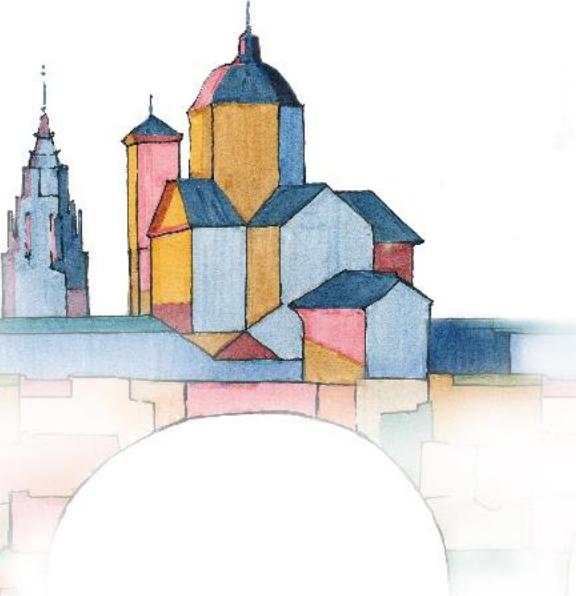


# 6º tendiendo puentes

22-24 noviembre 2018

CONGRESO DE ONCOLOGÍA MÉDICA  
HEMATOLOGÍA Y FARMACIA  
ONCOHEMATOLÓGICA



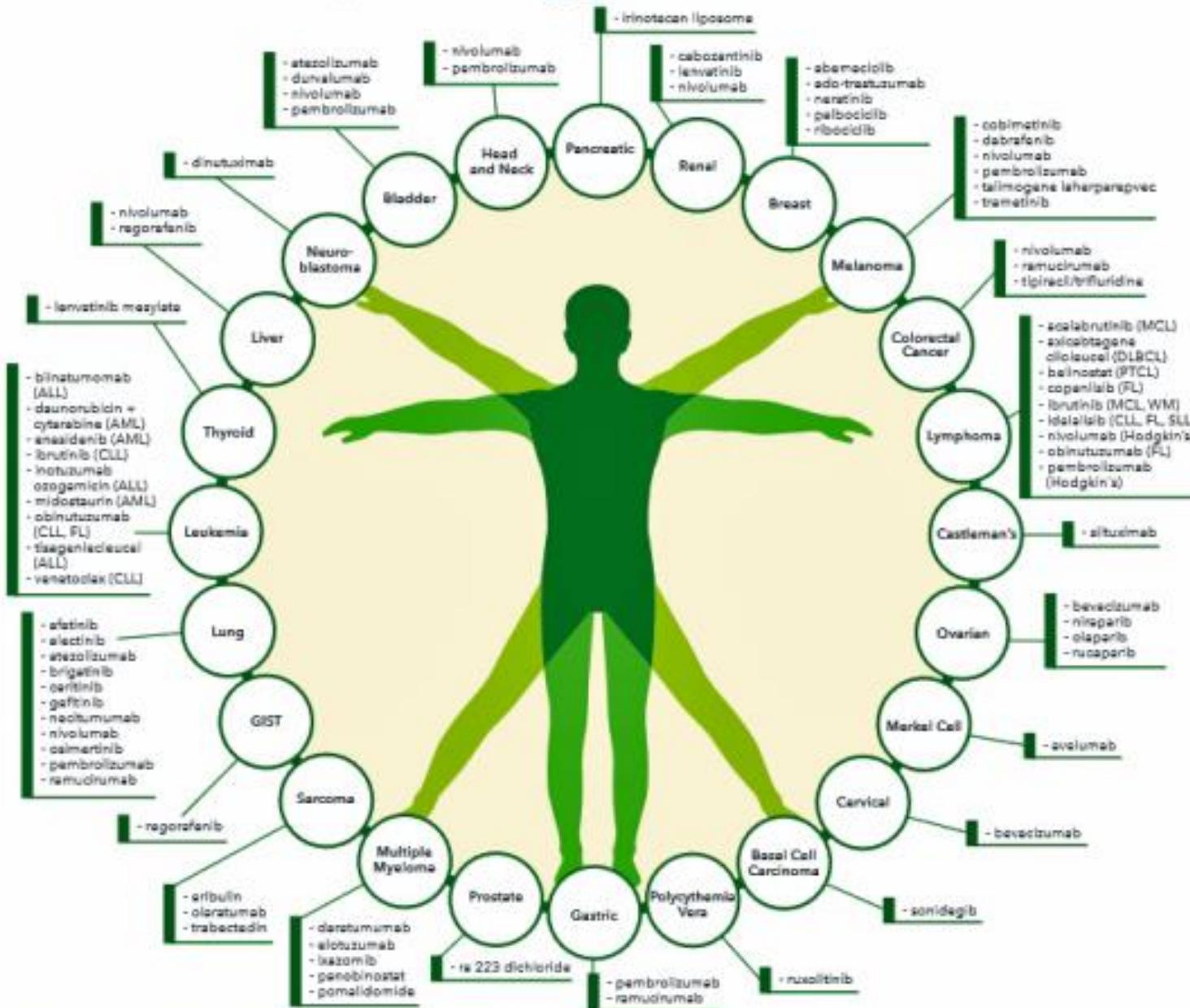
Breve historia del tiempo  
Stephen Hawking dixit...

# Secuenciación, estratificación, predicción

La gran ilusión: Aprovechar y agotar oportunidades

Francisco Ayala de la Peña

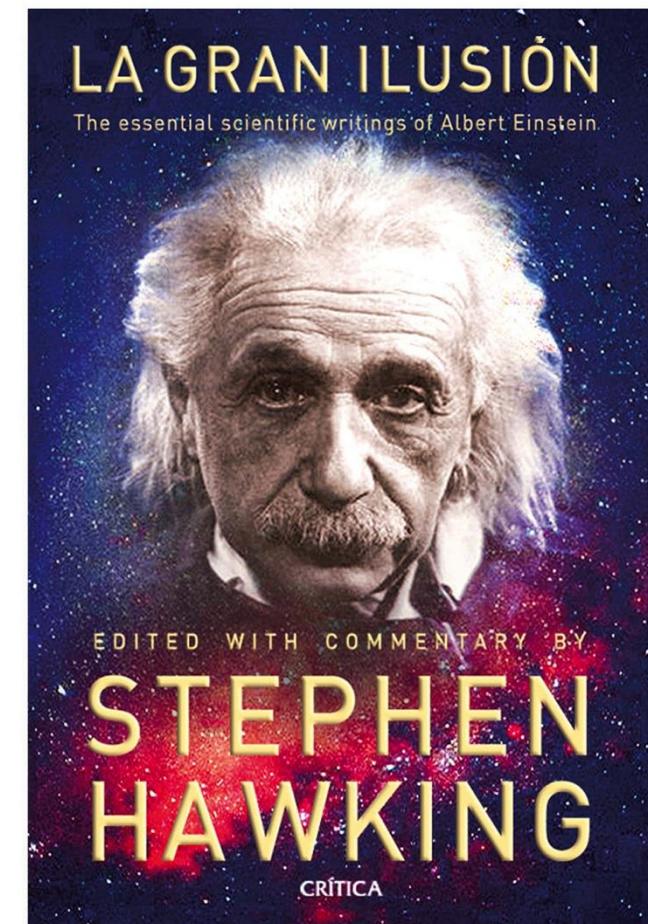
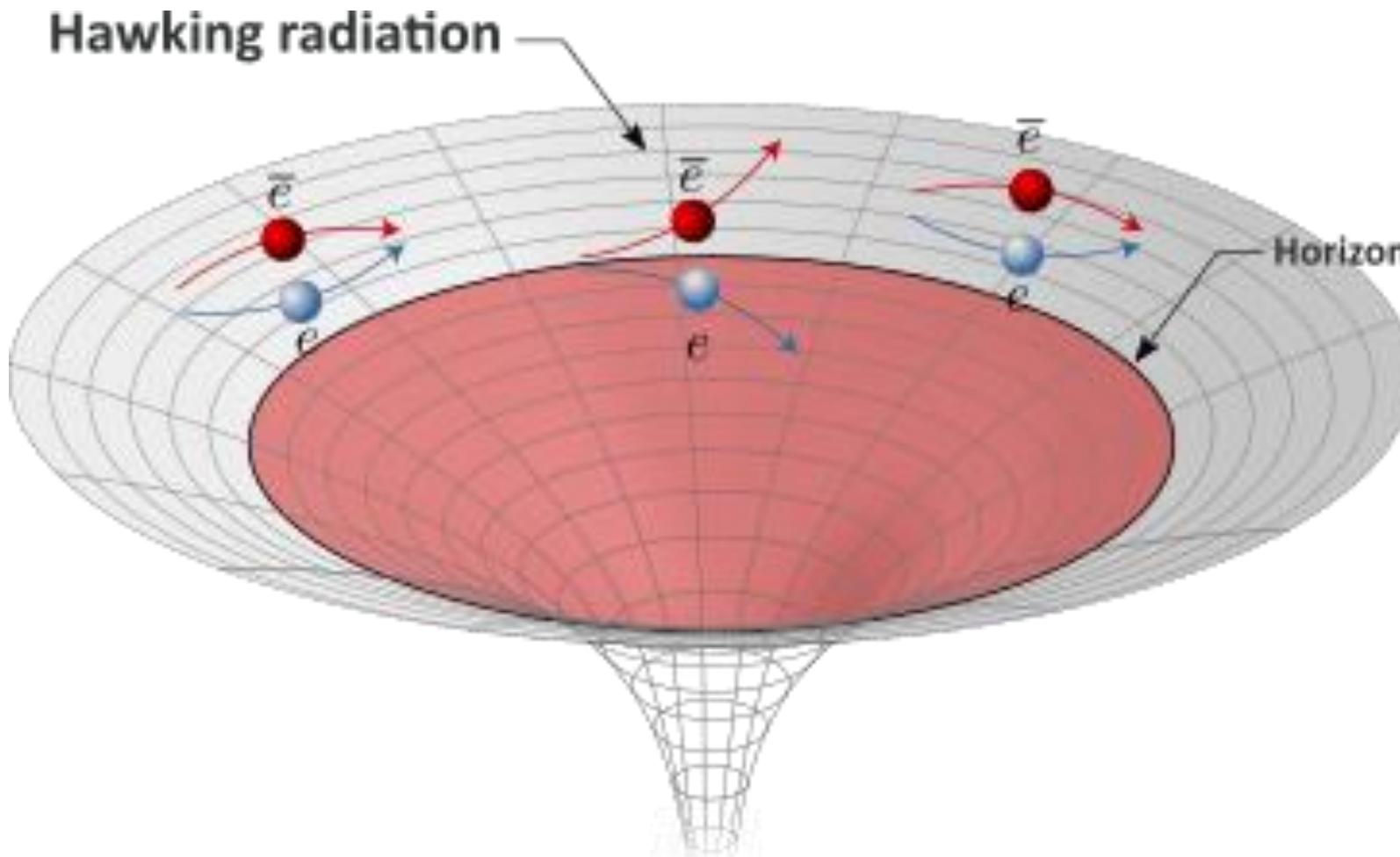
Chart 3: New Active Substance Approvals in Oncology by Indication, 2013–2017



Source: IQVIA, ARK R&D Intelligence, Apr 2018; IQVIA Institute, Apr 2018

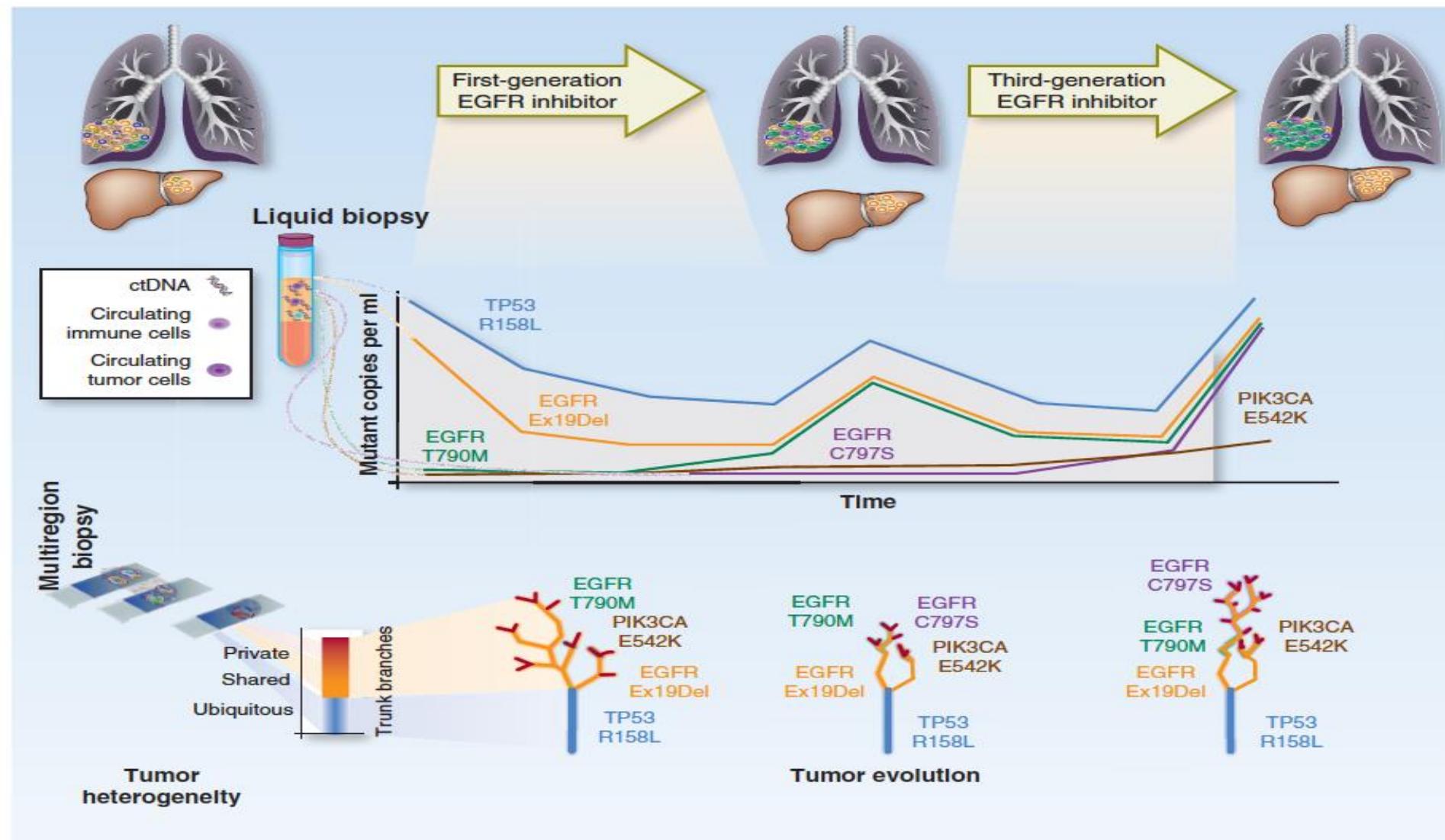
# ¿Cómo aprovechar al máximo la secuencia de tratamientos y nuestras capacidades crecientes para predecir y estratificar pronósticamente?

