

6°
tendiendo
puentes

22-24 noviembre 2018

CONGRESO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HEMATOLOGÍA Y FARMACIA
ONCOHEMATOLÓGICA

Breve historia del tiempo
Stephen Hawking dixit...

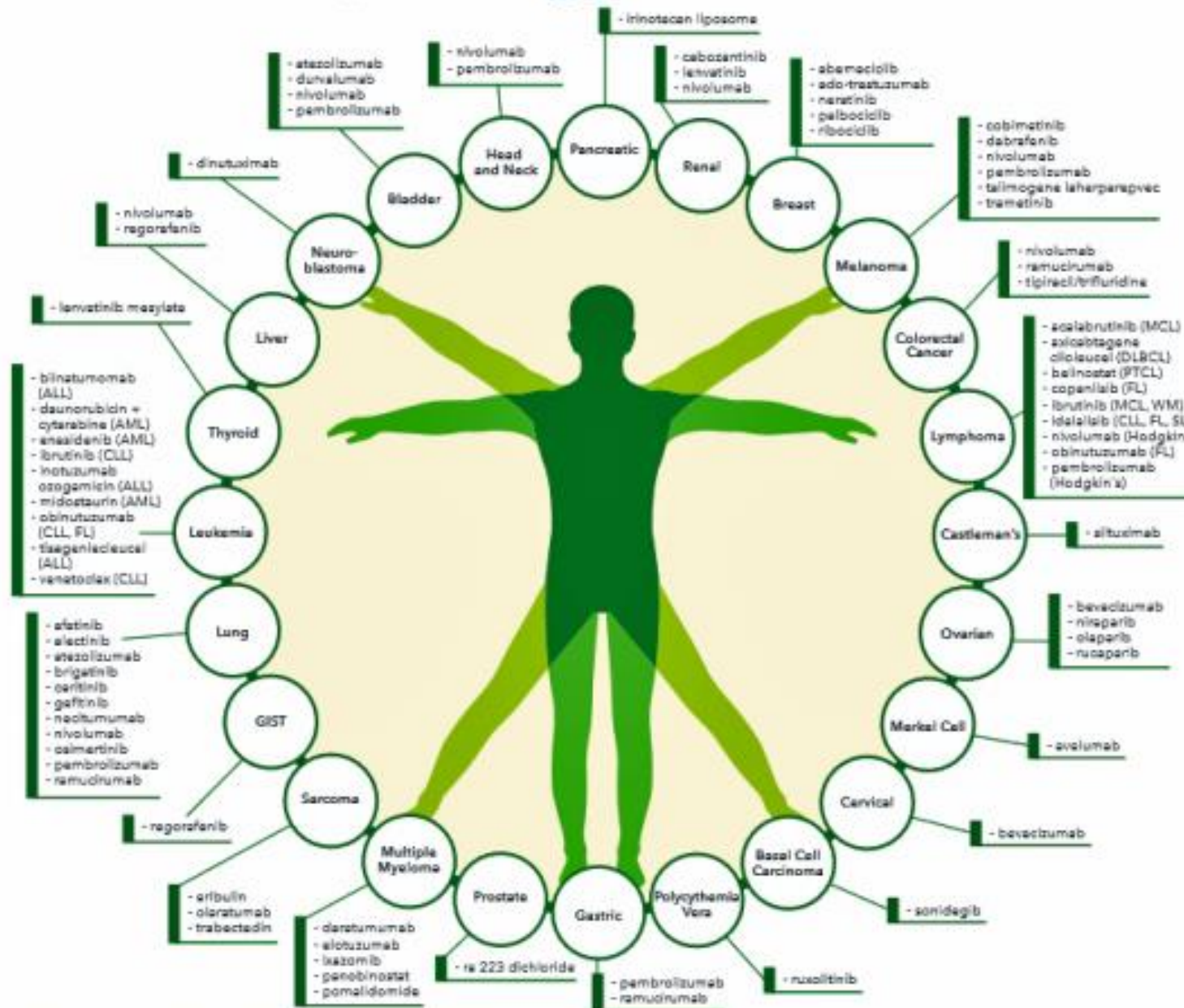
Secuenciación, estratificación, predicción

La gran ilusión: Aprovechar y agotar oportunidades

Francisco Ayala de la Peña

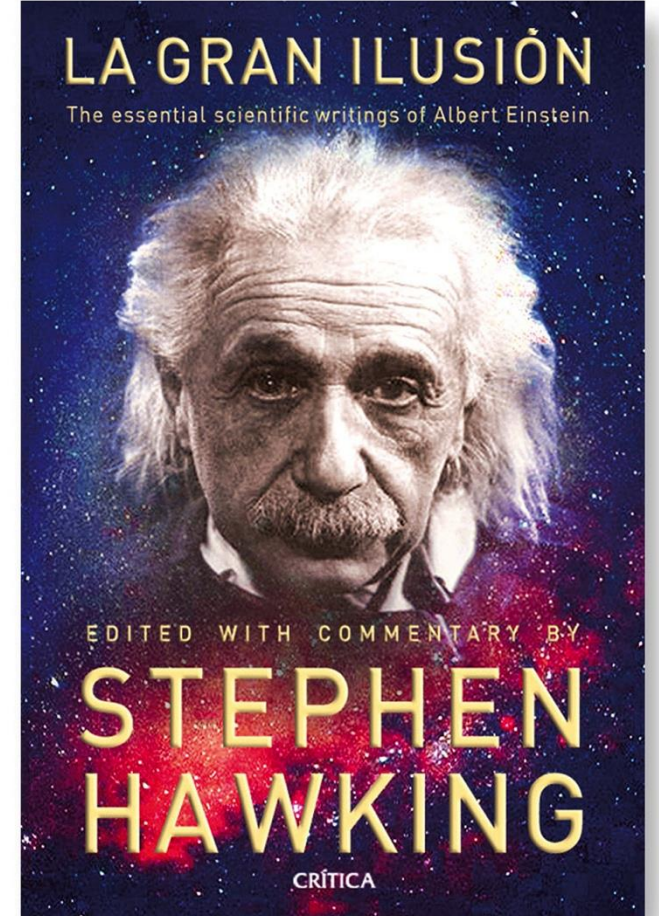
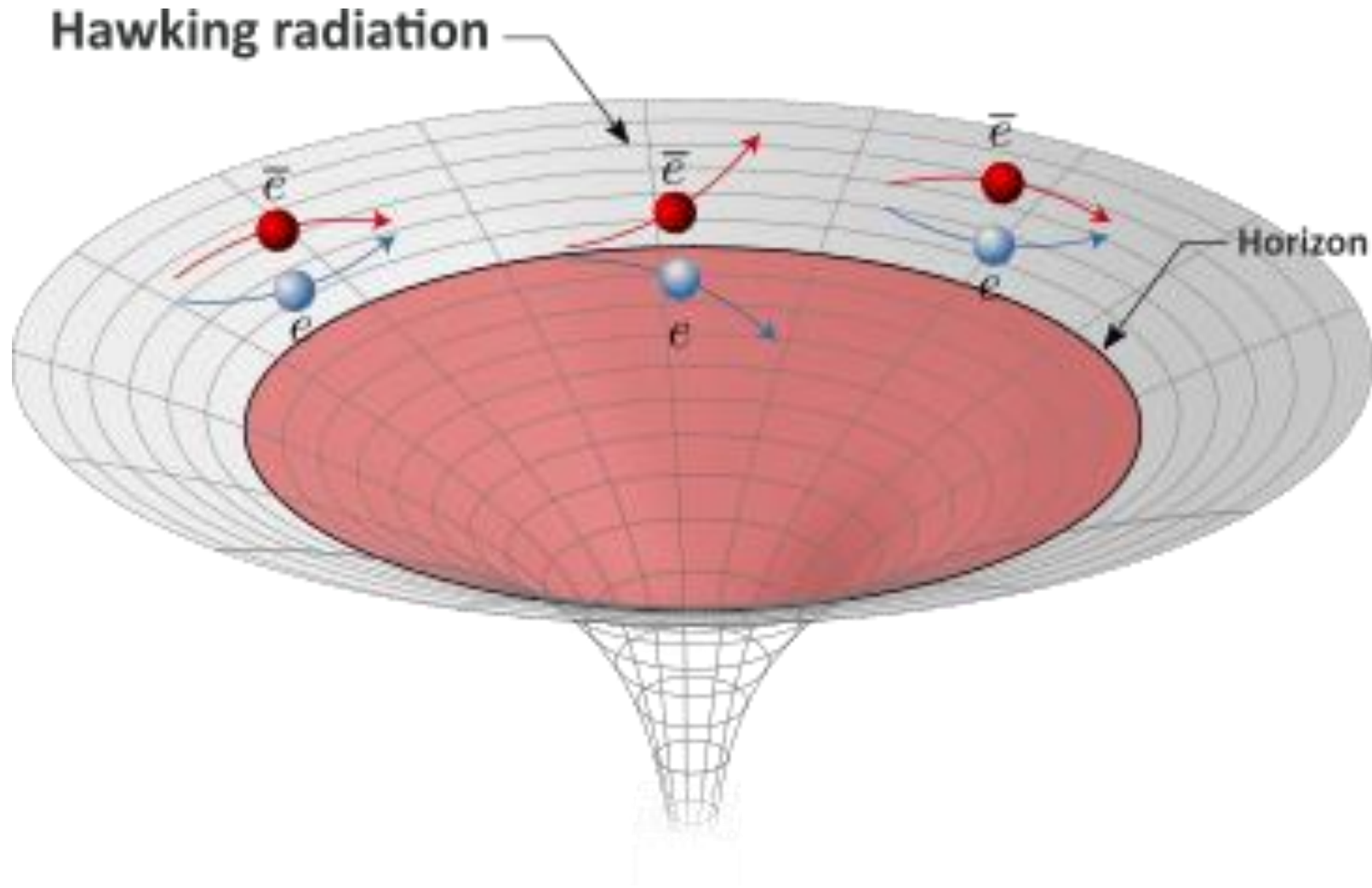
Hospital G. Universitario Morales Meseguer, Murcia
Universidad de Murcia

Chart 3: New Active Substance Approvals in Oncology by Indication, 2013–2017



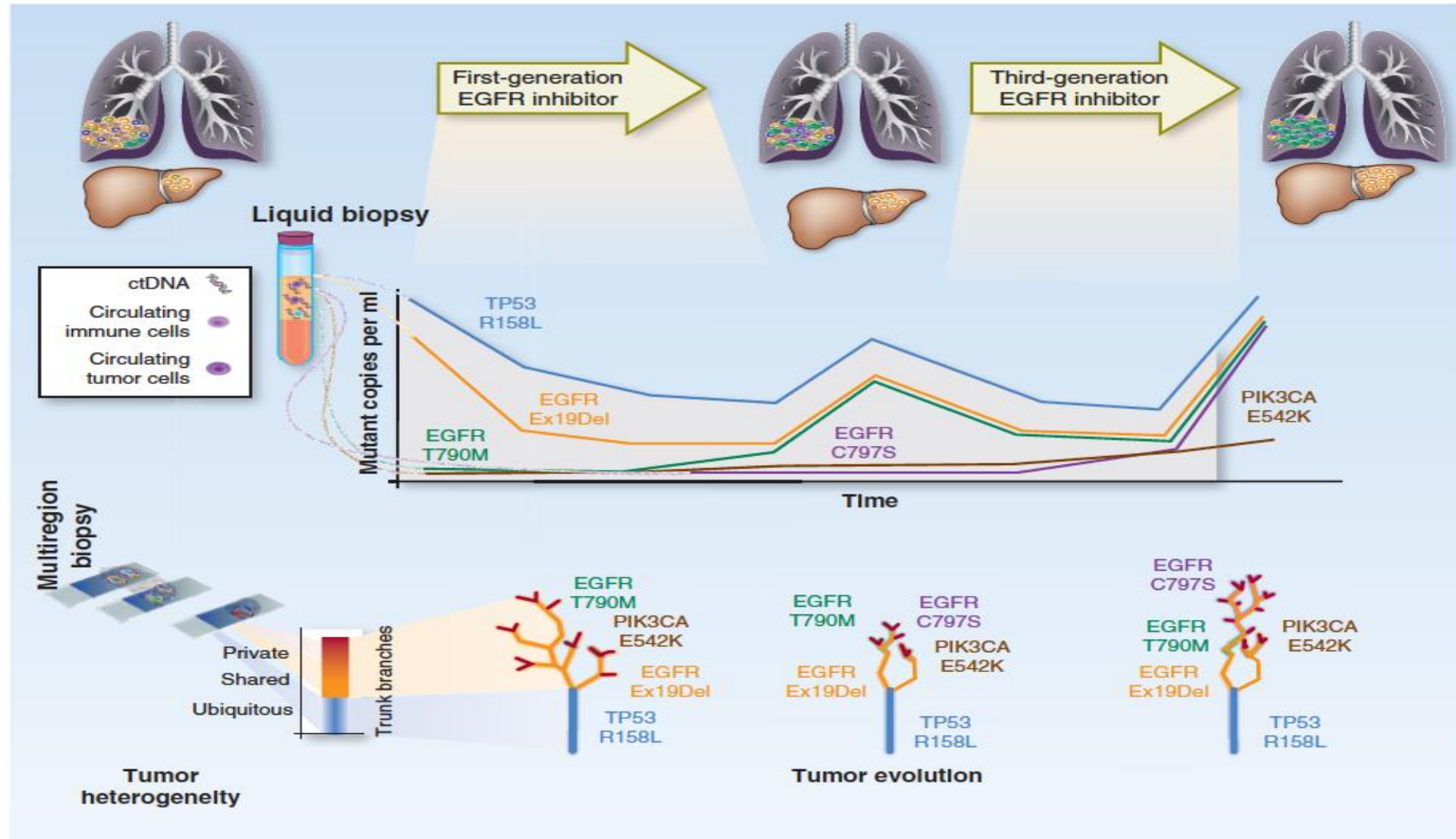
¿Cómo aprovechar al máximo la secuencia de tratamientos y nuestras capacidades crecientes para predecir y estratificar pronósticamente?

Materia y antimateria: secuencia y no secuencia



Secuencia y combinación

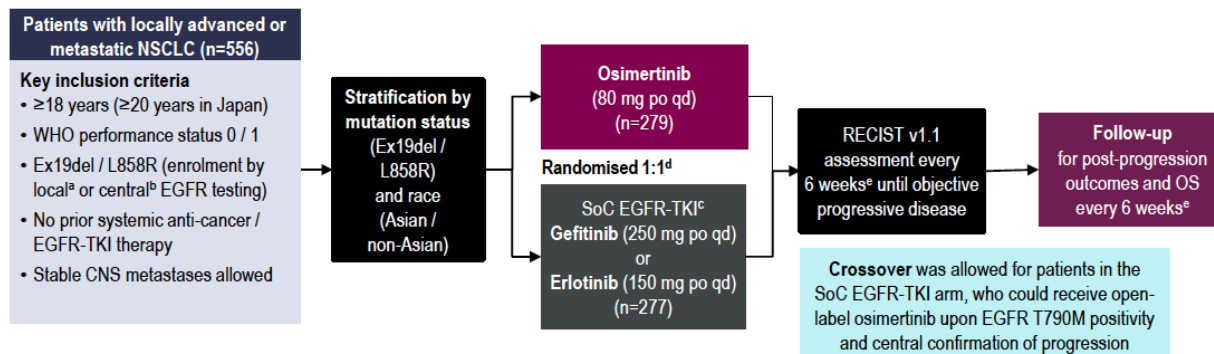
¿ Secuencia dirigida por resistencias o prevención de la resistencia de entrada?



Secuencia y combinación

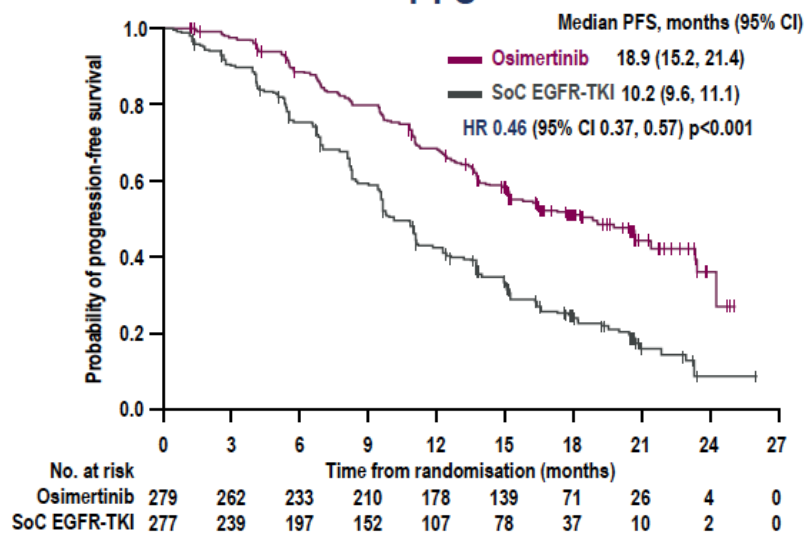
¿Secuencia dirigida por resistencias o prevención de la resistencia de entrada?

FLAURA STUDY DESIGN

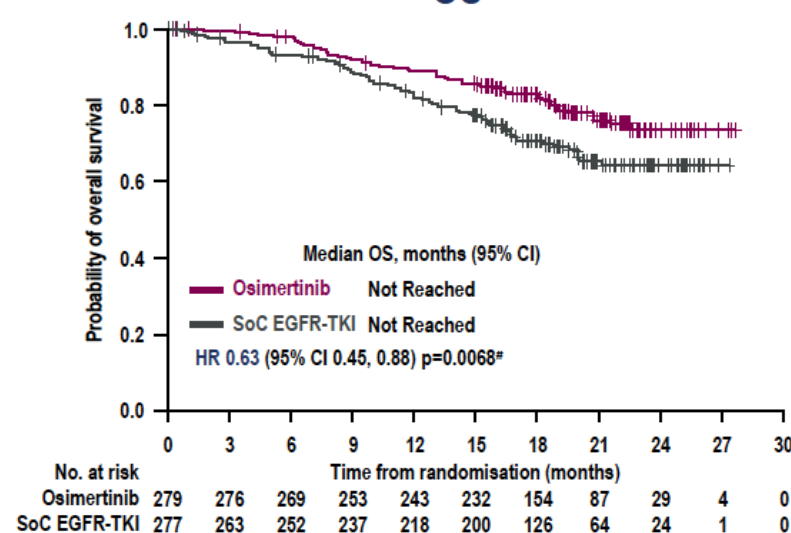


- ♦ Primary endpoint: PFS based on investigator assessment (per RECIST v1.1)

PFS



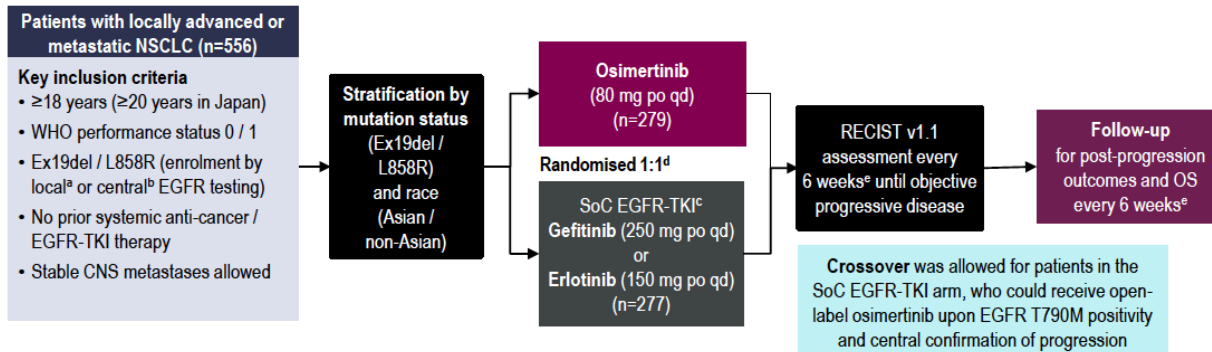
OS



Secuencia y combinación

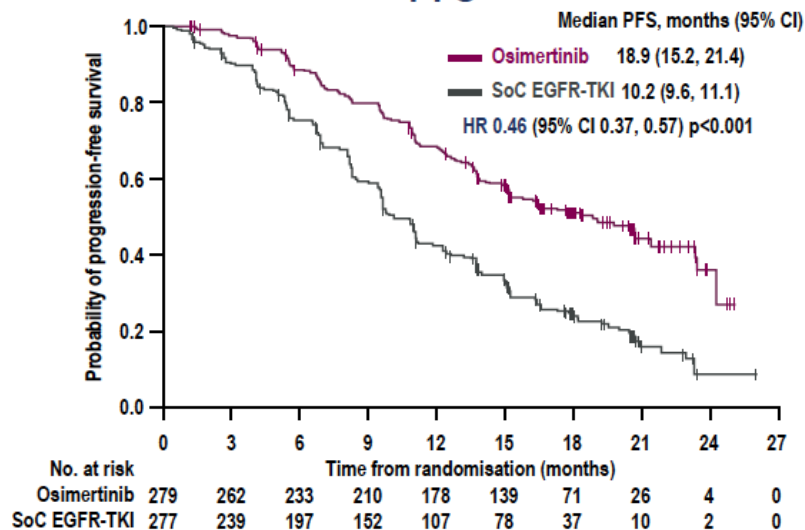
¿Secuencia dirigida por resistencias o prevención de la resistencia de entrada?

