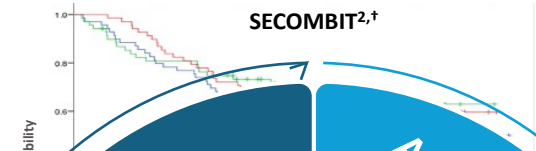
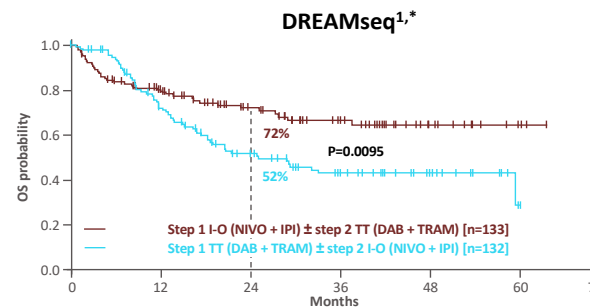


After Anti-PD1 +
COMBINATION



Sequential:
Anti-CTLA4

Combination:
Anti-PD1 + Anti-CTLA4 or
Anti-LAG3, or...

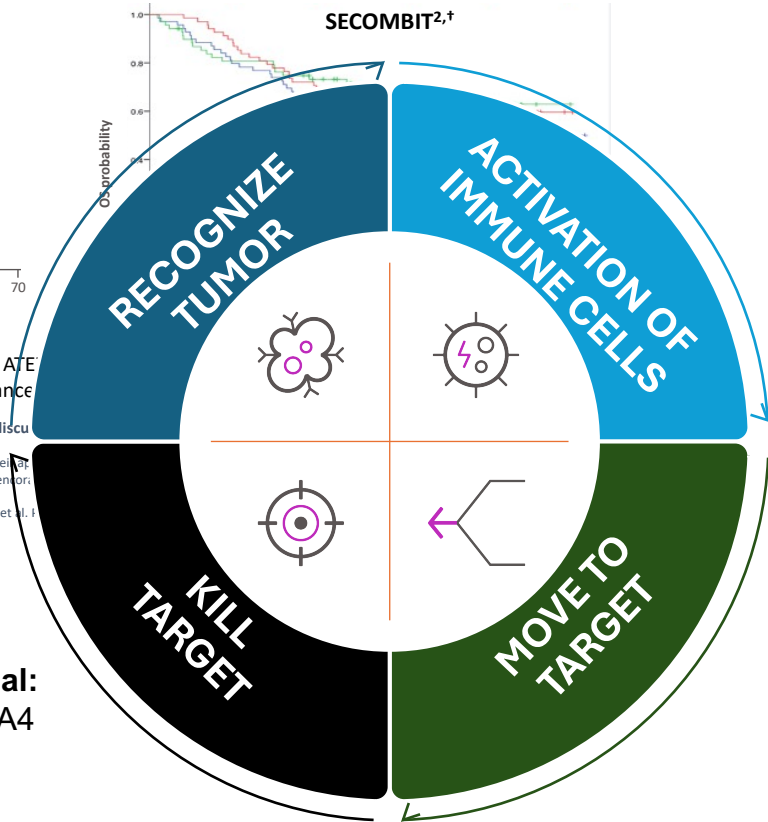


- Exploratory analyses from IMSpire150 showed that adding ATE development of CNS metastases among patients with advanced

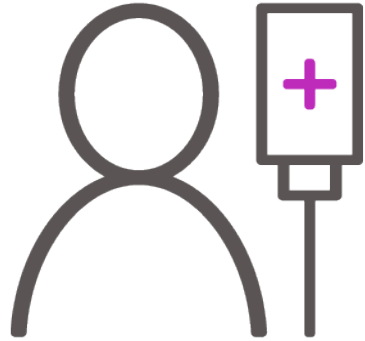
Data overview deriving from different studies for the sole purpose of scientific discussion

This slide may contain information related to therapies that are investigational and / or beyond their intended use. 1L, first-line; ATEZO, atezolizumab; BINI, binimetinib; COBI, cobimetinib; DAB, dabrafenib; ENCO, encorafenib; TRAM, trametinib; TT, targeted therapy; VEM, vemurafenib.

1. Atkins MB et al. Abstract 356154. ASCO Monthly Plenary Series November 2021; 2. Ascierto PA et al. Abstract 10023. ASCO Annual Meeting 29 May-2 June 2020.



¿Cómo podemos mejorar en el tratamiento avanzado?



Optimizar el manejo del paciente y el viaje del paciente con la colaboración de

**EQUIPOS
MULTIDISCIPLINARES**



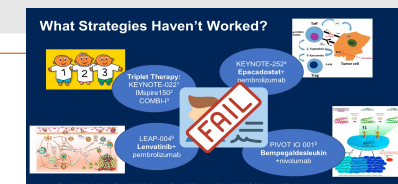
Identificar biomarcadores para poder diseñar tratamientos más específicos

**“Tailored treatments:
Precision systemic
treatment”**



Desarrollar nuevos y más agentes terapéuticos efectivos y potenciales combinaciones pero con sentido

NO TODO SUMA 😊



TAKE HOME MESSAGES



1. El tratamiento del melanoma ha evolucionado significativamente en los últimos años.

- El uso de **inmunoterapia** y **terapias dirigidas** mejoran la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes.

2. La medicina de precisión es clave.

- El **perfil molecular** (BRAF, MEK, y NRAS) y la **expresión de PD-L1** son fundamentales para personalizar el tratamiento y maximizar los beneficios = **cada paciente es único** = enfoque **personalizado** del tratamiento.

3. El uso de combinaciones terapéuticas optimiza los resultados.

- Las combinaciones de **inmunoterapia** (PD-1, CTLA-4, LAG3) +/- **terapias dirigidas** (BRAF + MEK) pueden ser más efectivas que los tratamientos en monoterapia. Múltiples combinaciones innovadoras están siendo investigadas y podrían ofrecer mejores resultados en el futuro.

4. El manejo de efectos secundarios es crucial para la elección y el éxito del tratamiento.

- Las **toxicidades** derivadas de la inmunoterapia son globalmente manejables y aceptables. La **monitorización proactiva** y **tratamiento temprano** de los efectos adversos es vital para mantener la adherencia al tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

5. El enfoque multidisciplinar es esencial.

- Un **enfoque integrado** que involucre a oncólogos, dermatólogos, radiólogos, patólogos y otros especialistas asegura una atención de calidad para el paciente con melanoma metastásico ya que mejora el manejo global y personalizado de la enfermedad.

6. La investigación sigue siendo clave para el futuro.

- La investigación en **nuevas combinaciones** de tratamientos, **terapias de rescate** y la comprensión de los mecanismos de **resistencia** son esenciales para mejorar los resultados en los pacientes con melanoma metastásico, y puede ofrecer más opciones de tratamiento para los pacientes en el futuro.

7. El melanoma ya no es sinónimo de mal pronóstico.

- Muchos pacientes con melanoma disponen ahora de **opciones terapéuticas efectivas** = **LARGOS RESPONDEDORES, LARGOS SUPERVIVIENTES** = ¡MÁS PACIENTES VIVOS!

¡Muchas gracias!

eva.munozcouselo@vallhebron.cat
emunoz@vhio.net