# Materia y antimateria: secuencia y no secuencia



# Secuencia y combinación

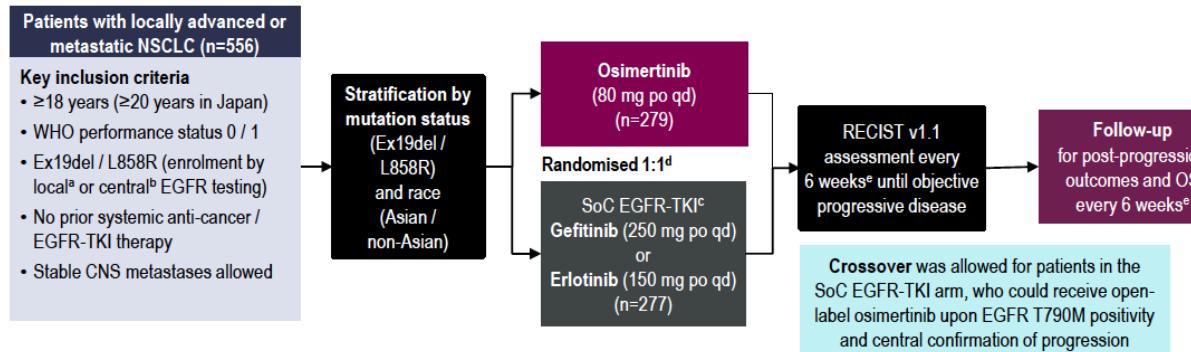
¿ Secuencia dirigida por resistencias o prevención de la resistencia de entrada?



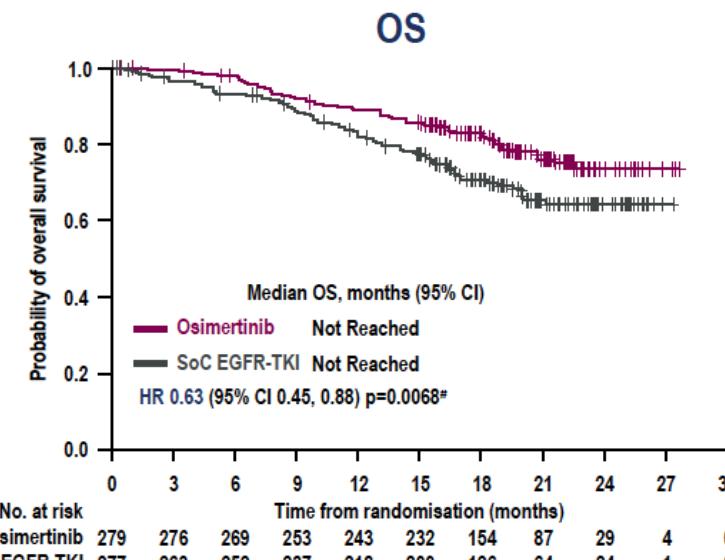
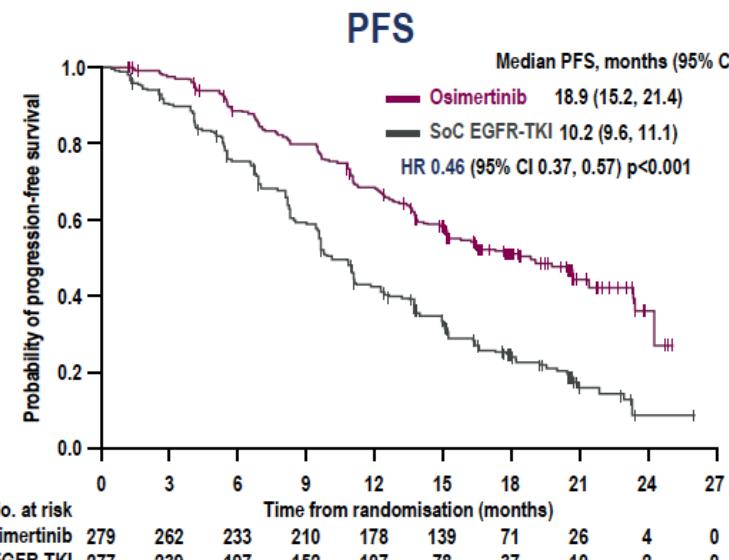
# Secuencia y combinación

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

## FLAURA STUDY DESIGN



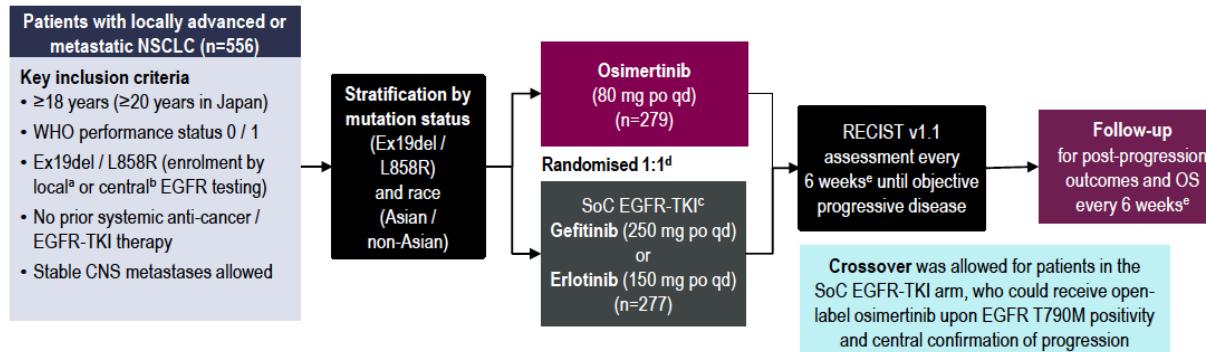
- ♦ Primary endpoint: PFS based on investigator assessment (per RECIST v1.1)



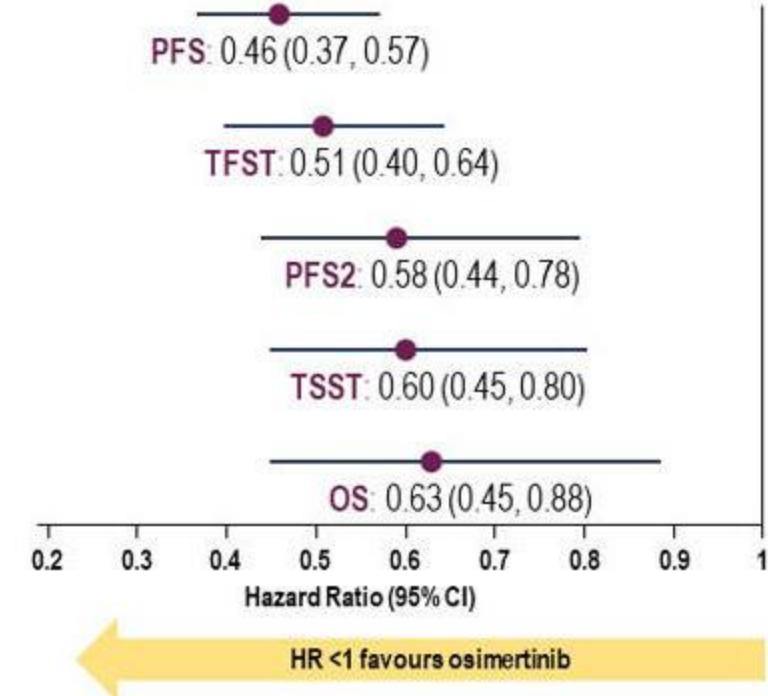
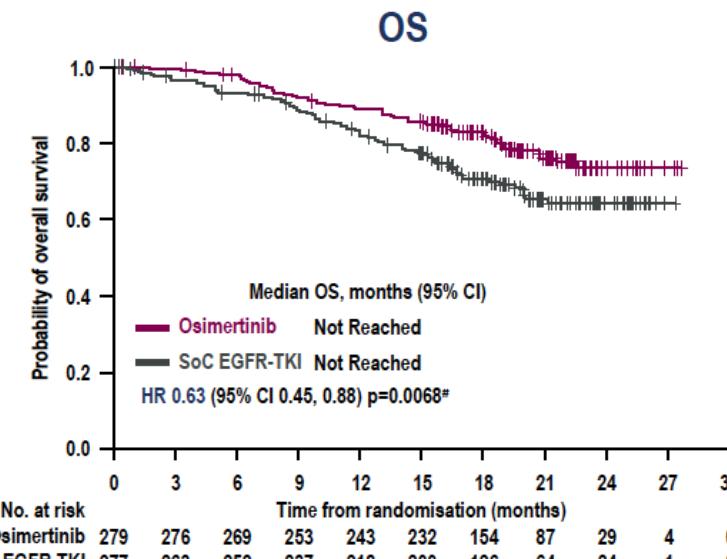
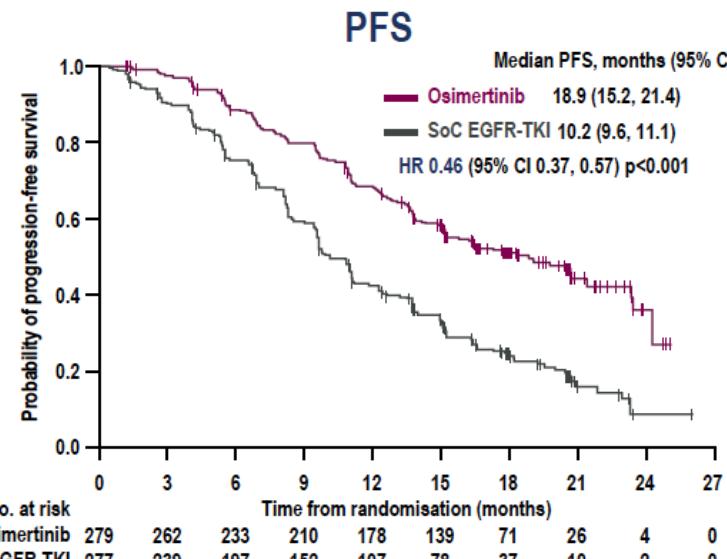
# Secuencia y combinación

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

## FLAURA STUDY DESIGN



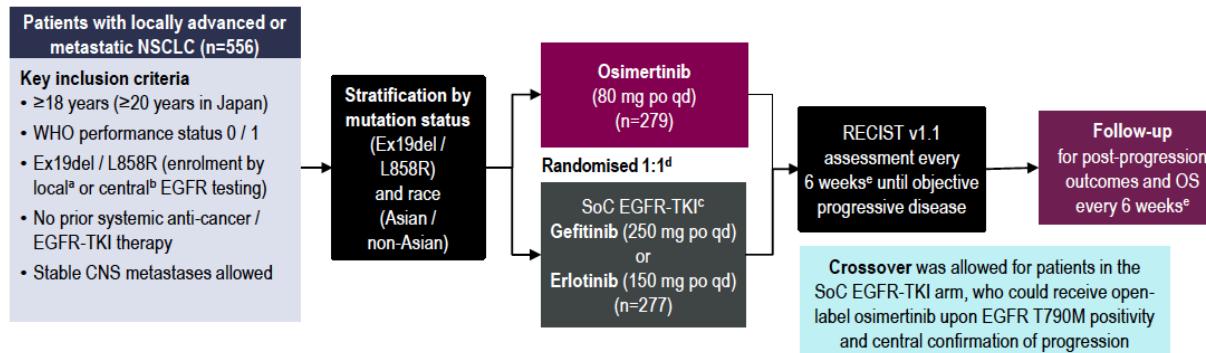
- Primary endpoint: PFS based on investigator assessment (per RECIST v1.1)



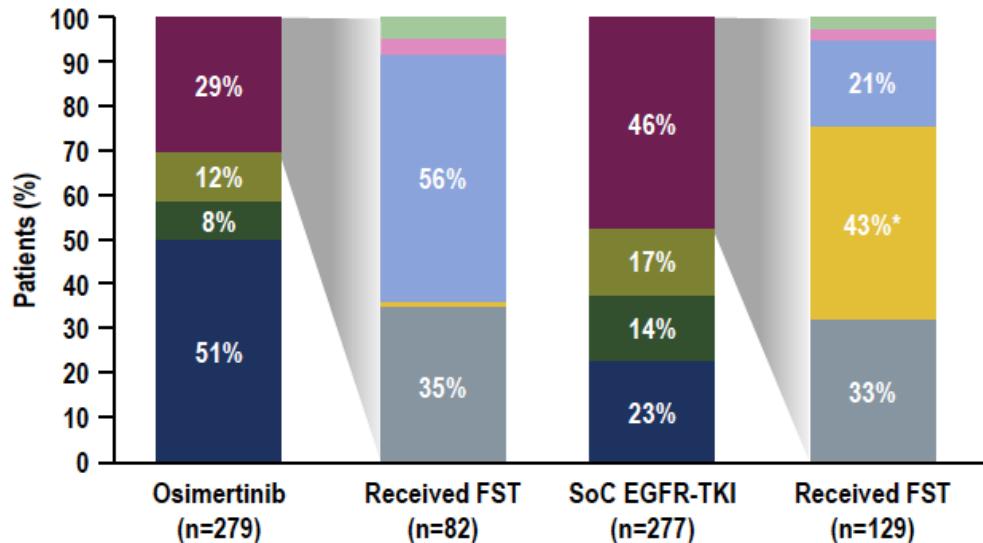
# Secuencia y combinación

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

## FLAURA STUDY DESIGN



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

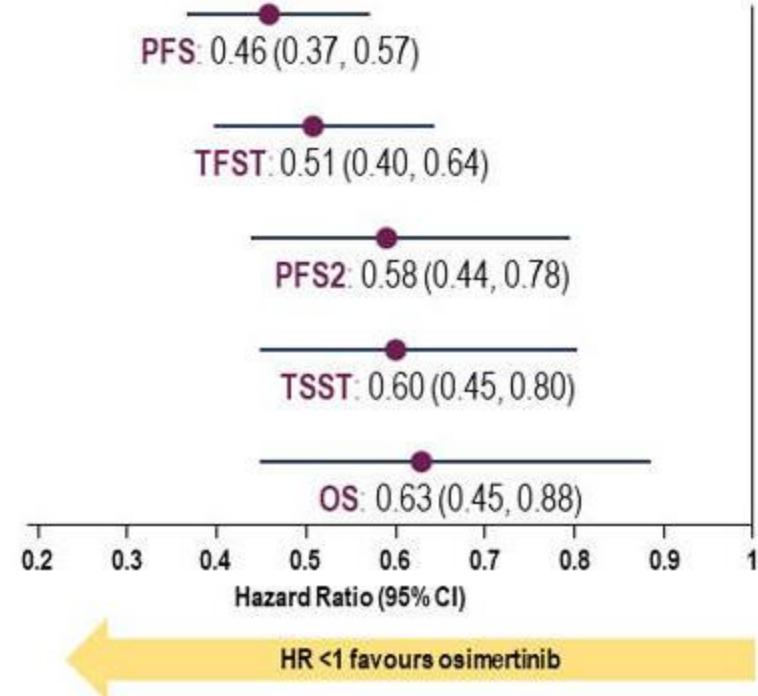


## Patient disposition

- Received first subsequent (second-line) therapy
- No subsequent therapy (dead)
- No subsequent therapy (alive)
- Still on study treatment

