



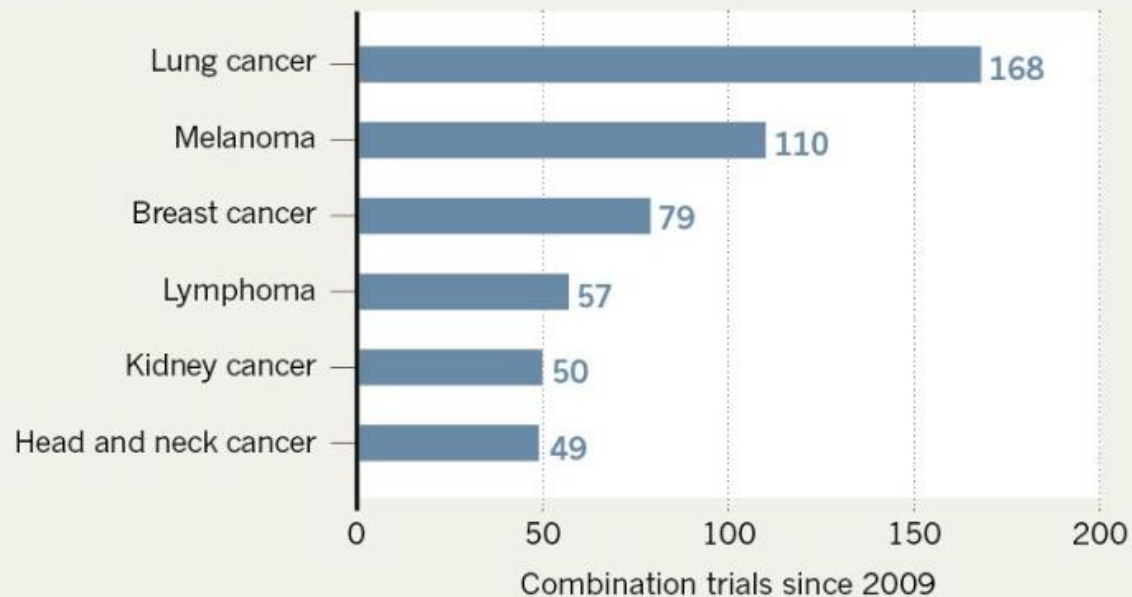
# Inmunoterapia de combinación: ¿Cuándo y a quien?