FLAURA STUDY DESIGN

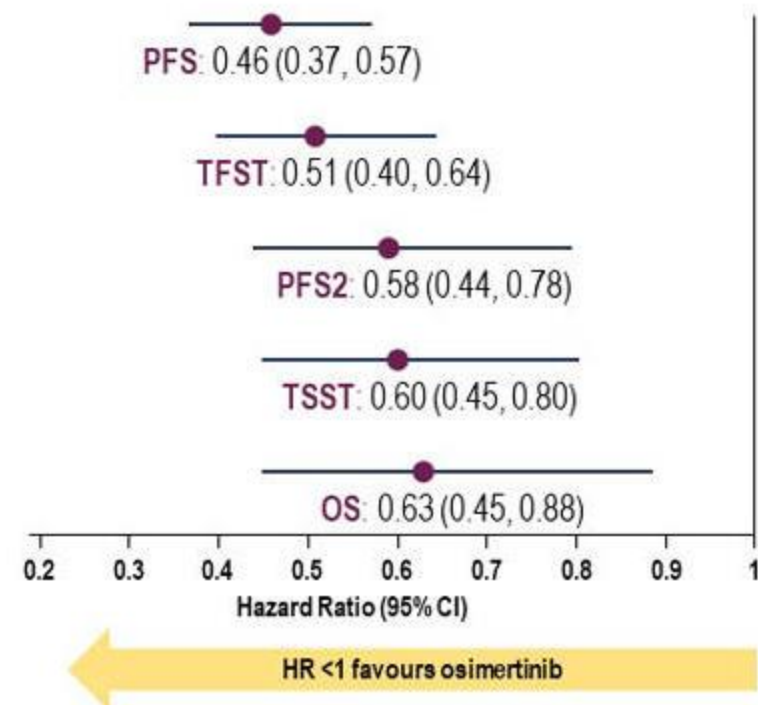
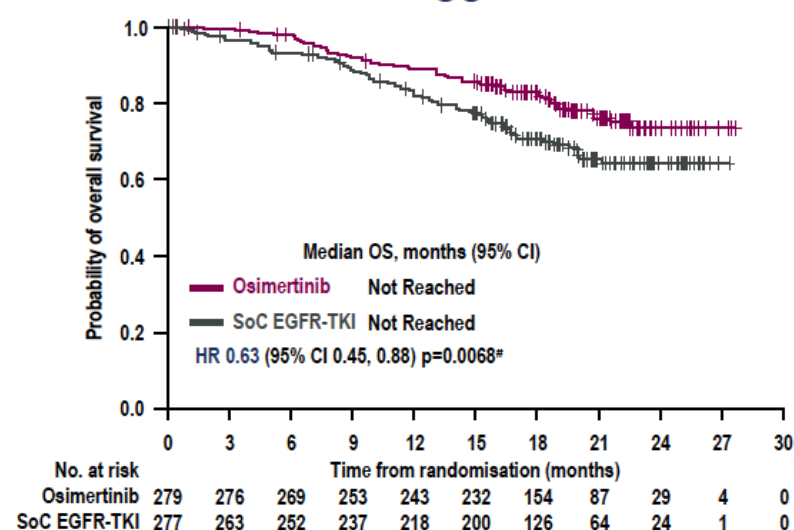


- Primary endpoint: PFS based on investigator assessment (per RECIST v1.1)

PFS



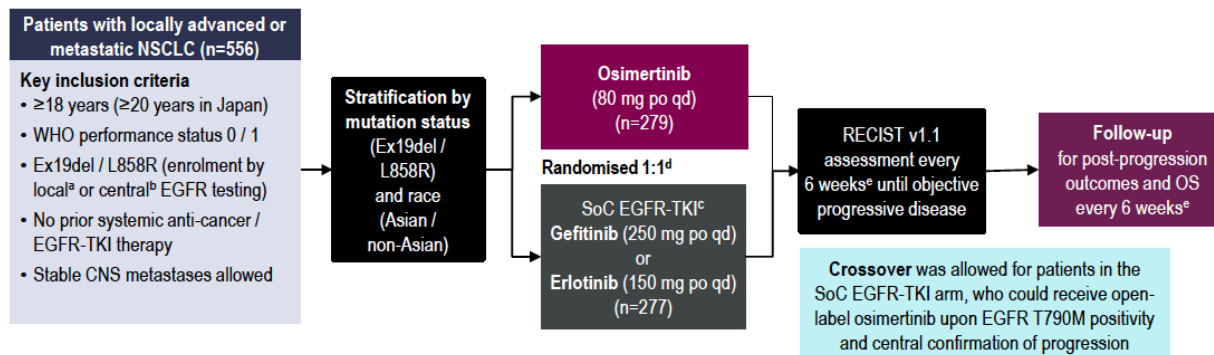
OS



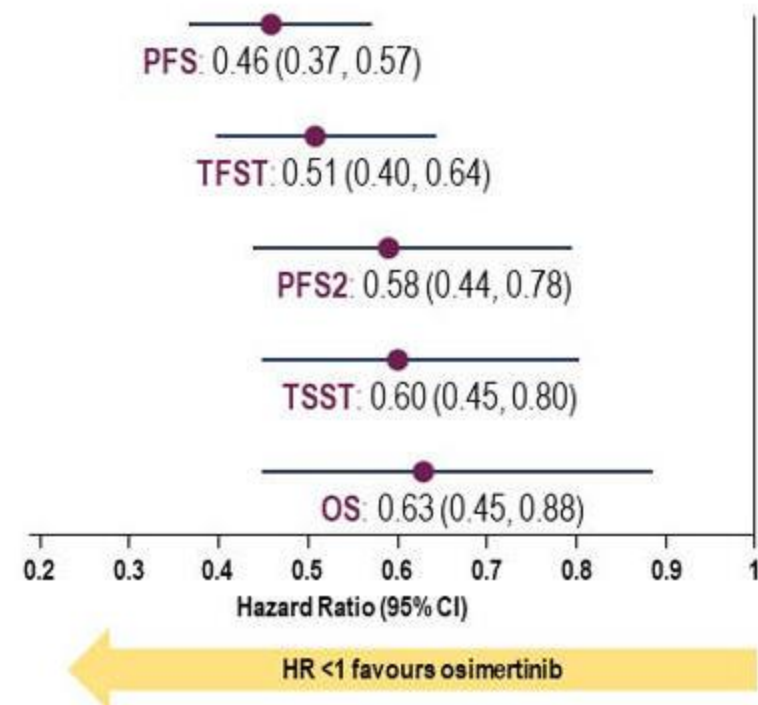
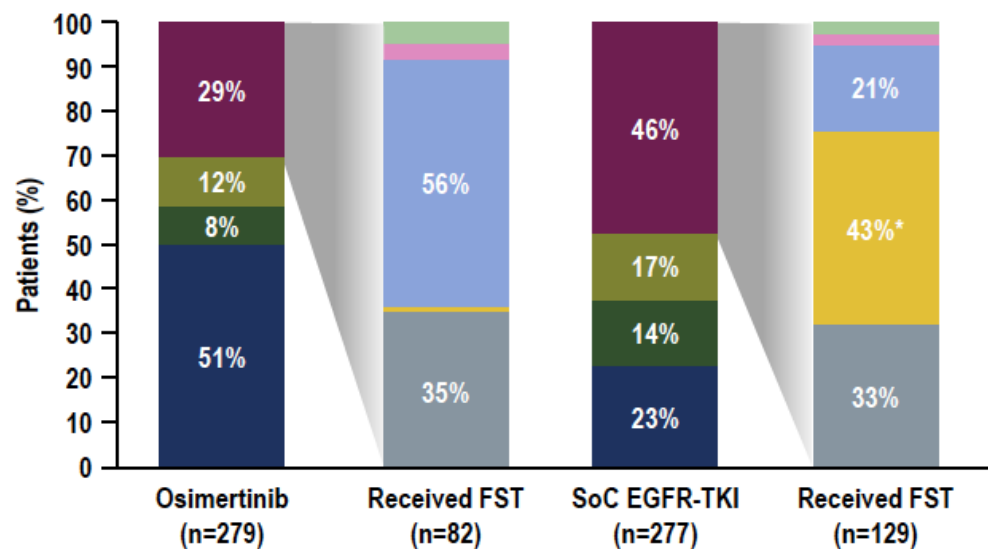
Secuencia y combinación

¿Secuencia dirigida por resistencias o prevención de la resistencia de entrada?

FLAURA STUDY DESIGN

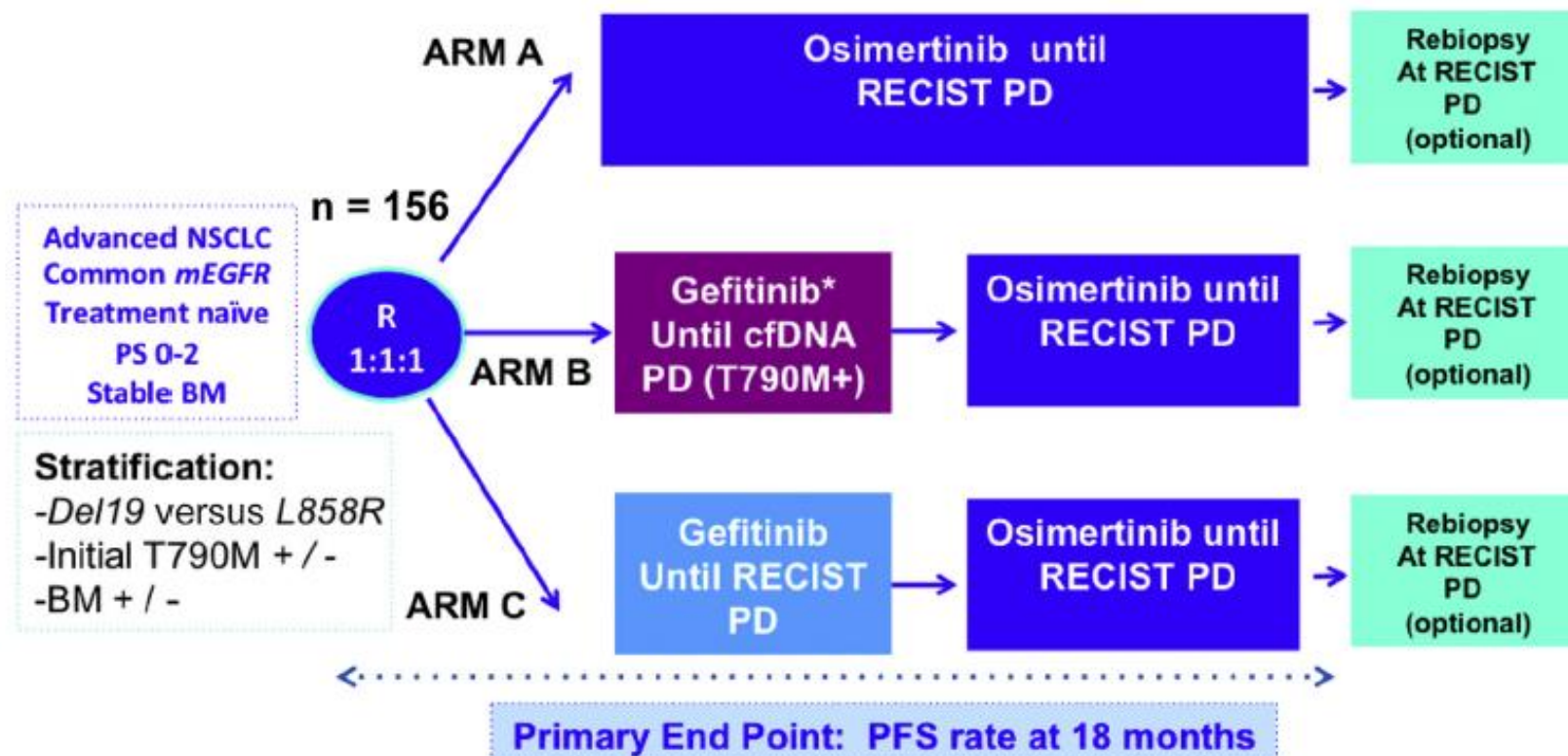


- ♦ Primary endpoint: PFS based on investigator assessment (per RECIST v1.1)



Secuencia y combinación

¿Secuencia dirigida por resistencias o prevención de la resistencia de entrada?



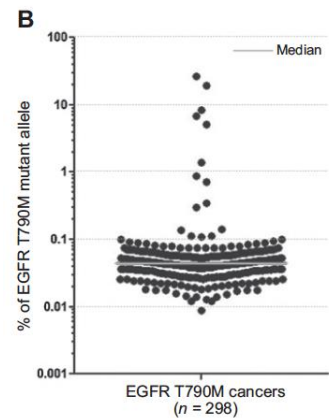
(cfDNA using cobas every 4 weeks and CT scan of the brain-thorax-abdomen every 8 weeks all arms)

*In case of RECIST progression without T790M+, patients will be switched

Secuencia y combinación

¿Tratamiento de entrada de clones resistentes preexistentes?

Mutaciones T790M al diagnóstico: 2%-80% (25-40%)



Study	Year	Cases	HR (95% CI)	% Weight
Fujita et al ¹⁹	2012	35	0.75 (0.32, 1.74)	21.86
Maheswaran et al ²⁷	2008	26	11.50 (2.94, 45.10)	12.94
Su et al ²¹	2012	56	1.85 (1.04, 3.29)	28.42
Rosel et al ¹⁸	2011	65	1.93 (1.52, 2.26)	36.77
Overall ($I^2=73.6\%$, $P=0.010$)			1.95 (1.07, 3.57)	100.00

Forest plot showing the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) for the studies listed. The x-axis is logarithmic, with values 0.0222, 1, and 45.1. A vertical dashed line at HR=1 represents the null effect. The overall HR is 1.95 (95% CI 1.07, 3.57).

Zhang, Lung Cancer 2017; Ma, Oncotarget 2017; Lee, Cancer 2014; Ding, OncoTargets Ther 2018; Watanabe, Clin Cancer Res 2015

Secuencia y combinación

¿Tratamiento de entrada de clones resistentes preexistentes?

Mutaciones T790M al diagnóstico: 2%-80% (25-40%)

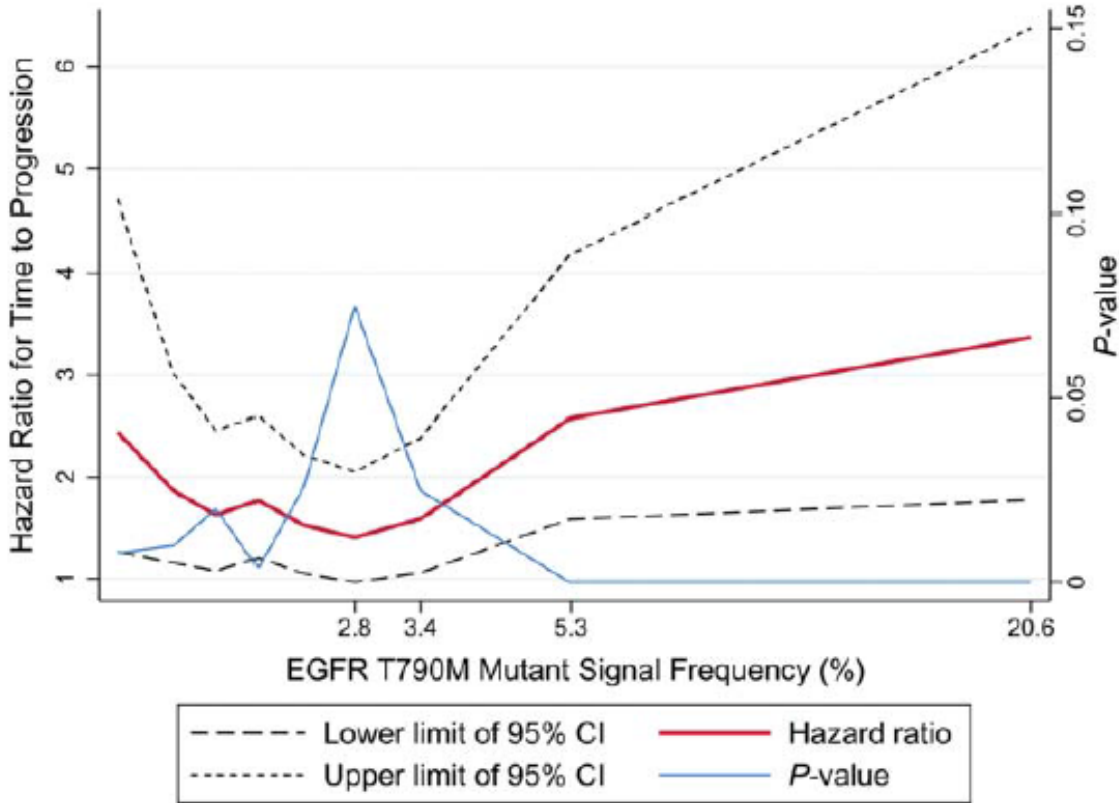
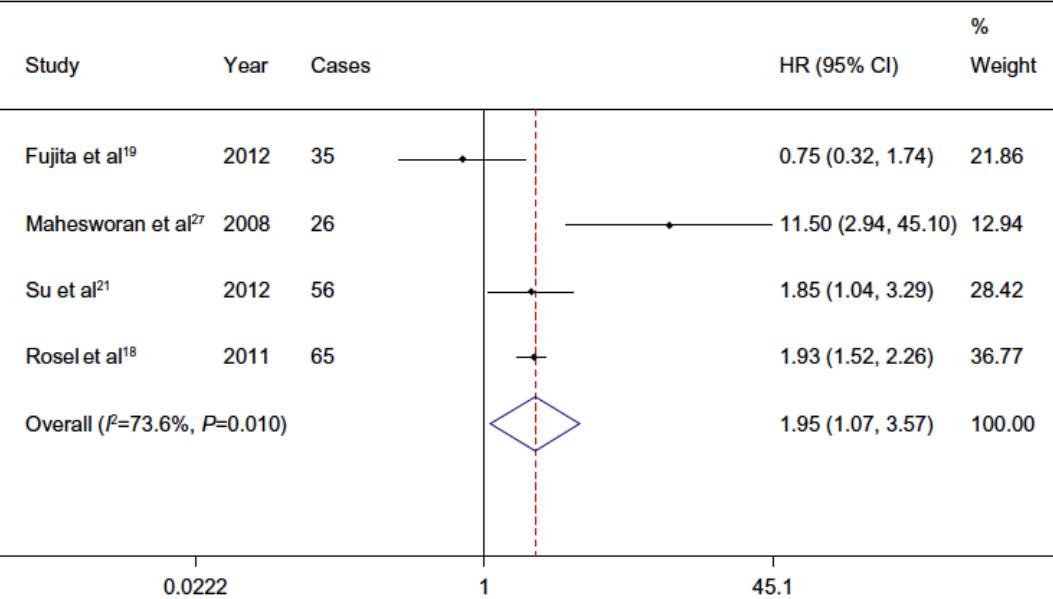
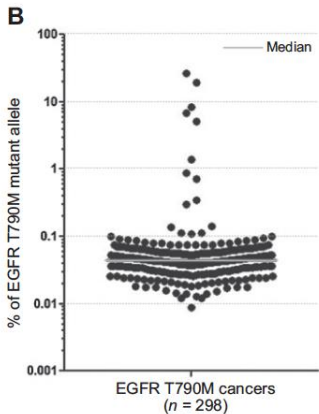
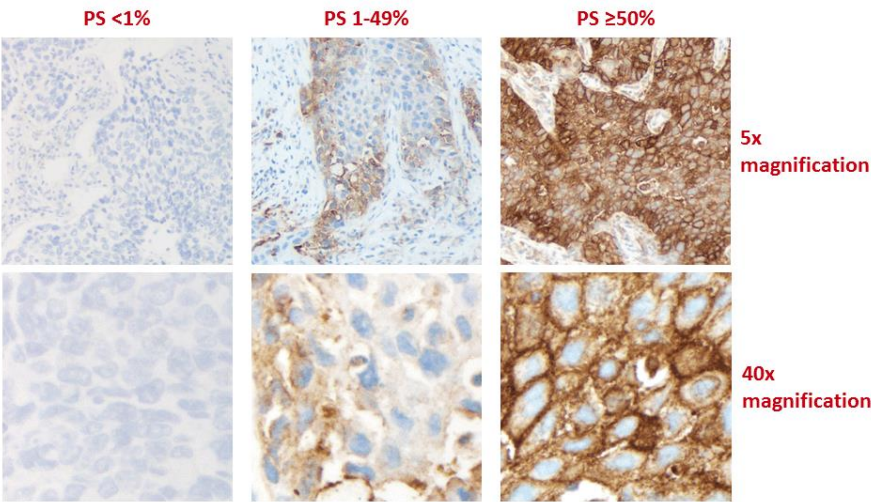
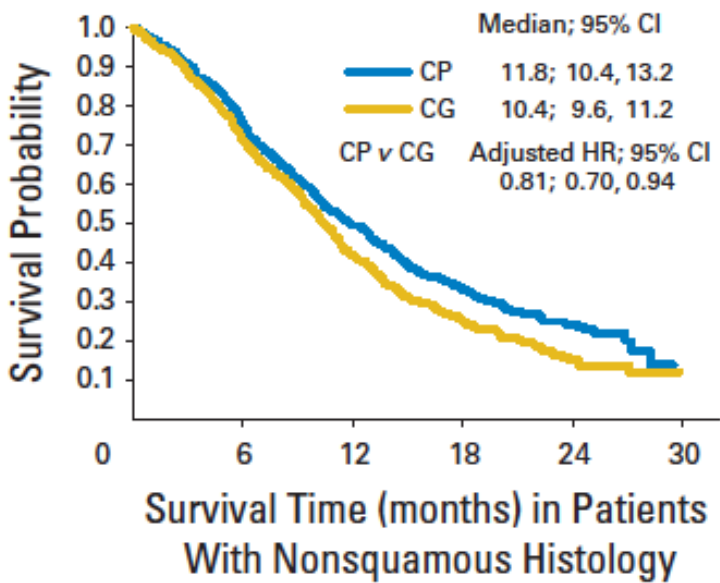


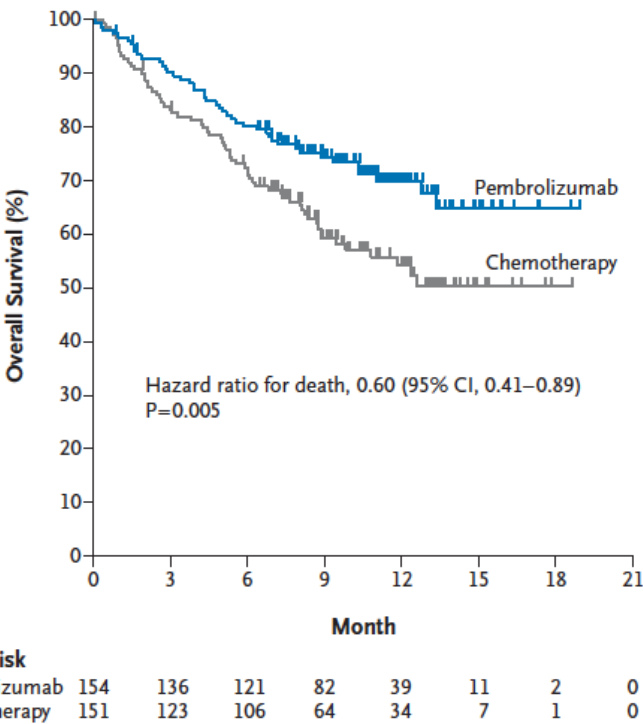
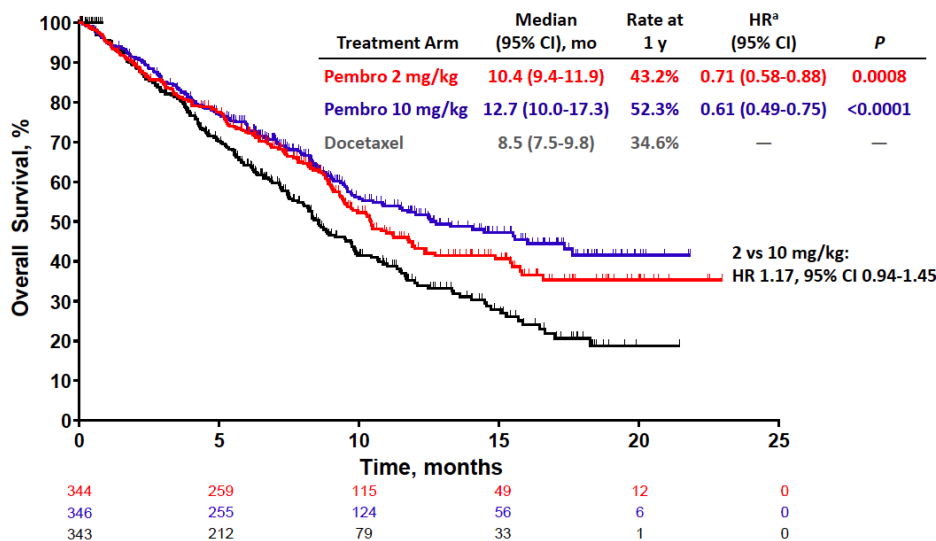
Figure 2. Hazard ratios for TTP following EGFR-TKI therapy according to the cutoff levels of the T790M mutant signal frequency in 124 EGFR-mutant patients. Hazard ratios were calculated using the Cox proportional hazards regression model.

Secuencia y combinación

¿Secuencia o combinación?