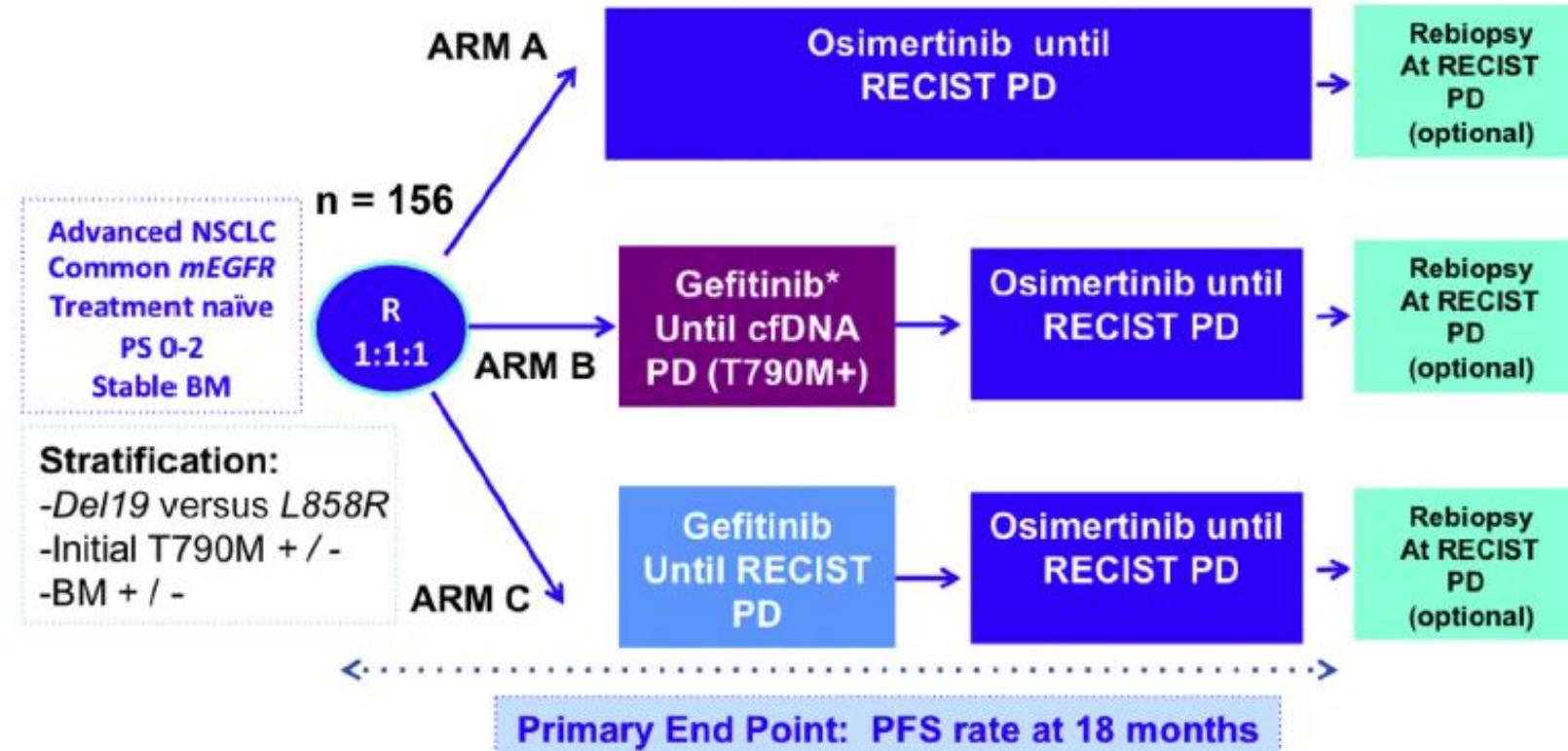
## First subsequent (2<sup>nd</sup> line) therapies

- Other targeted therapy
- Non-platinum-based chemotherapy
- Platinum-based chemotherapy
- Osimertinib
- EGFR-TKI containing regimen, other than osimertinib



# Secuencia y combinación

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



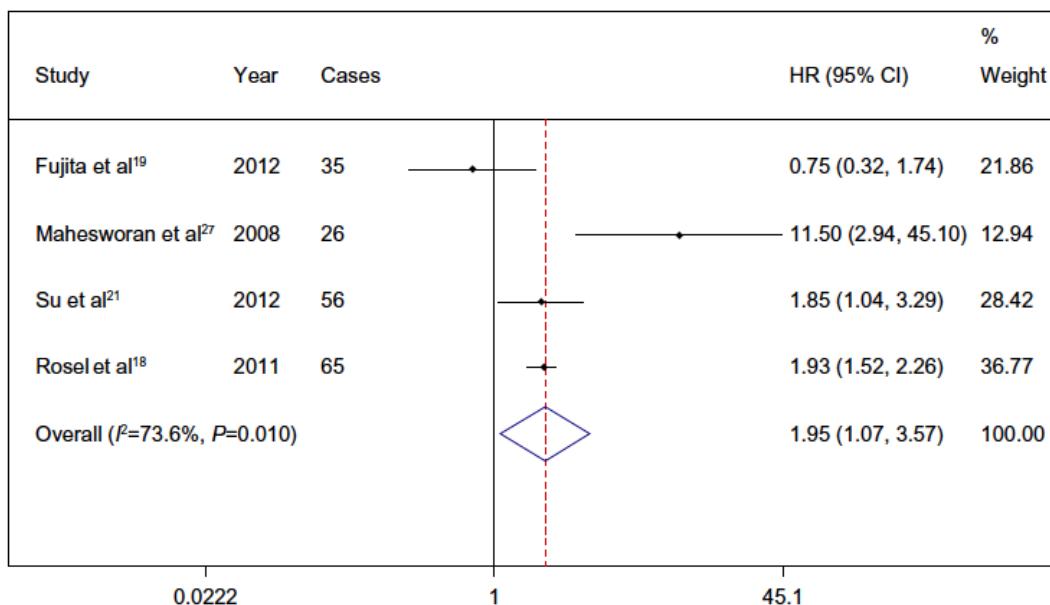
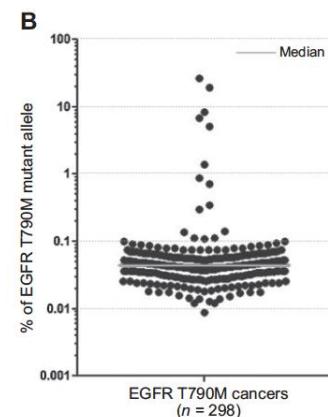
(cfDNA using cobas every 4 weeks and CT scan of the brain-thorax-abdomen every 8 weeks all arms

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

# Secuencia y combinación

¿Tratamiento de entrada de clones resistentes preexistentes?

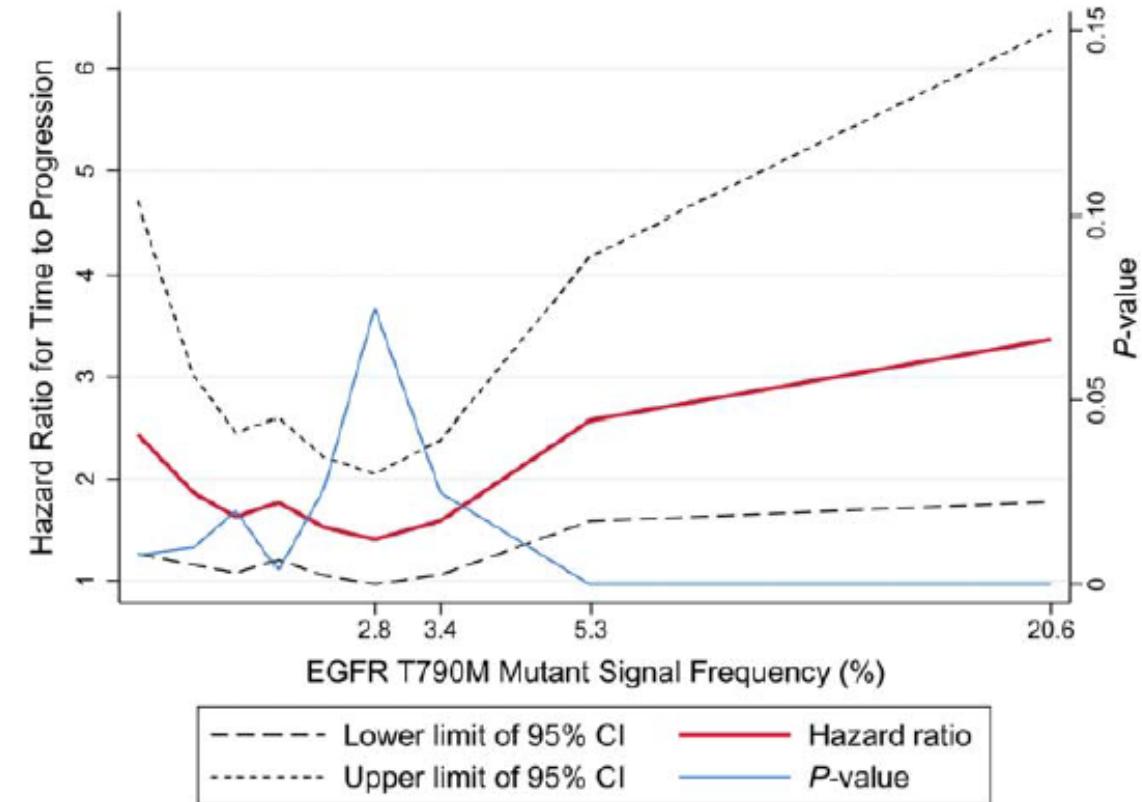
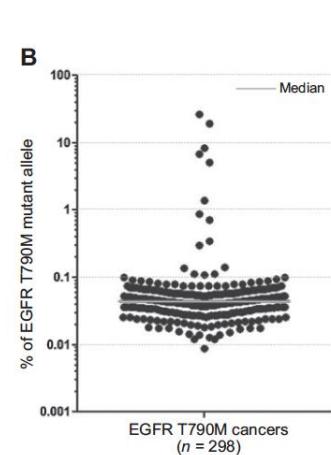
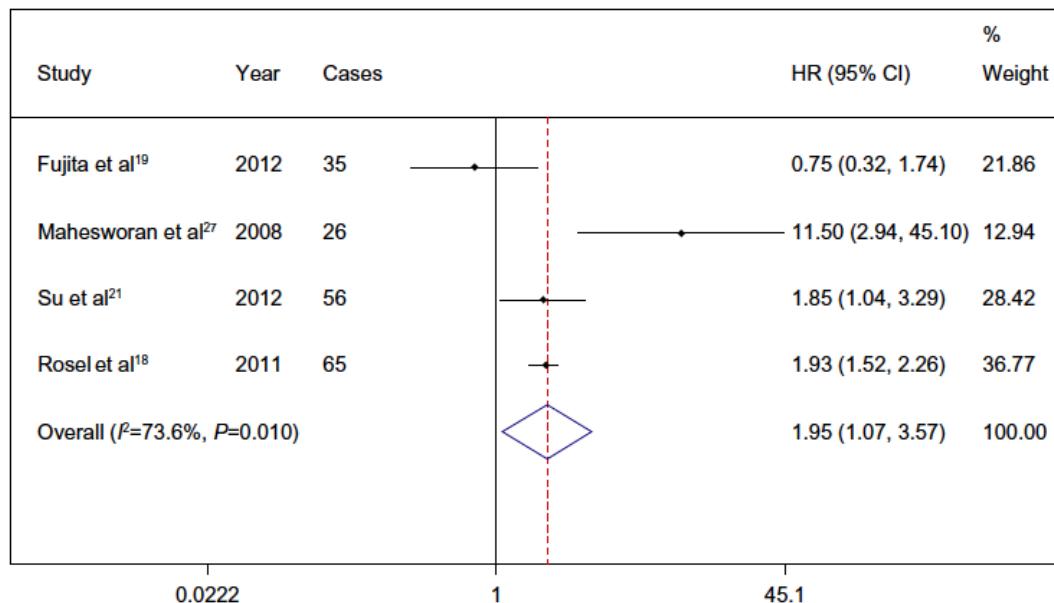
Mutaciones T790M al diagnóstico: 2%-80% (25-40%)



# Secuencia y combinación

¿Tratamiento de entrada de clones resistentes preexistentes?

