



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Inmunoterapia vs. terapia diana en el paciente con melanoma avanzado y mutación BRAF V600, ¿por cuál comenzar?



D. Moreno-Ramírez*, A. Fernández-Orland y L. Ferrándiz

Unidad de Melanoma, Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 16 de mayo de 2023; aceptado el 24 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 13 de junio de 2023

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Inmunoterapia;
Terapias dirigidas;
Inhibidores
de BRAF;
Inhibidores de
BRAF-MEK;
Tratamiento
adyuvante;
Anti-PD1;
Anti-CTLA4;
Tratamiento
neoadyuvante

KEYWORDS

Melanoma;
Immunotherapy;
Targeted therapy;
BRAF inhibitors;
BRAF-MEK inhibitors;
Adjuvant treatment;
PD1 inhibitors;
CTLA4 inhibitors;
Neoadjuvant therapy

Resumen El paciente con melanoma avanzado, metastásico o de alto riesgo, cuenta con opciones de tratamiento sistémico, inmunoterapia y terapias dirigidas, que han mejorado significativamente su supervivencia. El 50% de los pacientes con melanoma presentan mutación del gen *BRAF*. La toma de decisiones en cuanto a la secuencia óptima de tratamiento sistémico debe tener en cuenta factores relacionados con el medicamento, factores clínicos del paciente, así como los propios del tumor. Aunque la combinación ipilimumab-nivolumab es la que proporciona mejores resultados de supervivencia en todos los pacientes, la toxicidad asociada y el perfil de las terapias diana las puede hacer recomendables como primera línea en pacientes en determinadas situaciones clínicas. El objetivo de esta revisión es proporcionar un algoritmo de toma de decisiones en cuanto a la primera línea de tratamiento sistémico, inmunoterapia vs. terapias dirigidas, en el paciente con melanoma avanzado con mutación *BRAF*.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Immunotherapy and Targeted Therapy in Patients With Advanced Melanoma and the V600 BRAF Mutation: Which One First?

Abstract Systemic treatment with immunotherapy or targeted therapy can significantly improve survival in patients with advanced (metastatic or high-risk) melanoma. Fifty percent of patients with melanoma have a *BRAF* mutation. Decisions on optimal sequencing of systemic treatments should take into account drug- and tumor-related factors and patient characteristics. Although the combination of ipilimumab and nivolumab is associated with the best survival outcomes, it is associated with significant toxicity. Targeted therapy may be

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmoreno@e.derma-org (D. Moreno-Ramírez).

a more favorable option in certain clinical situations. We review the literature on immunotherapy and targeted therapy in melanoma and present an algorithm for guiding decision-making on their use as first-line systemic treatments for advanced *BRAF*-mutated melanoma.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tratamiento sistémico del paciente con melanoma metastásico ha experimentado una transformación destacable durante la última década. La supervivencia global estimada en la séptima edición de la *American Joint Committee on Cancer*, inferior al 20% a los 5 años para los pacientes con estadio IV, se ha incrementado hasta el 50% en los pacientes tratados con inmunoterapia y terapias dirigidas (inhibidores de *BRAF* y *M*)^{1,2}. Si bien la inmunoterapia representa la única opción terapéutica en pacientes con tumores sin mutación del gen *BRAF*, aquellos pacientes con tumores que expresan esta mutación pueden beneficiarse tanto de la inmunoterapia como de las terapias dirigidas.

El objetivo de esta revisión es proporcionar elementos objetivos basados en la evidencia más reciente para facilitar la toma de decisiones en cuanto a la primera elección de tratamiento sistémico, o secuencia de tratamiento óptima, en el paciente con melanoma avanzado con mutación *BRAF* V600.

Estrategias terapéuticas para el paciente con melanoma avanzado

Actualmente existen dos estrategias para el tratamiento sistémico del paciente con melanoma tanto en el escenario de adyuvancia como en el de enfermedad metastásica irreseable: inmunoterapia y terapias dirigidas (tabla 1).

En cuanto a la inmunoterapia, el melanoma cutáneo es un tipo tumoral con alta inmunogenicidad, derivada de una elevada carga mutagénica consecuencia de la exposición solar que lo desencadena³. Esta inmunogenicidad se traduce en la liberación de autoantígenos tumorales que, procesados por las células presentadoras de antígeno, interactúan con receptores linfocitarios favorecedores de la respuesta inmune, conocidos como puntos de control inmunológico (*immune checkpoints*), que pueden ser de dos tipos: *CTLA4* y *PD1*. La inmunoterapia del melanoma se basa en el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico (*immune checkpoint inhibitors* [IPCI]), anticuerpos anti-*CTLA4* y anti-*PD1* que actúan bloqueando estos receptores antagonistas, y con ello favoreciendo la actuación de los linfocitos T frente a las células tumorales⁴.