Alfonso Berrocal  
Hospital General de valencia

# Ensayos de combinación por tipo tumoral

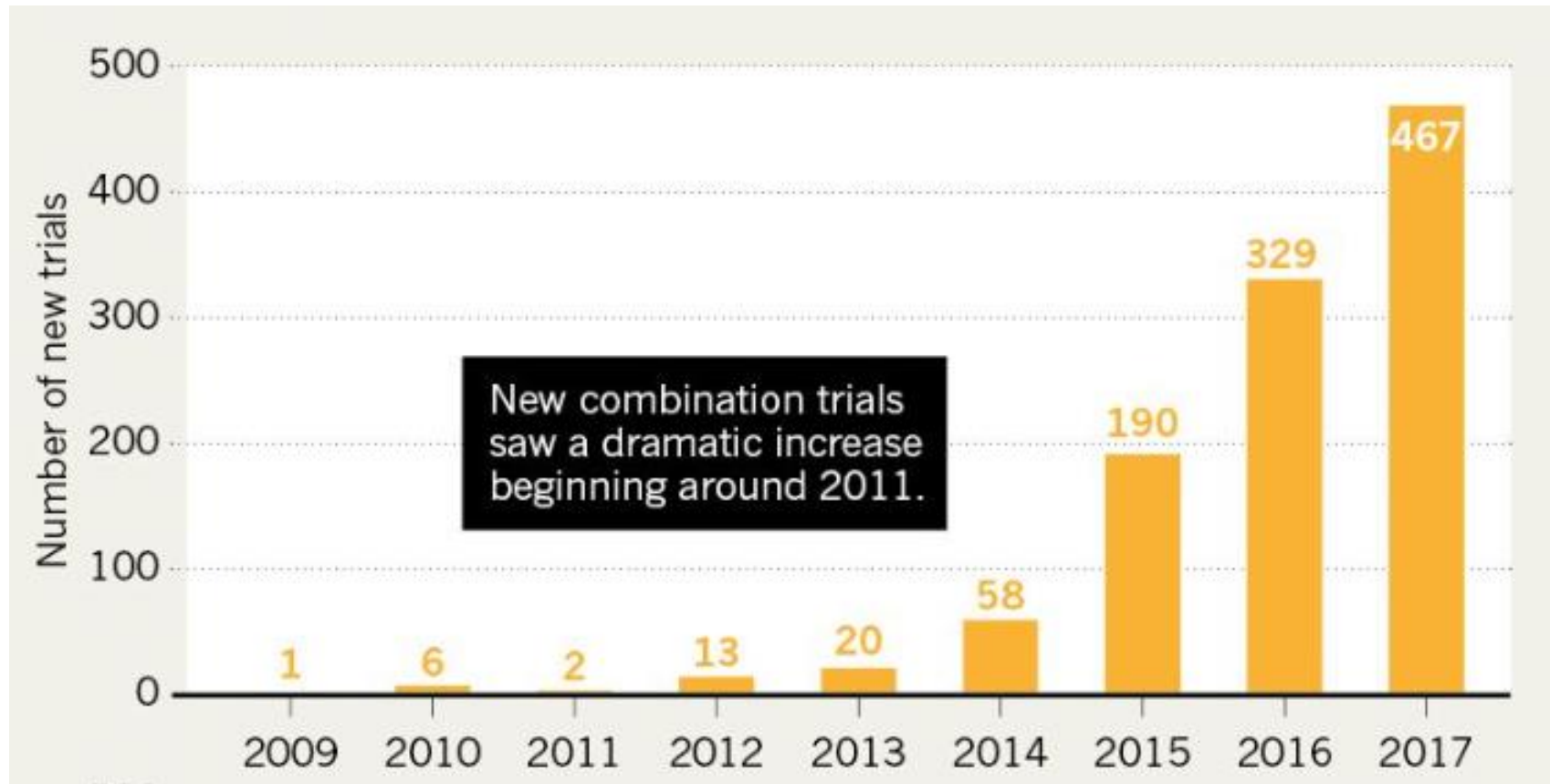
## TARGETED CANCER TYPES

Lung cancer and melanoma, two forms of cancer with a high level of genetic mutation, are the most common target of combination trials of immunotherapy drugs in the past eight years.

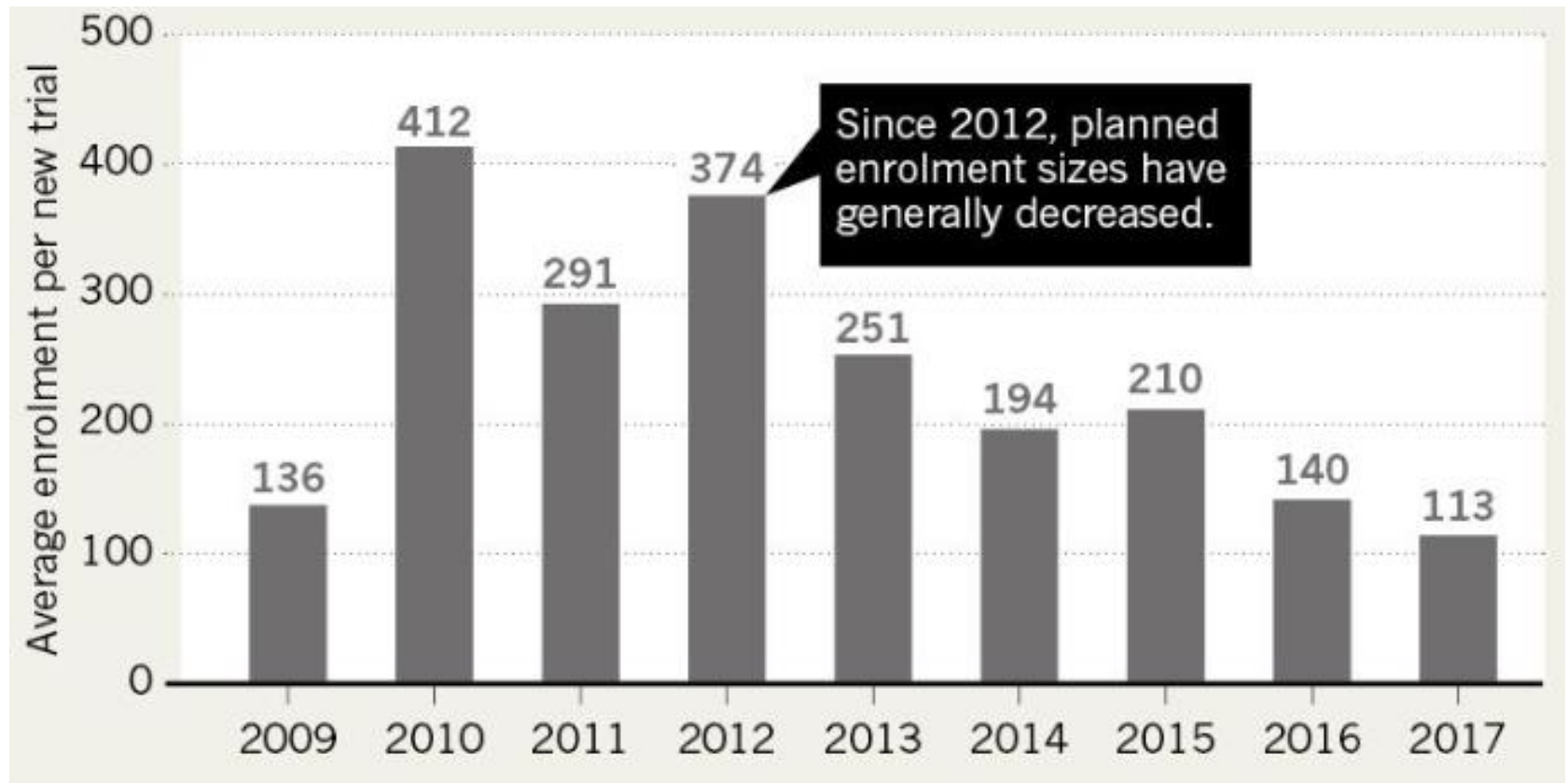


Source: Jun Tang and Vanessa Lucey, Anna-Maria Kellen Clinical Accelerator program, Cancer Research Institute

