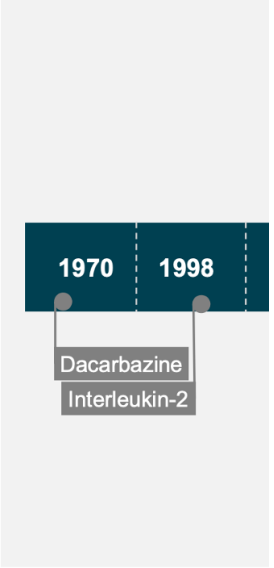
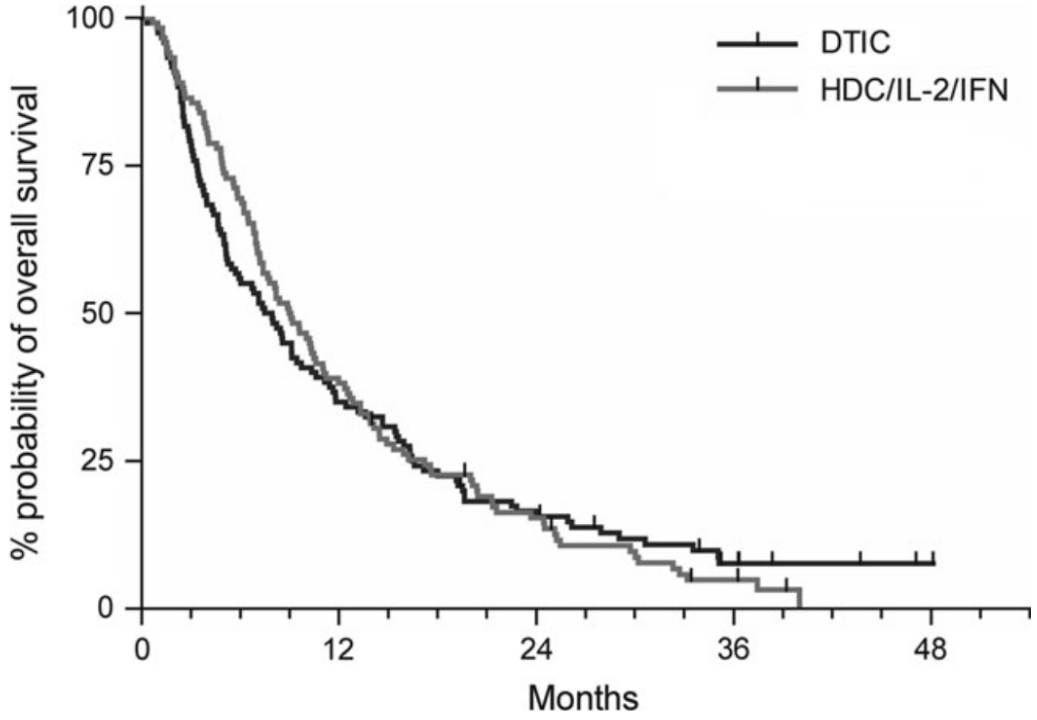
Società Medico Chirurgica di Ferrara dal 1846

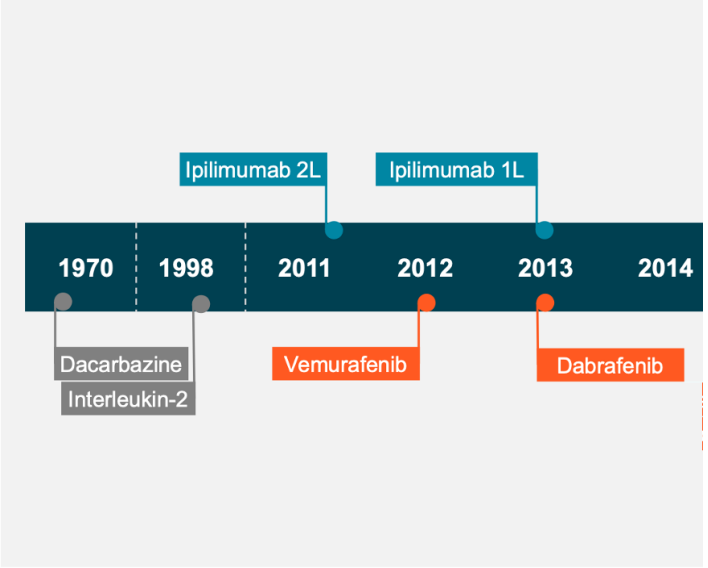
Ruolo dell'oncologo nella terapia medica del melanoma avanzato

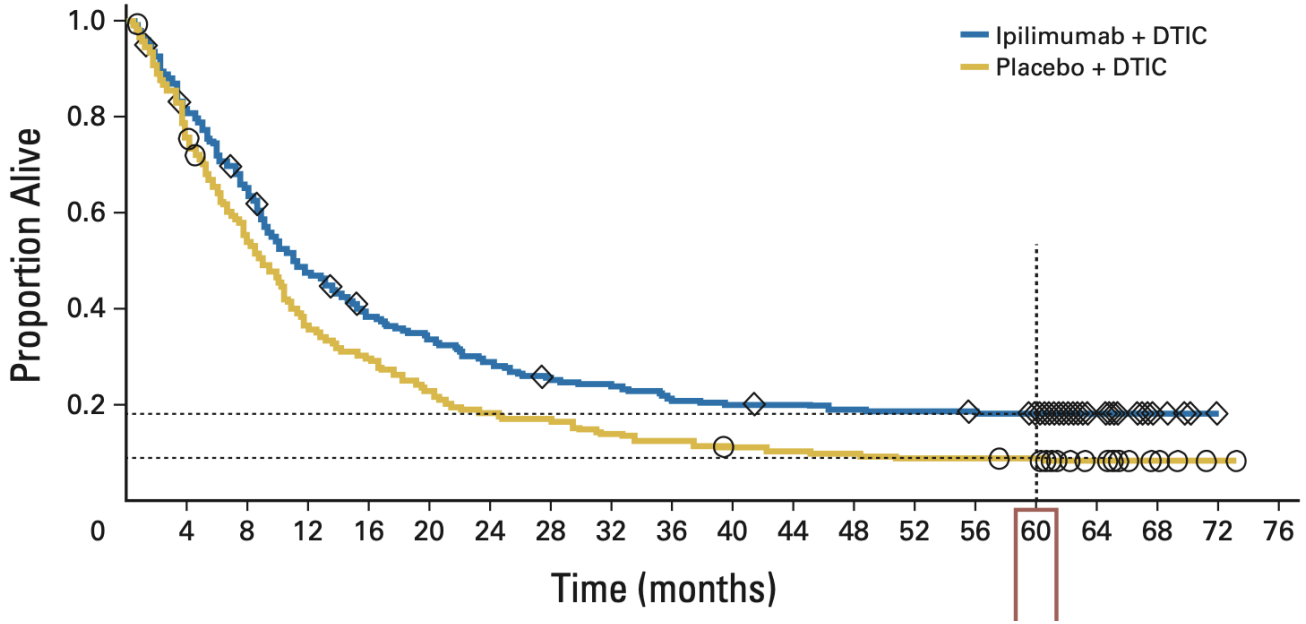
prof. Massimo Guidoboni, MD
Università degli Studi di Ferrara

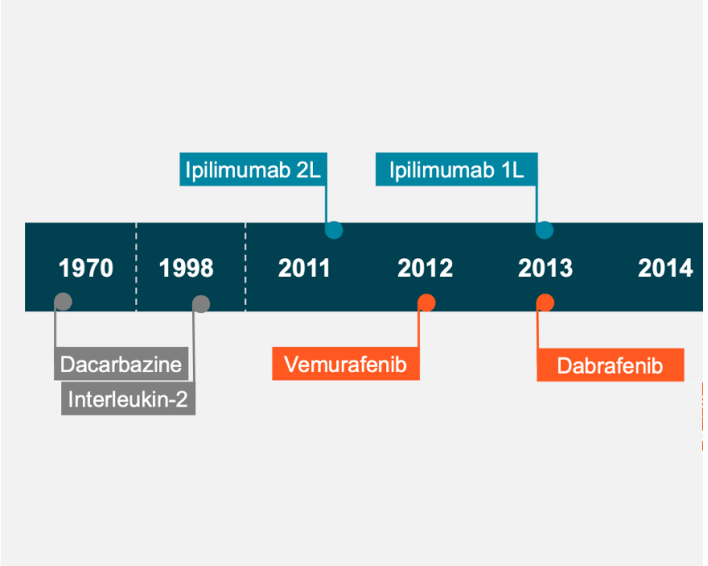
Il ruolo dell'oncologo è cambiato radicalmente nel corso degli ultimi 20 anni

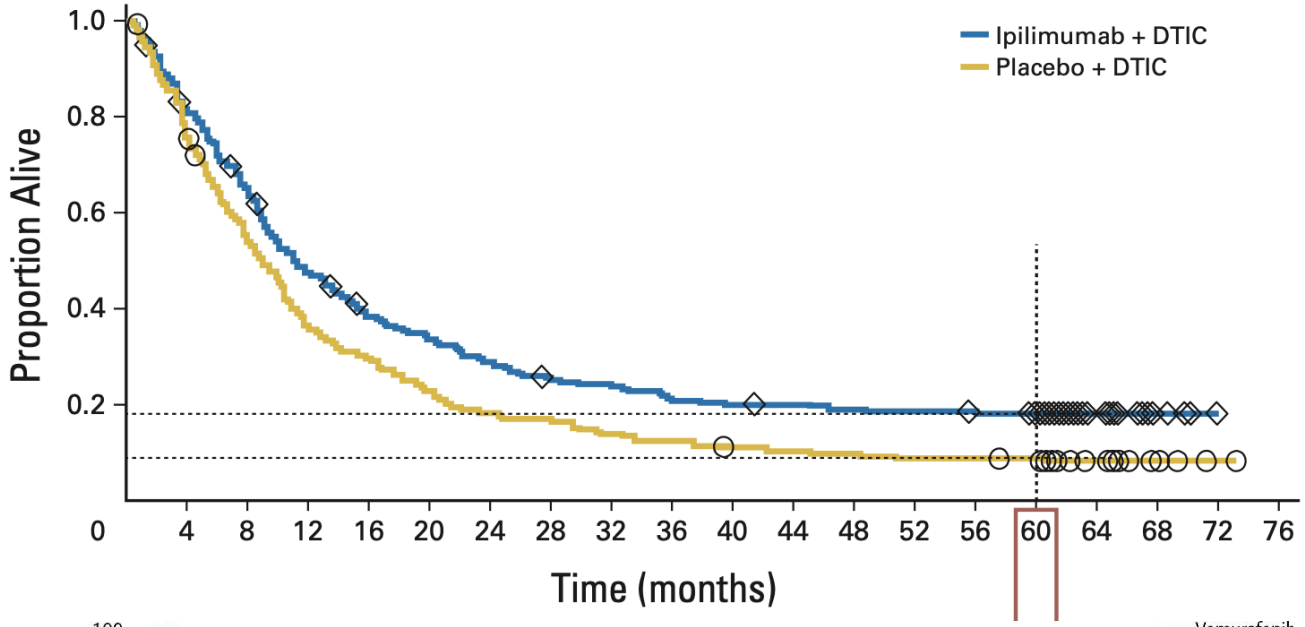


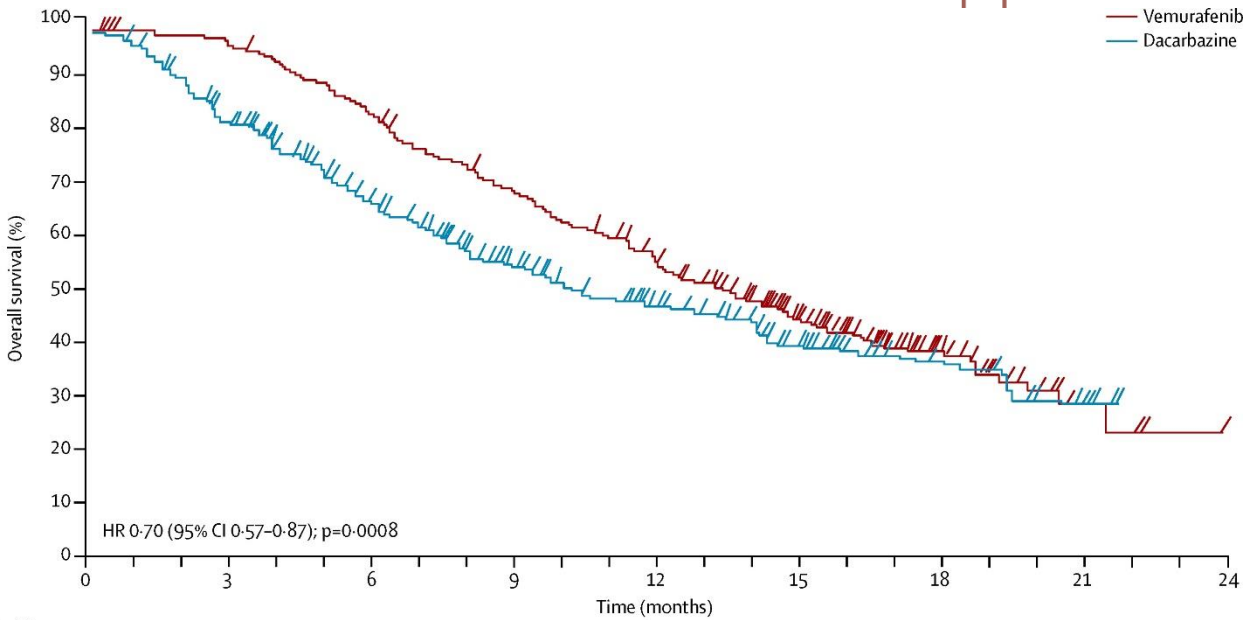



Ipilimumab 2L
Ipilimumab 1L
1970
1998
2011
2012
2013
2014
Dacarbazine
Interleukin-2
Vemurafenib
Dabrafenib

