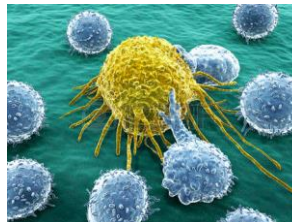


Inmunoterapia (ICIs) en Tumores Sólidos

“La Importancia de **Trabajar en Equipo...**”

Dr. Carlos López López

Sv Oncología Médica H.U. Marqués de Valdecilla (Santander)



“Mis Conflictos...”

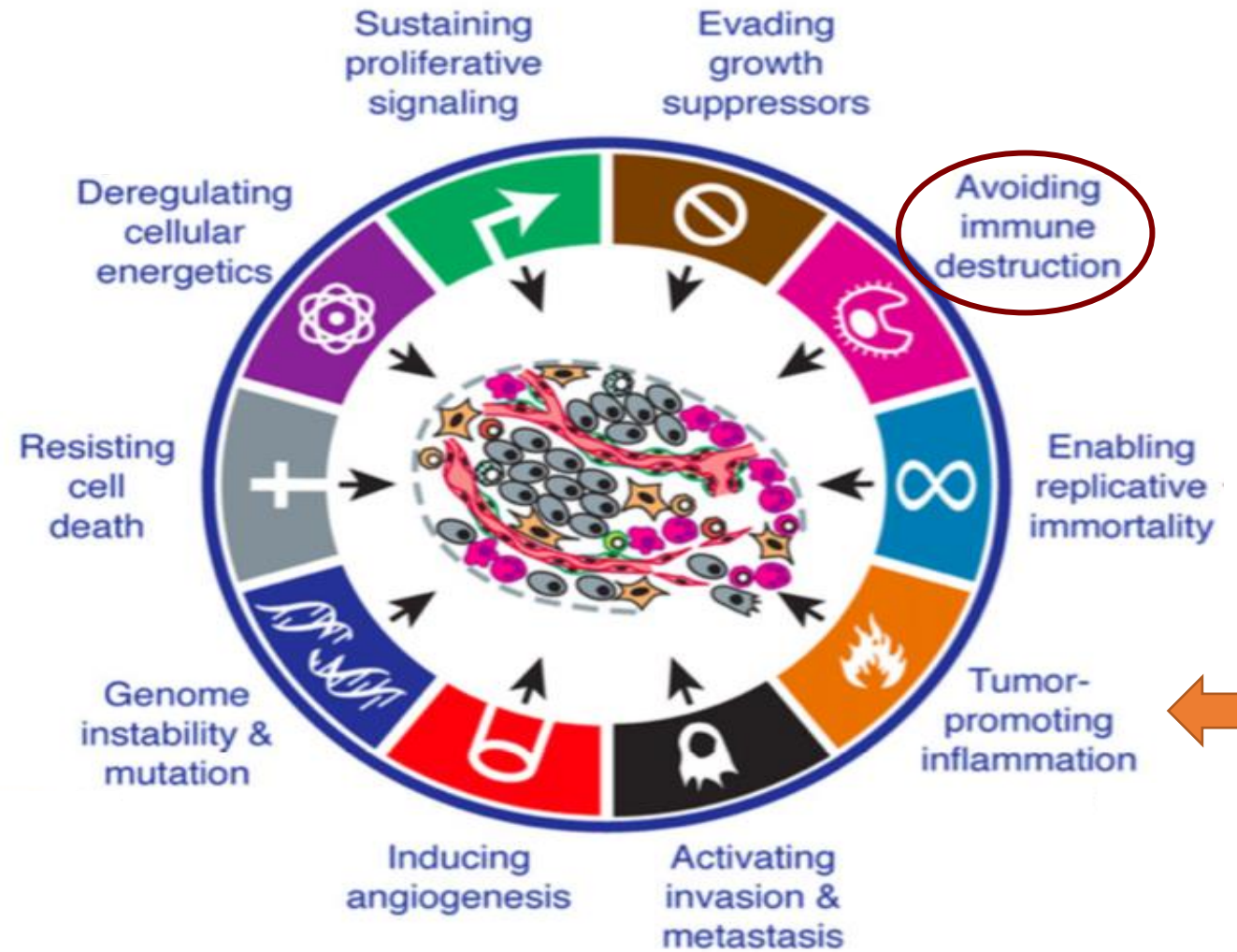
- **Consultant or Advisory Role:** Amgen, Roche, Lilly, Pfizer, Ipsen, Sanofi, Merck, Eisai, Bayer, Servier, Astra-Zeneca.
- **Research Funding:** Amgen, Roche, MSD, Astra-Zeneca, Bayer, Ipsen, Eisai, Celgene, Sanofi, Merck, EXELISIS, Servier.
- **Speaking:** Roche, Pfizer, Novartis, Ipsen, Sanofi, Merck, Eisai, Bayer, Astra-Zeneca, Servier.
- **Travel, Accommodations, Expenses:** Roche, Lilly, Pfizer, Ipsen, Merck, Servier, Amgen.



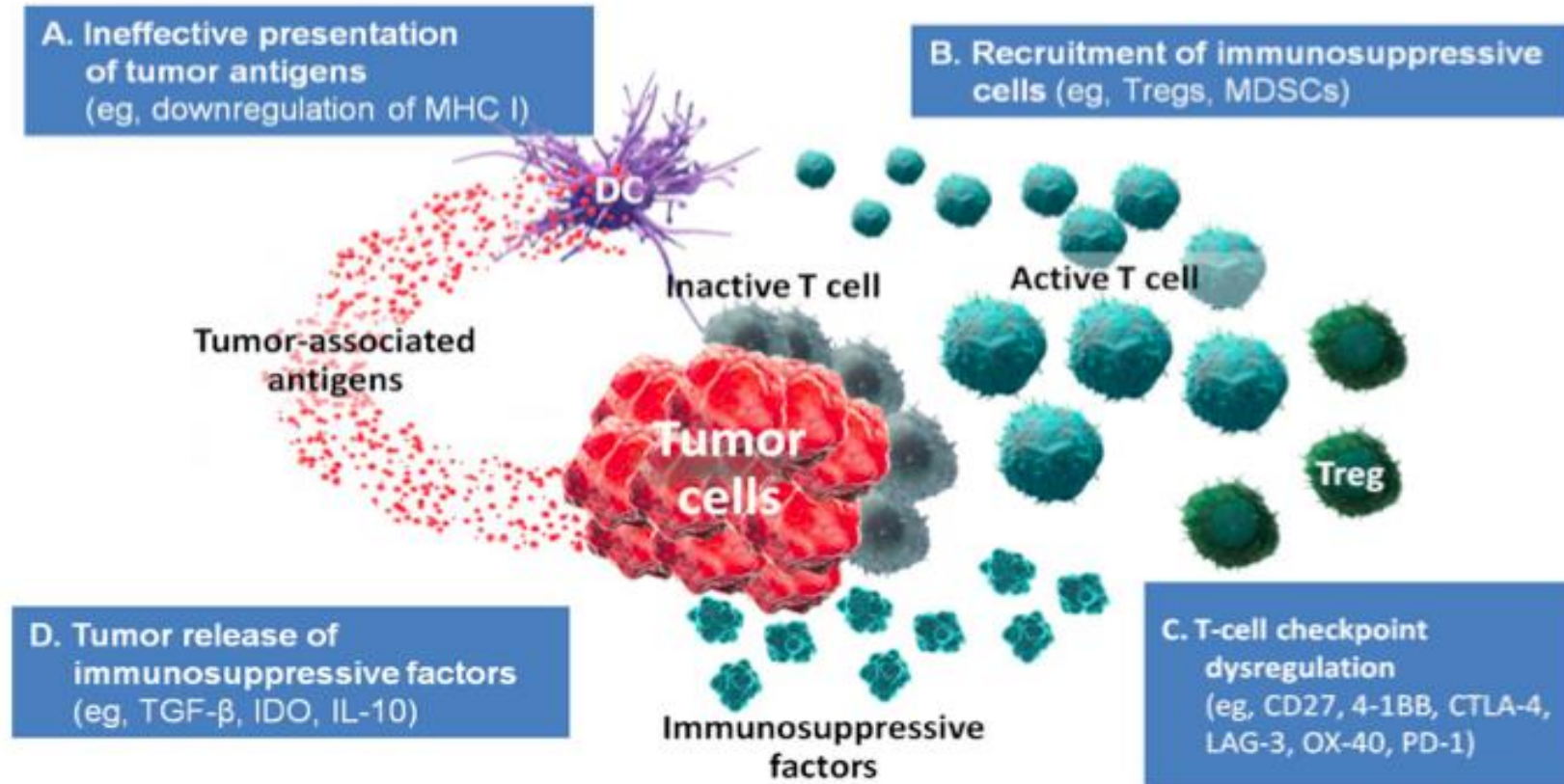


“Inmunidad & Cáncer...”

Hanahan D & Weinberg R. Cell 2011



“Cáncer & Inmunosupresión...”

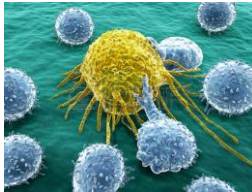


CD, cluster of differentiation; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; DC, dendritic cell; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; IL, interleukin; LAG-3, lymphocyte activation gene-3; MDSC, myeloid-derived suppressor cell; MHC, major histocompatibility complex; PD-1, programmed death receptor-1; TGF- β , transforming growth factor beta; TIM-3, T cell immunoglobulin and mucin domain-3; Treg, regulatory T cell.

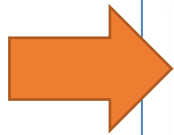
Vesely MD et al. *Ann Rev Immunol*. 2011;29:235-271.
Mellman I et al. *Nature*. 2011;480(7378):480-489.



“Conceptos Básicos en IT & Cáncer...”