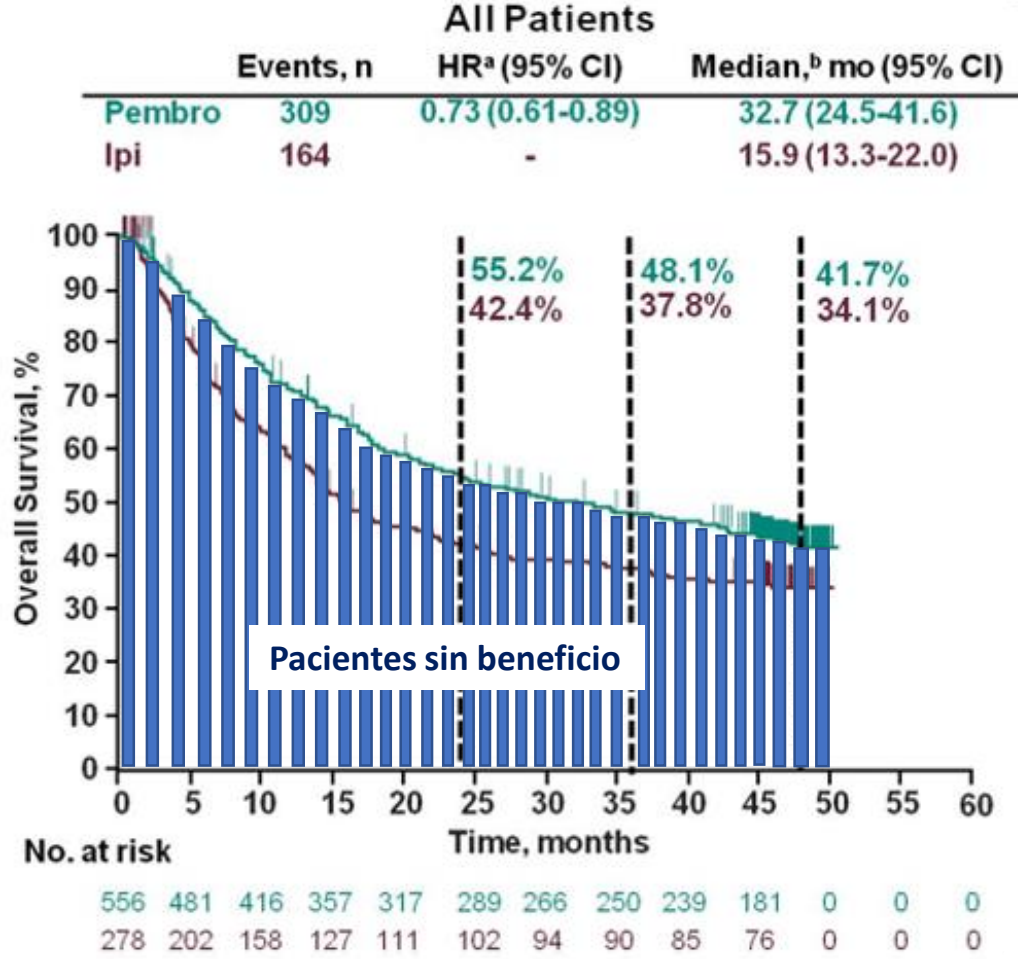
# Ensayos de combinación de inmunoterapia desde 2009



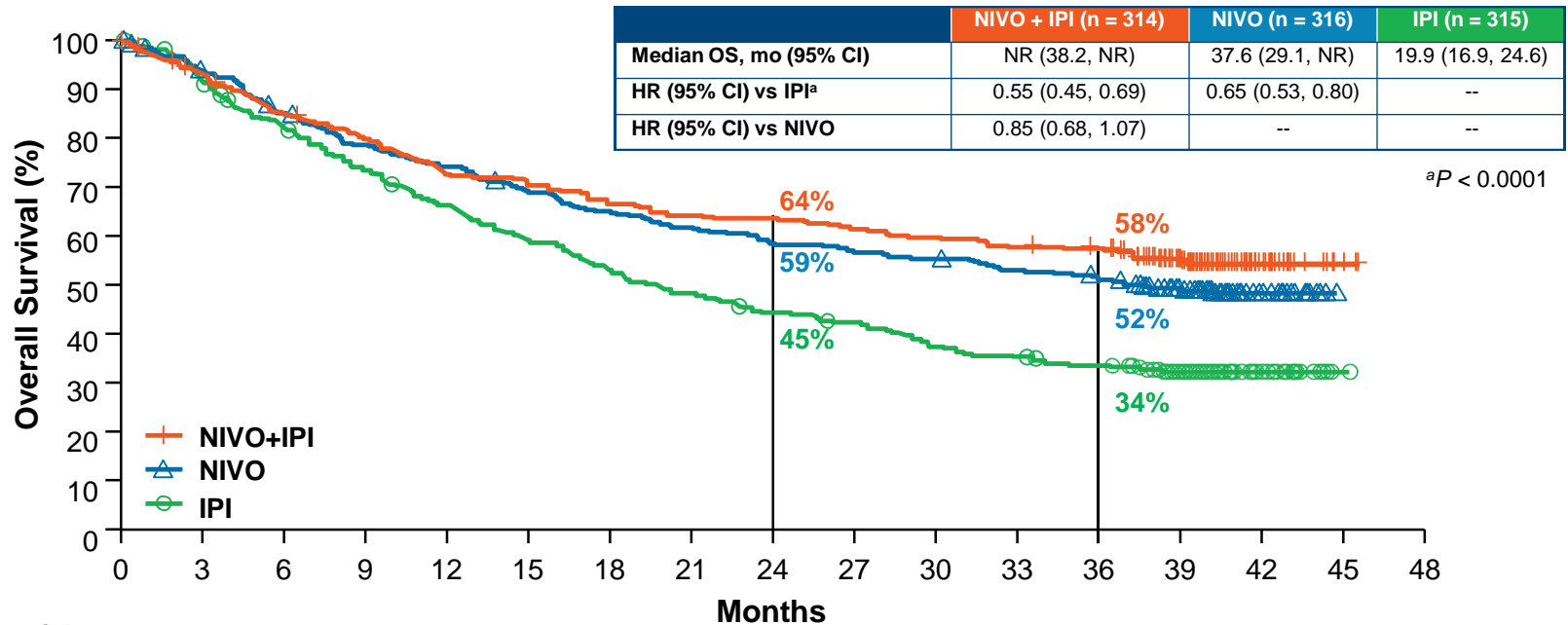
# Reclutamiento en ensayos de combinación de inmunoterapia