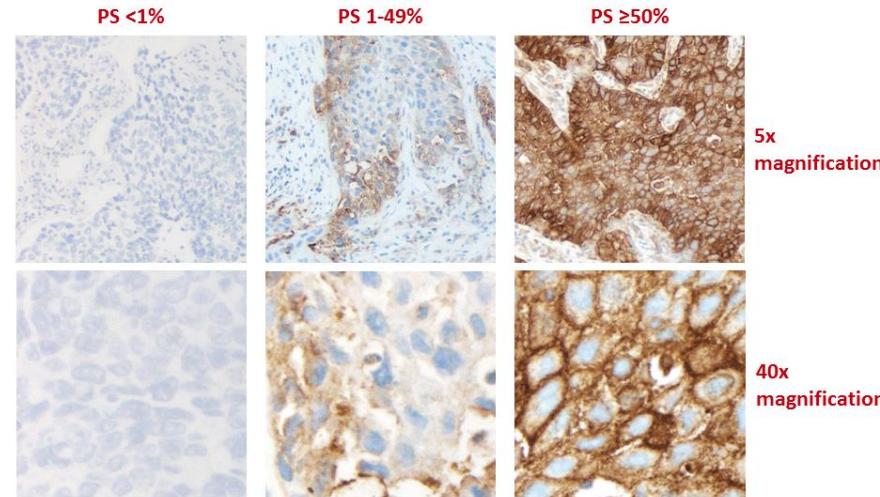
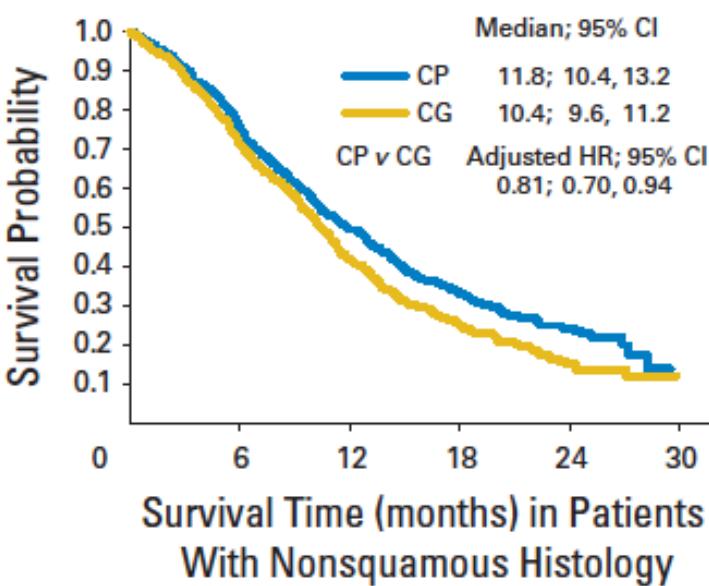
Mutaciones T790M al diagnóstico: 2%-80% (25-40%)



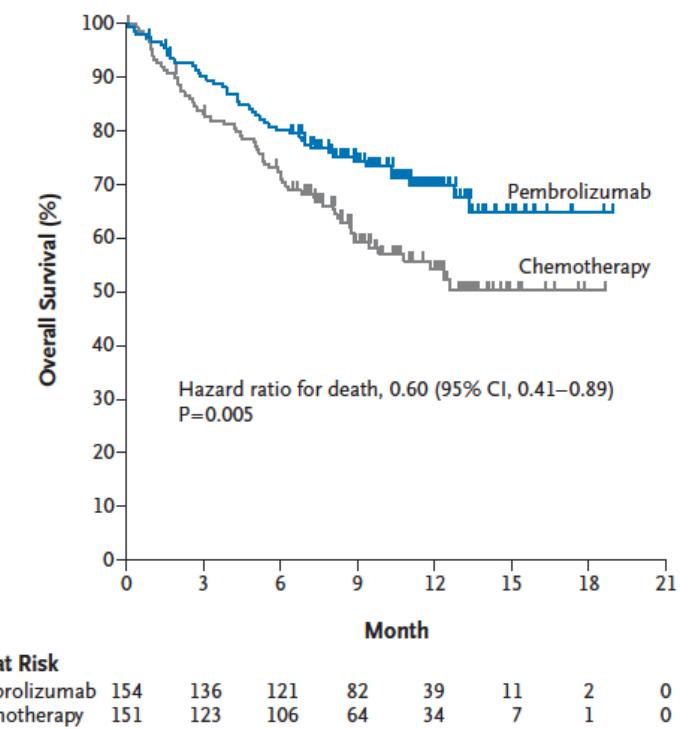
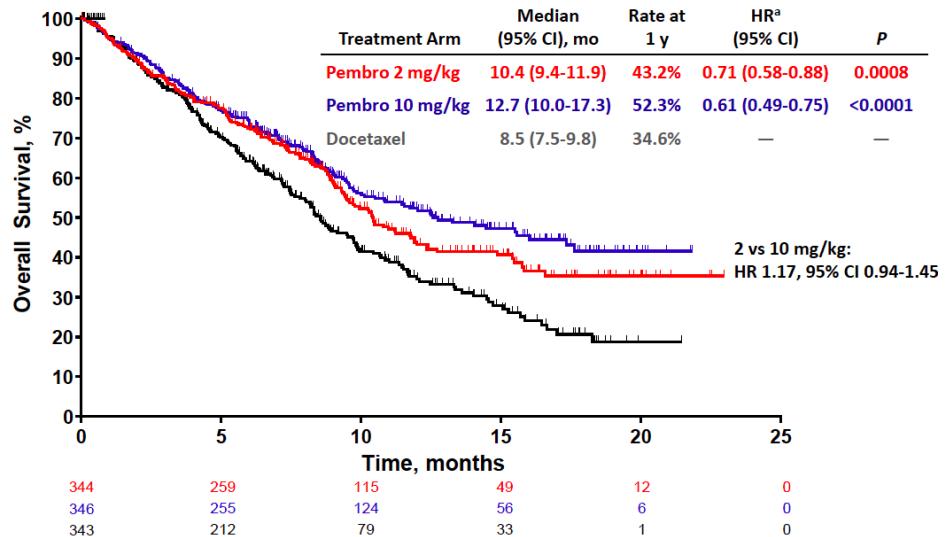
**Figure 2.** Hazard ratios for TTP following EGFR-TKI therapy according to the cutoff levels of the T790M mutant signal frequency in 124 EGFR-mutant patients. Hazard ratios were calculated using the Cox proportional hazards regression model.

# Secuencia y combinación

¿Secuencia o combinación?



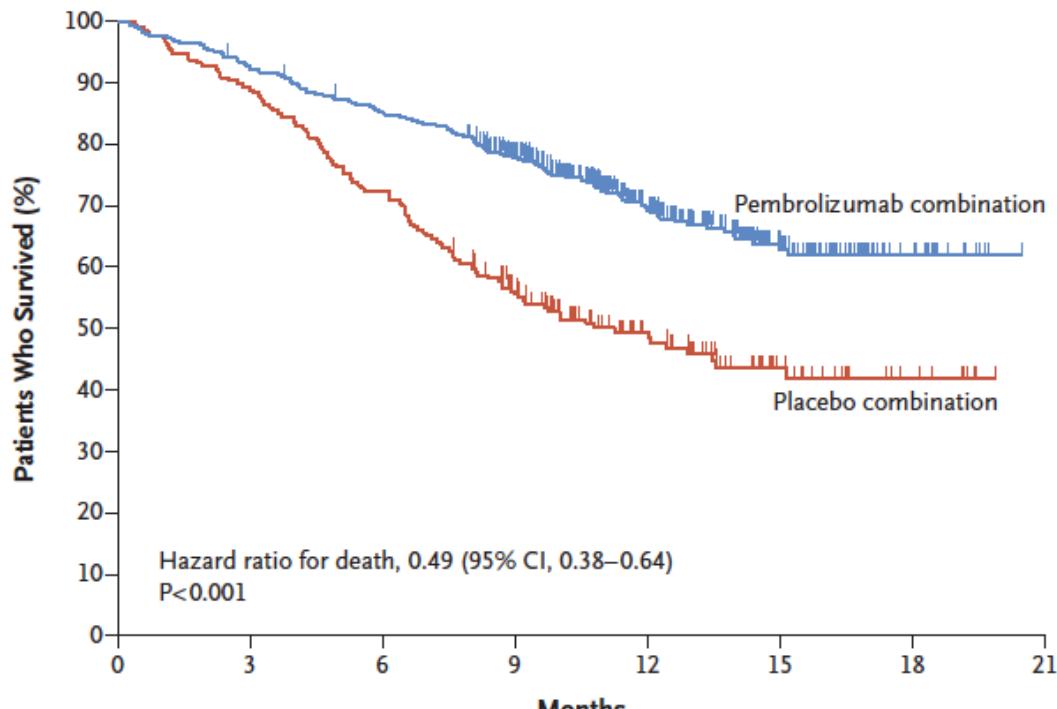
## OS, PD-L1 TPS ≥1% (Total Population)