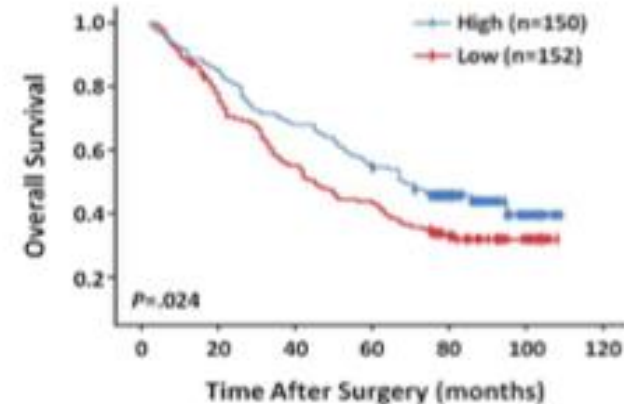
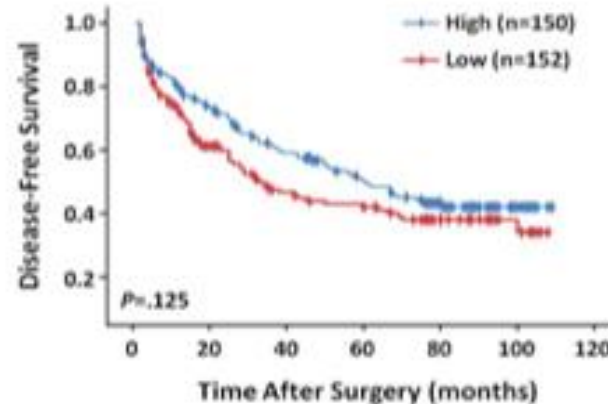
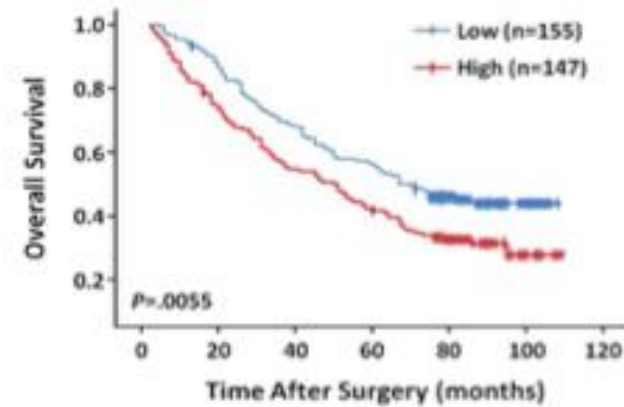
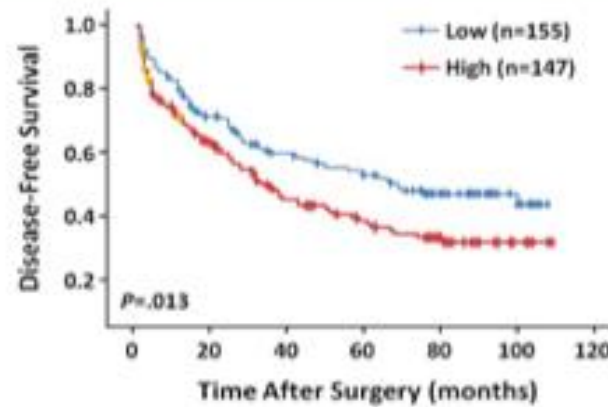
Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of HCC after resection



**Tumor-
Infiltrating
Tregs**

“Ambiente de
Inmunosupresión”

**Activated
CD8+ CTLs**



CTL=cytotoxic T lymphocyte; HCC=hepatocellular carcinoma; Treg=regulatory T cell.
Gao Q et al. J Clin Oncol. 2007; 25(18):2586-2593.



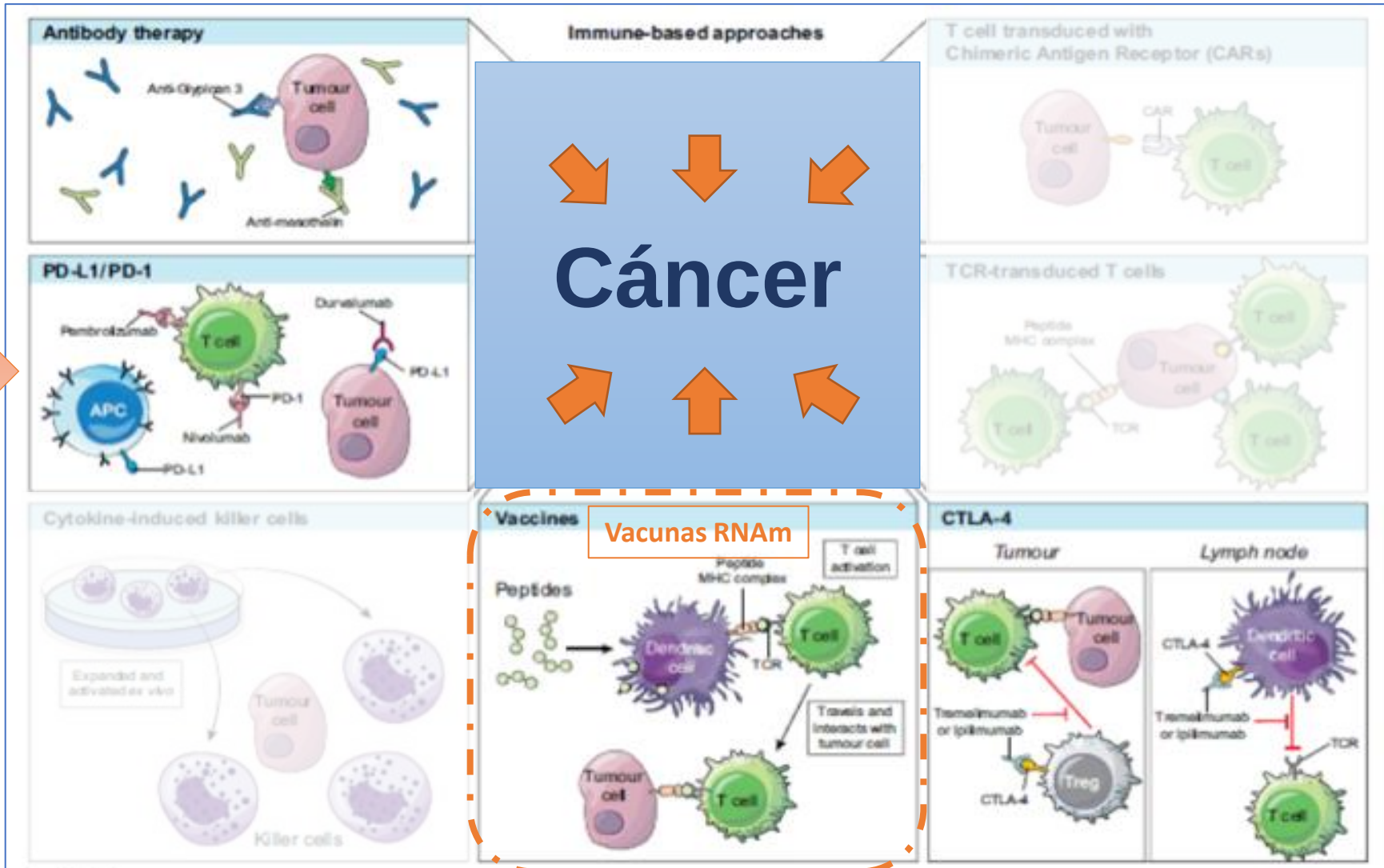
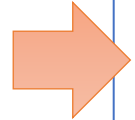
“Cáncer & Inmunoterapia”

AntiEGFR

- Cetuximab
- Panitumumab

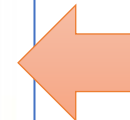
AntiVEGF

- Bevacizumab
- ACC o “Biespecíficos”



Terapia Celular Adoptiva

- CAR-T
- “anti Claudina”
CLDN 18.2
- TILs

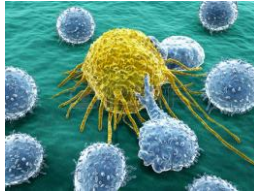


Citocinas Inmunomoduladoras

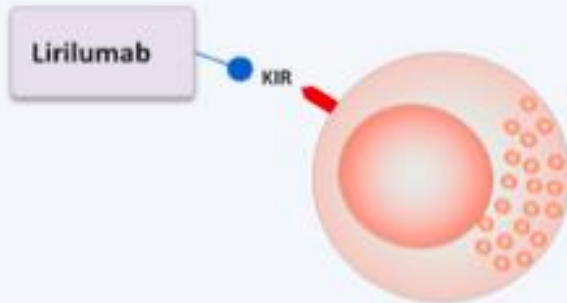
- INF
- IL-2 y 6

“ImmunoCheckPoints & Cáncer...”

Targeting Checkpoints as an Approach to Cancer Therapy

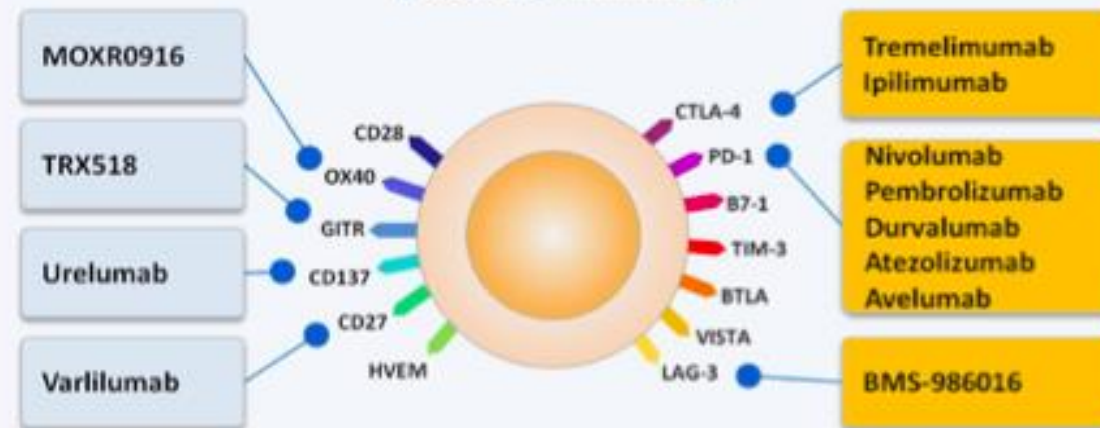


Select Agents Targeting NK Cells (Innate Immunity)



Adapted from Pardoll et al.¹

Select Agents Targeting T Cells (Adaptive Immunity)



Adapted from Mellman et al and Pardoll et al.^{1,2}

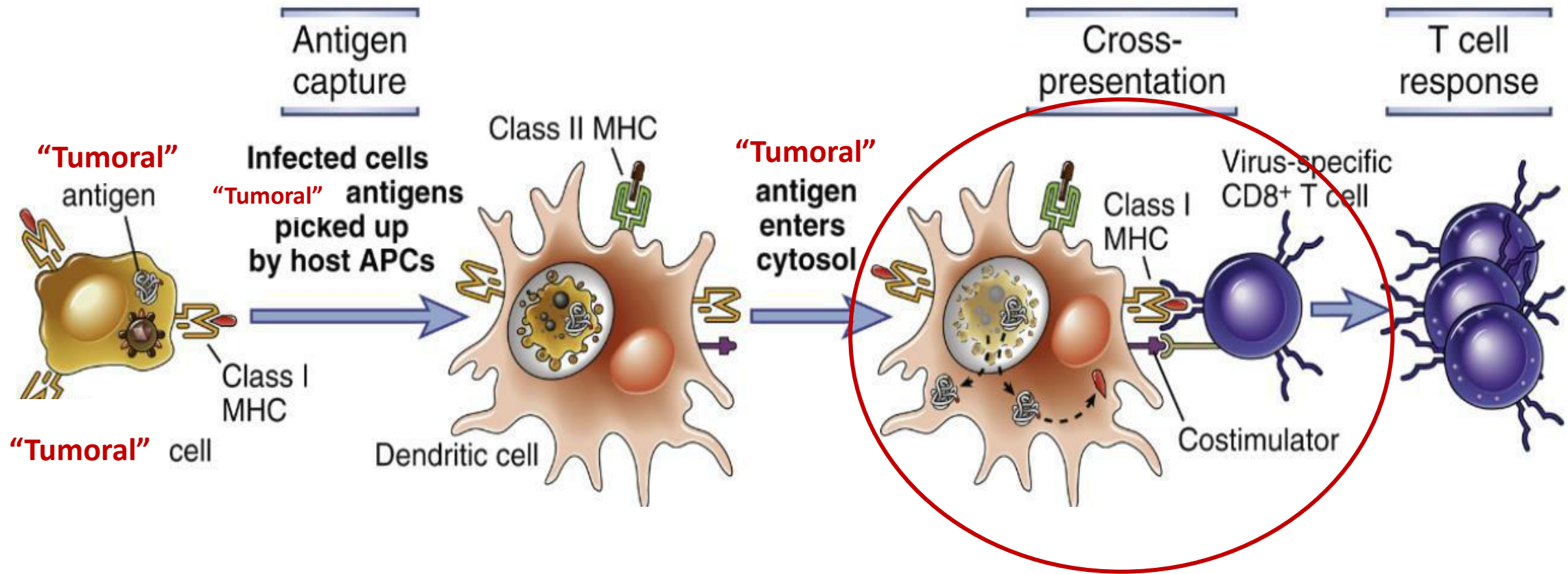
Blocking agents

Stimulating agents

CTLA-4=cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; GITR=glucocorticoid-induced TNFR family related gene; KIR=killer-cell immunoglobulin-like receptor; LAG-3=lymphocyte-activation gene-3; NK=natural killer; PD-1=programmed death-1; PD-L1=programmed death ligand-1.

