

Teràpia personalitzada i immunoteràpia. La tenim disponible a la clínica?

Ricard Mesía

Unitat Funcional de cap i coll ICO-HUB

XXV Congrés de la Societat Catalano-Balear de CMF

27 i 28 de Gener de 2017

TERAPIA PERSONALIZADA: consiste en proporcionar el tratamiento adecuado al paciente adecuado

¿Por qué es posible empezar a hablar de terapia personalizada?

- q El desarrollo de la genómica, la proteómica, la bioinformática y las técnicas moleculares han supuesto un impulso tecnológico determinante en la **investigación** con una importante **repercusión clínica**.
- q La secuenciación completa del genoma humano ha dado lugar a un cambio trascendental en la manera de entender, investigar y abordar el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades.
- q En este contexto tecnológico, los **análisis de expresión** mediante los denominados microarrays (Oncochips), microchips o micromatrices de ADN complementario (ADNc) o de oligonucleótidos constituyen una herramienta estándar para la identificación de la huella genética de diferentes tipos de cáncer.
- q **Test genético:** el estudio de ADN,ARN, cromosomas, proteínas y ciertos metabolitos, con el fin de detectar genotipos relacionados a enfermedades, mutaciones, fenotipos o cariotipos con fines clínicos

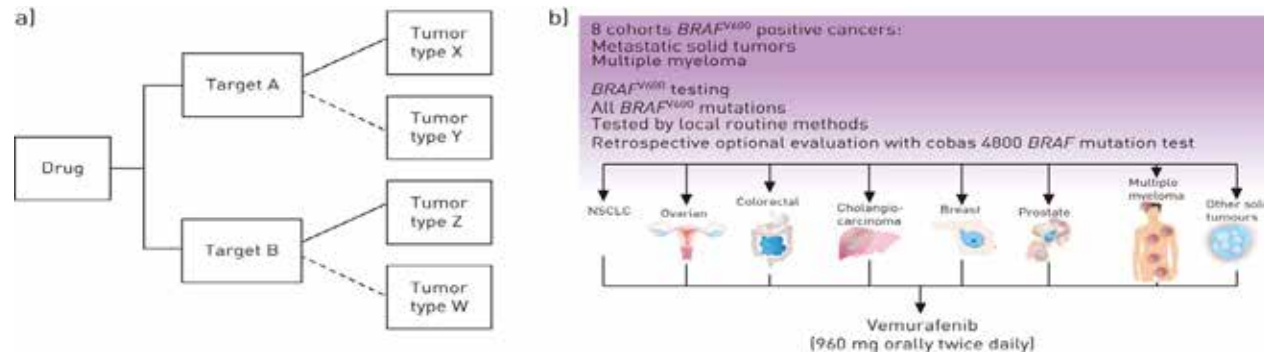
¿Qué permite un genotipado sistemático de los tumores?

Un diagnóstico más preciso

Una estimación del riesgo de fallo o resistencia con las diversas terapias existentes.
(Biomarcadores)

Identificar dianas terapéuticas potenciales

Y por tanto, conducir a estudios experimentales basados en el perfil molecular de los tumores. Básquet trials



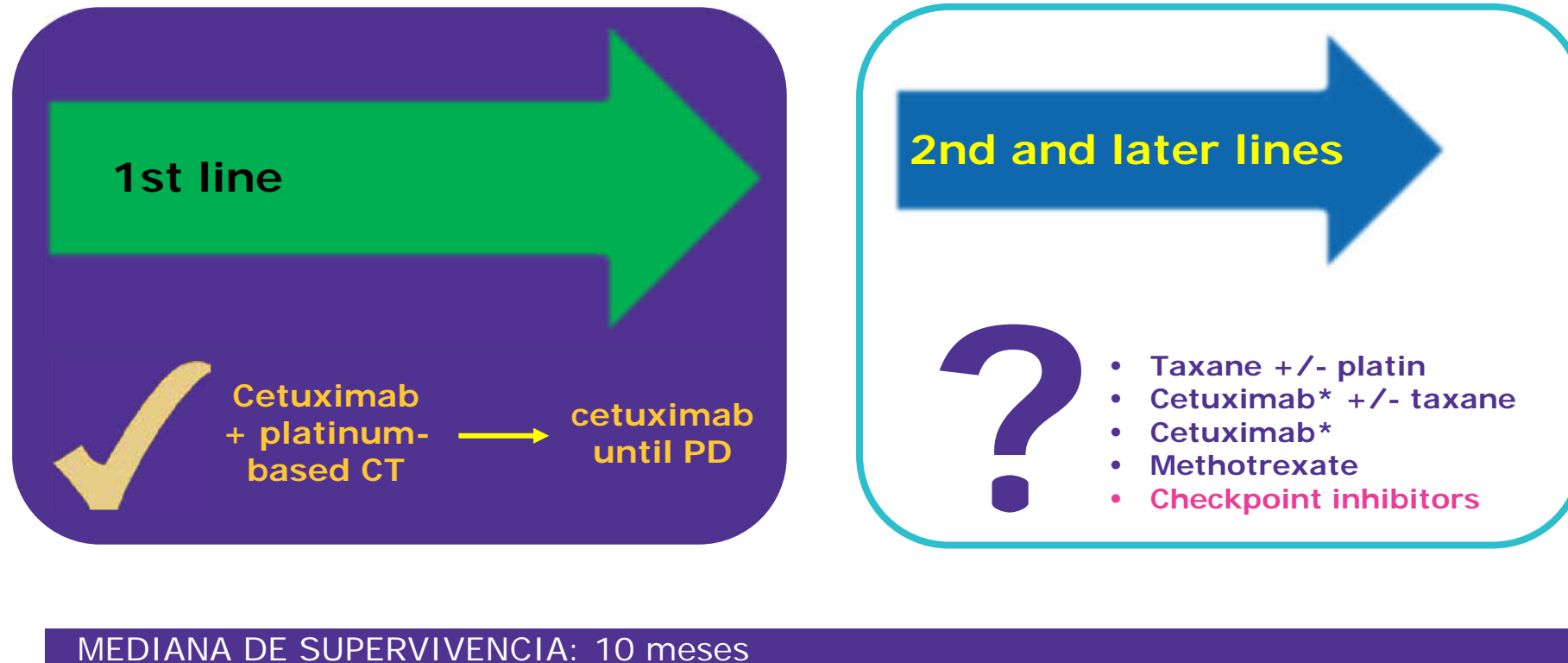
La principal ventaja con respecto a las técnicas de biología molecular como la PCR es que pueden detectarse en un único procesamiento miles de genes

Sin embargo,...

1. Justo estamos empezando a tener evidencia sobre algunos test en relación a su utilidad clínica (Mamaprint – Ca. Mama – Estudio MINDACT) – Aunque aún sólo proporciona resultados a 5 años
2. No existen estudios comparativos entre los diferentes test (Ej. Mamaprint vs Oncotype)
3. El resto de tumores están aún en vías de desarrollo.
4. El coste de uno de estos test en la actualidad estaría en torno a los 2700 euros. Implica un incremento del presupuesto sanitario.

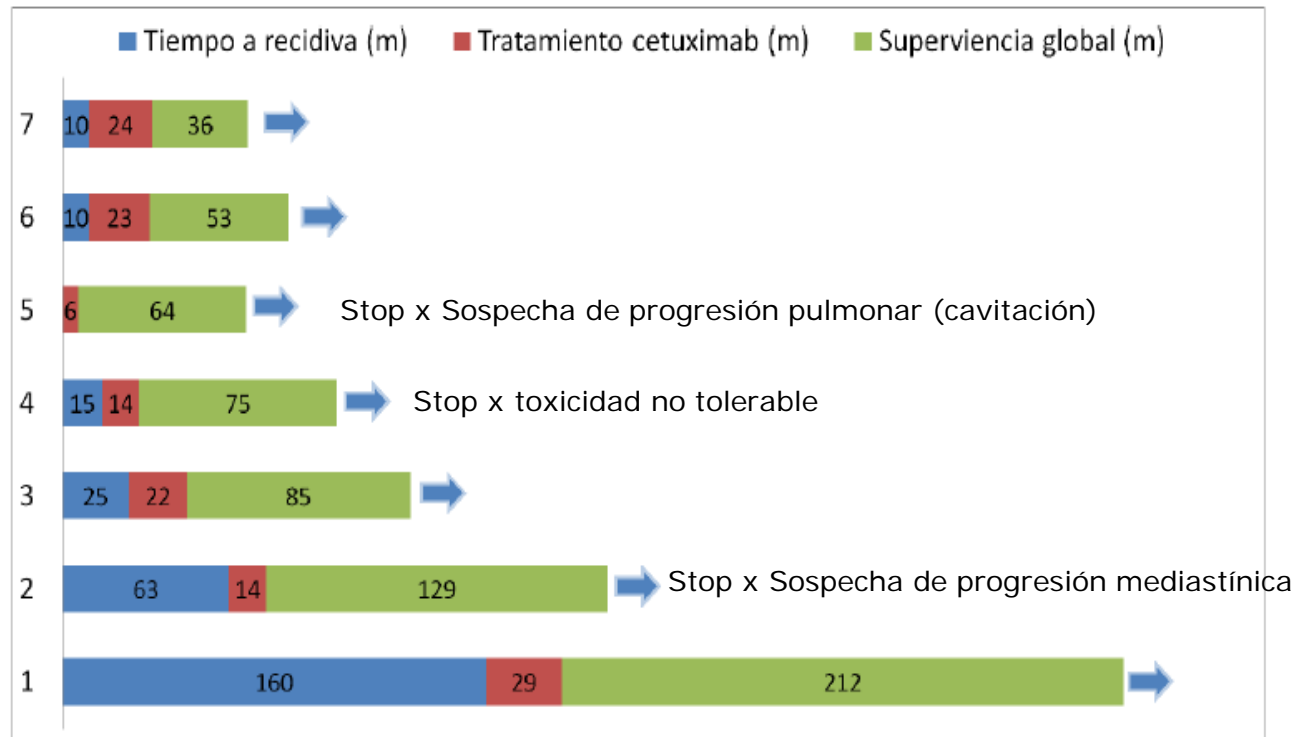
Y Por tanto, ... aún estamos caminando hacia la terapia personalizada