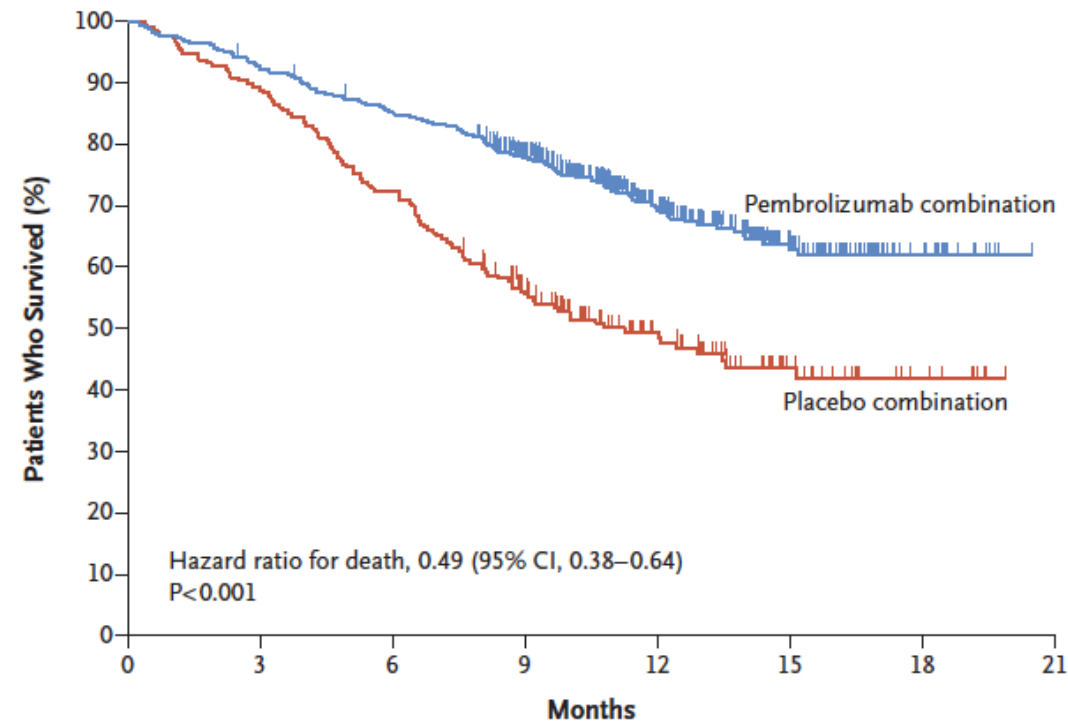
OS, PD-L1 TPS ≥1% (Total Population)



Secuencia y combinación

¿Secuencia o combinación? Dianas múltiples (célula tumoral y microambiente)

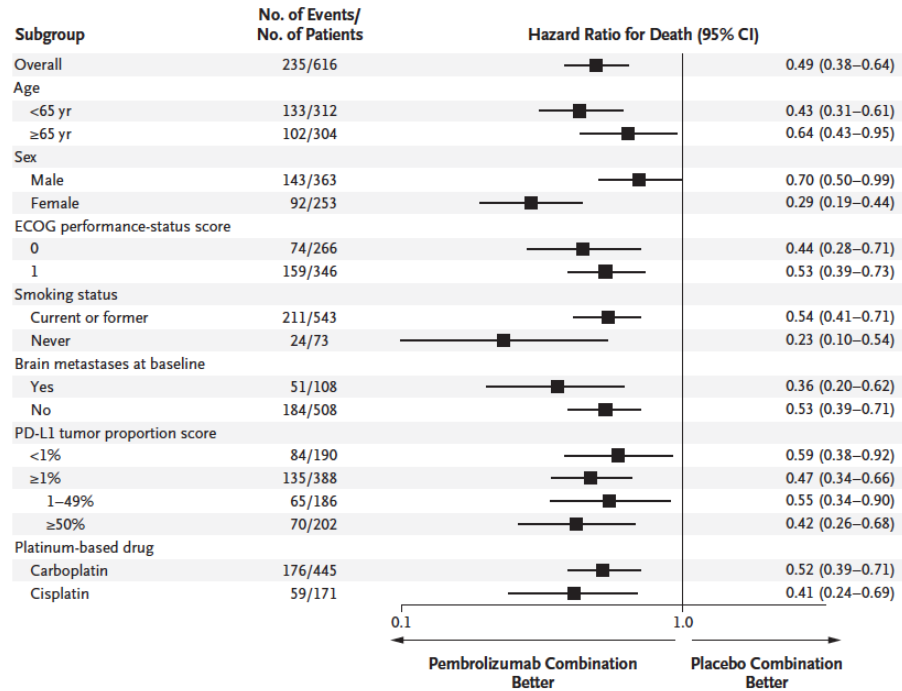
A Overall Survival



No. at Risk

Pembrolizumab combination	410	377	347	278	163	71	18	0
Placebo combination	206	183	149	104	59	25	8	0

B Subgroup Analysis of Overall Survival



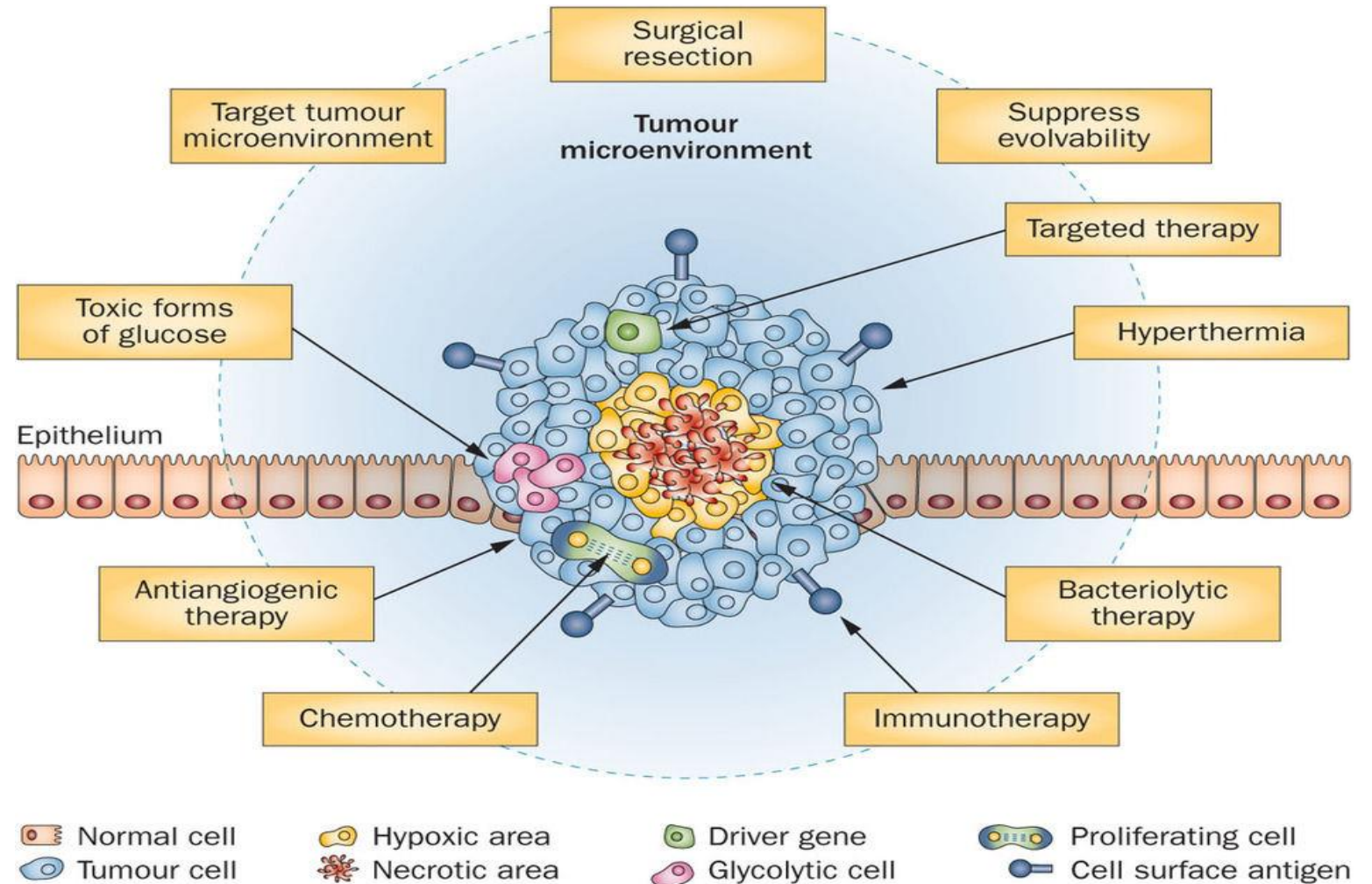
Secuencia y combinación

Combinación: ventajas potenciales y prevención de resistencias

Búsqueda de aditividad o sinergia

Disminución de la toxicidad

Tratamiento de resistencia preexistente o emergente



Secuencia y combinación

Secuencia vs no secuencia: entre Escila y Caribdis



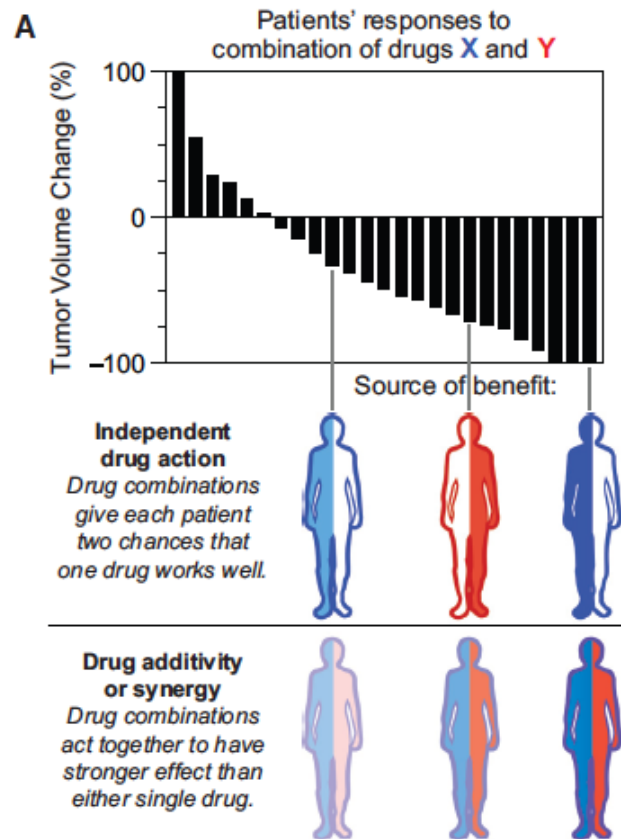
Secuencia y combinación

Más allá de la sinergia y la aditividad:
independencia y variabilidad

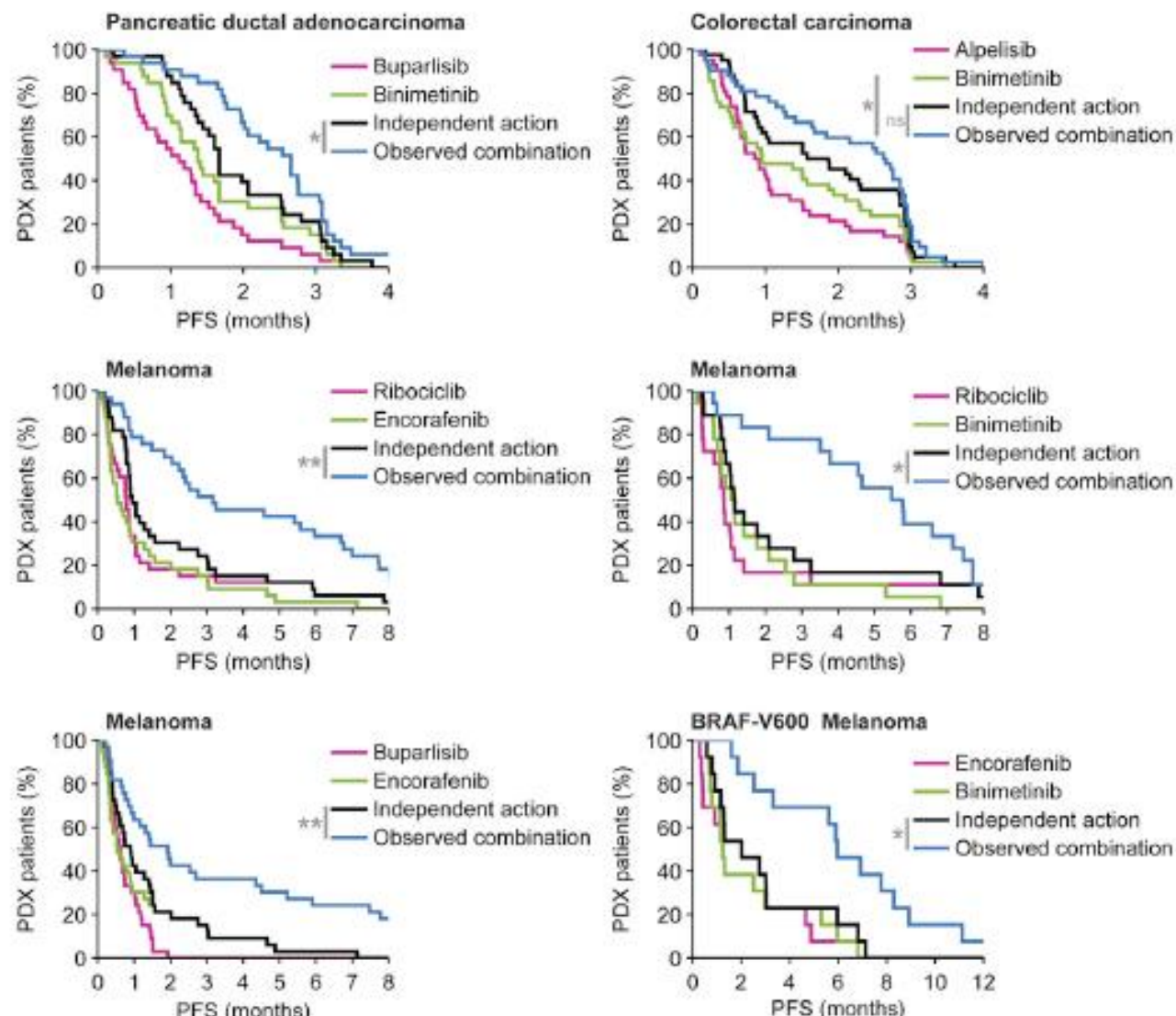
Cell

Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy

Theory

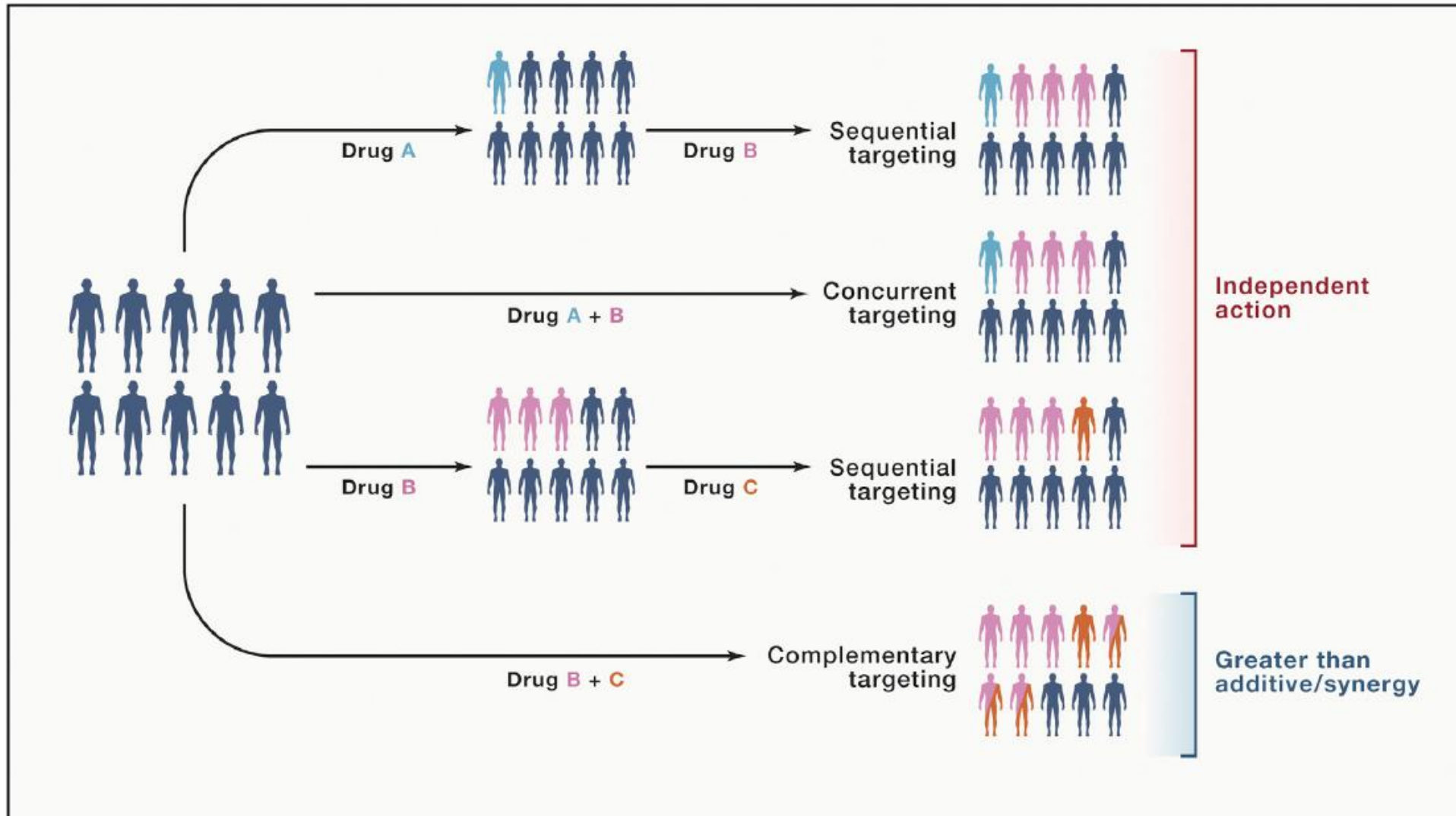


D Independent drug action provides a reference for the identification of synergy in survival data.



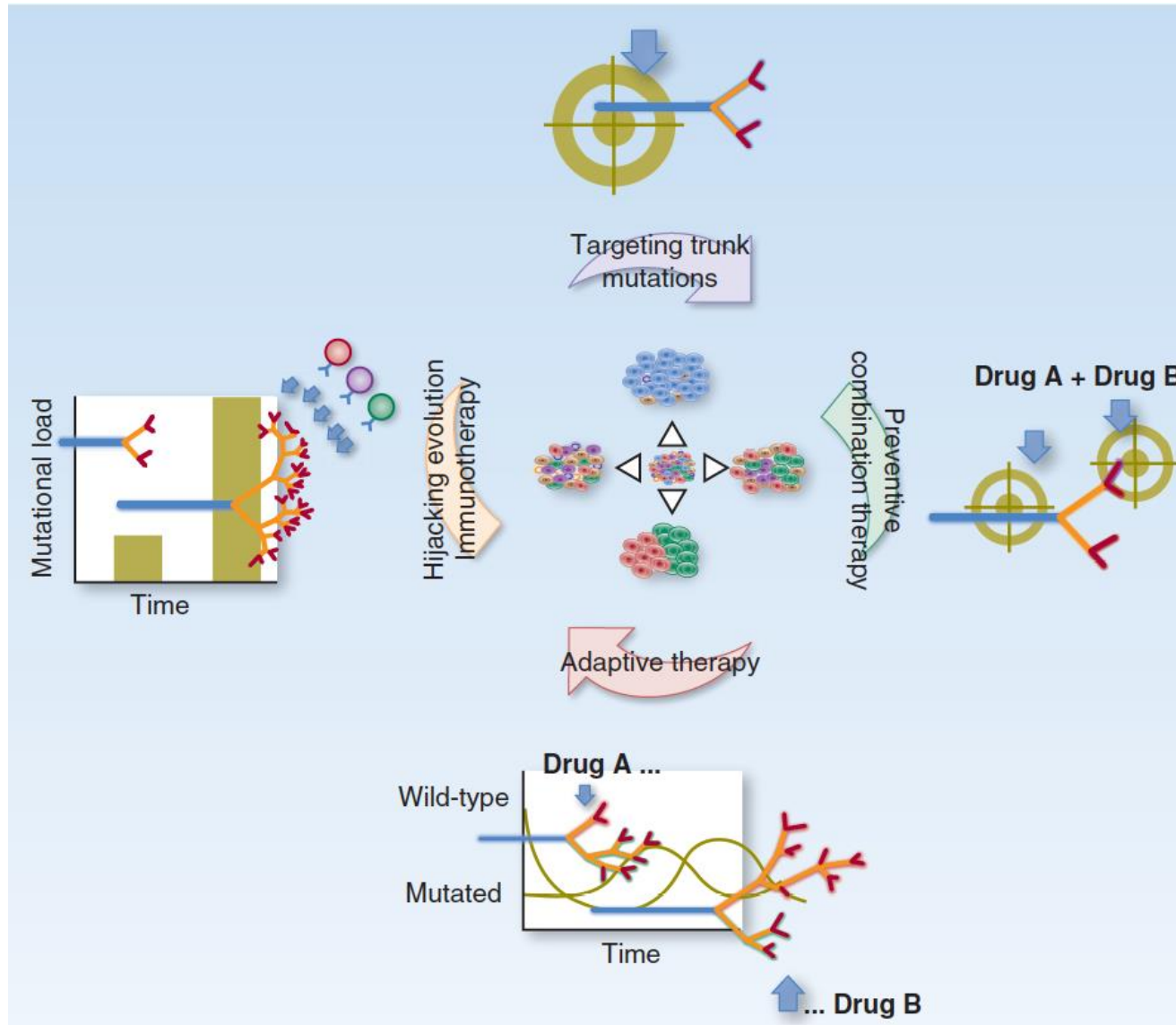
Secuencia y combinación

Más allá de la independencia: diseño racional de combinaciones



Secuencia, predicción y estratificación

La evolución tumoral clonal (con o sin resistencia) como diana terapéutica



Aprovechar el cambio tumoral inducido por el tratamiento previo

Cambio biológico: vulnerabilidades

Cooperación dianas tumor y microambiente

Sinergias entre tratamientos de combinación o secuenciales multidiana

Integración con cirugía y radioterapia

Biomarcadores combinados con estratificación clínica

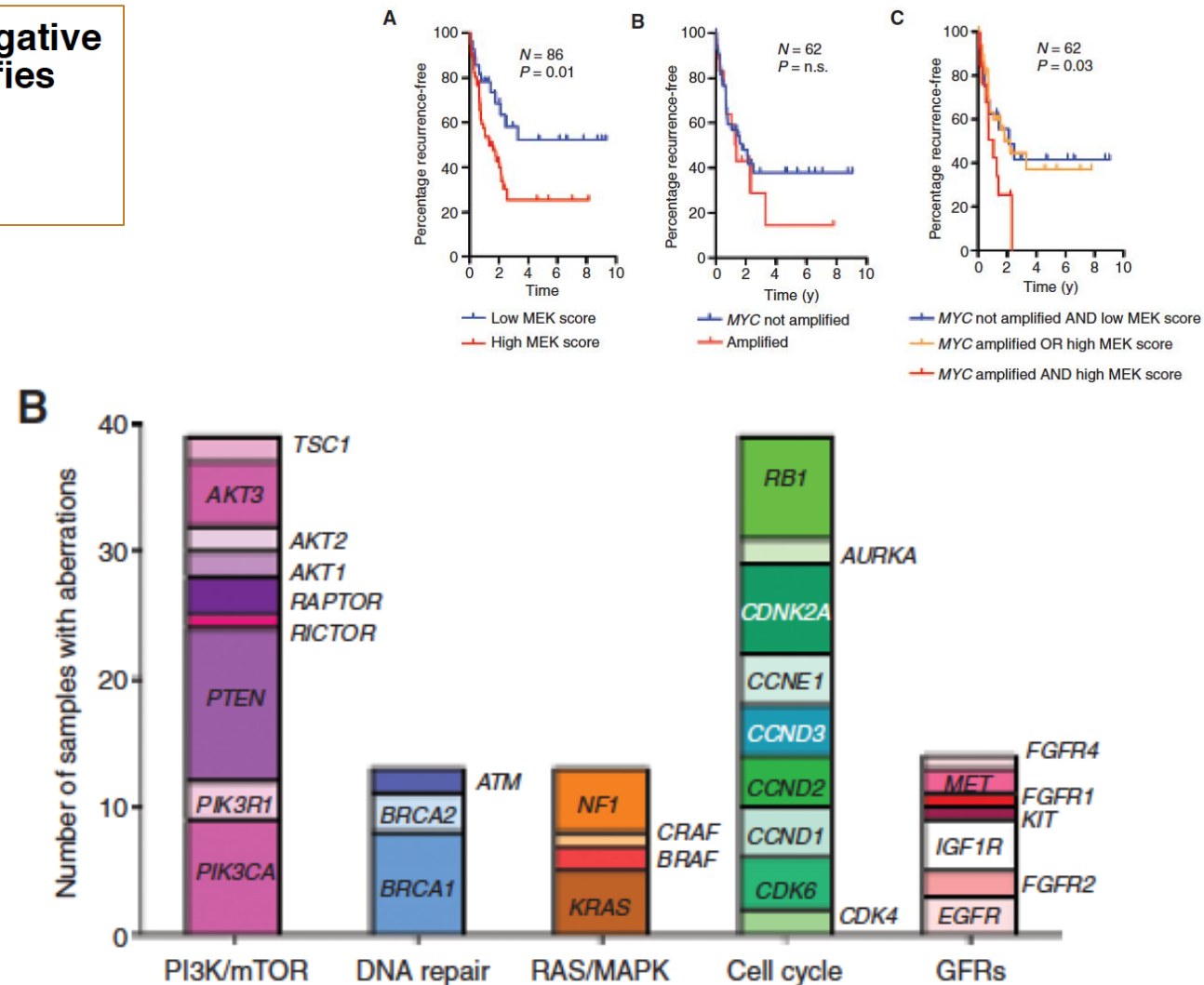
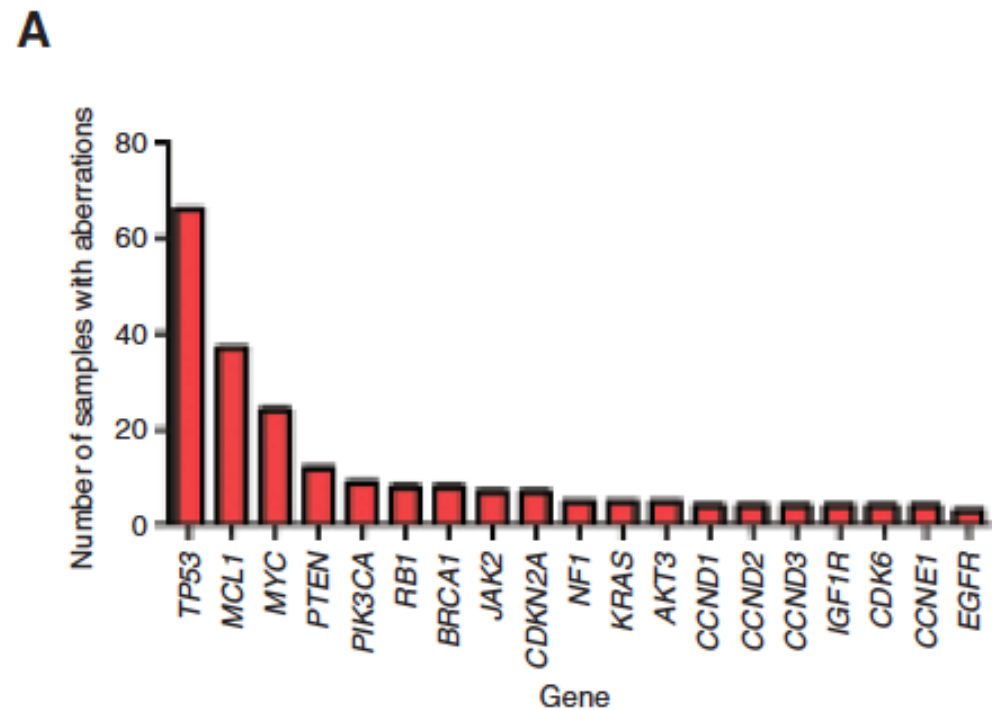
Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: biomarcadores para identificar dianas en enfermedad residual