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264. 2. Mellman I et al. *Nature*. 2011;480(7378):480-489. 3. Clinicaltrials.gov.

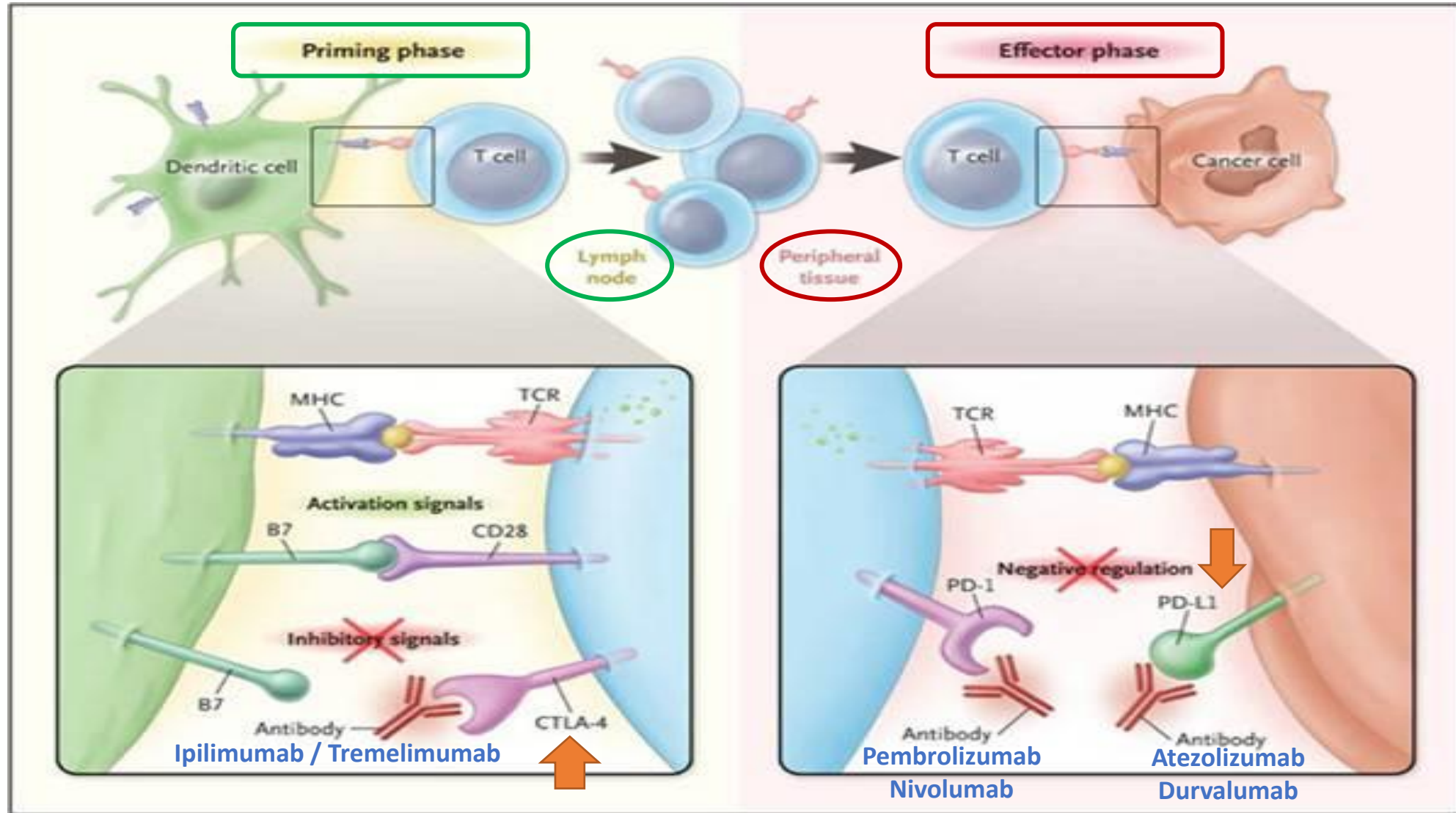
“Proceso de Activación de **Respuesta Inmune**”



Una nueva dimensión: Inmunoterapia de tumores sólidos

Bloqueo de puntos críticos (checkpoints)

Ribas A. N Engl J Med 2012; 366: 2517-9



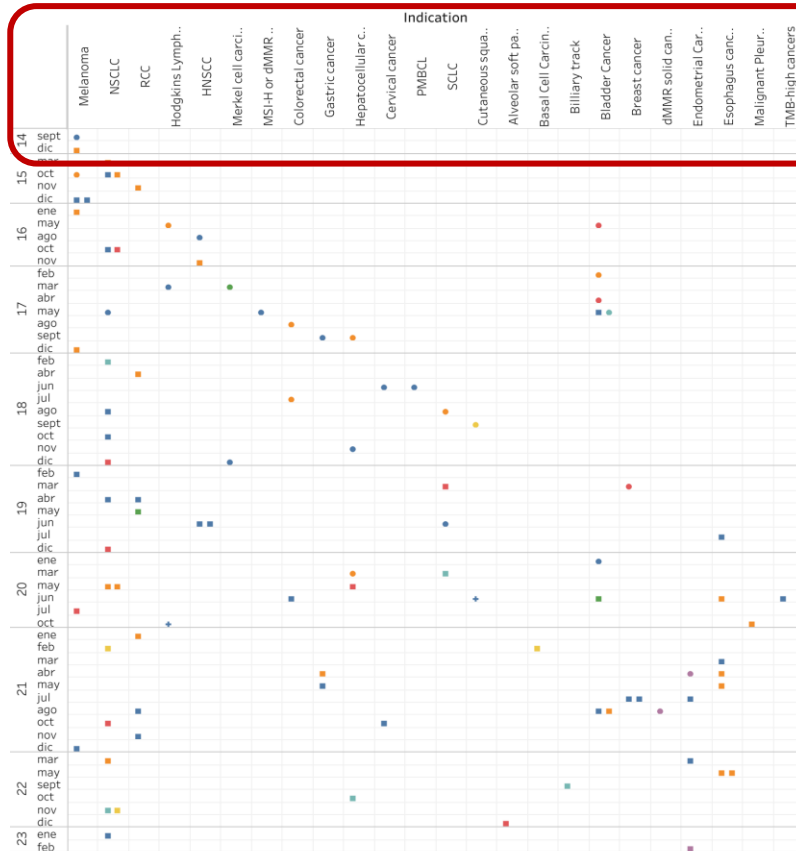
Una nueva dimensión: Inmunoterapia de tumores sólidos

Bloqueo de puntos críticos (checkpoints)

Timeline of Anti-PD-1/L1 Antibody Approvals by the FDA

Updated February 10, 2023

Sources: CRI, CRI Analytics, and FDA



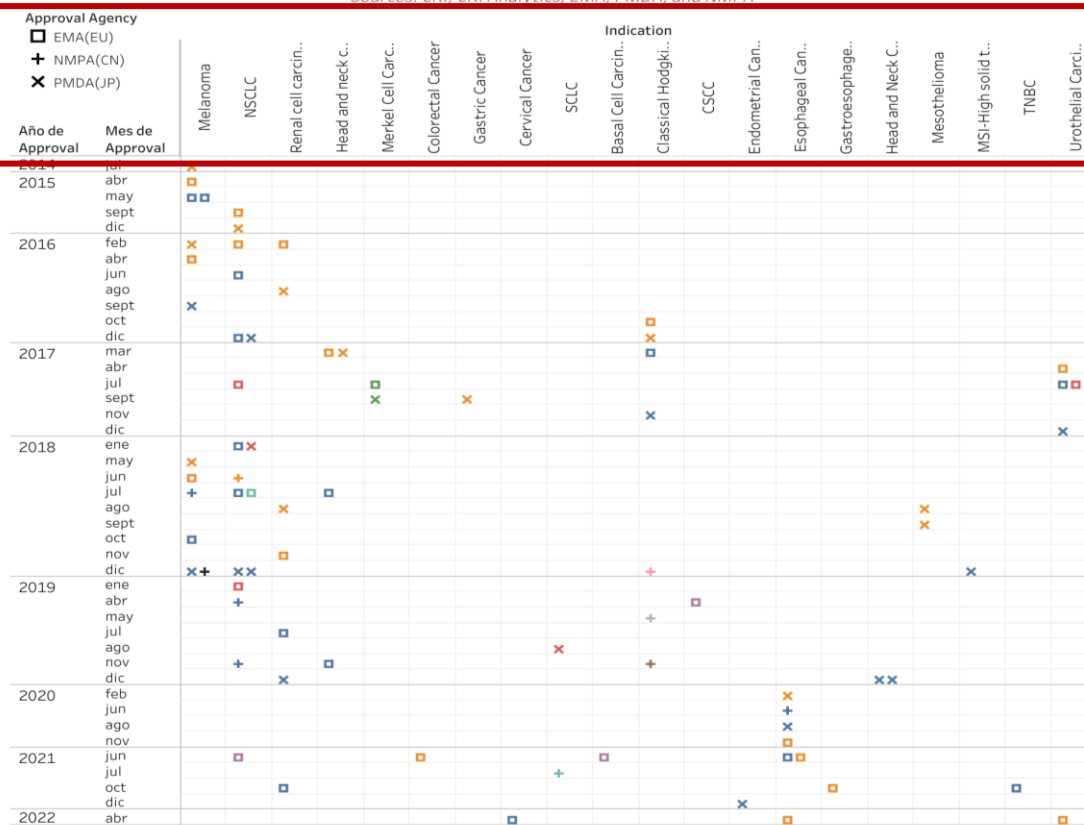
Drug & Company

- Pembrolizumab, Merck & Co
- Nivolumab, Bristol Myers Squibb
- Atezolizumab, Roche
- Durvalumab, AstraZeneca
- Avelumab, EMD Serono
- Cemiplimab, Regeneron
- Oostarlimab, GlaxoSmithKline

