

VI Jornada GIDO

VISION SOCIAL Y CIENTIFICA DEL
CANCER DE PULMON
"CERRANDO EL CIRCULO"

3 y 4 de marzo de 2016

Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy (Alicante)

INMUNOTERAPIA Y CÁNCER DE PULMÓN LECCIONES APRENDIDAS EN 2015

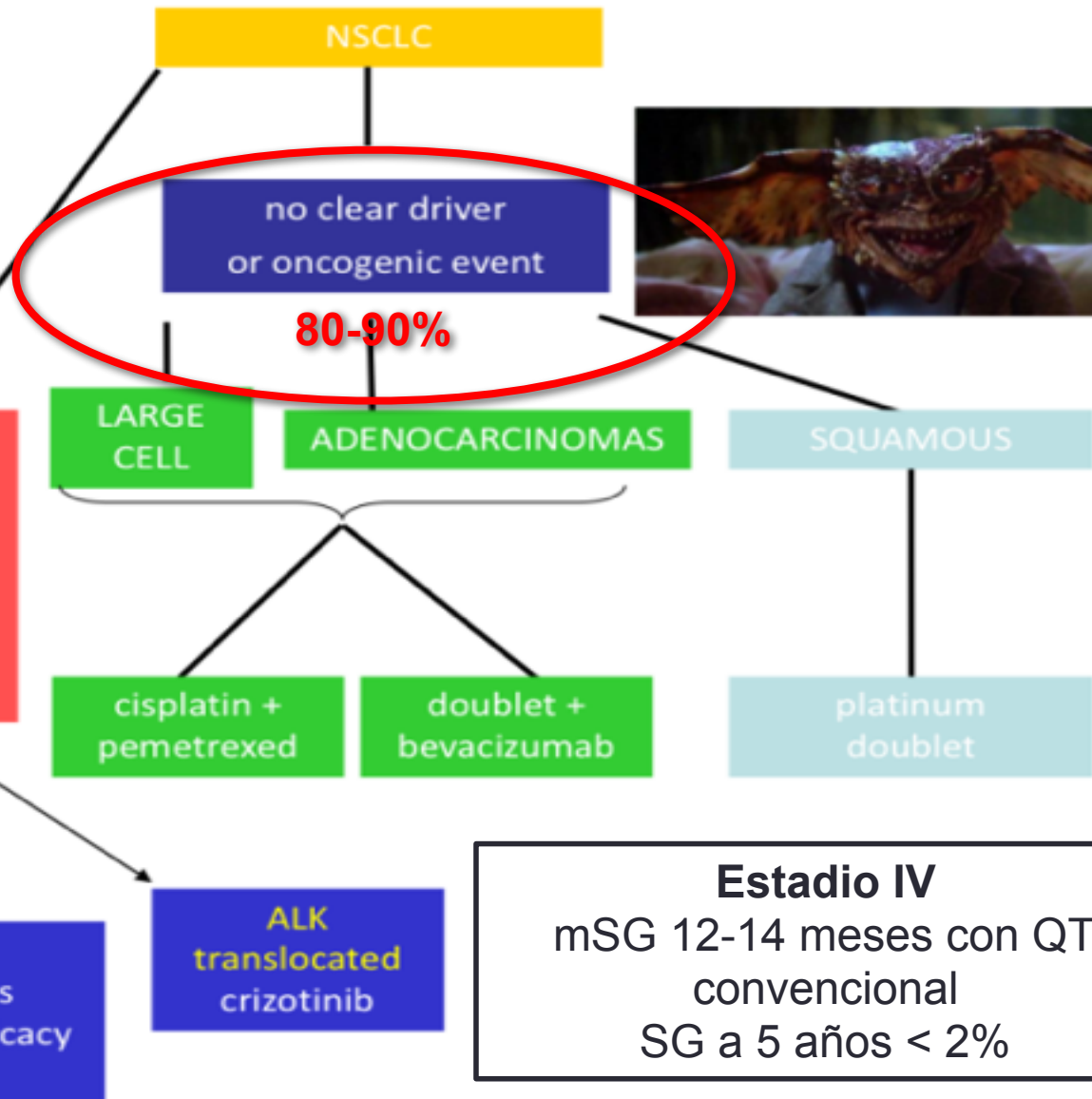


José García Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Arnau de Vilanova

Índice

- **Lecciones aprendidas en el último año...**
 - **¿Qué hemos aprendido de la eficacia de los nuevos inmuno-moduladores en cáncer de pulmón?**
 - **¿Cómo podemos mejorar los resultados?**
 - **Selección de pacientes: Biomarcadores predictores.**
 - **Combinación de agentes.**

Algoritmo terapéutico en CNMP avanzado 2016



Estadio IV

mSG 12-14 meses con QT convencional
SG a 5 años < 2%



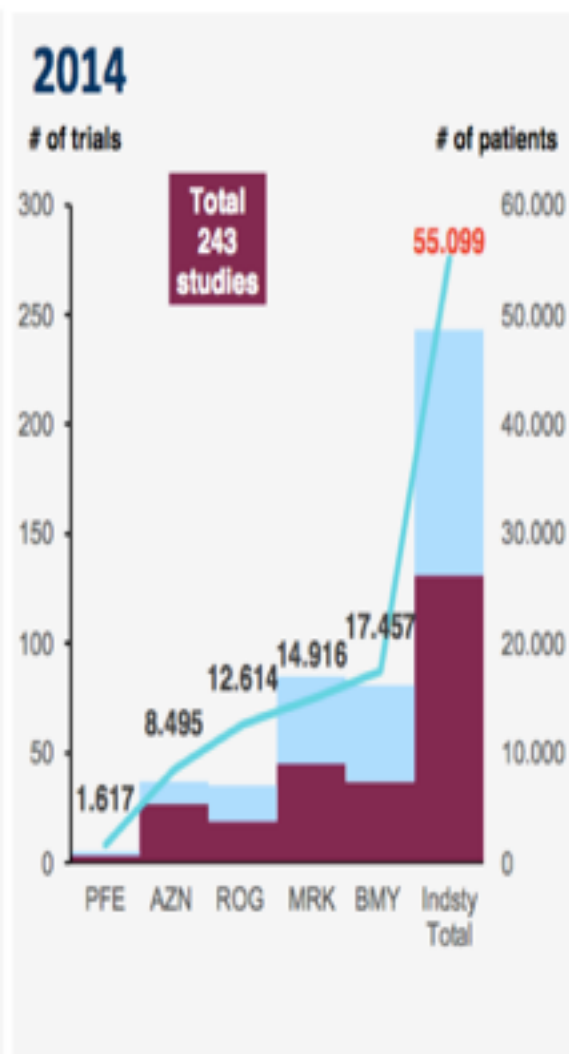
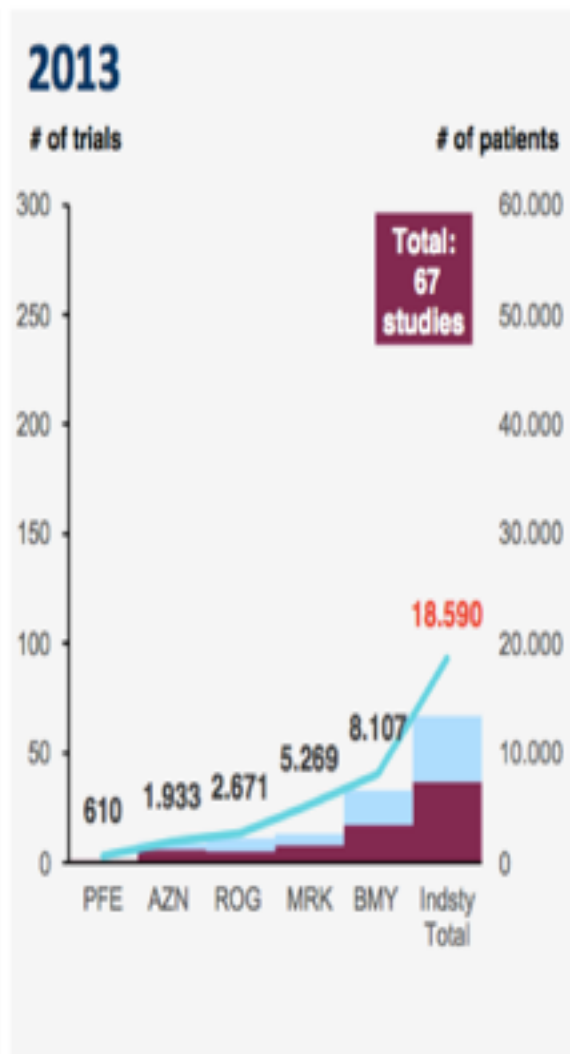
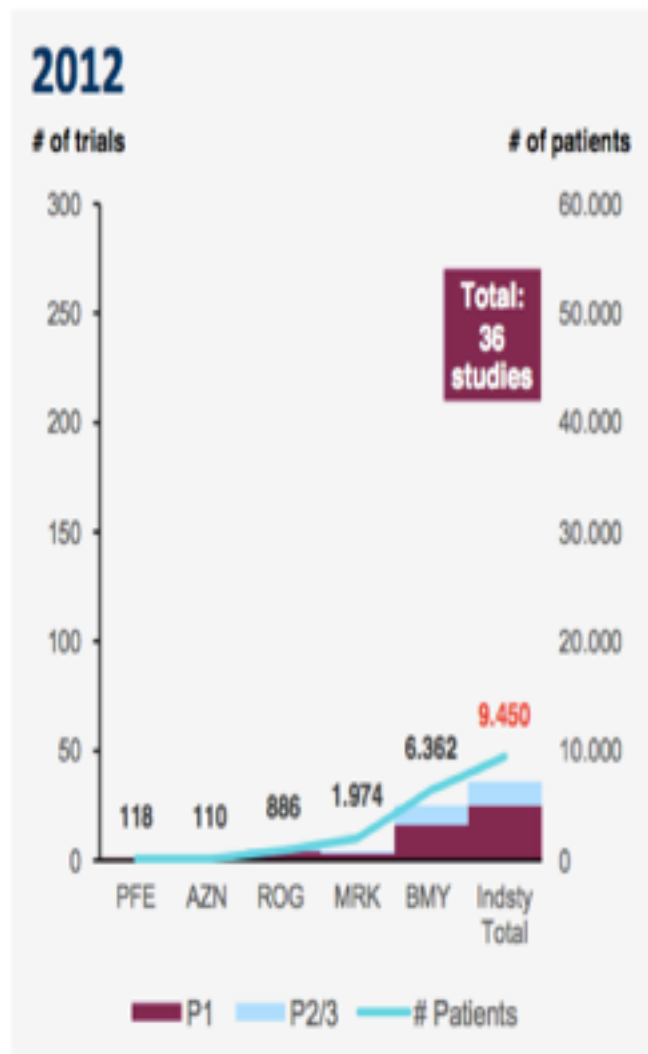
INMUNOTERAPIA DE ÚLTIMA GENERACIÓN

Algo de esperanza...

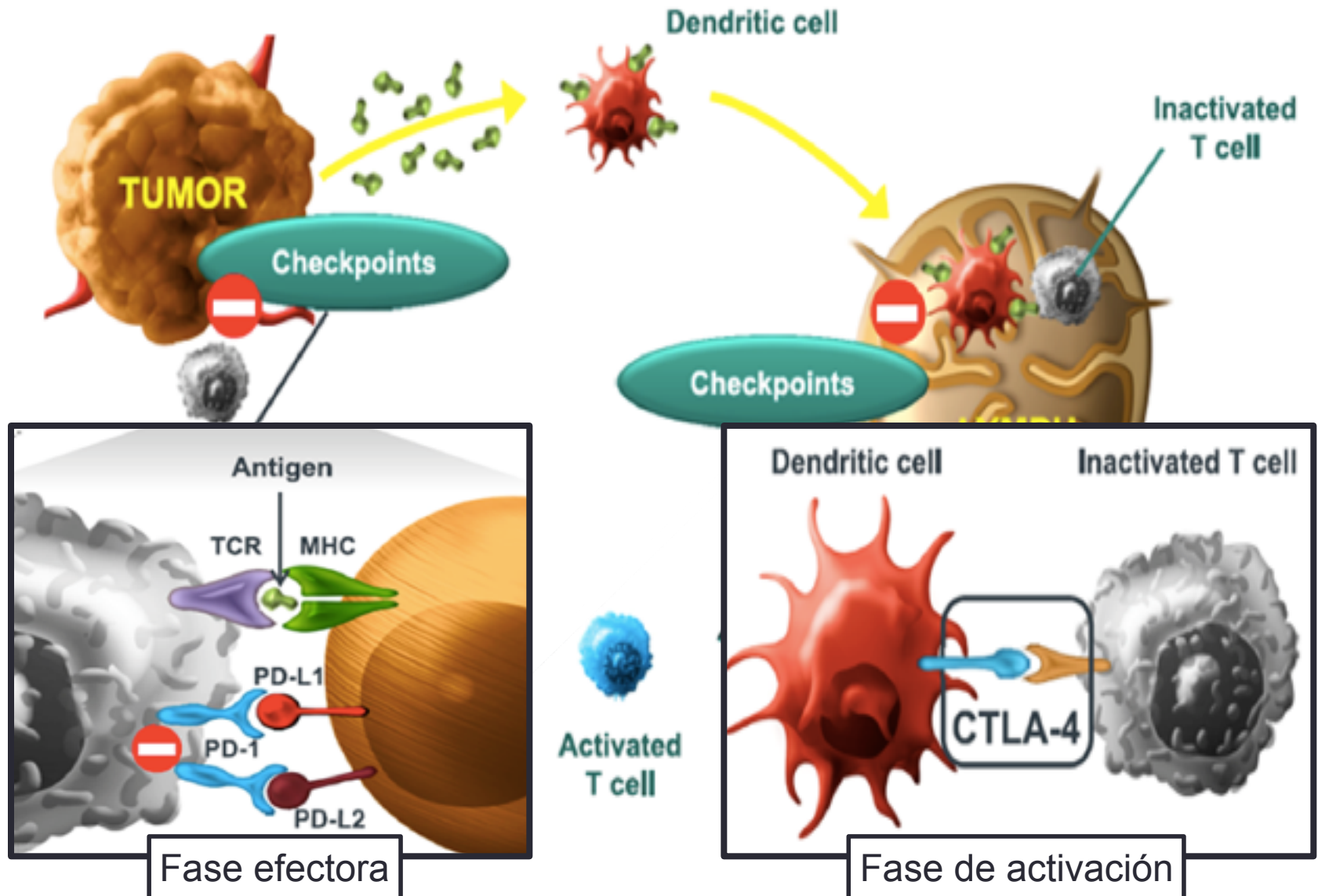
Inmunoterapia de última generación

- Cambio de mentalidad: Dejamos de focalizarnos en el tumor.
- Utilizar los recursos del sistema inmune del paciente para destruir al cáncer:
 - ¿Realidad o ficción?
 - Regresión de tumores sólidos.
 - Tratamiento de amplio espectro tumoral.
 - Respuestas prolongadas (memoria inmune).
 - Toxicidad diferente pero manejable.

La inmunoterapia está de moda en Oncología...



¿Cómo actúan los inmuno-moduladores? Puntos de control inmune





Hace un año...

Grup d'Investigació i
Divulgació
en Oncologia

Jornada grupo GIDO

Anti-PD1

Nivolumab <i>Brahmer ASCO 14</i>	I	129	54%	Global: 17% 3 mg/kg: 24%	Global: 42% 3 mg/kg: 56%
<i>Ramalingam 2014</i>	II	117	65%	15% (76% en curso)	41%
Pembrolizumab <i>Garon ASCO 14</i>	I	217	2 ^a -3 ^a línea	irRC 18% RECIST 20%	82% respuestas mantenidas (PD-L1+)

Anti-PDL1

MEDI4736 <i>Brahmer ASCO 14</i>	I	155	48%	13-16%	Mediana de seguimiento 6 semanas
MPDL3280A9 <i>Soria ECC 13</i>	I	53		23%	

Tratamiento 2^a línea (QT tipo docetaxel, pemetrexed o TKI)

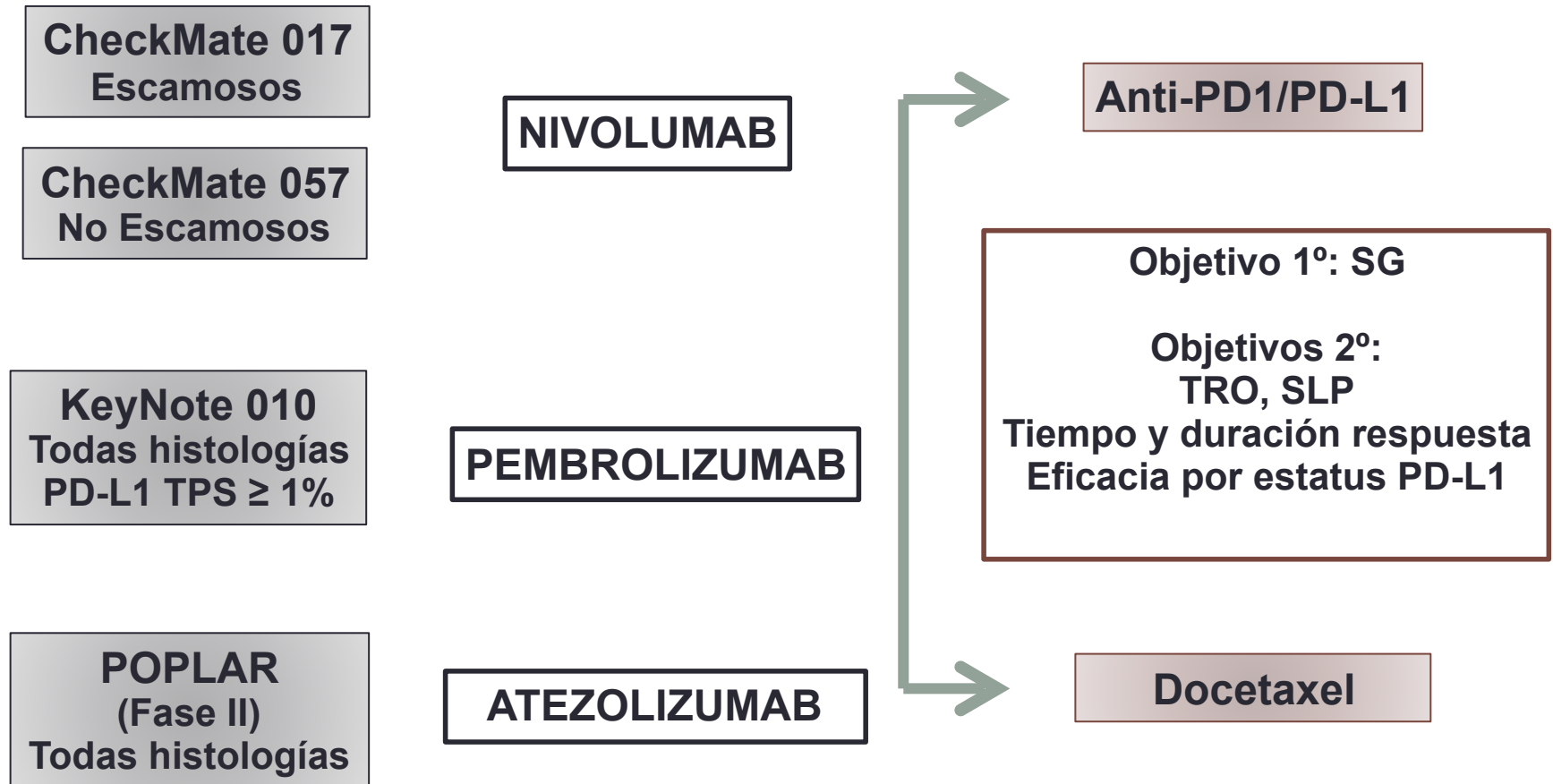
III	2 ^a línea ≥ 3 ^a línea	5-10% 2-8%	20-30% < 20%
-----	--	---------------	-----------------

¿Qué nos ha deparado el 2015 en inmunoterapia en Cáncer de Pulmón?

Agente	Ensayo	Fase	N	Escenario	Comparador	Aprobación
Anti-CTLA4						
Ipilimumab	CA-184-104	III	920	1ª línea Escamoso	Carbo-Taxol	Ensayo negativo
Anti-PD1						
Nivolumab	CheckMate 017	III	272	2ª línea Escamoso	Docetaxel	FDA Marzo 2015 EMA Sept 2015
	CheckMate 057	III	582	2ª línea No escamoso	Docetaxel	FDA 2015
Pembrolizumab	KeyNote 001	I	495	≥ 2ª línea Todas histologías	-	FDA Oct 2015 (PD-L1 +)
	KeyNote 010	III	1034		Docetaxel	
Anti-PD-L1						
Atezolizumab	POPLAR	II	287	≥ 2ª línea Todas histologías	Docetaxel	Fase III en marcha (OAK trial)
Durvalumab	NTC1693562	I-II	228		-	Fase III en marcha (ARCTIC trial)
Avelumab	JAVELIN	Ib	184			Fase III en marcha (JAVELIN Lung 200)

> 4000

Diseño ensayos fase III anti-PD1/PD-L1 en monoterapia en 2ª línea cáncer de pulmón