What is 2on line in recurrent and/or metastatic SCCHN?



*Cetuximab monotherapy or in combination with taxane is not approved for the treatment of SCCHN in the EU²

R/M: LARGOS SUPERVIVIENTES EN EL ICO



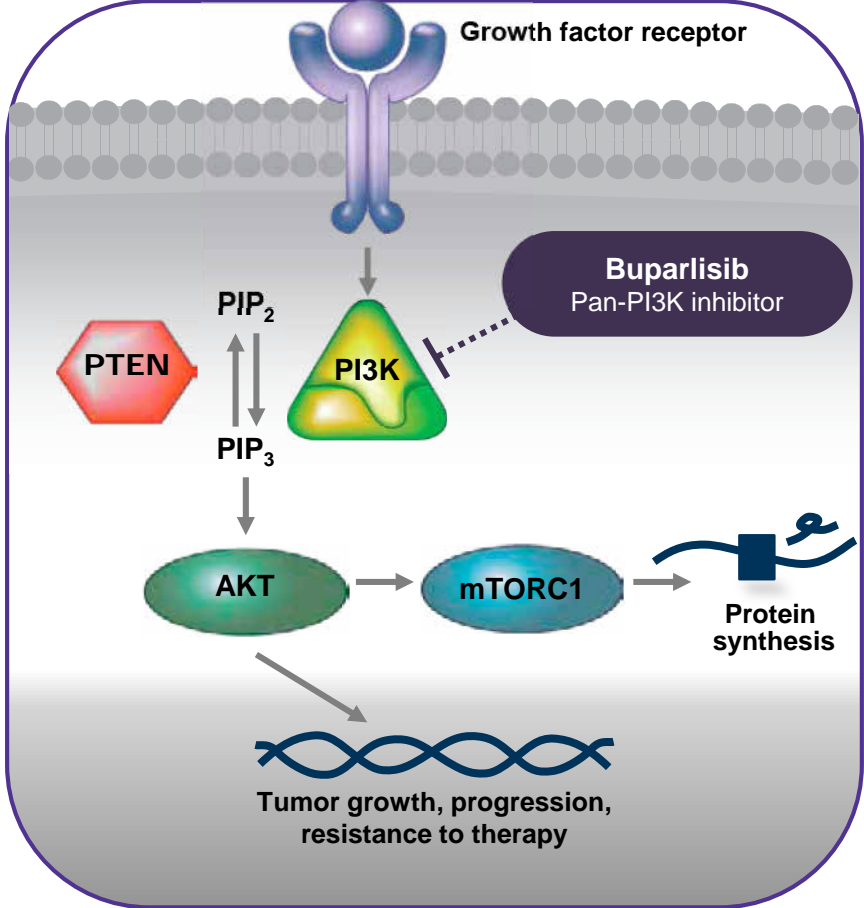
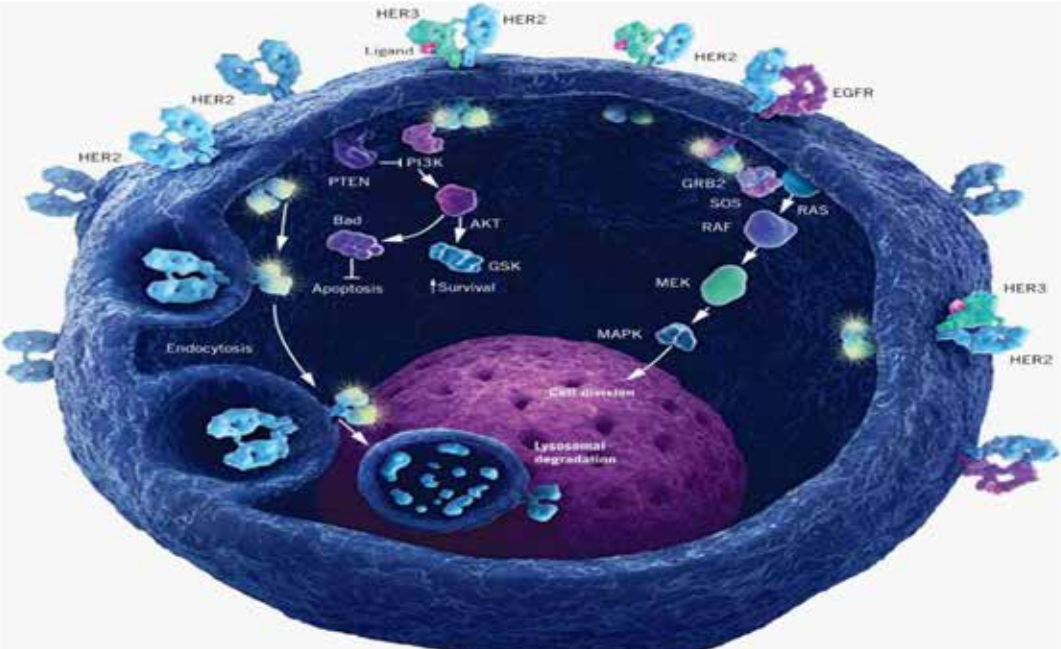
La prevalencia de largos supervivientes es del 2.7%.

Todos recibieron Cetuximab mediana 22m (6-29m).

La mediana de SG es de 74.7m (36-212)

1. pT2N0M0 suelo de boca. IQ-RT adyuvante inicial. Recidiva con adenopatías mediastínicas. ERBITAX con respuesta completa (RC) y mantenimiento de cetuximab (primer paciente, ahora limitamos C mantenimiento a 24 m)
2. pT3N2cM0 supraglotis. IQ y QT-RT adyuvante. Recidiva local y M1 (adenopatías mediastínicas). EXTREME-Cilengitide en EC. RC. Se paro por progresión radiológica que posteriormente desapareció
3. T4N0M0 glotis. RT-C radical con RC al diagnóstico. Recidiva local tratada con ERBITAX con RC. Mantenimiento hasta 22m
4. cT4N0M0 amígdala. Inducción + QTRT al diagnóstico. 1ª recidiva IQ. 2ª recidiva EXTREME. 3ª recidiva ERBITAX con RC + RT-C consolidación, se suspendió cetuximab de mantenimiento por toxicidad.
5. cT3N2cM1 (pulmonar) de paladar blando. EXTREME*6 con Cilengitide en EC. RC
6. pT2N2bM0 de lengua. IQ + RT adyuvante al diagnóstico. Recidiva mediastínica. ERBITAX con RC y mantenimiento hasta 24m.
7. cT3N0M0 glotis. QT inducción + RT radical. 1ª recidiva tratada con IQ. 2ª recidiva. EXTREME (CDBCA)*6. RC. C mantenimiento hasta 24m.

Receptores y dianas candidatas a ser intervenidas- Terapia personalizada.



Key PI3K/mTOR pathway alterations in SCCHN include:

- Reduced PTEN expression ($\approx 50\%$)
- PIK3CA* amplification ($\approx 40\%$) or mutation ($\approx 13\%$)

El CCC es altamente dependiente de los receptores EGFR
 Los heterodímeros (Ej. HER2-IGFR-1; EGFR-HER2,...) son funcionantes y suponen un mec. de escape a la inhibición de EGFR
 La señal de Akt, inhibida en tumores sensibles expuestos a inhibidores EGFR, se vuelve a expresar al hacerse resistentes a los inhibidores.
 Esta señal puede volverse a inhibir añadiendo un inhibidor un inh. AKT o inhibidor de PI3K

BERIL-1: A Phase II, Randomized, Placebo-controlled Study of Buparlisib and Paclitaxel In Platinum-pretreated Advanced SCCHN

Recurrent or metastatic SCCHN
Failure of one prior platinum-based therapy

Randomization (1:1)
*Stratification by prior lines of treatment (1 vs 2) and
study site (North America vs rest of world)*

Buparlisib (100 mg/day)
+ paclitaxel (80 mg/m²/week)

Placebo
+ paclitaxel (80 mg/m²/week)

Primary endpoint

- PFS (local assessment, RECIST v1.1)

Key secondary endpoint

- OS

Secondary endpoints

- ORR, DCR, DoR
- Safety/tolerability
- Pharmacokinetics
- HRQoL

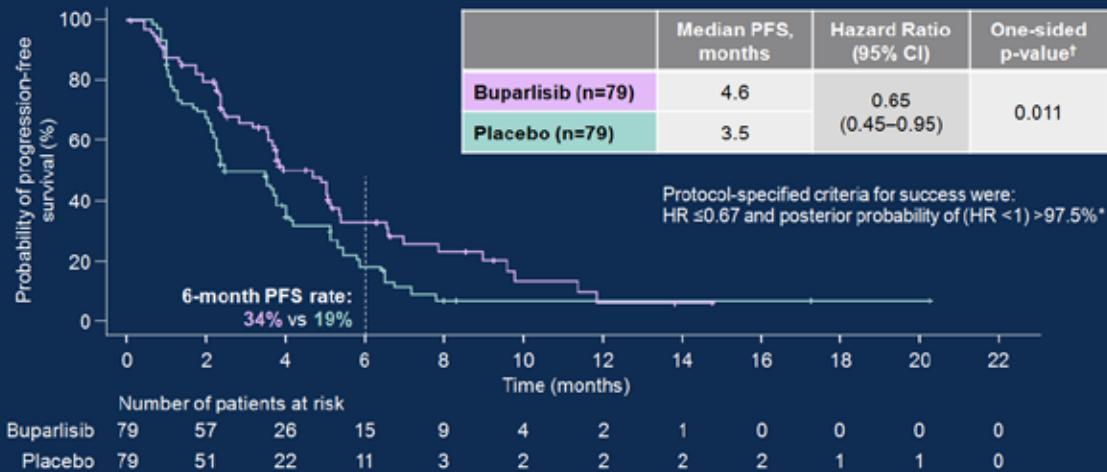
Exploratory biomarker assessments

- PI3K pathway activation status
- HPV status
- Molecular alterations in ctDNA/tumor tissue

ctDNA, circulating tumor DNA; DCR, disease control rate; DoR, duration of response; HPV, human papillomavirus; HRQoL, health-related quality of life; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
BERIL-1 (ClinicalTrials.gov NCT01852292) involved 58 trial sites in 18 countries.

Efficacy results

BERIL-1 Primary Endpoint: Progression-free Survival



CI, confidence interval.
*The 97.5% Bayesian posterior probability criterion is equivalent to the 95% CI being <1; †Nominal p-value, not adjusted for multiple testing.

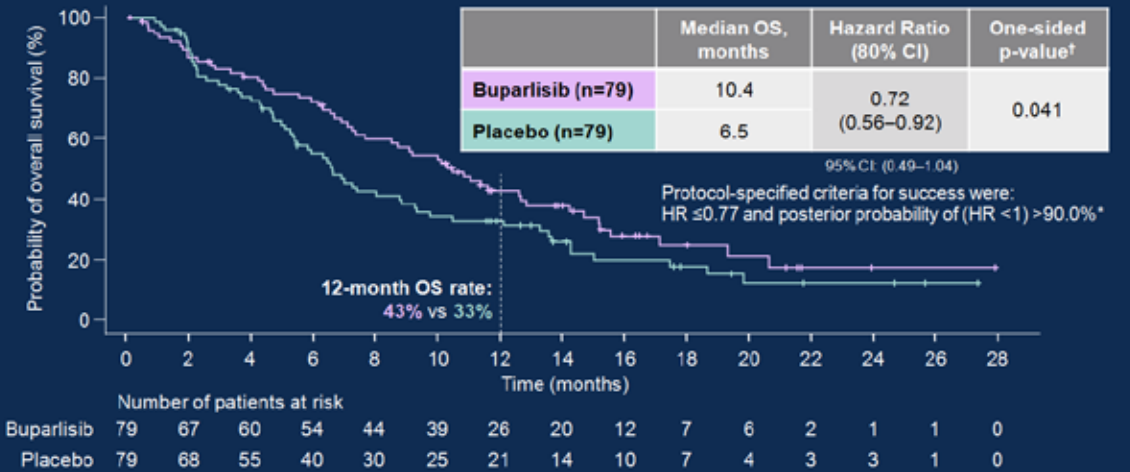
PRESENTED AT **ASCO ANNUAL MEETING '16**

Soulières D et al. ASCO 2016:Abstract 6008

June 5, 2016

11

BERIL-1 Key Secondary Endpoint: Overall Survival



*The 90.0% Bayesian posterior probability criterion is equivalent to the 80% CI being <1; †Nominal p-value, not adjusted for multiple testing.

PRESENTED AT **ASCO ANNUAL MEETING '16**

Soulières D et al. ASCO 2016:Abstract 6008

June 5, 2016

12

MEDIANA DE SUPERVIVENCIA: 20 meses

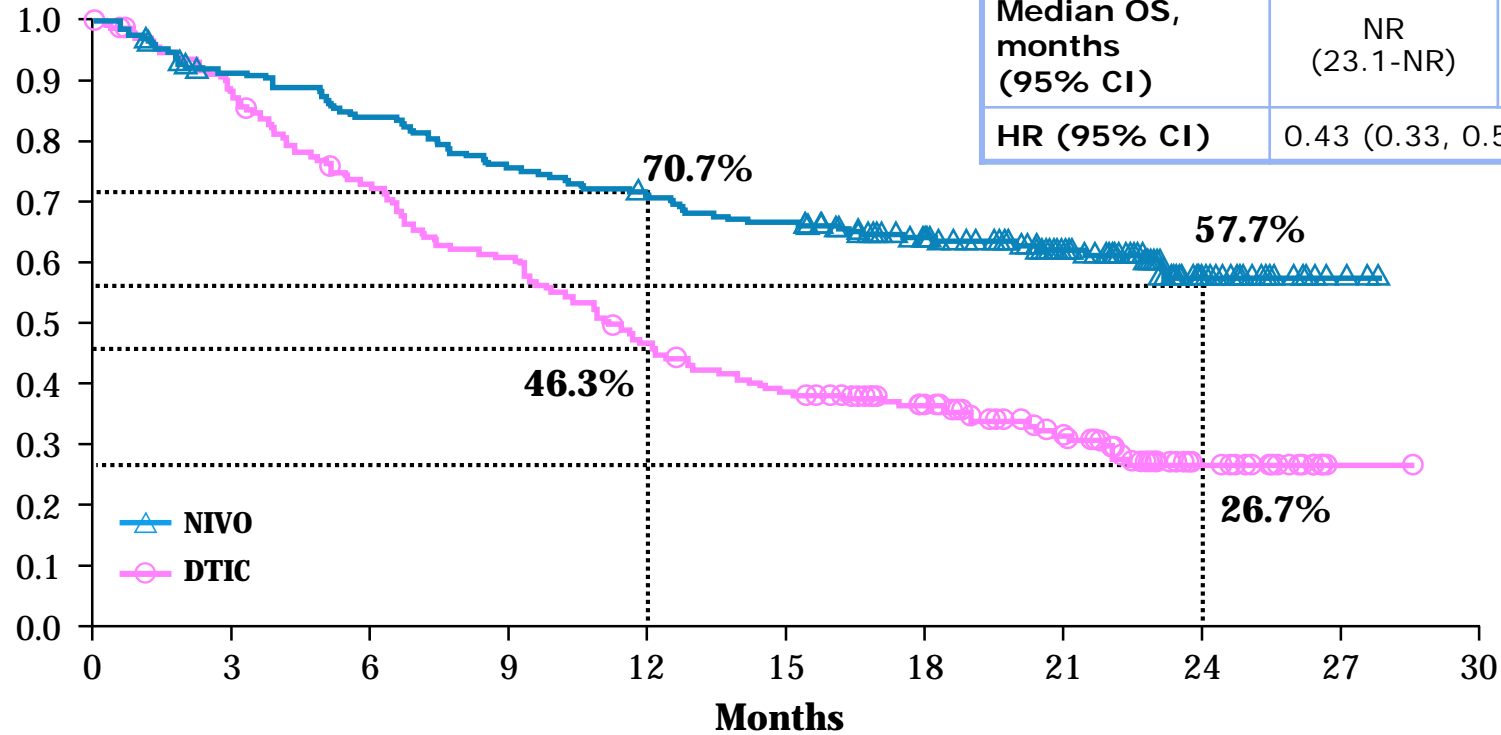
EL BOOM DE LA IMMUNOTERAPIA

ESTUDI FASE III MELANOMA METASTASIC AMB NIVOLUMAB



2-Year Overall Survival

	NIVO (n = 210)	DTIC (n = 208)
Median OS, months (95% CI)	NR (23.1-NR)	11.2 (9.6-13.0)
HR (95% CI)	0.43 (0.33, 0.57); P < 0.001	



210	186	171	154	143	135	111	81	30	4	0
208	179	146	122	92	76	60	38	16	1	0

Median follow-up was 18.5 months for NIVO and 10.9 months for DTIC (2-year OS rates are estimated)

Database lock July 15, 2015.