# Secuencia y combinación

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

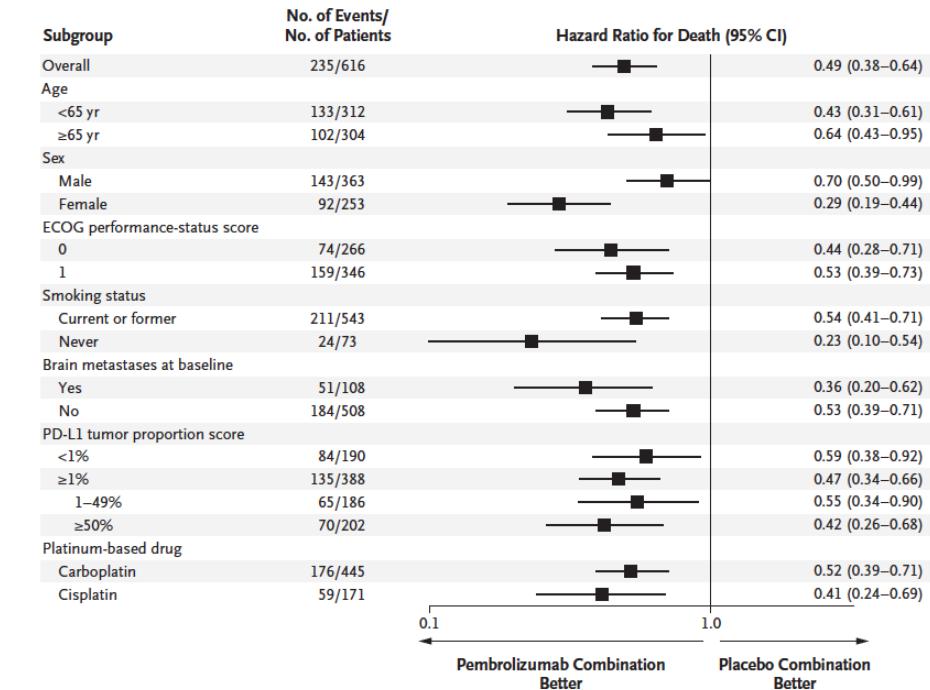
## A Overall Survival



## 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



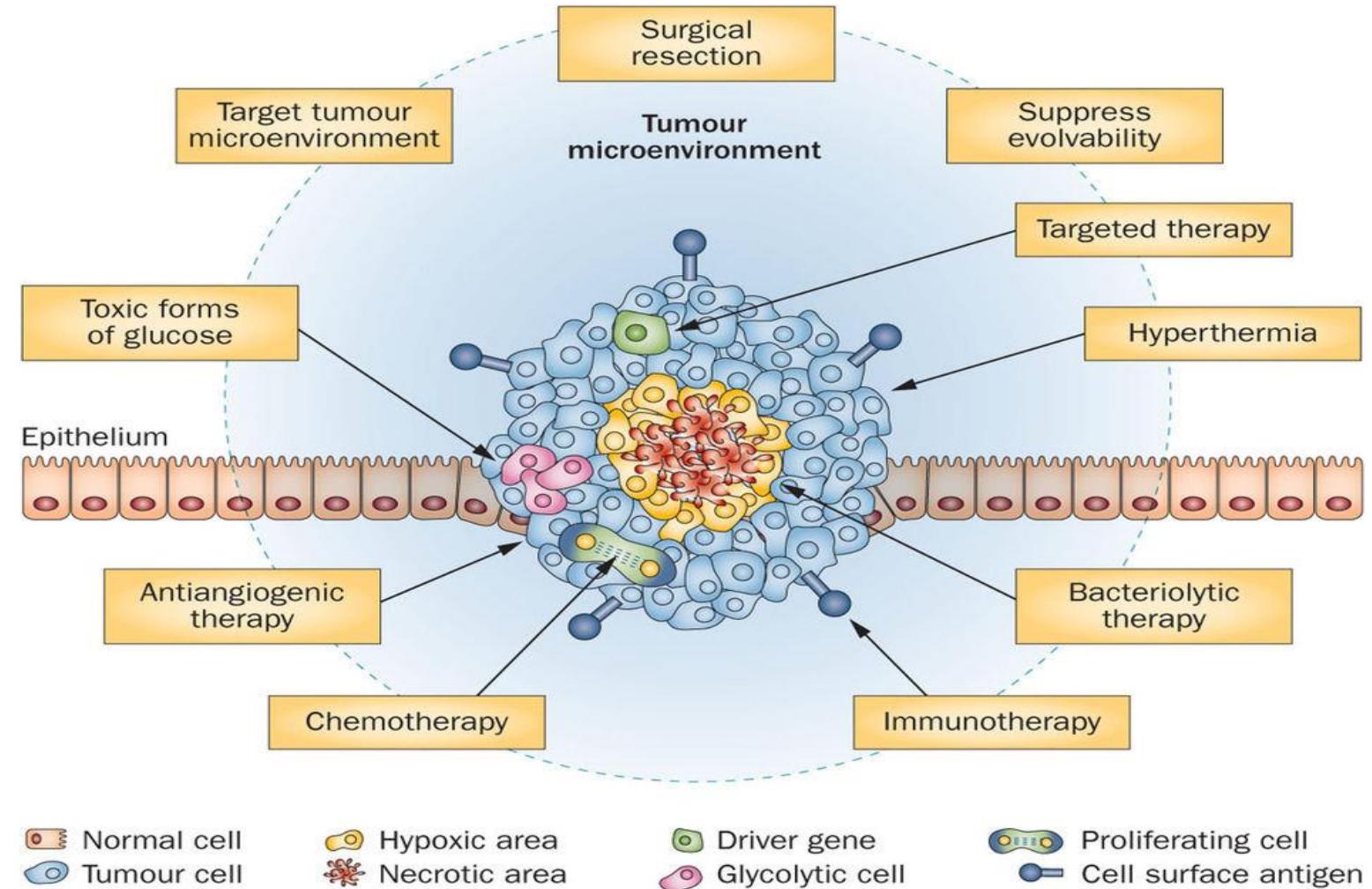
# Secuencia y combinación

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*

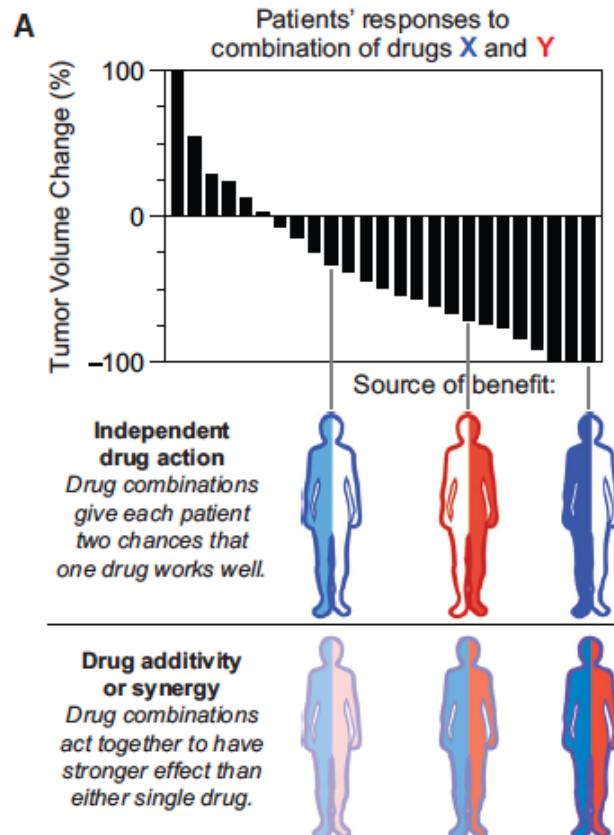


# Secuencia y combinación

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

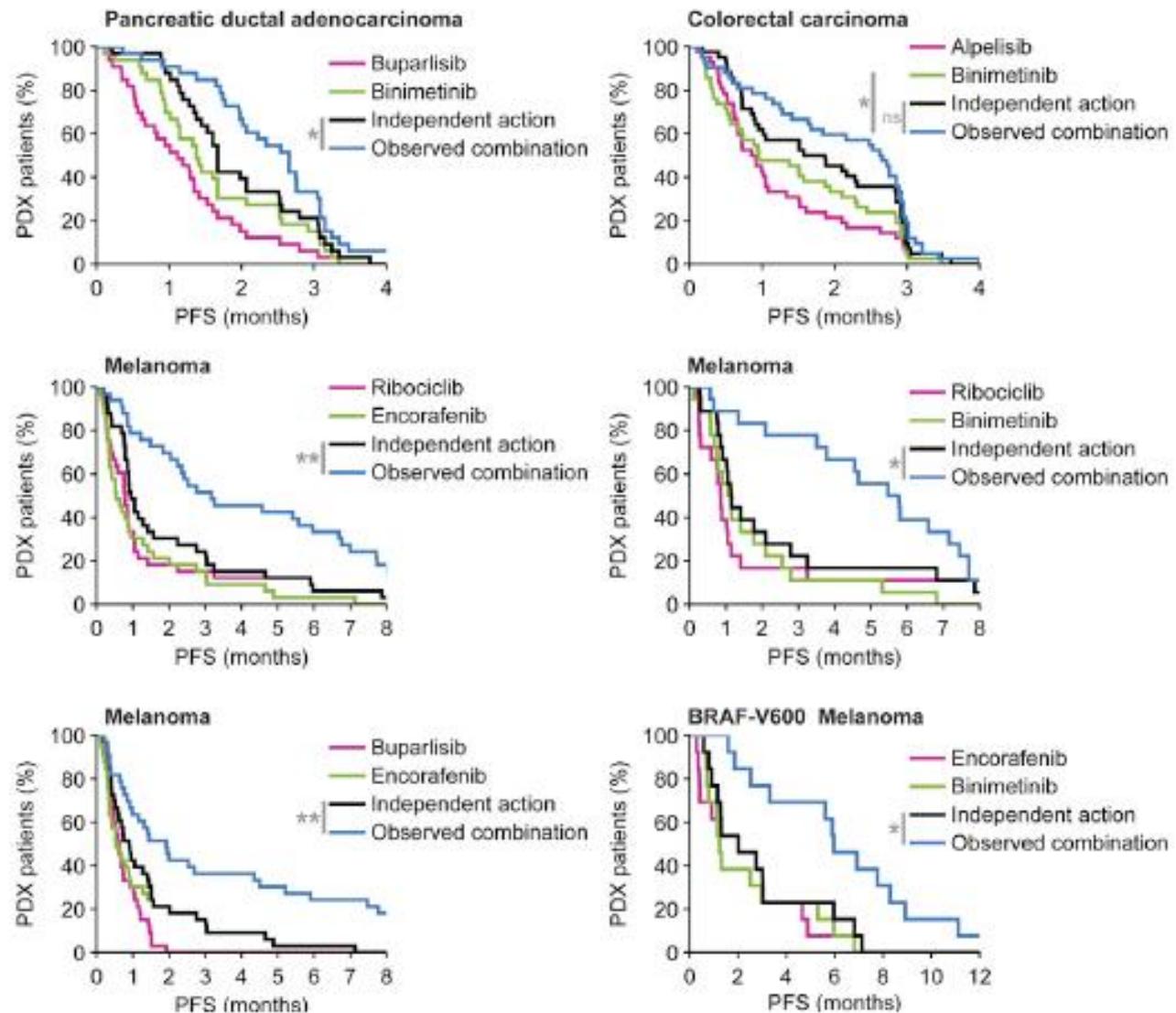
## Cell

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



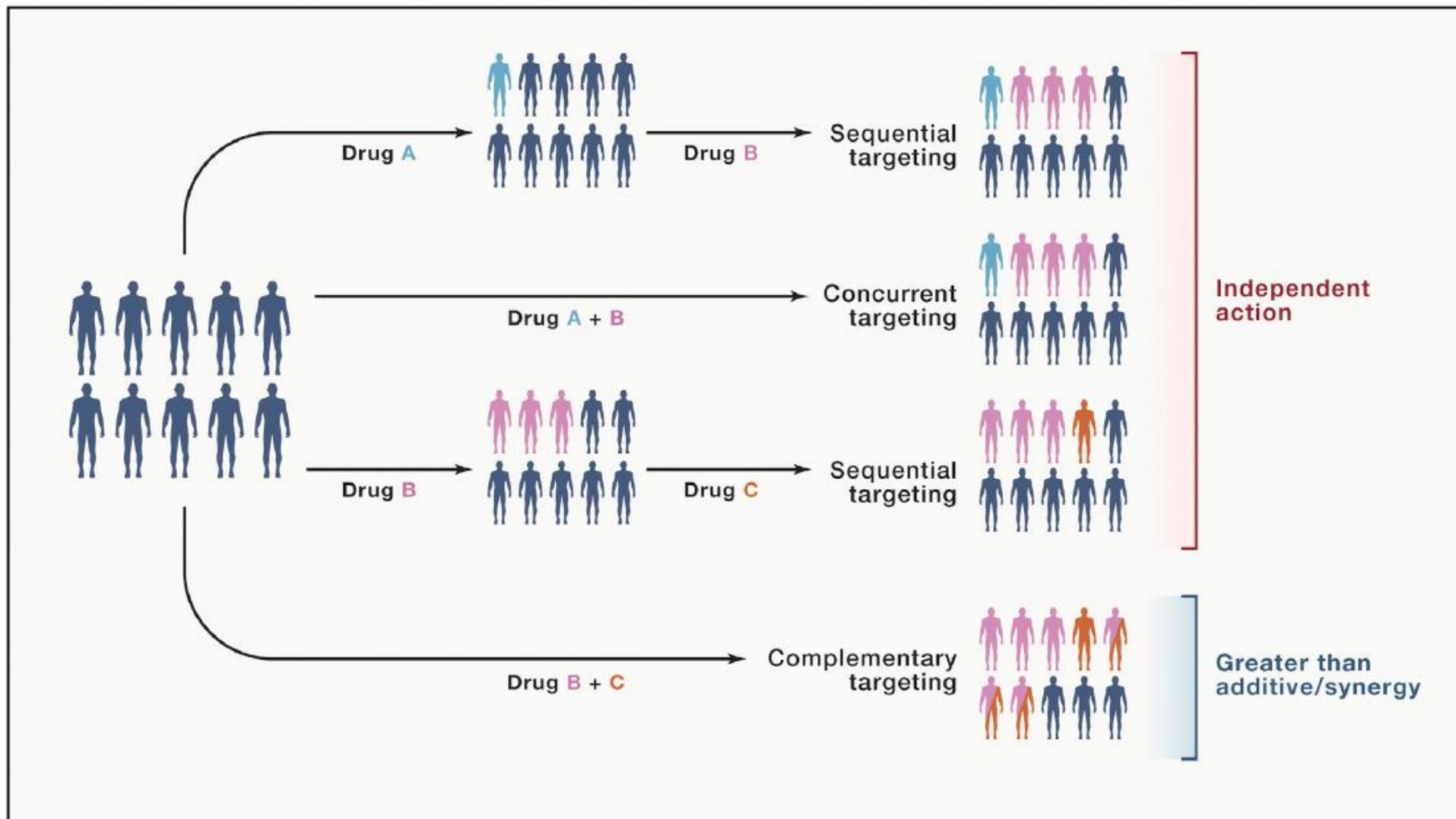
## Theory

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



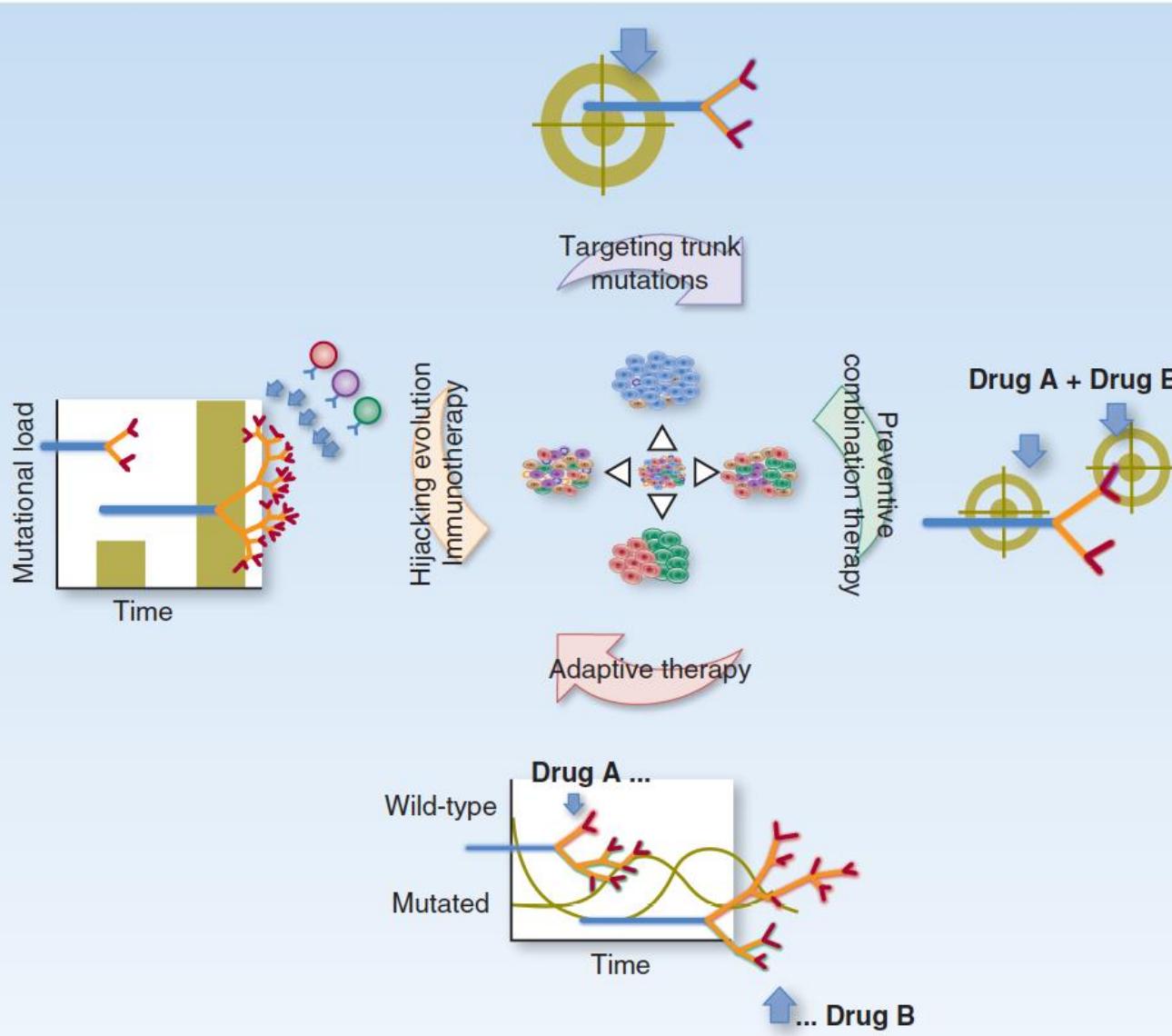