Índice

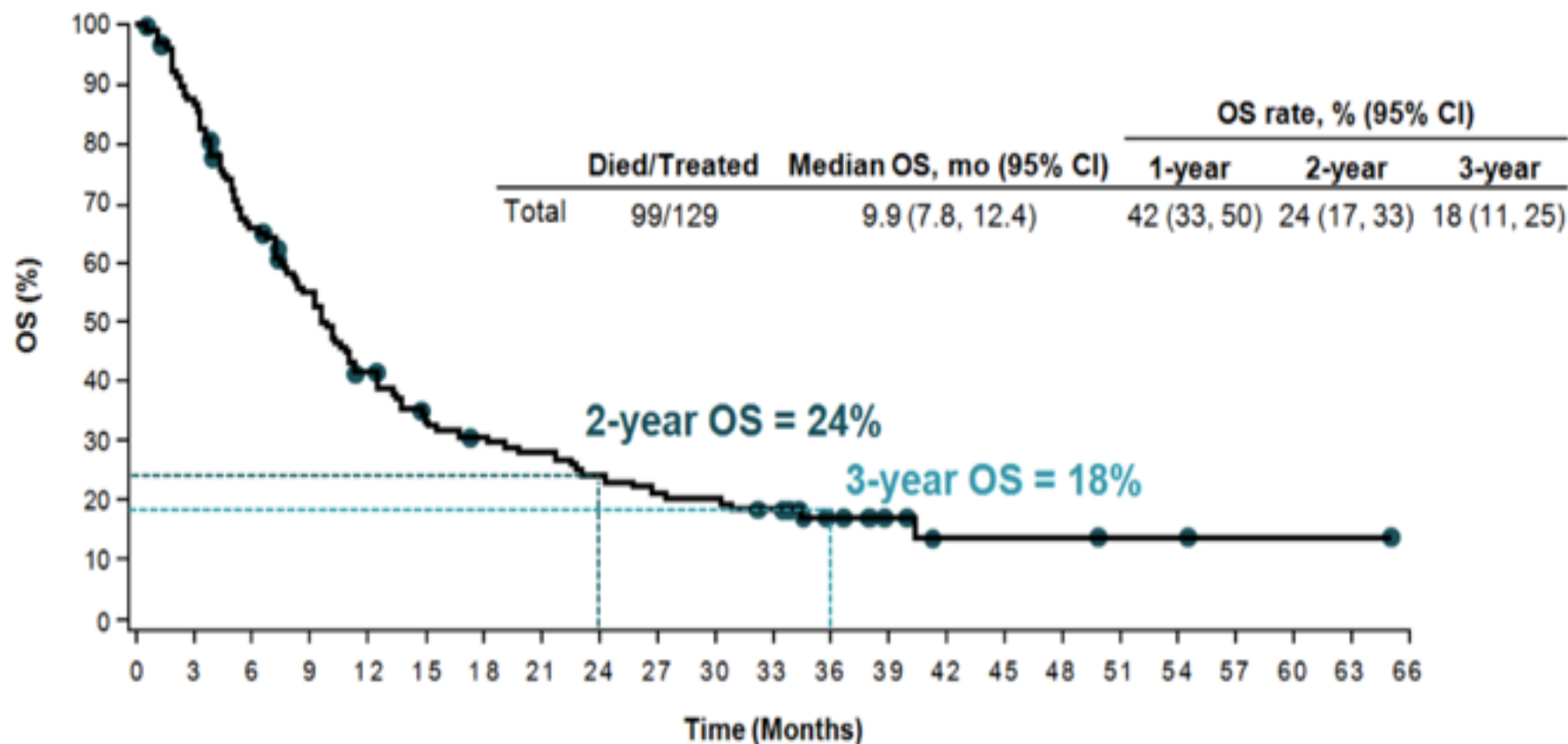
- **Lecciones aprendidas en el último año...**
 - **¿Qué hemos aprendido de la eficacia de los nuevos inmuno-moduladores en cáncer de pulmón?**
 - **¿Cómo podemos mejorar los resultados?**
 - Selección de pacientes: Biomarcadores predictores.
 - Combinación de agentes.

¿Qué hemos aprendido de la eficacia de estos fármacos?

1. La cola de la curva de supervivencia define mejor el beneficio clínico de los pacientes tratados con inmunomoduladores (*Efecto Plateau*).
 - Tasa de supervivencia a 1, 2 y 3 años parámetro de eficacia más adecuado que la mediana de supervivencia global.
2. El beneficio en SG no tiene porqué trasladarse en un beneficio en SLP.
3. Respuestas prolongadas.

Seguimiento a largo plazo Ensayo fase I Nivolumab (SG a 3 años)

CA209-003: phase 1 study, stage IIIB/IV NSCLC, up to 5 prior lines of therapy



Beneficio significativo y similar en diferentes ensayos

NIVOLUMAB Fase I

PEMBROLIZUMAB Fase I: KeyNote 001

Ensayo Fase III	Agente	SG 12 meses	SG 18 meses
CheckMate 017	Nivolumab (Escamosos)	42%	28%
CheckMate 057	Nivolumab (No Escamosos)	51%	39%
KeyNote 010	Pembrolizumab	2 mg/kg 43% 10 mg/kg 52%	-

Time (Months)

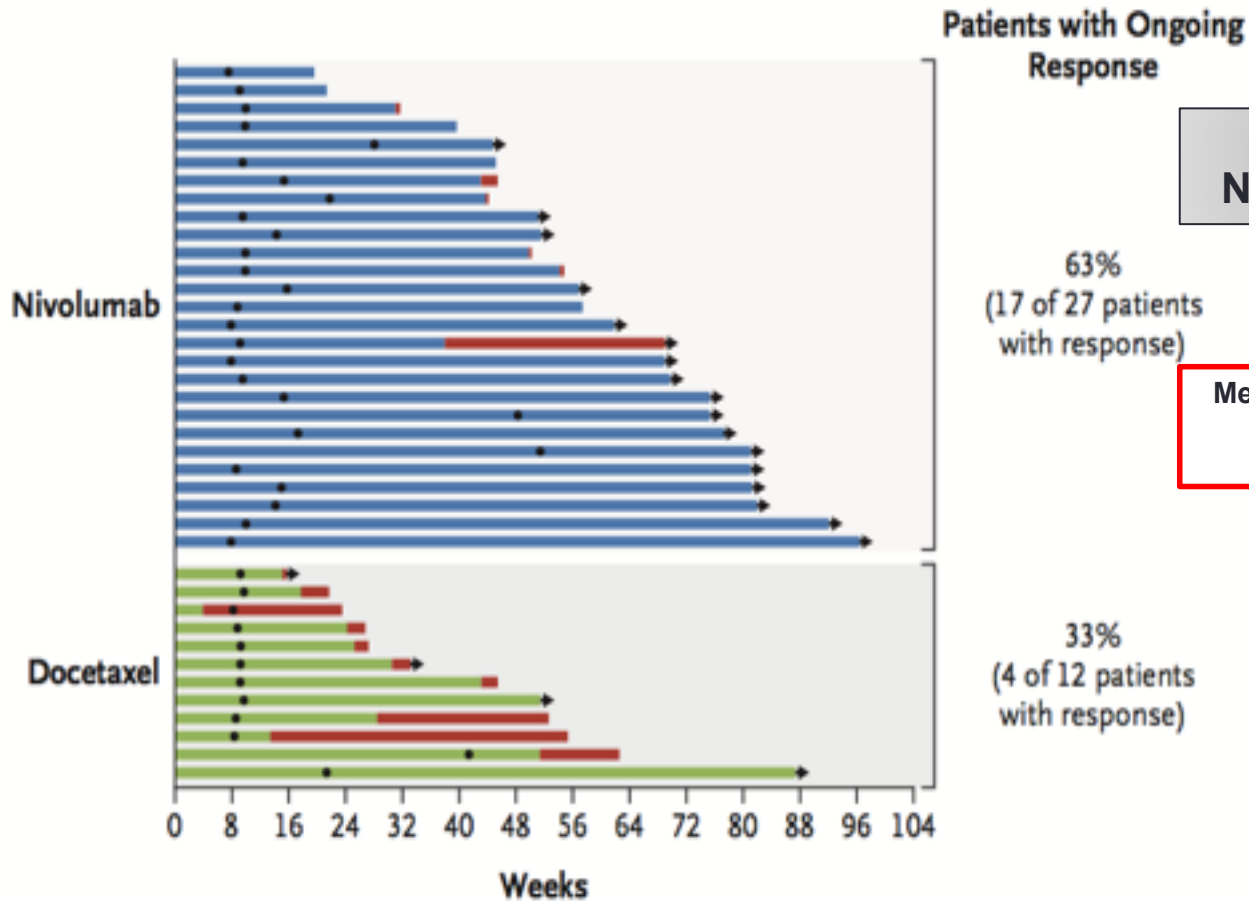
Time, months

El beneficio en SG no tiene porqué trasladarse en un beneficio en SLP

Estudio Fase II-III	Agente y población	Dosis	SLP	SG
CheckMate 017	Nivolumab Escamosos (ITT)	3 mg/kg	3,5 vs 2,8 m HR 0,62 p < 0,001	9,2 vs 6 meses HR 0,59 p < 0,001
CheckMate 057	Nivolumab No Escamosos (ITT)	3 mg/kg	2,3 vs 4,2 m HR 0,92 p NS	12,2 vs 9,4 m HR 0,73 p < 0,0015
KeyNote 010	Pembrolizumab PD-L1 TSP ≥ 1% (ITT)	2 mg/kg	3,9 vs 4 m HR 0,88 p NS	10,4 vs 8,5 m HR 0,71 p 0,0008
		10 mg/kg	4 vs 4 m HR 0,79 p NS	12,7 vs 8,5 m HR 0,61 p< 0,0001
POPLAR	Atezolizumab (ITT)	1200 mg	2,8 vs 3,4 m HR 0,98 p NS	11,4 vs 9,5 m HR 0,77 p 0,11

Respuestas prolongadas

A Duration of Response



CheckMate 017
Nivolumab (Escamosos)

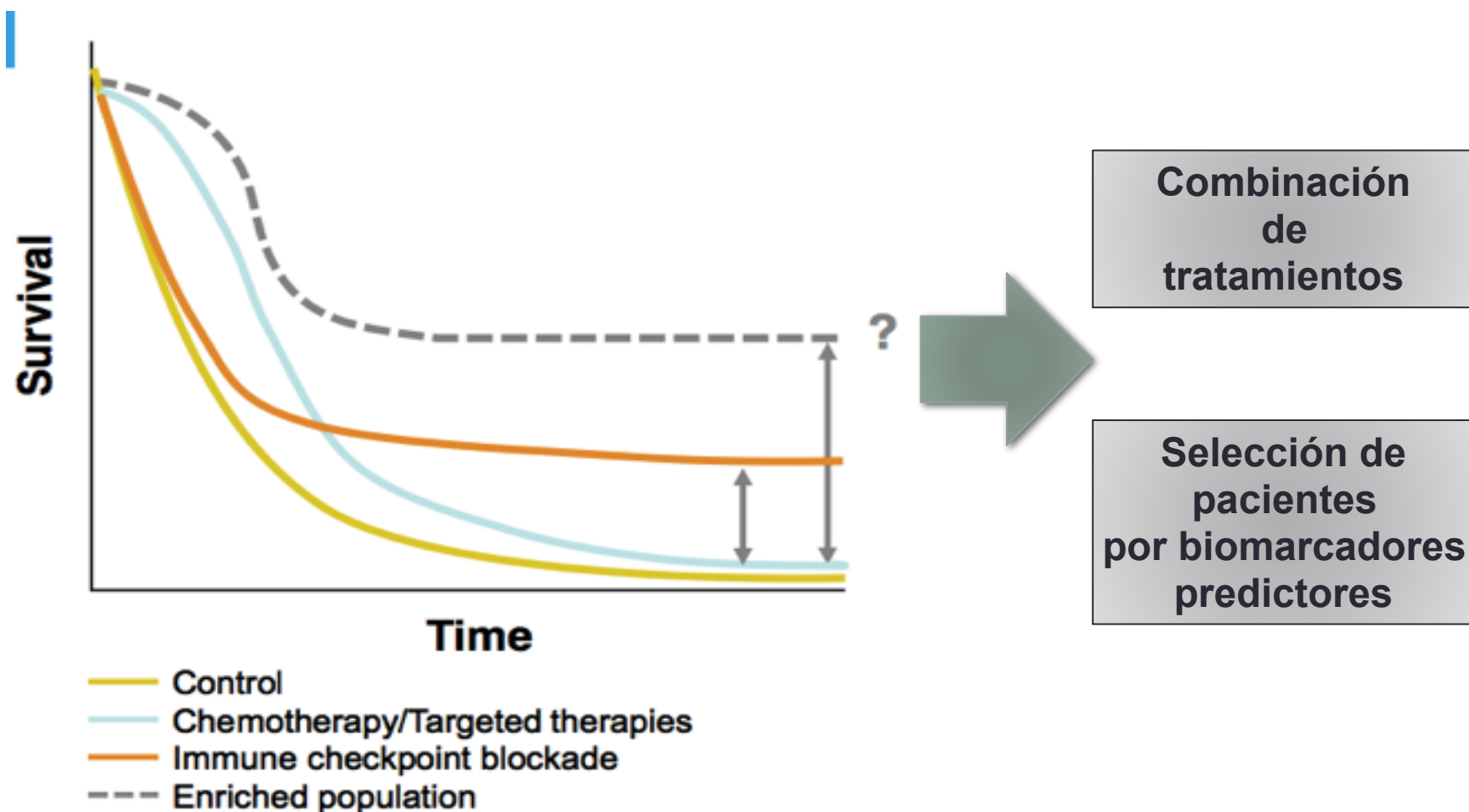
Mediana de duración de respuesta
Nivolumab NR
Docetaxel 8,4 meses