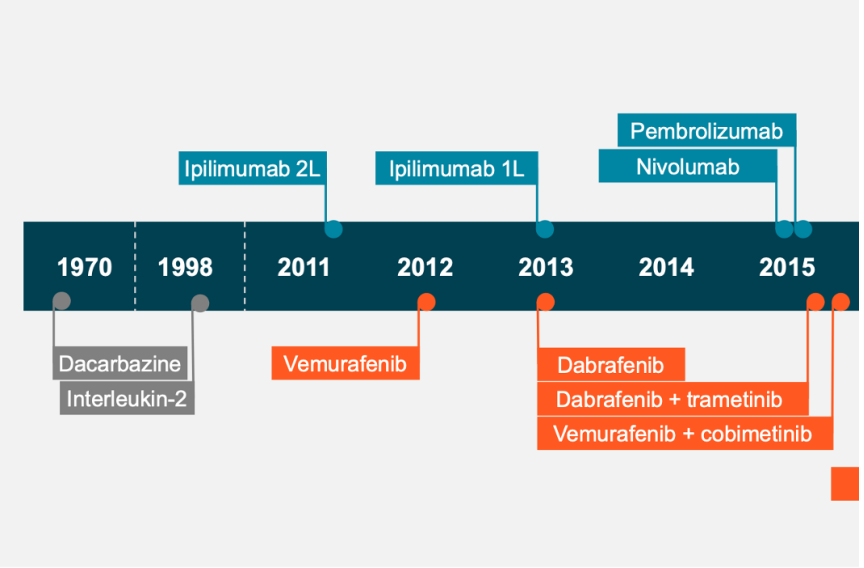

Ipilimumab + DTIC
Placebo + DTIC
Proportion Alive
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
60
64
68
72
76
Time (months)

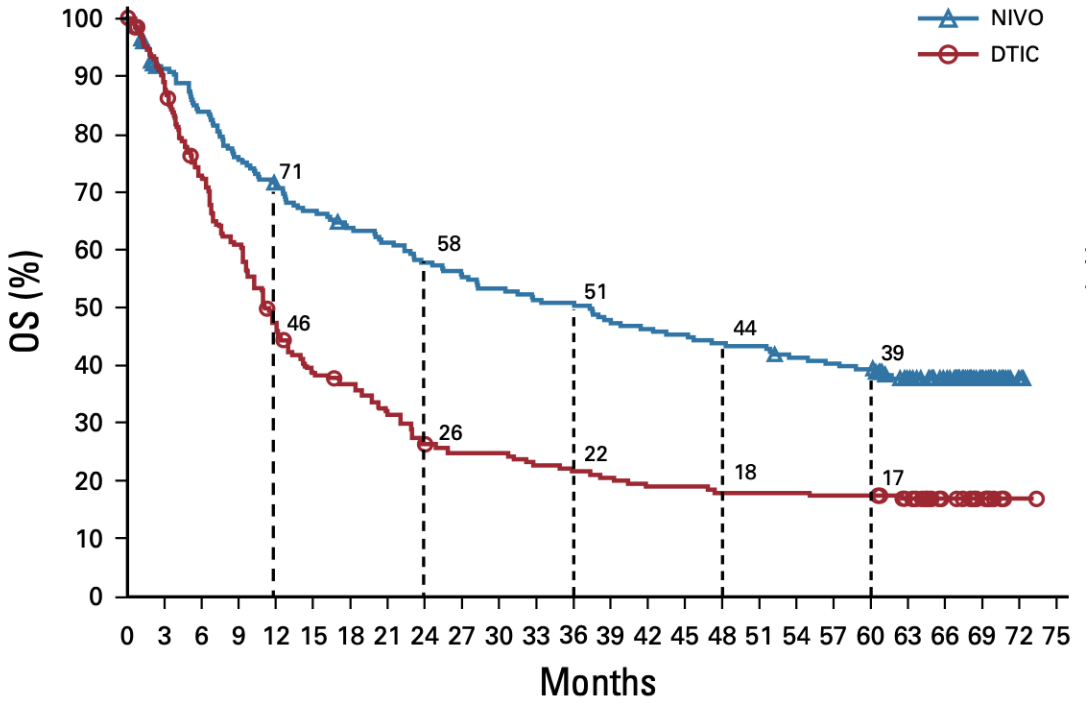


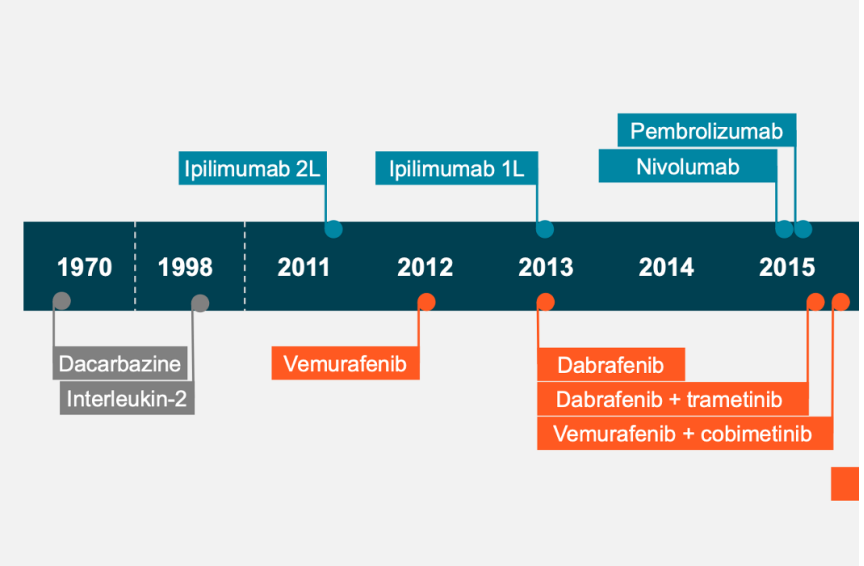


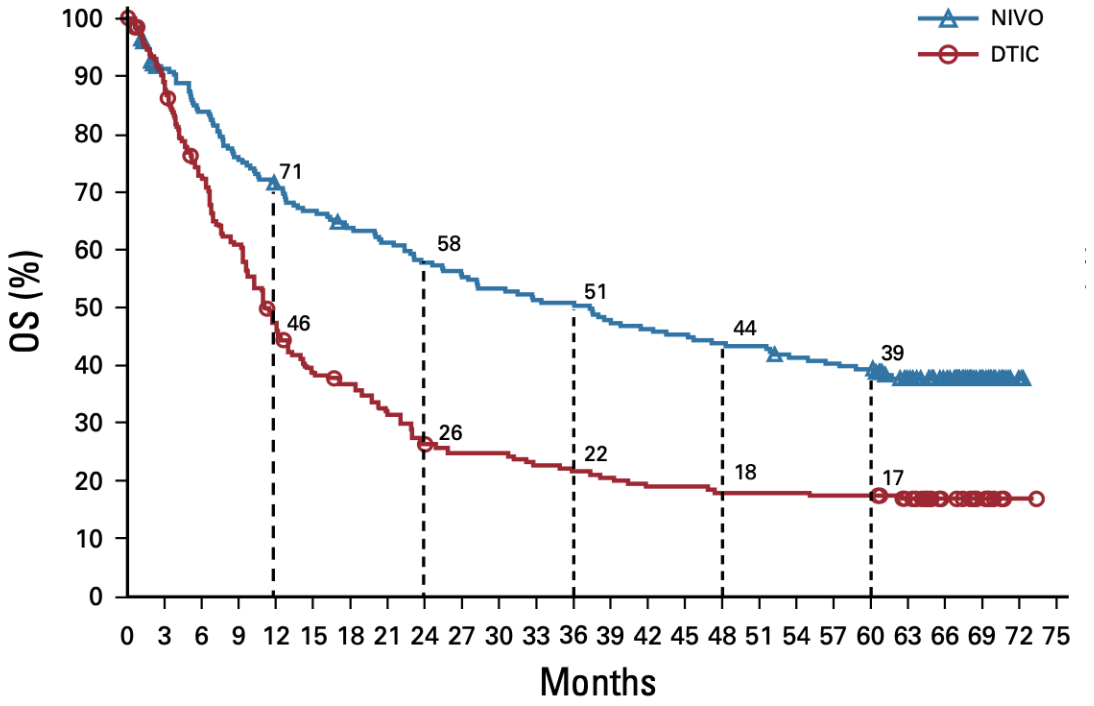


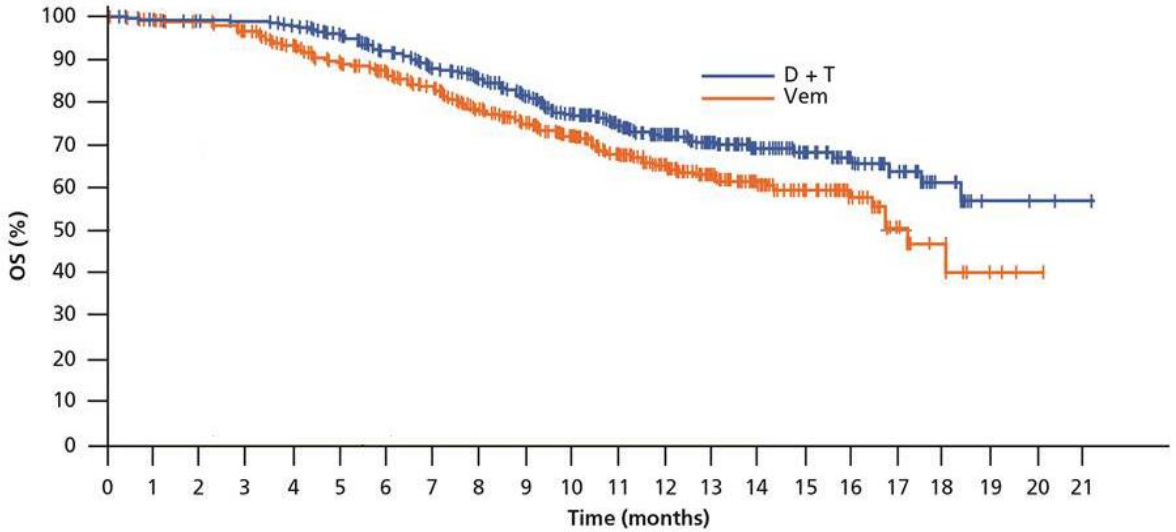
Number at risk									
Vemurafenib	337	326	280	231	178	109	44	7	1
Dacarbazine	338	244	173	111	79	50	24	4	0

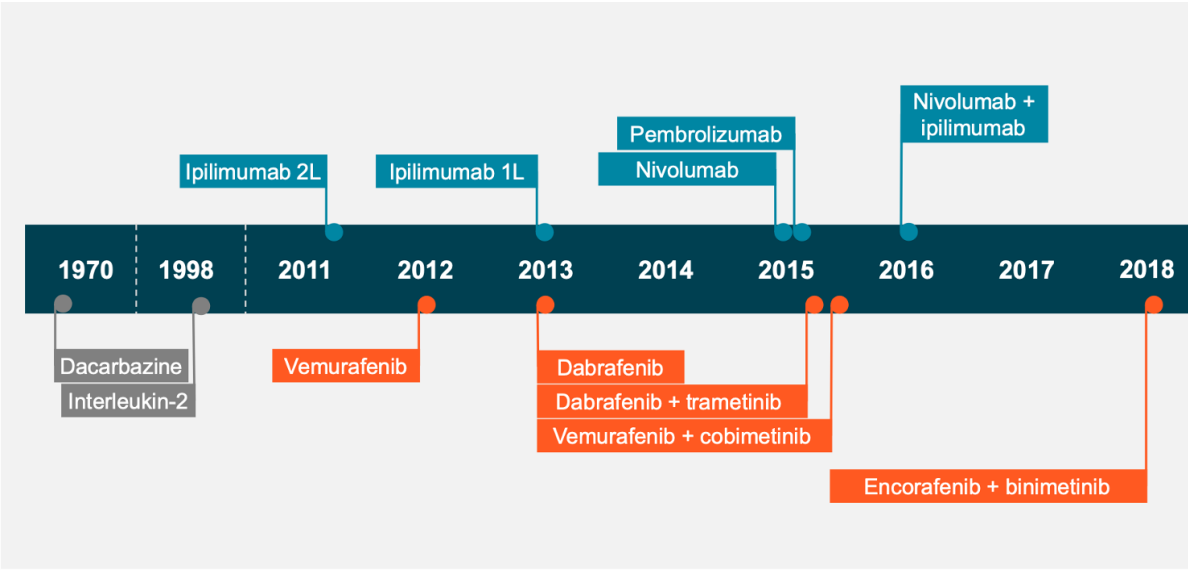

Pembrolizumab
Ipilimumab 2L
Ipilimumab 1L
Nivolumab
1970
1998
2011
2012
2013
2014
2015
Dacarbazine
Interleukin-2
Vemurafenib
Dabrafenib
Dabrafenib + trametinib
Vemurafenib + cobimetinib


NIVO
DTIC
OS (%)
Months
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57 60 63 66 69 72 75
71
58
51
44
39
46
26
22
18
17


Pembrolizumab
Ipilimumab 2L
Ipilimumab 1L
Nivolumab
1970
1998
2011
2012
2013
2014
2015
Dacarbazine
Interleukin-2
Vemurafenib
Dabrafenib
Dabrafenib + trametinib
Vemurafenib + cobimetinib

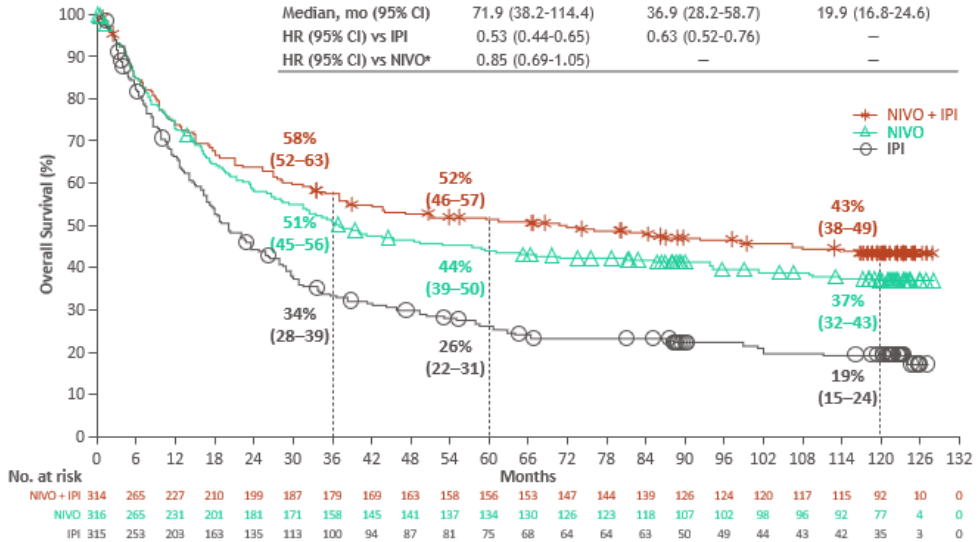

NIVO
DTIC
OS (%)
Months
71
58
51
44
39
46
26
22
18
17

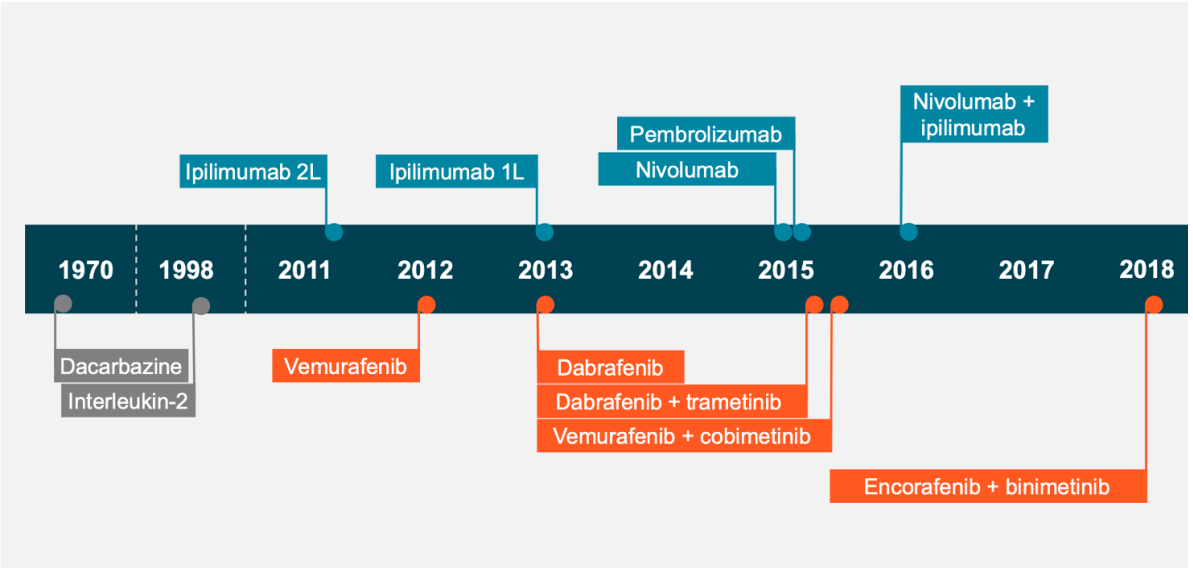

D + T
Vem
OS (%)
Time (months)



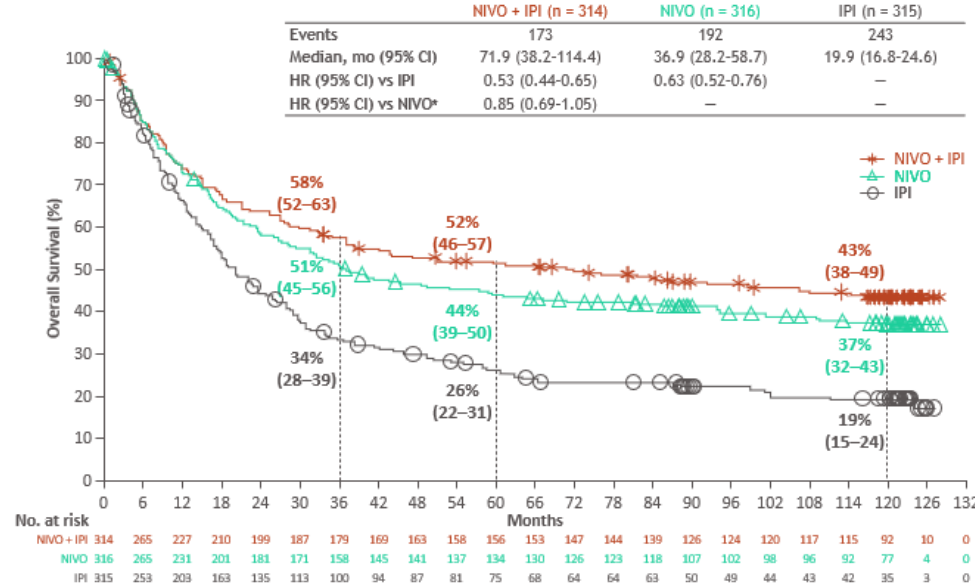
OS

	NIVO + IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
Events	173	192	243
Median, mo (95% CI)	71.9 (38.2-114.4)	36.9 (28.2-58.7)	19.9 (16.8-24.6)
HR (95% CI) vs IPI	0.53 (0.44-0.65)	0.63 (0.52-0.76)	–
HR (95% CI) vs NIVO*	0.85 (0.69-1.05)	–	–

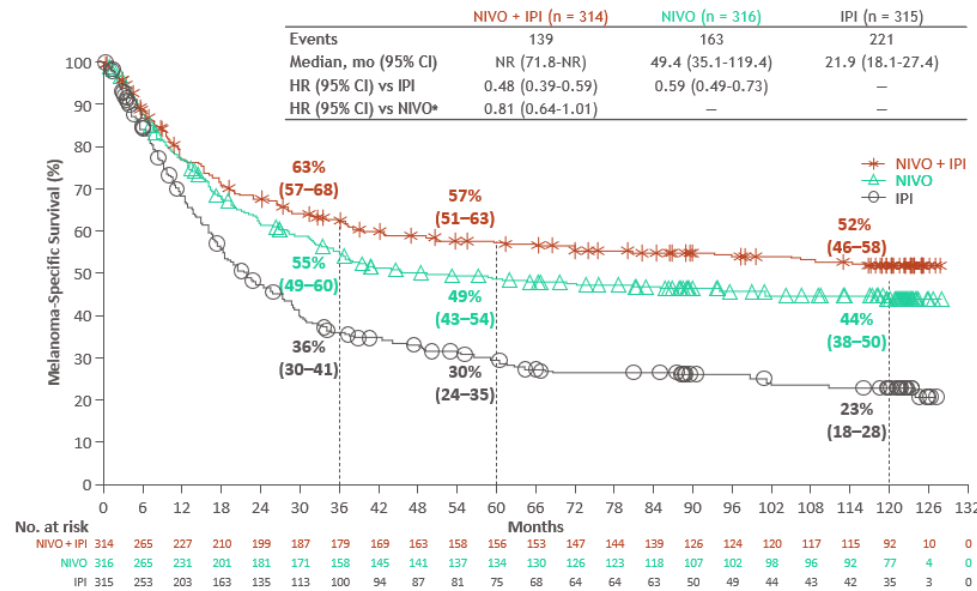


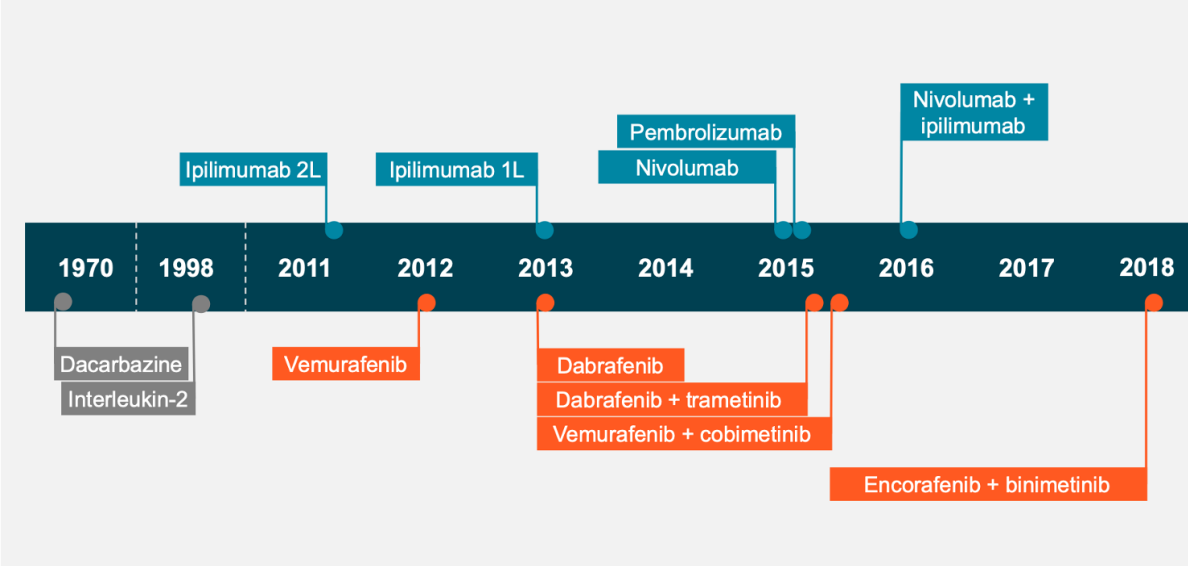

Nivolumab + ipilimumab
Pembrolizumab
Nivolumab
Ipilimumab 2L
Ipilimumab 1L
1970
1998
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
Dacarbazine
Interleukin-2
Vemurafenib
Dabrafenib
Dabrafenib + trametinib
Vemurafenib + cobimetinib
Encorafenib + binimetinib

OS


NIVO + IPI (n = 314) | NIVO (n = 316) | IPI (n = 315)
Events 173 192 243
Median, mo (95% CI) 71.9 (38.2-114.4) 36.9 (28.2-58.7) 19.9 (16.8-24.6)
HR (95% CI) vs IPI 0.53 (0.44-0.65) 0.63 (0.52-0.76) –
HR (95% CI) vs NIVO* 0.85 (0.69-1.05) – –
NIVO + IPI
NIVO
IPI
Overall Survival (%)
58% (52–63)
52% (46–57)
43% (38–49)
51% (45–56)
44% (39–50)
37% (32–43)
34% (28–39)
26% (22–31)
19% (15–24)
Months
No. at risk
NIVO + IPI 314 265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 139 126 124 120 117 115 92 10 0
NIVO 316 265 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 118 107 102 98 96 92 77 4 0
IPI 315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 64 63 50 49 44 43 42 35 3 0

MSS

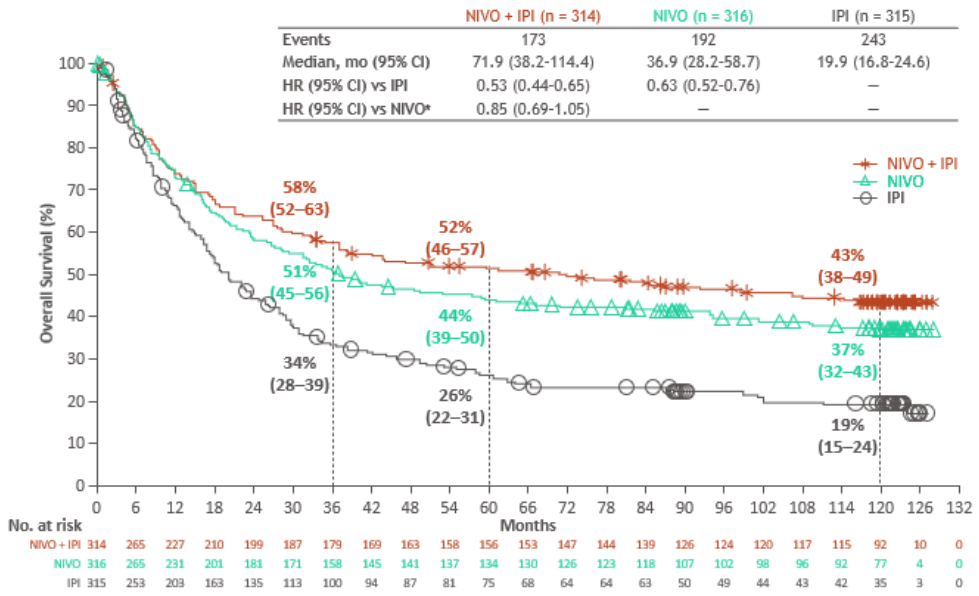

NIVO + IPI (n = 314) | NIVO (n = 316) | IPI (n = 315)
Events 139 163 221
Median, mo (95% CI) NR (71.8-NR) 49.4 (35.1-119.4) 21.9 (18.1-27.4)
HR (95% CI) vs IPI 0.48 (0.39-0.59) 0.59 (0.49-0.73) –
HR (95% CI) vs NIVO* 0.81 (0.64-1.01) – –
NIVO + IPI
NIVO
IPI
Melanoma-Specific Survival (%)
63% (57–68)
57% (51–63)
52% (46–58)
55% (49–60)
49% (43–54)
44% (38–50)
36% (30–41)
30% (24–35)
23% (18–28)
Months
No. at risk
NIVO + IPI 314 265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 139 126 124 120 117 115 92 10 0
NIVO 316 265 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 118 107 102 98 96 92 77 4 0
IPI 315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 64 63 50 49 44 43 42 35 3 0

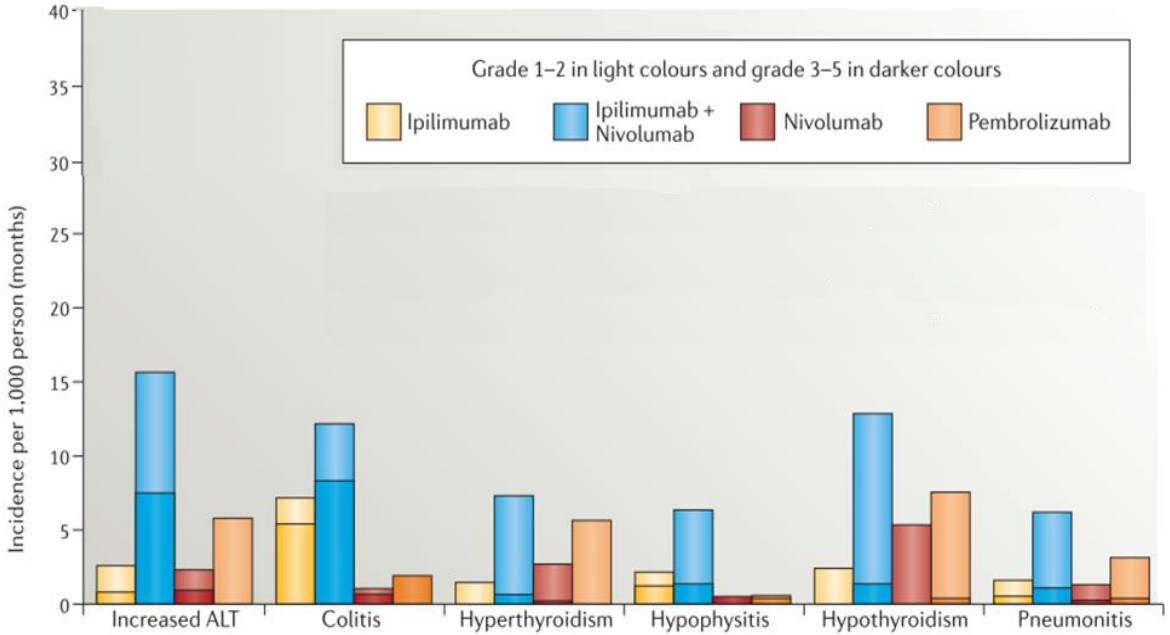


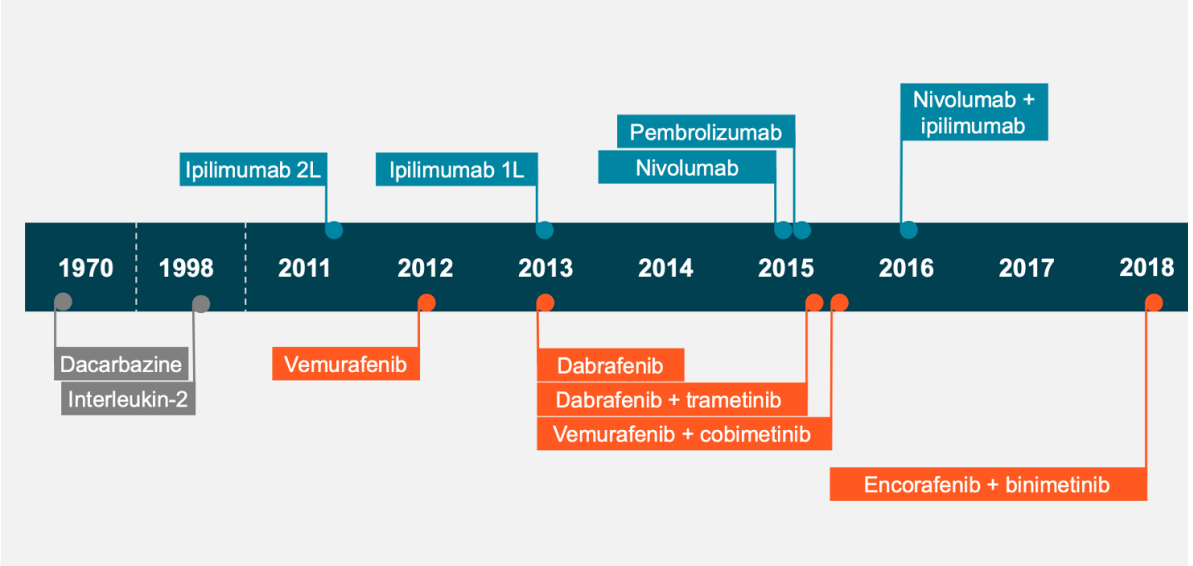
Ruolo dell'oncologo: riconoscere precocemente gli effetti collaterali delle nuove terapie!!