Las terapias diana o dirigidas están orientadas a contrarrestar los efectos de mutaciones somáticas presentes en las células tumorales y que favorecen una proliferación celular descontrolada⁵. La mutación del gen *BRAF* está presente aproximadamente en el 50% de los melanomas cutáneos, de las cuales el 90% se corresponden con la mutación *BRAF* V600E^{6,7}. Esta prevalencia de la mutación *BRAF* en melano-

ma cutáneo lleva a que las terapias dirigidas solo se puedan ofrecer aproximadamente en la mitad de los pacientes con melanoma. La terapia diana efectiva actual requiere la administración simultánea de inhibidores de *BRAF* y *MEK*.

Factores clínicos y terapéuticos para la toma de decisiones sobre la primera línea de tratamiento sistémico

La toma de decisiones en cuanto a la primera línea de tratamiento sistémico debe tener en cuenta los perfiles diferenciales de ambas estrategias, factores relacionados con el medicamento en sí, factores individuales del paciente (comorbilidades), así como los propios del tumor (comportamiento, progresión, etc.) (tabla 2).

Factores relacionados con el medicamento

El seguimiento a largo plazo de los ensayos clínicos tanto de la monoterapia con anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) como de los regímenes combinados de inhibidores de *BRAF*-*MEK* proporcionan supervivencias globales a los 5 años en alrededor del 50% de los pacientes tratados². Sin embargo, el régimen de inmunoterapia combinada ipilimumab-nivolumab es el esquema terapéutico que proporciona los mejores resultados de supervivencia a largo plazo, por lo que inicialmente se considera a esta combinación como primera línea preferida en pacientes con melanoma metastásico no resecable^{8–10}. No obstante, debido al mayor riesgo de toxicidad grave asociado a esta combinación, la terapia inicial con monoterapia anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) es igualmente aceptada como primera línea terapéutica^{10,11}.

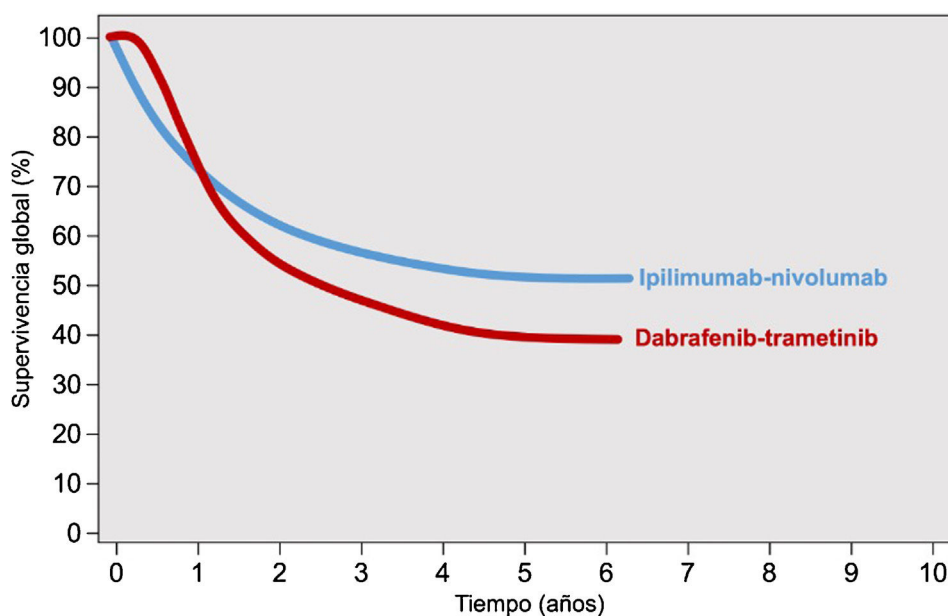
Los inhibidores de los puntos de control inmunológico y las terapias dirigidas presentan diferencias sustanciales en cuanto al patrón de respuesta terapéutica. Los inhibidores de *BRAF*-*MEK*, por su propio mecanismo de acción, se asocian con una *respuesta terapéutica más rápida* que los anti-PD1 y anti-*CTLA4*. Esta diferente dinámica de respuesta terapéutica se explicita en las curvas de supervivencia de los ensayos clínicos de cada una de estas opciones, que muestran un inicio más «amesetado» en los pacientes tratados con terapia diana, mejor supervivencia en el corto plazo, frente a una caída inicial más abrupta de la supervivencia en los tratados con inmunoterapia hasta que comienza a observarse su beneficio sobre la supervivencia (fig. 1)². Por el contrario, el tratamiento con IPCI se asocia a una respuesta terapéutica más duradera, incluso después de la suspensión del tratamiento. En el caso de las terapias diana, la suspensión del tratamiento suele seguirse de una rápida