Molecular Profiling of the Residual Disease of Triple-Negative Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy Identifies Actionable Therapeutic Targets

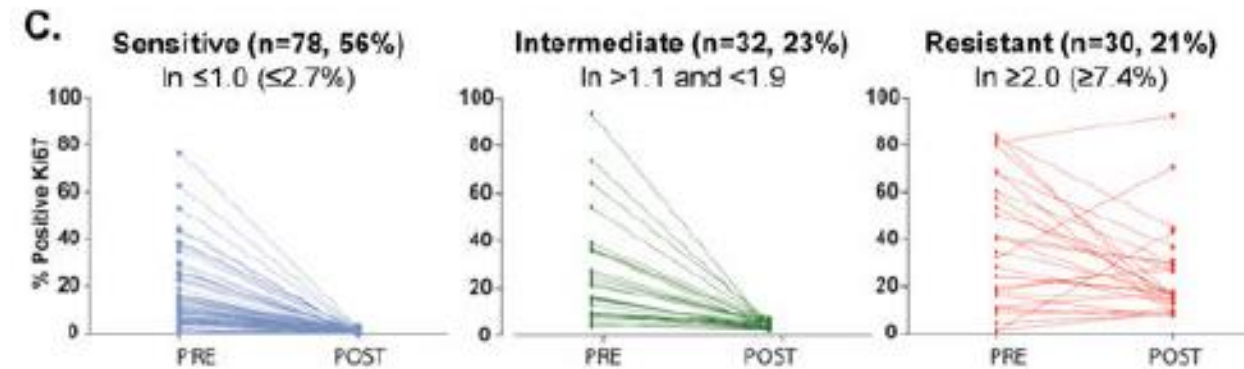
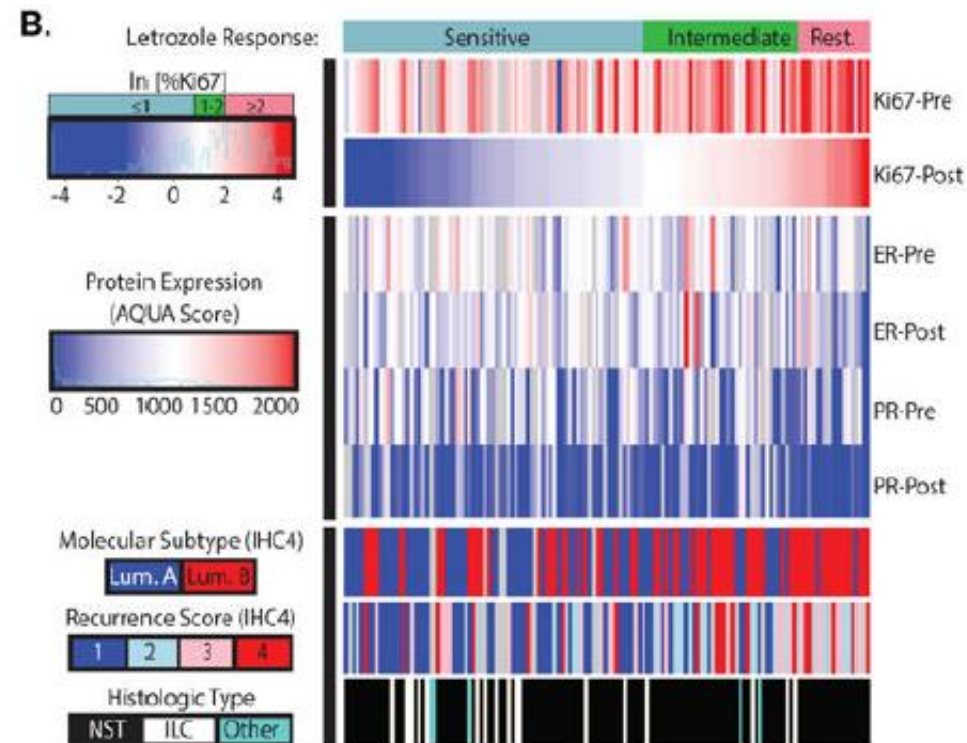
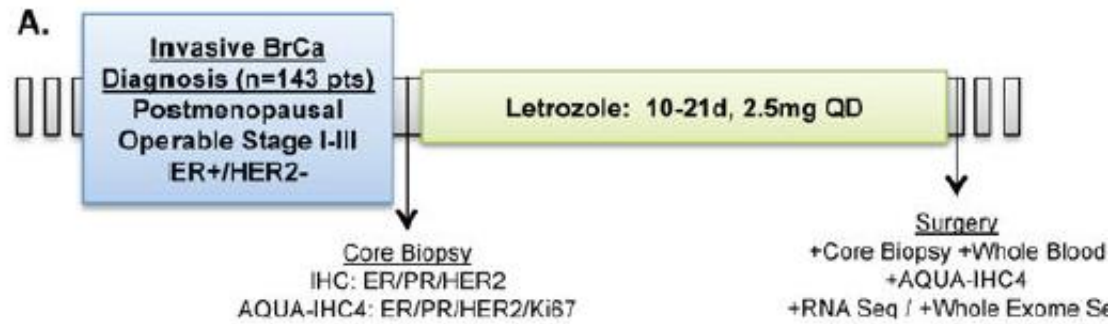
Justin M. Balko, Jennifer M. Giltane, Kai Wang, et al.

Cancer Discovery 2014;4:232-245. Published OnlineFirst December 19, 2013.



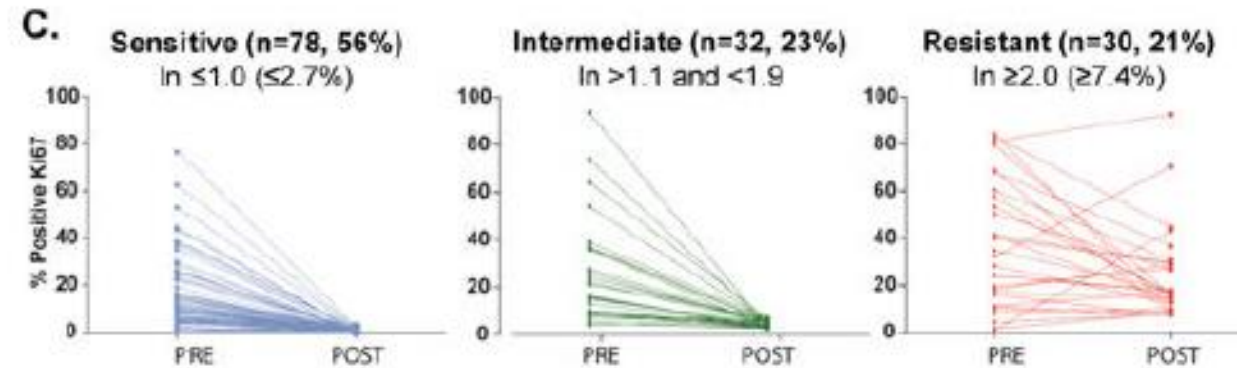
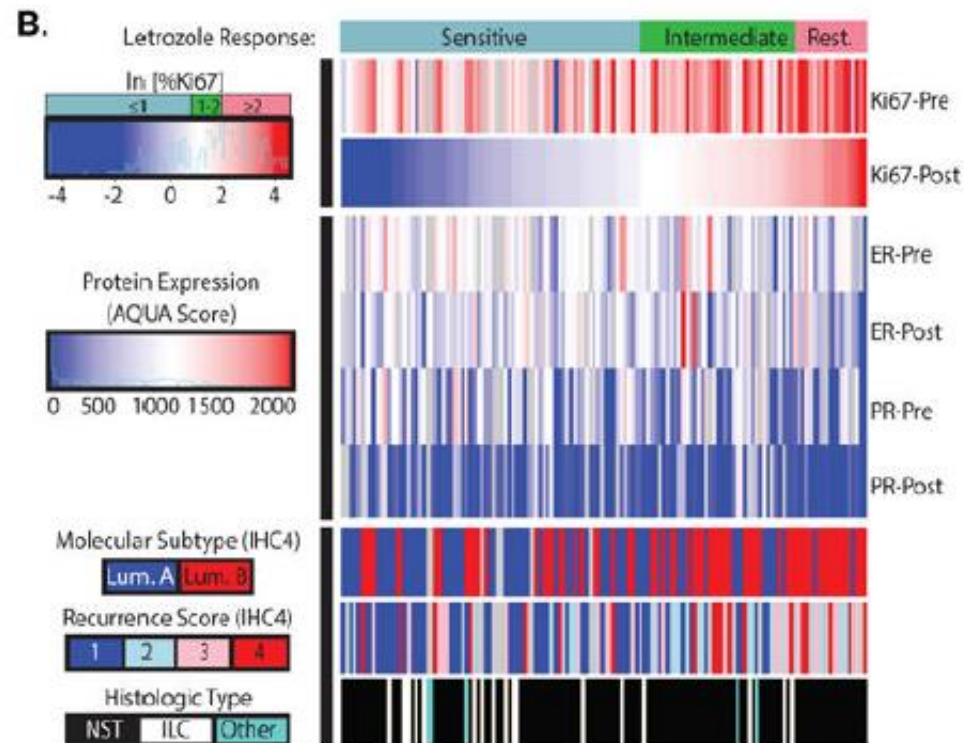
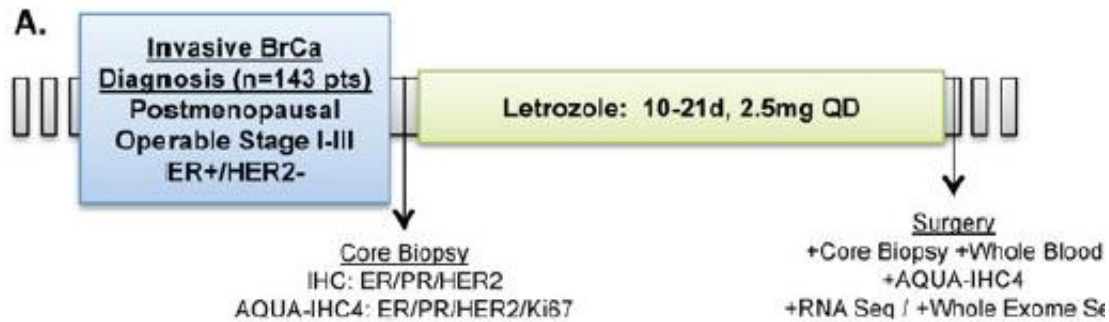
Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: identificar dianas o estratificar tras tratamiento inicial



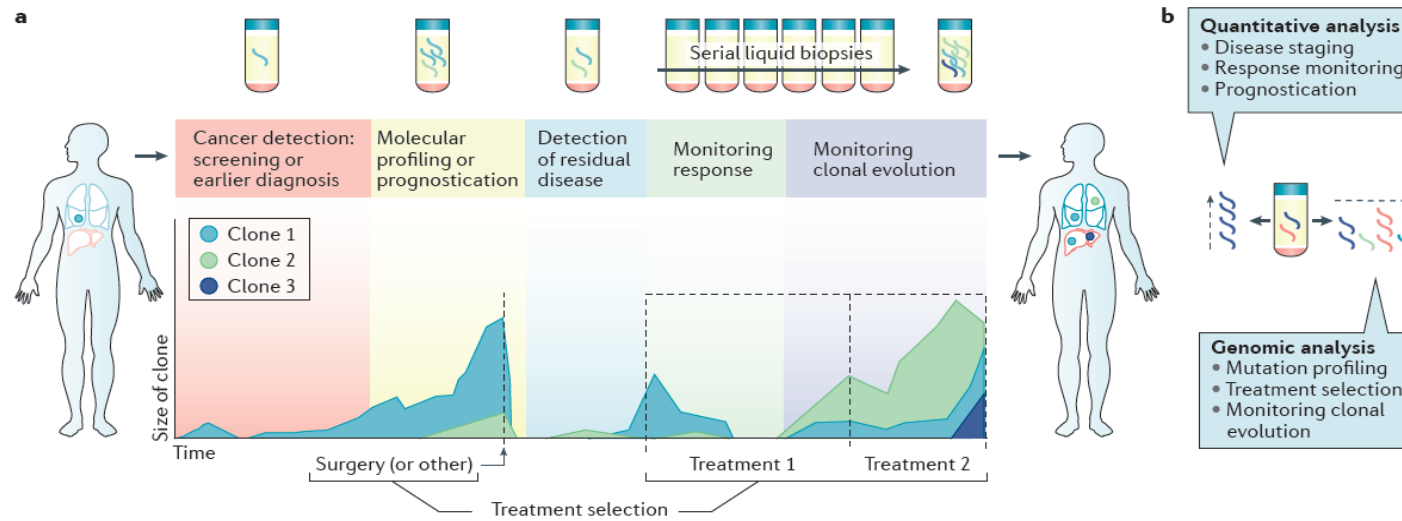
Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: identificar dianas o estratificar tras tratamiento inicial



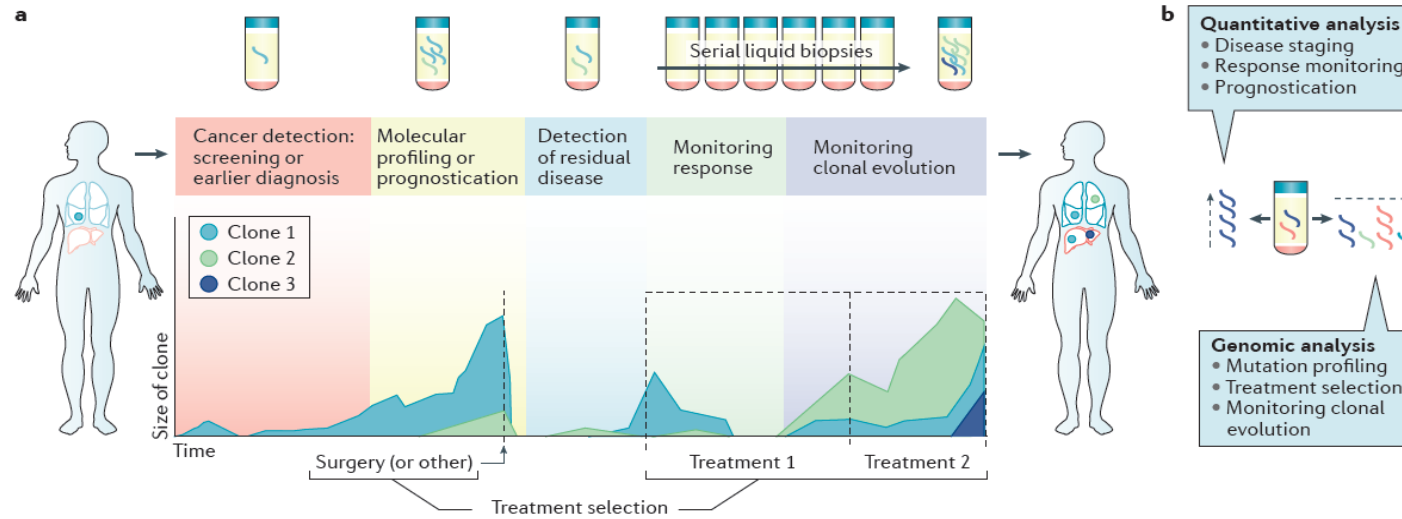
Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: biomarcadores (ctDNA, CTC) para estratificar tras neoadyuvancia (o adyuvancia) e identificar grupos de mal pronóstico

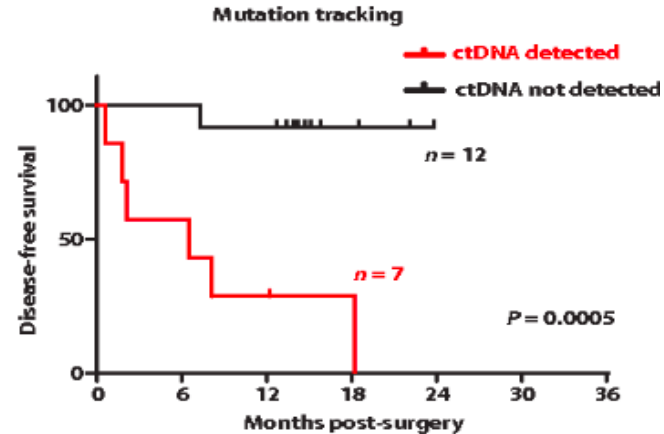
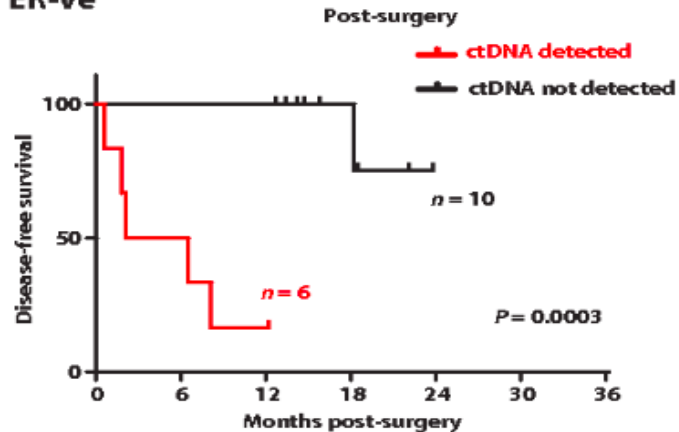


Secuencia, predicción y estratificación

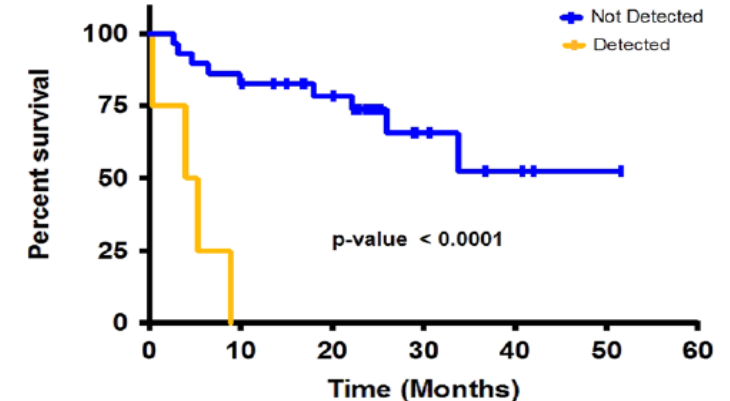
Aprovechar oportunidades: biomarcadores (ctDNA, CTC) para estratificar tras neoadyuvancia (o adyuvancia) e identificar grupos de mal pronóstico



ER-ve



BRE09-146 DFS Stratified by Presence of Tumor Mutation in Plasma



Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia

APHINITY: Phase 3 Trial of Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab + Chemotherapy

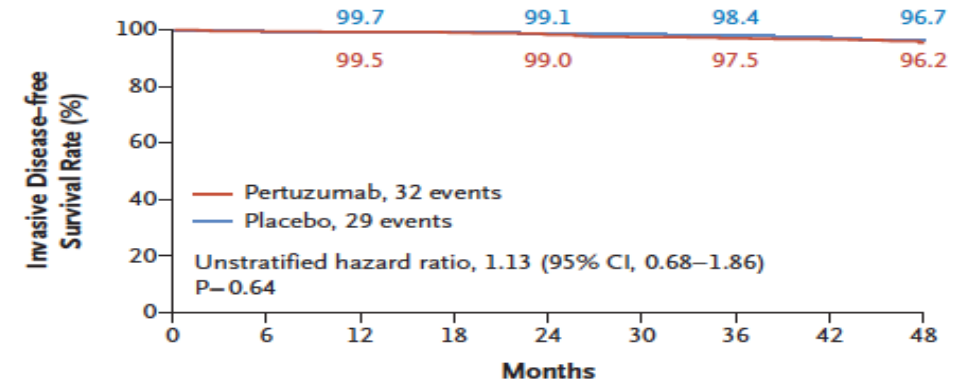
- Randomized, double-blind, placebo-controlled trial



- Primary endpoints: IDFS duration, percentage of patients with both HF (NYHA Class III or IV), and drop in LVEF of ≥ 10 points from baseline and to below 50%

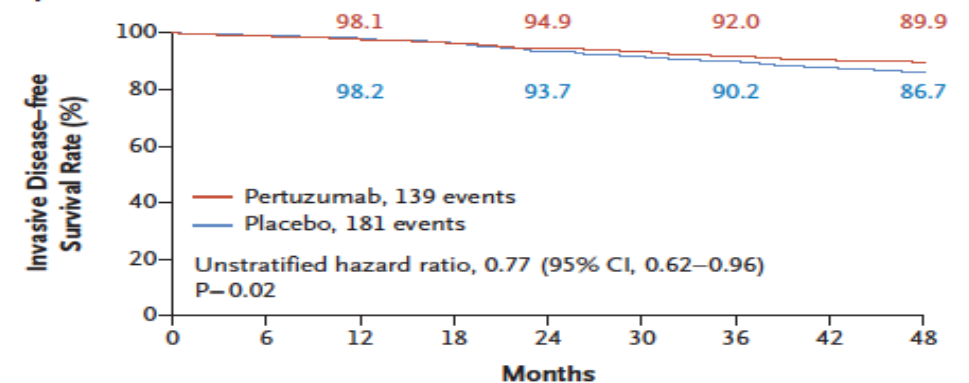
Clinicaltrials.gov. NCT01358877.

B Population with Node-Negative Disease



No. at Risk									
Pertuzumab	897	865	856	849	841	826	818	775	456
Placebo	902	882	873	866	856	849	844	792	461

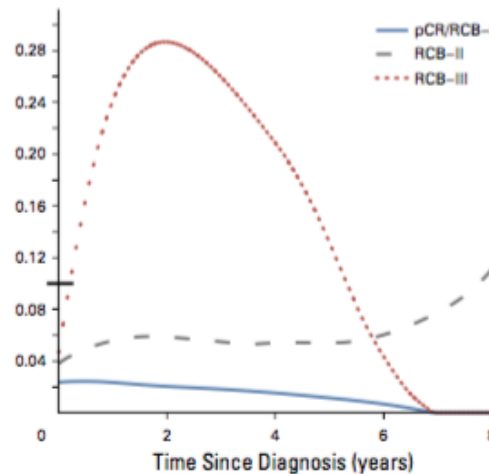
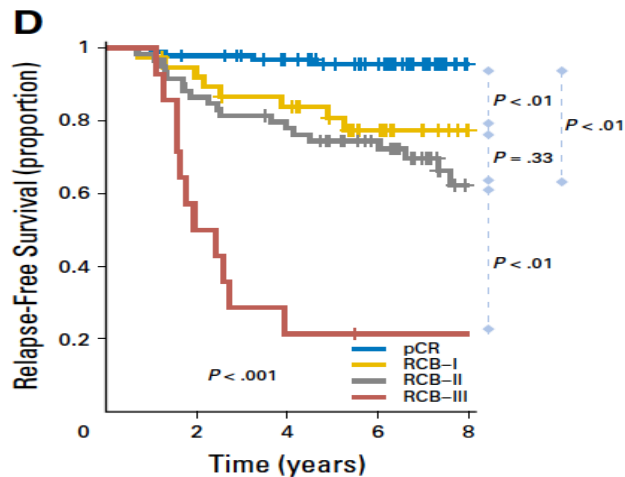
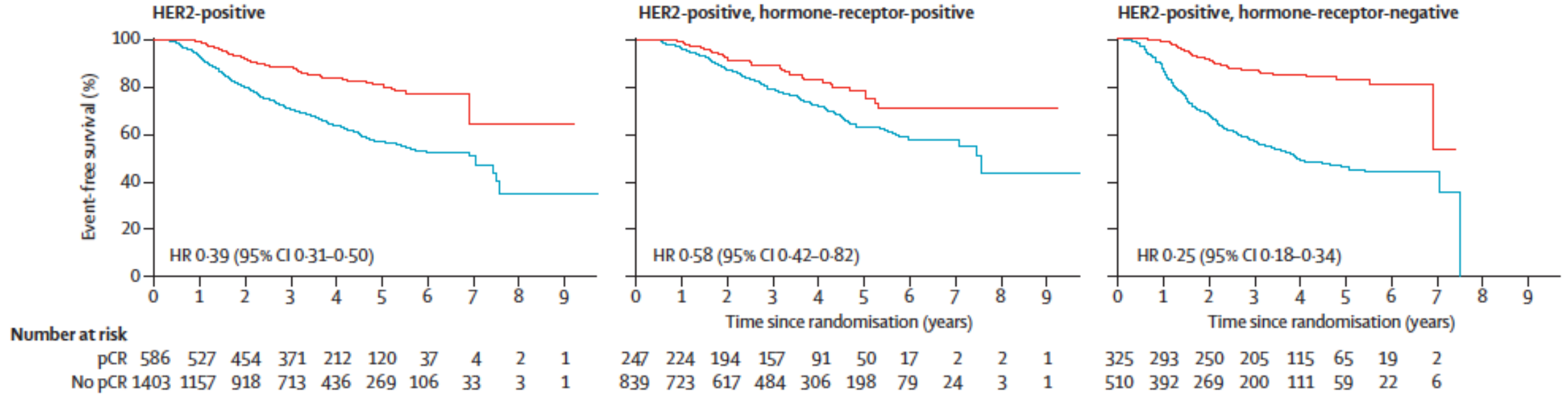
C Population with Node-Positive Disease



No. at Risk									
Pertuzumab	1503	1444	1419	1387	1358	1327	1283	912	423
Placebo	1502	1453	1439	1408	1359	1319	1264	882	405

Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia



KATHERINE
Beneficio TDM1 en CM
HER2+ sin RCP tras
QT+TTZ

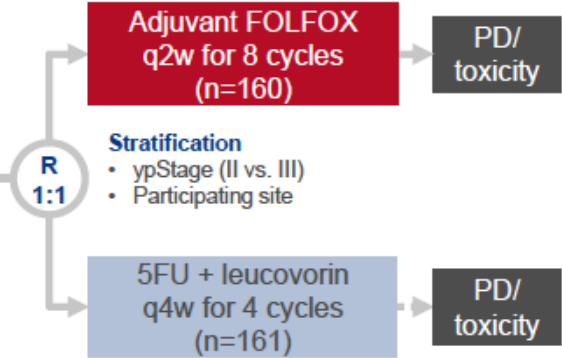
Cortazar, Lancet Oncol 2014; Symmans JCO 2017

Secuencia, predicción y estratificación

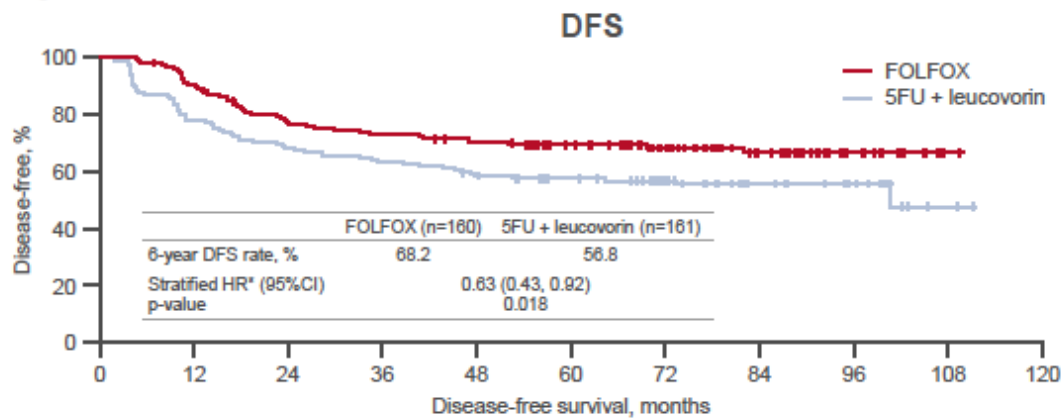
Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia, ¿predictivos o pronósticos?