Circa il 40% dei paziente deve interrompere il trattamento per tossicità

OS

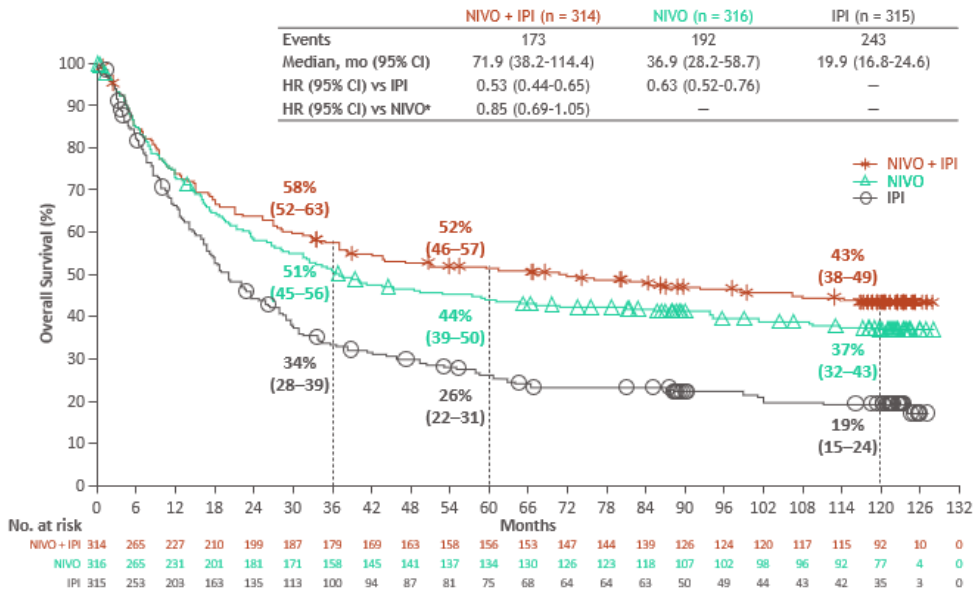


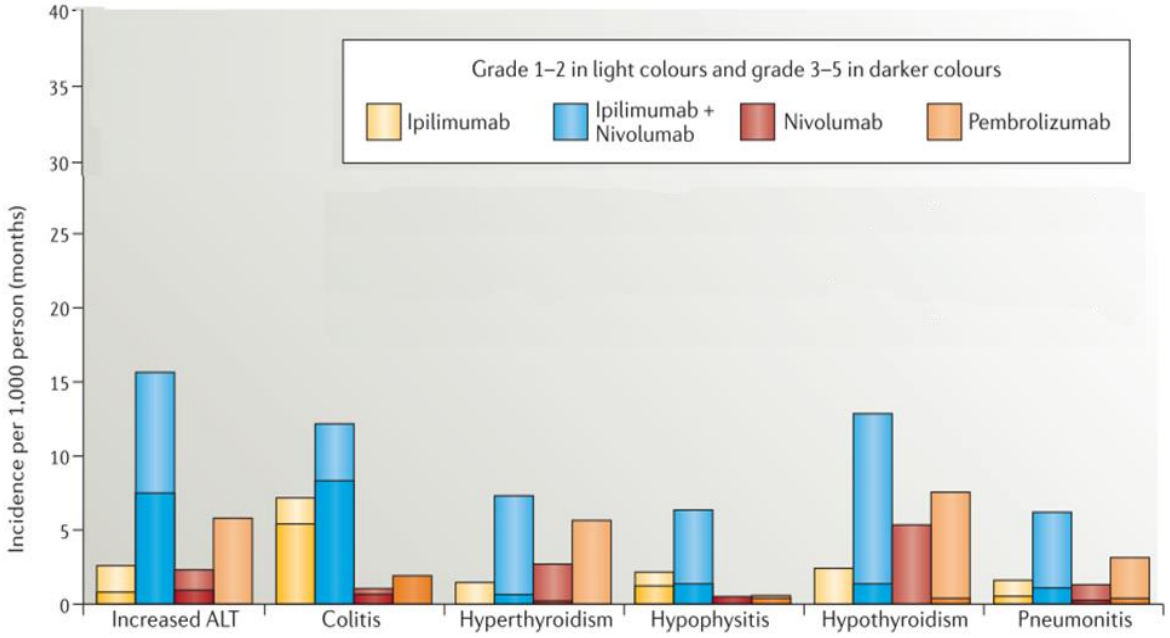


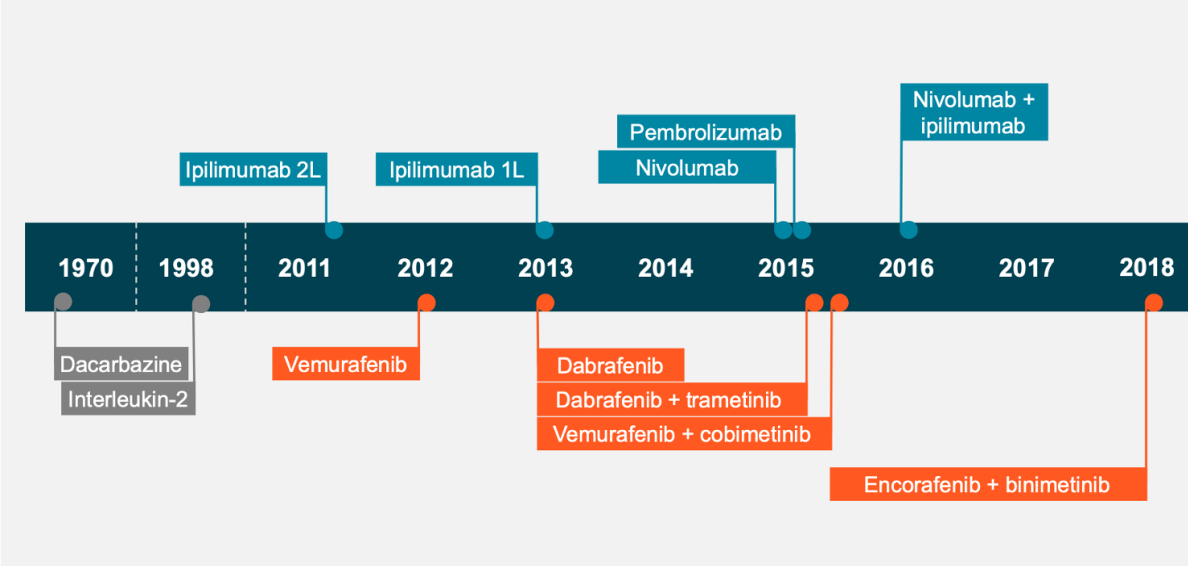


Ruolo dell'oncologo: riconoscere precocemente gli effetti collaterali delle nuove terapie!!
Occorre interagire con gli specialisti d'organo per gestire nella maniera più appropriata queste tossicità.

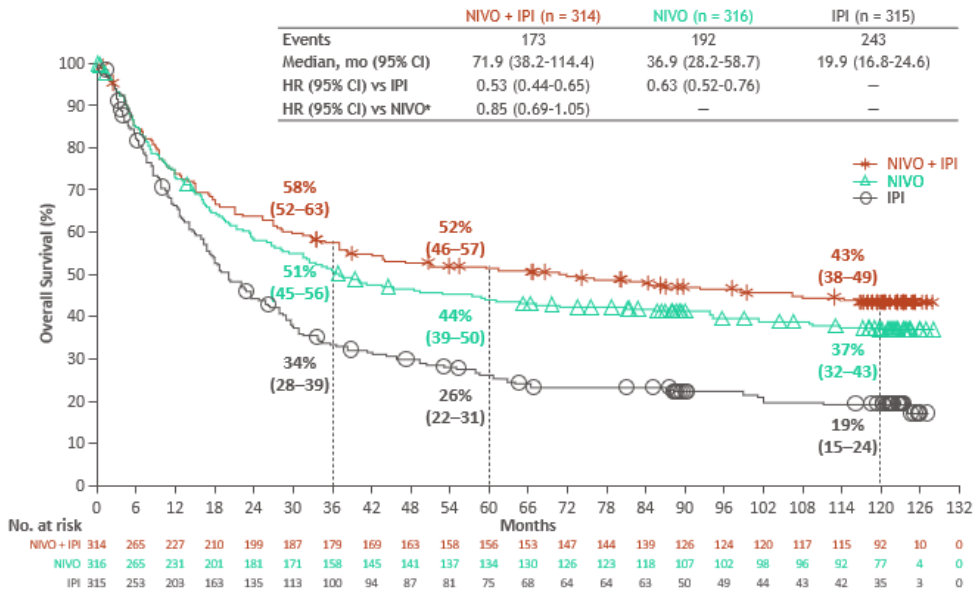
OS

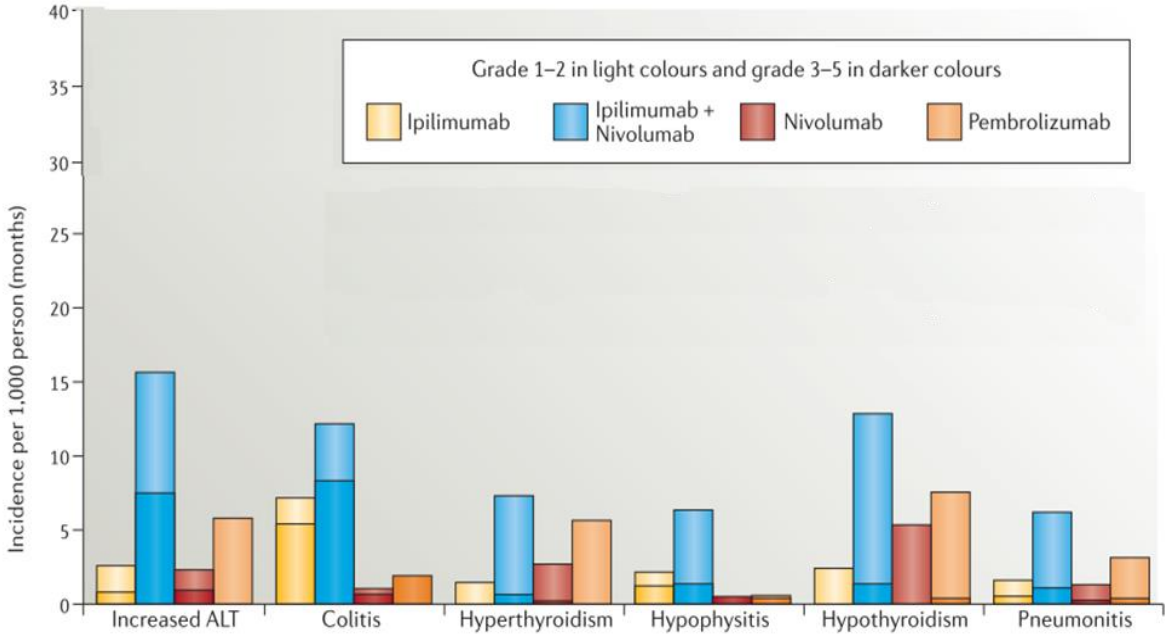






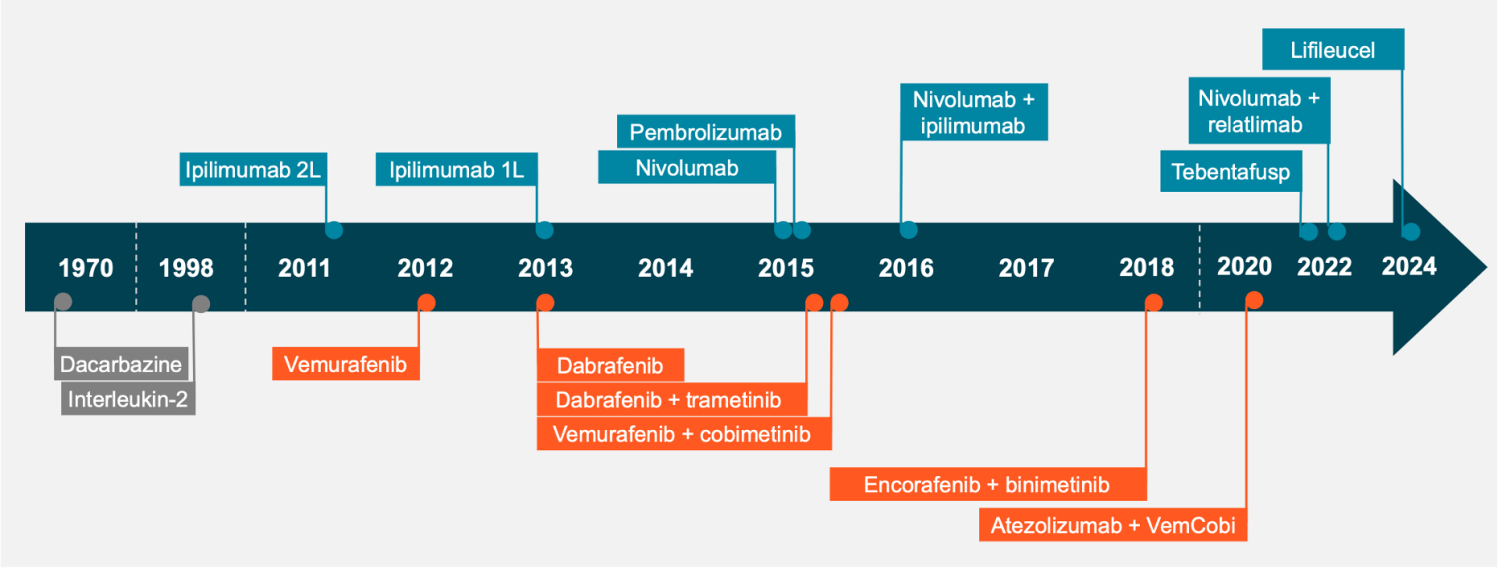
OS

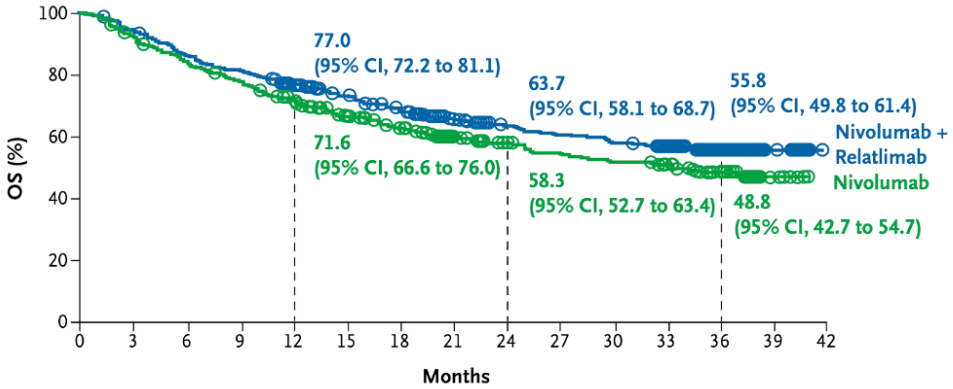


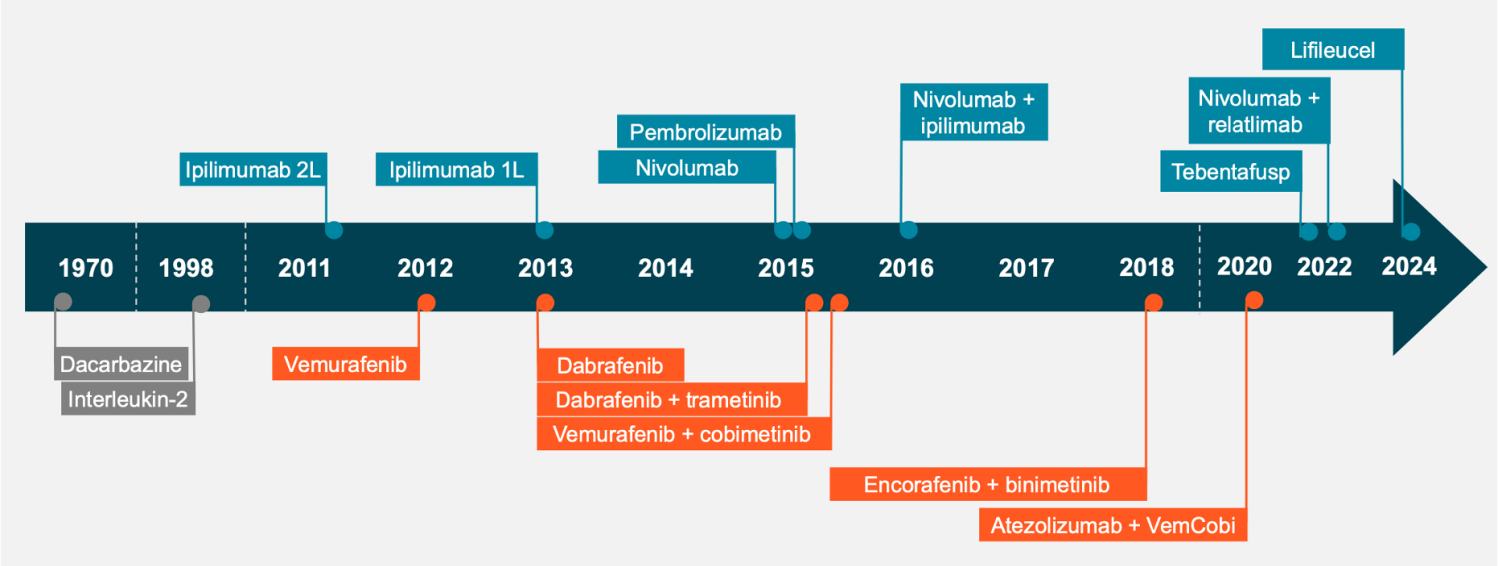


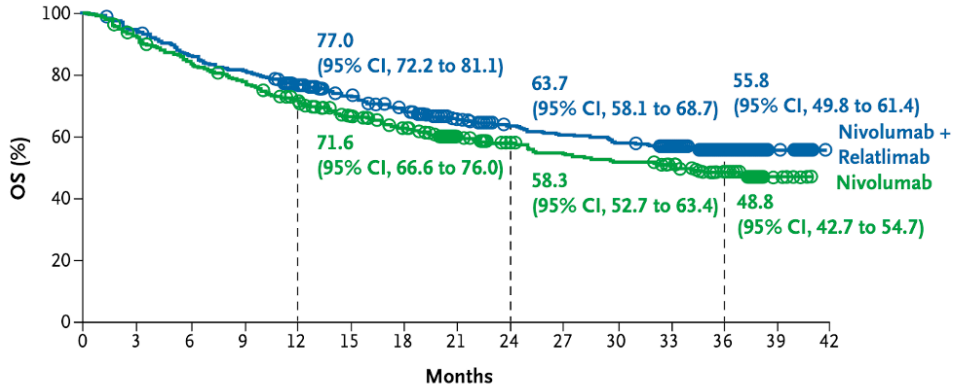
Ruolo dell'oncologo: riconoscere precocemente gli effetti collaterali delle nuove terapie!!
Occorre interagire con gli specialisti d'organo per gestire nella maniera più appropriata queste tossicità.

BIO (Board di Immuno-Oncologia) AOSPFE!!


Lifileucel
Nivolumab + ipilimumab
Nivolumab + relatlimab
Pembrolizumab
Nivolumab
Ipilimumab 2L
Ipilimumab 1L
Tebentafusp
1970
1998
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2020
2022
2024
Dacarbazine
Interleukin-2
Vemurafenib
Dabrafenib
Dabrafenib + trametinib
Vemurafenib + cobimetinib
Encorafenib + binimetinib
Atezolizumab + VemCobi


OS (%)
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
42
Months
77.0
(95% CI, 72.2 to 81.1)
63.7
(95% CI, 58.1 to 68.7)
55.8
(95% CI, 49.8 to 61.4)
Nivolumab + Relatlimab
71.6
(95% CI, 66.6 to 76.0)
58.3
(95% CI, 52.7 to 63.4)
48.8
(95% CI, 42.7 to 54.7)
Nivolumab





AEs	Nivolumab + Relatlimab (n=355) Any Grade	Grade 3/4
Any AE	352 (99.2)	154 (43.4)
Any serious AE	131 (36.9)	101 (28.5)
TRAE	297 (83.7)	75 (21.1)
Serious TRAE	55 (15.5)	38 (10.7)
TRAEs leading to discontinuation of treatment	54 (15.2)	32 (9.0)
Treatment-related deaths†	4 (1.1)	0

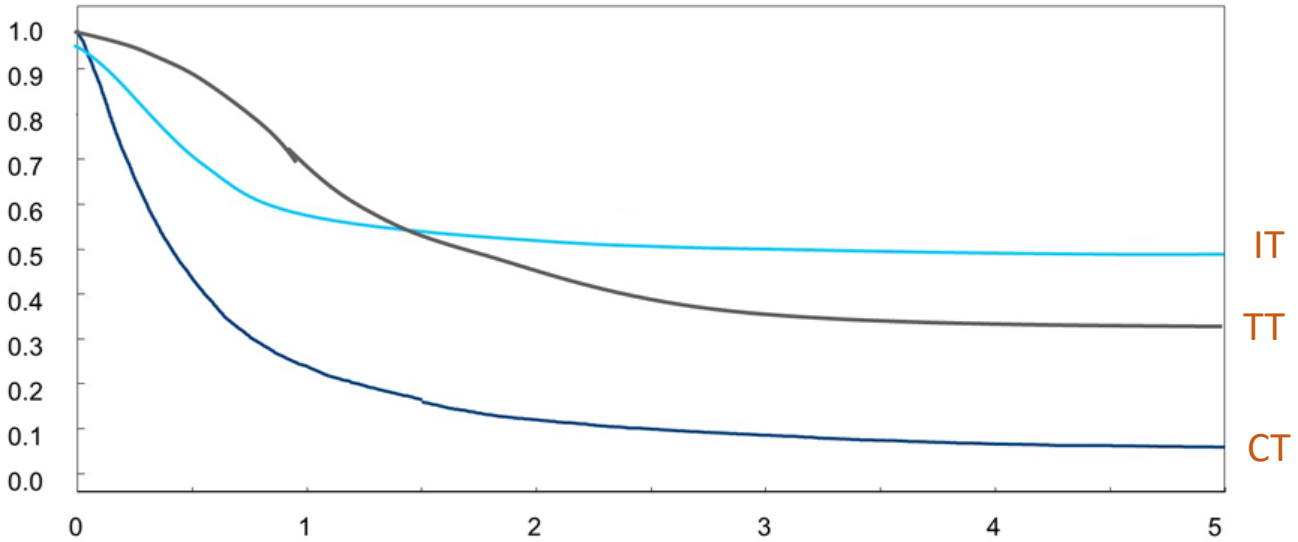
Ruolo dell'oncologo: a fronte di numerose opzioni terapeutiche con meccanismi d'azione diversi, quale sequenza è la migliore?

Esempio: terapia del melanoma BRAF-mutato

Resistenza primaria maggiore con immunoterapia

Resistenza secondaria maggiore con terapia target

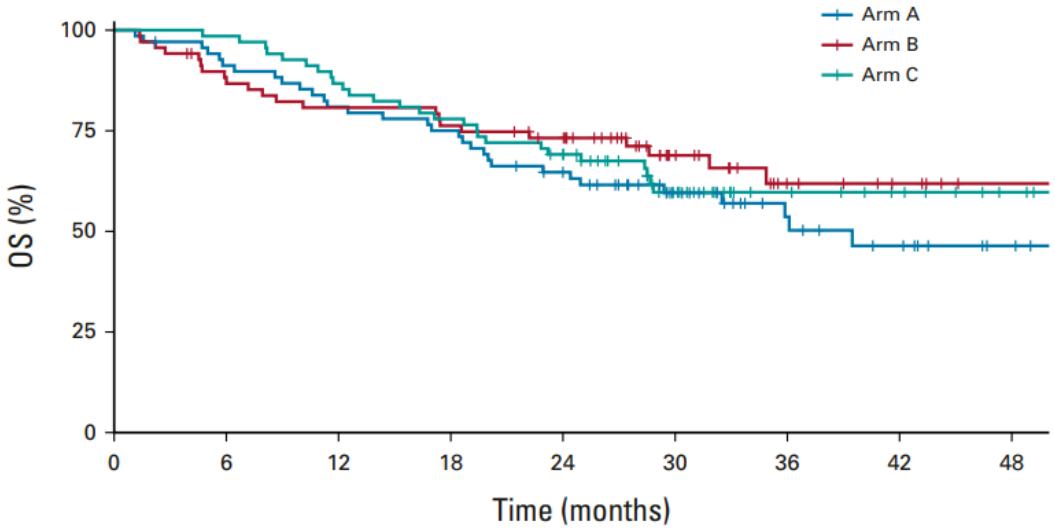
Scarsa efficacia ma potenziale «recupero»

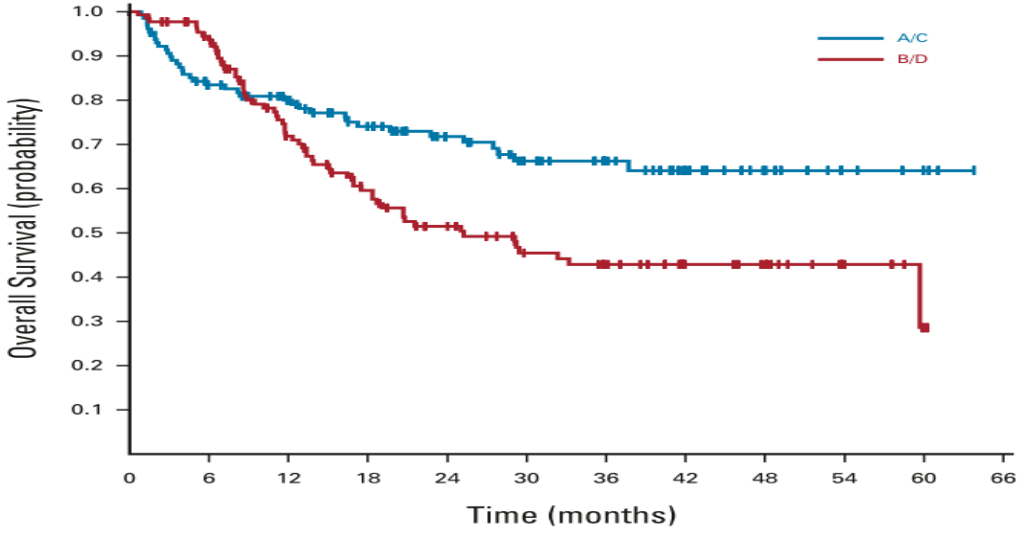


Ruolo dell'oncologo: a fronte di numerose opzioni terapeutiche con meccanismi d'azione diversi, quale sequenza è la migliore?

Esempio: terapia del melanoma BRAF-mutato

Miglior sopravvivenza per la sequenza IT-TT rispetto a TT-IT





NOVEMBRE 2024

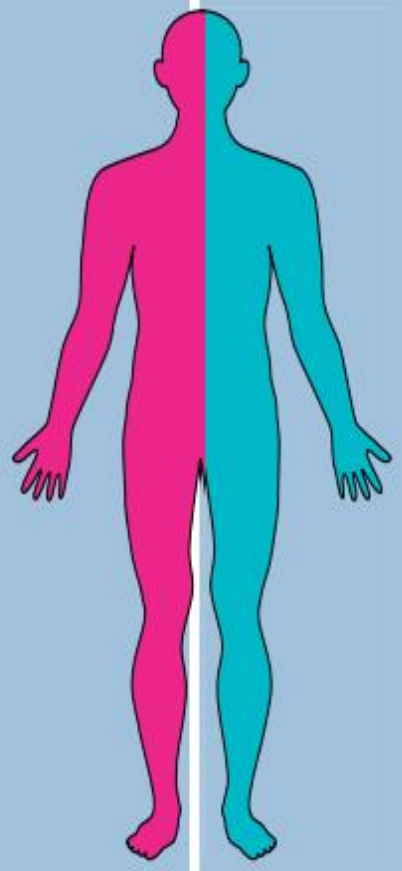
BRAF-mut

I LINEA

- **STUDIO CLINICO**
- PD-L1 <1% (alto carico di malattia, LDH alto, paziente fit): **Ipi + Nivo**
- M1d no steroidi: **Ipi + Nivo**
- PD-L1 <1% (basso carico di malattia, LDH normale, paziente meno fit): **Ipi + relatlimab**
- PD-L1 >1%, basso carico carico di malattia, LDH basso o non-fit: **anti-PD1 monoterapia** o **iBRAF+iMEK**
- M1d sintomatico: **iBRAF+iMEK**

II LINEA

- **STUDIO CLINICO**
- Se no anti-PD1 in I linea, PD-L1 <1%, alto carico di malattia, LDH alto: **Ipi + Nivo**
- Se no anti-PD1 in I linea, M1d no steroidi: **Ipi + Nivo**
- Se no anti-PD1 in I linea, PD-L1 >1% basso carico carico, LDH basso e non-fit: **anti-PD1 monoterapia**
- Se no iBRAF+iMEK in I linea, M1d sintomatico: **iBRAF+iMEK**
- Se iBRAF+iMEK in I linea, M1d sintomatico: **chemioterapia**



BRAF-wt

I LINEA

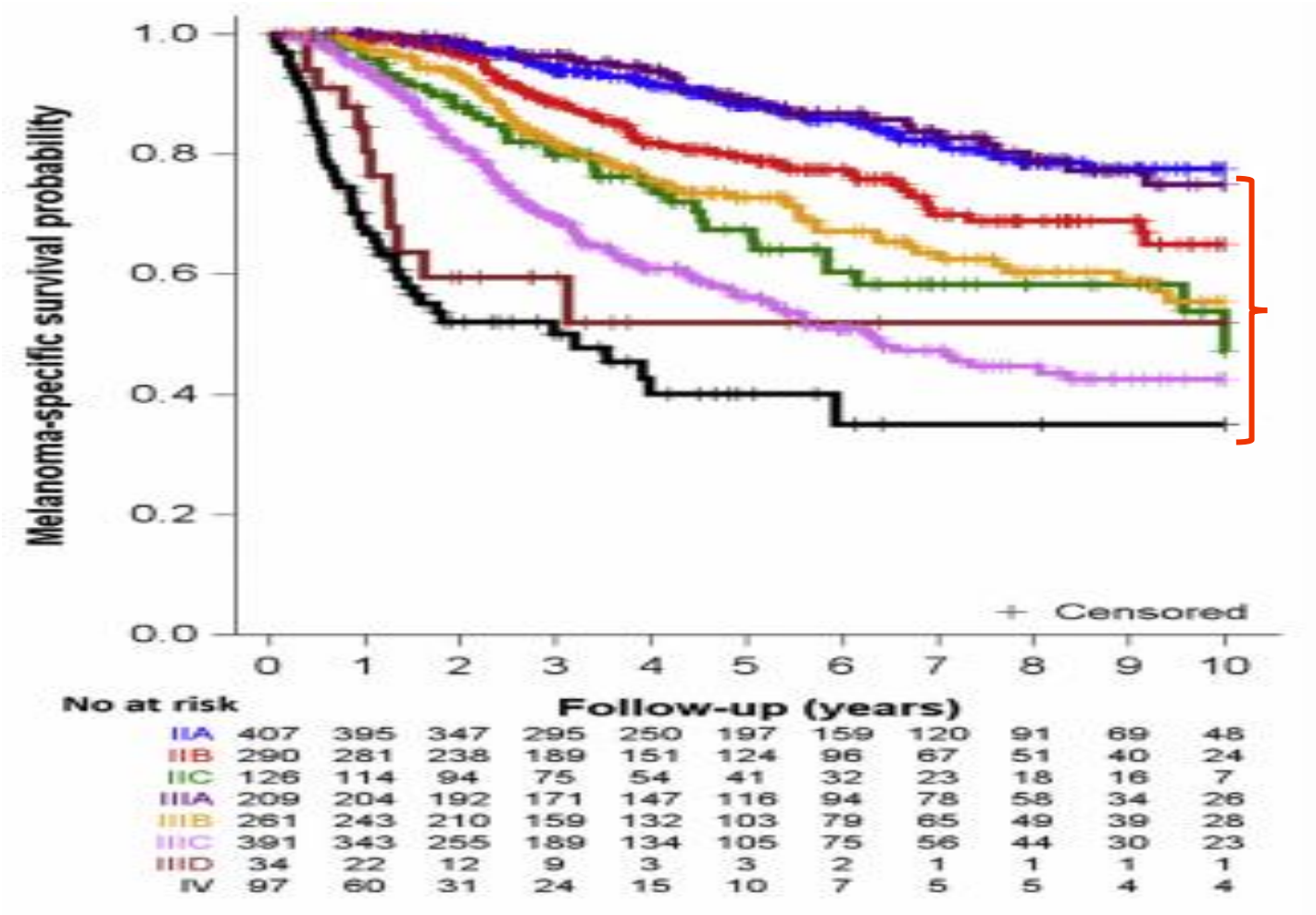
- **STUDIO CLINICO**
- PD-L1 <1% (alto carico di malattia, LDH alto, paziente fit): **Ipi + Nivo**
- M1d no steroidi: **Ipi + Nivo**
- PD-L1 <1% (basso carico di malattia, LDH normale, paziente meno fit): **Ipi + relatlimab**
- PD-L1 >1%, basso carico carico di malattia, LDH basso o non-fit: **anti-PD1 monoterapia**
- M1d sintomatico: **chemioterapia** (TMZ, FMT)

II LINEA

- **STUDIO CLINICO**
- Se anti-PD1 monoterapia in I linea: **Ipilimumab**
- Se c-kit mutato valutare **Imatinib**
- M1d sintomatico: **chemioterapia** (TMZ, FMT)

Ma il melanoma avanzato non è solamente malattia metastatica ……

Terapia adiuvante: pazienti liberi da malattia clinicamente evidente ma ad alto rischio di recidiva



Terapia medica adiuvante del melanoma cutaneo

Terapie approvate in Italia

IMMUNOTERAPIA

- **Nivolumab: stadio III/IV operato e libero da malattia.**
- **Pembrolizumab: stadio IIB-C/III operato e libero da malattia.**

TERAPIA TARGET (MELANOMI BRAF-MUTATI)

- **Dabrafenib + Trametinib: stadio III operato e libero da malattia.**

Terapia medica adiuvante del melanoma cutaneo

Terapie approvate in Italia

IMMUNOTERAPIA

- **Nivolumab: stadio III/IV operato e libero da malattia.**
- **Pembrolizumab: stadio IIB-C/III operato e libero da malattia.**

TERAPIA TARGET (MELANOMI BRAF-MUTATI)

- **Dabrafenib + Trametinib: stadio III operato e libero da malattia.**

Per gli studi con dati più maturi la sopravvivenza globale dati di OS della terapia adiuvante non è significativa, verosimilmente per effetto dell'efficacia della terapie disponibili in caso di recidiva.

Terapia medica adiuvante del melanoma cutaneo

Terapie approvate in Italia

IMMUNOTERAPIA

- **Nivolumab: stadio III/IV operato e libero da malattia.**
- **Pembrolizumab: stadio IIB-C/III operato e libero da malattia.**

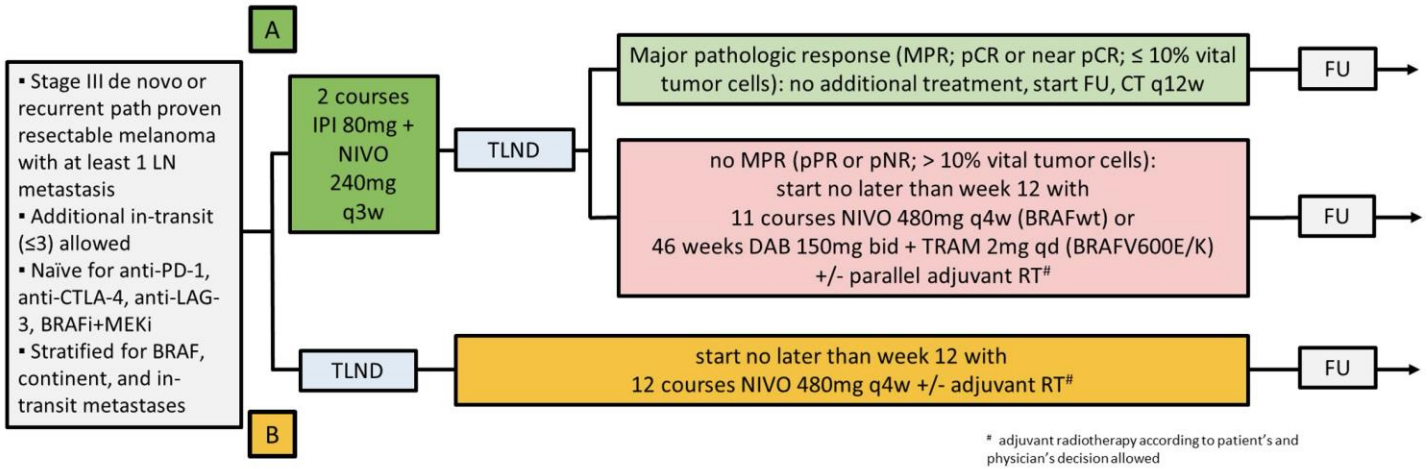
TERAPIA TARGET (MELANOMI BRAF-MUTATI)

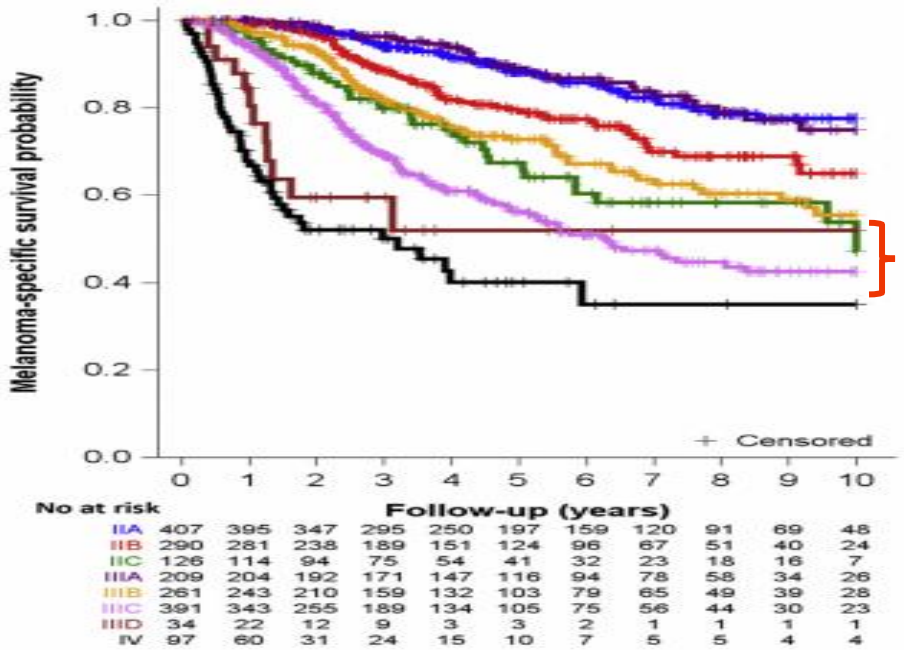
- **Dabrafenib + Trametinib: stadio III operato e libero da malattia.**

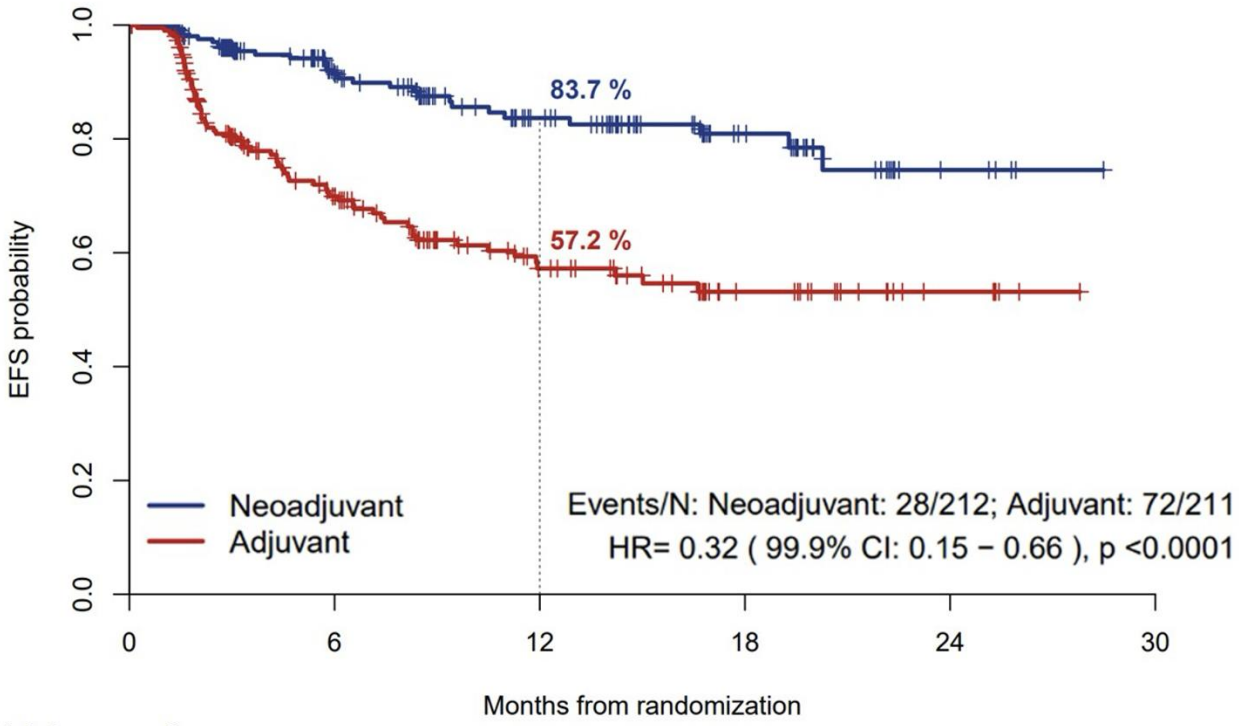
Per gli studi con dati più maturi la sopravvivenza globale dati di OS della terapia adiuvante non è significativa, verosimilmente per effetto dell'efficacia della terapie disponibili in caso di recidiva.

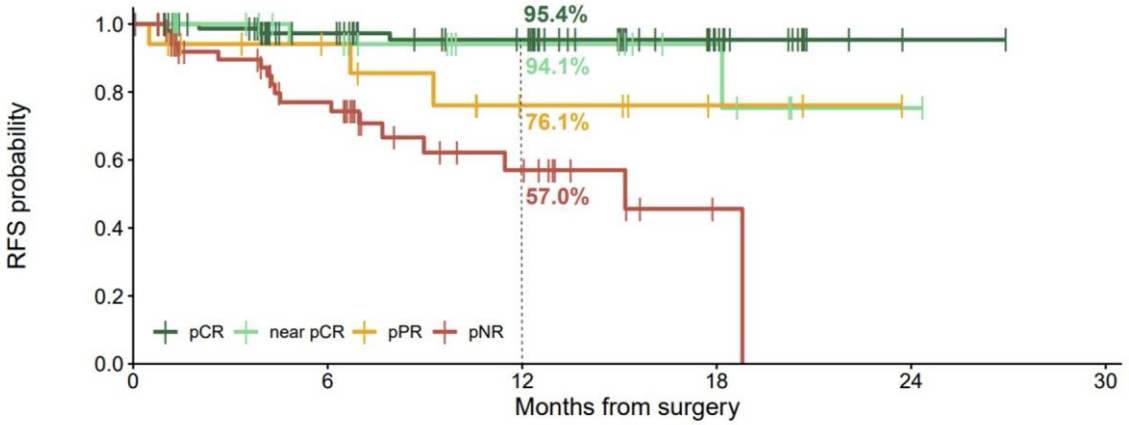
Ruolo dell'oncologo: counselor del paziente nella scelta se effettuare o meno un trattamento adiuvante

NADINA - Trial Design



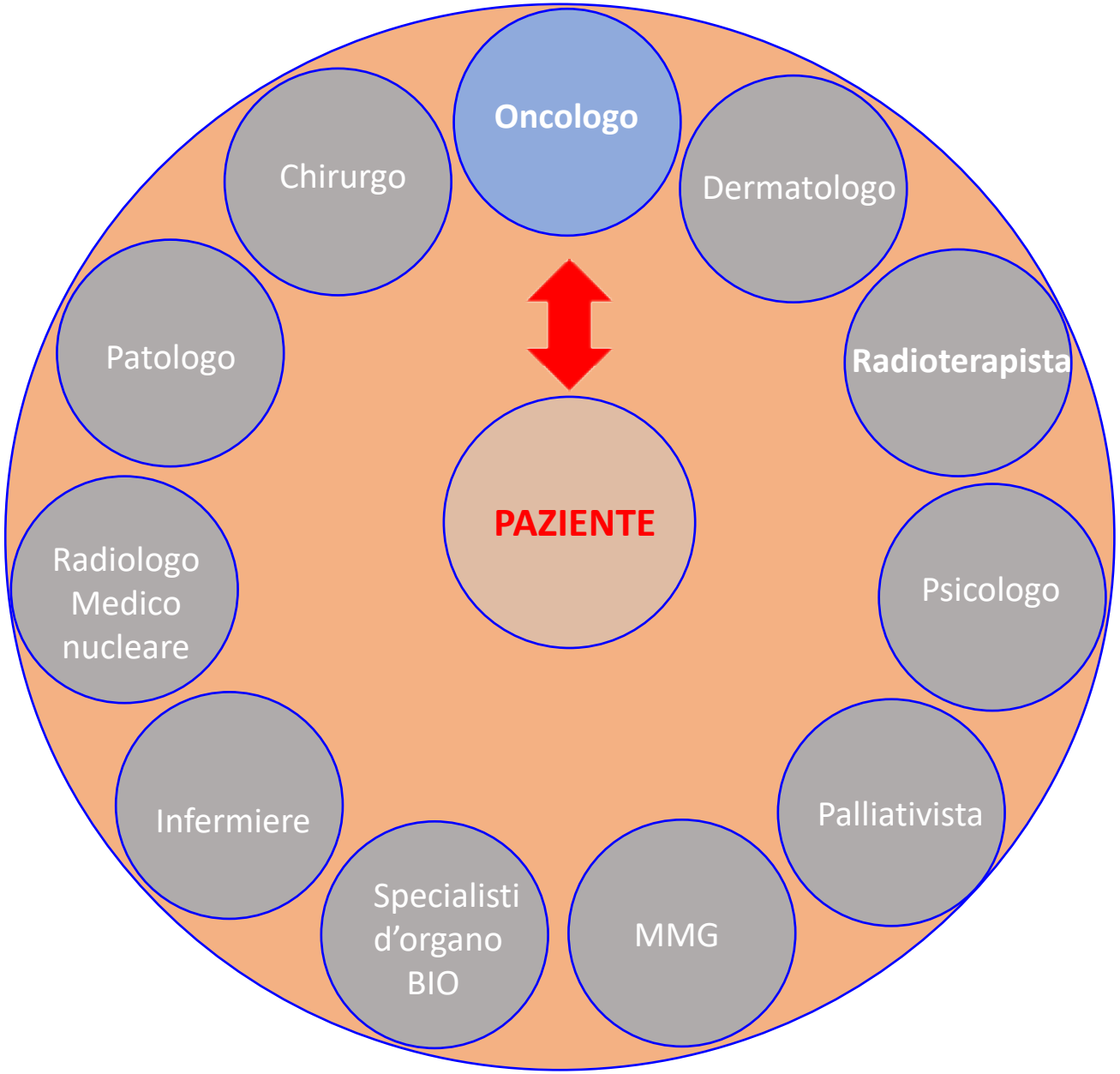


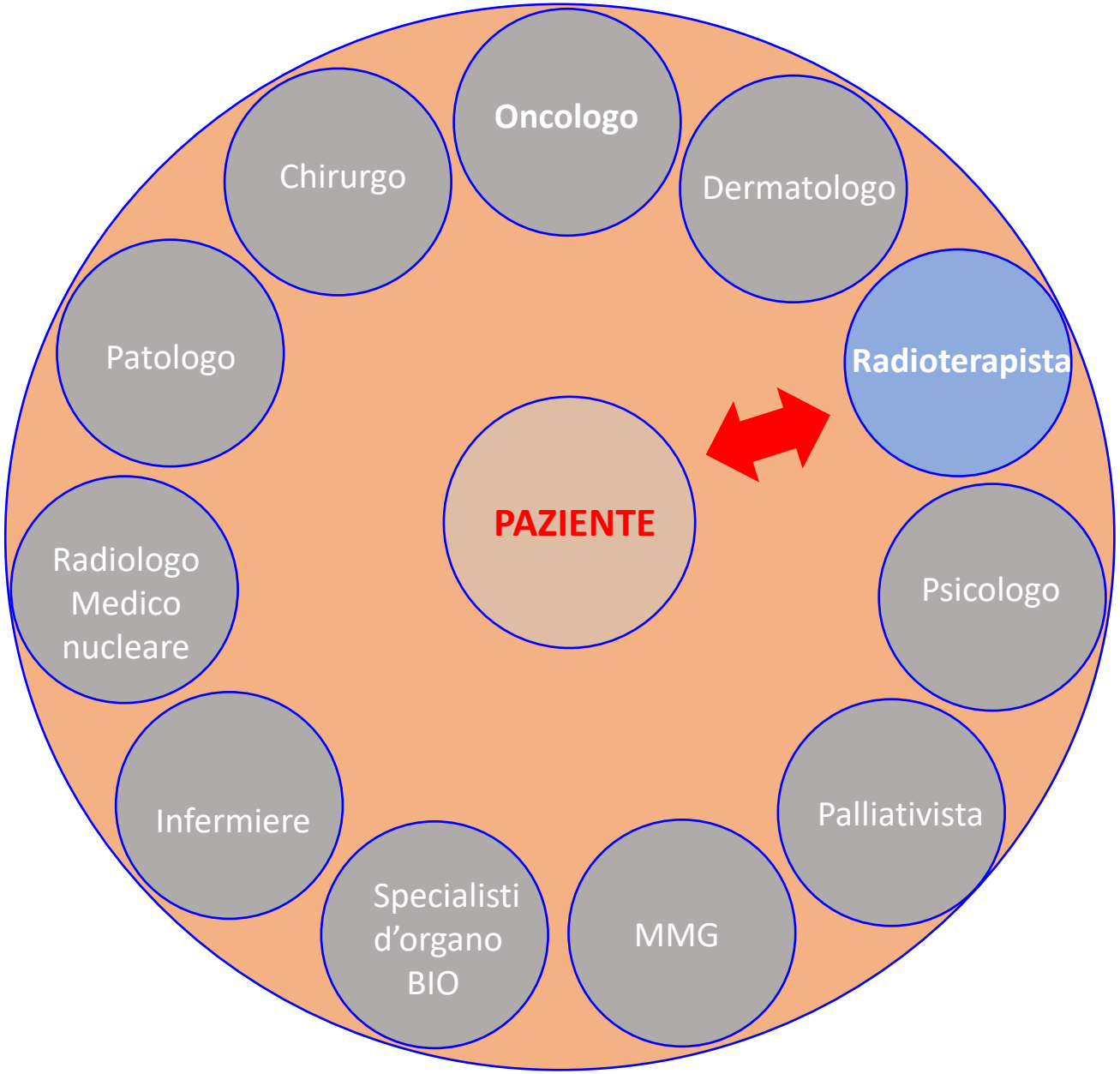




TAKE HOME MESSAGE: Il percorso di cura del paziente con melanoma NON è solamente medico-oncologico

Nel percorso terapeutico del paziente con melanoma avanzato possiamo trovarci ad affrontare scelte cliniche che richiedono l'intervento di professionalità complementari (ad esempio, oligoprogressione, fine-vita etc): è quindi fondamentale creare un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale centrato sulle necessità del paziente. Cliniche e non solo cliniche.



TAKE HOME MESSAGE: Il percorso di cura del paziente con melanoma NON è solamente medico-oncologico

Nel percorso terapeutico del paziente con melanoma avanzato possiamo trovarci ad affrontare scelte cliniche che richiedono l'intervento di professionalità complementari (ad esempio, oligoprogressione, fine-vita etc): è quindi fondamentale creare un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale centrato sulle necessità del paziente. Cliniche e non solo cliniche.