



NOVEDADES EN INMUNOTERAPIA



José García Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Arnau de Vilanova

Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

- **Novedades ASCO 2016:**

- Datos en 1ª línea de tratamiento.
- Datos en 2ª línea de tratamiento y sucesivas.
- Actualización de SG en ensayos ya comunicados.
- Datos sobre biomarcadores.
- Datos de evaluación de respuesta.
- Situaciones especiales: Metástasis cerebrales.

Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

- **Novedades ASCO 2016:**
 - Datos en 1ª línea de tratamiento

Escenario	Formato/Abstract	Estudio	Fase	Fármaco
Anti-PD-L1 monoterapia	Poster (#9029)	NCT1693562	I-II	Durvalumab
	Poster (#9036)	JAVELIN	Ib	Avelumab
Combinación anti-CTLA4 + anti-PD1	Comunicación oral (#3001)	CheckMate 012	I	Nivolumab + Ipilimumab
Combinación QT + anti-PD1	Poster discutido (#9016)	KeyNote 021: Cohortes A-C	I	Pembrolizumab + QT

Datos de tratamiento en 1ª línea

Ac anti-PD-L1 en monoterapia (Fases I-II)

Características basales

Anti-PD-L1	Durvalumab	Avelumab
Ensayo	Fase I-II (N = 59)	Fase Ib (N =145)
Dosis	10 mg/kg c/14 días	10 mg/kg c/14 días
Fumadores/ Exfumadores	86%	86%
Histología	Escamosa 49% No escamosa 51%	Escamosa 27% No escamosa 65%
Expresión de PD-L1 (punto de corte)	TPS > 25%: 39%	Alta (> 25%) 36% > 1% 78%

Datos de tratamiento en 1ª línea

Ac anti-PD-L1 en monoterapia (Fases I-II)

Datos de eficacia

Anti-PD-L1	Durvalumab	Avelumab	Nivo	Pembro
TRO	27%	18,7%	23%	24,8%
	PD-L1 + 29% PD-L1 – 11%	PD-L1 +/- (>1%) 20% vs 0% PD-L1 +/- (>25%) 15% vs 15%		
Mediana de tiempo a la respuesta	2 meses	1,5 meses		
Proporción de respuestas mantenidas	69%	85%		
mPFS	-	11,6 semanas		

Datos de tratamiento en 1ª línea

Ac anti-PD-L1 en monoterapia (Fases I-II)

Datos de seguridad

Anti-PD-L1	Durvalumab	Avelumab
Grado 3/4	10%	9%
Grado 5	2% (1)	-
Discontinuación del tratamiento	7%	5,6%

Nivo	Pembro
19%	12%
	0,4%
10%	5,3

Datos de tratamiento en 1ª línea

Ac anti-PD-L1 en monoterapia (Fases I-II)

- Actividad en monoterapia (TRO 19-29%) en línea a la ya comunicada.
- Parece aumentar con la expresión de PD-L1 (validación de punto de corte).
- Perfil de seguridad manejable (toxicidad G 3-4 < 10%)
- Validación en ensayos clínicos fase III

Anti-PD-L1 1ª línea	Ensayo Fase III	Ramas
Durvalumab	MYSTIC	Durvalumab Durvalumab + Tremelimumab Quimioterapia
	NEPTUNE	Durvalumab + Tremelimumab Quimioterapia
Avelumab	JAVELIN Lung 100	Avelumab Quimioterapia

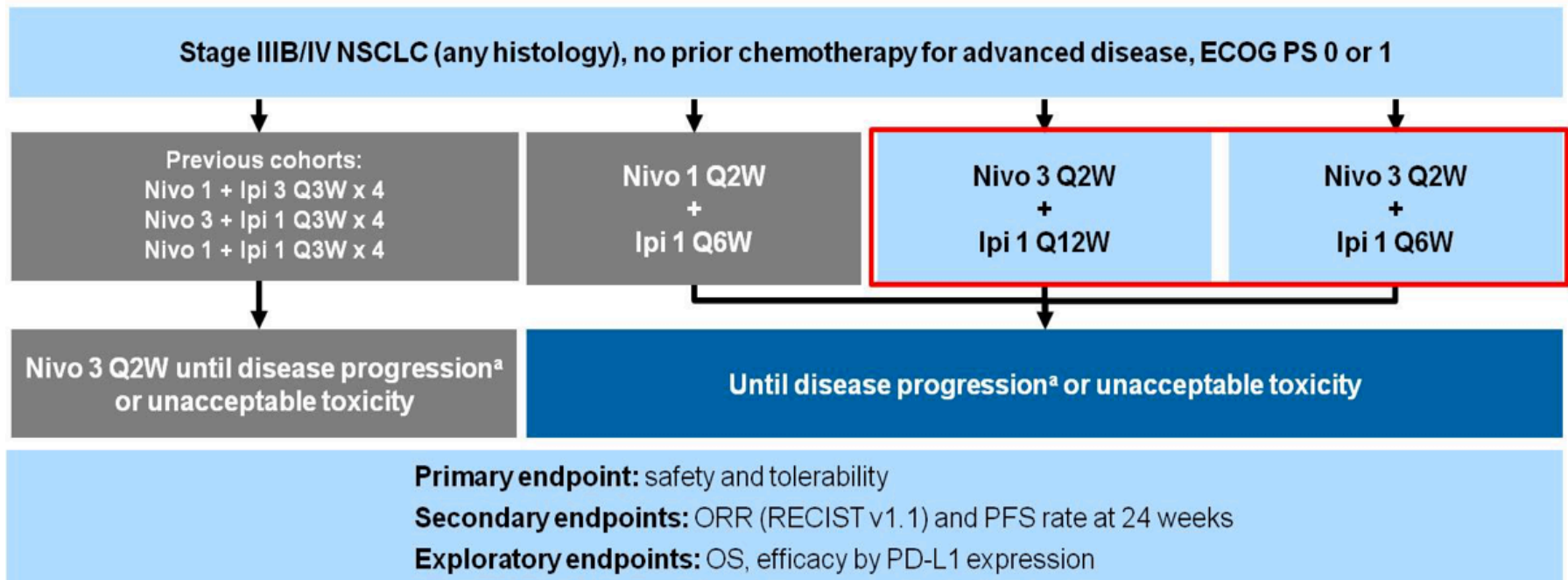
Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

- **Novedades ASCO 2016:**
 - Datos en 1ª línea de tratamiento

Escenario	Formato/Abstract	Estudio	Fase	Fármaco
Anti-PD-L1 monoterapia	Poster (#9029)	NCT1693562	I-II	Durvalumab
	Poster (#9036)	JAVELIN	Ib	Avelumab
Combinación anti-CTLA4 + anti-PD1	Comunicación oral (#3001)	CheckMate 012	I	Nivolumab + Ipilimumab
Combinación QT + anti-PD1	Poster discutido (#9016)	KeyNote 021: Cohortes A-C	I	Pembrolizumab + QT

Phase 1 CheckMate 012 Study Design: Nivolumab Plus Ipilimumab in First-line NSCLC



- Datos de cohortes previas:
 - Mejora el perfil de seguridad de la combinación disminuyendo dosis y aumentando intervalo de Ipilimumab (1 mg/kg cada 6 ó 12 semanas).
 - Mayor actividad con esquemas de Nivolumab a dosis de 3 mg/kg.

Nivolumab Plus Ipilimumab in First-line NSCLC: Baseline Patient Characteristics

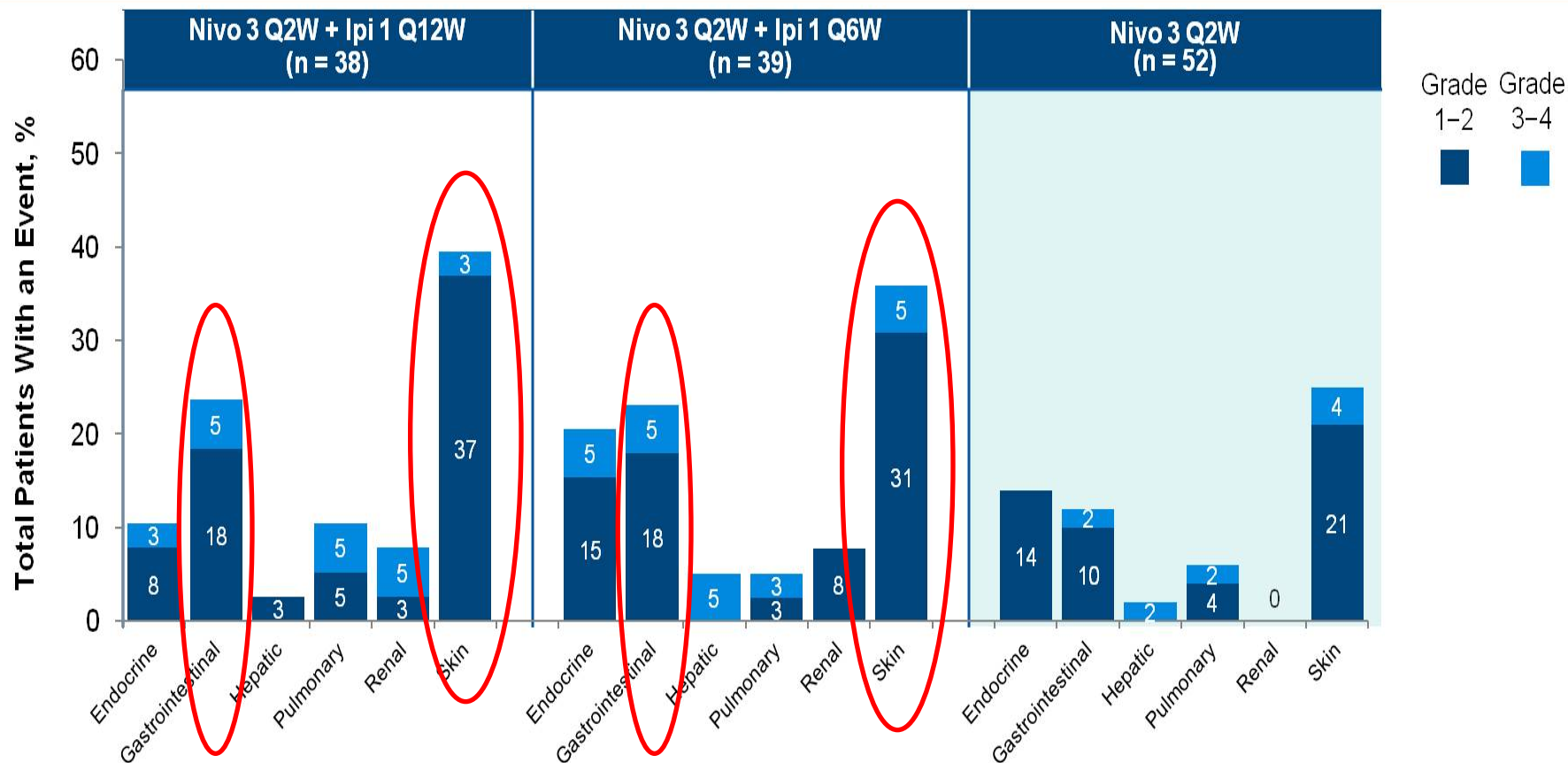
	Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W (n = 38)	Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W (n = 39)
Median age, years (range)	68 (50–91)	62 (47–87)
Male, %	45	62
Non-squamous histology, %	82	85
Disease stage, %		
Stage IIIB	11	3
Stage IV	89	97
ECOG PS, %		
0	32	41
1	68	54
Smoking status, %		
Never	5	23
Former/current	95	74
EGFR mutation status, %		
Mutant	11	10
Wildtype	74	67
Unknown	16	23
PD-L1 quantifiable, N (%)	31 (82)	30 (77)
≥1%, n/N (%)	21/31 (68)	23/30 (77)
≥5%, n/N (%)	16/31 (52)	19/30 (63)
≥10%, n/N (%)	13/31 (42)	15/30 (50)
≥25%, n/N (%)	10/31 (32)	8/30 (27)
≥50%, n/N (%)	6/31 (19)	7/30 (23)

Nivolumab Plus Ipilimumab in First-line NSCLC: Safety Summary

	Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W (n = 38)		Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W (n = 39)		Nivo 3 Q2W (n = 52)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Treatment-related AEs, %	82	37	72	33	71	19
Treatment-related AEs leading to discontinuation, %	11	5	13	8	10	10

- Mayor toxicidad grado 3-4 que anti-PD1/PD-L1 monoterapia pero menor que con otras combinaciones de Nivo + Ipi (Melanoma Nivo 1 + Ipi 3 55%)
- Tasa de discontinuación similar a anti-PD1/PD-L1 en monoterapia (11-13% vs 7-10%)
- No muertes tóxicas.