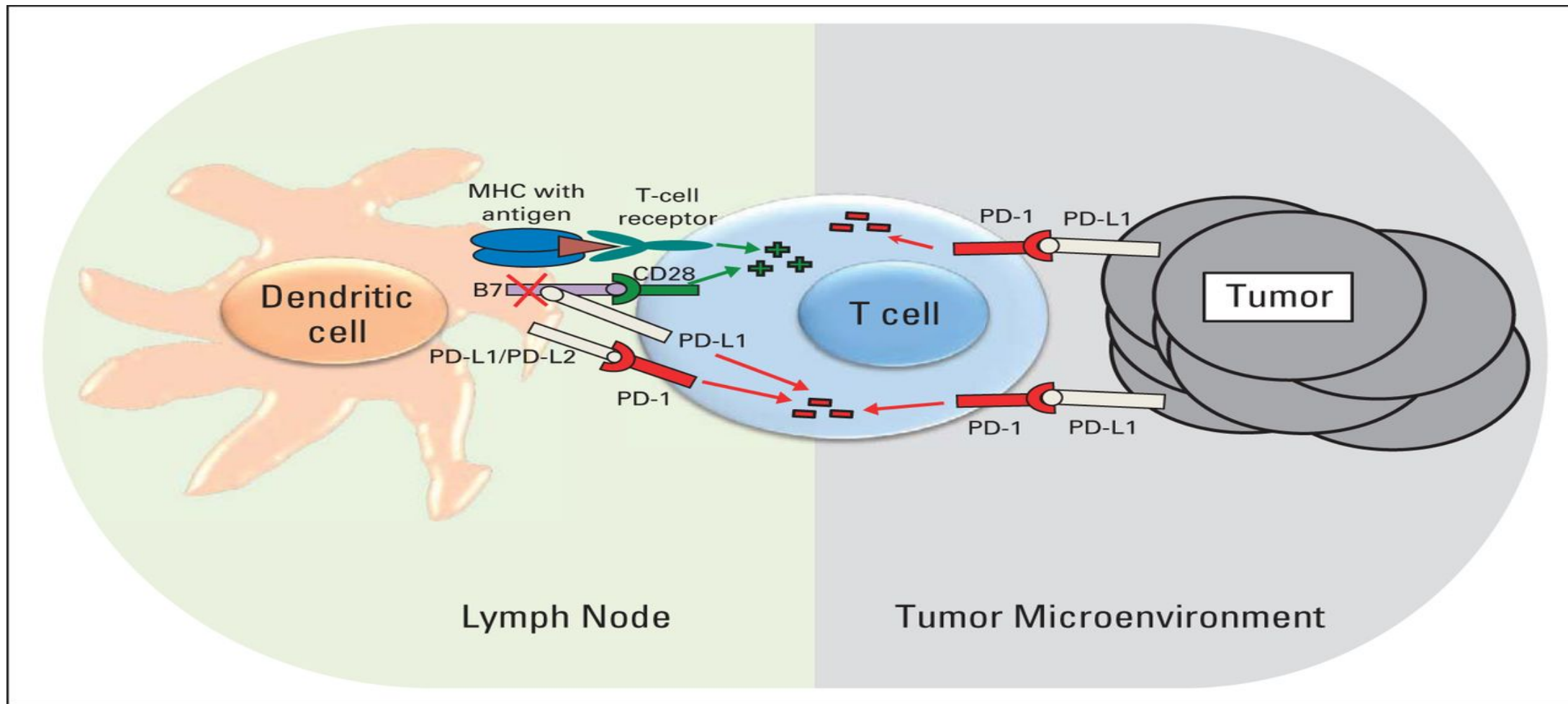
DTIC, dacarbazine; CI, confidence interval, HR, hazard ratio;
NIVO, nivolumab; OS, overall survival.

Adapted from Atkinson V, et al. Presented at SMR 2015.

Microambiente inmune en carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC)

- § El CECC es una enfermedad relacionada con la inmunosupresión
- § El CECC puede evadir la respuesta inmune celular del huesped mediante la expresión de ligandos supresivos de Células T como PD-L1, para el receptor PD-1 (programmed death).
- § PD-L1 se expresa frecuentemente en CECC VPH-relacionados (Virus Papiloma Humano) o no relacionados.
- § La expresión de PD-L1 parece más común en CECC HPV-relacionados (sobre todo a nivel de orofaringe).
- § Células T CD8+, CD8+ TIL (tumour infiltrating lymphocyte) y el ratio CD8+/FoxP3+ están asociados con mejor pronóstico.
- § Tumores de Orofaringe HPV-relacionados tienen un mayor número de TILs activados.

The programmed cell death protein 1 (PD-1) immunologic checkpoint.

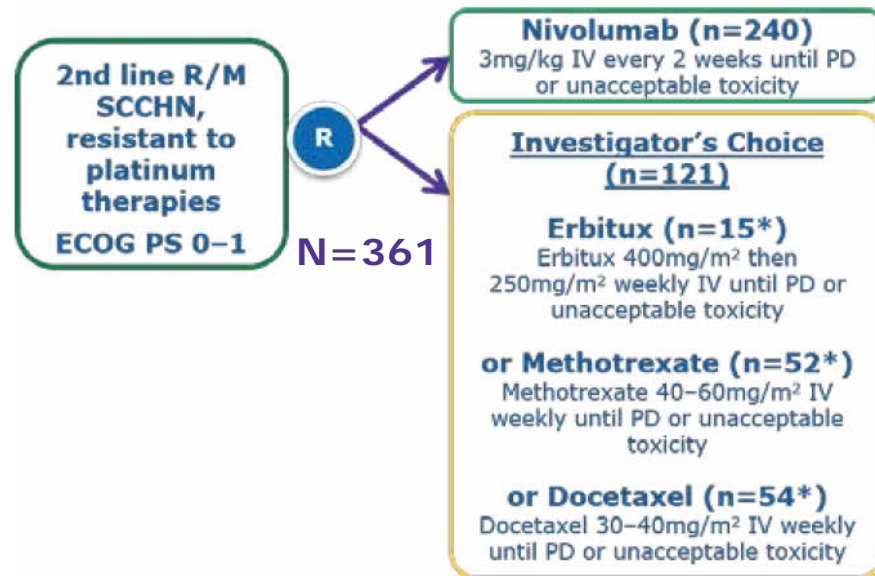


Michael A. Postow et al. JCO 2015;33:1974-1982

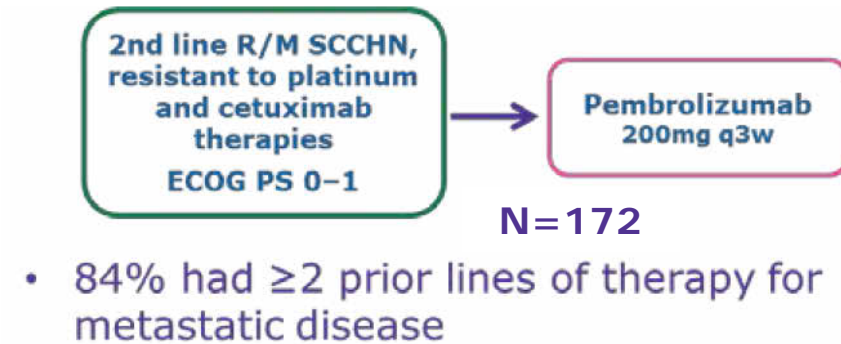
CheckMate 141, KEYNOTE-55 & KEYNOTE-012

Study designs

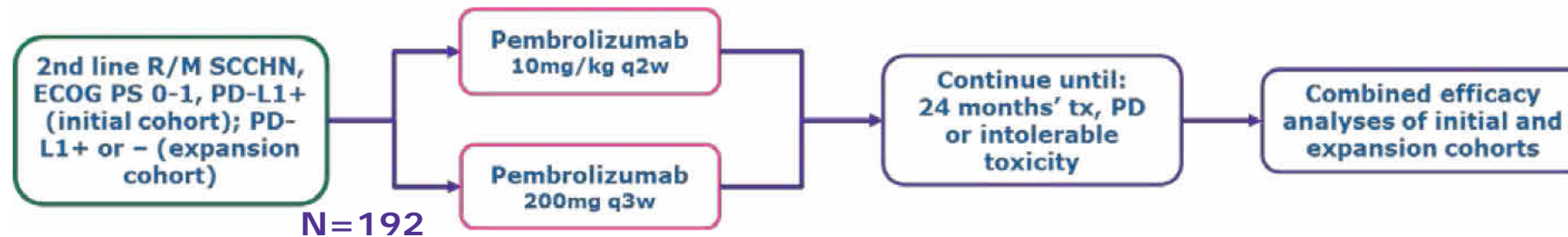
CheckMate 141¹



KEYNOTE-055^{2,3}



KEYNOTE-012⁴



1. Ferris RL, et al. ASCO 2016 (Abstract No. 6009);

2. Bauml J, et al. ASCO 2016 (Abstract No. 6011);

3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255097> (Accessed May 29, 2016);