Tabla 1 Medicamentos para el tratamiento sistémico del melanoma actualmente disponibles en la práctica clínica

Estrategia	Medicamento	Mecanismo de acción	Vía	Dosificación en la práctica clínica
Inhibidores de puntos de control inmune	Ipilimumab	Anti-CTLA4	i.v.	Ipilimumab 3 mg/kg, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis
	Nivolumab	Anti-PD1	i.v.	Nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas
	Pembrolizumab	Anti-PD1	i.v.	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas
	Ipilimumab-nivolumab	Anti-CTLA4 + Anti-PD1	i.v.	Nivolumab 1 mg/kg y ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas las primeras 4 dosis. A continuación, nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas
Terapias dirigidas	Dabrafenib + Trametinib	iBRAF-MEK	Oral	Dabrafenib 150 mg/12 h. Trametinib 2 mg/24 h
	Vemurafenib + Cobimetinib	iBRAF-MEK	Oral	Vemurafenib 960 mg/12 h. Cobimetinib 60 mg/24 h durante 21 días, seguido de 7 días de descanso, en ciclos repetidos de forma mantenida
	Encorafenib + Binimetinib	iBRAF-MEK	Oral	Encorafenib 450 mg/24 h. Binimetinib 45 mg/12 h

Tabla 2 Factores que deben considerarse en la toma de decisiones sobre la primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con melanoma avanzado

Relacionados con el medicamento	Relacionados con el tumor	Factores clínicos del paciente
<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de supervivencia • Inicio de la respuesta • Duración de la respuesta • Toxicidad • Vía de administración • Aspectos regulatorios 	<ul style="list-style-type: none"> • Carga tumoral • Velocidad de progresión • Localización metastásica: metástasis cerebrales • Sintomatología 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad autoinmune • Inmunosupresores: corticoides, otros • Trasplante de órgano sólido • <i>Performance status</i> • Preferencia personal

**Figura 1** Patrón de respuesta de la inmunoterapia combinada anti-CTLA4 y terapia dirigida con inhibidores de BRAF-MEK. Fuente: adaptado de Michielin et al.².

progresión de la enfermedad, por lo que se considera una opción de tratamiento mantenido^{12,13}. Aparte de este patrón de respuesta terapéutica, ambas estrategias presentan un *perfil de seguridad* también diferente. La inmunoterapia suele acompañarse de efectos tóxicos de grado 3-4 en el 14% de los pacientes tratados con anti-PD1, y en hasta el 45% de los tratados con ipilimumab, efectos inmunomediados que con frecuencia son irreversibles^{14,15}. Sin embargo, los inhibidores de BRAF-MEK se asocian a toxicidad moderada-grave, grado 3-4, en el 41% de los pacientes, con frecuencia reversibles con el ajuste de dosis o con la suspensión del tratamiento¹⁶.

Por último, ambos grupos terapéuticos presentan también diferente *via de administración*, lo que puede representar un elemento a considerar entre las preferencias del paciente (tabla 1).

Factores clínicos del paciente

Factores clínicos individuales, como las comorbilidades o los tratamientos concomitantes, son también elementos relevantes en la decisión sobre la primera línea terapéutica. En este sentido, se ha observado un riesgo de acontecimientos adversos inmunomediados significativamente mayor en pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia y con enfermedad autoinmune basal, con respecto a pacientes sin enfermedad autoinmune¹⁷. Estos resultados se repitieron en otro estudio sobre melanoma y otros tipos de cáncer tratados con anti-PD1, con una mayor frecuencia de toxicidad inmunomediada en pacientes con enfermedad autoinmune previa (65,9% vs. 39,9%), aunque la diferencia no fue significativa en cuanto a efectos tóxicos graves (grado 3-4)¹⁸. La combinación de ipilimumab-nivolumab en pacientes con enfermedad autoinmune previa desencadenó una reagudización de la enfermedad de base en el 33% de los pacientes, riesgo que se observó especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y cuadros reumatológicos, y en aquellos con tratamiento inmunosupresor¹⁹.