Nivolumab Plus Ipilimumab in First-line NSCLC: Treatment-related Select AEs



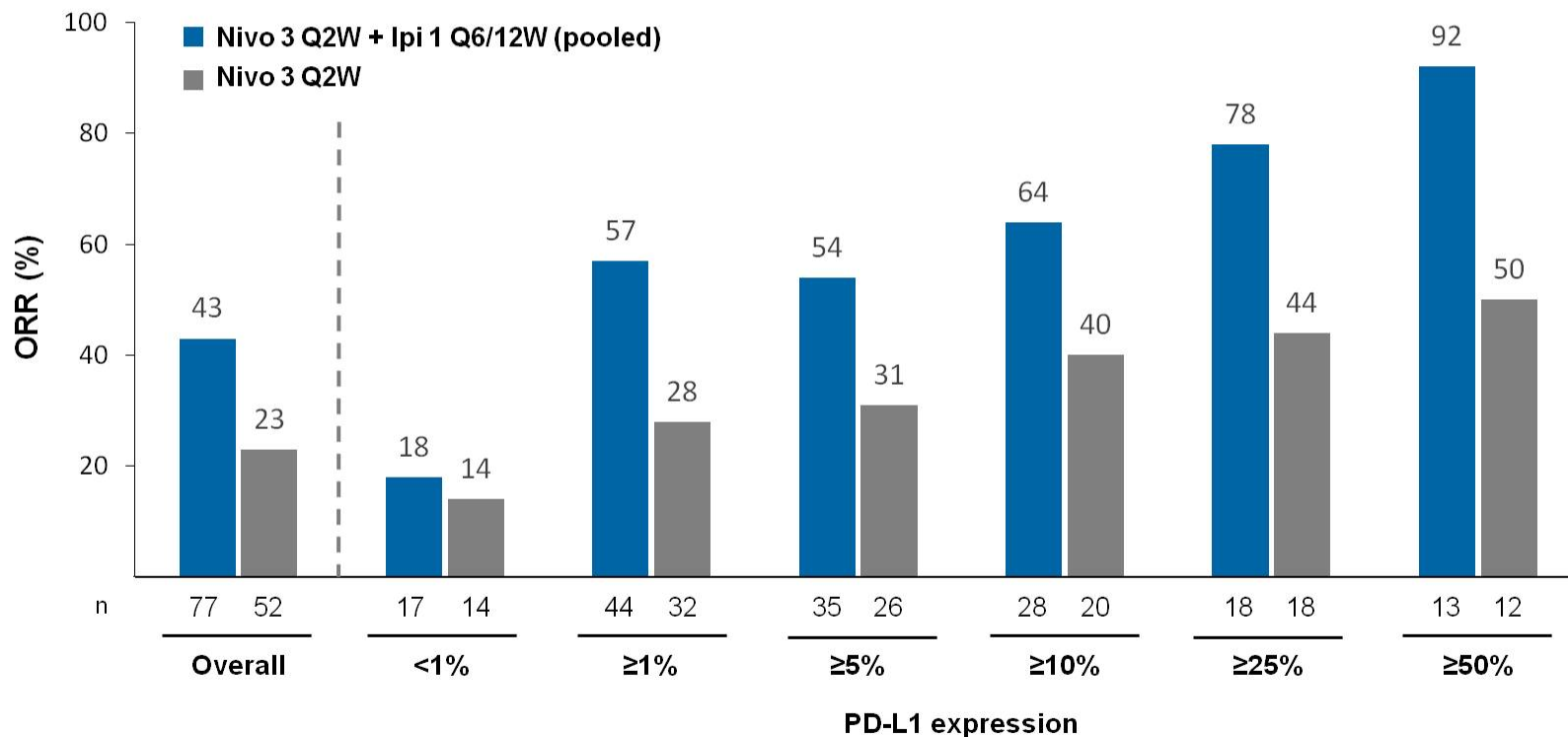
- All treatment-related pulmonary events were pneumonitis
- Grade 1–2 hypersensitivity/infusion reaction occurred in 5% and 6% of patients in the nivo 3 Q2W + ipi 1 Q12W and monotherapy groups, respectively

Nivolumab Plus Ipilimumab in First-line NSCLC: Summary of Efficacy

	Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q12W (n = 38)	Nivo 3 Q2W + Ipi 1 Q6W (n = 39)	Nivo 3 Q2W (n = 52)
Confirmed ORR, % (95% CI)	47 (31, 64)	39 (23, 55)	23 (13, 37)
Median duration of response, mo (95% CI)	NR (11.3, NR)	NR (8.4, NR)	NR (5.7, NR)
Median length of follow-up, mo (range)	12.9 (0.9–18.0)	11.8 (1.1–18.2)	14.3 (0.2–30.1)
Best overall response, %			
Complete response	0	0	8
Partial response	47	39	15
Stable disease	32	18	27
Progressive disease	13	28	38
Unable to determine	8	15	12
Median PFS, mo (95% CI)	8.1 (5.6, 13.6)	3.9 (2.6, 13.2)	3.6 (2.3, 6.6)
1-year OS rate, % (95% CI)	NC	69 (52, 81)	73 (59, 83)

- TRO x2 a las conseguidas en monoterapia con anti-PD1/PD-L1 y superiores a dobletes de platino en 1ª línea (platino-pem 30% y carbo-taxol-bev 35%)
- Menor respuesta y mPFS en cohorte de Ipilimumab c/6s: ¿menor % de ex/fumadores?

Nivolumab Plus Ipilimumab in First-line NSCLC: Efficacy Across All Tumor PD-L1 Expression Levels



Combination data based on a February 2016 database lock; monotherapy data based on a March 2015 database lock

Datos de tratamiento en 1ª línea

Combinación anti-PD-L1 + anti-CTLA4 (Fase I)

- Actividad en combinación (TRO 39-47%) que duplica la obtenida con anti-PD1/PD-L1 en monoterapia.
- Perfil de seguridad manejable y toxicidad que conlleva interrupción del tratamiento 11-13% (similar a anti-PD1/PD-L1 en monoterapia). No muertes tóxicas.
- La eficacia parece incrementarse con la expresión de PD-L1 (TRO 92% si > 50%).
- Validación en ensayos clínicos fase III:

Combinación 1ª línea	Ensayo Fase III	Ramas
Durvalumab + Tremelimumab	MYSTIC	Durvalumab Durvalumab + Tremelimumab Quimioterapia
	NEPTUNE	Durvalumab + Tremelimumab Quimioterapia
Nivolumab + Ipilimumab	CheckMate 227	Nivolumab 3 + Ipilimumab 1 c/6s Nivolumab Quimioterapia

Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

- **Novedades ASCO 2016:**
 - Datos en 1ª línea de tratamiento

Escenario	Formato/Abstract	Estudio	Fase	Fármaco
Anti-PD-L1 monoterapia	Poster (#9029)	NCT1693562	I-II	Durvalumab
	Poster (#9036)	JAVELIN	Ib	Avelumab
Combinación anti-CTLA4 + anti-PD1	Comunicación oral (#3001)	CheckMate 012	I	Nivolumab + Ipilimumab
Combinación QT + anti-PD1	Poster discutido (#9016)	KeyNote 021: Cohortes A-C	I	Pembrolizumab + QT

Pembrolizumab Plus Chemotherapy as Front-Line Therapy for Advanced NSCLC: KEYNOTE-021 Cohorts A-C

Cohorte	N	Histología	Esquema QT	Mantenimiento
A	25	Cualquiera	Carboplatino-Paclitaxel	Pembrolizumab
B	25	No escamosa	Carboplatino-Paclitaxel-Bevacizumab	Pembrolizumab + Bevacizumab
C	24	No escamosa	Carboplatino-Pemetrexed	Pembrolizumab + Pemetrexed

Pembrolizumab 2 ó 10 mg/kg c/3s concomitante x 4 ciclos y mantenimiento con Pembrolizumab hasta 2 años

Toxicidad grado 3-4: A 36% B 46% C 42%
Interrupción del tratamiento por EAs < 10%

Datos de eficacia

ORR

	Cohort A N = 25	Cohort B N = 25	Cohort C N = 24
Total population	52	48	71
CR (%)	0	0	4
PR (%)	52	48	67
By PD-L1 TPS status (%)			
TPS $\geq$50%	56	50	75
TPS $\geq$1%	53	50	69
TPS <1%	44	40	75

Datos de tratamiento en 1ª línea

Combinación Quimioterapia + anti-PD-1

- Alta actividad (sobre todo rama de carbo-pemetrexed) independiente de expresión de PD-L1 (PD-L1 + = PD-L1 -).
- Mayor toxicidad pero manejable (<10% de interrupciones).
- Datos inmaduros de SG.
- Necesidad de aclarar mejor combinación con quimioterapia (concomitante vs secuencial).
- Validación en ensayo fase III: Platino-pemetrexed +/- pembrolizumab

Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

- **Novedades ASCO 2016:**
 - Datos en 2ª línea de tratamiento

Escenario	Formato/Abstract	Estudio	Fase	Fármaco
Combinación anti-CTLA4 + anti-PD1	Poster (#9027)	KeyNote 021 Cohortes D y H	I-II	Pembrolizumab + Ipilimumab
	Poster discutido (#9016)	CheckMate 032 MICROCÍTICO	I	Nivolumab + Ipilimumab

Phase I/II study of pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) as second-line therapy for NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts D and H.