Key patient inclusion criteria

- Curatively resected rectal cancer
- TME
- Postoperative ypStage II/III after preoperative CRT with fluoropyrimidines alone (n=321)

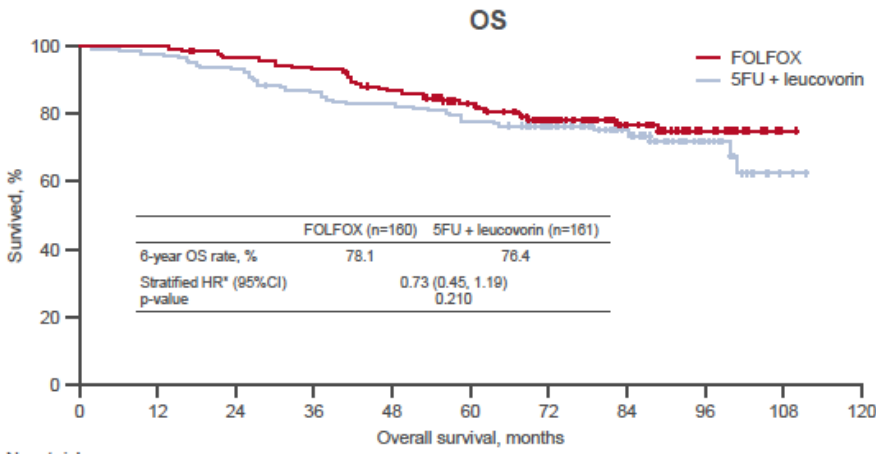


Key results



No. at risk										
	161	114	99	91	82	72	51	29	12	2
	160	131	108	103	97	81	61	37	15	1

6-year DFS, %	FOLFOX	5FU + leucovorin	Difference	HR* (95%CI); p-value
ypStage III	63.2	48.3	14.9	0.59 (0.38, 0.92); 0.019
ypStage II	77.8	69.5	8.3	0.64 (0.30, 1.36); 0.245

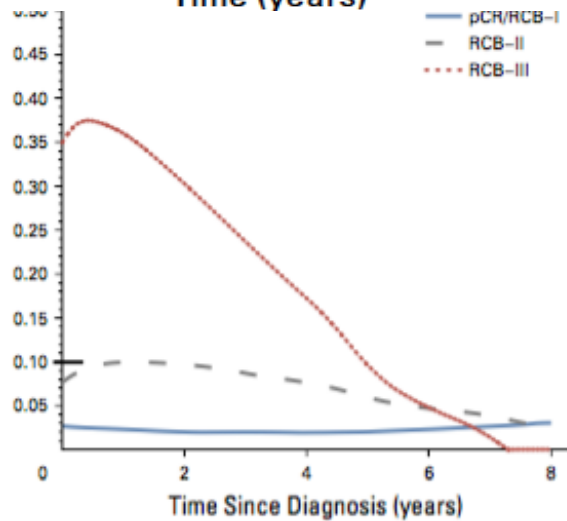
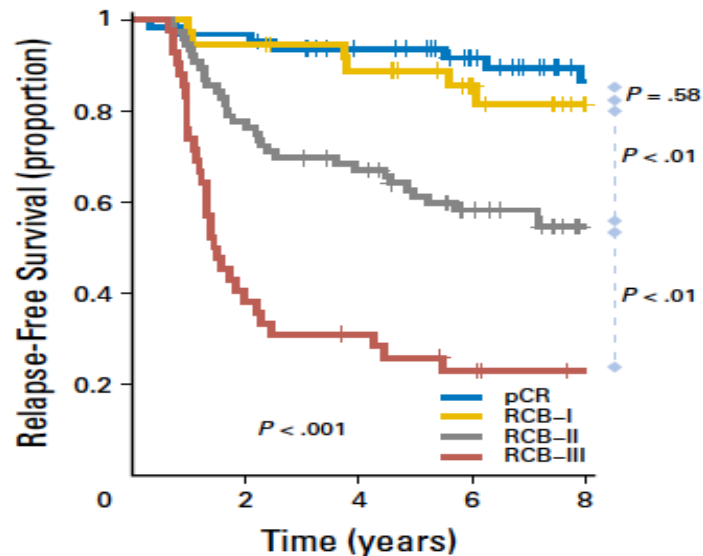


No. at risk										
	161	144	137	126	120	104	79	50	22	2
	160	146	139	134	123	105	79	48	23	1

Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia

A



CREATE-X: Trial Design

HER2-

NAC

Surgery

Pathology
Non-pCR
or node +

R
(n=900)

Control:
Standard therapy

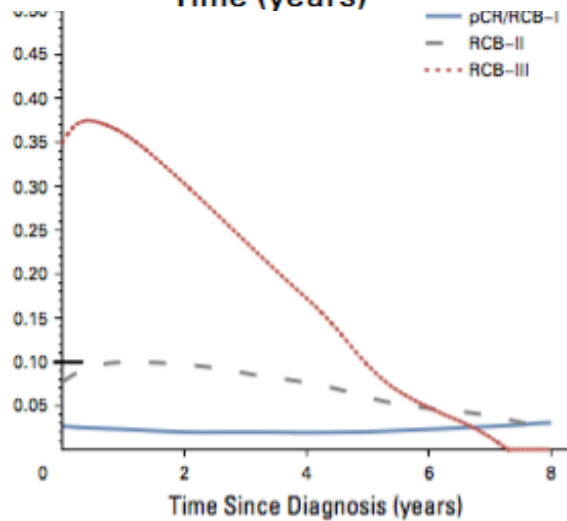
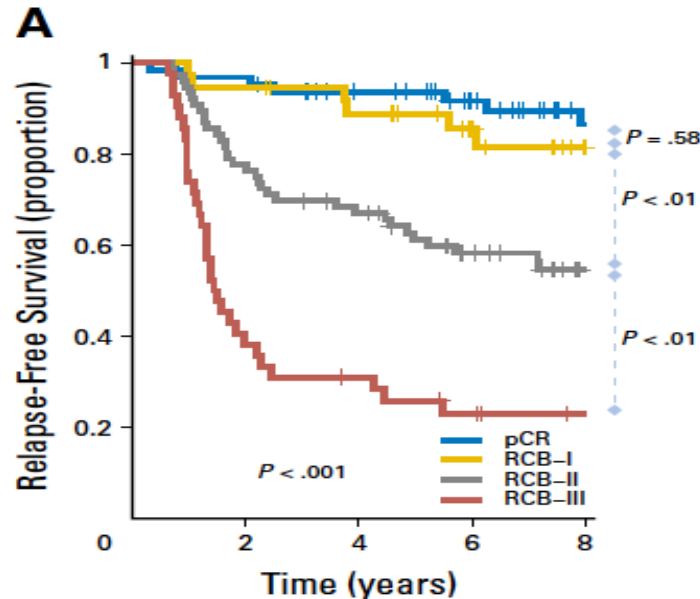
Standard therapy
+ Capecitabine

Stratification factors:
ER, Age, NAC, ypN,
5FU and institution

Standard therapy:
HR+: Hormone therapy
HR-: No further systemic treatment

Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia



CREATE-X: Trial Design

HER2-

NAC

Surgery

Pathology
Non-pCR
or node +

R
(n=900)

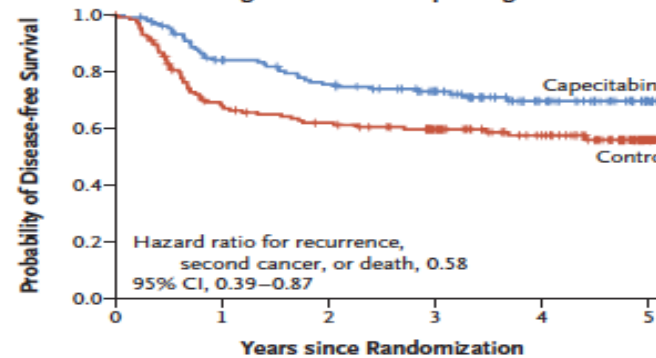
Control:
Standard therapy

Standard therapy
+ Capecitabine

Stratification factors:
ER, Age, NAC, ypN,
5FU and institution

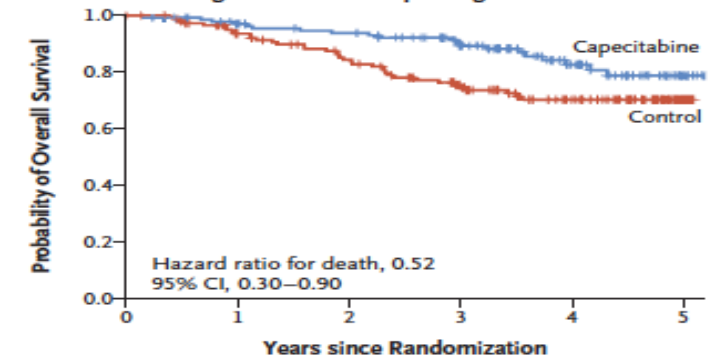
Standard therapy:
HR+: Hormone therapy
HR-: No further systemic treatment

C Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk	139	109	96	76	42	11
Capecitabine	139	109	96	76	42	11
Control	147	95	84	69	47	6

D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease



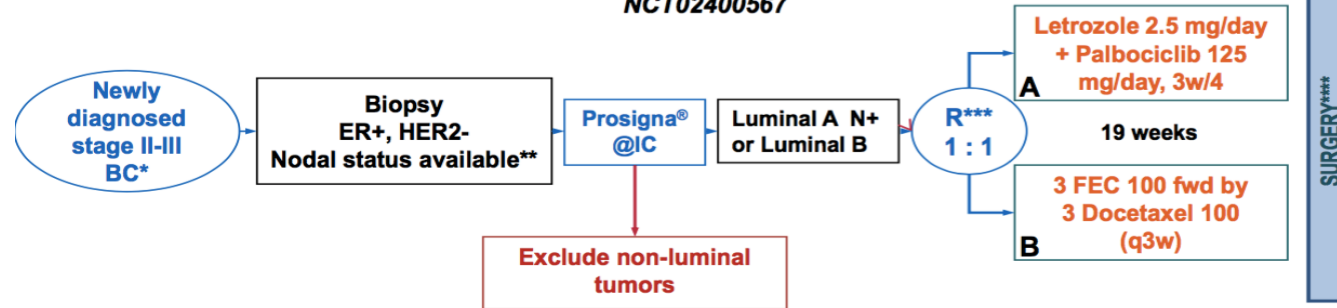
No. at Risk	139	124	116	91	50	11
Capecitabine	139	124	116	91	50	11
Control	147	125	108	82	52	9

Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínico- biológicos para estratificar antes de neoadyuvancia

NeoPal: Subtipos PAM50

Prospective, randomized, parallel, non comparative phase II study
NCT02400567



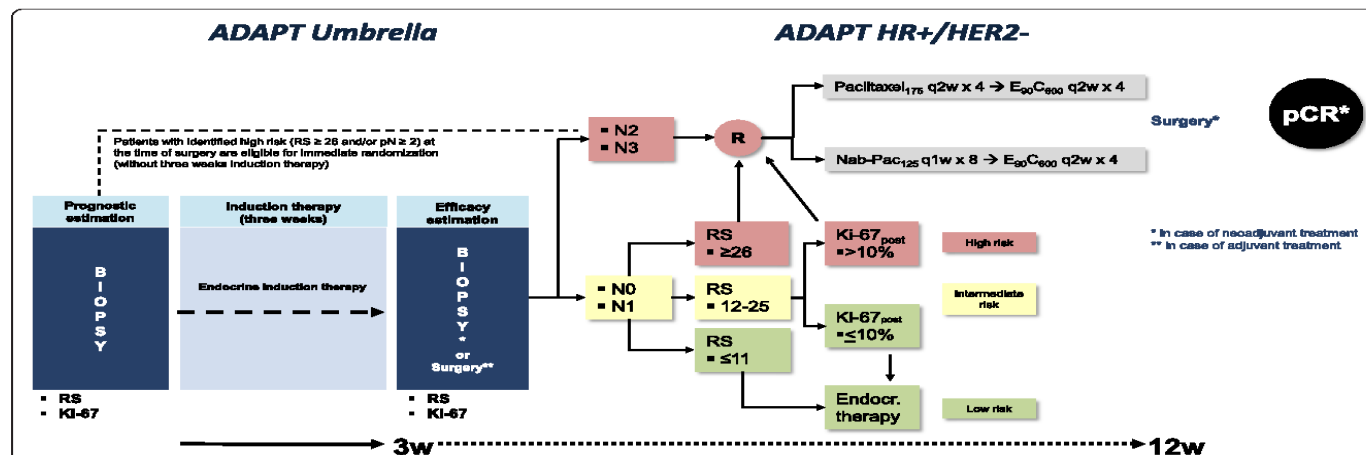
Final RCB 0 (pCR) and RCB III rates are strikingly similar between arms

		LET PALBO (n=52)	CHEMO (n=51)
RCB class	0	2 (3.8%)	3 (5.9%)
	I	2 (3.8%)	5 (9.8%)
	II	27 (51.9%)	19 (37.3%)
	III	21 (40.4%)	24 (47.1%)

Encouraging PEPI² score results with Palbociclib

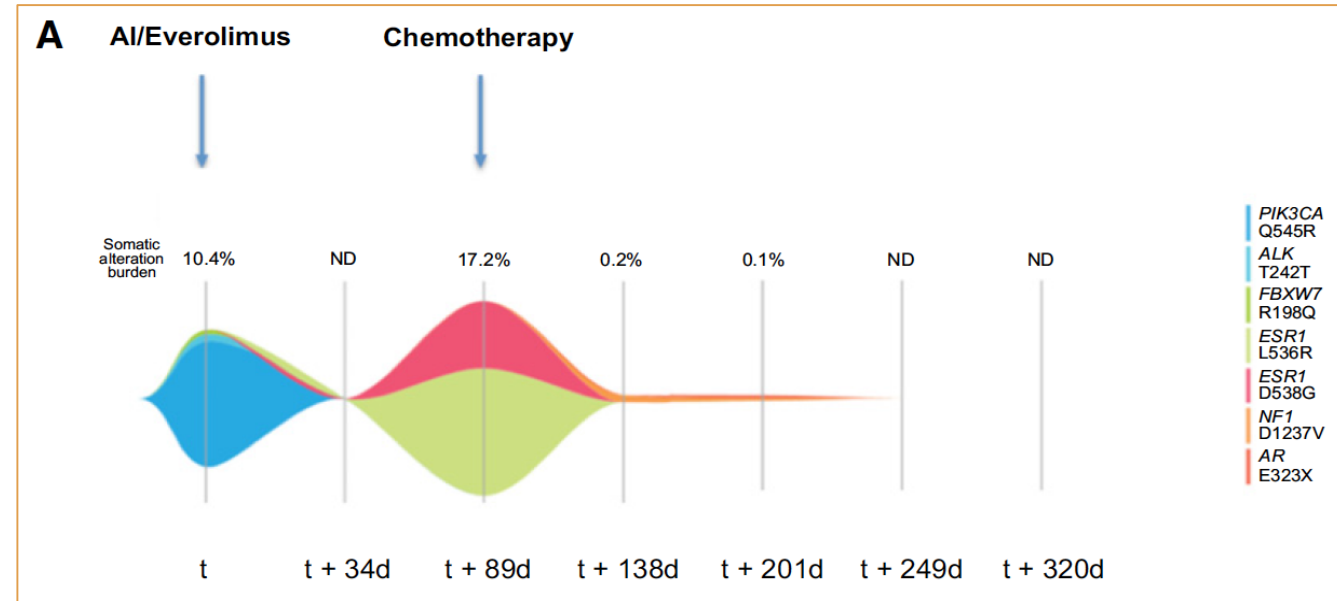
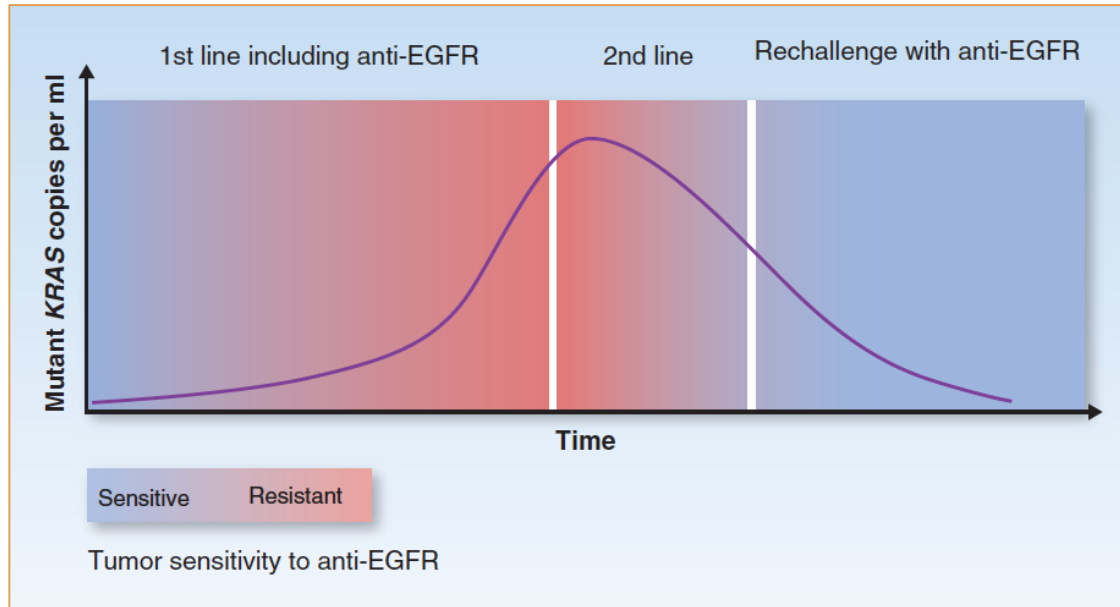
	LETROZOLE PALBOCICLIB	CHEMO
PEPI 0	9 (17.3%)	4 (8%)
PEPI 1-3	28	18
PEPI 4+	14 (26.9%)	28 (56%)

ADAPT: Oncotype RS



Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: control con ctDNA de evolución clonal tras tratamiento



Siravegna, Nat Med 2015; Amirouchene-Angelozzi, Cancer Discov 2017; Rossini, ASCO 2018; Parseghian, ASCO 2018; Chae, Mol Cancer Ther 2017

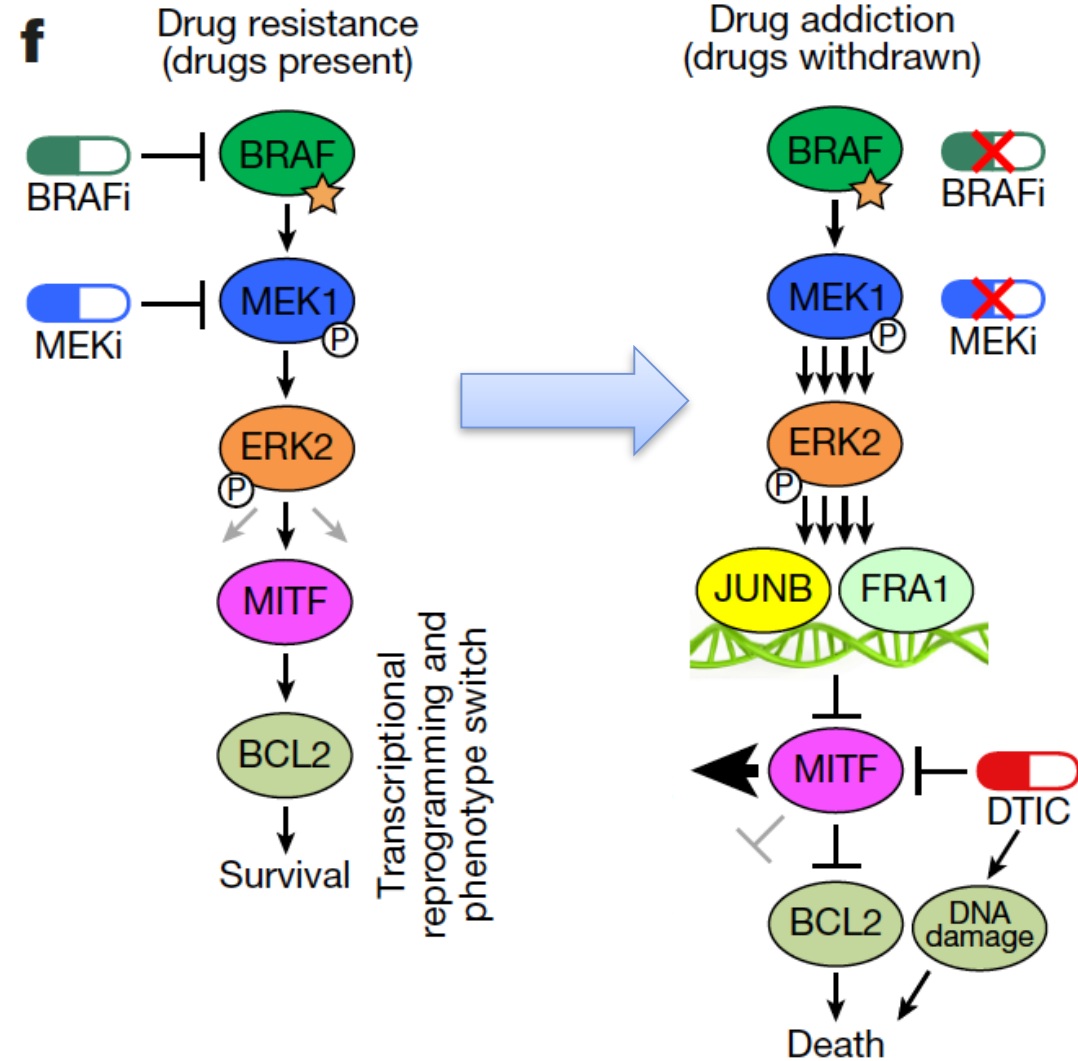
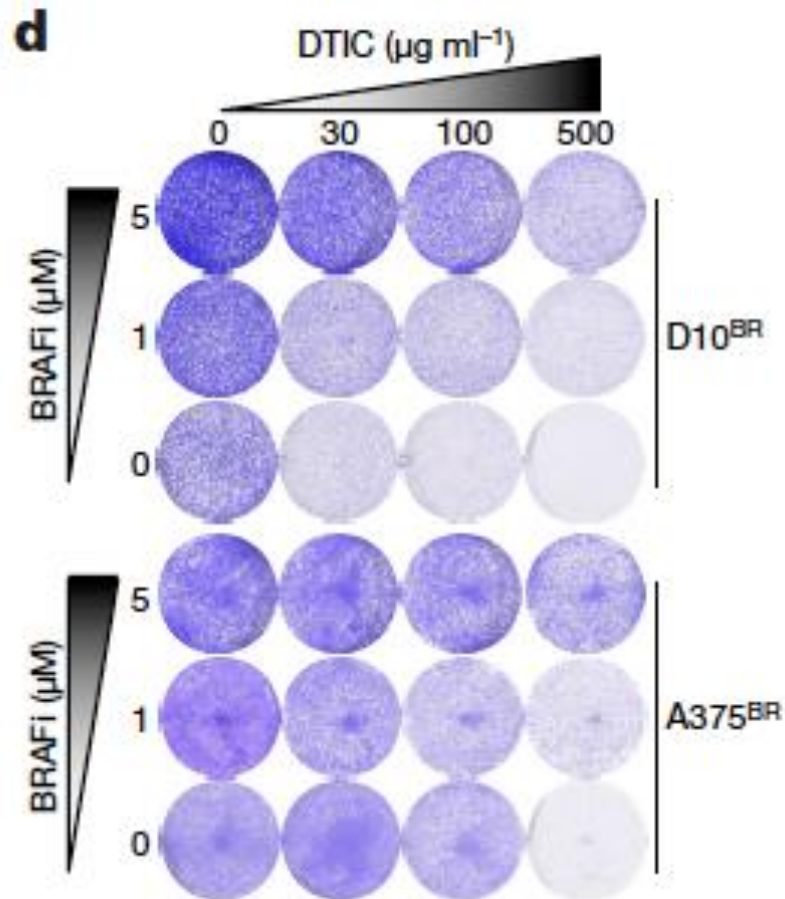
Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: vulnerabilidades y evolución clonal