4. Chow LQ, et al. ASCO 2016 (Abstract No. 6010)

*ITT population (Note: 13 patients actually received cetuximab);

†ASCO 2016 data cover analysis of the first 50 patients

CheckMate 141 and KEYNOTE-055: Inclusion criteria

CheckMate 141¹

- Age ≥ 18 years
- PS ≤ 1
- R/M SCCHN not amenable to curative local therapy
- Tumor progression or recurrence **within 6 months** of last dose of **platinum** therapy in the **adjuvant, recurrent or metastatic setting**
- Measurable disease by CT or MRI

KEYNOTE-055^{2,3}

- Age ≥ 18 years
- PS ≤ 1
- R/M SCCHN not amenable to curative local therapy
- Tumor progression or recurrence **within 6 months** of any number of **platinum**-bases and **cetuximab** therapy lines in the **adjuvant, recurrent or metastatic setting**
- Must be resistant (not responding) to **both platinum and cetuximab**
- Measurable disease by CT or MRI

1. Ferris RL, et al. ASCO 2016 (Abstract No. 6009);

2. Bauml J, et al. ASCO 2016 (Abstract No. 6011);

3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255097> (Accessed May 29, 2016).

New potential options in 2nd line R/M SCCHN

Nivolumab¹

CheckMate 141 ¹	Nivolumab vs IC n=240
ORR, %	13.3 vs 5.8 (NS)
CR, %	2.5 vs 0.8
PR, %	10.8 vs 5.0
SD, %	22.9 vs 35.5
PD, %	41.7 vs 34.7
Not determined	22.1 vs 24.0
mPFS (mo)	2.0 vs 2.3 (NS)

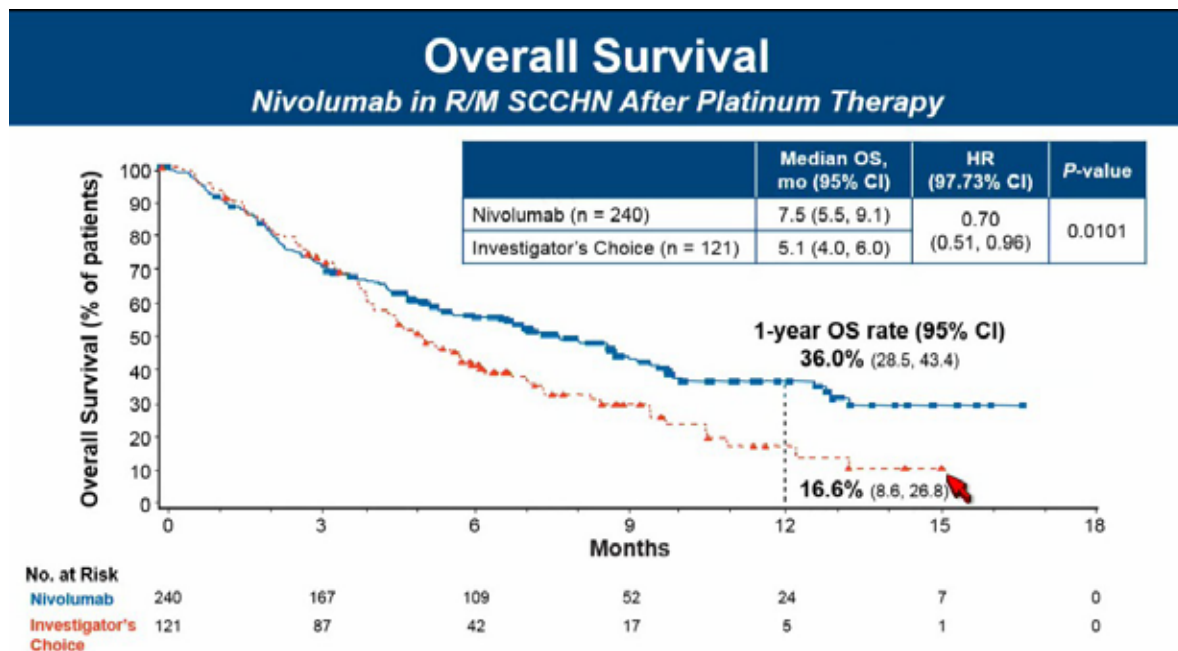
Pembrolizumab²

KEYNOTE-055 ²	n=92
ORR, %	17
PR, %	17
SD, %	19
PD, %	55
Not applicable	9

Patients with ≥6 months follow-up

Overall survival (ITT population)

CheckMate 141

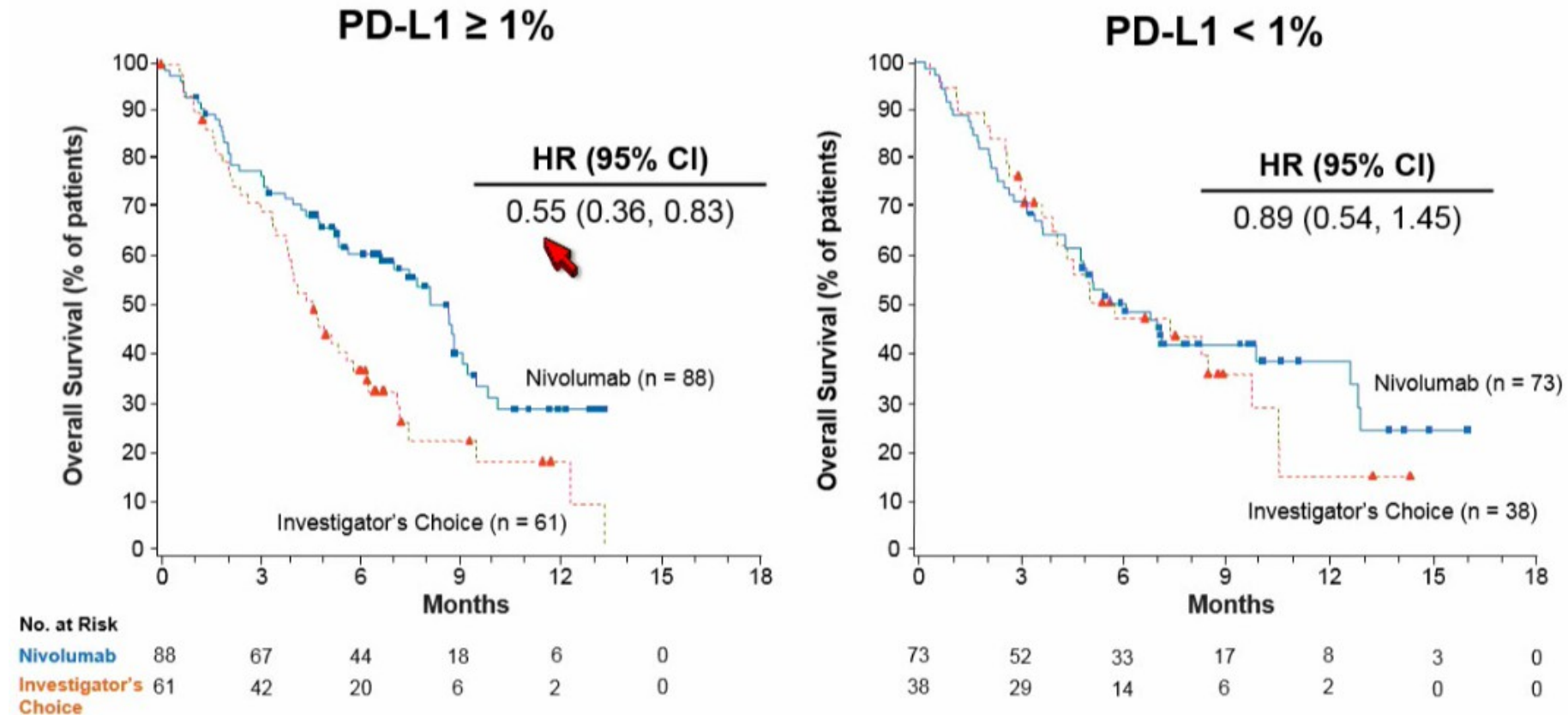


KEYNOTE-055



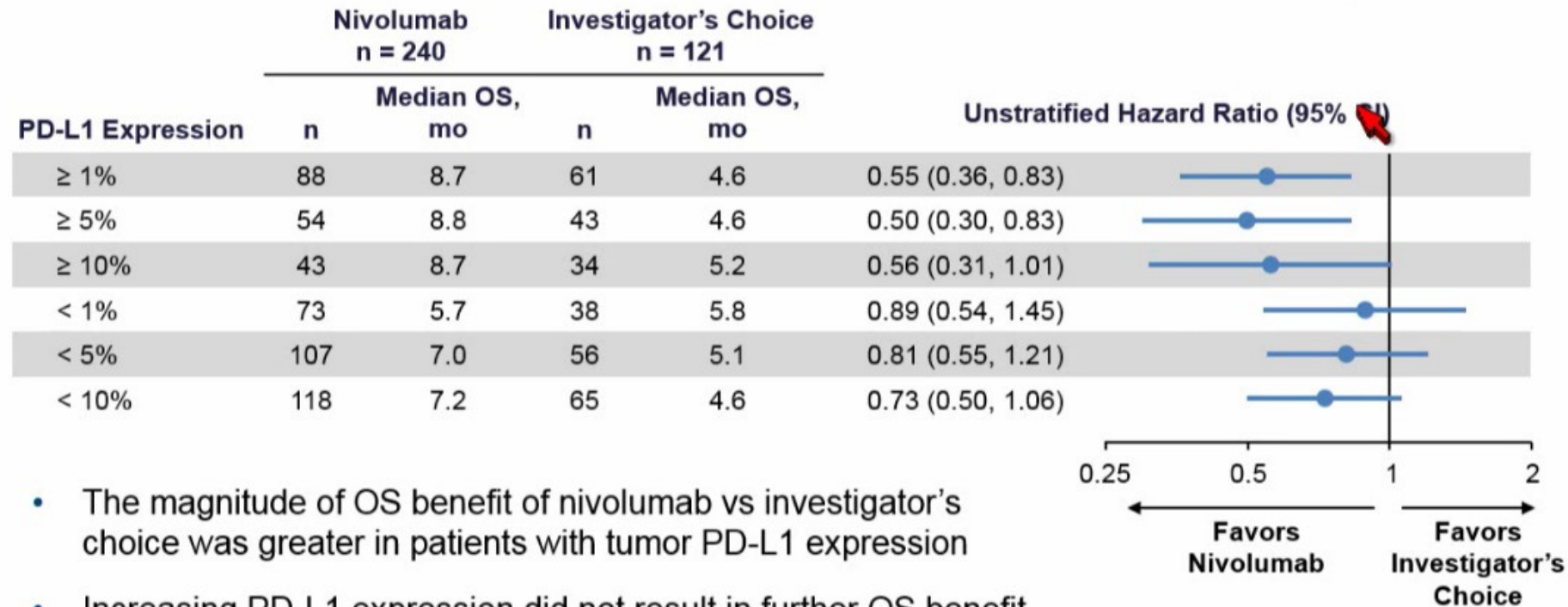
Relevance of biomarkers: PD-L1 expression

Overall Survival by Tumor PD-L1 Expression at 1% Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy



Relevance of biomarkers: PD-L1 expression

Overall Survival by Tumor PD-L1 Expression Level *Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy*



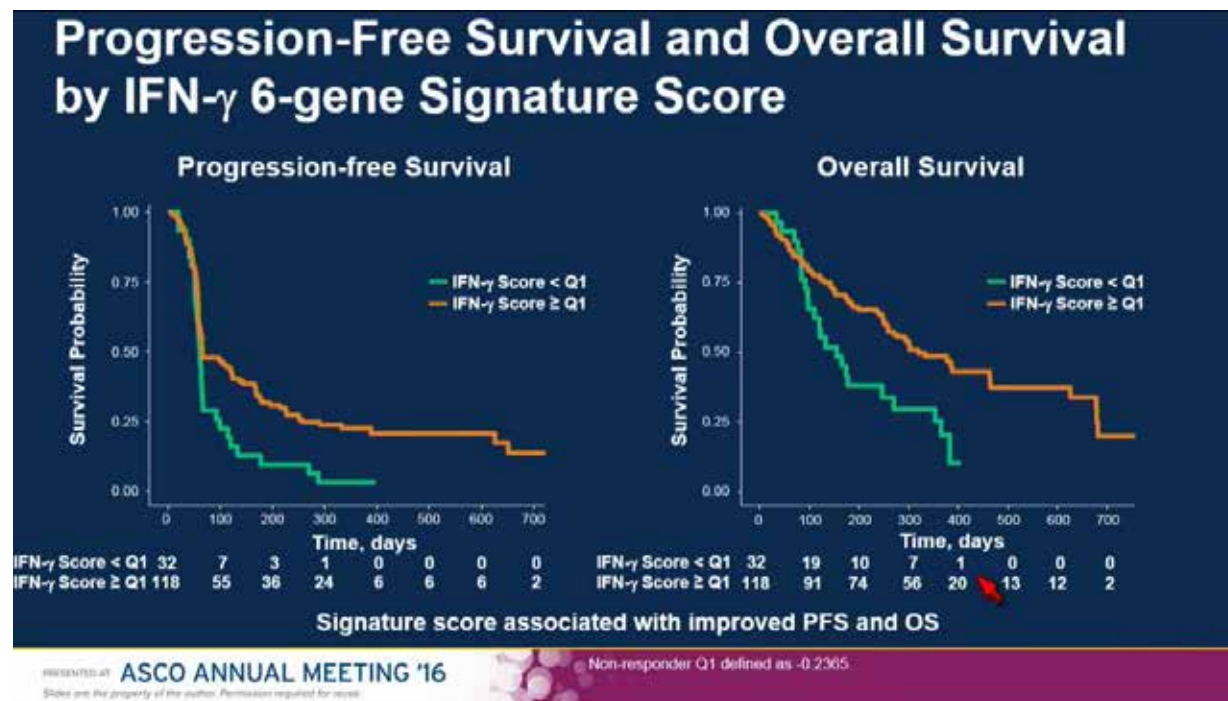
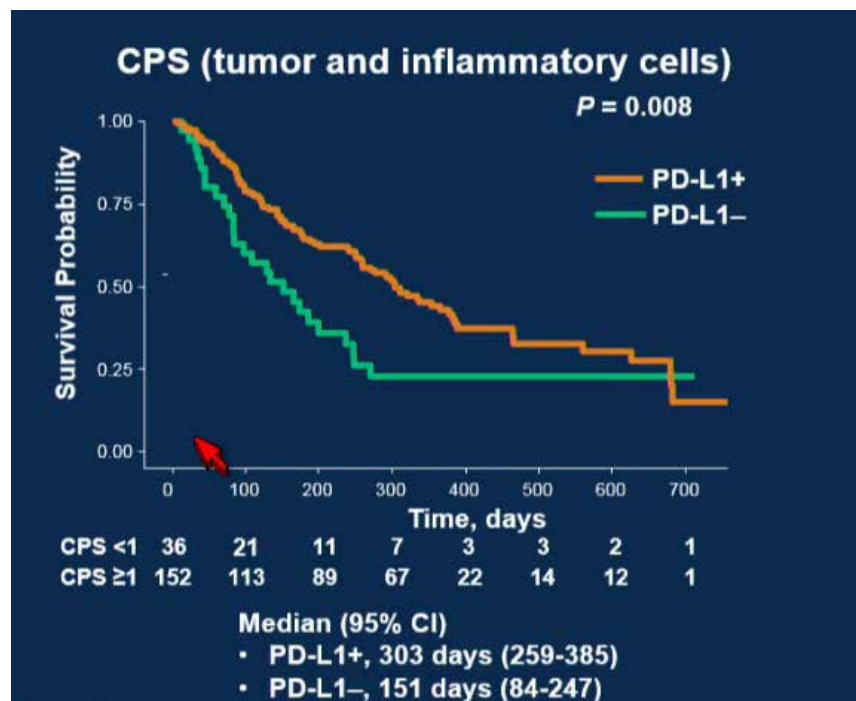
Relevance of biomarkers: PD-L1 expression

Objective Response Rate by PD-L1 Expression

Nivolumab in R/M SCCHN After Platinum Therapy

PD-L1 Expression Level	Objective Response Rate			
	Nivolumab		Investigator's Choice	
	n/N	%	n/N	%
≥ 1%	15/88	17.0	1/61	1.6
≥ 5%	12/54	22.2	1/43	2.3
≥ 10%	12/43	27.9	1/34	2.9
< 1%	9/73	12.3	4/38	10.5
< 5%	12/107	11.2	4/56	7.1
< 10%	12/118	10.2	4/65	6.2

Other biomarkers (KEYNOTE-012)



ORR by PD-L2 status		Non-responders	Responders	ORR, % (95% CI)	p-value
		n	n		
CPS (tumor and inflammatory cells)	PD-L2+	86	25	23 (15–31)	0.022
	PD-L2–	55	6	10 (4–20)	

First line R/M ongoing development strategies: Answering all the questions?