# Supervivencia melanoma KN 006



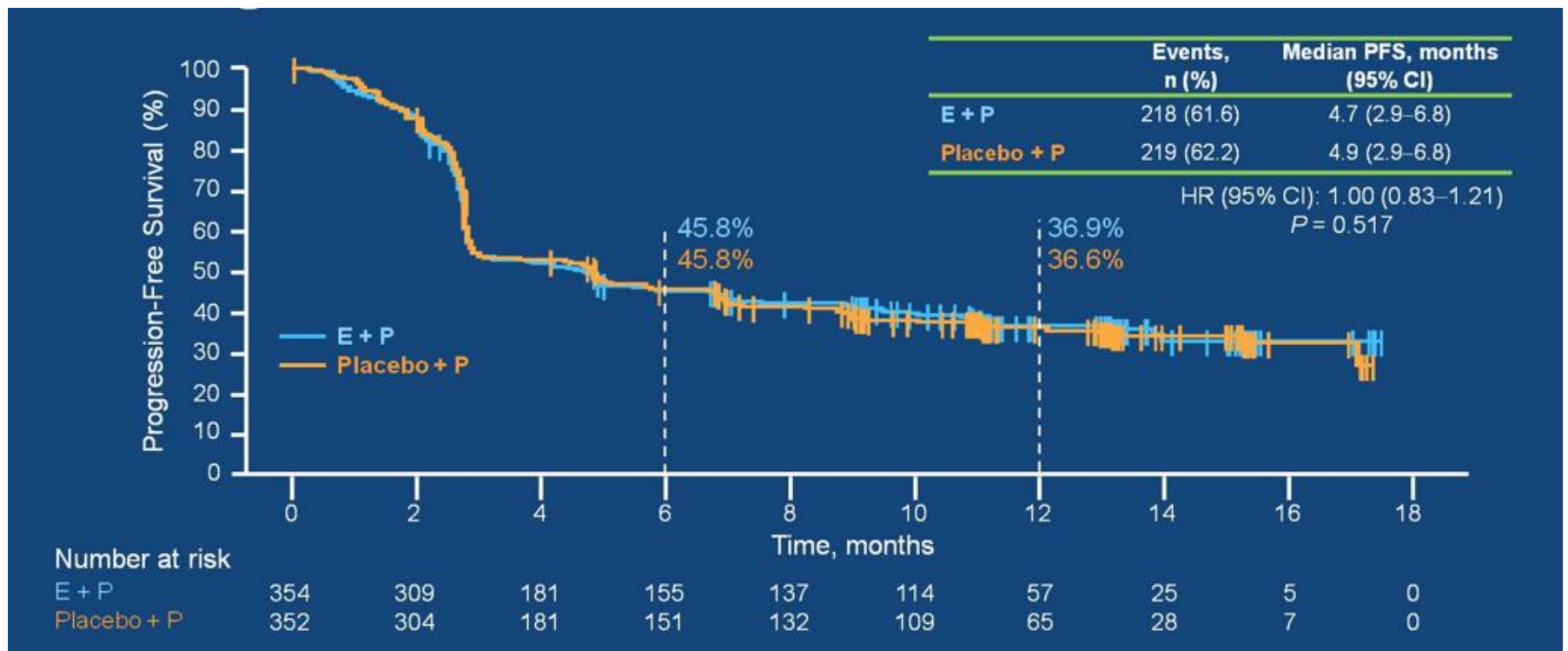
# Nivolumab vs Ipilimumab + Nivolumab Checkmate 67



Patients at risk:

NIVO+IPI	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
NIVO	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
IPI	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0

# Pembrolizumab ± Epacadostat Keynote 252

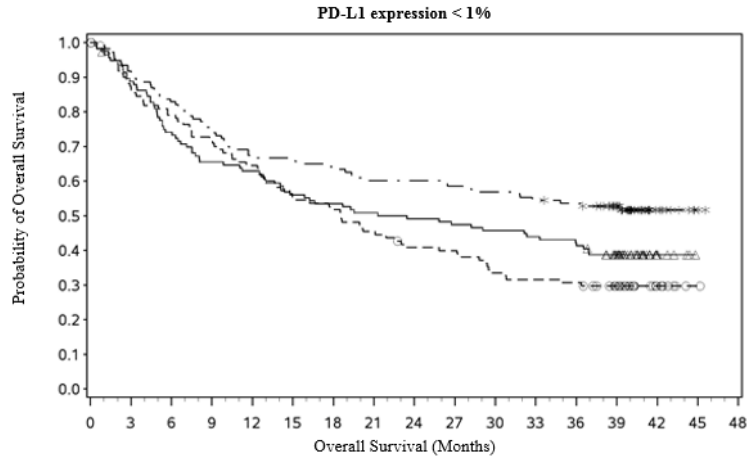


# ¿Que hemos aprendido hasta ahora?

- Es poco probable encontrar grandes beneficios de supervivencia en poblaciones no seleccionadas
- Incluso si se encuentra beneficio este se tendrá que poner en el contexto de
  - Incremento de toxicidad
  - Incremento de coste