LETTER

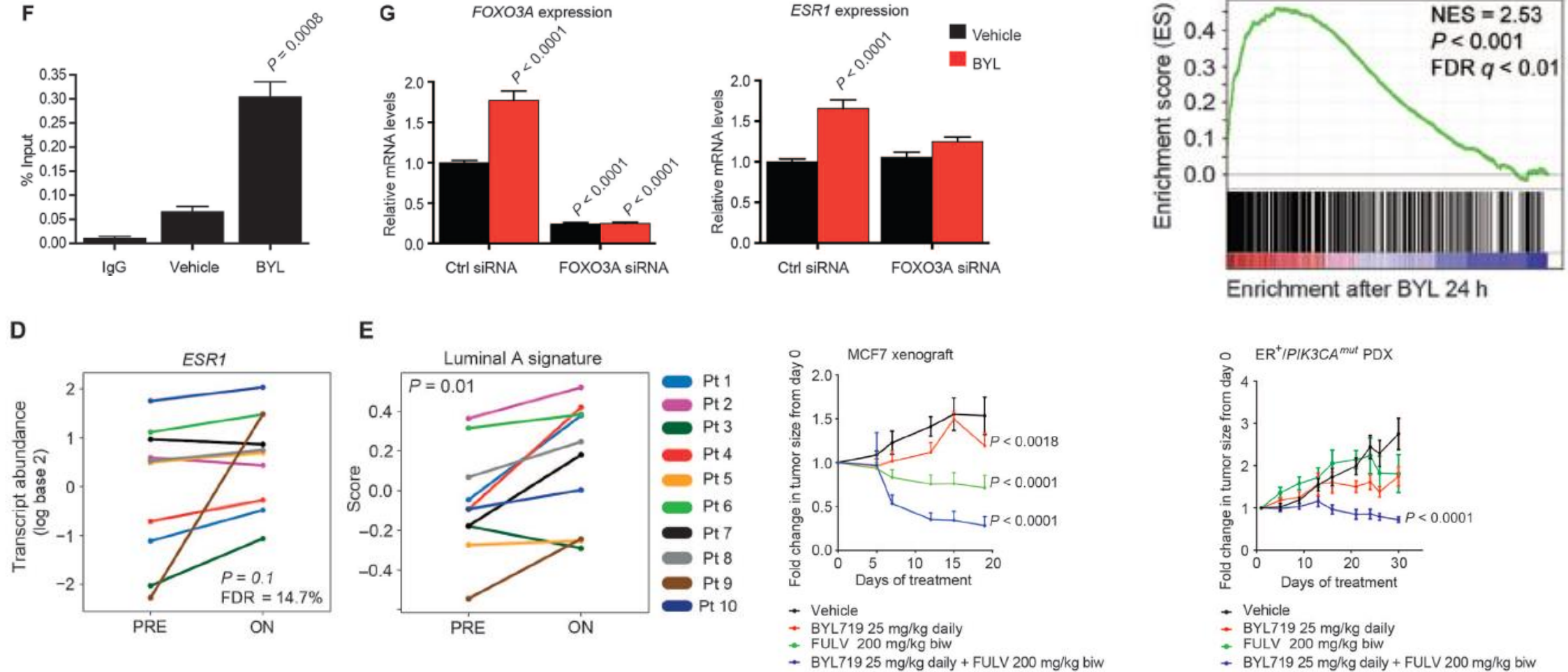
Cancer drug addiction is relayed by an ERK2-dependent phenotype switch

Xianglan Kong¹, Thomas Kuhlman¹, Aida Shahrabi¹, Julia Boshuizen¹, Kristel Kemper¹, Ji-Ying Song², Hans W. M. Niessen¹, Elissa A. Rozeman¹, Marnix H. Geukes Foppen¹, Christian U. Blank³ & Daniel S. Peeper¹



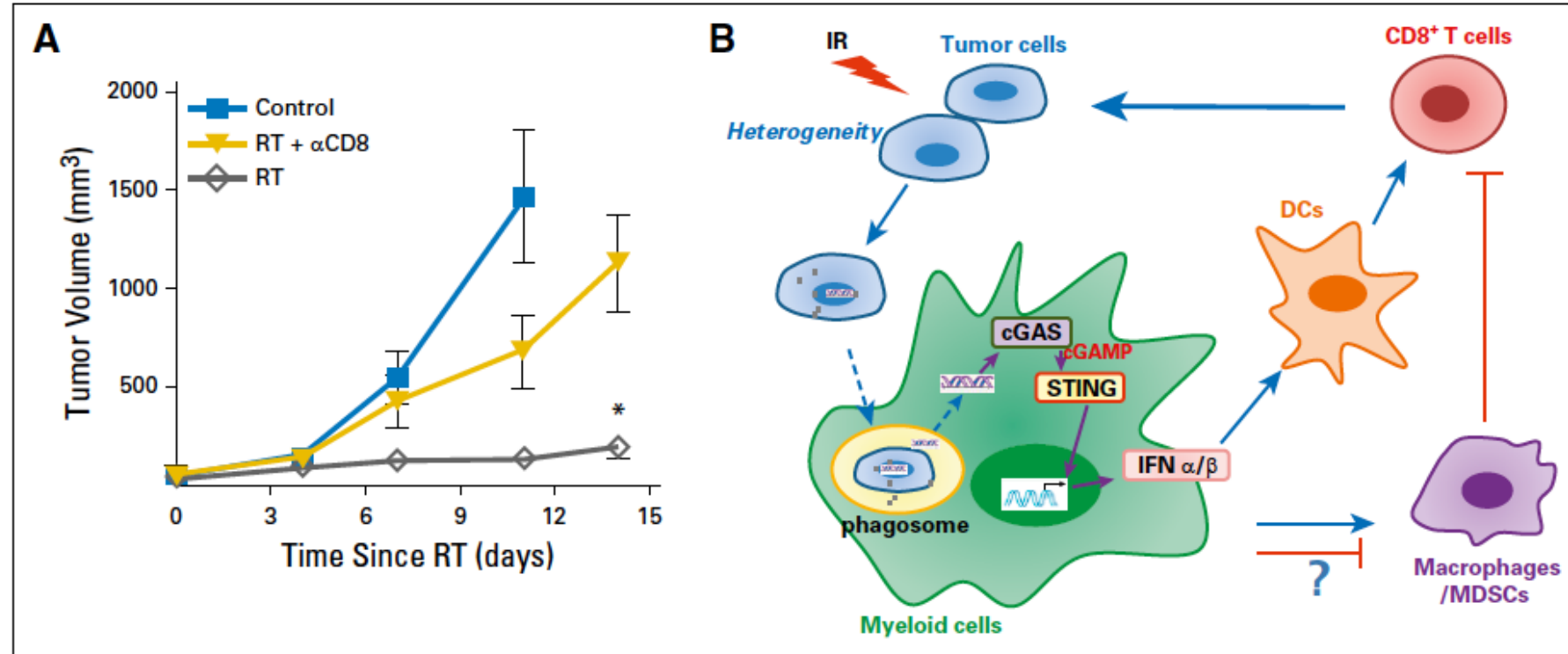
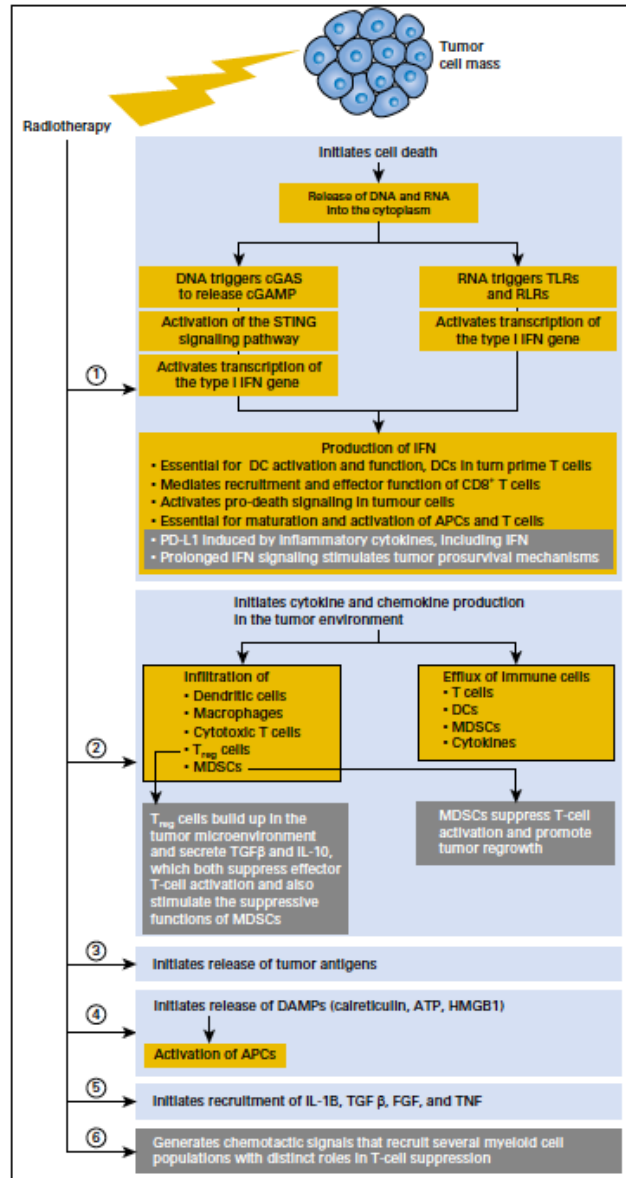
Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: vulnerabilidades y evolución clonal



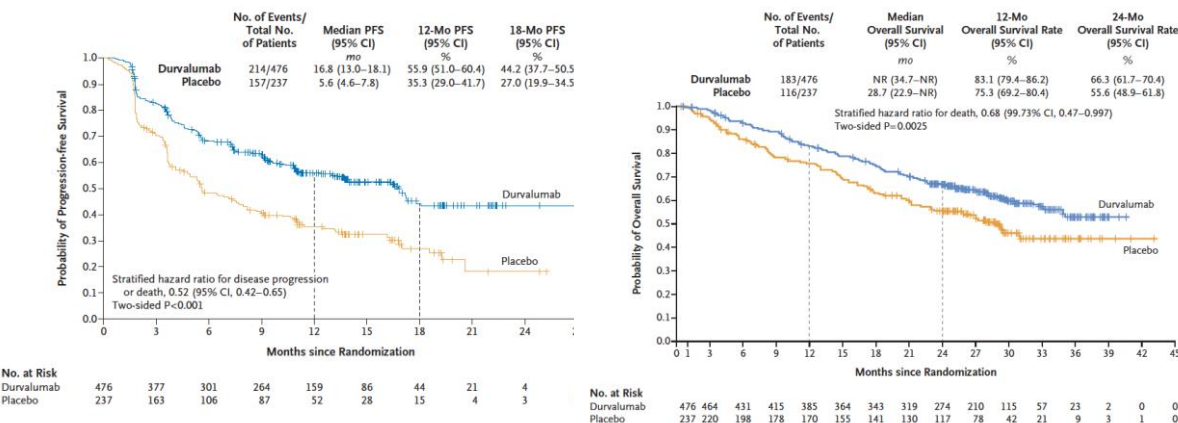
Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: cooperación y sinergia entre inmunoterapia y otros tratamientos



Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: cooperación y sinergia entre inmunoterapia y otros tratamientos

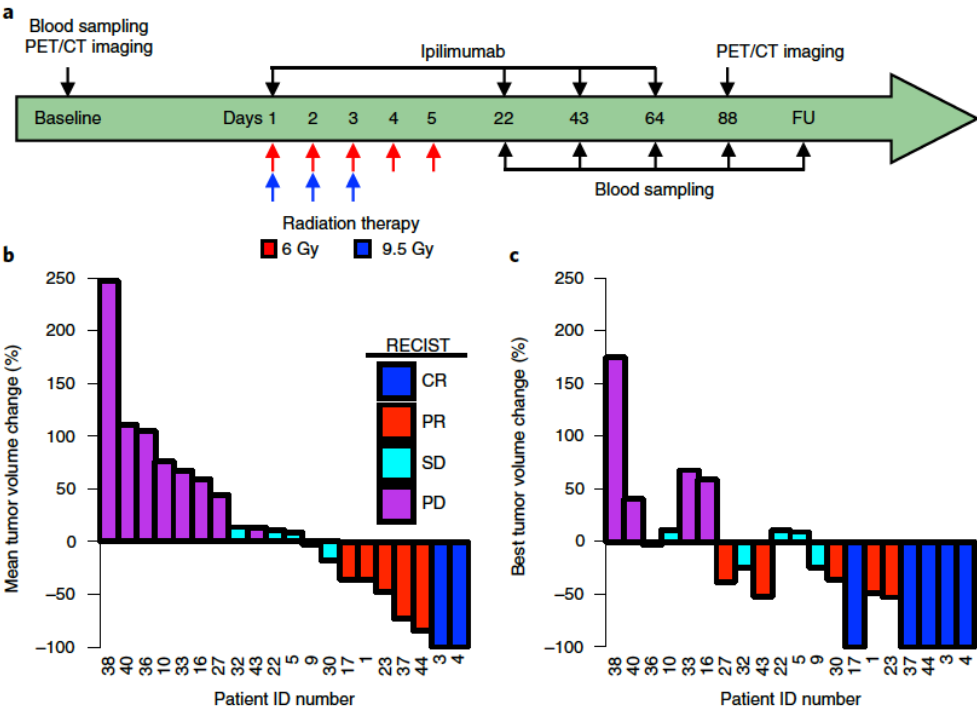


Subgroup	Durvalumab no. of patients	Placebo no. of patients	Unstratified Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
All patients	476	237	0.55 (0.45–0.68)
Sex			
Male	334	166	0.56 (0.44–0.71)
Female	142	71	0.54 (0.37–0.79)
Age at randomization			
<65 yr	261	130	0.43 (0.32–0.57)
≥65 yr	215	107	0.74 (0.54–1.01)
Smoking status			
Smoker	433	216	0.59 (0.47–0.73)
Nonsmoker	43	21	0.29 (0.15–0.57)
NSCLC disease stage			
IIIA	252	125	0.53 (0.40–0.71)
IIIB	212	107	0.59 (0.44–0.80)
Tumor histologic type			
Squamous	224	102	0.68 (0.50–0.92)
Nonsquamous	252	135	0.45 (0.33–0.59)
Best response			
Complete response	9	7	—
Partial response	232	111	0.55 (0.41–0.75)
Stable disease	227	114	0.55 (0.41–0.74)
PD-L1 status			
≥25%	115	44	0.41 (0.26–0.65)
<25%	187	105	0.59 (0.43–0.82)
Unknown	174	88	0.59 (0.42–0.83)
EGFR mutation			
Positive	29	14	0.76 (0.35–1.64)
Negative	315	165	0.47 (0.36–0.60)
Unknown	132	58	0.79 (0.52–1.20)

nature medicine LETTERS
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0232-2>

Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade

Silvia C. Formenti^{1*}, Nils-Petter Rudqvist^{1,15}, Encouse Golden^{1,14,15}, Benjamin Cooper², Erik Wennerberg¹, Claire Lhuillier¹, Claire Vanpouille-Box¹, Kent Friedman³, Lucas Ferrari de Andrade^{4,5}, Kai W. Wucherpennig^{4,5}, Adriana Heguy^{6,7}, Naoko Imai⁸, Sacha Gnjjatic⁸, Ryan O. Emerson⁹, Xi Kathy Zhou¹⁰, Tuo Zhang¹¹, Abraham Chachoua¹² and Sandra Demaria^{1,13*}



Antonia, NEJM 2017; Antonia, NEJM 2018; Formenti, Nat Med 2018

Y algunas dificultades/oportunidades más

Secuenciación, estratificación, predicción

Complicando la secuencia de tratamientos: indicaciones agnósticas

ARTICLE

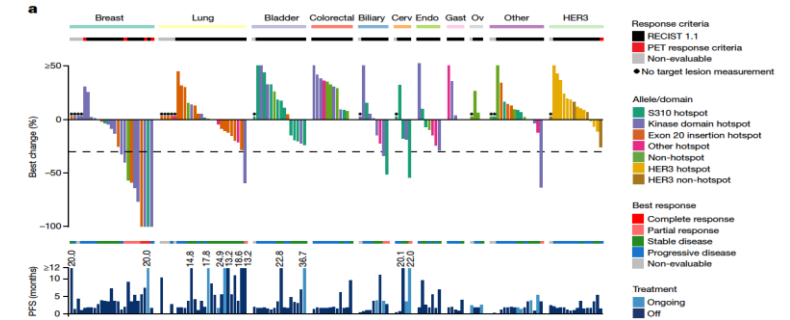
doi:10.1038/nature25475

HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers

David M. Hyman¹, Sarina A. Piha-Paul², Helen Won¹, Jordi Rodon³, Cristina Saura³, Geoffrey I. Shapiro⁴, Dejan Juric⁵, David I. Quinn⁶, Victor Moreno⁷, Bernard Doger⁷, Ingrid A. Mayer⁸, Valentina Boni⁹, Emiliano Calvo⁹, Sherene Loi¹⁰, Albert C. Lockhart¹¹, Joseph P. Erinjeri¹, Maurizio Scaltriti¹, Gary A. Ulaner¹, Juber Patel¹, Jiabin Tang¹, Hannah Beer¹, S. Duygu Selcuklu¹, Aphrothiti J. Hanrahan¹, Nancy Bouvier¹, Myra Melcer¹, Rajmohan Murali¹, Alison M. Schram¹, Lillian M. Smyth¹, Komal Jhaveri¹, Bob T. Li¹, Alexander Drilon¹, James J. Harding¹, Gopa Iyer¹, Barry S. Taylor¹, Michael F. Berger¹, Richard E. Cutler Jr¹², Feng Xu¹², Anna Butturini¹², Lisa D. Eli¹², Grace Mann¹², Cynthia Farrell¹², Alshad S. Lalani¹², Richard P. Bryce¹², Carlos L. Arteaga⁸, Funda Meric-Bernstam¹, José Baselga¹ & David B. Solit¹

Mutación HER2-3

Neratinib



HHS Public Access

Author manuscript

Science. Author manuscript; available in PMC 2017 August 30.

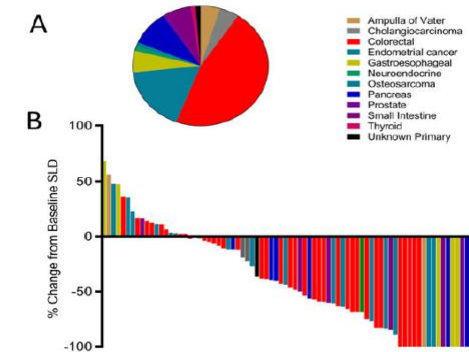
Published in final edited form as:

Science. 2017 July 28; 357(6349): 409–413. doi:10.1126/science.aan6733.

Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

MSI-high

Pembrolizumab

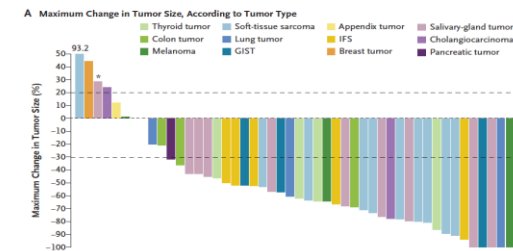


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Fusión TRK

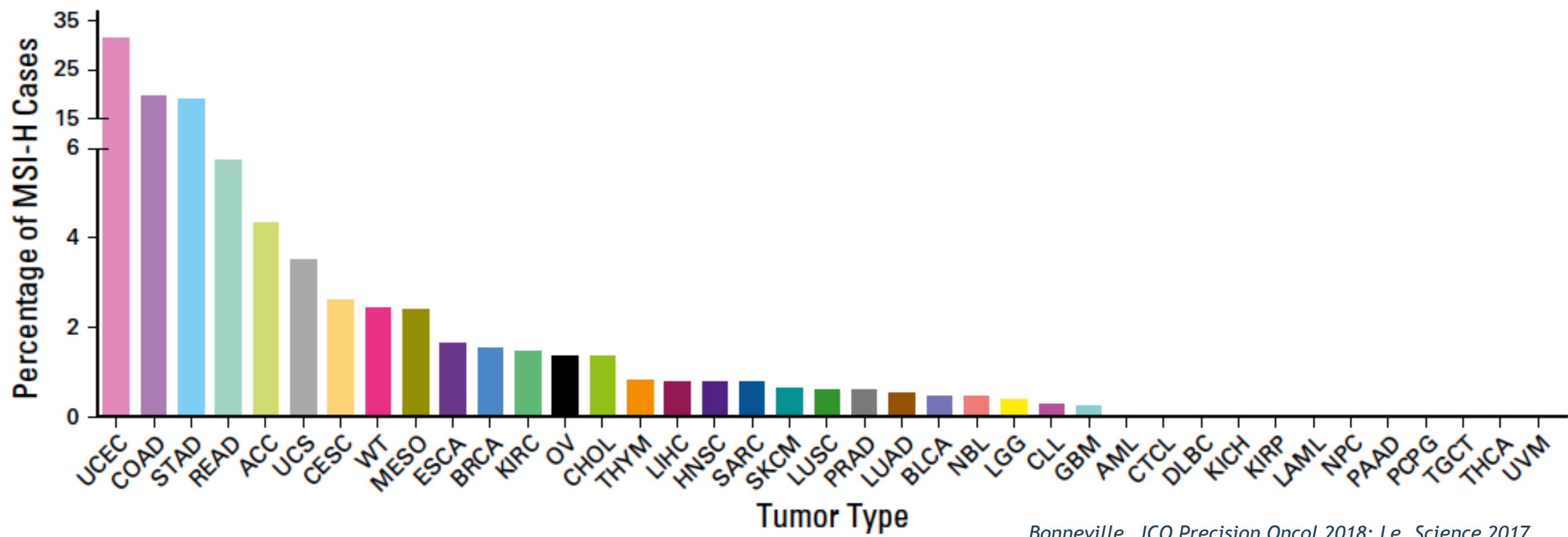
Larotrectinib



Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children

Secuenciación, estratificación, predicción

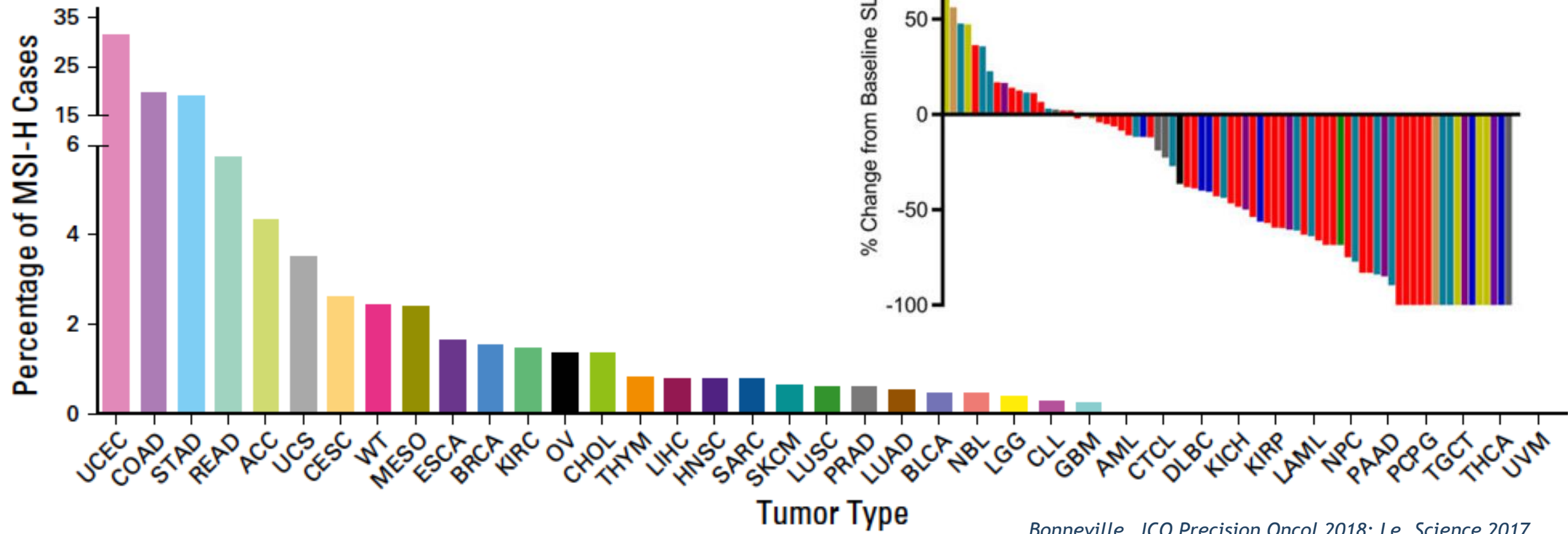
Complicando la secuencia de tratamientos: indicaciones agnósticas