Study	Comparator arm(s)	Questions being answered in the ongoing Phase 3 studies				
		Mono checkpoint ?	Chemo +iONC ?	iONC combi ?	EXTREME combi ?	Maintenance iONC switch ?
KESTREL ¹ (N=628) Phase III	<ul style="list-style-type: none"> MEDI4736 MEDI4736 + tremelimumab Cetuximab + platinum + 5-FU 	P	O	P	O	O
KEYNOTE 048 ² (N=780) Phase III	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab Pembrolizumab + platinum + 5-FU Cetuximab + platinum + 5-FU 	P	P	O	O	O
CHECKMATE 651 ³ (N=490) Phase III	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab + ipilimumab Cetuximab + platinum + 5-FU 	O	O	P	O	O
NCT02110082 ⁴ (N=104) Phase I	<ul style="list-style-type: none"> Urelumab + cetuximab 	O	O	P	O	O
Others?						

En 2017 vamos a iniciar los ensayos en enfermedad localmente avanzada

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551159>;
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358031>;
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741570>;
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02110082>

Caso clínico

Historia oncológica:

Varón de 71 años

Antecedentes personales:

- Hábitos tóxicos:
 - ex-fumador (30 paq/año acumulado)
 - ex-enól severo
- HTA en tto con enalapril (no crisis de HTA)
- Diagnosticado Ca. escamoso (grado 2) hipofaringe T4aN2bMo

Carcinoma escamoso G2 de hipofaringe cT4aN2bM0

Primer tratamiento:

-Quimioterapia de inducción según esquema **TPF** (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracilo) x 3 ciclos.

Valoración respuesta tras 3 ciclos TPF: **progresión de N, Respuesta parcial de T.**

Se plantea ante la falta de respuesta el rescate quirúrgico.



Alto Riesgo

Faringo-laringectomía total + tiroidectomía + vaciamiento ganglionar bilateral + traqueostomía

AP :

-Carcinoma escamoso fusocelular (Carcinoma Sarcomatoide) G3

-No se objetiva invasión vascular ni perineural.

-El tumor se encuentra a 0.2 cm de margen de resección superior y lateral derecho.

-Ganglios Derechos: 2/35Ganglios afectados. No ruptura.

-Ganglios Izquierdos : 0/22.

RT postoperatoria hasta 66 Gy en lecho quirurgico.

Primera recidiva (3 meses post fin RT)

-Lesión cavitada peritraqueostoma derecha, AP: carcinoma escamoso G3

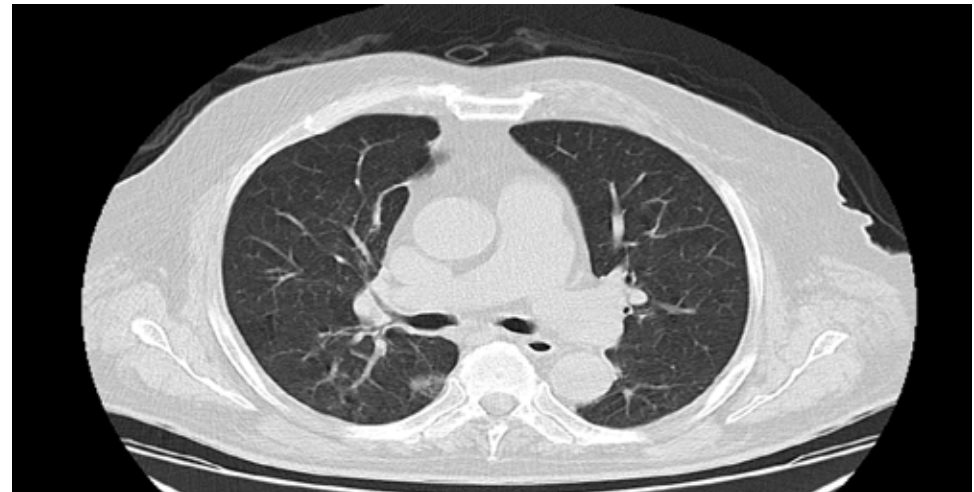
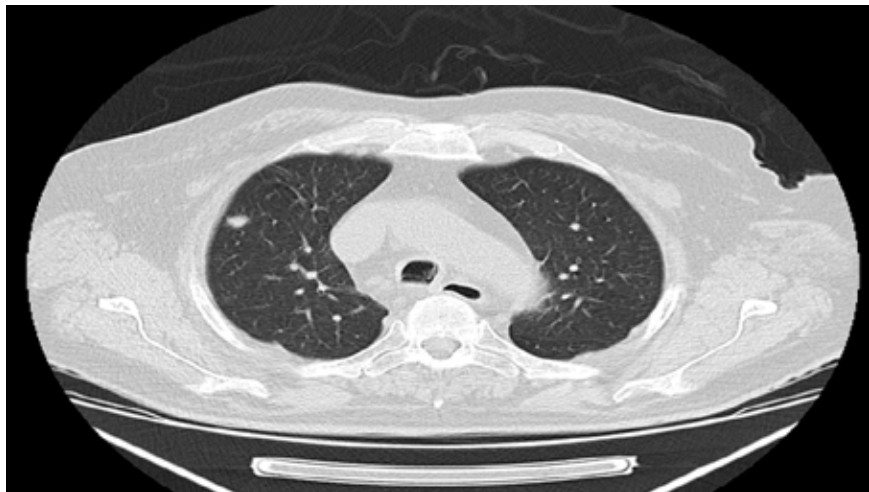
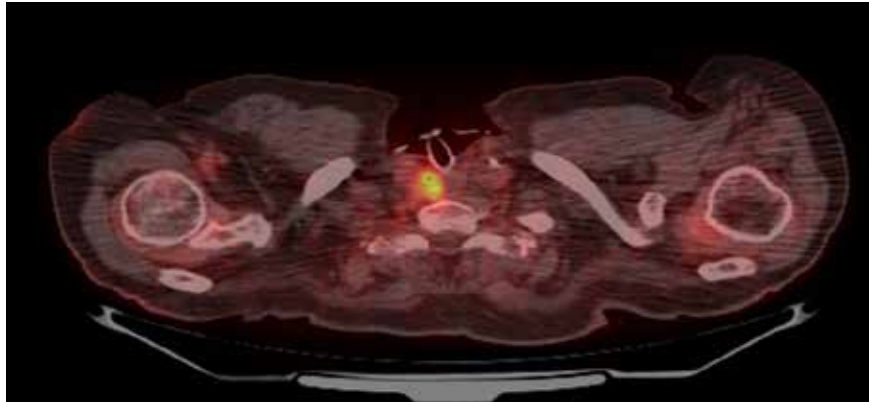
TC cervico-toracico –abdominal basal

Lesión T1: M1 pulmonar LSD: 15 mm

Lesión T2: M1 pulmonar LMD: 13 mm

Lesión T3: adenopatía hiliar D: 24 mm

Otras: lesión peritraqueostoma



Inclusión dentro de ensayo clínico:

Rama: Pembrolizumab 200 mg/ev cada 21 días

Carboplatino 5AUC ev/21 días

5-Fluorouracilo 1000 mg/m² ev (1-4 días)/21 días

Paciente PD-L1 positivo

- Tras administración de C2 (C2D7)

Ingreso por eventración incarcerada y TVP de miembro superior derecho

Revaloración (11 semanas post C2)

La situación actual del paciente contraindica mantener la QMT, dada la respuesta clínica observada se propone a promotor continuar con Pembrolizumab en monoterapia.