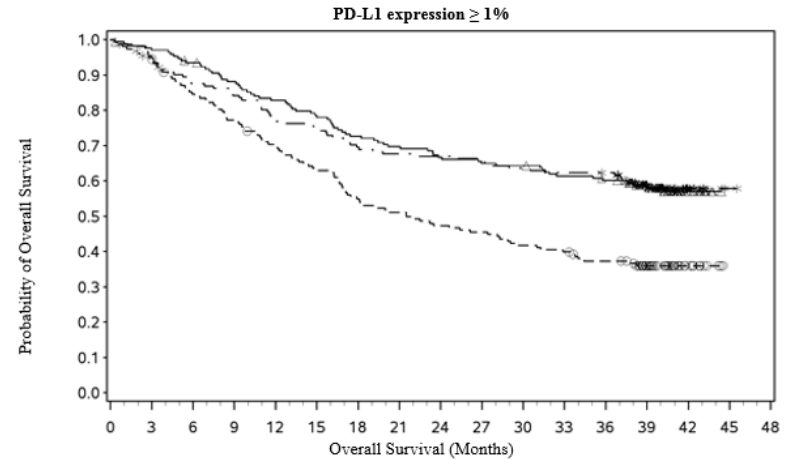
# ¿Y si seleccionamos?



Number of Subjects at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nivolumab + Ipilimumab	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	70	67	65	50	11	2	0
Nivolumab	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	53	51	49	37	7	0	0
Ipilimumab	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	36	34	33	24	8	1	0

---\*--- Nivolumab+Ipilimumab (events: 59/123), median and 95% CI: N.A. (26.45, N.A.)  
 ---Δ--- Nivolumab (events: 71/117), median and 95% CI: 23.46 months (13.01, 36.53)  
 ---○--- Ipilimumab (events: 77/113), median and 95% CI: 18.56 months (13.67, 23.20)  
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.59 (0.42, 0.82)  
 Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.84 (0.61, 1.16)  
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 0.70 (0.49, 0.99)

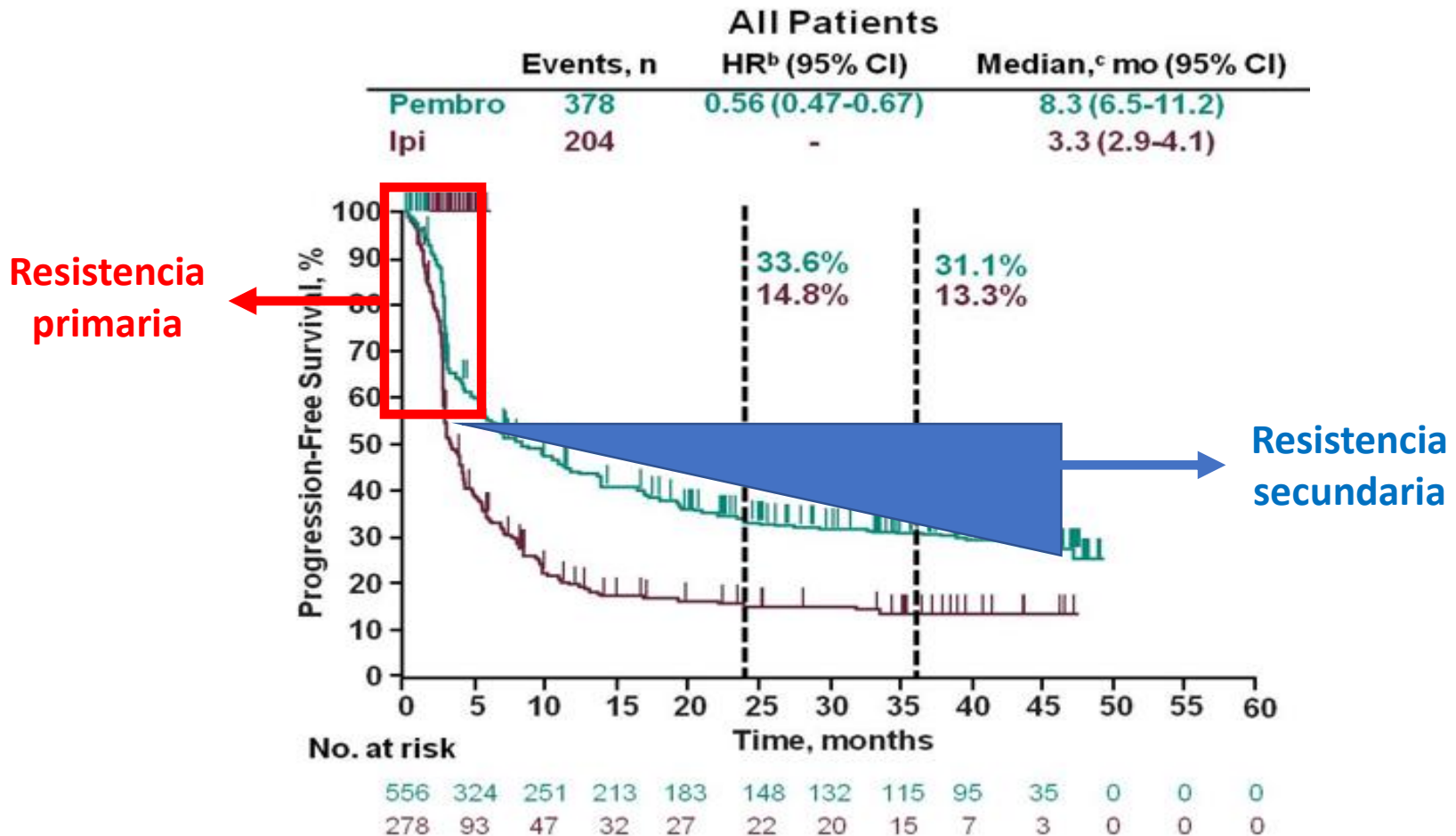


Number of Subjects at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nivolumab + Ipilimumab	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	96	94	93	66	14	1	0
Nivolumab	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	108	102	99	76	18	0	0
Ipilimumab	164	155	137	125	113	101	88	82	76	73	67	64	58	38	10	0	0