# Secuencia y combinación

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**

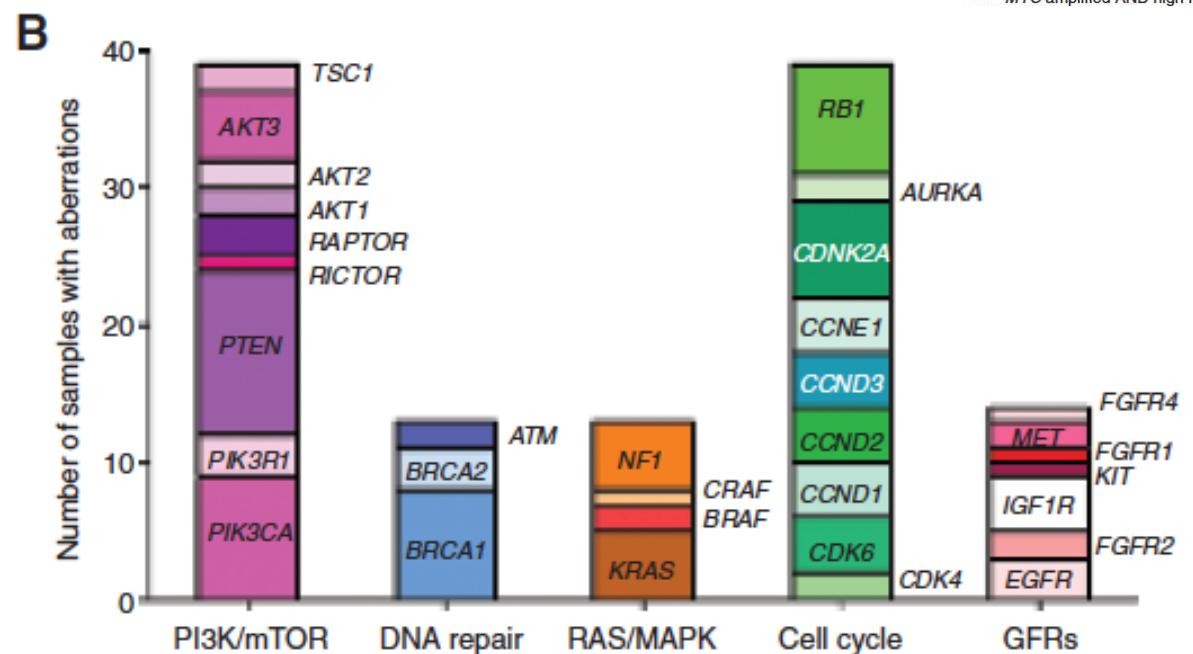
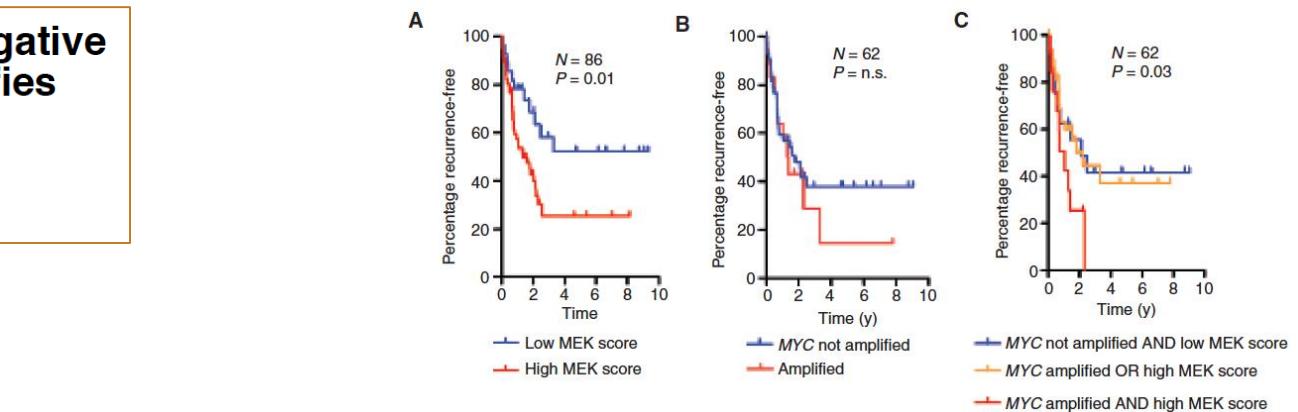
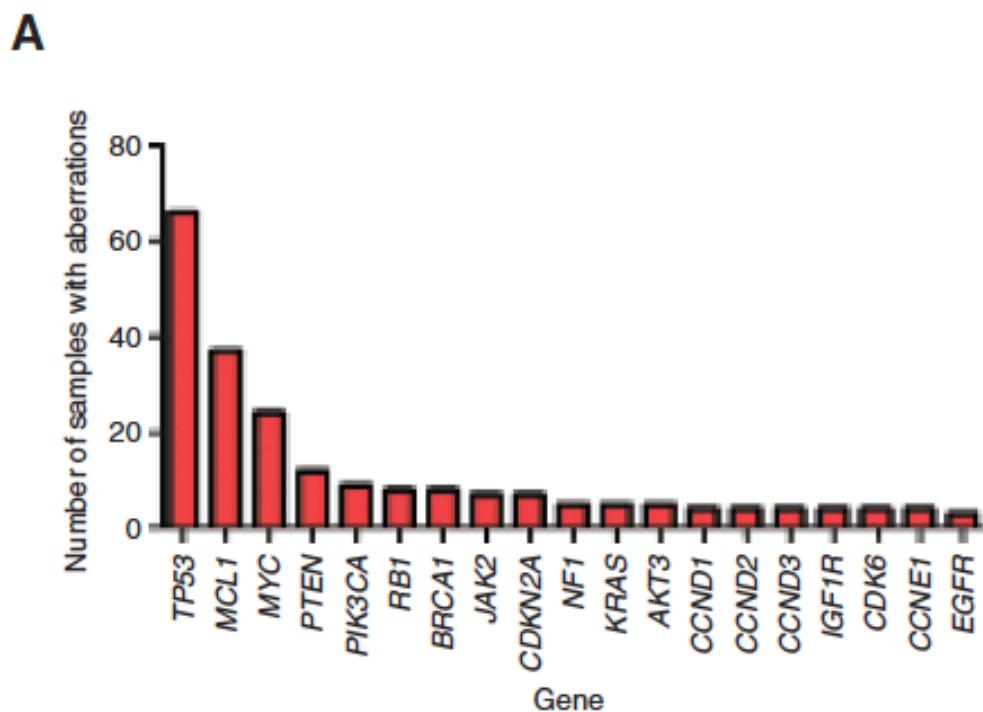
# Secuencia, predicción y estratificación

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

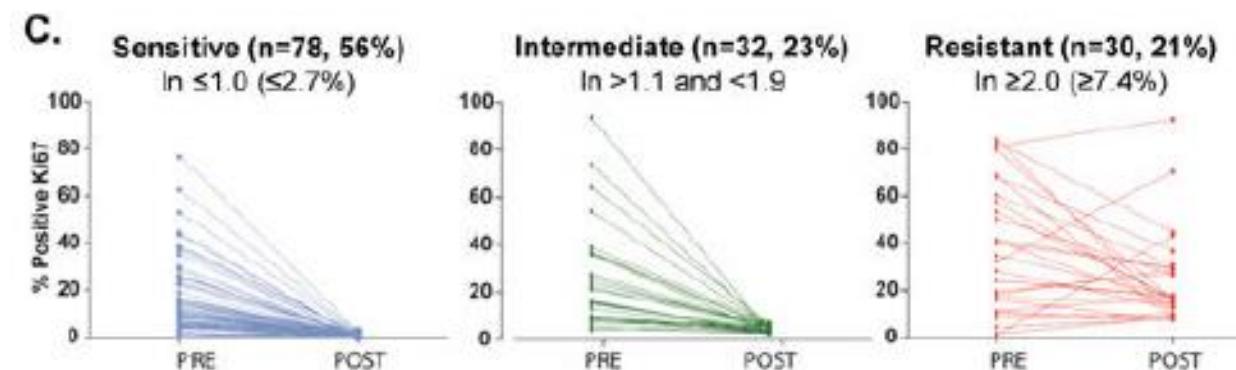
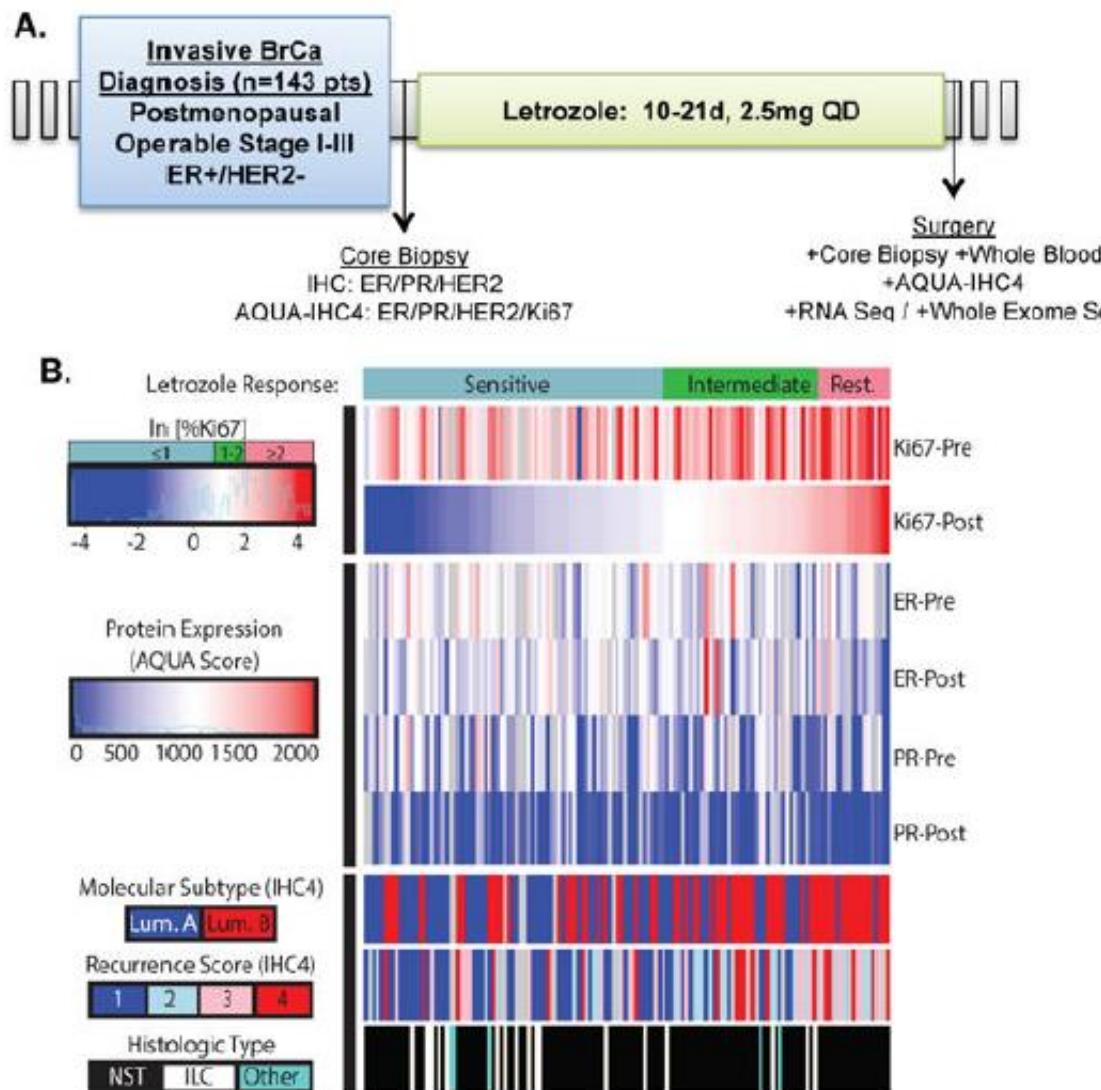
Justin M. Balko, Jennifer M. Giltnane, Kai Wang, et al.

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



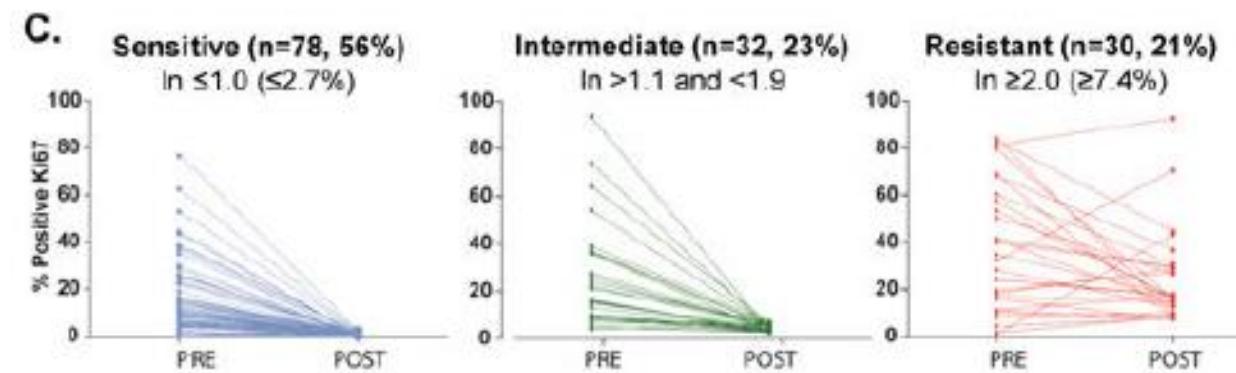
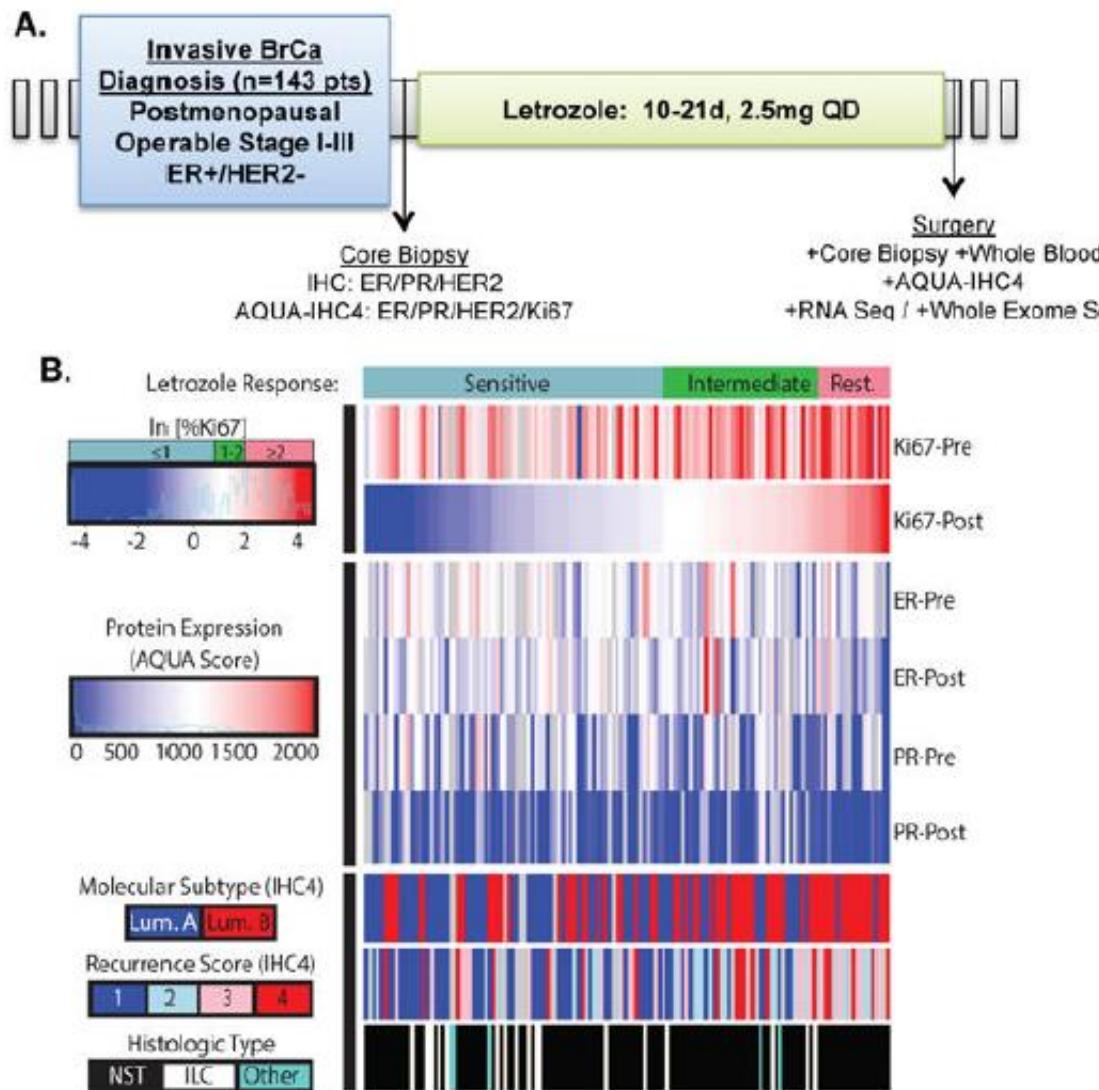
# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: identificar dianas o estratificar tras tratamiento inicial