- Time to first response
- During nivolumab treatment
- During docetaxel treatment
- After discontinuation of treatment
- Ongoing response

Índice

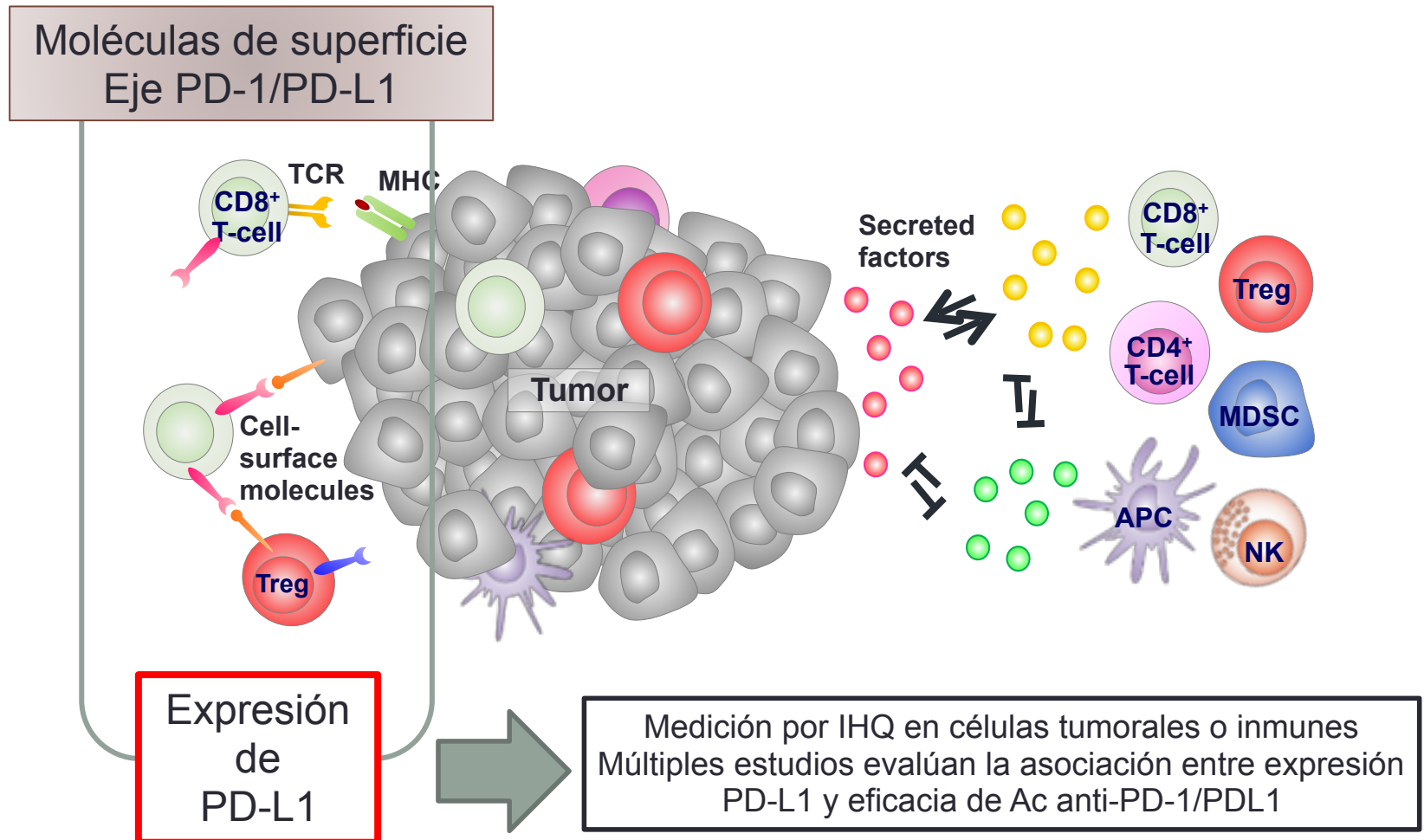
- **Lecciones aprendidas en el último año...**
 - **¿Qué hemos aprendido de la eficacia de los nuevos inmuno-moduladores en cáncer de pulmón?**
- **¿Cómo podemos mejorar los resultados?**
 - **Selección de pacientes: Biomarcadores predictores.**
 - **Combinación de agentes.**

¿Cómo podemos mejorar los resultados con inmuno-moduladores en Cáncer de Pulmón?



¿Existe algún biomarcador capaz de predecir la respuesta a los nuevos inmuno-moduladores?

Biomarcadores candidatos



¿Qué papel tiene la expresión de PD-L1 como biomarcador en Cáncer de Pulmón?

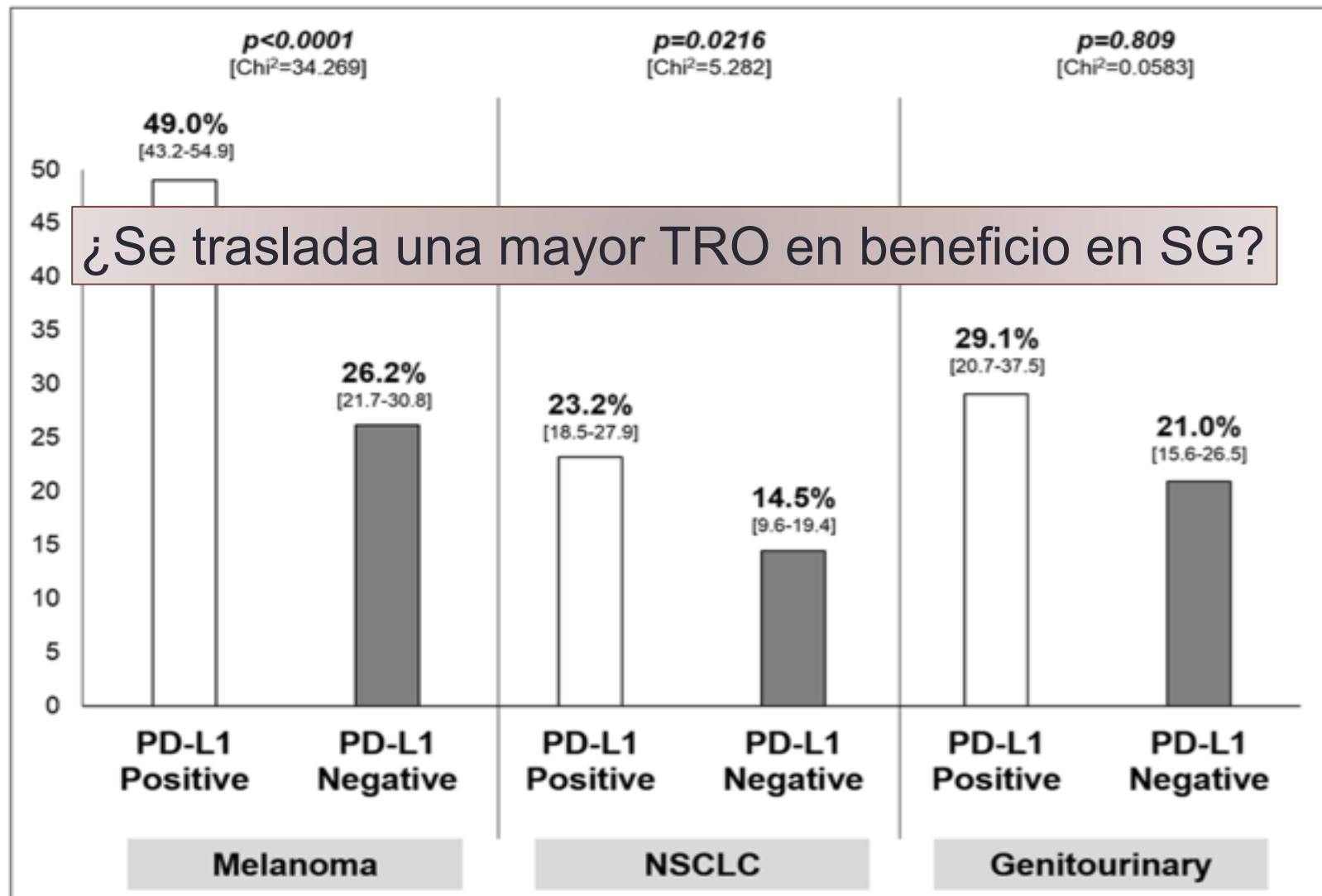
Papel como biomarcador	Evidencia disponible
Marcador pronóstico	
Marcador predictor de TRO a anti-PD1/PD-L1	
Marcador predictor de SG a anti-PD1/PD-L1	
¿Los pacientes PD-L1 negativo pueden tener beneficio clínico con anti-PD1/PD-L1?	

Papel pronóstico de la expresión PD-L1 en cáncer de pulmón no microcítico

<i>Metanálisis</i>	N	Impacto en SG de la expresión de PD-L1	Valor pronóstico
<i>Zhou et al 2015</i>	877	HR 1,43	Desfavorable
<i>Zhang et al 2015</i>	1070	HR 1,35 (p 0,25)	Indiferente
<i>Wang et al 2015</i>	1157	HR 1,75 (p < 0,001)	Desfavorable
<i>Pan et al 2015</i>	1550	HR 1,47 (p 0,0004)	Desfavorable
<i>Zhong et al 2015</i>	1653	HR 1,21 (p 0,29)	Indiferente
		HR 1,55 (p 0,03) Población Asiática	Desfavorable

Papel predictor de TRO de la expresión PD-L1

Metanálisis Carbognin et al 2015

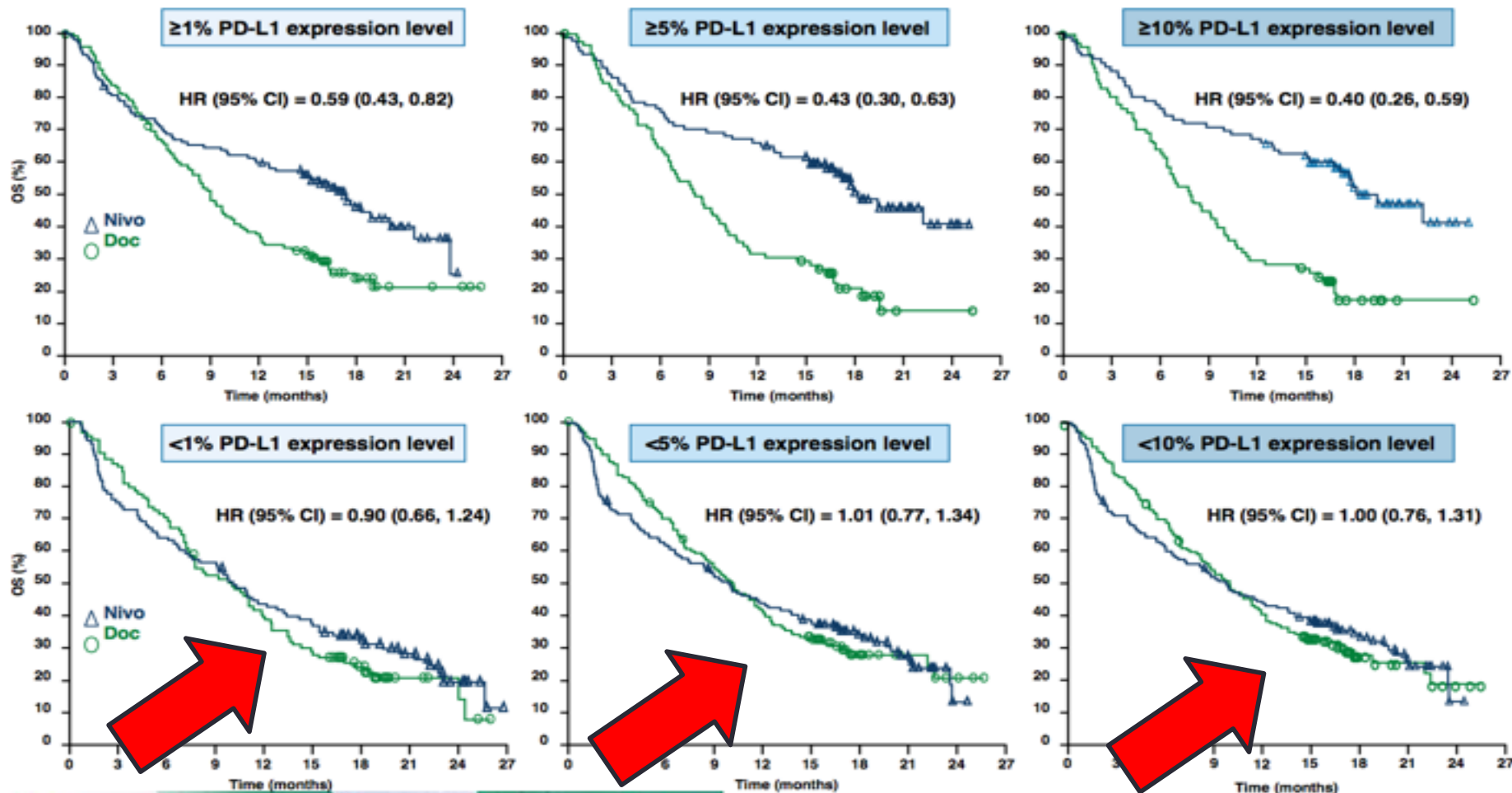


Papel de la expresión de PD-L1 como predictor de SG con inmunomoduladores

HR SG por expresión de PD-L1 y punto de corte				
HISTOLOGÍA ESCAMOSA				
Nivolumab	0,58 PD-L1 < 1%	0,69 > 1%	0,53 > 5%	0,50 > 10%
HISTOLOGÍA NO ESCAMOSA				
Nivolumab	0,90 PD-L1 < 1%	0,50 > 1%	0,43 > 5%	0,40 > 10%
TODAS HISTOLOGÍAS				
Pembrolizumab		0,71 (2 mg/kg) 0,61 (10 mg/kg) PD-L1 > 1%		0,54 (2 mg/kg) 0,50 (10 mg/kg) > 50%
Atezolizumab	1,04 TC0 y IC0	0,59 TC 1/2/3 o IC 1/2/3	0,54 TC 2/3 o IC 2/3	0,49 TC 3 o IC 3

PD-L1 negativos beneficio en SG similar al tratamiento estándar

Checkmate 057 (NSQ-NSCLC) OS by PD-L1 Expression



Paz-Ares ASCO 2015

¿Qué papel tiene la expresión de PD-L1 como biomarcador en Cáncer de Pulmón?

Papel como biomarcador	Evidencia disponible
Marcador pronóstico	?
Marcador predictor de TRO	✓
Marcador predictor de SG	?
Los pacientes PD-L1 negativo pueden tener beneficio clínico	TRO SG similar o superior a tratamiento estándar

La expresión de PD-L1 puede tener valor para las agencias reguladoras (limitar acceso) y estratificar pacientes en ensayos clínicos

Escasa evidencia para utilizarlo en la toma de decisiones en la actualidad

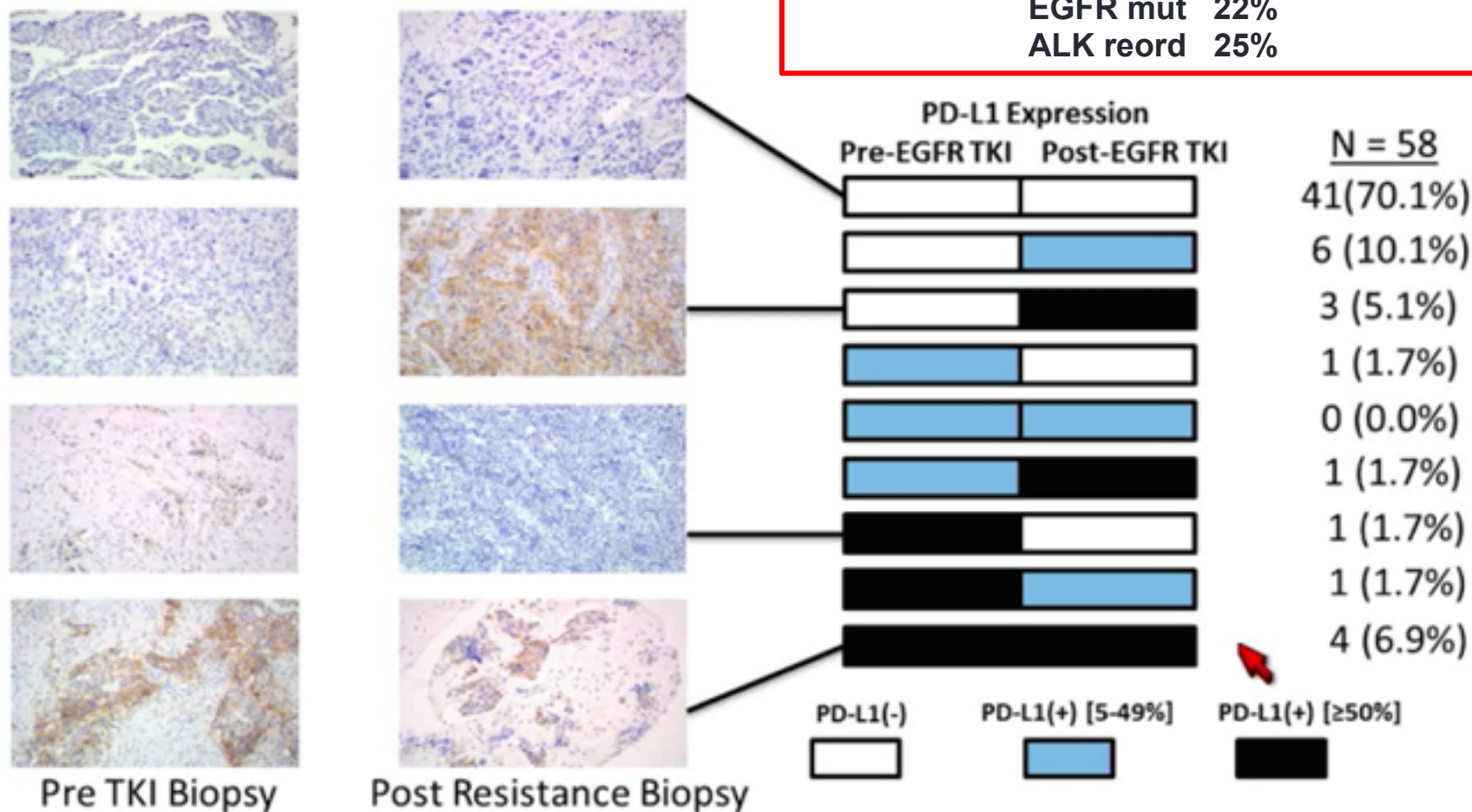
Necesidad de validar prospectivamente y buscar mejores biomarcadores

¿Es la expresión de PD-L1 el biomarcador que debemos utilizar para predecir el beneficio con los nuevos inmuno-moduladores?

- Limitaciones de la expresión de PD-L1 como biomarcador:
 1. Expresión de PD-L1: ¿en células tumorales y/o en células inmunes?
 2. Expresión dinámica.
 3. Heterogenicidad en tejido y localización.
 4. Fiabilidad de los métodos de detección.
 5. ¿Cuál es le punto de corte razonable?