Igualmente, se ha observado un aumento del riesgo de progresión y muerte en pacientes con cáncer en tratamiento con IPCI y que recibían corticosteroides por cualquier motivo (tratamiento paliativo, metástasis cerebrales, etc.) frente a los que no tomaban corticosteroides (HR: 1,54; IC 95%: 1,24-1,91; $p=0,0001$), resultados que se mantuvieron en los estudios sobre pacientes con melanoma (HR: 1,75; IC 95%: 1,07-2,88; $p=0,03$)²⁰. En pacientes trasplantados también se ha observado una tasa de rechazo del órgano del 50%, aunque en estos estudios se redujo el régimen de inmunosupresión en la mayoría de los pacientes²¹. Sin embargo, cuando se ha mantenido la inmunosupresión la frecuencia de rechazo se redujo de forma llamativa (6% de rechazo recuperable con respuesta tumoral, 6% de rechazo irreparable con respuesta tumoral), por lo que se sugiere que el mantenimiento de la inmunosupresión durante el tratamiento con IPCI podría no afectar a la eficacia de la inmunoterapia y podría reducir el riesgo de rechazo del trasplante²¹. En cualquier caso, y considerando los datos disponibles, en pacientes con melanoma BRAF mutado y enfermedad autoinmune y/o tratamiento inmunosupresor una primera línea basada en terapias diana podría ser

una opción prudente en el paciente con melanoma avanzado, siempre que no prevalezcan otros factores clínicos a priorizar.

La capacidad funcional del paciente con melanoma avanzado (*performance status*) ha sido estudiada como un factor predictor de respuesta terapéutica, a pesar de que los ensayos clínicos no incluyen a pacientes con capacidad funcional reducida ($PS \geq 2$). Un metaanálisis demostró que el tratamiento con IPCI mejoró la supervivencia independientemente del *performance status* del paciente²². Sin embargo, en pacientes tratados con dabrafenib-trametinib se demostró una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión en pacientes con capacidad funcional reducida ($PS \geq 1$ vs. $PS = 0$)^{23,24}.

Factores relacionados con el tumor

La carga o volumen tumoral, la velocidad de progresión y los síntomas asociados a esta dinámica de progresión son factores que deben incorporarse a la toma de decisiones sobre la primera línea terapéutica.

En relación con la *carga tumoral* y la *velocidad de progresión*, un análisis agregado de los ensayos clínicos sobre dabrafenib-trametinib demostró una mayor supervivencia a los 2 años de los pacientes con LDH normal, con menos de tres localizaciones metastásicas y menor enfermedad medible²⁴. No obstante, en el escenario de baja carga tumoral los IPCI también han demostrado mejores resultados de supervivencia^{25,26}. Sin embargo, es posible que el perfil de toxicidad que ofrecen los inhibidores de BRAF-MEK y la posibilidad de seguir contando con la inmunoterapia en caso de recaída sean factores favorecedores para priorizar las terapias diana como primera línea terapéutica en pacientes con baja carga tumoral. De hecho, un reciente editorial en el que se pregunta sobre el papel de los inhibidores de BRAF-MEK en el tratamiento del melanoma defiende la indicación de los iBRAF-MEK en pacientes con la menor carga tumoral, y entre ellos los candidatos a adyuvancia. En este escenario, los resultados son similares a la inmunoterapia y, además, la eficacia de la terapia anti-PD1 en caso de recaída durante el tratamiento con inhibidores de BRAF es elevada²⁷.

Pero los inhibidores de BRAF-MEK, en este caso por su rapidez de respuesta, podrían también priorizarse como primera línea terapéutica en pacientes con tumores en fase de crecimiento rápido sintomático y con compromiso vital inminente. En este caso, independientemente de una duración de una respuesta terapéutica más corta, la prioridad consistiría en alcanzar el control de la enfermedad en el menor tiempo posible. Con este objetivo, la guía clínica EADO recomienda el uso de iBRAF-MEK como primera línea en pacientes con tumores mutados, alta carga tumoral y curso agresivo o LDH elevada¹¹.