Timeline of Anti-PD-1/L1 Antibody Approvals by EU, Japan, and China

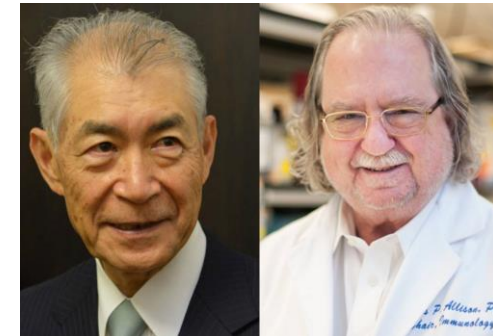
Updated April 29, 2022

Sources: CRI, CRI Analytics, EMA, PMDA, and NMPA



Drug & Company

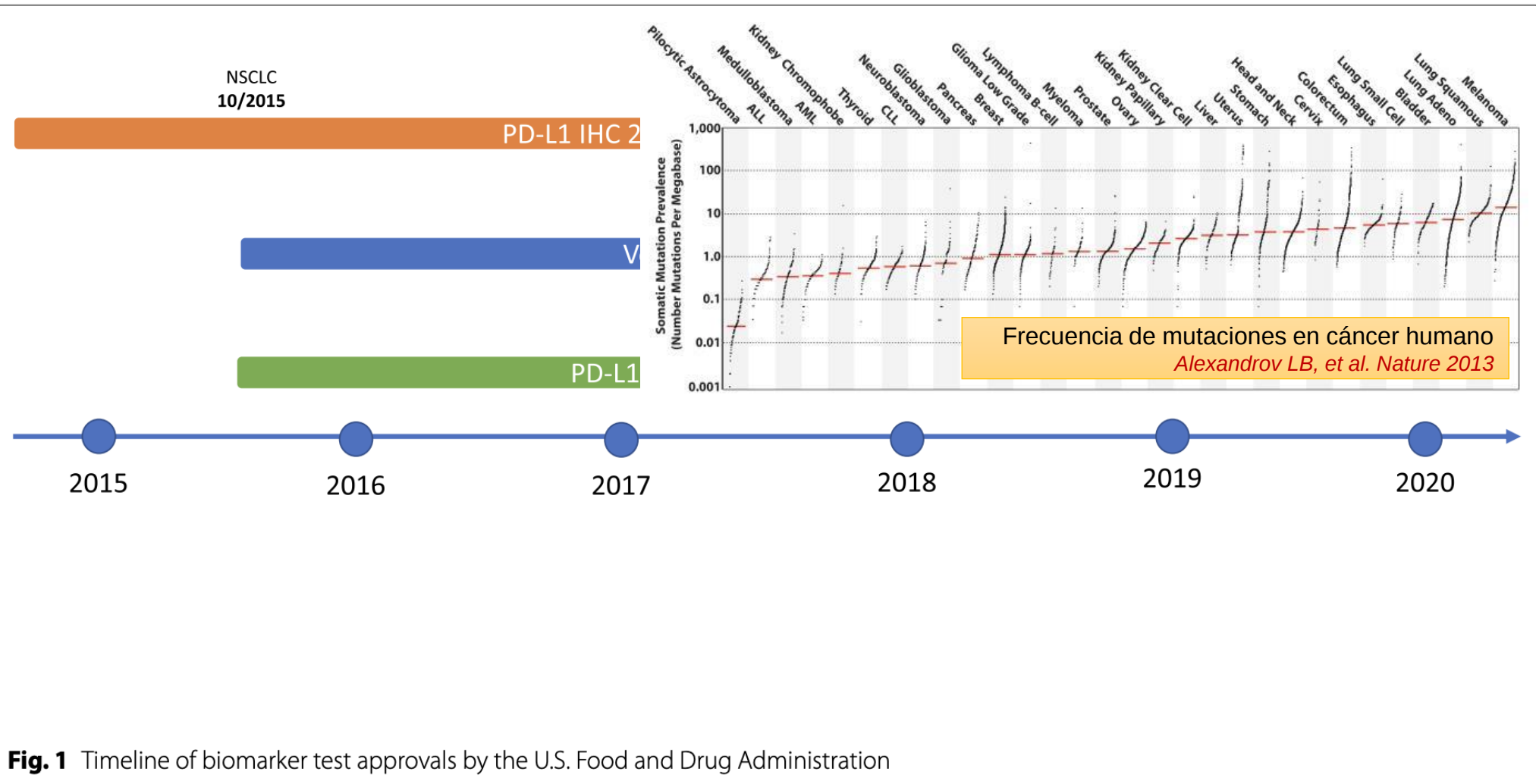
- Pembrolizumab, Merck Co.
- Nivolumab, Bristol-Myers Squibb
- Atezolizumab, Roche
- Durvalumab, AstraZeneca
- Avelumab, Pfizer/Merck KGaA
- Camrelizumab, Jiangsu HengRui Med..
- Cemiplimab, Regeneron
- Sintilimab, Innovent Biologics and El..
- Tislelizumab, Beigene
- Toripalimab, Junshi Biosciences Co.



Tasuku Honjo
& James Allison

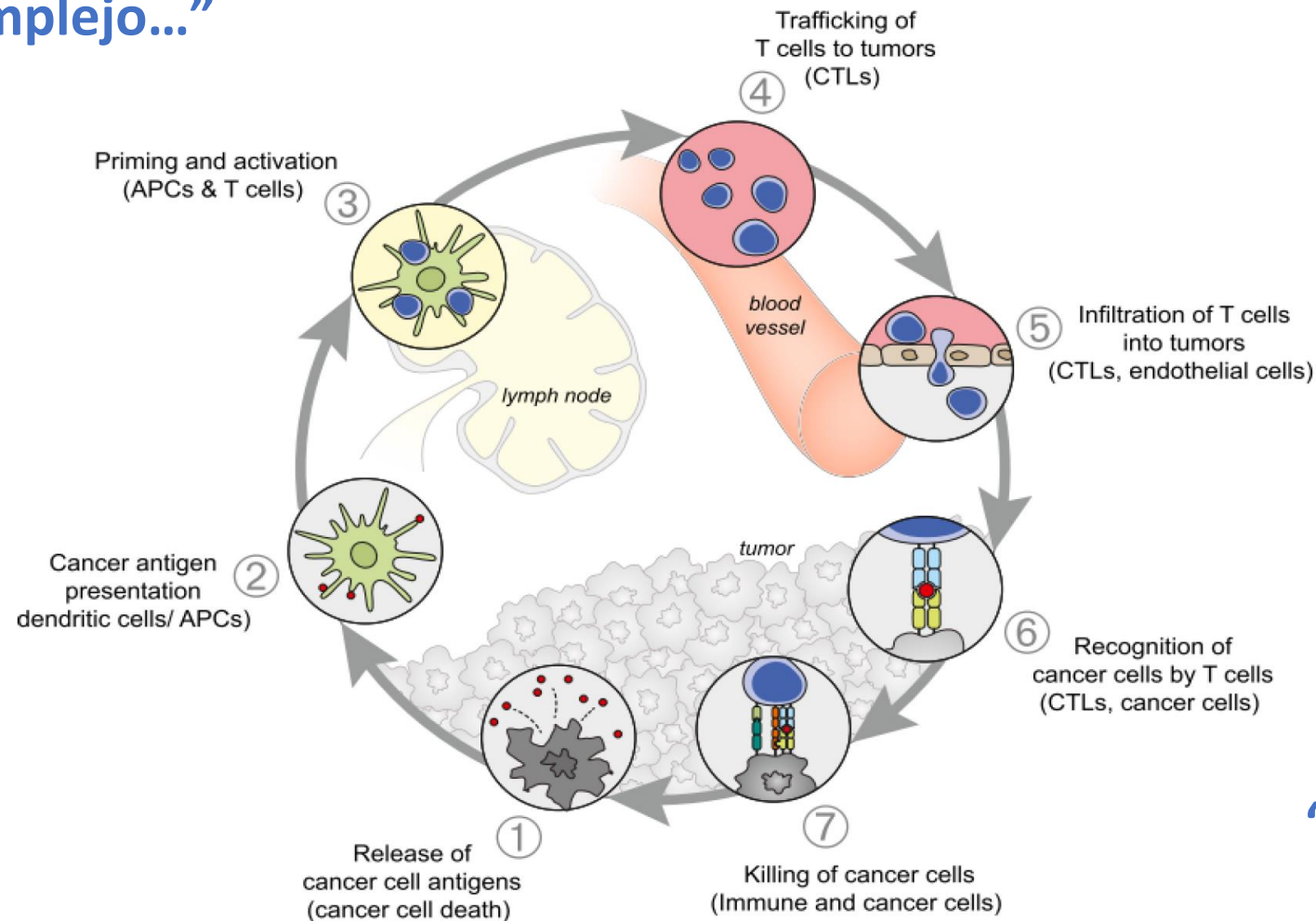
Nobel Med 2018

“ImmunoCheckPoints: Biomarcadores”



“Inmunoterapia: Evaluación de Respuesta”

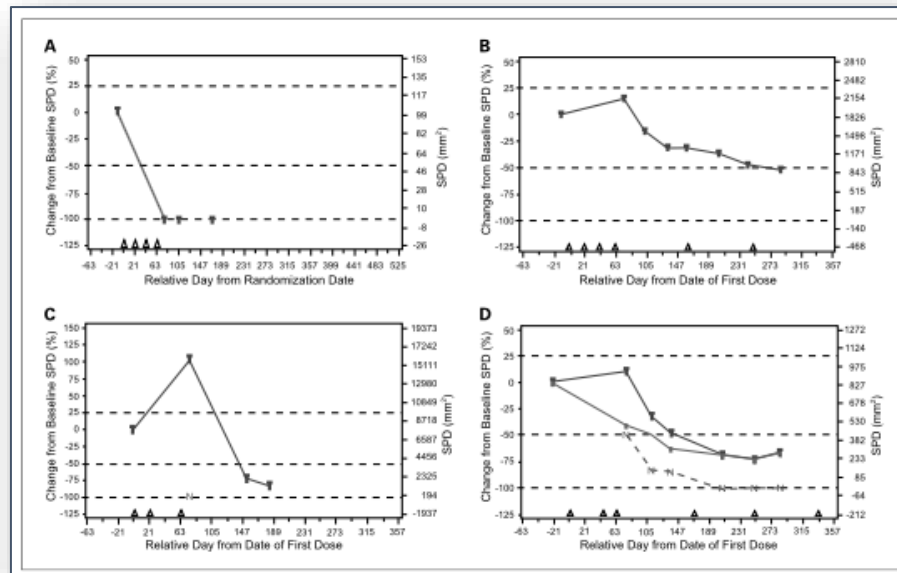
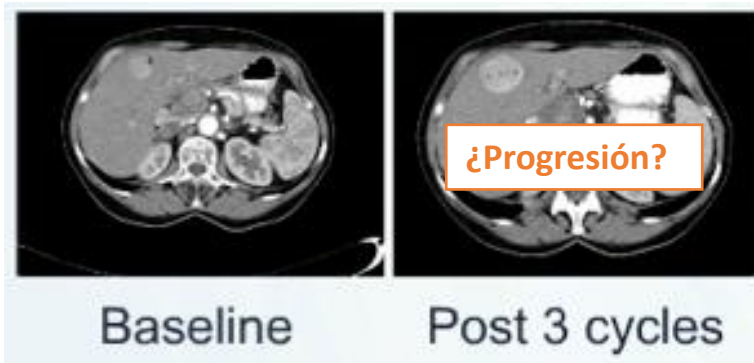
“Proceso Complejo...”



“Lleva su Tiempo...”