Actualidad:

Continua tratamiento (Ciclo 13, Pembrolizumab en monoterapia)

Toxicidad relacionada con el fármaco:

Astenia G1

Hipotiroidismo subclínico (paciente irradiado previamente)

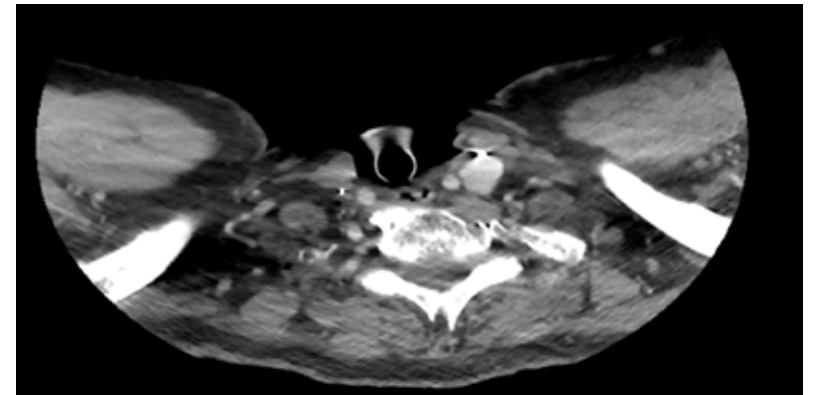
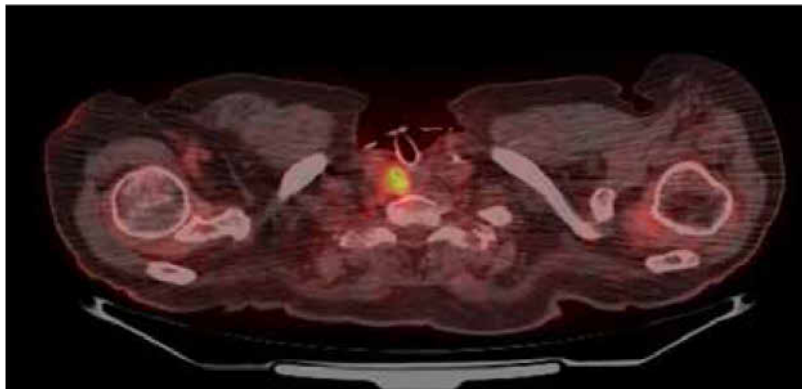
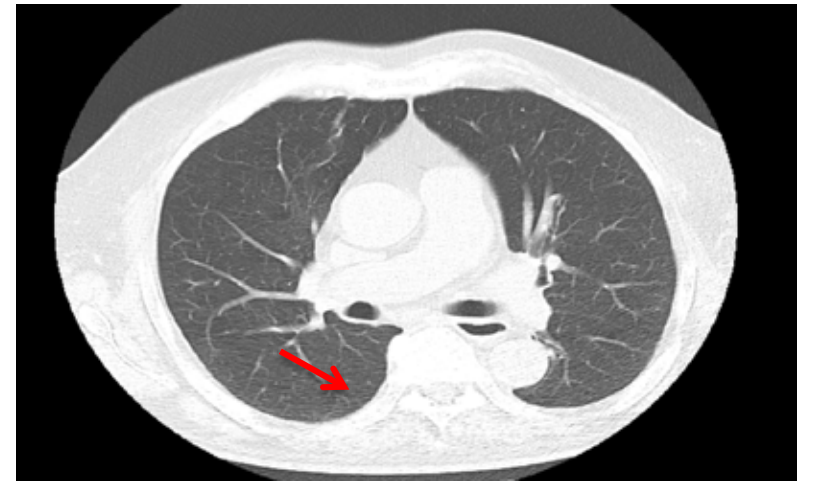
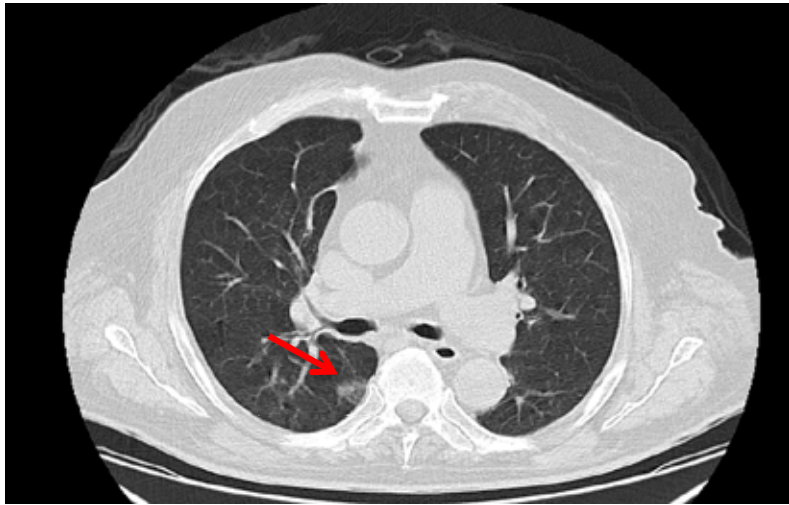
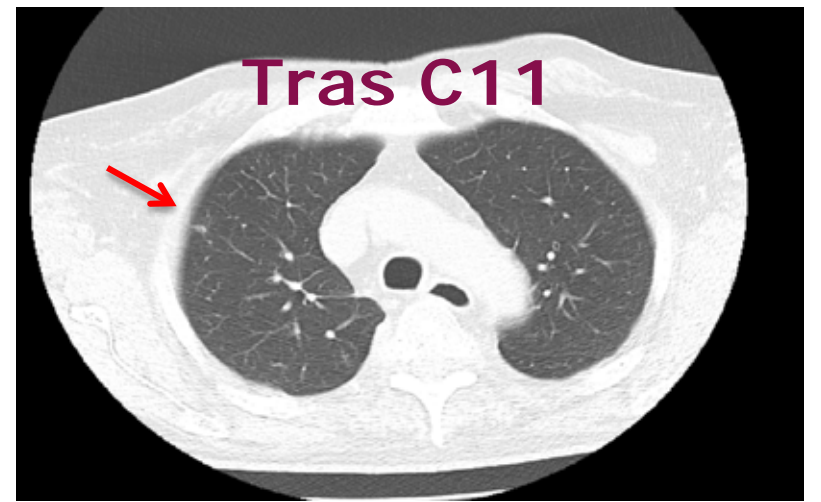
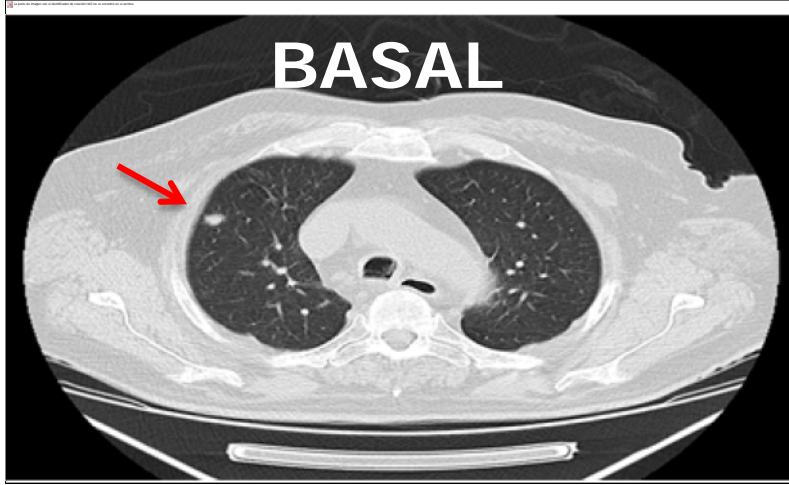


Tabla RECIST 1.1

Localización	Basal	1er control	2 control	3 control	4 control	5 control
T1: M1 pulm LSD	15	5	6	6	6	6
T2: M1 pulm LM	13	0	0	0	0	0
Adenopatía hilio pulm D	24	12	8	7	7	4
Suma	52	18	14	13	13	10
% cambio respecto a Basal		65	73	75	75	81
Otras M1 pulmonares	Presentes	No aumenta	No aumenta	No aumenta	No aumenta	No aumenta
Recidiva local	Presente	No aumenta	No aumenta	No aumenta	No aumenta	No aumenta

Reducción de 81 % del volumen tumoral desde inicio tto

CONCLUSIONES

- La secuenciación completa del genoma humano ha dado lugar a un cambio trascendental en la manera de entender, investigar y abordar el diagnóstico y tratamiento del cáncer.
- El incremento de información del tumor y del huésped (microambiente) permitirá aproximarnos al tratamiento personalizado.
- La inmunoterapia abre un campo de investigación para los próximos años que permitirá curar a un grupo de nuevos pacientes.
- Pero debemos seguir luchando todos juntos por que la clave está en la colaboración interdisciplinar.

... *Moltes gràcies*

RICARD MESIA NIN
Servicio de Oncología Médica

rmesia@iconcologia.net

Gran Via, s/n km 2,7
08907 L'Hospitalet - Barcelona
Tels. 93 335 70 11 / 90 11
Fax 93 260 77 83
<http://www.iconcologia.catsalut.net>