El impacto de la progresión tumoral y la sintomatología asociada se relaciona también con la *localización de las metástasis*, como ocurre en el paciente con metástasis cerebrales en progresión, acompañado habitualmente de sintomatología tratada con corticosteroides, y por lo tanto probablemente mejores candidatos a una primera línea terapéutica basada en iBRAF-MEK²⁸. En el paciente con diseminación tumoral de alta carga, aunque sin riesgo

Tabla 3 Indicaciones y situación regulatoria de las diferentes opciones de inmunoterapia y terapia dirigida disponibles en la actualidad

Medicamento	Adyuvancia	Metástasis irresecable
Ipilimumab	No autorizado	AEMPS: tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos y adolescentes de 12 años y mayores
Nivolumab	AEMPS: adultos con melanoma con metástasis ganglionar después de resección completa. Indicación limitada a pacientes con melanoma estadio IIIC y IIID después de resección completa ^a FDA: Pacientes con melanoma estadio IIB-IIC después de resección completa	AEMPS: tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos
Pembrolizumab	AEMPS: melanoma con metástasis ganglionar después de resección completa. Indicación limitada a pacientes con melanoma estadio IIIC y IIID después de resección completa ^a . FDA, EMA: adultos y adolescentes de 12 años o más con melanoma estadio IIB, IIC y III después de resección completa	AEMPS: tratamiento en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma avanzado (irresecable o metastásico)
Ipilimumab-nivolumab	FDA, EMA, AEMPS: no autorizado	AEMPS: tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos
Dabrafenib + Trametinib	FDA, EMA: melanoma estadio III, con mutación BRAF V600, después de resección completa. No financiado en España ^b	AEMPS: adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
Vemurafenib + Cobimetinib	FDA, EMA, AEMPS: no autorizado	AEMPS: adultos con melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600
Encorafenib + Binimetinib	FDA, EMA, AEMPS: no autorizado	AEMPS: adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*.

^a La Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España ha emitido resolución de financiación para pembrolizumab y nivolumab limitando su utilización al tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadios IIIC y IIID y con afectación de los ganglios linfáticos, que hayan sido sometidos a resección completa.

^b La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para la combinación de trametinib y dabrafenib en adyuvancia de melanoma en estadio III con mutación V600 de BRAF.

vital inminente, la doble inmunoterapia con ipilimumab-nivolumab, por la supervivencia demostrada, se consideraría el tratamiento de primera elección^{8,9,29,30}.

Propuesta para la toma de decisiones en el paciente con melanoma BRAF mutado

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante

Los IPCI y las terapias dirigidas han demostrado beneficios de supervivencia libre de enfermedad después de la resección completa de la metástasis (adyuvancia). Por ello, las guías de práctica clínica recomiendan terapia adyuvante con anti-PD1 en todos los pacientes con melanoma estadios IIIA-IIID como régimen preferido, independientemente del estatus BRAF, o con inhibidores de BRAF-MEK para aquellos con mutación BRAF V600^{10,11} (tabla 3).

A partir de los resultados de los ensayos fase III, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizado la adyuvancia en pacientes con tumores primarios, no metastásicos, de alto riesgo (estadio IIB-IIC), por lo que la guía NCCN ya

incluye la recomendación de monoterapia con pembrolizumab en este escenario clínico (tabla 3)^{10,31}, indicación que no se encuentra autorizada en nuestro medio.

En cuanto al novedoso escenario de neoadyuvancia, los estudios iniciales de ipilimumab-nivolumab antes de la disección ganglionar demostraron respuestas patológicas completas en el 61% de los ganglios metastásicos, aunque con una frecuencia de toxicidad grado 3-4 del 22%³². Un ensayo fase II acaba de demostrar un claro beneficio de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años en los pacientes tratados con pembrolizumab antes y después de la intervención (neoadyuvancia + adyuvancia) con respecto a los tratados solo después de la disección ganglionar, adyuvancia (72% vs. 49%; $p=0,004$)³³.