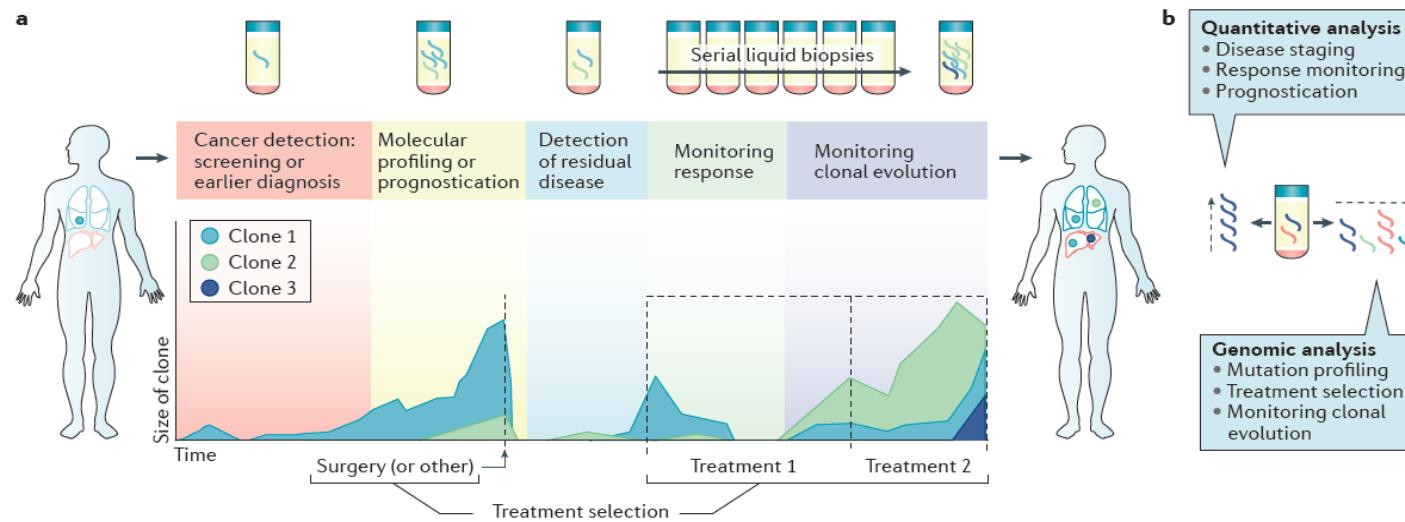
# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: identificar dianas o estratificar tras tratamiento inicial



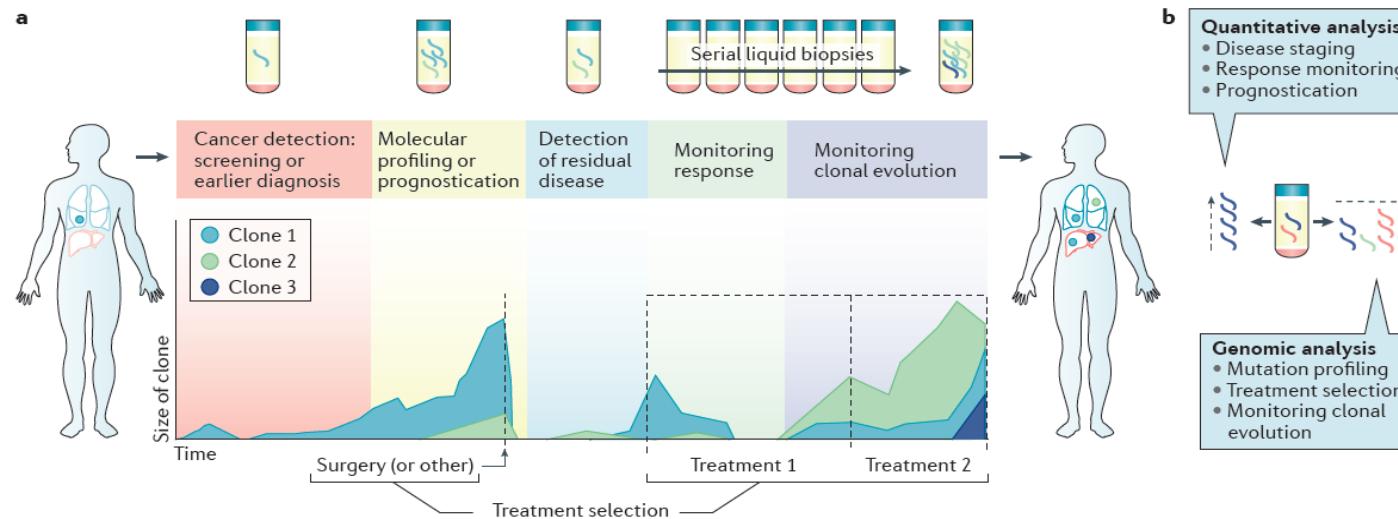
# Secuencia, predicción y estratificación

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

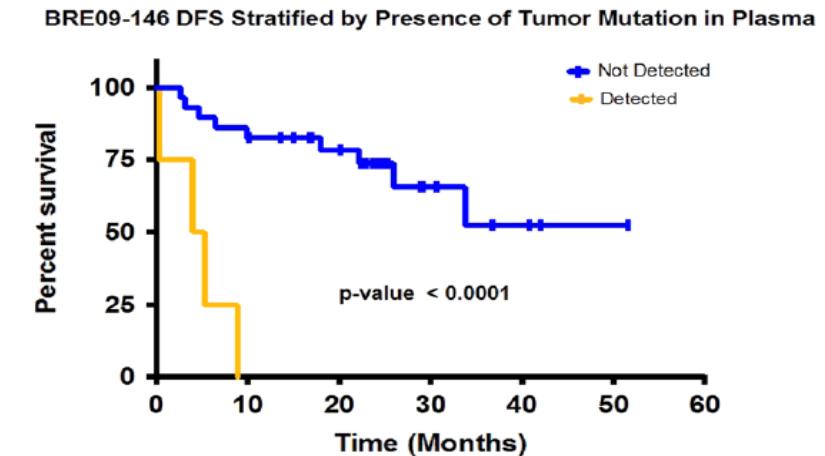
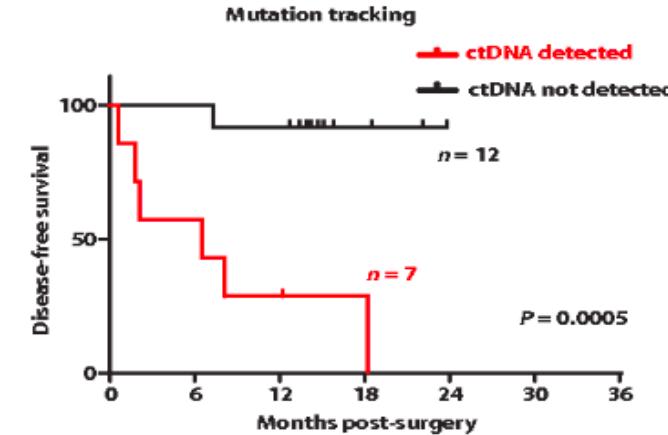
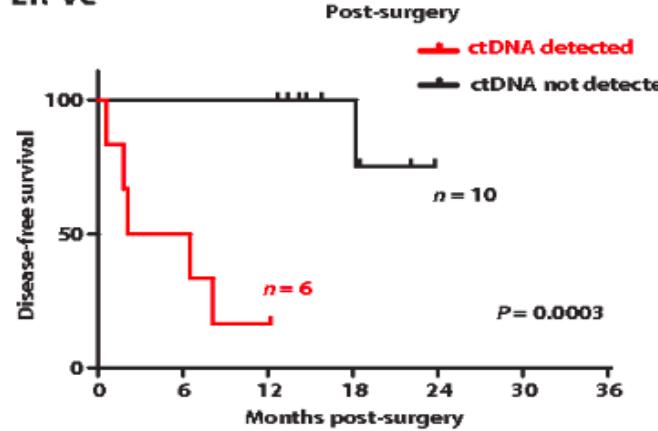


# Secuencia, predicción y estratificación

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

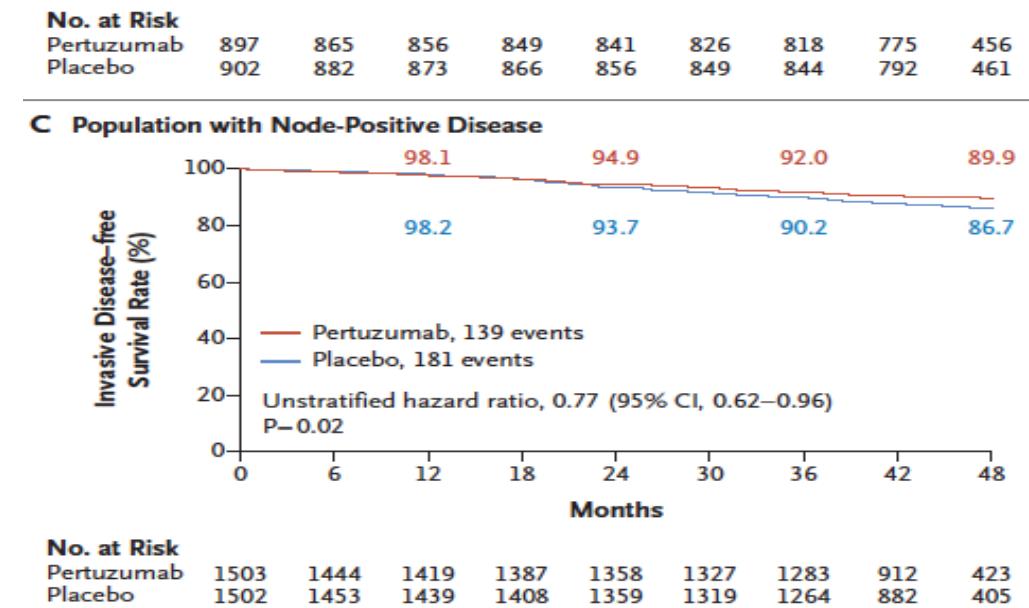
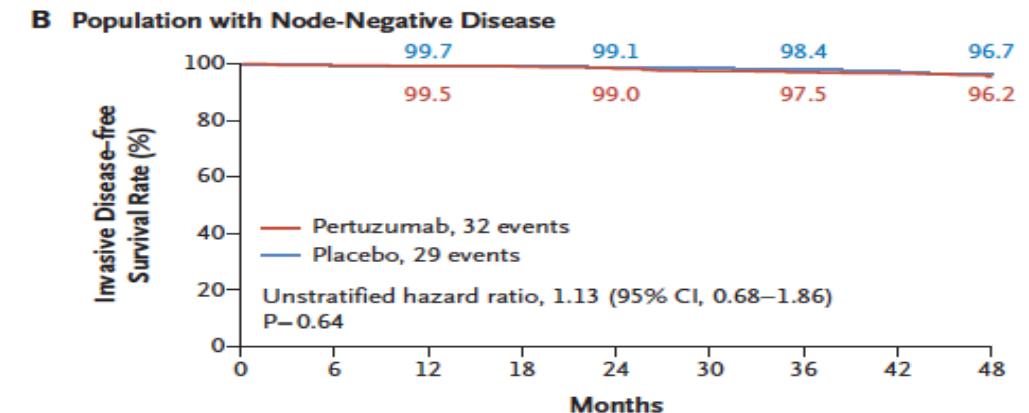
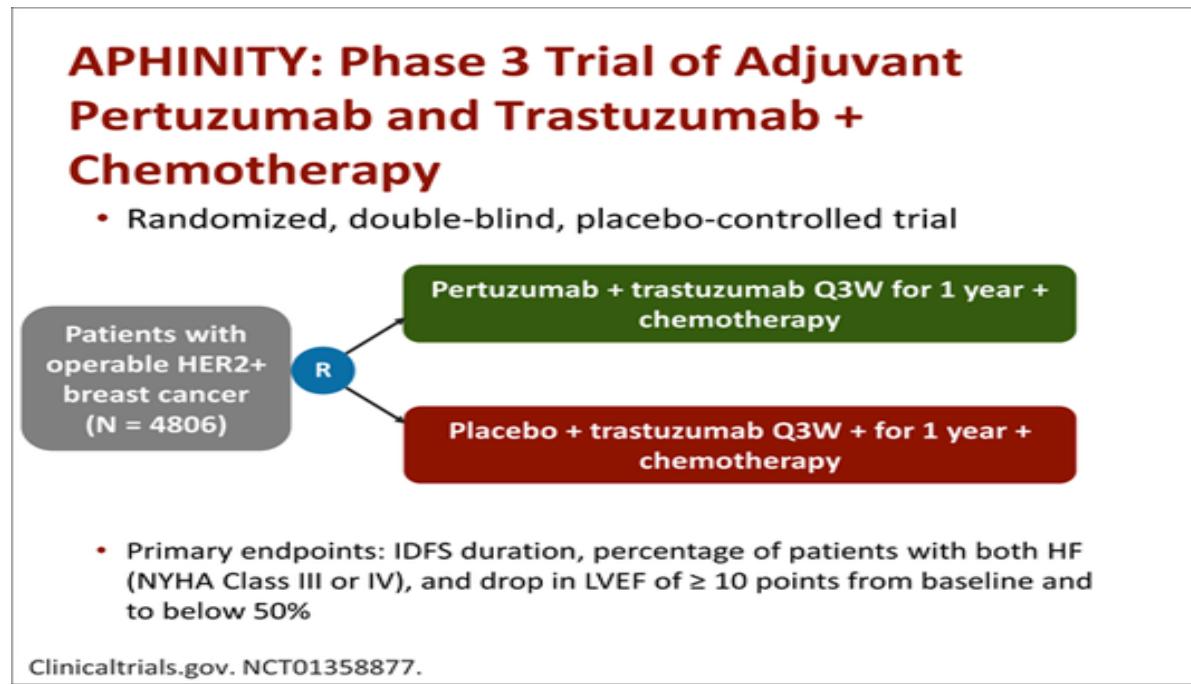