“Inmunoterapia: Evaluación de Respuesta”

“Aumento de Infiltrado Linfocitario”



“Ojo a las Pseudoprogresiones...”
Más frecuentes con combinaciones

“Inmunoterapia: Evaluación de Respuesta”

Table 1. Comparison of Key Differences in RECIST v1.1 and irRC

iRECIST

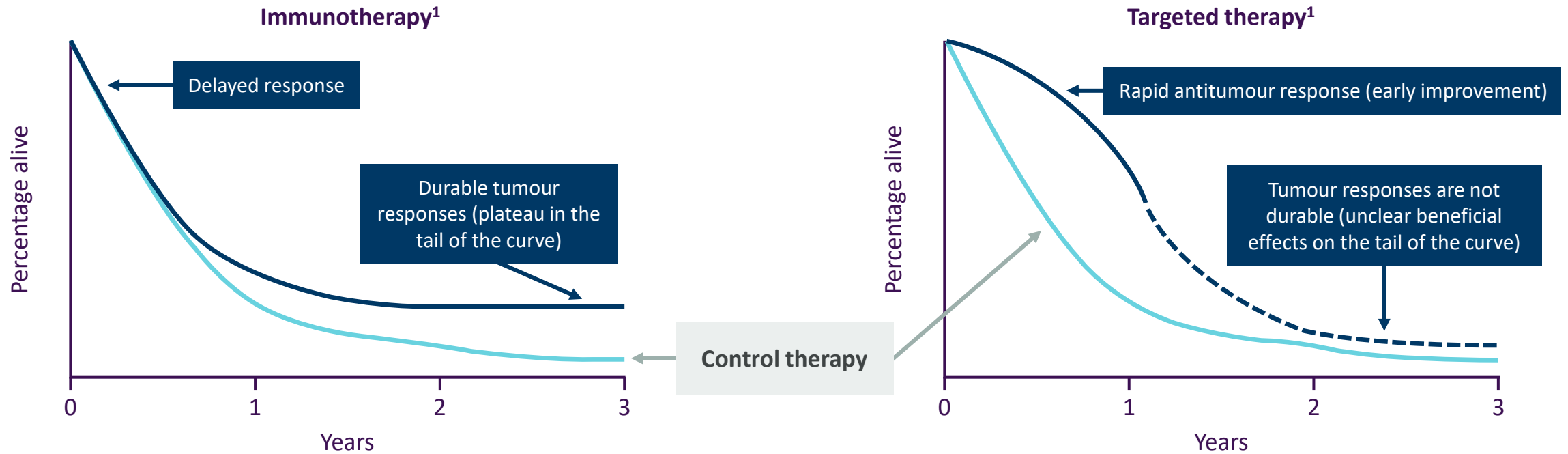
Category	RECIST v1.1	irRC
Measurement of tumor burden	Unidimensional	Bidimensional
Target lesions	Maximum, 5*	Maximum, 15 index lesions
New lesion	Results in progressive disease at first appearance	Up to 10 new visceral lesions and 5 cutaneous lesions may be added to the sum of the products of the two largest perpendicular diameters of all index lesions at any time point
Complete response	Disappearance of all target and nontarget lesions Nodes must regress to < 10 mm short axis No new lesions Confirmation required	
Partial response	≥ 30% decrease in tumor burden compared with baseline Confirmation required	≥ 50% decrease in tumor burden compared with baseline† Confirmation required
Progressive disease	≥ 20% + 5-mm absolute increase in tumor burden compared with nadir Appearance of new lesions or progression of nontarget lesions	≥ 25% increase in tumor burden compared with baseline, nadir, or reset baseline† New lesions added to tumor burden Confirmation required
Stable disease	Neither partial response nor progressive disease	

Abbreviations: irRC, immune-related response criteria; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

*For the present analyses, the maximum number of target lesions was 10.

†If an increase in tumor burden is observed at the first scheduled assessment, the baseline is reset to the value observed at the first assessment.

“Inmunoterapia: Evaluación de Respuesta”



Anti-CTLA-4 antibody Vs Oncogene-Targeting therapy for melanoma

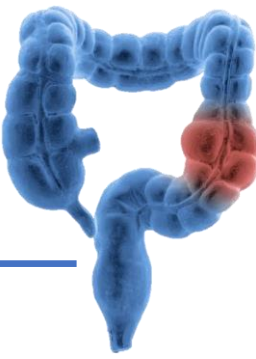
- **Anti-CTLA-4 antibody:** **end** of study follow-up period, ~10% more patients alive (two randomised Phase 3 clinical trials)¹⁻³
- **Oncogene-targeting therapy:** **early** antitumour response but **long-term survival not improved** (two studies)^{1,4,5}

1. Ribas A, et al. *Clin Cancer Res* 2012;18:336–341.; 2. Hodi FS, et al. *N Engl J Med* 2010;363:711–723. ; 3. Robert C, et al. *N Engl J Med* 2011;364:2517–2526.

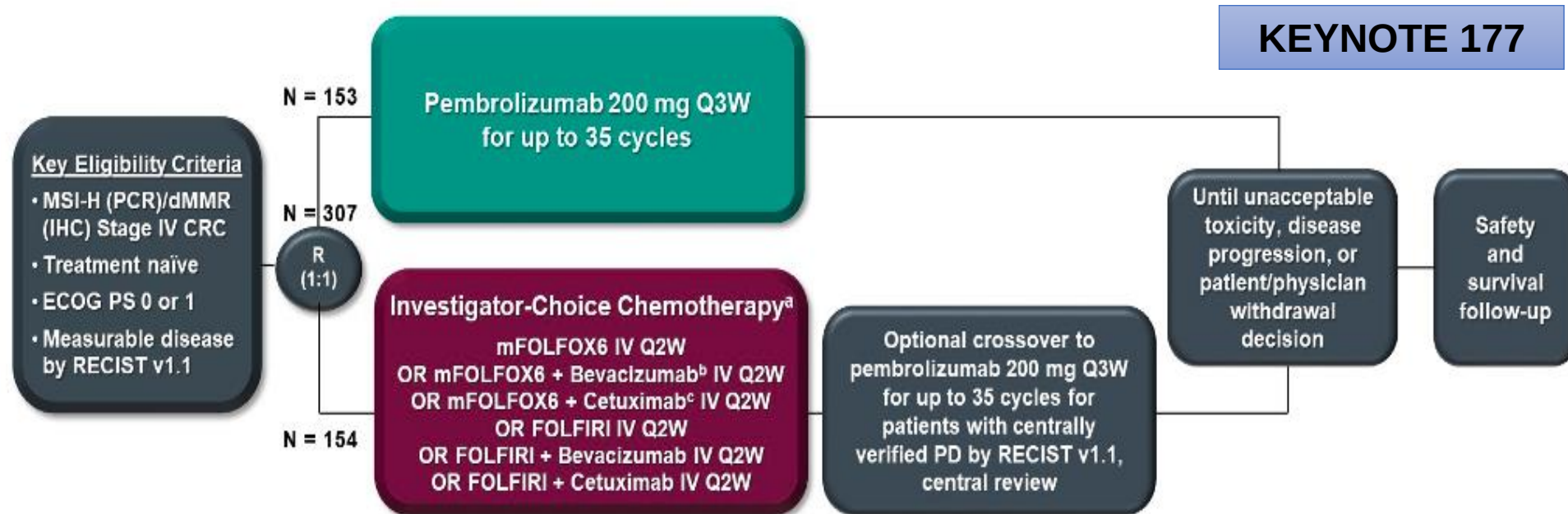
4. Flaherty KT, et al. *N Engl J Med* 2010;363:809–819.; 5. Carvajal RD, et al. *JAMA* 2011;305:2327–2334.

“Inmunoterapia: Rompiendo Barreras...”

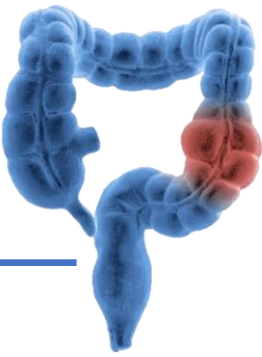




mCRC & MSI (1ª línea)



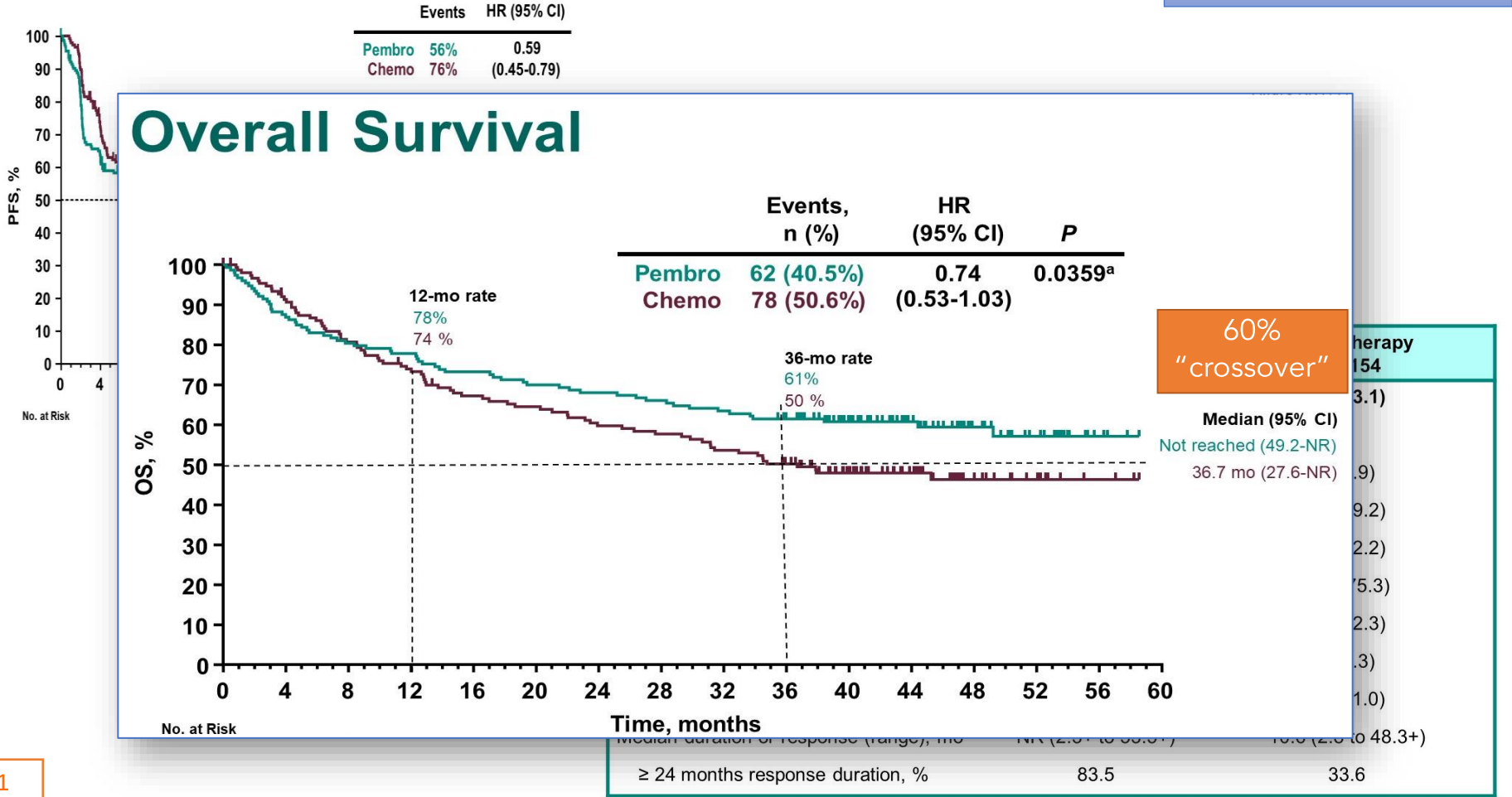
- Dual-Primary endpoints: PFS per RECIST v1.1, BICR; OS
- Secondary endpoints: ORR per RECIST v1.1 by BICR, PFS2, HRQoL, safety
- Tumor response assessed at week 9 and Q9W thereafter per RECIST v1.1 by BICR



mCRC & MSI (1ª línea)

Progression-Free Survival

KEYNOTE 177

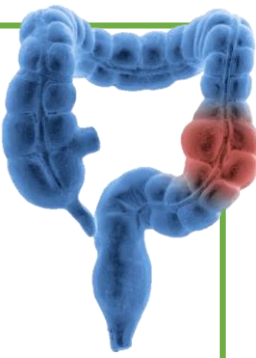


A silhouette of a person in mid-air, jumping from one cliff to another. The person's arms are outstretched, and their legs are in a jumping position. The background is a dramatic sky with orange, pink, and purple hues, suggesting a sunset or sunrise. The two cliffs are dark silhouettes at the bottom of the frame.