La decisión en cuanto a la estrategia preferida en pacientes con melanoma BRAF mutado en este escenario clínico también deberá considerar el perfil de comorbilidades del paciente y la toxicidad esperada del medicamento. En este sentido, en países en los que la adyuvancia con dabrafenib-trametinib está autorizada, y siguiendo la recomendación de inhibidores de BRAF-MEK en pacientes con baja carga tumoral, las terapias dirigidas parecen resultar una opción de

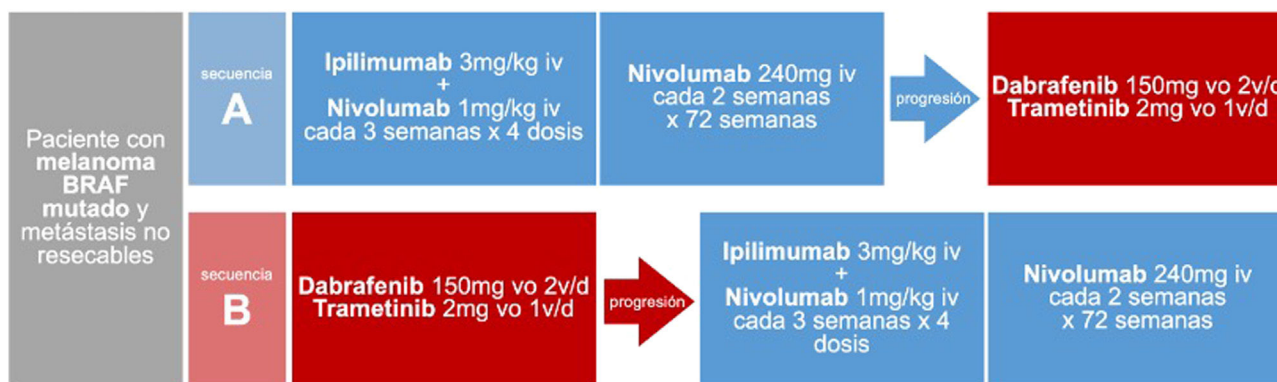


Figura 2 Secuencias de tratamiento comparadas en el ensayo clínico DREAMseq de pacientes con melanoma BRAF mutado metastásico irrecable³⁴.