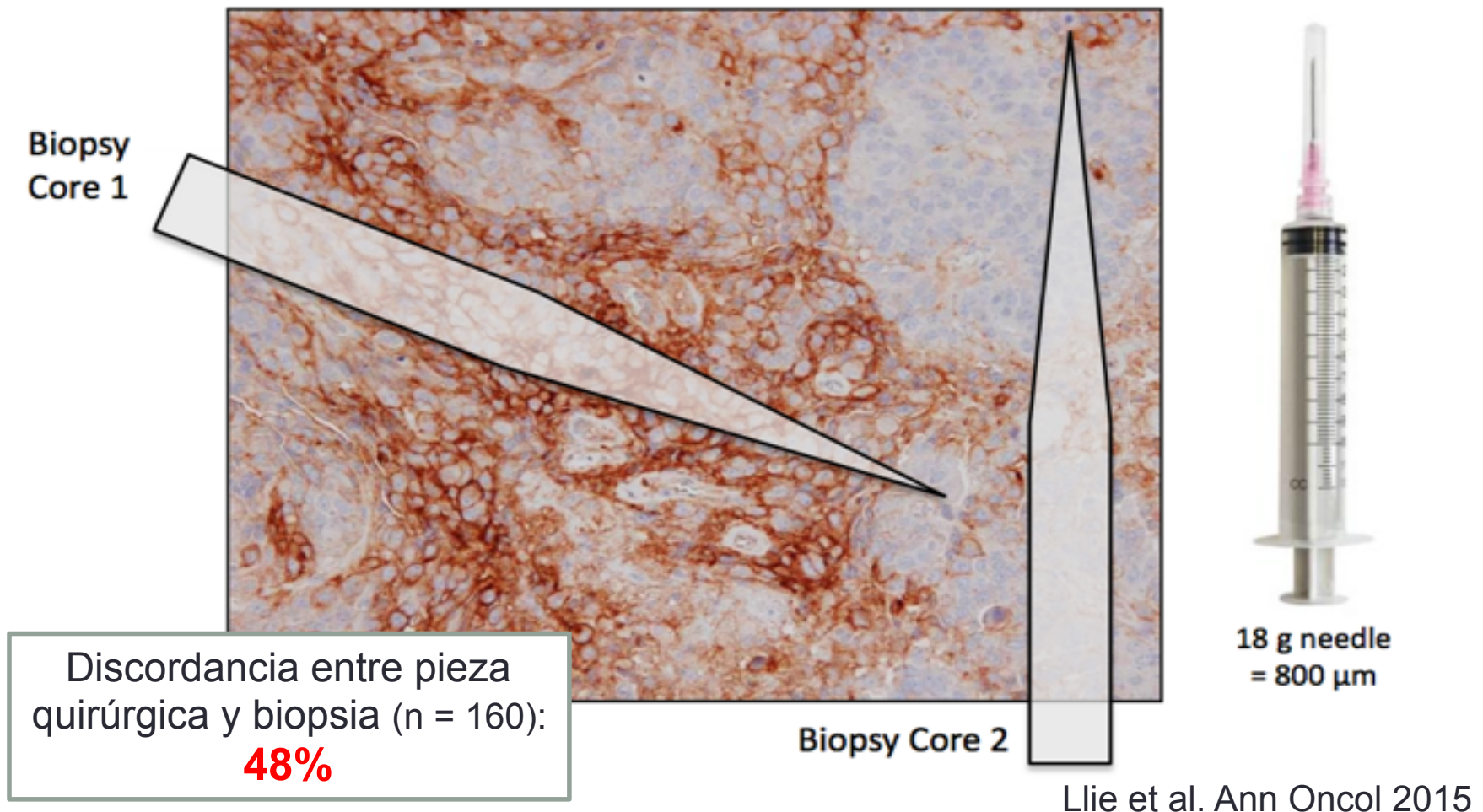
¿Puede cambiar la expresión de PD-L1? Expresión dinámica

Cambio en la expresión debido al tratamiento
EGFR mut 22%
ALK reord 25%



Gainor et al. ASCO 2015

Expresión heterogénea de PD-L1 dentro del tejido tumoral y el problema de la obtención de muestra en cáncer de pulmón



Fiabilidad de los métodos de detección de la expresión PD-L1

	 Atezolizumab	 Nivolumab	 Pembrolizumab	  Durvalumab
Detection antibody ¹	SP142	28-8	22C3	SP263
IHC platform ¹				
Tested cells			5H1 Chen 22C3 Merck - Dako/Quest	
Estimated PD-L1 prevalence in NSCLC				

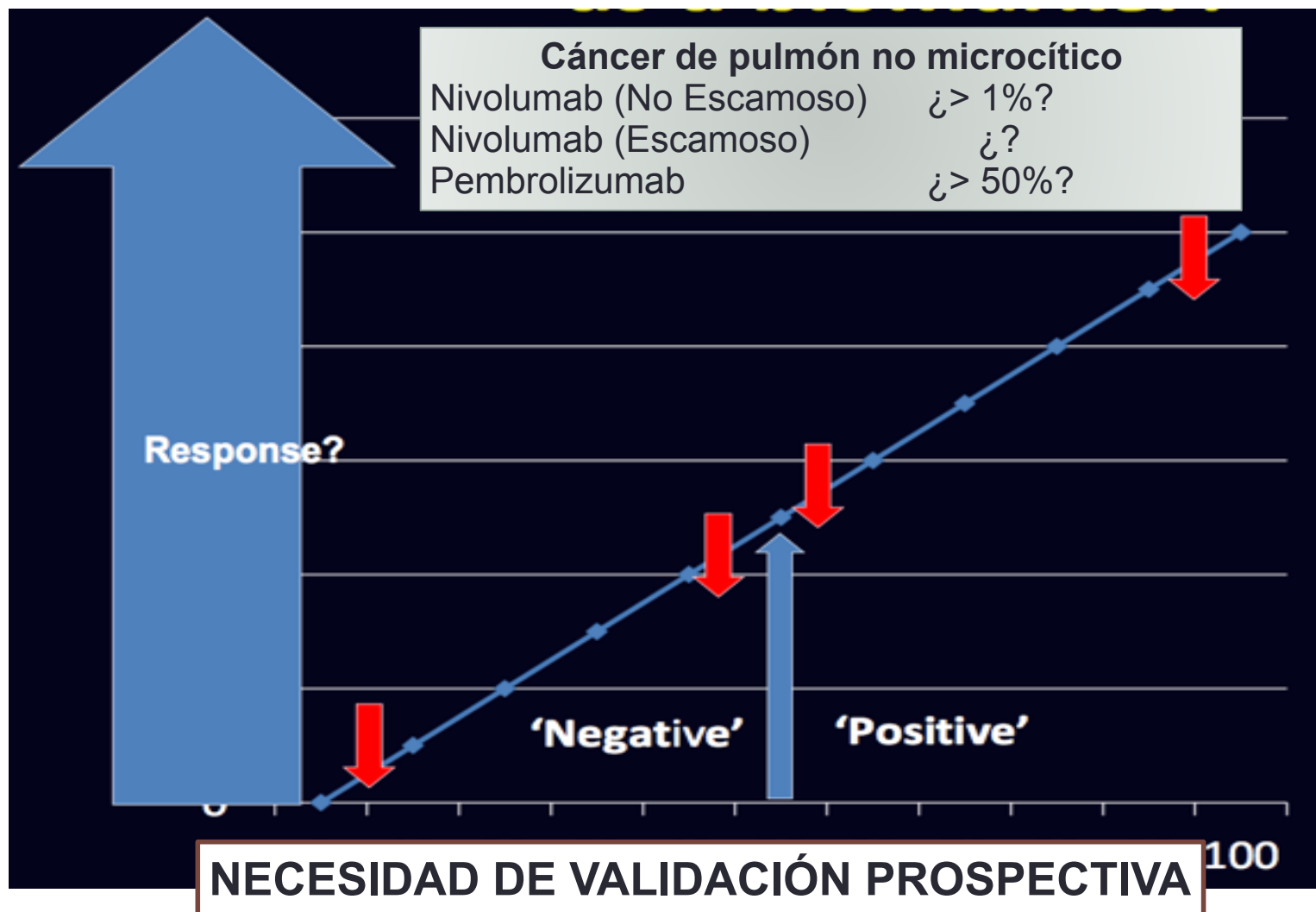


intracellular

SP142 Roche - Spring
E1L3N CST
9A11 Freeman - CST

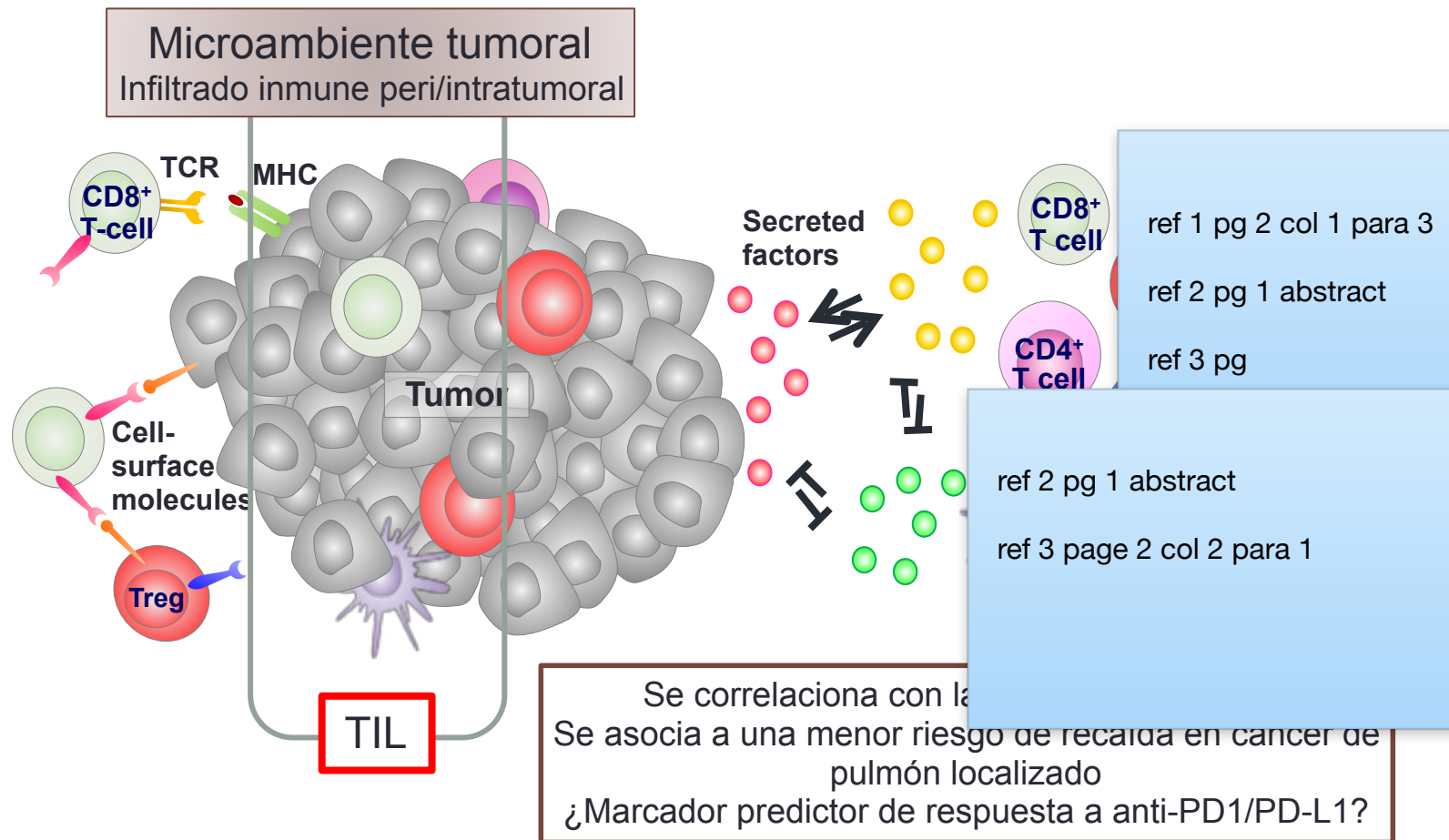
NECESIDAD DE ESTANDARIZACIÓN DE LAS TÉCNICAS

PD-L1 como variable continua: ¿Qué punto de corte seleccionamos?
Variabilidad inter e intratumoral

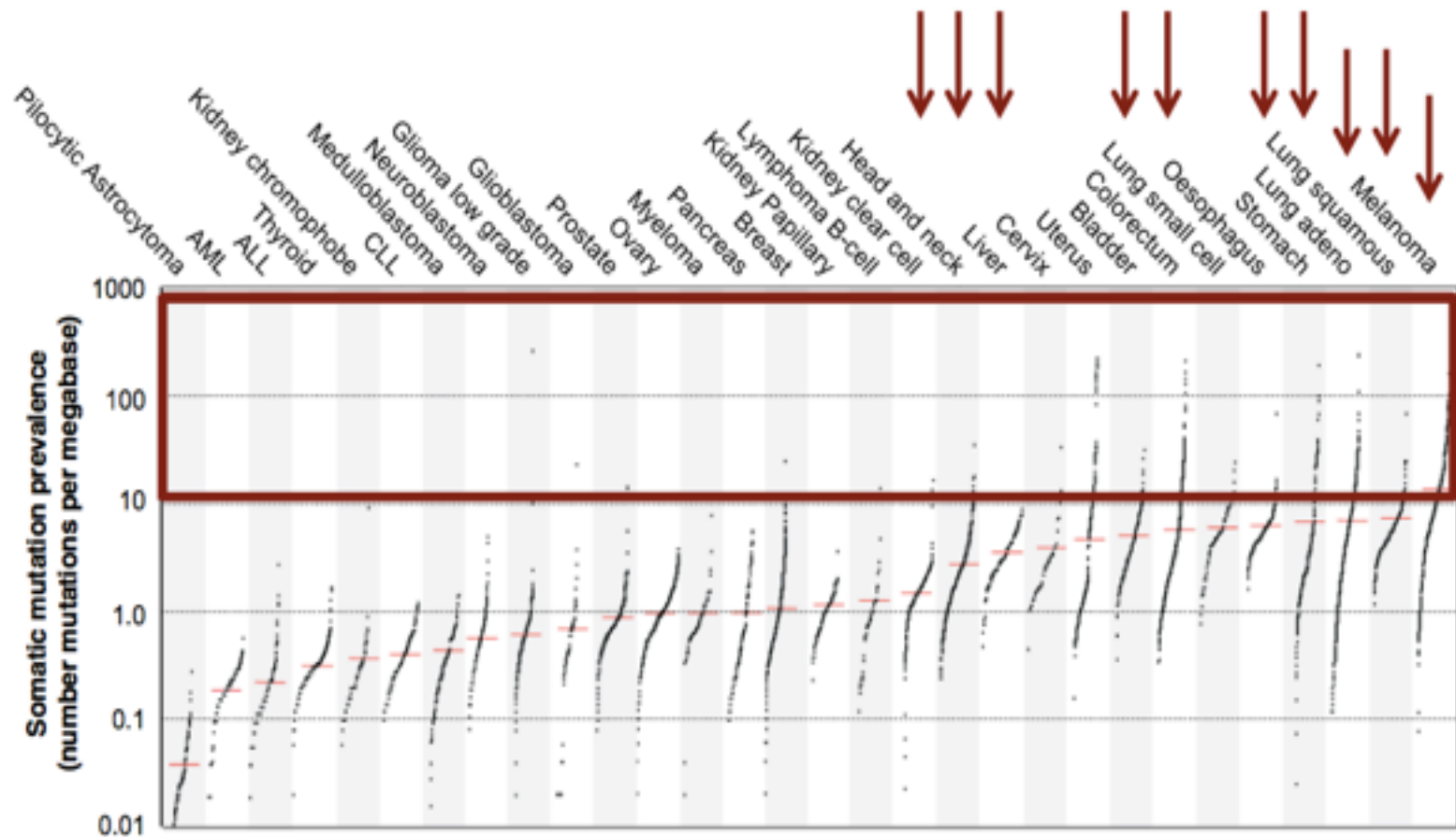


¿Existe algún biomarcador capaz de predecir la respuesta a los nuevos inmuno-moduladores?

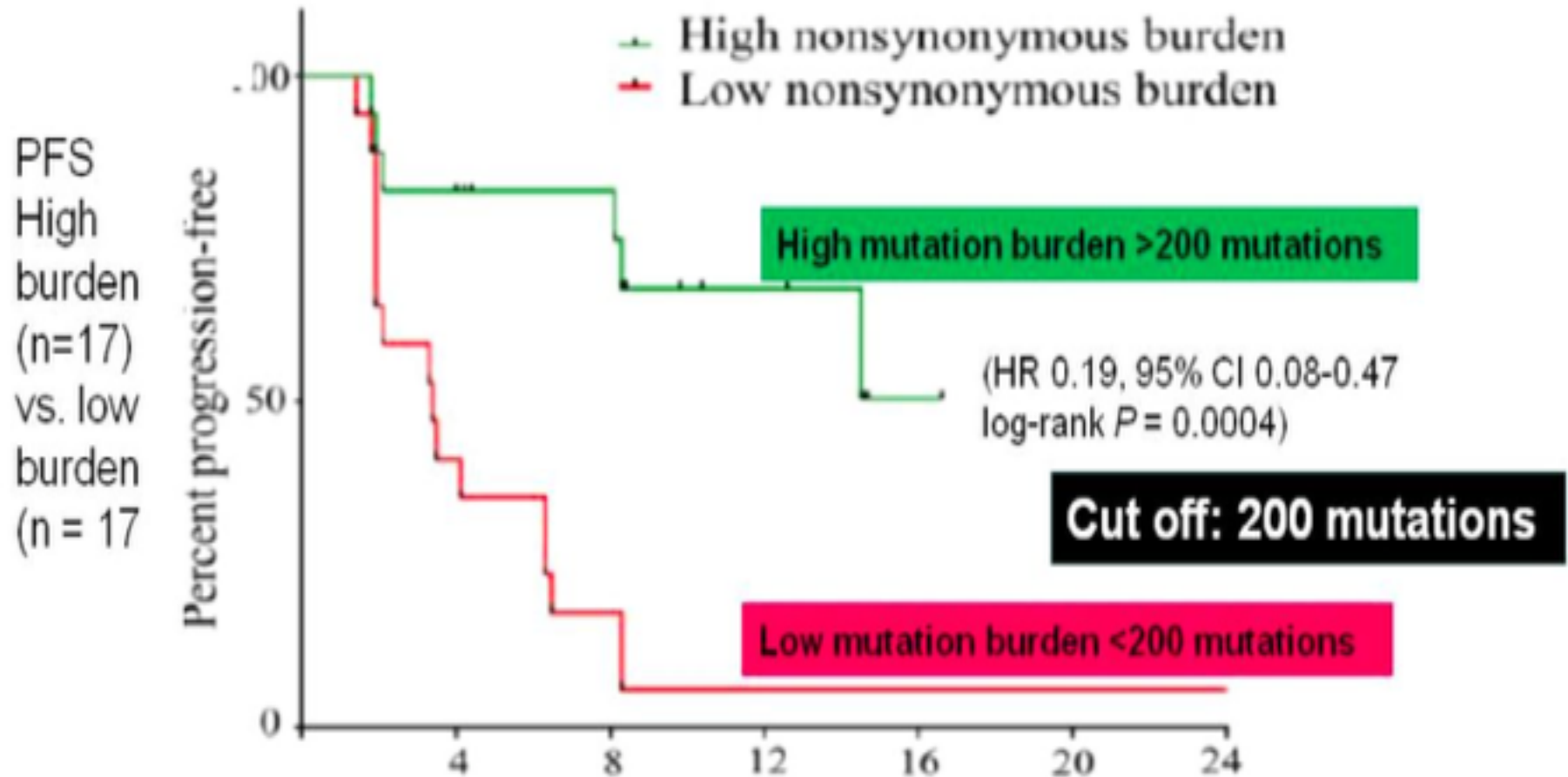
Biomarcadores candidatos



¿Puede la carga mutacional somática predecir la eficacia de los inmuno-moduladores?



Una alta carga mutacional predice respuesta a Pembrolizumab en Cáncer de Pulmón

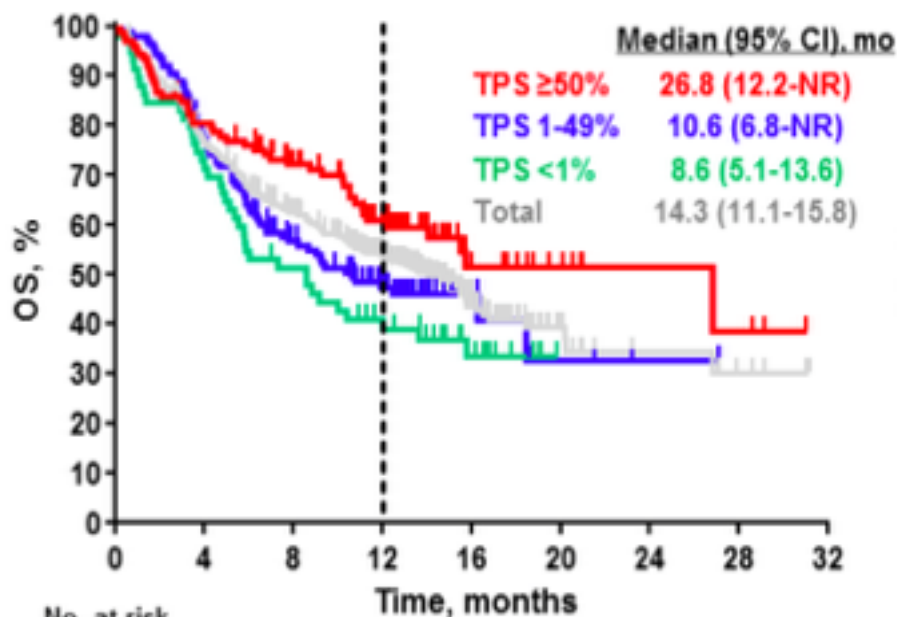


Escasa utilidad en la práctica clínica

Historia de tabaquismo:
¿Marcador surrogado de la carga mutacional?