Teoría

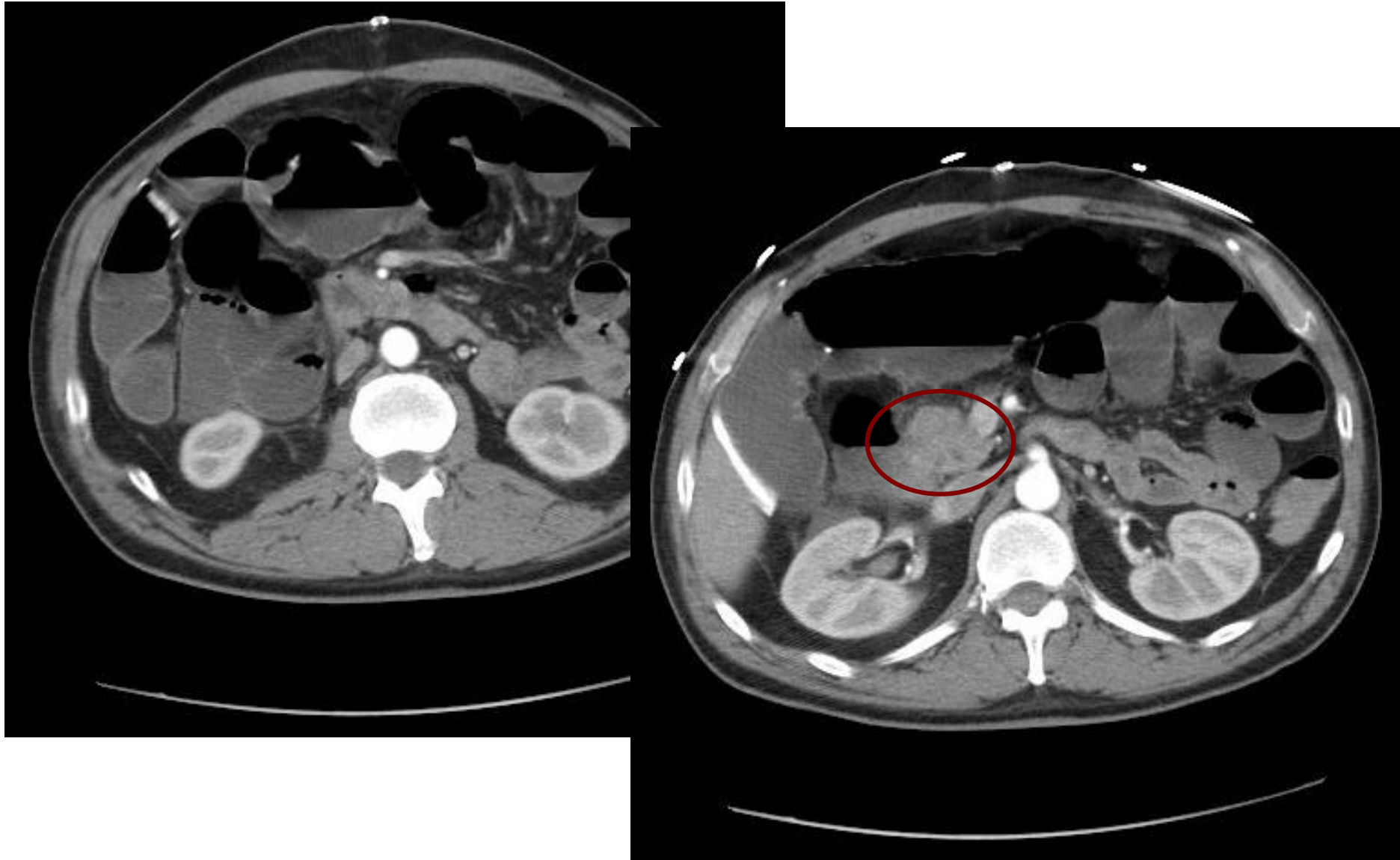
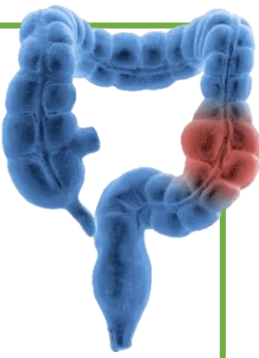
Práctica

Caso Clínico (1ª línea CRCm)

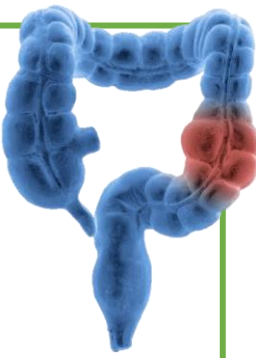


- Varón 50 años...
 - Fumador de 4-5 cig/día hasta 2015.
 - HTA bien controlada con Enalapril 20 mg/día
 - Hernia discal L4-L5-S1.
 - Apendicectomía LPS (1987)
 - Osteosíntesis de mano izq.
- Antecedentes Familiares
 - Madre diagnosticada de CCR a los 56 años.
 - Padre fallecido a los 68 de Ca Pulmón.
- Mar-2015...
 - Dolor abdominal y estreñimiento en últimas 2 sem...

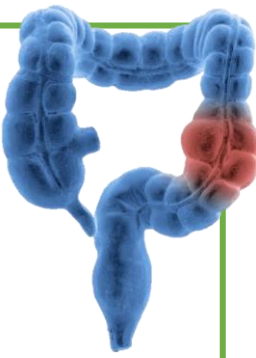
Obstrucción intestinal...(30-3-2015)



Laparotomía Expl. (30-Mar-2015)



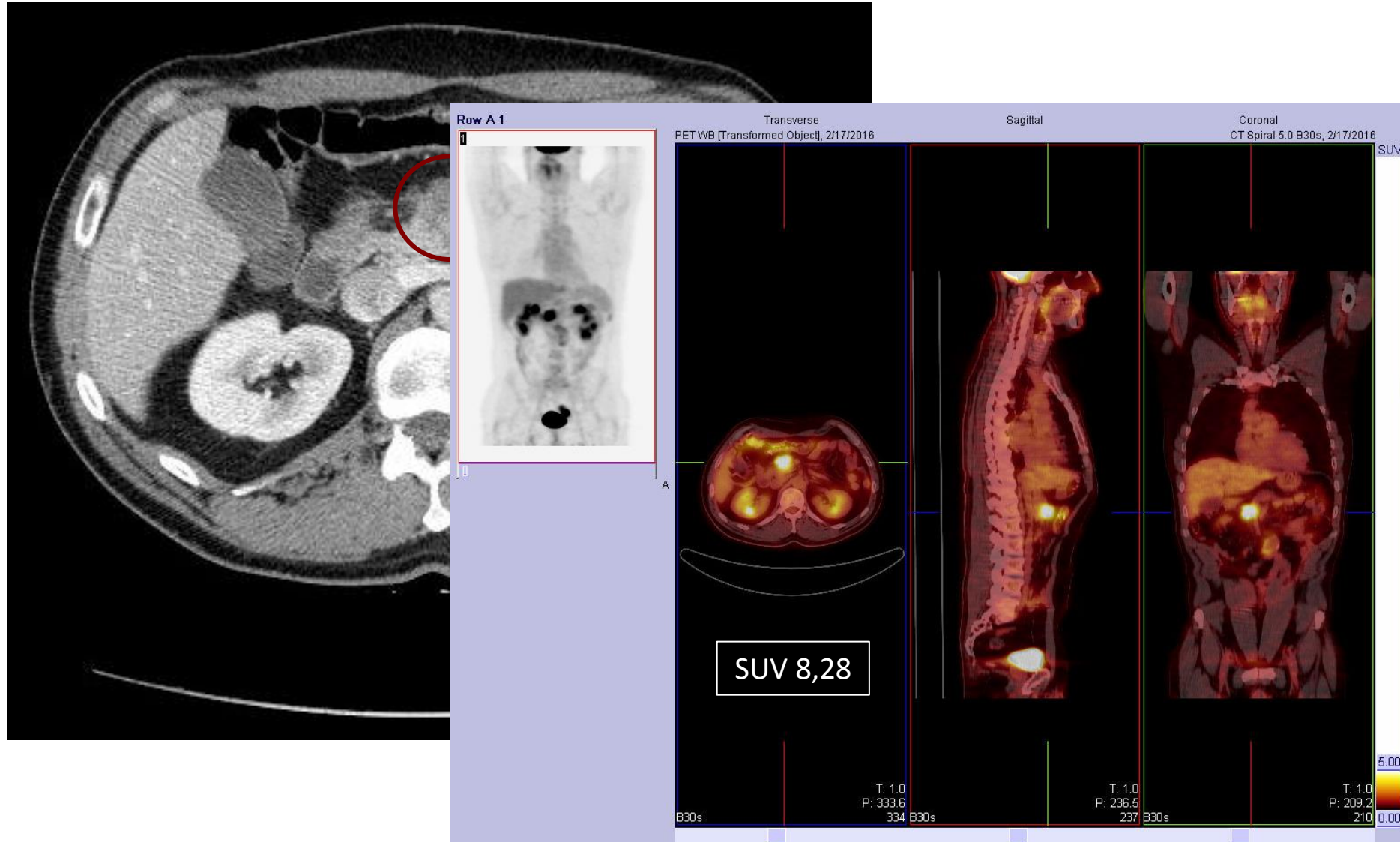
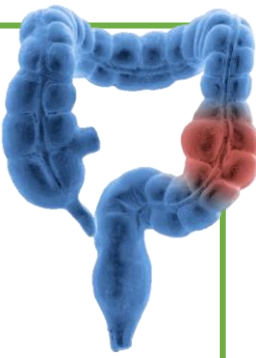
- TAC abdominal:
 - Obstrucción intestinal secundaria a tumor estenosante en colon transverso.
- IQ: Hemicolectomía derecha.
- Informe Anat. Patológica:
 - ADC mod diferenciado (G2) pT3pN1 con permeación vascular y perineural.
 - Estadio III UICC/AJCC
 - Márgenes quirúrgicos libres (R0)
 - MSH2 & 6 (+) **MLH-1 & PMS2 (-)** ←