- Cohortes D y H (4 ciclos concomitante y Pembro mantenimiento):
 - Ipilimumab 3 mg/kg + Pembrolizumab 10 mg/kg (n = 6)
 - Ipilimumab 1 mg/kg + Pembrolizumab 2 mg/kg (n =45)
- Toxicidad grado 3-4: 24%. 1 muerte tóxica (Pancreatitis)
- Tasa de interrupción por toxicidad: 9%
- Mediana de seguimiento 7 meses.

Total	ORR (confirmed)			Survival, median (95% CI), mo	
	N	n (%)	95% CI	PFS	OS
PD-L1	45	11 (24)	13-40	6 (1-17)	17 (6-17)
TPS ≥50%	6	1 (17)	0.4-64	1 (0.2-6)	2 (0.3-NR)
TPS ≥1%-49%	18	6 (33)	13-59	NR (1-NR)	NR (3-NR)
TPS <1%	21	4 (19)	5-42	6 (1-17)	17 (6-17)

Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

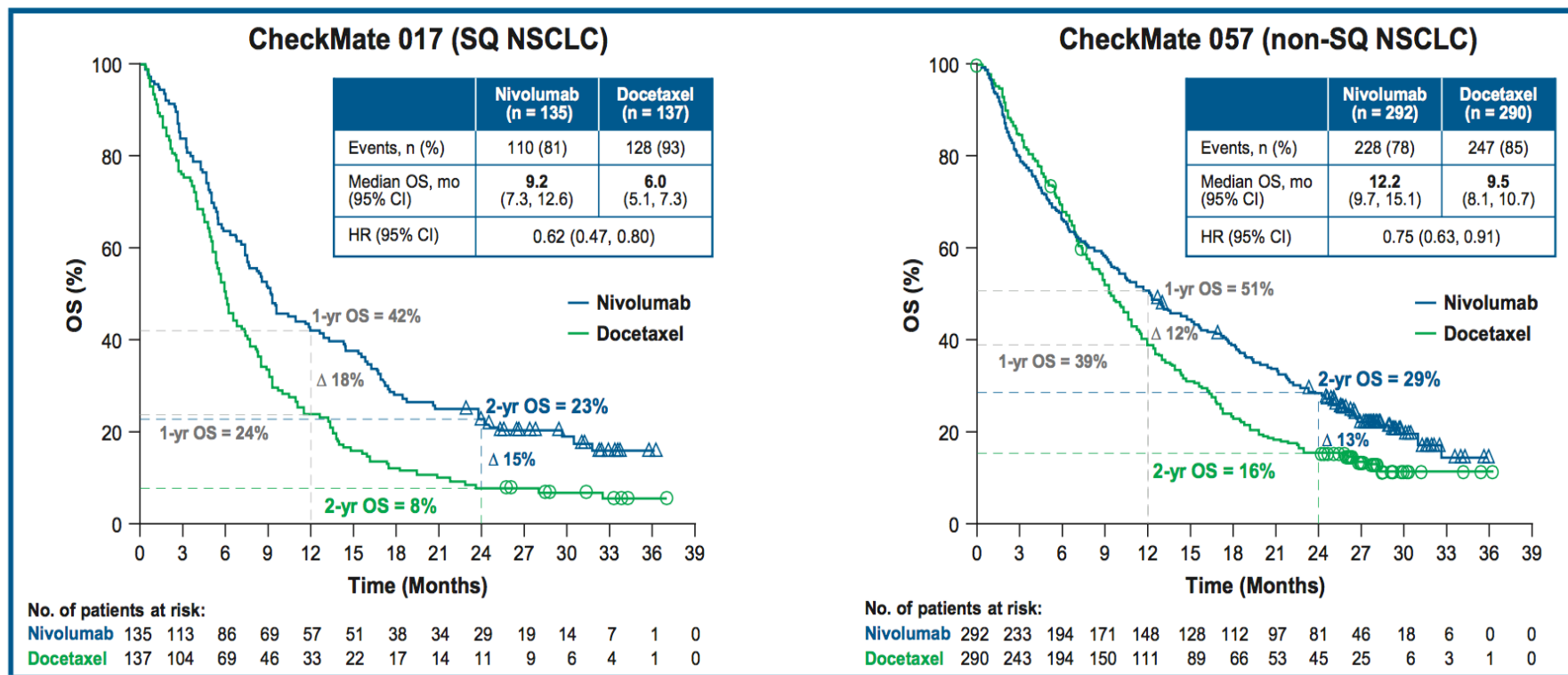
- **Novedades ASCO 2016:**
 - Actualización de ensayos ya comunicados

Escenario	Formato/Abstract	Estudio	Fase	Fármaco
Anti-PD1 en monoterapia (2ª línea)	Poster (#9025)	CheckMate 017 y 057	III	Nivolumab vs Docetaxel (Escamoso/No escamoso)
	Poster (#9026)	KeyNote 001	Ib	Pembrolizumab (naive y pretratados)
	Poster (#9028)	POPLAR	II	Atezolizumab vs Docetaxel

Nivolumab vs Docetaxel in Patients With Advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Year Update and Exploratory Cytokine Profile Analyses

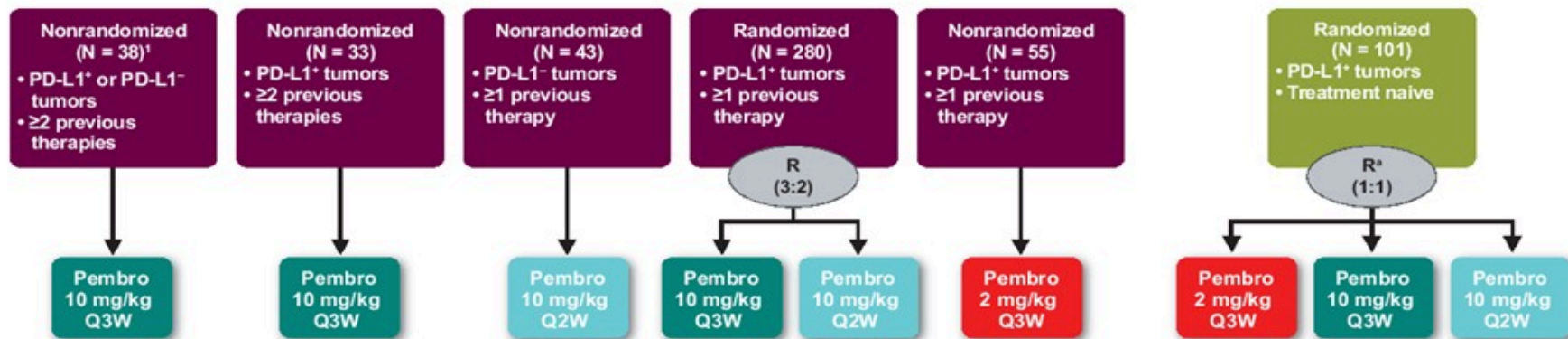
Hossein Borghaei,¹ Julie Brahmer,² Leora Horn,³ Neal Ready,⁴ Martin Steins,⁵ Enriqueta Felip,⁶ Luis Paz-Ares,⁷ Oscar Arrieta,⁸ Fabrice Barlesi,⁹ Scott Antonia,¹⁰ Jérôme Fayette,¹¹ Nayer Rizvi,¹² Lucio Crinò,¹³ Martin Reck,¹⁴ Wilfried Ernst Erich Eberhardt,¹⁵ Matthew Hellmann,¹² Kaushal Desai,¹⁶ Ang Li,¹⁶ Diane Healey,¹⁶ David Spigel¹⁷

Figure 4. Kaplan–Meier estimates of OS (2 years minimum follow-up)

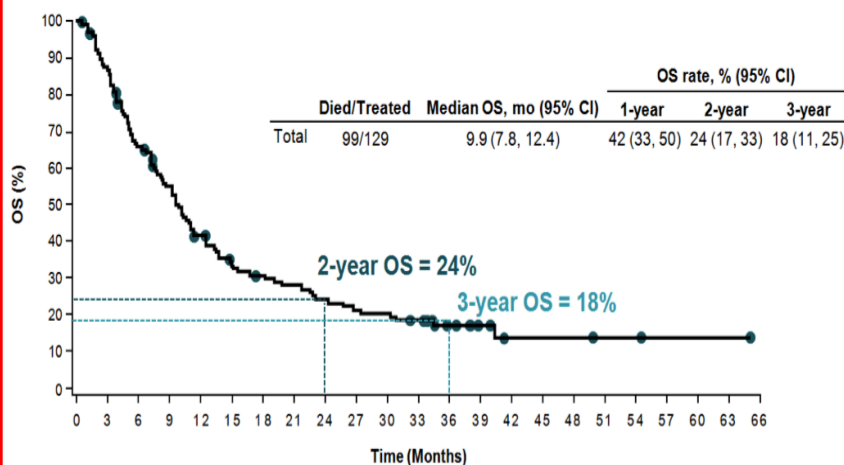


Long-Term Overall Survival For Patients With Advanced NSCLC Enrolled In the KEYNOTE-001 Study of Pembrolizumab

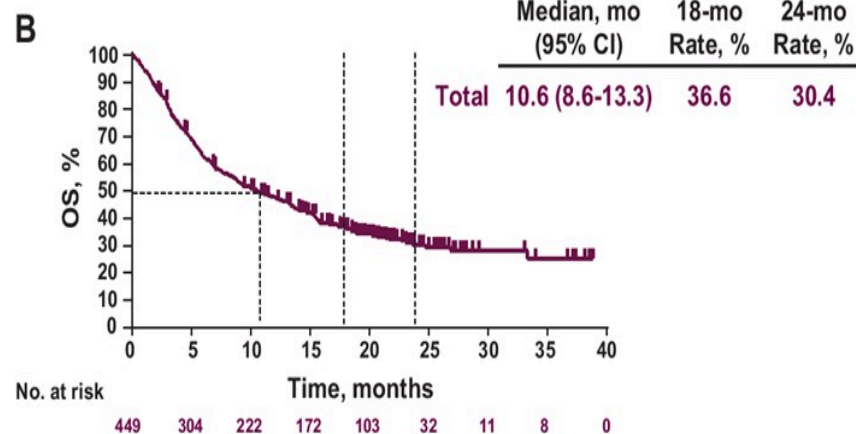
Figure 1. Overview of KEYNOTE-001 NSCLC cohorts.