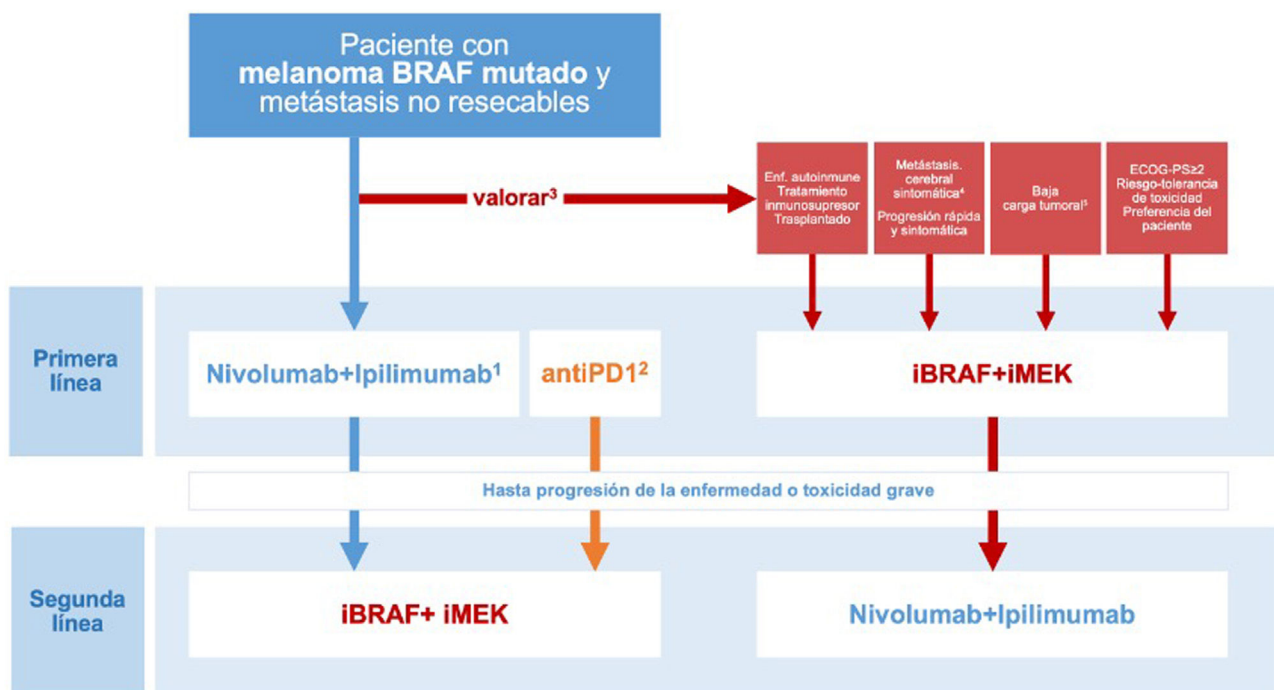


Figura 3 Toma de decisiones sobre la primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con melanoma cutáneo BRAF mutado. 1. La combinación ipilimumab-nivolumab debe considerarse como la primera línea en la mayoría de las situaciones clínicas. 2. Las comparaciones indirectas de los resultados a largo plazo de los ensayos pivotaes, así como los datos de registros de práctica clínica, respaldan que la secuencia basada en monoterapia con un anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab) pueda ofrecer los mismos resultados que la terapia inicial con anti-CTLA4 + anti-PD1. 3. El comité multidisciplinar valorará la existencia de factores clínicos y relacionados con la progresión tumoral que favorezcan el inicio del tratamiento sistémico con inhibidores de BRAF-MEK. 4. La necesidad de tratamiento con corticosteroides a dosis altas como tratamiento sintomático de las metástasis cerebrales representa un factor limitante para la inmunoterapia. 5. Parámetros objetivos definitorios de una situación de baja carga tumoral: LDH normal, ≤ 3 localizaciones metastásicas, suma de los diámetros máximos de las lesiones diana < 44 mm. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

primera elección en el escenario de adyuvancia en pacientes con melanoma BRAF mutado²⁷.

Secuencia de tratamiento sistémico inicial del paciente con melanoma BRAF mutado y metástasis irrecables

Además de las evidencias basadas en comparaciones indirectas, mecanismos de acción, perfiles de seguridad y vías

de administración, la reciente publicación del ensayo clínico fase III DREAMseq aporta evidencia directa en cuanto a la secuencia de tratamiento sistémico inicial en pacientes con tumores BRAF mutado. Este ensayo ha comparado, en pacientes con melanoma metastásico irrecable y mutación BRAFV600 sin tratamiento previo para la enfermedad metastásica ni adyuvancia, el inicio de tratamiento con ipilimumab-nivolumab seguido de dabrafenib-trametinib en caso de progresión, con la secuencia de inicio dabrafenib-trametinib seguido de ipilimumab-nivolumab en caso de

progresión (fig. 2). La supervivencia global a los 2 años ha resultado claramente a favor del inicio con ipilimumab-nivolumab (71,8% vs. 51,5%; $p=0,01$). Esta ventaja de supervivencia se mantuvo en todos los subgrupos de pacientes, incluso en aquellos que supuestamente muestran mejor respuesta inicial con dabrafenib-trametinib (*performance status* 0, LDH normal, carga tumoral baja consistente en menos de tres localizaciones metastásicas)³⁴. Además, la tasa de respuesta objetiva global fue similar en los pacientes iniciados con ipilimumab-nivolumab que con dabrafenib-trametinib (46,0% vs. 43,0%). Sin embargo, en caso de progresión y cambio de tratamiento, dabrafenib-trametinib mantuvo una respuesta terapéutica similar a la alcanzada como primera línea (47,8%), mientras que ipilimumab-nivolumab alcanzó una respuesta objetiva inferior a la alcanzada como primera línea (29,6%), resultados que sugieren que ipilimumab-nivolumab parece menos efectivo después de progresión a una primera línea con dabrafenib-trametinib³⁴. En cuanto a la seguridad, las diferencias en la frecuencia de eventos adversos de grado ≥ 3 no fueron significativas en ambas secuencias de tratamiento, aunque sí se observó una mayor frecuencia de eventos tóxicos de grado 4 en el grupo de inicio con ipilimumab-nivolumab³⁴.

Estos resultados llevan a los autores a concluir que en pacientes con melanoma *BRAF* mutado la combinación ipilimumab-nivolumab, seguida de iBRAF-MEK en caso necesario, debería ser la secuencia terapéutica de elección en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, esto puede no ser aplicable a pacientes tratados previamente con inmunoterapia o que hayan recibido adyuvancia con anti-PD1, anti-CTLA4 o inhibidores de BRAF-MEK, pacientes que fueron excluidos del ensayo clínico³⁴. Por otra parte, aunque no ha sido analizado en un ensayo clínico comparativo, las comparaciones indirectas de los datos a largo plazo de los ensayos pivotaes, así como los datos de registros de práctica clínica, pueden respaldar igualmente el tratamiento inicial con monoterapia anti-PD1.

En el ensayo fase II SECOMBIT, aunque sin comparaciones formales, la secuencia inicial de ipilimumab-nivolumab seguida de encorafenib-binimetinib alcanzó la mejor supervivencia global a los 3 años (62%)³⁵. La mejor tasa de respuesta global de ipilimumab-nivolumab (57,9%) se observó cuando la combinación fue administrada en una secuencia sándwich consistente en encorafenib-binimetinib durante 8 semanas seguido de nivolumab-ipilimumab, y encorafenib-binimetinib en caso de progresión³⁵. Los autores del estudio destacan que esta estrategia «sándwich» puede incrementar la respuesta inicial manteniendo el beneficio a largo plazo (Ensayo fase II EBIN-EORTC Clinical-Trials.gov identifier: NCT03235245).

Las conclusiones derivadas del ensayo clínico DREAMseq, junto con las evidencias indirectas y la experiencia previa con iBRAF-MEK, permiten plantear un algoritmo de toma de decisiones orientado a individualizar el tratamiento en función de todas las circunstancias concurrentes, optimizando los resultados de supervivencia y al mismo tiempo reduciendo la variabilidad en la práctica clínica (fig. 3). No obstante, esta propuesta quedará pendiente de revisión a medida que los ensayos clínicos, actualmente en desarrollo y que exploran diferentes secuencias de tratamiento, continúen ofreciendo resultados relevantes para la práctica clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:472–92.
- Michielin O, Atkins MB, Koon HB, Dummer R, Ascierto PA. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e000948.
- Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017;9:34.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 1. 2018;378:158–68.
- Cichowski K, Jänne PA. Drug discovery: inhibitors that activate. *Nature.* 2010;464:358–9.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1239–46.
- Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012;10:85.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535–46.
- Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1270–1.
- cutaneous_melanoma.pdf [Internet] [consultado 21 Abr 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
- Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;170:256–84.
- Saab KR, Mooradian MJ, Wang DY, Chon J, Xia CY, Bialczak A, et al. Tolerance and efficacy of BRAF plus MEK inhibition in patients with melanoma who previously have received programmed cell death protein 1-based therapy. *Cancer.* 2019;125:884–91.
- Murciano-Goroff YR, Warner AB, Wolchok JD. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. *Cell Res.* 2020;30:507–19.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824–35.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1789–801.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813–23.
- Tully KH, Cone EB, Cole AP, Sun M, Chen X, Marchese M, et al. Risk of Immune-related Adverse Events in Melanoma Patients With Preexisting Autoimmune Disease Treated With Immune

- Checkpoint Inhibitors: A Population-based Study Using SEER-Medicare Data. *Am J Clin Oncol*. 2021;44:413–8.
18. Cortellini A, Buti S, Santini D, Perrone F, Giusti R, Tiseo M, et al. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Cancer and Pre-Existing Autoimmune Diseases Treated with Anti-Programmed Death-1 Immunotherapy: A Real-World Transverse Study. *Oncologist*. 2019;24:e327–37.
 19. Brown LJ, Weppler A, Bhave P, Allayous C, Patrinely JR, Ott P, et al. Combination anti-PD1 and ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and pre-existing autoimmune disorders. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e002121.
 20. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, Ghidini A, Pizzutilo EG, Ruggieri L, et al. Association of Steroids use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2. 2020;12:546.
 21. Carroll RP, Boyer M, GebSKI V, Hockley B, Johnston JK, Kireta S, et al. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2022;23:1078–86.
 22. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, Barni S, Petrelli F. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: a meta-analysis. *Med Oncol*. 2018;35:132.
 23. Hauschild A, Larkin J, Ribas A, Dréno B, Flaherty KT, Ascierto PA, et al. Modeled Prognostic Subgroups for Survival and Treatment Outcomes in BRAF V600-Mutated Metastatic Melanoma: Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2018;4:1382–8.
 24. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer*. 2017;82:45–55.
 25. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:1668–74.
 26. Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, Hwu WJ, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4960–7.
 27. Sullivan RJ. What, if Any, Role Is There for BRAF-Targeted Therapy in BRAF-Mutant Melanoma? *J Clin Oncol*. 2022;40:4161–5.
 28. Davies MA, Saiag P, Robert C, Grob JJ, Flaherty KT, Arance A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:863–73.
 29. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1345–56.
 30. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2006–17.
 31. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:1718–29.
 32. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Versluis JM, van den Heuvel NMJ, Saw RPM, et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med*. 2022;28:1178–88.
 33. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2 de Mar de. 2023;388:813–23.
 34. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41:186–97.
 35. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:212–21.