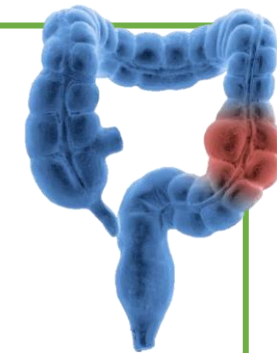
Consulta de Onc. Médica (May-15)

- ECOG 0.
- Ex Físico: Cicatriz de IQ abdominal.
- Analítica: Ok.
- CEA 2,5 ng/mL. Ca 19.9 35 U/mL.
- TAC (25-6-2015): No enfermedad activa.
- Decisión:
 - QT adyuvante (Oxaliplatino + Capecitabina x 8 ciclos)

Seguimiento...(Ene/Feb-16)



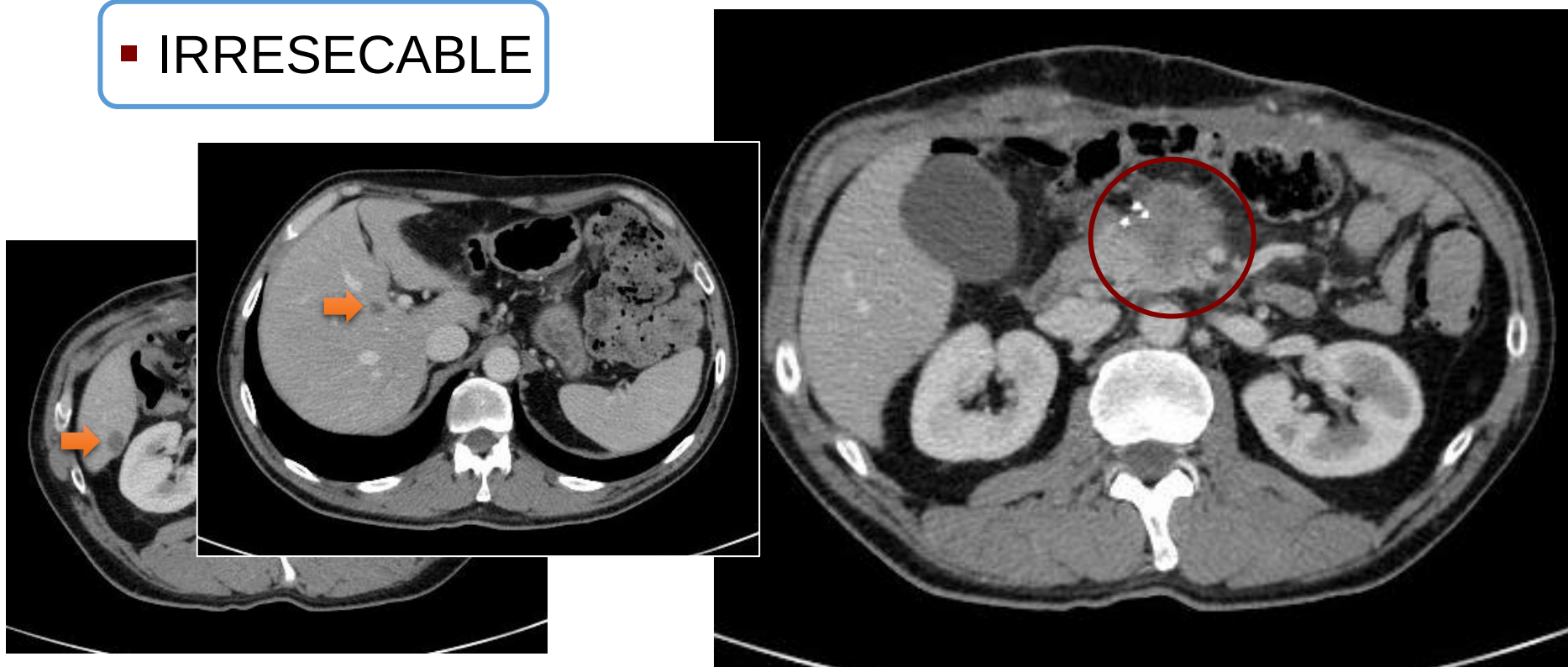
Laparotomía Exploradora (Abr-16)



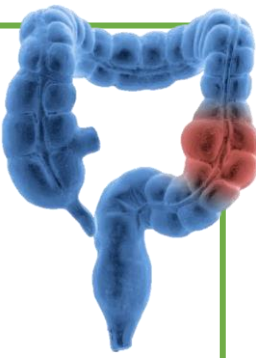
- Biopsia ADP (R2)...
 - Adenocarcinoma intestinal

Dolor epigástrico → Opioides
ECOG 1

■ IRRESECCABLE



Tratamiento sistémico...(May-16)



P. III MK-3475-177

mCRC , MSI-H or dMMR
1st line

QT/Biologico + Placebo

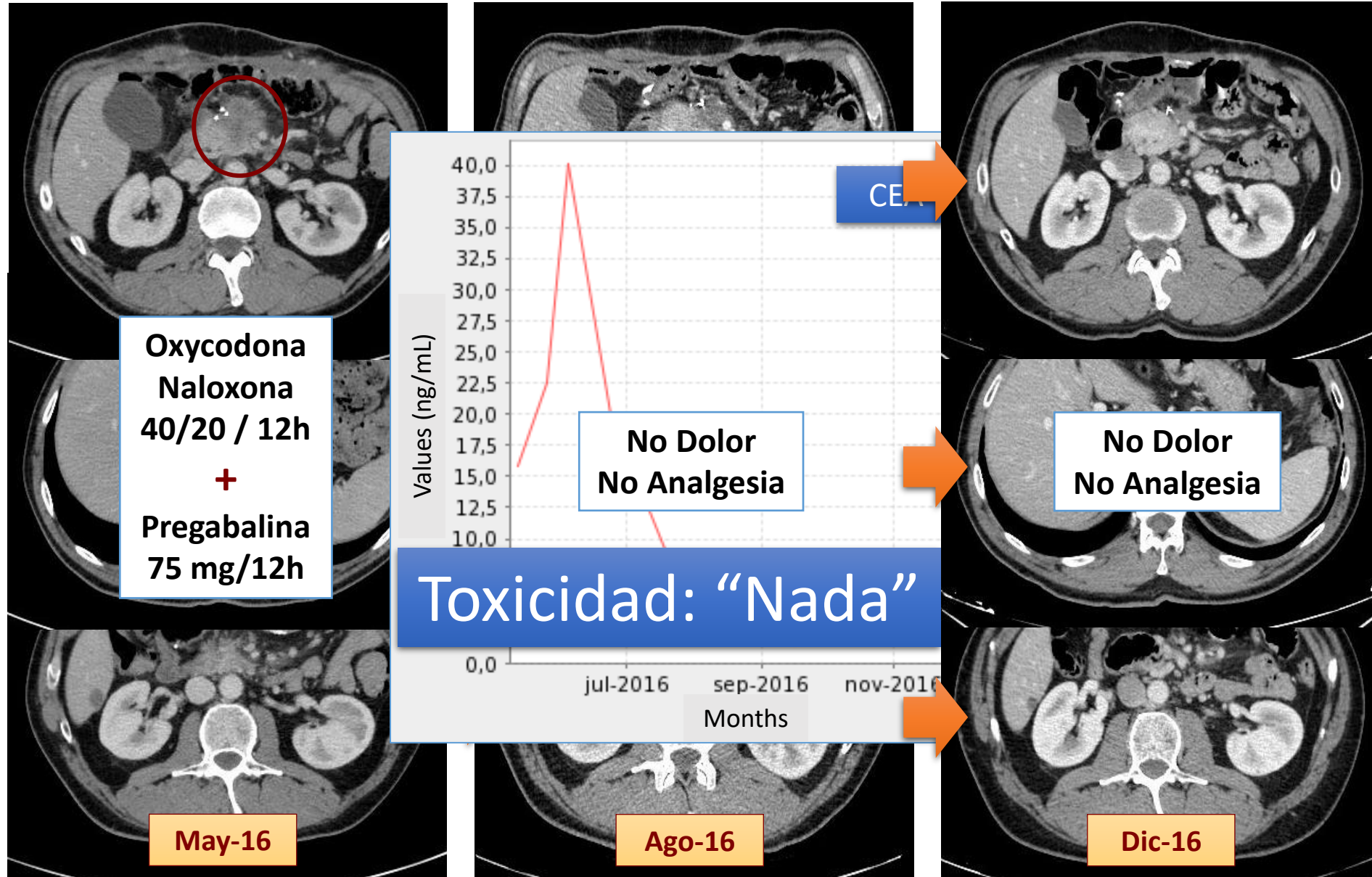
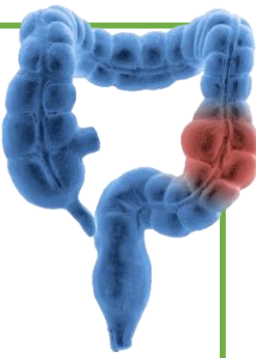
QT/Biologico + Pembrolizumab

Pembrolizumab

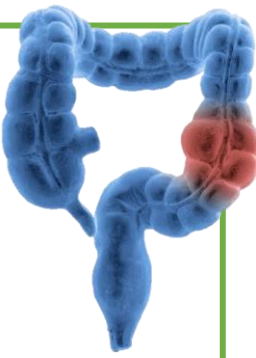
Fecha Prescripción	Fecha Inicio	Ciclo Inicial	Días Interciclo	Nº Máx. Ciclos	Observaciones	Protocolo
25/06/2016	15/07/2016	3	21			MK-3475-177 (brazo Pembrolizumab)

Cic	Día	Fecha	Medicamento	Vía	Nº tomas	Dosis	Unidad	Tipo	Duración.	Prep.	H.D
10	1	09/12/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
9	1	18/11/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
8	1	28/10/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
7	1	07/10/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
6	1	16/09/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
5	1	26/08/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
4	1	05/08/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
3	1	15/07/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
2	1	24/06/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	
1	1	03/06/2016	PEMBROLIZUMAB (Ensayo clínico) (EC)	IV	1	200	mg	P	1	Prep.	

La Evolución...