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

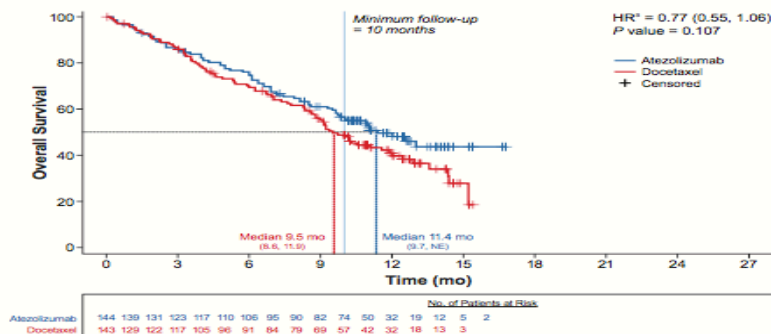


Previously Treated

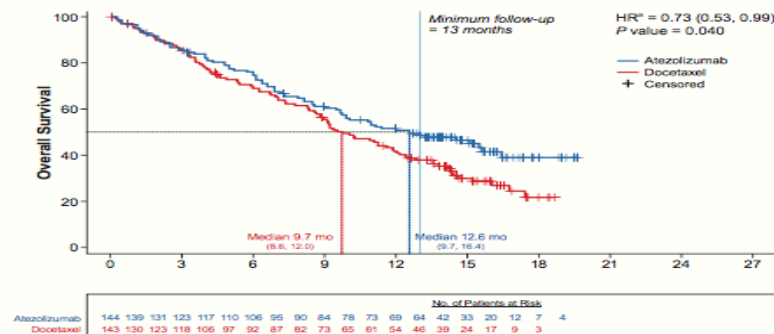


Updated Survival and Biomarker Analyses of a Randomized Phase II Study of Atezolizumab vs Docetaxel in Previously Treated NSCLC (POPLAR)

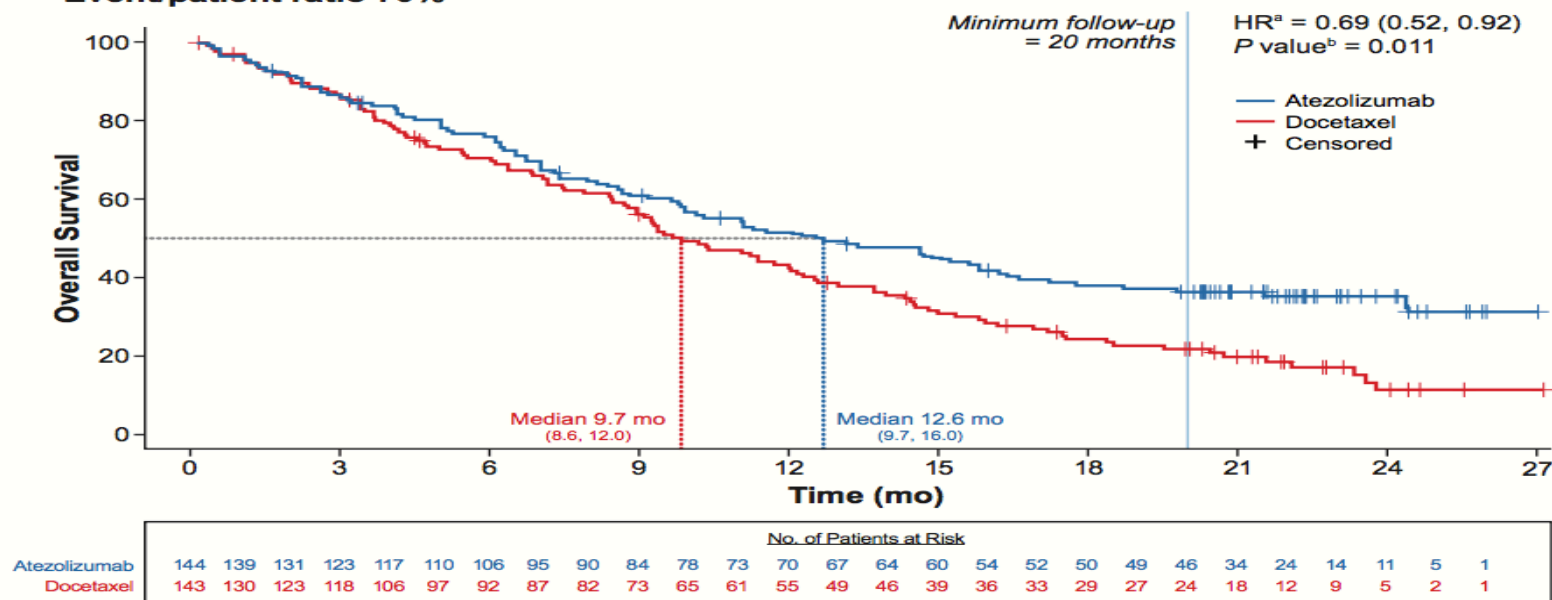
Interim analysis (Jan 30, 2015): ITT
Event/patient ratio 53%



Primary analysis (May 8, 2015): ITT
Event/patient ratio 60%



Updated analysis (Dec 1, 2015): ITT
Event/patient ratio 70%



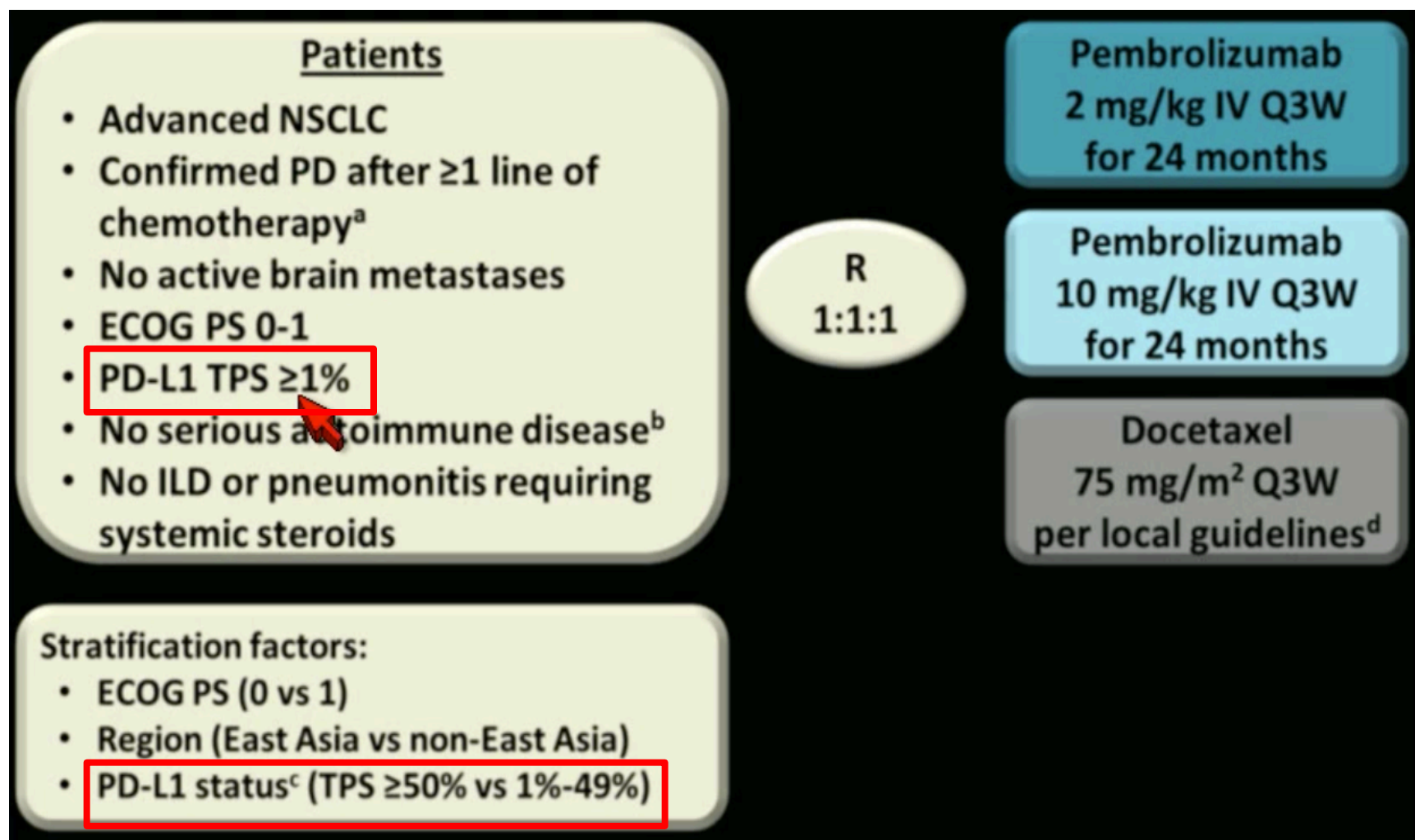
Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

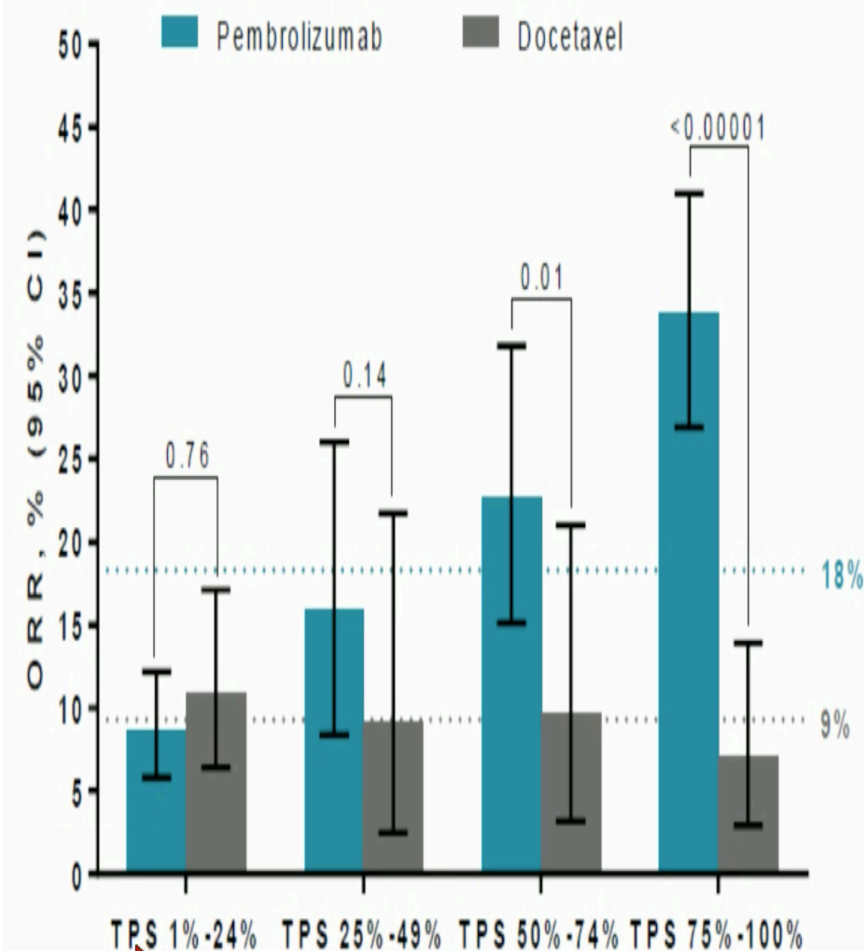
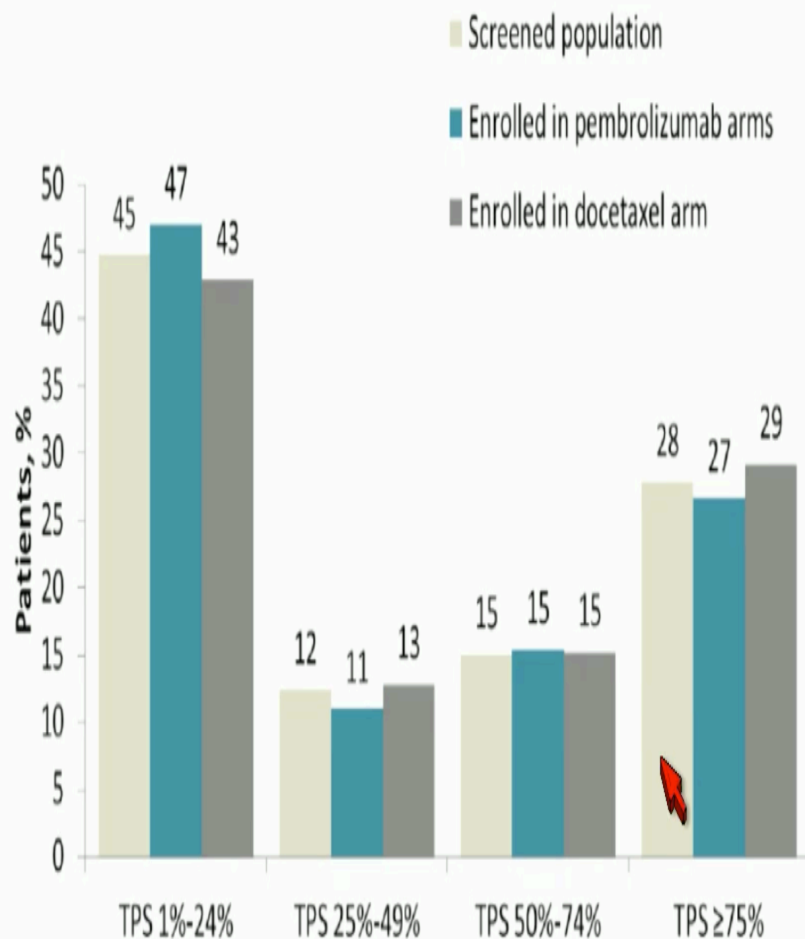
- **Novedades ASCO 2016:**
 - Datos sobre biomarcadores