---\*--- Nivolumab+Ipilimumab (events: 63/155), median and 95% CI: N.A. (39.06, N.A.)  
 ---Δ--- Nivolumab (events: 71/171), median and 95% CI: N.A. (40.21, N.A.)  
 ---○--- Ipilimumab (events: 103/164), median and 95% CI: 21.49 months (16.85, 29.08)  
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.55 (0.40, 0.75)  
 Nivolumab vs. Ipilimumab - hazard ratio: 0.54 (0.40, 0.73)  
 Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab - hazard ratio: 1.02 (0.73, 1.43)

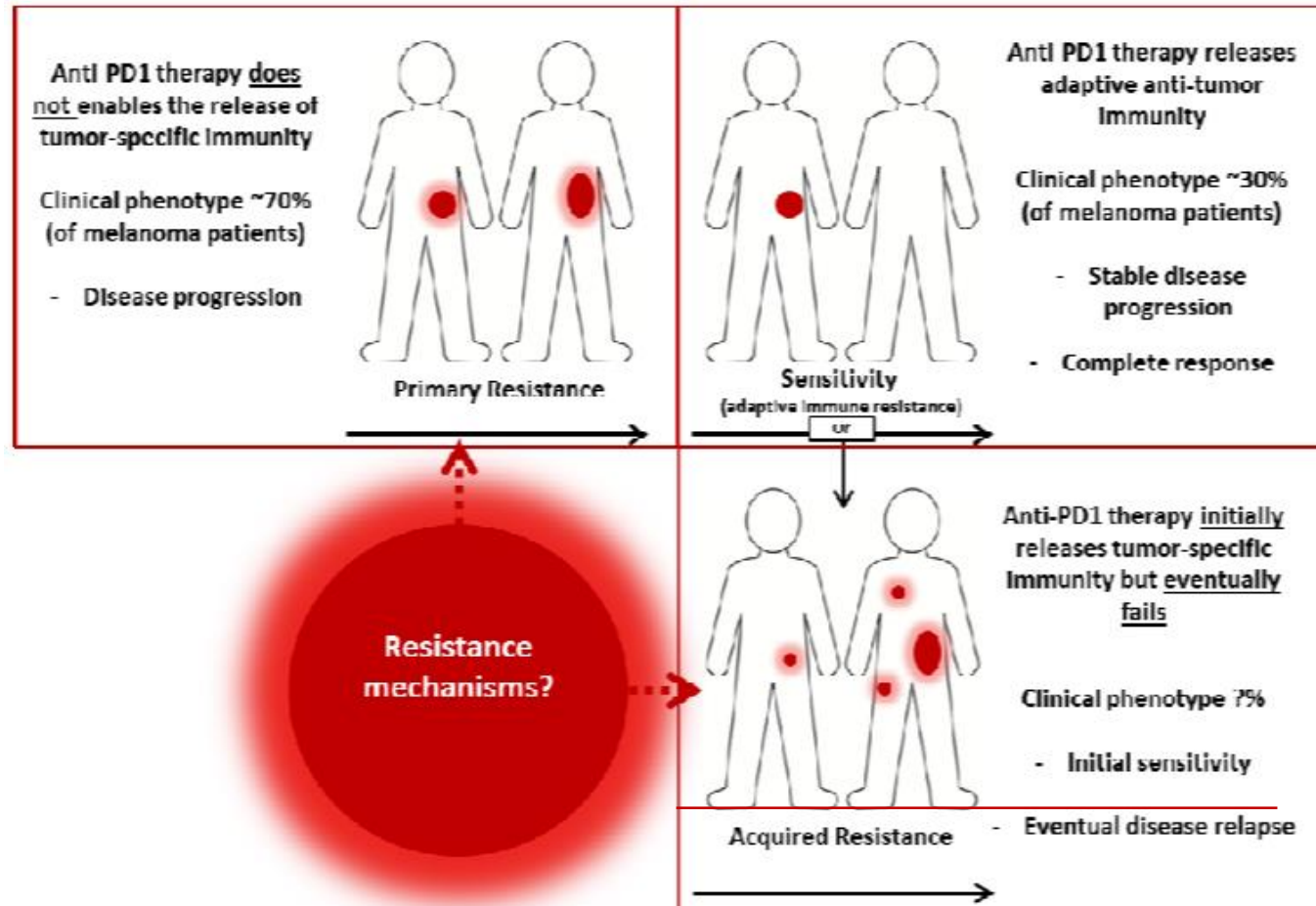
# SLP KN 006 Aparición de resistencia



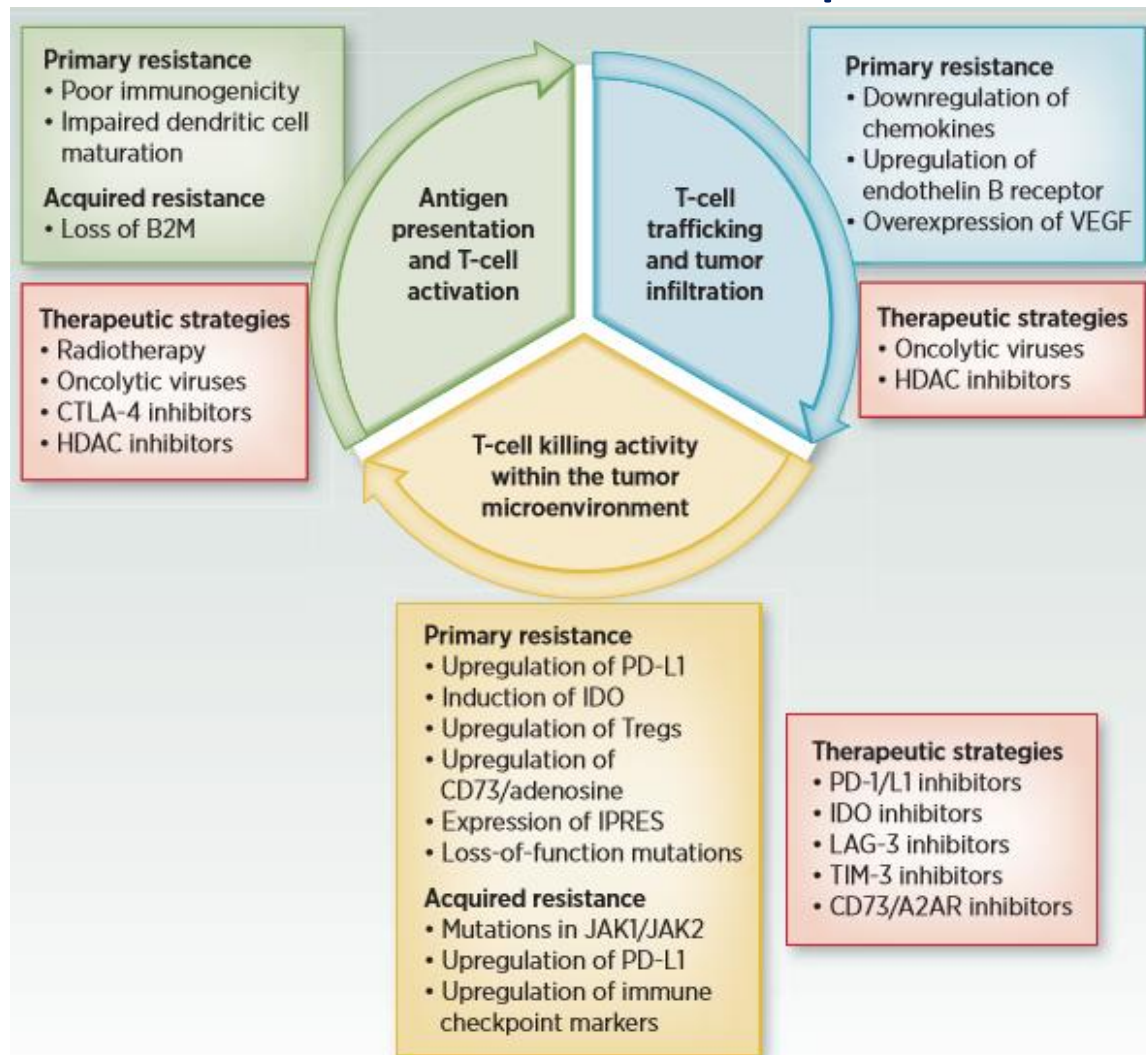
# ¿Cuándo combinar?

- Las resistencias primarias requerirán
  - Conocer el mecanismo y ser identificadas