Bonneville, JCO Precision Oncol 2018; Le, Science 2017

Secuenciación, estratificación, predicción

Complicando la secuencia de tratamientos: indicaciones agnósticas

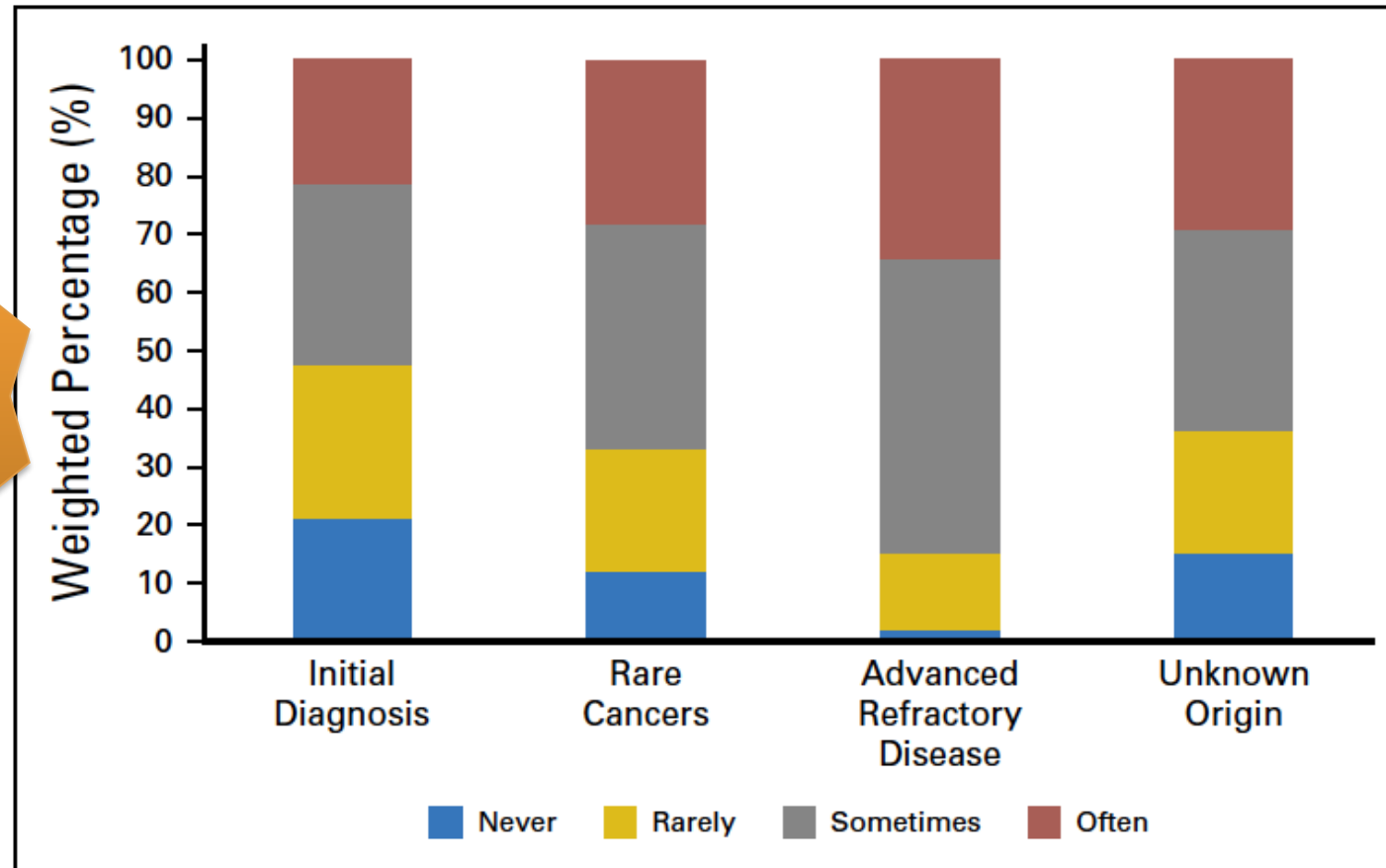


Bonneville, JCO Precision Oncol 2018; Le, Science 2017

Secuenciación, estratificación, predicción

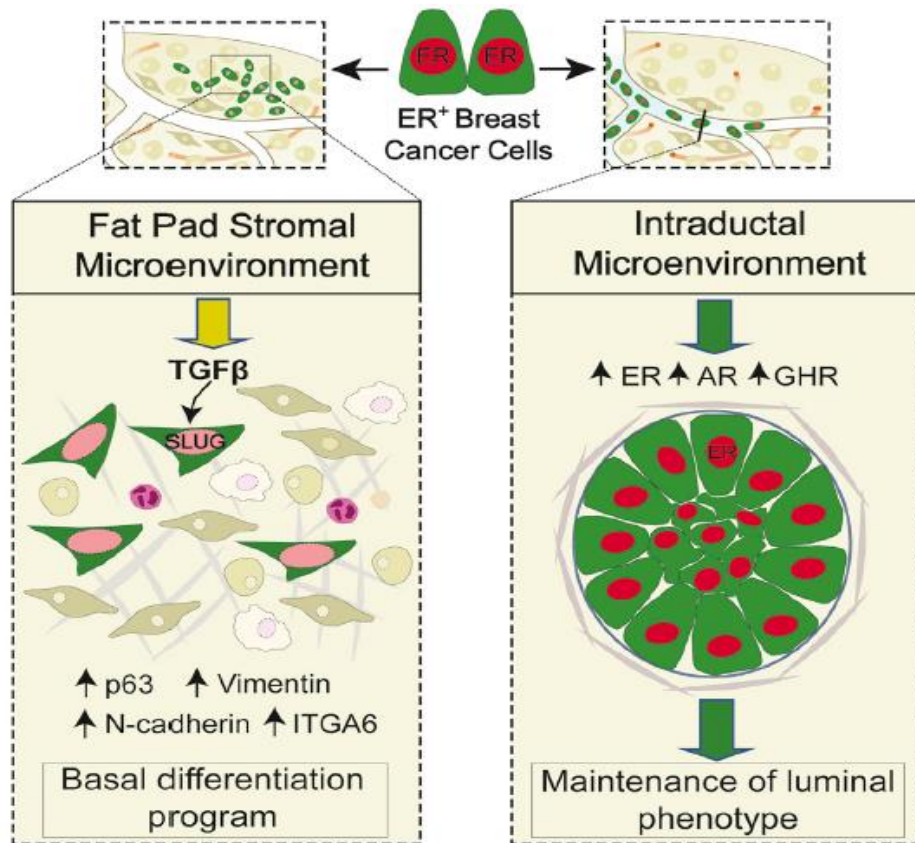
Complicando la secuencia de tratamientos: ¿NGS? ¿cuando?

75%



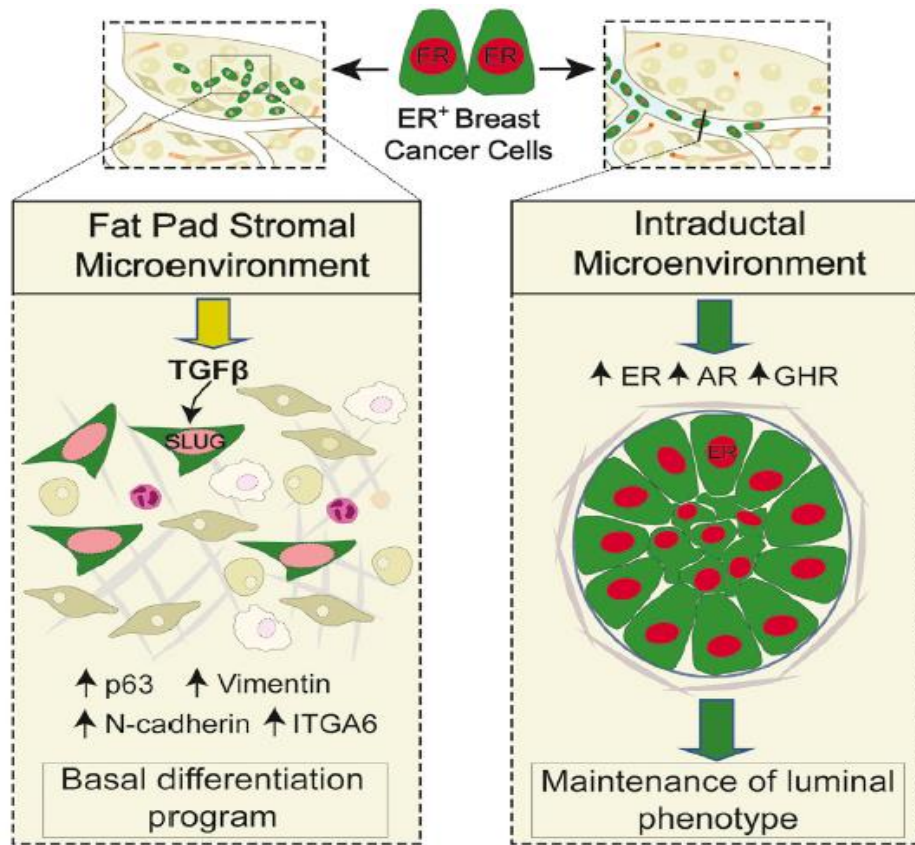
Secuenciación, estratificación, predicción

Modelos preclínicos limitados

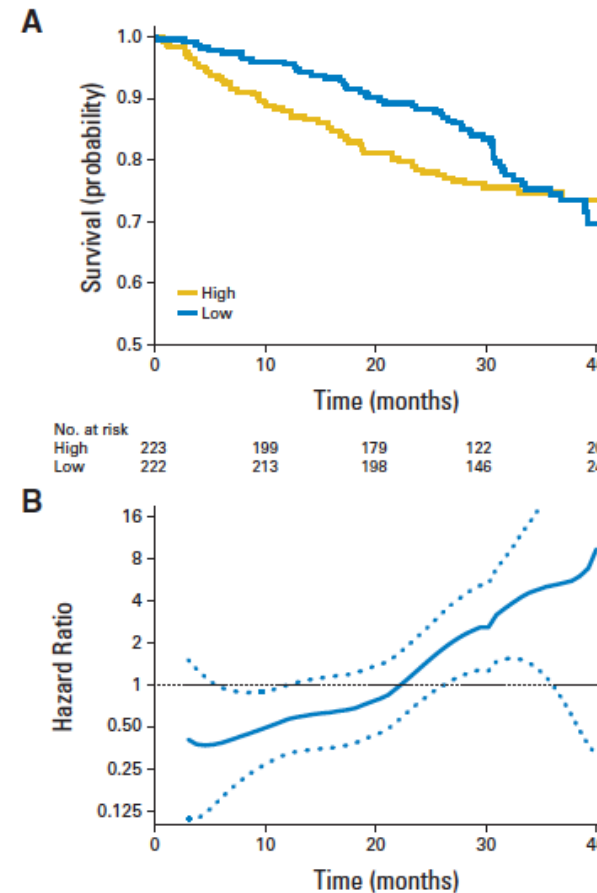


Secuenciación, estratificación, predicción

Modelos preclínicos limitados

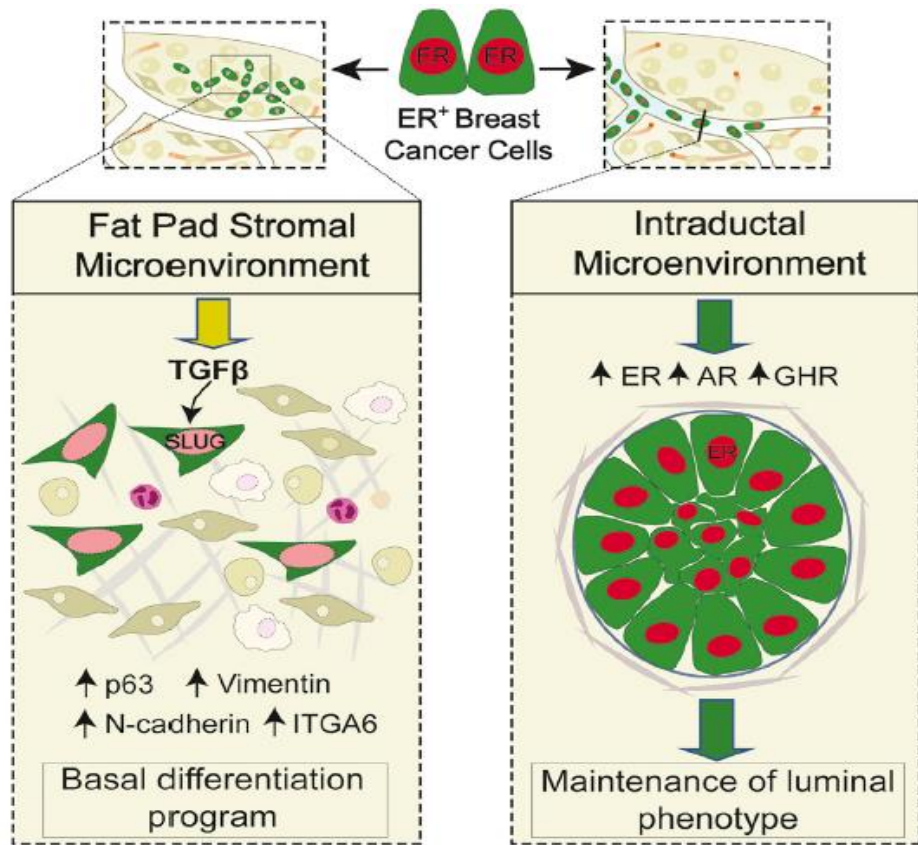


Modelos pronósticos imperfectos (¡también los clínicos!)

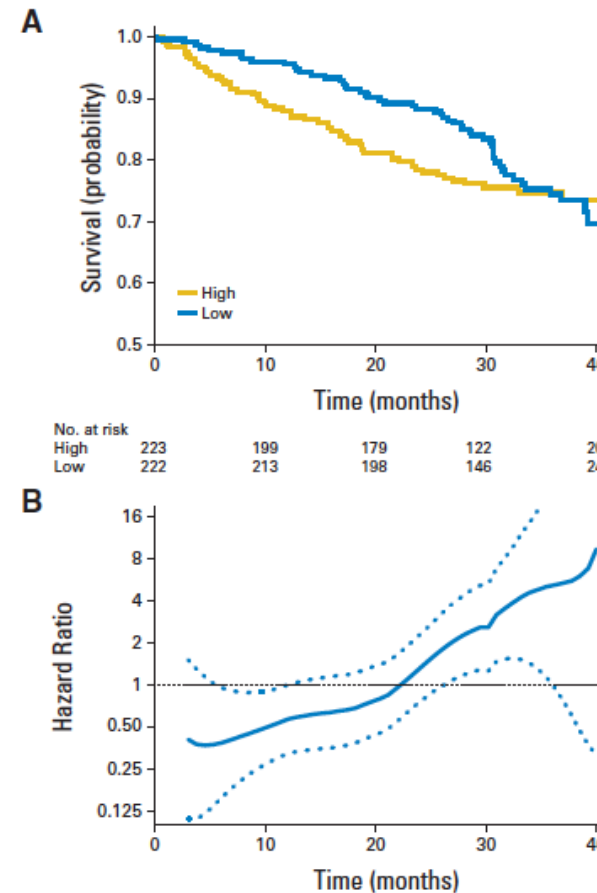


Secuenciación, estratificación, predicción

Modelos preclínicos limitados

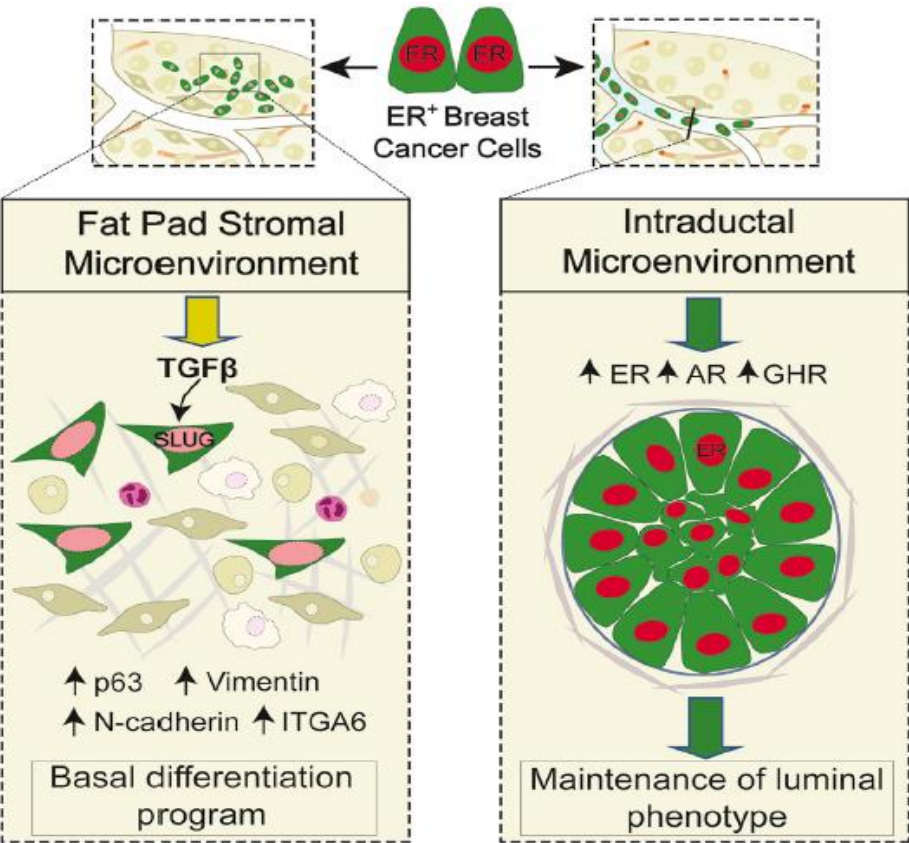


Modelos pronósticos imperfectos (¡también los clínicos!)



Secuenciación, estratificación, predicción

Modelos preclínicos limitados



Modelos pronósticos imperfectos (¡también los clínicos!)

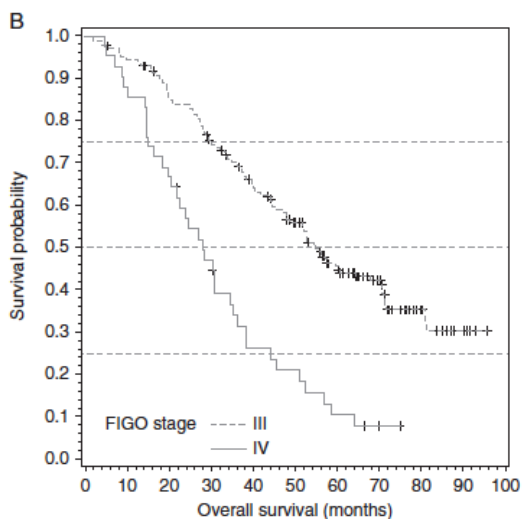
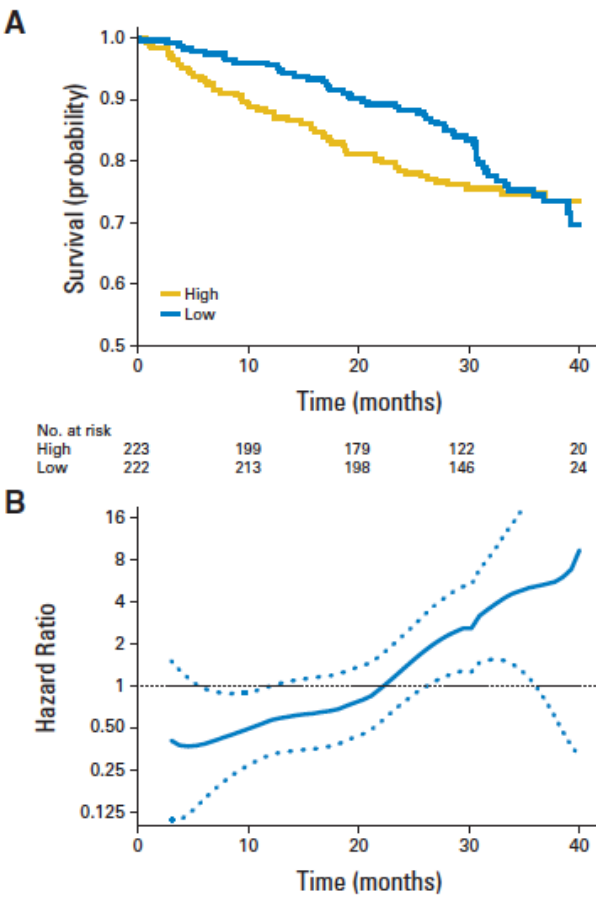


Table 4. Proportions of explained variation

Prognostic factor	Unadjusted PEV ^a	Adjusted PEV ^a
Age	6.9%	4.3%
Grading	0.3%	0.1%
FIGO	6.5%	4.6%
Res. tumor	4.6%	2.5%
Full model	14.3%	

^aProportion of explained variation.

¿ Qué biomarcadores?