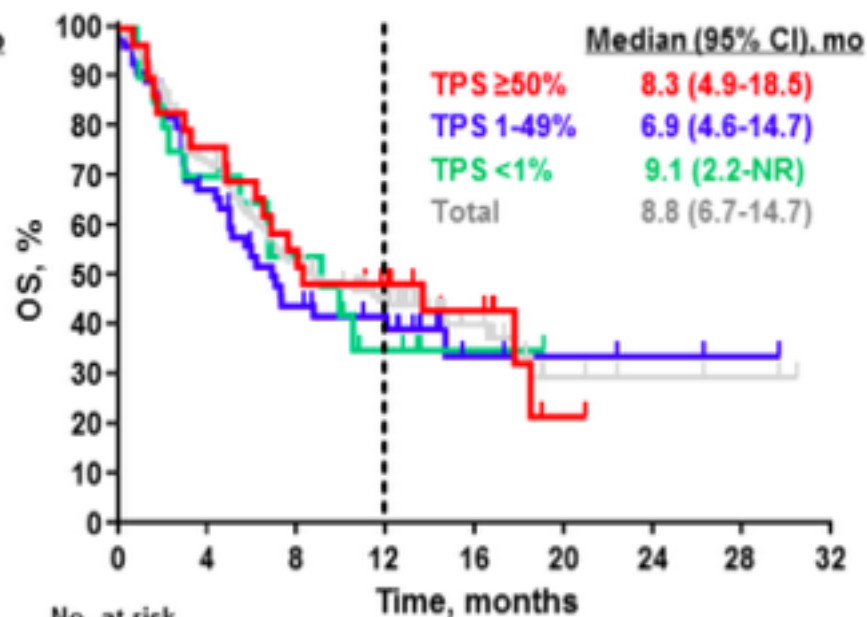
Antitumor Activity by Smoking History

OS: Current or Former



TPS ≥50%	115	91	71	46	15	8	4	3	0
TPS 1-49%	130	100	64	42	10	3	1	0	0
TPS <1%	60	43	30	20	10	0	0	0	0
Total	415	316	235	157	52	17	8	5	0

OS: Never



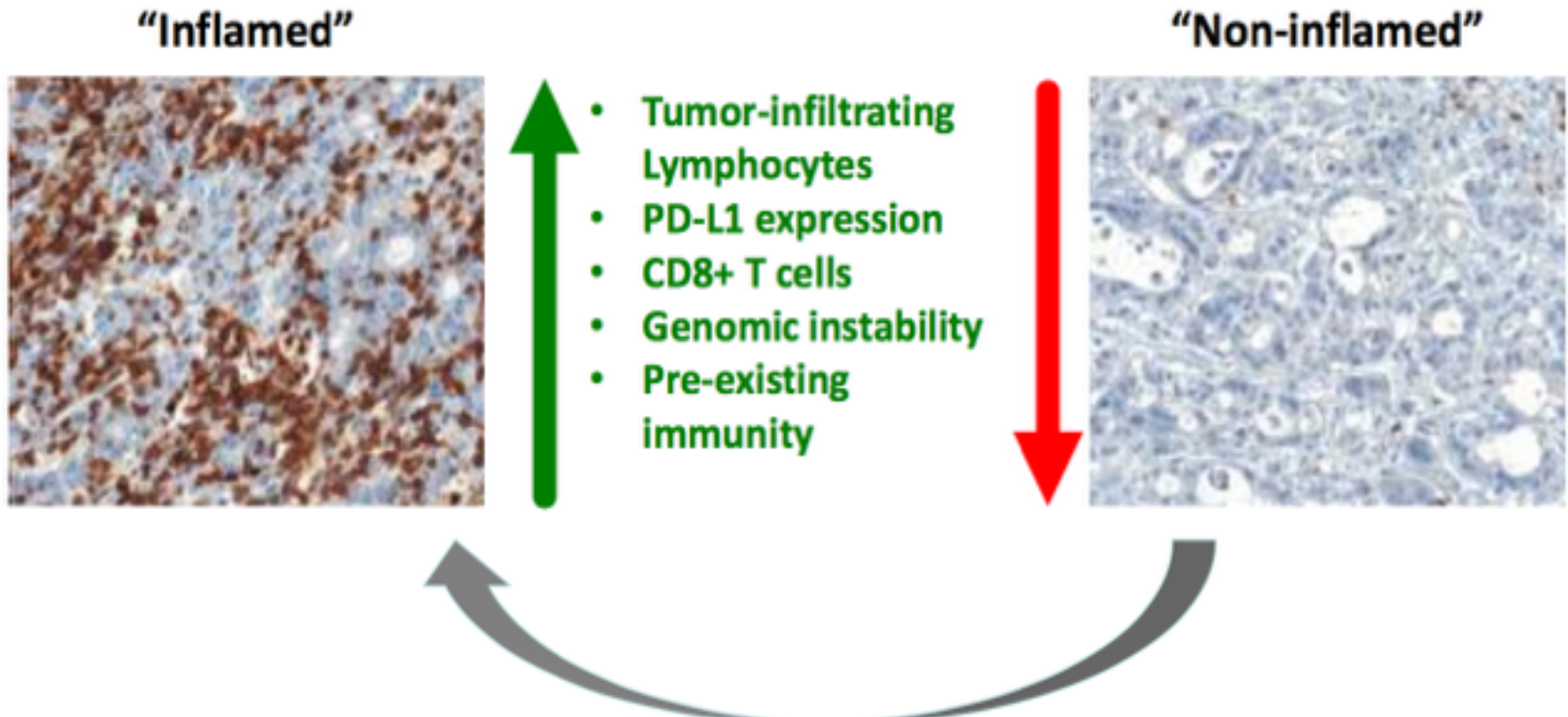
TPS ≥50%	29	22	16	12	7	1	0	0	0
TPS 1-49%	55	36	22	17	5	3	2	1	0
TPS <1%	20	14	9	4	1	0	0	0	0
Total	135	95	65	45	16	5	3	2	0

¿Relación con diversidad/repertorio de neo-antígenos?

Índice

- **Lecciones aprendidas en el último año...**
 - ¿Qué hemos aprendido de la eficacia de los nuevos inmuno-moduladores en cáncer de pulmón?
 - **¿Cómo podemos mejorar los resultados?**
 - Selección de pacientes: Biomarcadores predictores.
 - **Combinación de agentes.**

Fenotipo de acuerdo al grado de inflamación tumoral



¿Cómo podemos transformar un tumor no inflamado a un fenotipo inflamado?

Estrategias de inmunoterapia en función de la expresión de PD-L1 y presencia TILs

Escenario 1: Expresión PD-L1 + en presencia de TILs CD8+
Resistencia inmune adaptativa



**Estrategia de tratamiento
MONOTERAPIA ANTI-PD1/PD-L1**

Herbst et al. Nature 2014

Escenario 2: Expresión PD-L1 + en ausencia de TILs CD8+ Resistencia inmune intrínseca



**Expresión de PD-L1 en el tumor
CONSTITUTIVA por activación de vías
oncogénicas (EGFR/ALK)
Estroma denso y/o angiogénesis
tumoral**

**Estrategia de tratamiento: Inflamar el tumor
Tratamientos combinados con anti-PD1/L1**

**RT/QT (liberación Neo-Ag)
Terapia dirigida
Antiangiogénicos**

Escenario 3: Expresión PD-L1 - en presencia de TILs CD8+ Inmunotolerancia



**Linfocitos T
“clase turista”**

**Dominan otros mecanismos de
inmunosupresión:
MDSCs, TAMs M2 y Treg
Factores IS: TGF- β e IL-6
IDO**

**Estrategia de tratamiento:
Bloquear Microambiente inmunosupresor**

**QT (Deplección MDSCs)
Inhibidores TGF- β /IL-6
Inhibidores IDO**

Herbst et al. Nature 2014

Escenario 4: Expresión PD-L1 - en ausencia de TILs CD8+ Ignorancia Inmune



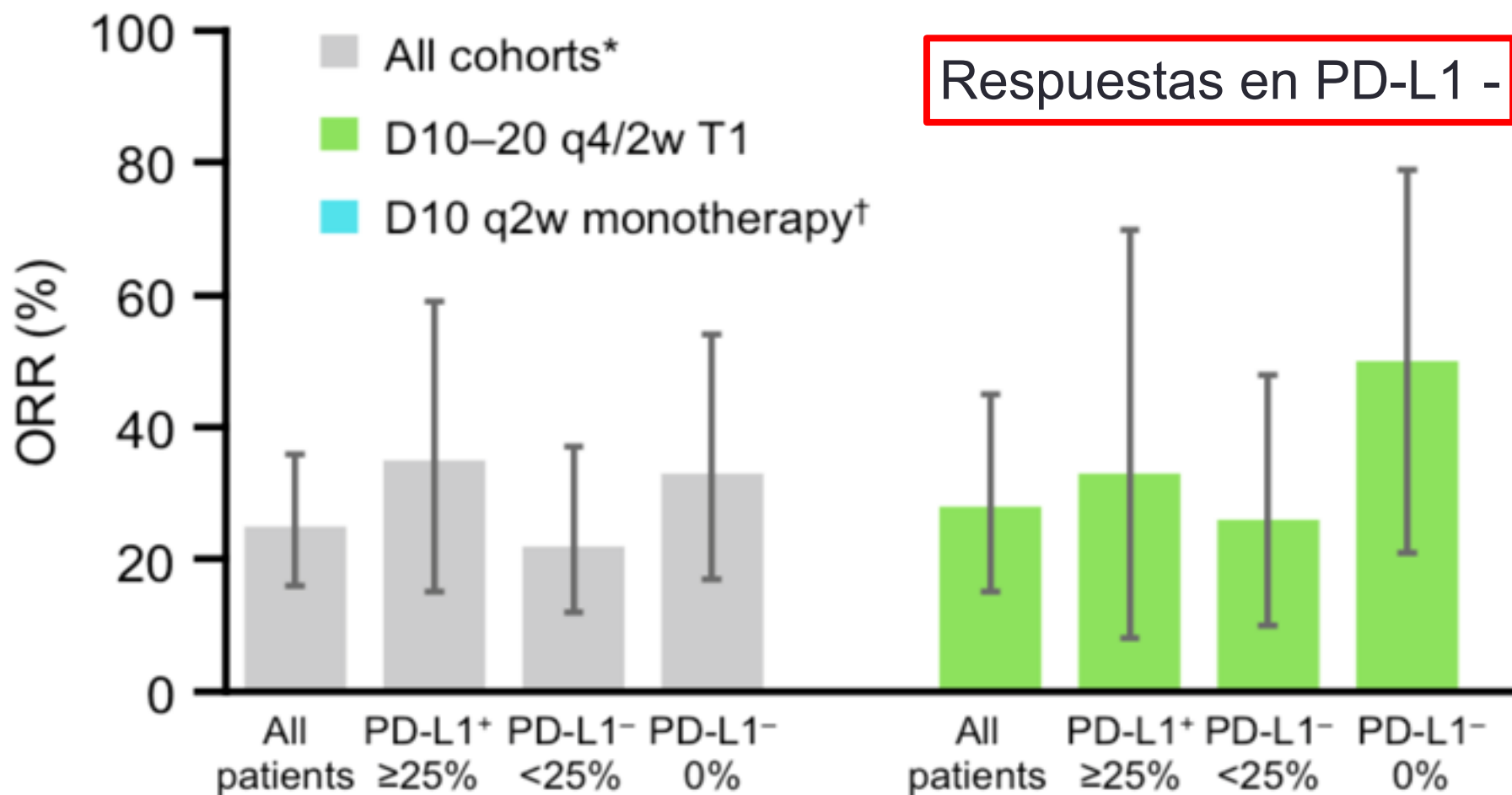
**Estrategia de tratamiento: Inflamar el tumor
Combinación de tratamientos**

Ac anti-CTLA4 + QT/RT o Ac anti-PD1/L1

Combinación anti-CTLA4 + anti-PD1

1ª línea Cáncer de Pulmón No Microcítico

CheckMate 012 Study Design: Nivolumab Plus Ipilimumab in First-line NSCLC



Rizvi, SITC 2015

Conclusiones

- Los nuevos inmuno-moduladores antiPD-1/PD-L1 se han incorporado ya al arsenal terapéutico del cáncer de pulmón avanzado.
 - Respuestas prolongadas que mejoran la supervivencia a largo plazo en un subgrupo de pacientes.
- No disponemos de biomarcadores validados para seleccionar qué pacientes se benefician.
 - La expresión de PD-L1 se asocia a mayor TRO con anti-PD1/PD-1 pero no está tan clara que esto derive en un beneficio en SG.
 - Muchas cuestiones sin resolver.
 - Probablemente una combinación de marcadores (PD-L1, TILs, carga mutacional...) defina mejor en un futuro una estrategia de inmunoterapia personalizada.