  - Tratamiento precoz por mecanismo de acción
- Las resistencias secundarias requerirán
  - Conocer el mecanismo y ser identificadas
  - Tratamiento en el momento de aparición

# Frecuencia de los diferentes tipos de resistencia a anti PD-1



# Mecanismos de resistencia a inmunoterapia

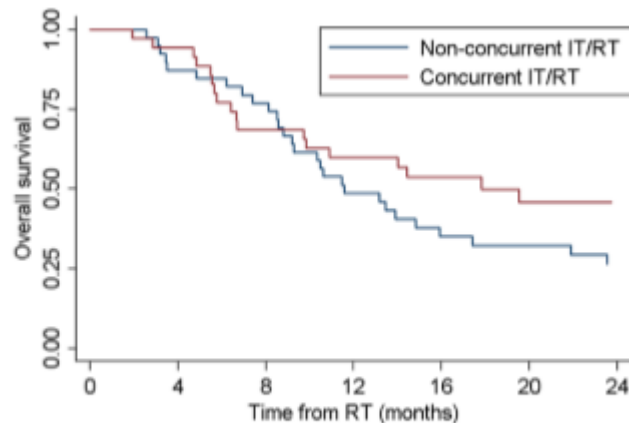


# Factores asociados a resistencia primaria

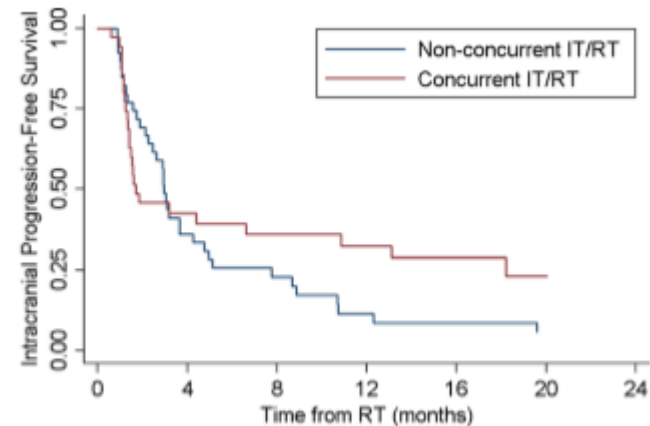
- LDH elevada
- Elevada masa tumoral
- Ausencia expresión de PD-L1
- Ausencia de infiltración linfoide
- Ausencia de linfocitos PD-1
- Ausencia de macrófagos PD-L1
- Baja carga mutacional y de neoantigenos
- Presencia de firma génica IPRES
- Ausencia de firma génica de interferón

# Efecto del “timing” en metástasis cerebrales de melanoma IT+RT

Outcome	Concurrent IT/RT (n=35)	Non-concurrent IT/RT (n=39)	All patients (n=74)
<b>Progression</b>			
Early intracranial progression (intracranial PFS ≤ 60 days)	19 (54.3%)	12 (30.8%)	31 (41.9%)
Durable intracranial response (intracranial PFS ≥ 1 year)	9 (25.7%)	4 (10.3%)	13 (17.6%)
<b>Radionecrosis</b>			
Symptomatic radionecrosis	4 (11.4%)	5 (12.8%)	9 (12.2%)
Radionecrosis undergoing surgical resection	1 (2.9%)	2 (5.1%)	3 (4.1%)
<b>Survival</b>			
Overall survival (median)	17.8 months	11.6 months	13.9 months

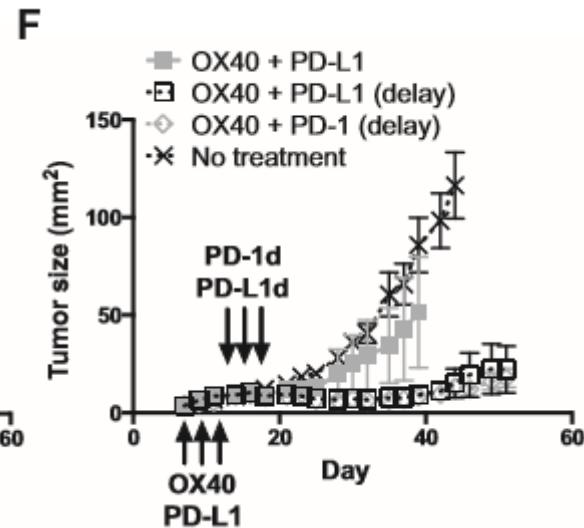
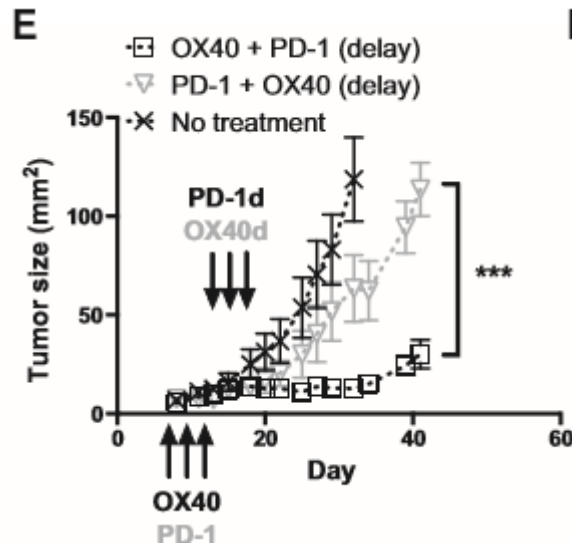
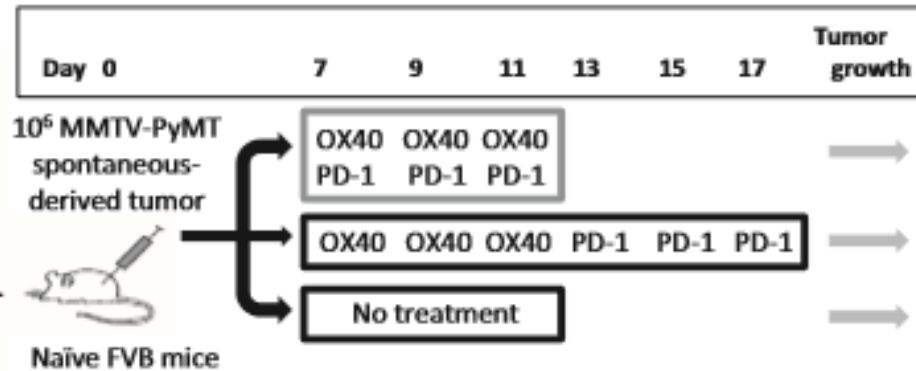


Number at risk	0	4	8	12	16	20	24
Non-concurrent IT/RT	39	34	30	18	13	11	9
Concurrent IT/RT	35	33	24	20	15	11	9



Number at risk	0	4	8	12	16	20	24
Non-concurrent IT/RT	39	14	8	4	3	2	2
Concurrent IT/RT	35	13	10	9	5	4	3

# Efecto del “timing” y la secuencia en la eficacia





# Conclusiones

- Por eficacia, toxicidad y coste las combinaciones no pueden ser para todos los pacientes
- El uso indiscriminado de las combinaciones no ha reportado efectos significativos
- Hay suficientes factores asociados a resistencia primaria como para abordarlos de forma individualizada
- Es el momento de dar un paso atrás con las combinaciones y acompañarlas de una mayor investigación preclínica especialmente en:
  - Selección de pacientes
  - Secuencia de tratamiento