



## FORO DE RESIDENTES

## FR - ¿Es posible combinar la terapia diana y la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma?



## RF - Can Targeted Therapy be Combined with Immunotherapy for Melanoma?

N. Mohino<sup>a,\*</sup> y A. Boada<sup>b,c,d</sup><sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España<sup>c</sup> Institut d'investigació Germans Trias, Badalona, Barcelona, España<sup>d</sup> Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

## PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
 Terapia combinada;  
 Terapia secuencial;  
 Triple terapia;  
 Inhibidores del punto de control inmune;  
 Terapia dirigida

## KEYWORDS

Melanoma;  
 Combined therapy;  
 Sequential therapy;  
 Triple therapy;  
 Immune checkpoint inhibitors;  
 Target therapy

En la última década, la inmunoterapia (IT) y la terapia diana (TD) han revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado<sup>1</sup>. La TD es útil solamente en los pacientes con melanoma BRAF mutado y disponemos de 3 combinacio-

nes de inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib y encorafenib/binimetinib)<sup>1,2</sup>.

Entre sus ventajas destaca la rapidez de acción, mientras que su principal inconveniente es la pérdida progresiva de eficacia. Así, a los 2 años del inicio del tratamiento menos de un 20% de los pacientes mantiene la respuesta<sup>2</sup>.

La IT consiste en la estimulación del sistema inmune mediante el uso de los inhibidores de punto de control inmunológico<sup>1,2</sup>. Disponemos de 3 de estos inhibidores aprobados (ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab)<sup>1,2</sup>. Los inhibidores de punto de control inmunológico proporcionan una mayor eficacia a largo plazo, aunque a expensas de una mayor lentitud en la respuesta y posibles efectos secundarios inmunomediados<sup>1,2</sup>.

Sin duda, resulta tentadora la posibilidad de combinar ambos grupos farmacológicos para conseguir la rapidez de la respuesta de la TD y su mantenimiento con la IT. Pero, ¿es la combinación simultánea de ambos grupos terapéuticos, la denominada triple terapia (TT), triplete o trillizos, una opción factible?

El primer ensayo en evaluar la TT fue el KEYNOTE 022<sup>3</sup>, un ensayo de fase 2 en el que los pacientes se aleatorizaban a recibir dabrafenib/trametinib con pembrolizumab o placebo. No se produjo mejoría en la supervivencia global, se observó un aumento en la supervivencia libre de enfermedad no significativa, a expensas de una toxicidad importante

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nmohino.hj23.ics@gencat.cat (N. Mohino).

en el brazo de la TT (el 58,3% de los pacientes presentaron efectos adversos grado  $\geq 3$ ). Resultados muy similares se obtuvieron en el COMBI-I<sup>4</sup>, un ensayo de fase 3 que comparaba la TT con dabrafenib/trametinib y spartalizumab (anti-PD1) vs. dabrafenib/trametinib. Sin embargo, el análisis por subgrupos señala un mayor beneficio en la supervivencia libre de enfermedad con TT en aquellos pacientes con características indicativas de mayor carga tumoral, lo que podría justificar el riesgo-beneficio de utilizar TT.

Hasta la fecha, IMspire150<sup>5</sup>, un ensayo de fase 3, es el único que ha demostrado la superioridad de TT. Los pacientes se aleatorizaron a recibir vemurafenib/cobimetinib con atezolizumab (anti-PDL1) o placebo. Se observó una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad media (15,1 meses en triplete vs. 10,6 meses en placebo) y mejoría preliminar de la supervivencia global. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos: 79% con TT y 73% con placebo sufrieron efectos adversos grado  $\geq 3$ .

La toxicidad de la TT parece su principal factor limitante. Por ello, se han planteado alternativas al uso simultáneo de la TD y la IT: la terapia secuencial. Varios ensayos están explorando distintas pautas de secuencias de combinaciones de TD e IT. La reciente publicación del ensayo SECOMBIT<sup>6</sup>, un ensayo de fase 2, indica que la supervivencia libre de enfermedad total a los 3 años (54%) del brazo de la terapia secuencial, conocido como brazo «sándwich» (8 semanas de inducción con encorafenib/binimetinib seguido de ipilimumab y nivolumab) es superior a la de los brazos de TD (41%) e IT (53%). Aunque parece que el orden IT seguido de TD es mejor que a la inversa, en algunos casos concretos en los que se necesita una rápida respuesta sería interesante empezar con una tanda corta de TD seguida del mantenimiento con IT.

La necesidad de seguir explorando el potencial de la TT y la terapia secuencial vendrá determinada, sobre todo, por la posible aparición de nuevas combinaciones farmacológicas más seguras y eficaces que las actuales. Los prometedores

resultados de la combinación de relatlimab (anticuerpo anti-LAG3)<sup>6</sup> con nivolumab también pueden desplazar el interés de la TT y la terapia secuencial hasta esta nueva combinación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Stege H, Haist M, Nikfarjam U, Schultheis M, Heinz J, Pemler S, et al. The status of adjuvant and neoadjuvant melanoma therapy new developments and upcoming challenges. *Target Oncol.* 2021;16:537–52.
2. Giugliano F, Crimini E, Tarantino P, Zagami P, Uliano J, Corti C, et al. First line treatment of BRAF mutated advanced melanoma: Does one size fit all? *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102253.
3. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, et al. KEYNOTE-022 part 3: A randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e001806.
4. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protzenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): Primary analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1835–44.
5. Dummer R, Long GV, Robert C, Tawbi HA, Flaherty KT, Ascierto PA, et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2022 Ene 14. JCO2101601.
6. Ascierto PA, Mandala N, Ferruci PF, Rutkowski P, Guidoboni M, Arance-Fernandez AM, et al. SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (encorafenib/binimetinib) in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *ESMO Congress.* 2021. Abstract LBA40.