Escenario	Formato/Abstract	Estudio	Fase	Fármaco
Expresión de PD-L1 como marcador predictivo	Poster discutido (#9015) Poster (#9024)	KeyNote 010	III	Pembrolizumab vs Docetaxel (PD-L1 > 1%)
Carga mutacional total	Poster discutido (#9017)	Serie 64 NSCLC	-	Nivolumab Pembrolizumab Avelumab

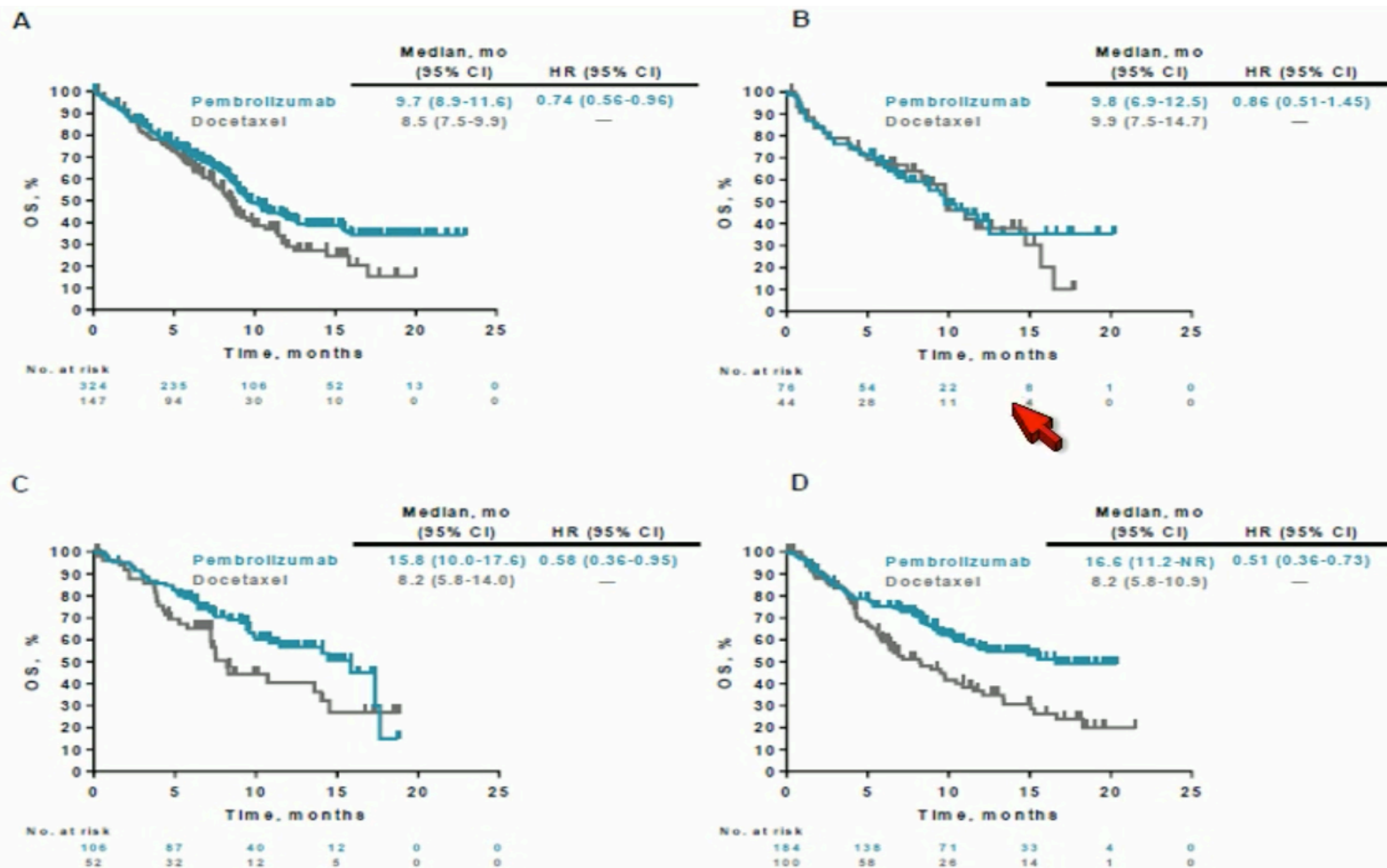
Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC



Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC



Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab vs docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC



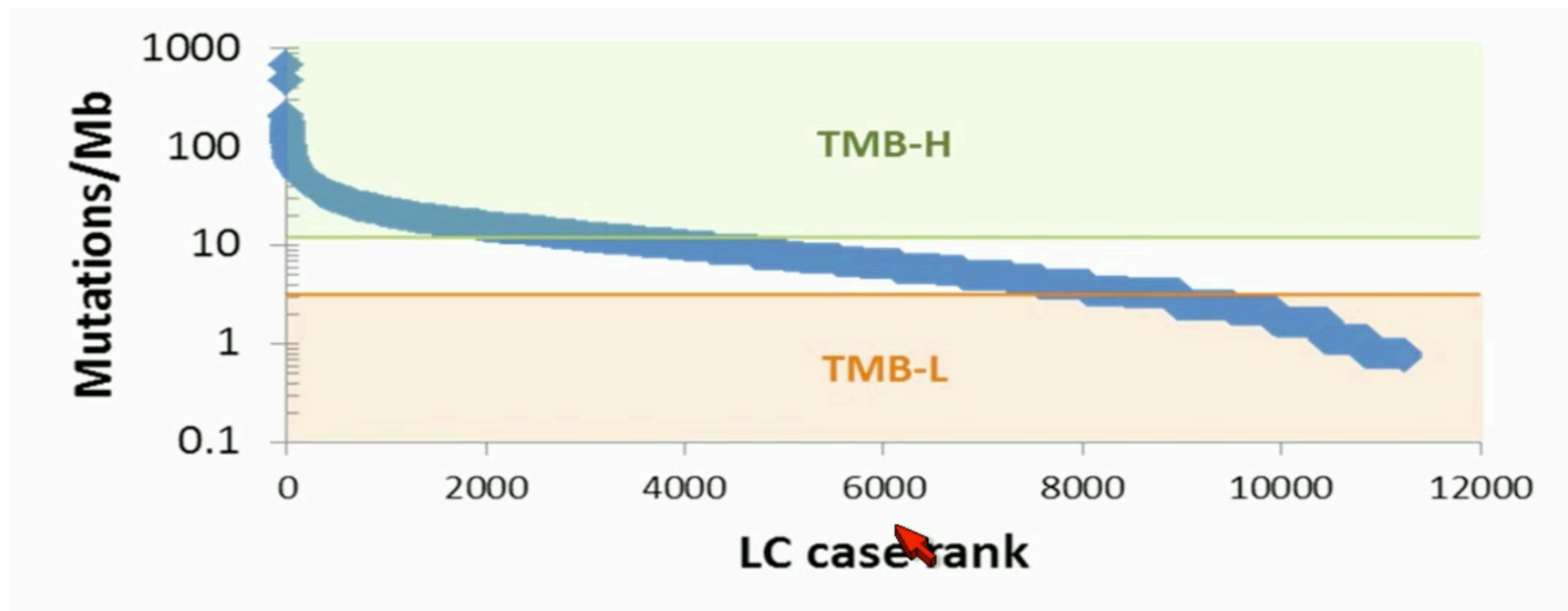
Papel de la expresión de PD-L1 con Pembrolizumab

Ideas clave

- La respuesta se correlaciona con el nivel de expresión de PD-L1.
- Los pacientes con una expresión $> 50\%$ son los que más se benefician (26%; 8 meses mSG respecto a docetaxel).
- Los pacientes PD-L1 + ($>1\%$, 66%) obtienen un beneficio con pembrolizumab similar al obtenido con docetaxel.
- No información sobre respuesta en PD-L1 – (34%).
- Necesidad de validar la utilidad de la expresión de PD-L1 como biomarcador predictivo.

Tumor mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD-1/PD-L1 targeted therapies

- Determinación de carga mutacional tumoral > 11.000 (NGS).
- Dos subgrupos:
 - Carga alta (> 12 mutaciones/Mb)
 - Carga baja (< 3 mutaciones/Mb)
- Relación con respuesta a anti-PD1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab y avalumab) en 64 casos

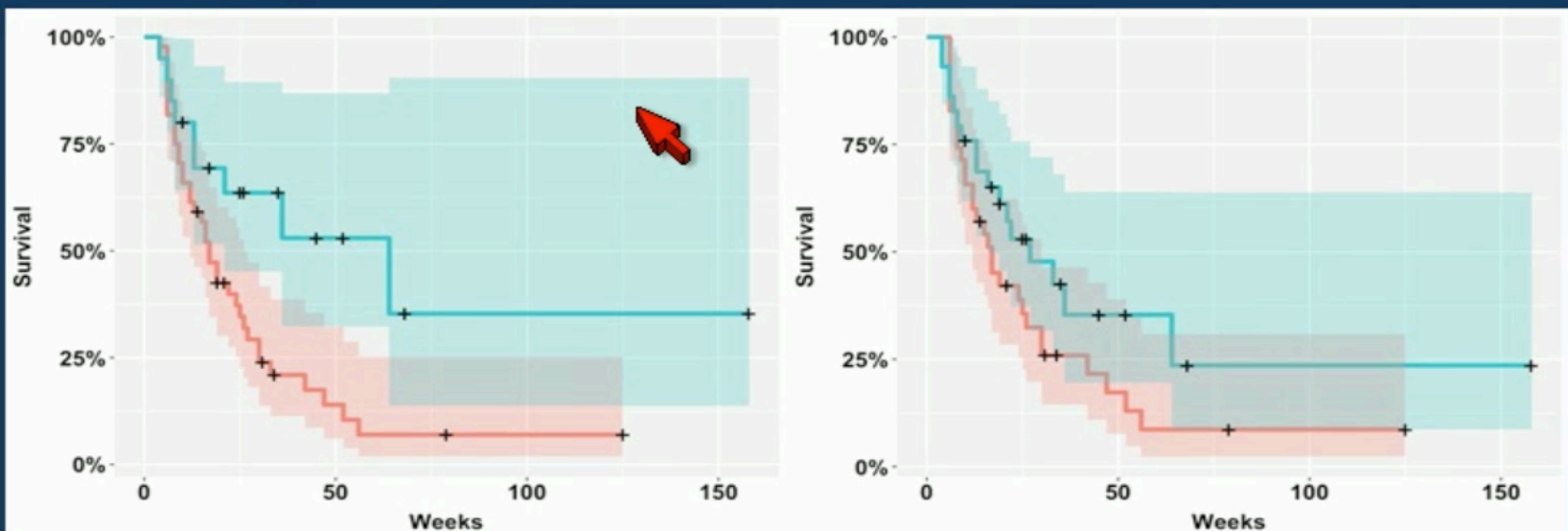


Cáncer de pulmón con “adicción oncogénica” se asocia a baja carga mutacional

Frequency of LC Patients with Selected Variants Between TMB-high vs. TMB-low Cohorts

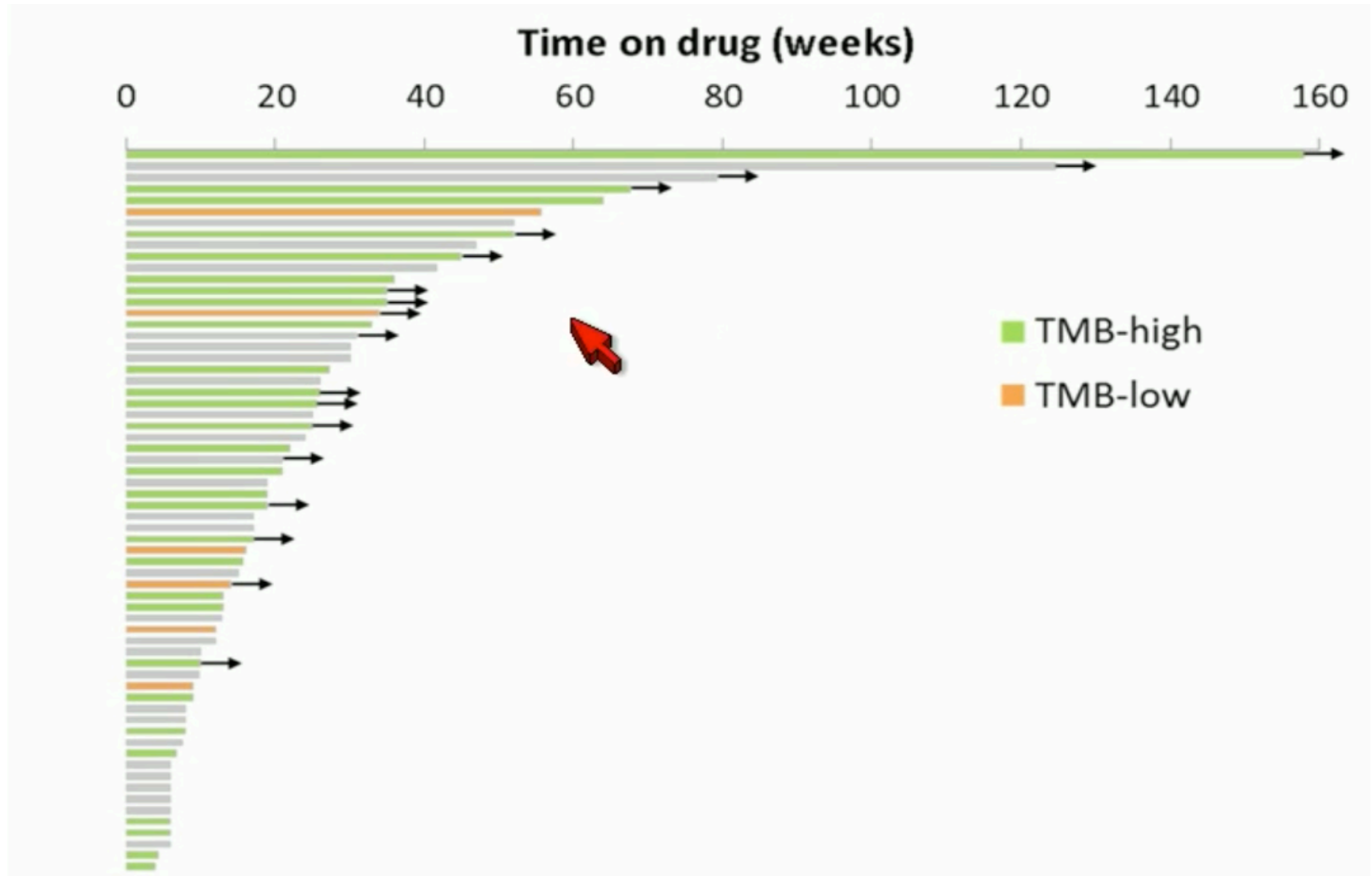
Variant	Mean TMB	TMB-high		TMB-low		P-value
		No. of cases	%	No. of cases	%	
EGFR ex19del 	4.5	36	5	354	46	< 0.0001
EGFR L858R	4.6	22	4	242	49	< 0.0001
EGFR T790M	4.4	8	3	132	44	< 0.0001
EGFR mutation (other)	4.5	24	5	267	52	< 0.0001
EML4-ALK	2.8	3	1	216	69	< 0.0001
non-EML4-ALK	2.8	2	4	46	84	< 0.0001
ROS1 rearrangement	3.9	5	4	71	59	< 0.0001
MET ex14	6.2	22	8	118	41	< 0.0001
BRAF V600E	6.8	20	10	99	48	< 0.0001
BRAF non-V600E	9.7	104	36	49	17	< 0.0001
KRAS mutation	10.3	934	30	622	20	< 0.0001
BRCA1 alteration	19.2	62	42	29	20	0.0005
BRCA2 alteration	13.8	77	32	49	20	0.0126
POLE mutation	25.1	8	62	2	15	0.0578
PD-L1 amplification	15.6	44	52	3	4	< 0.0001

Duración del tratamiento anti-PD1/PD-L1 y carga mutacional



Time on drug vs. TMB					
TMB cutoff	Median time on drug	Number of patients	Log-rank P-value	Hazard Ratio	95% CI
TMB $\geq$ 15	64 weeks	20	0.010	0.396	[0.190 0.825]
TMB < 15	17 weeks	44			
TMB $\geq$ 12.1	27 weeks	29	0.117	0.619	[0.339 1.127]
TMB < 12.1	17 weeks	35			
TMB $\geq$ 10	22 weeks	33	0.373	0.767	[0.429 1.372]
TMB < 10	17 weeks	31			

Duración de la respuesta



Carga mutacional como biomarcador predictivo.

Ideas clave

- Existe una correlación entre el tiempo de tratamiento con anti-PD1/PD-L1 y la carga mutacional.
- Algunos pacientes con carga mutacional baja responden mientras que otros con carga alta no lo hacen.
- Limitaciones:
 - Tratamientos heterogéneos.
 - No datos sobre la expresión de PD-L1 y la selección del tratamiento en base a ello.
- ¿Combinación con otros biomarcadores predictivos?.

Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

- **Novedades ASCO 2016:**
 - Datos sobre evaluación de respuesta.

Escenario	Formato/Abstract	Estudio	Fase	Fármaco
Tratamiento anti-PD1 más allá de la PE por RECIST	Comunicación oral (#3000)	Serie retrospectiva 3 ensayos N = 535	-	Ac anti-PD1
	Poster (#9032)	POPLAR 2ª/3ª línea	II	Atezolizumab vs Docetaxel

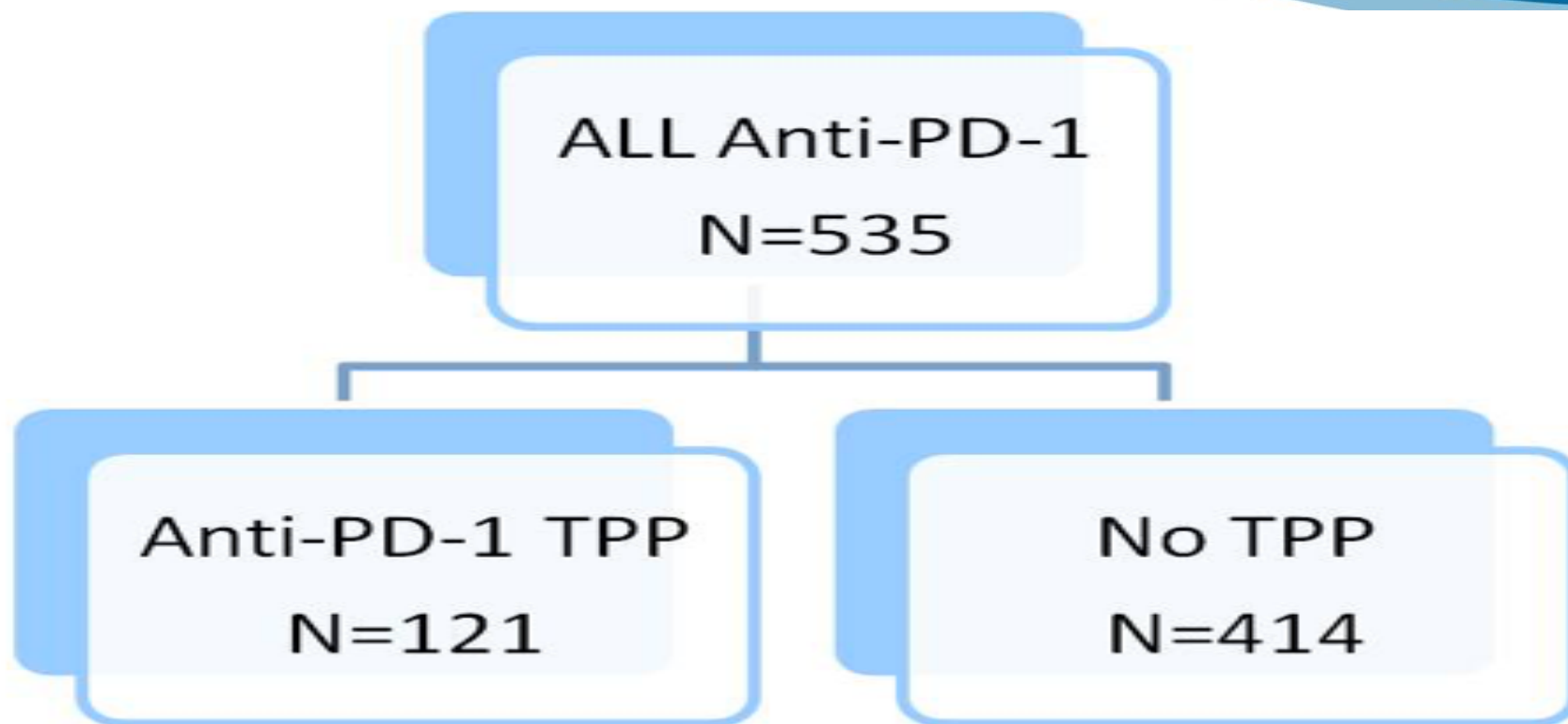
Evaluación de respuesta con inmunomoduladores: Limitaciones de los Criterios RECIST

- Pueden infraestimar el beneficio en supervivencia del tratamiento inmunomodulador:
 - Basados en los criterios de respuesta convencionales de QT.
 - Pseudoprogresión: Respuesta objetiva y estabilización prolongada tras un incremento en la carga tumoral o aparición de nuevas lesiones (Hodi et al. JCO 2016).
 - Casos descritos de respuestas significativas tras una PE previa por RECIST (se permitió en ensayos proseguir terapia a criterio del investigador).