Biomarker stages

Plasma AR roadmap

Discovery & Assay Development



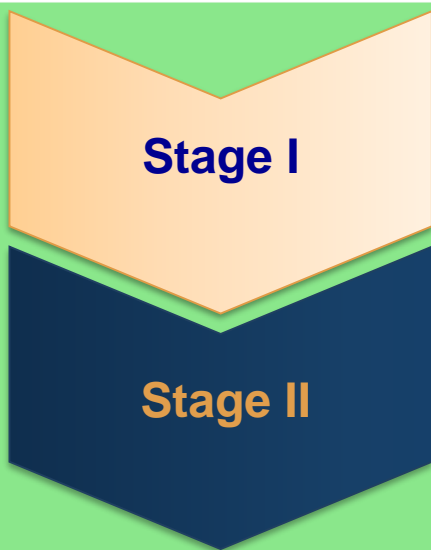
Development of an accurate and reproducible assay to measure the biomarker

Refinement of assay and retrospective evaluation of association with outcome in a prospectively collected set

NGS was optimized to measure plasma *AR*

The technique was refined and optimized to capture plasma *AR* aberrations that associated with outcome

Qualification



Prospective validation of the correlation between the biomarker and clinical outcome

- Clinical trial with randomization defined by the biomarker
- Enrichment/selection for novel therapies by the biomarker

Plasma *AR* measurement was associated with outcome in a prospectively collected dataset and a phase 2 clinical trial

Clinical trials randomized by plasma *AR* status are recommended to confirm its clinical utility

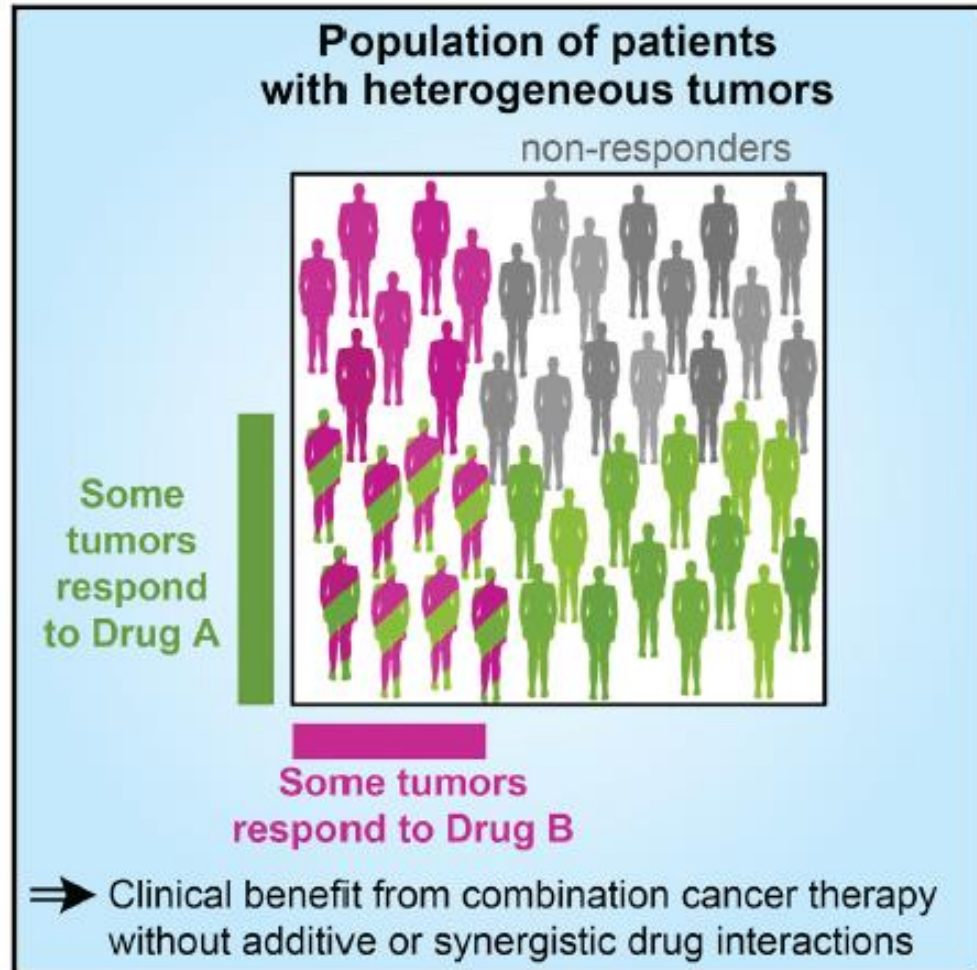
Clinical Practice

Adapted from Cancer UK Roadmap for biomarker qualification

Carreira, *Ann Oncol* 2017; Romanel, *Sci Transl Med* 2015; Conteduca, *Ann Oncol* 2017

Secuencia, predicción, estratificación: a modo de conclusión

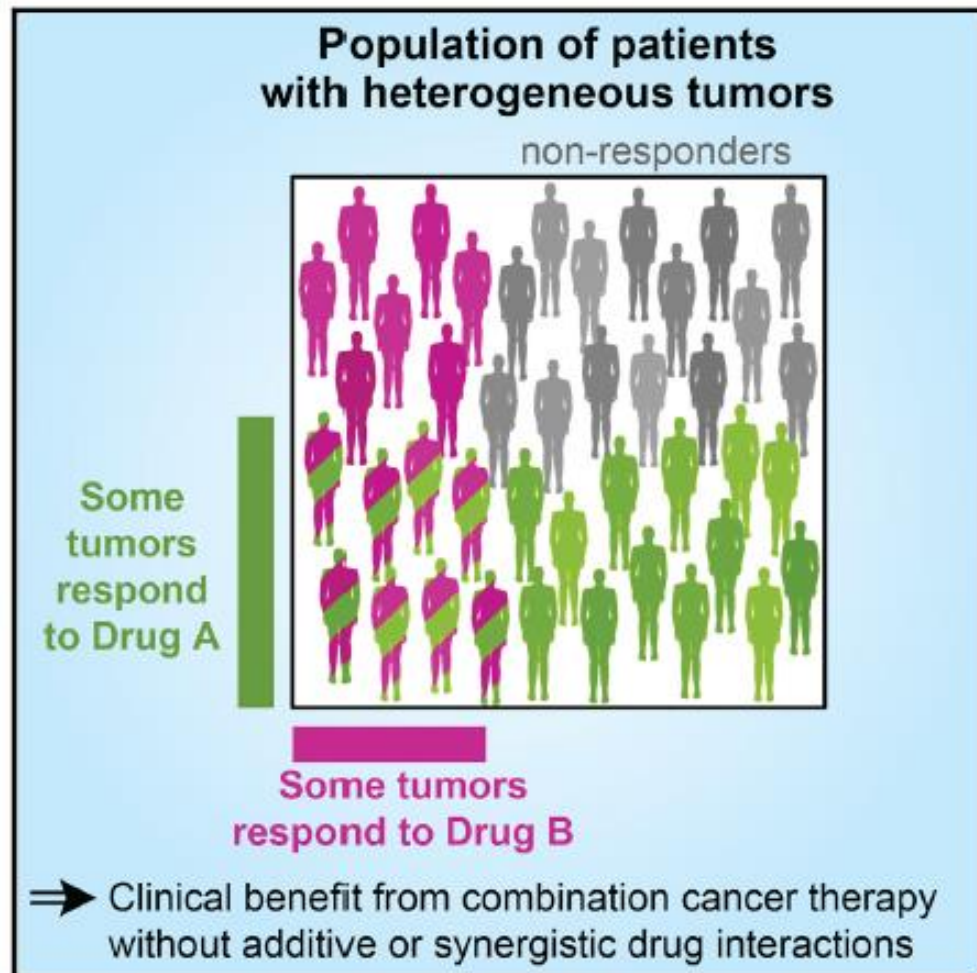
En un mundo con biomarcadores y modelos pronósticos y predictivos imperfectos, probablemente estamos condenados a la combinación para aumentar la supervivencia



Secuencia, predicción, estratificación: a modo de conclusión

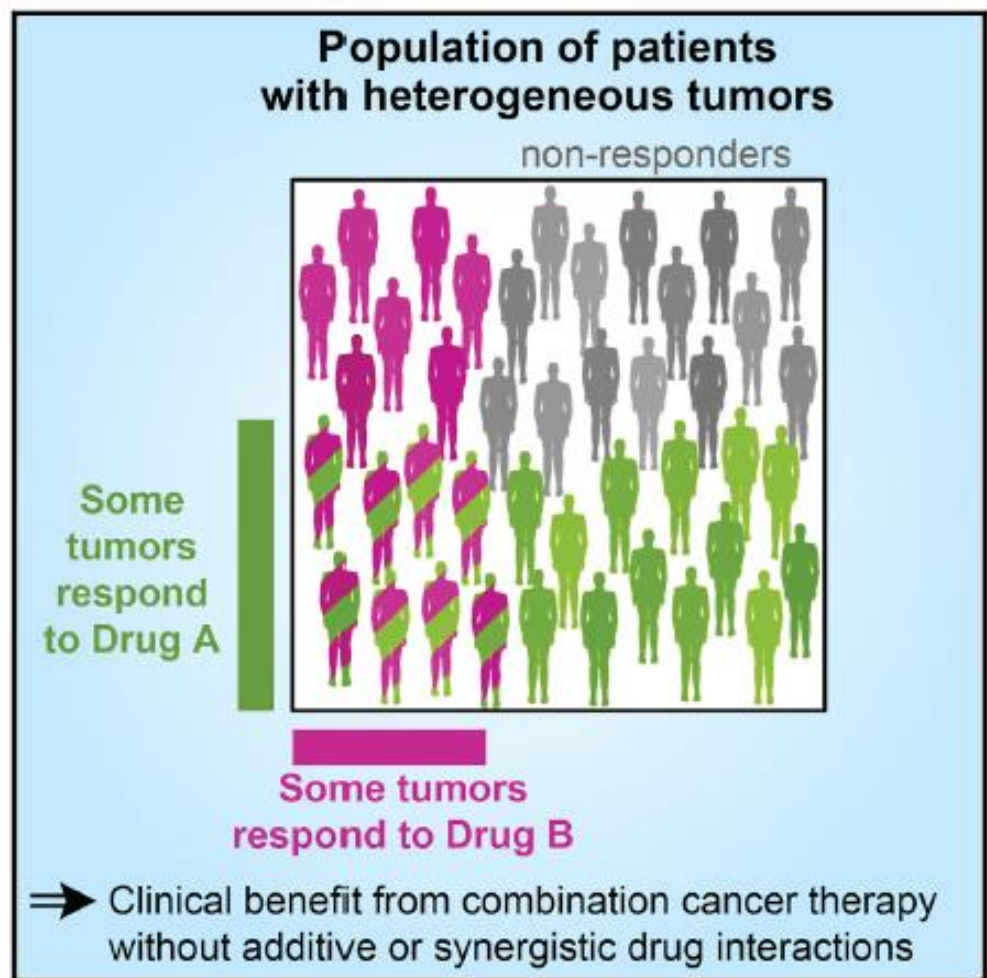
En un mundo con biomarcadores y modelos pronósticos y predictivos imperfectos, probablemente estamos condenados a la combinación para aumentar la supervivencia

Con (posibles) excepciones



Secuencia, predicción, estratificación: a modo de conclusión

En un mundo con biomarcadores y modelos pronósticos y predictivos imperfectos, probablemente estamos condenados a la combinación para aumentar la supervivencia



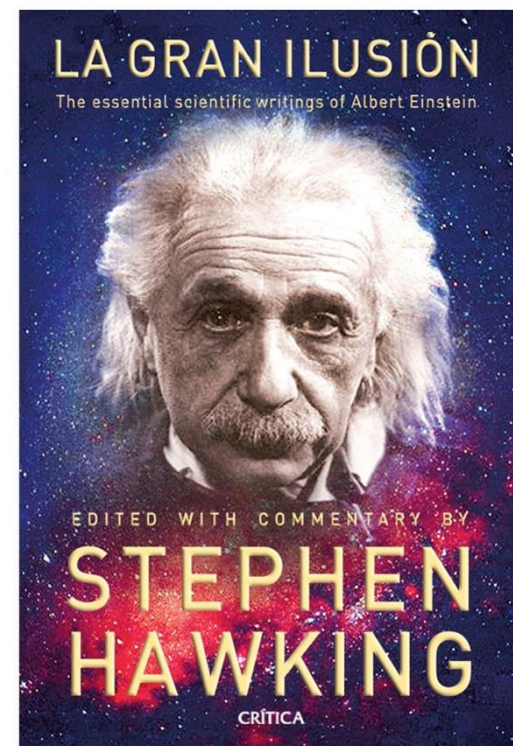
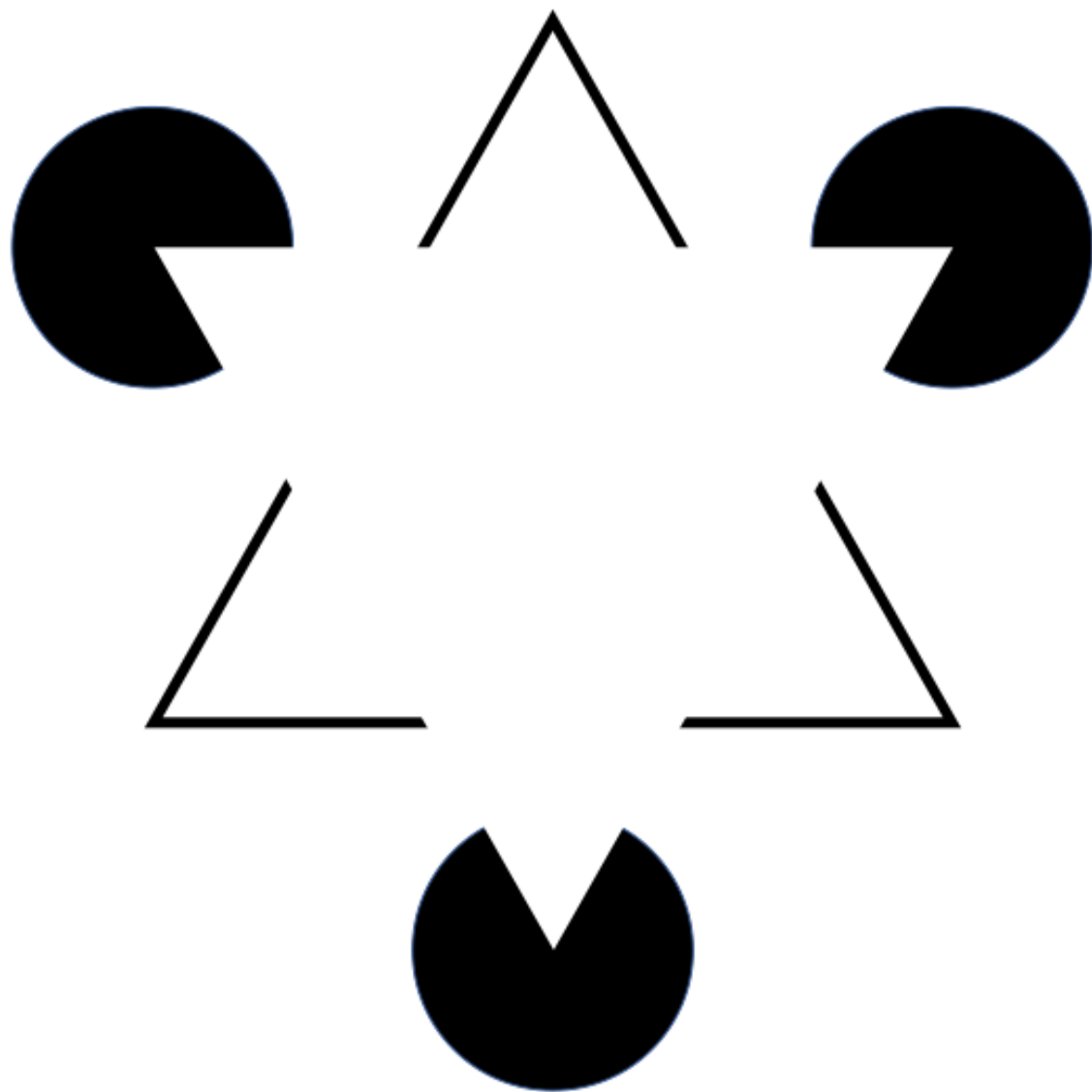
Con (posibles) excepciones

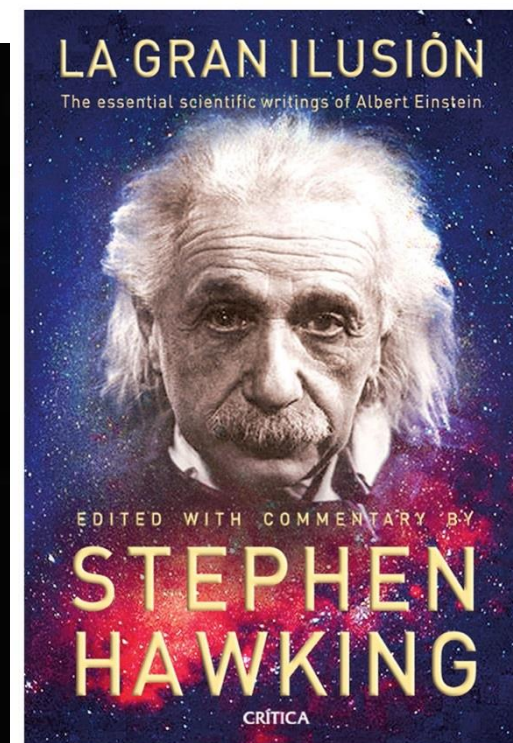
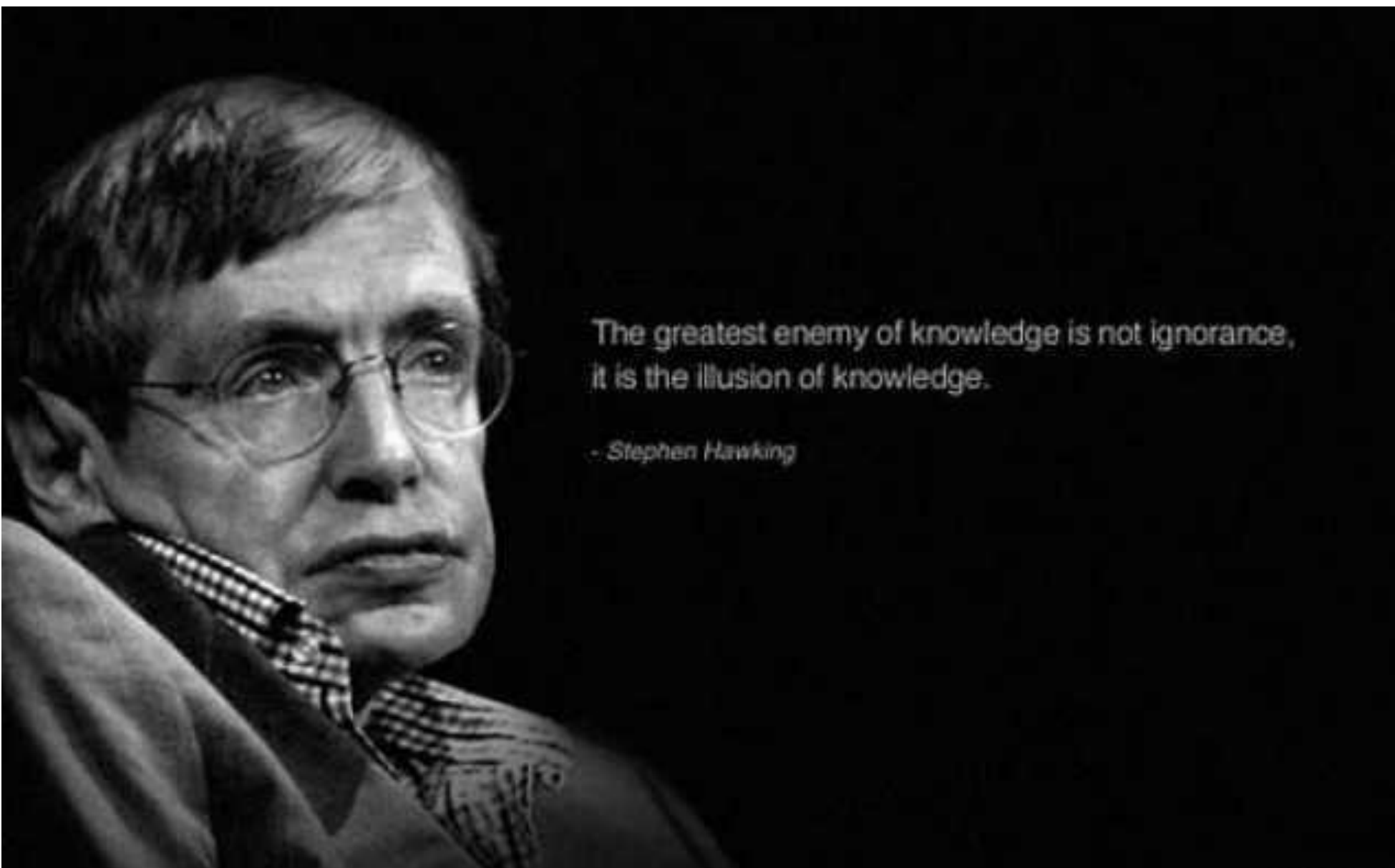
(posibles) excepciones

Neoplasias menos agresivas en las que la secuencia no suponga pérdida considerable de pacientes entre líneas

Neoplasias menos agresivas en las que seamos capaces de identificar claramente el desarrollo de resistencias con biomarcadores claros

Neoplasias en las que la presión menos nuevas vulnerabilidades (¡identificables!)

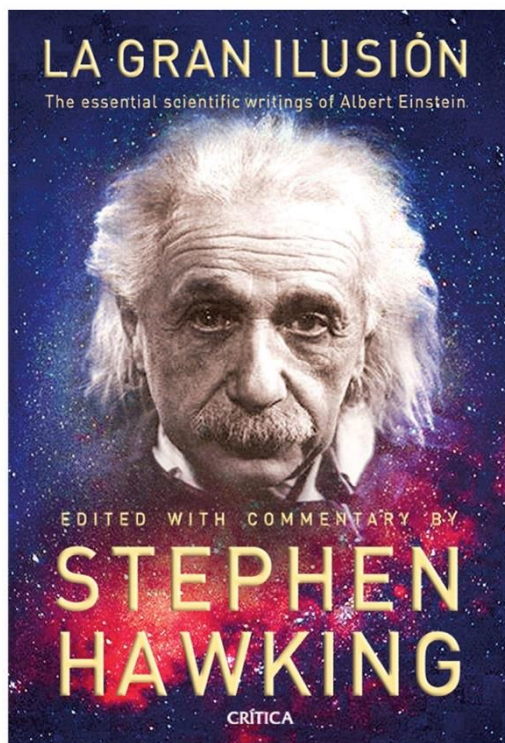




Secuenciación, estratificación, predicción

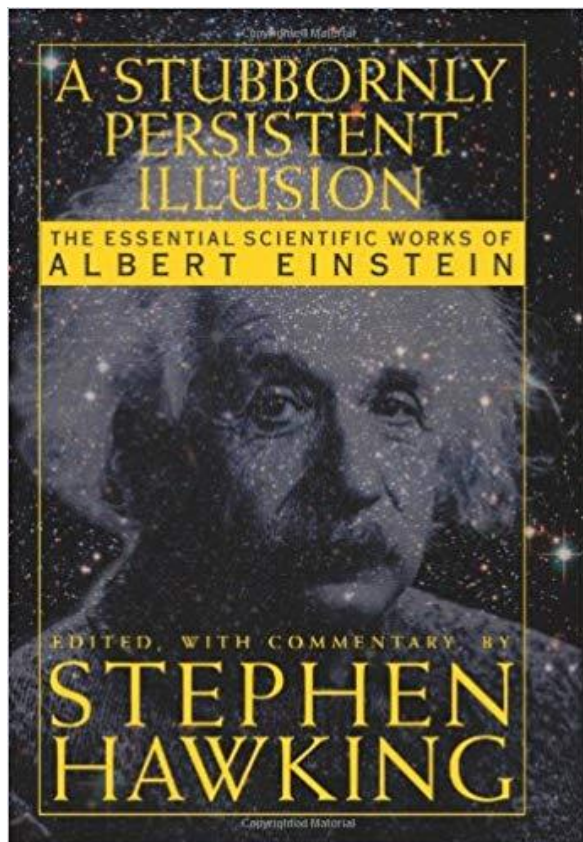
Preguntas con respuestas parciales o sin respuesta, que generan nuevas preguntas

- ¿Combinación primero? ¿Cómo identificar grupos que se benefician de tratamiento secuencial o de tratamiento combinado?
- Necesidad de diseños racionales basados en datos biológicos y traslacionales y en la explotación de las secuencias de tratamiento
 - ¿Mejores modelos preclínicos?
 - ¿Mejores diseños clínicos? Necesidad de investigación académica y de ensayos dirigidos por biomarcador además de la investigación generada directamente por la búsqueda de nuevas indicaciones
 - No solo resistencias, también vulnerabilidades
 - Estratificación e identificación de subgrupos con beneficio de otros tratamientos
-pero sin renunciar a marcadores clínicos y patológicos convencionales
 - Validación adecuada de modelos pronósticos y predictivos
- Integración de tratamiento quirúrgico y radioterápico en los diseños globales de los estudios
- ¿Cómo integrar en las secuencias de tratamiento la identificación de subgrupos con indicaciones agnósticas (MSI, NRTK)?



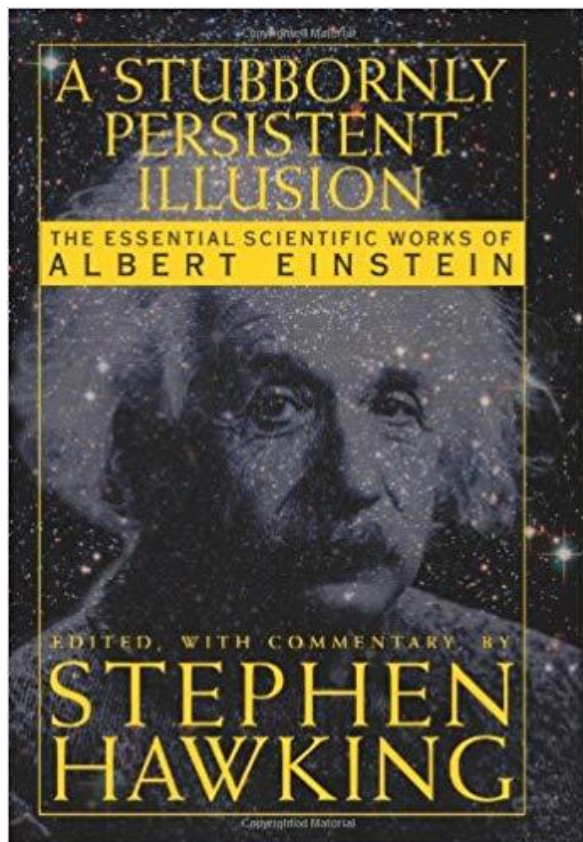
Research kills cancer.

cruk.org



Research kills cancer.

cruk.org



Research kills cancer.



¡Súmate!

Declaración a favor del manejo
multidisciplinar del paciente con cáncer ►

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica