

SUMMARIES

Skin cancers

Botensilimab (BOT) ± balstilimab (BAL) in pazienti con melanoma cutaneo avanzato (cMEL) refrattario/resistente (R/R) ad anti-PD-(L)1 ± CTLA-4: studio di fase 2

Michael Atkins et al.

Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Medical Center, Washington, DC

ⓧ Introduzione

- I pazienti con cMEL avanzato refrattario/resistente (R/R) alla terapia basata su PD-(L)1, inclusa PD-(L)1+CTLA-4, hanno poche opzioni terapeutiche. BOT (anti-CTLA-4 con Fc potenziato) aumenta il priming delle cellule T, depleta le Treg e attiva le cellule presentanti l'antigene per superare la resistenza agli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI). BOT ± BAL (anti-PD-1) ha mostrato attività in tumori ICI-R/R e "cold tumors".

ⓧ Metodi

- Lo studio di fase 2 C-800-23 (NCT05529316), globale e open-label, ha arruolato pts con cMEL (stadio III non resecabile o IV) R/R a precedente anti-PD-(L)1 ± CTLA-4. Parte 1: randomizzazione 1:1 a BOT 50 mg oppure 150 mg ogni 3 settimane (Q3W; fino a 4 dosi). Parte 2: BOT 75 mg Q3W (fino a 4 dosi) più BAL 450 mg Q3W (fino a 2 anni).
- Gli endpoint includevano tasso di risposta obiettiva confermata (ORR; primario; RECIST 1.1), sopravvivenza libera da progressione (PFS), durata della risposta (DOR), sopravvivenza globale (OS) e sicurezza. Il tasso di beneficio clinico (CBR) era definito come risposta completa o parziale oppure malattia stabile per ≥24 settimane.

ⓧ Risultati

- Al 13 dicembre 2025, 138 pazienti avevano ricevuto BOT in monoterapia (follow-up mediano 12,3 mesi; range 0,2–35+) e 36 pazienti avevano ricevuto BOT+BAL (follow-up mediano 13,8 mesi; range 2–26+). Complessivamente, il 51% presentava malattia in stadio M1c o M1d, il 29% aveva mutazione BRAF e il 39% presentava LDH >ULN.
- Nei pazienti R/R ad anti-PD-(L)1, il 72% (60/83 con dati pre-studio disponibili) presentava resistenza primaria (migliore risposta globale di malattia progressiva [PD] oppure PD ≤6 mesi dall'ultimo ciclo del rispettivo tipo di ICI). Nei pazienti R/R ad anti-PD-(L)1+CTLA-4, il 69% (61/88) presentava resistenza primaria a PD-(L)1 e il 69% (60/87) resistenza primaria a CTLA-4.
- Con BOT+BAL, l'ORR era del 22% (IC 95%, 10–39), il CBR del 33% (IC 95%, 19–51), la DOR mediana non era raggiunta (NR; IC 95%, 4,17–NR), la PFS a 12 mesi era del 29% (IC 95%, 15–44) e la OS mediana era di 16,6 mesi (IC 95%, 9,1–NR; OS a 24 mesi 46%; IC 95%, 29–61). L'ORR con BOT+BAL era numericamente più elevato nei pazienti R/R a PD-(L)1+CTLA-4 (29%, 4/14; IC 95%, 8–58; 3/4 responder avevano resistenza primaria agli ICI) rispetto ai pazienti R/R solo a PD-(L)1 (18%, 4/22; IC 95%, 5–40; tutti i responder avevano resistenza primaria agli ICI).
- Con BOT da solo, l'ORR era del 6% (IC 95%, 3–11), il CBR del 14% (IC 95%, 9–21), la PFS a 12 mesi del 7% (IC 95%, 3–13) e la OS mediana di 12,9 mesi (IC 95%, 9,7–16,2; OS a 24 mesi 28%; IC 95%, 20–36).
- Le risposte erano indipendenti dal genotipo del recettore Fcy. Eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nell'81% (grado ≥3, 30%) con BOT da solo e nel 94% (grado ≥3, 36%) con BOT+BAL; il più comune era la diarrea (BOT 33%; BOT+BAL 42%). È stato riportato un decesso possibilmente correlato al trattamento con BOT in monoterapia (enterocolite immuno-mediata). Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza.

⊗ Conclusione

- In questa popolazione di cMEL ICI-R/R arricchita con pazienti con resistenza primaria agli ICI, BOT+BAL ha mostrato risposte durature, una sopravvivenza incoraggiante e un segnale più forte nei pazienti precedentemente trattati con anti-CTLA-4 convenzionale.
- Anche la monoterapia con BOT ha mostrato attività. Questi risultati supportano un meccanismo differenziato di BOT e il proseguimento dello sviluppo di BOT+BAL, inclusi i pazienti con cMEL duale ICI-R/R.