Methods

- Análisis retrospectivo de 3 ensayos aleatorizados (N = 535) con anti-PD1 en monoterapia tras progresión a 1ª línea con QT basada en platino.
- Se permitió por protocolo proseguir con anti-PD1 a la PE RECIST a criterio del investigador si:
 - No existía una rápida progresión de la enfermedad.
 - Existía un beneficio clínico a criterio del investigador.
 - ECOG-PS estable y tratamiento bien tolerado.
 - Obtención de consentimiento informado.

Methods

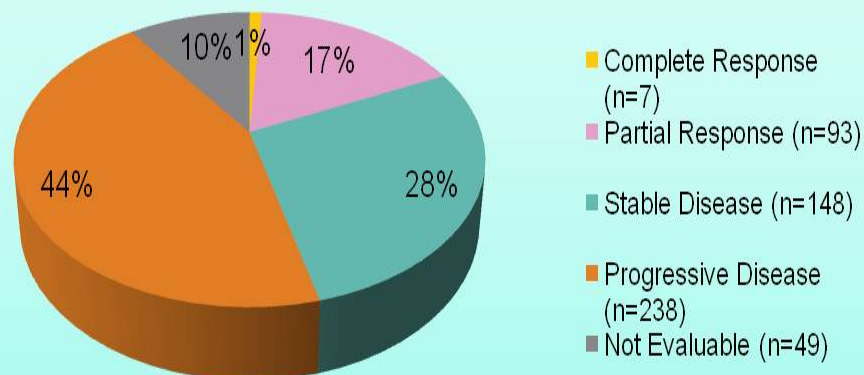


- Mejor respuesta global por RECIST previa a la PE (BoR).
- Tipo de progresión RECIST.
- % de pacientes tratados a la PE con anti-PD1 que obtuvieron RP (reducción de > 30%)

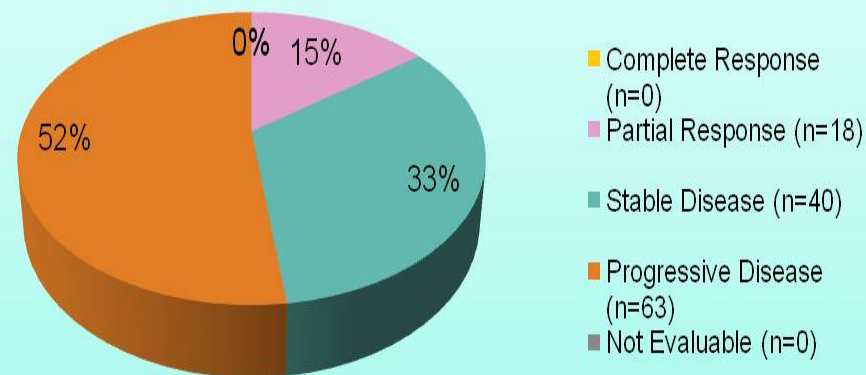
RECIST BoR prior to TPP

De los 121 pacientes que recibieron tratamiento con anti-PD1 más allá de la progresión, la mayoría presentaron una PE como mejor respuesta global

Best overall RECIST responses prior to 1st progression ALL (n=535)

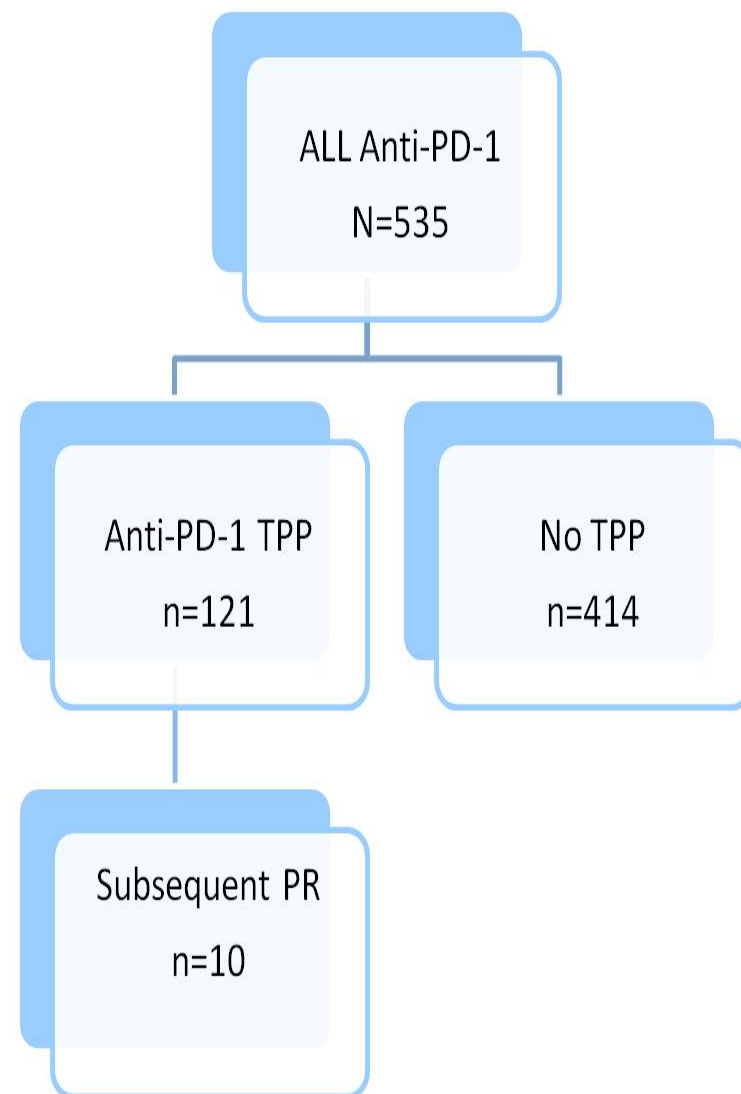


Best overall RECIST responses prior to 1st progression TPP (n=121)



Results

- 10 pacientes (8,3%) que recibieron anti-PD1 más allá de la progresión experimentaron una respuesta parcial según criterios RECIST (reducción SLD > 30%).
- La BoRs previas en estos pacientes fueron: 4 RP, 2 EE y 4 PE.
- Mediana de duración de respuesta no alcanzada (IC 95%: 1,3 m-NR)

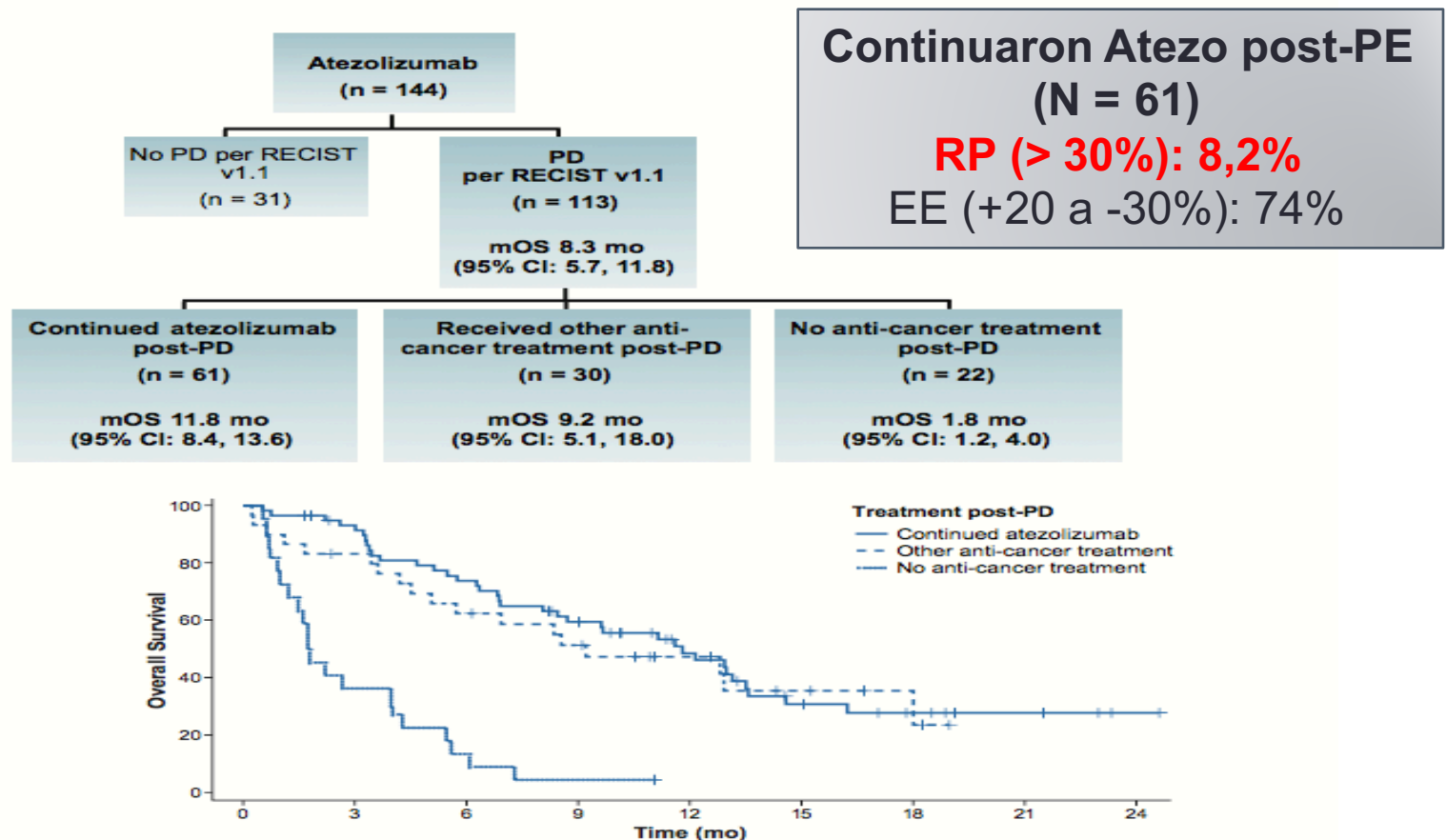


Conclusiones: ¿Cambia nuestra práctica clínica?

- Análisis exploratorio retrospectivo: Mantener el tratamiento con anti-PD1 más allá de la PE por RECIST supondría un beneficio en RP en un pequeño subgrupo de pacientes (8%; 2% con la población global que recibe anti-PD1).
- Respuestas parciales posteriores: ¿Debidas al mantenimiento de anti-PD1 o a su efecto tardío?
- Riesgos de continuar el tratamiento anti-PD1 (irAR).
- Necesidad de marcadores que identifiquen pacientes que se benefician de esta estrategia.
- Sesgos de selección.
- Necesidad de validación prospectiva de esta estrategia.

Non-classical response measured by immune-modified RECIST and post-progression treatment effects of atezolizumab in 2L/3L NSCLC: results from the randomized phase II study POPLAR.

(B) Overall Survival Post-PD in Atezolizumab Arm Patients by Follow-Up Treatment Received



Índice

Inmunomoduladores en enfermedad avanzada

- **Novedades ASCO 2016:**

- Datos en 1ª línea de tratamiento.
- Datos en 2ª línea de tratamiento y sucesivas.
- Actualización de ensayos ya comunicados.
- Datos sobre biomarcadores.
- Datos de evaluación de respuesta.
- **Situaciones especiales: Metástasis cerebrales.**

Nivolumab in Patients With Advanced NSCLC and Central Nervous System Metastases

Jonathan W. Goldman,¹ Lucio Crino,² Everett E. Vokes,³ Esther Holgado,⁴ Karen Reckamp,⁵ Adam Pluzanski,⁶ David Spigel,⁷ Martin Kohlihaeufi,⁸ Marina Garassino,⁹ Laura QM Chow,¹⁰ Scott Gettinger,¹¹ David E. Gerber,¹² Libor Havel,¹³ Suresh S. Ramalingam,¹⁴ Grace K. Dy,¹⁵ Xuemei Li,¹⁶ Ang Li,¹⁶ Anne Blackwood-Chirchir,¹⁷ Diane Healey,¹⁶ Julie Brahmer¹⁸

Figure 1. Pooled analysis of nivolumab in patients with pretreated CNS metastases^a

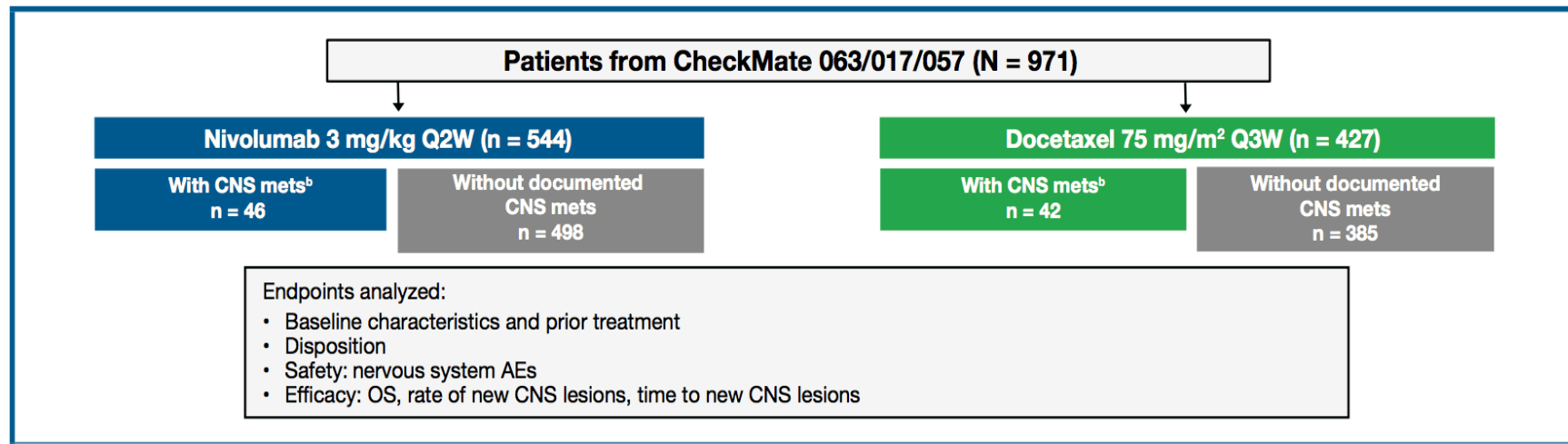
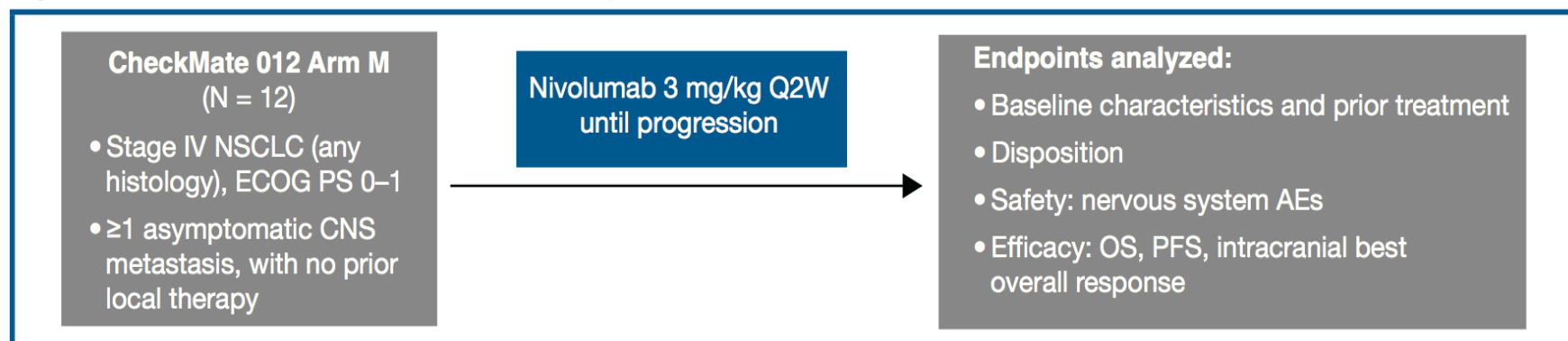


Figure 2. CheckMate 012 Arm M:^a nivolumab in patients with untreated CNS metastases



Nivolumab in Patients With Advanced NSCLC and Central Nervous System Metastases

Jonathan W. Goldman,¹ Lucio Crino,² Everett E. Vokes,³ Esther Holgado,⁴ Karen Reckamp,⁵ Adam Pluzanski,⁶ David Spigel,⁷ Martin Kohlihaeufi,⁸ Marina Garassino,⁹ Laura QM Chow,¹⁰ Scott Gettinger,¹¹ David E. Gerber,¹² Libor Havel,¹³ Suresh S. Ramalingam,¹⁴ Grace K. Dy,¹⁵ Xuemei Li,¹⁶ Ang Li,¹⁶ Anne Blackwood-Chirchir,¹⁷ Diane Healey,¹⁶ Julie Brahmer¹⁸

Figure 3. OS in patients with pretreated CNS metastases

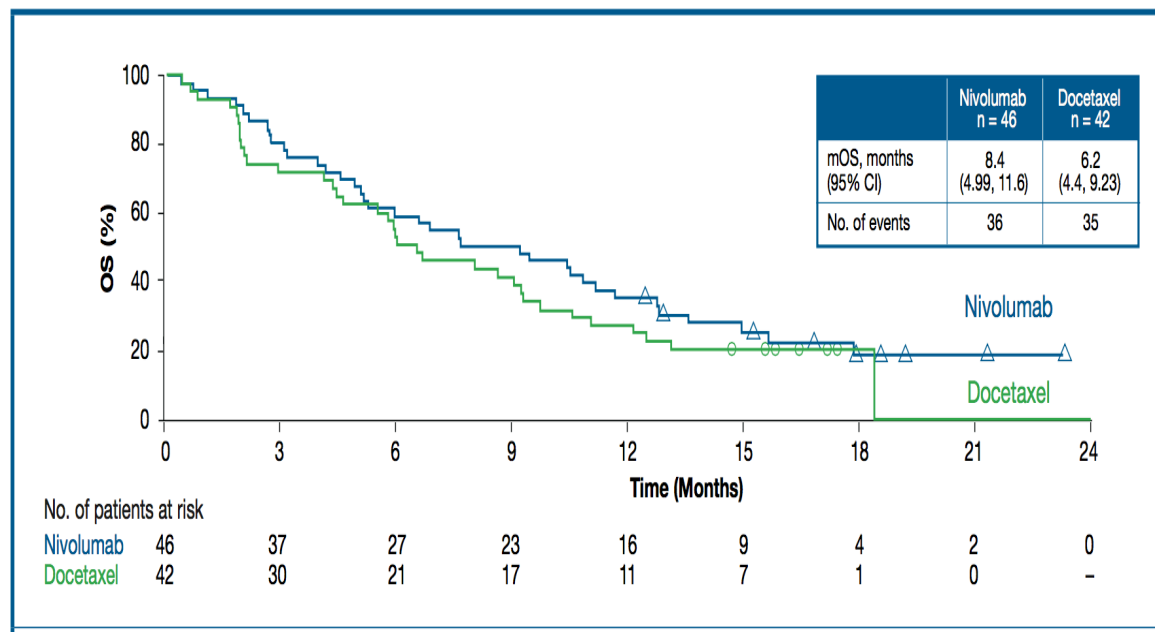


Table 7. CheckMate 012 Arm M: intracranial best overall response in patients with untreated CNS metastases

	Nivolumab 3 mg/kg Q2W (N = 12)
	Intracranial best overall response
ORR, % (95% CI)	16.7 (2.1, 48.4)
CR, n (%)	1 (8)
PR, n (%)	1 (8)
SD, n (%)	0
PD, n (%)	10 (83)

Inmunoterapia ASCO 2016

Ultraresumen

- Datos prometedores de la combinación de anti-PD1 con anti-CTLA4 ó quimioterapia en 1ª línea con una toxicidad asumible (Fases I).
- Parece intuirse un plateau en SG con anti-PD1/PD-L1 a partir de los 2 años (20-30%).
- La expresión de PD-L1 se correlaciona con el beneficio con pembrolizumab (no datos en PD-L1 < 1%: 34%).
- Mantener el tratamiento anti-PD1/PD-L1 más allá de la PE por RECIST parece beneficiar a un subgrupo muy seleccionado de pacientes (8%).
- Nivolumab parece seguro y activo en pacientes con metástasis cerebrales no sintomáticas.

¡Gracias por vuestra atención!