2 años de IT (May-2018) → STOP & “Ongoing”...(Oct-2023)



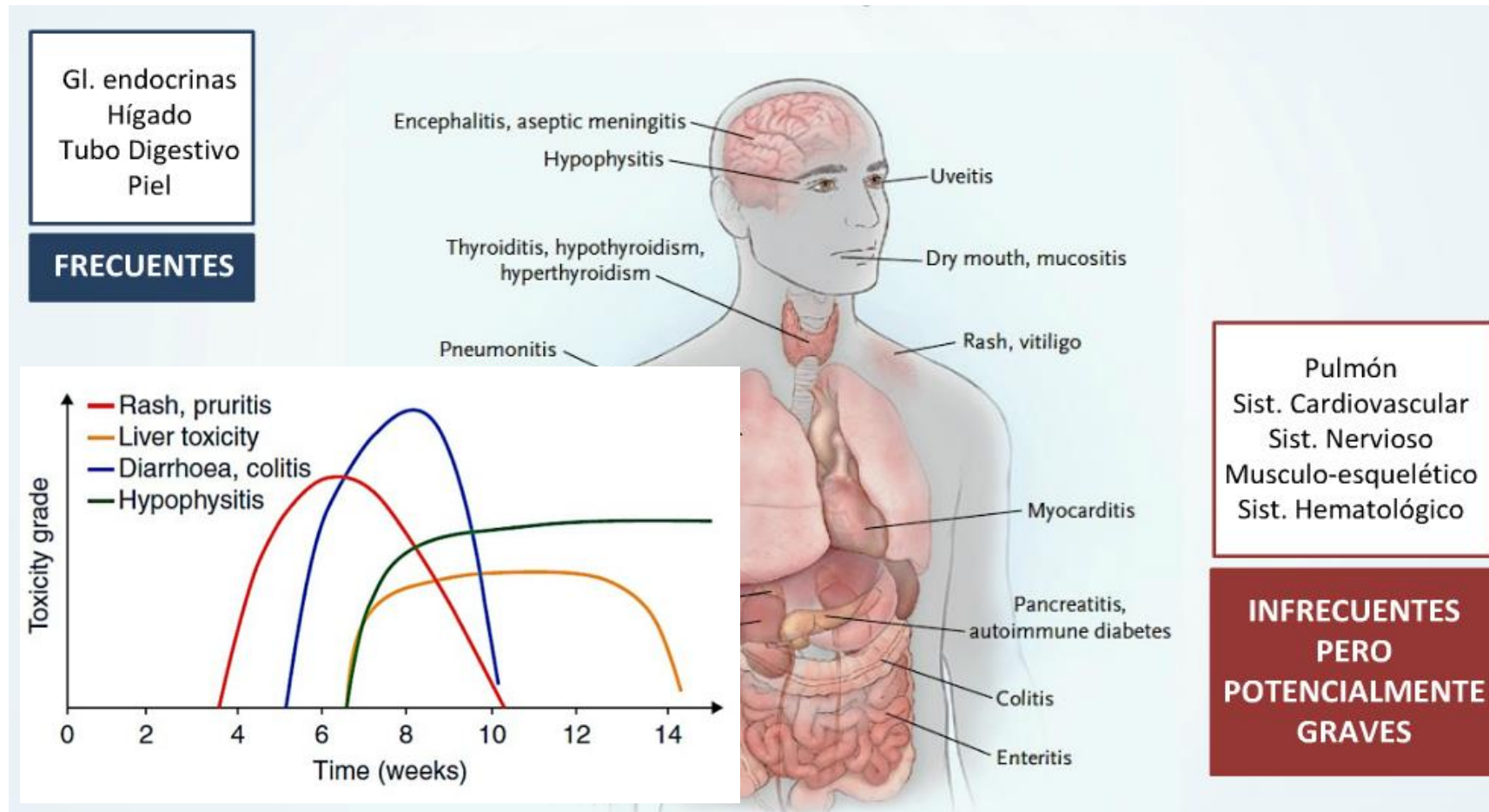
¿Paciente Curado?

“Inmunoterapia: El
lado oscuro de la
fuerza...”

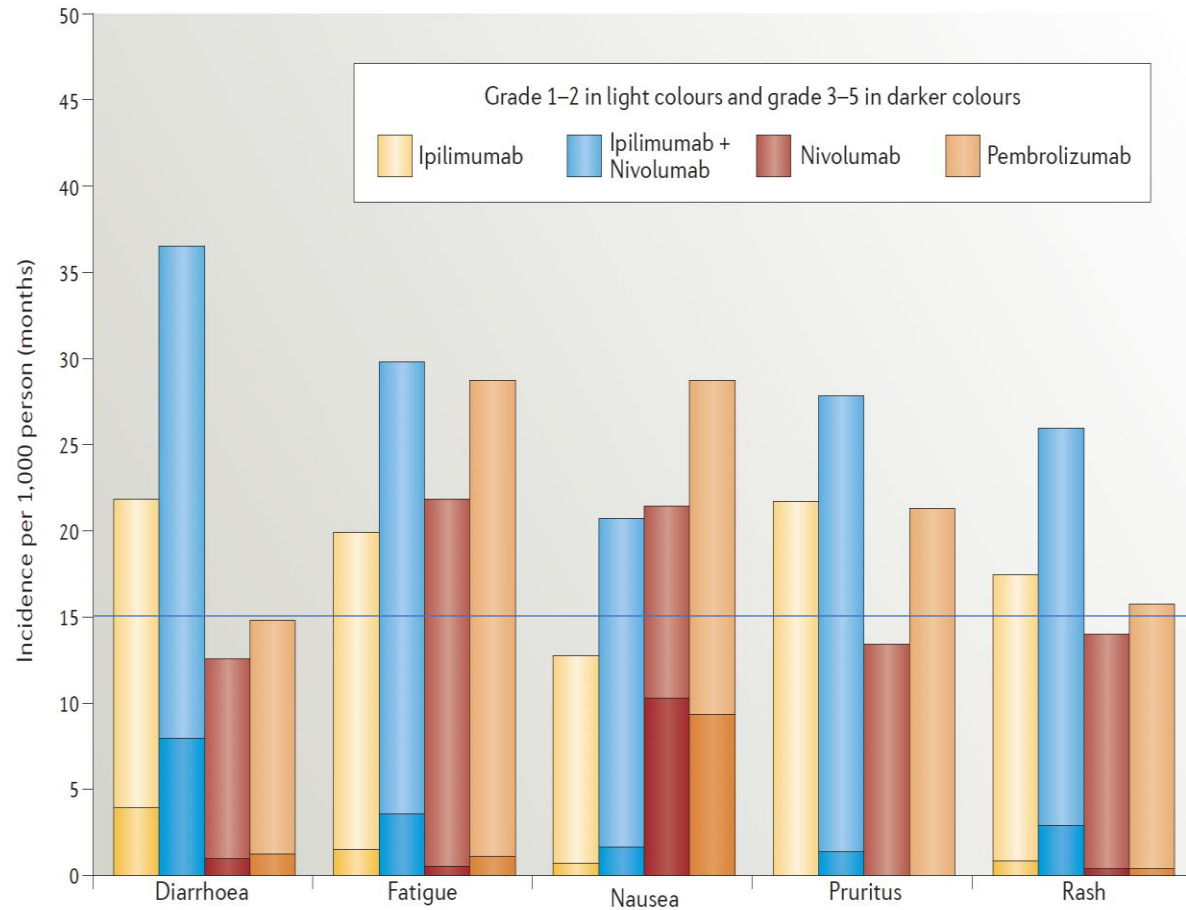


“Inmunoterapia: Toxicidad Inmunomediada”

“Toxicidad derivada de su mecanismo de acción...” → “Hiperinmunidad / Inflamación”

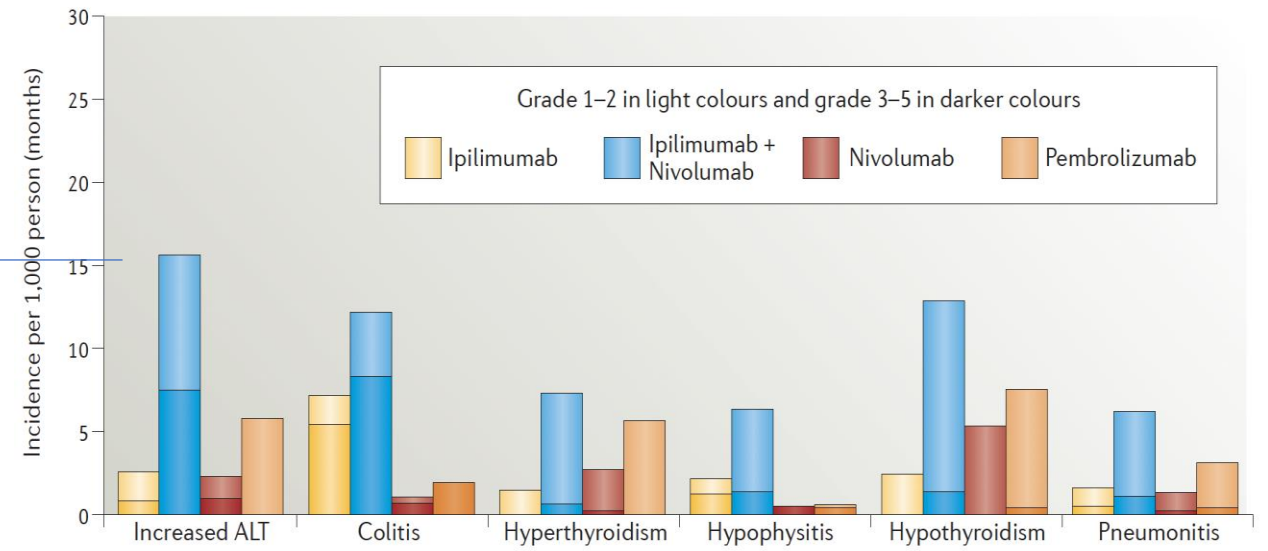


“Inmunoterapia: Toxicidad Inmunomediada”



NATURE REVIEWS | CLINICAL ONCOLOGY

“Mayor frecuencia en combinaciones...”



“Algoritmo General” de Manejo de Toxicidades por ICP

Gravedad	Manejo	Corticoesteroides	Otros fármacos inmunosupresores	Inmunoterapia
1	Ambulatorio	No recomendados	No recomendados	Continuar
2	Ambulatorio	Tópicos Sistémicos	No recomendados	Suspensión temporal hasta grado 1 o menos.
3	Hospitalización	Sistémicos	Considerar	Suspender. Valorar beneficio-riesgo de reintroducción.
4	Hospitalización. Considerar unidad de cuidados intensivos	Sistémicos	Considerar	Suspensión definitiva.

Tabla 2. Gravedad y manejo de los efectos adversos de la inmunoterapia.

<https://www.esmo.org/content/download/151567/2718664/file/Clinical-Practice-Guidelines-Slideset-Toxicities-Immunotherapy.pdf>

¿Cuál son los pilares básicos para el manejo de estos eventos adversos inmunomediados?

El diagnóstico diferencial y el inicio precoz del tratamiento con corticoides supone una disminución de la gravedad y una mejor resolución de los síntomas. El uso de corticoides no disminuye la eficacia de la inmunoterapia. La posología recomendada es:

- En EAim grado 2: prednisona 0.5 mg/kg/día o equivalente.
- En EAim grado 3-4: prednisona 1-2 mg/kg/día o equivalente

La retirada de corticoides se debe hacer con un descenso gradual de al menos un mes de duración. El 58-85% de la toxicidad es reversible después del tratamiento con corticoides, sin embargo, si tras 48h de tratamiento con corticoides el paciente continúa sintomático se debe añadir otro fármaco inmunosupresor.

En general, se recomienda el uso fuera de ficha técnica de **Infliximab 5 mg/kg (anti-TNF alfa)** en dosis única. Si el paciente persiste sintomático a pesar de la primera dosis de infliximab, una segunda dosis puede ser administrada a las 2 semanas de la primera dosis. En caso de hepatotoxicidad, el uso de infliximab está contraindicado debido al riesgo del propio fármaco de desarrollar hepatotoxicidad y se recomienda el uso de micofenolato de mofetilo.

No se recomienda tratamiento con azatioprina ni metotrexato ya que sus efectos se observan a largo plazo.