ER-ve



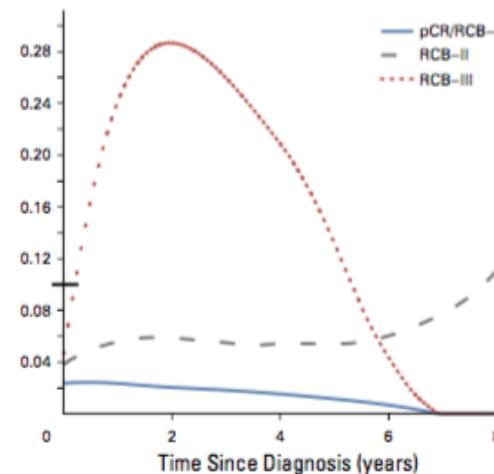
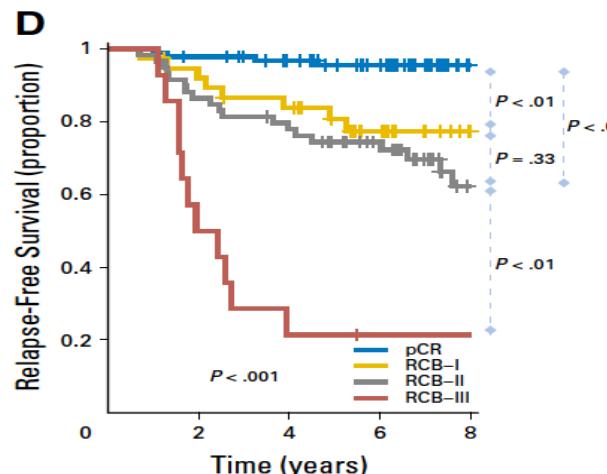
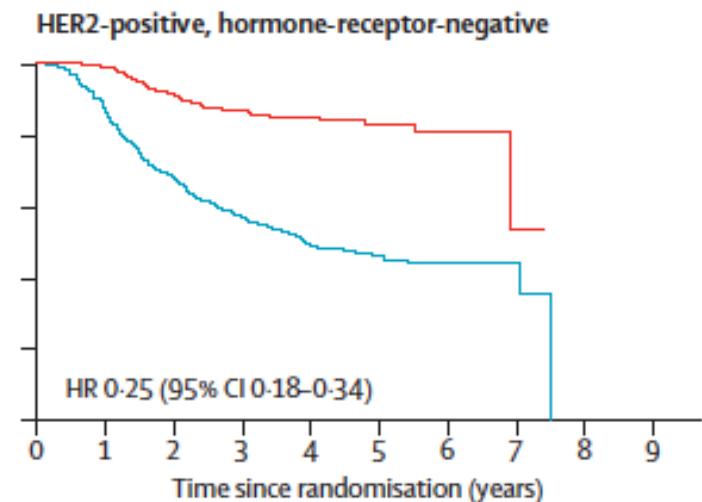
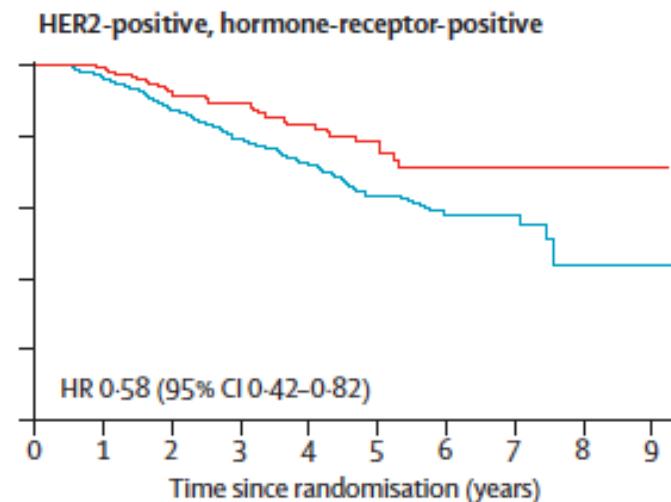
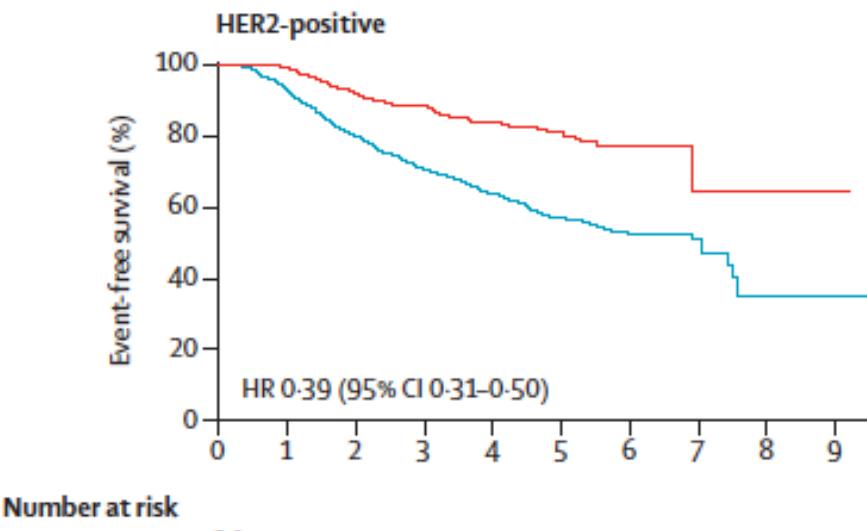
# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia



# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia

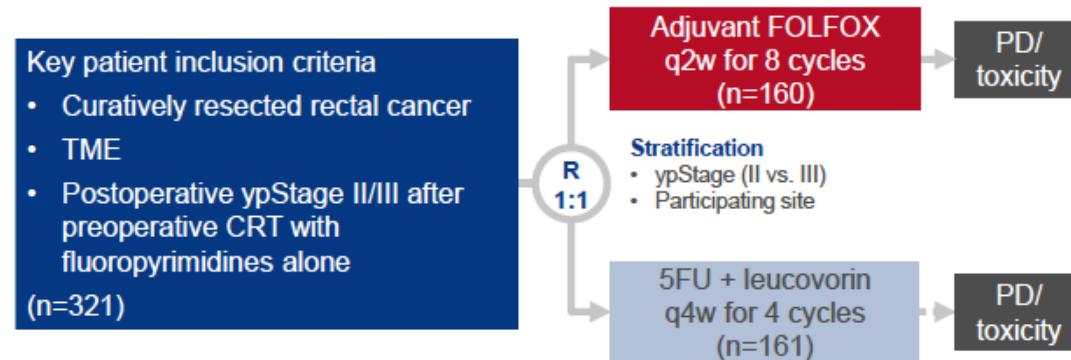


**KATHERINE**  
Beneficio TDM1 en CM  
HER2+ sin RCp tras  
QT+TTZ

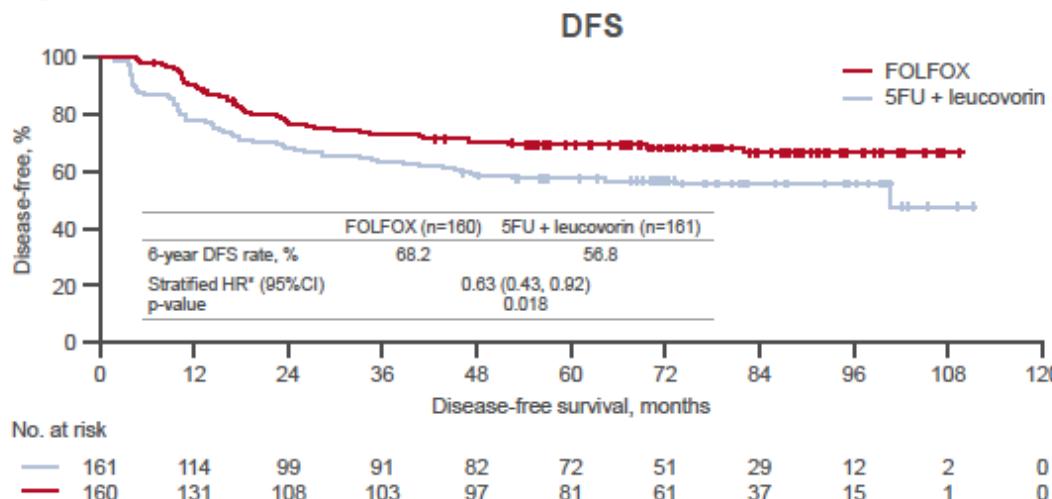
Cortazar, Lancet Oncol 2014; Symmans JCO 2017

# Secuencia, predicción y estratificación

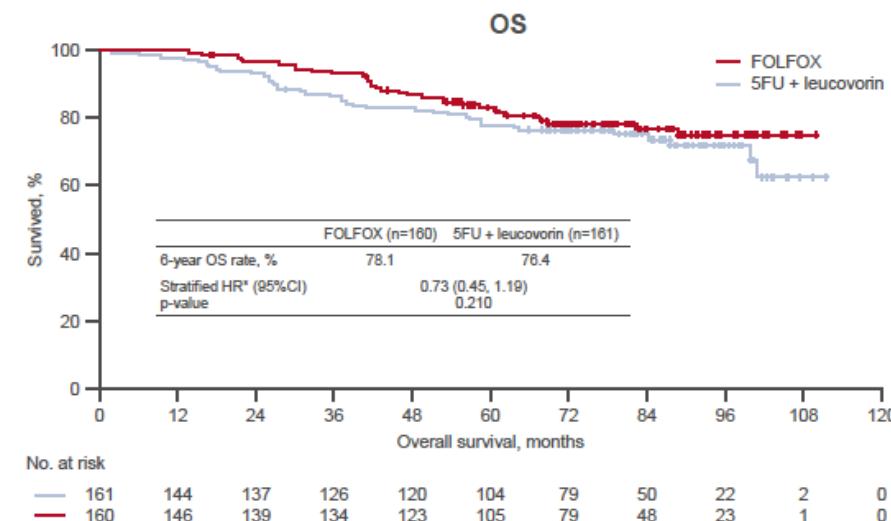
Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia, ¿predictivos o pronósticos?



## Key results



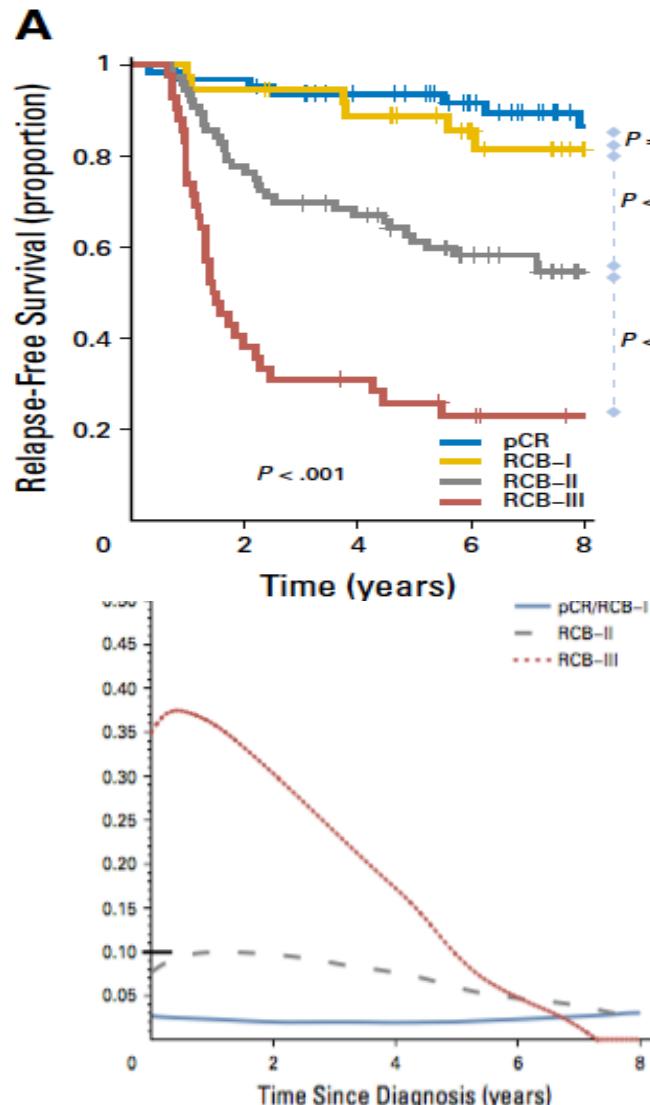
6-year DFS, %	FOLFOX	5FU + leucovorin	Difference	HR* (95%CI); p-value
ypStage III	63.2	48.3	14.9	0.59 (0.38, 0.92); 0.019
ypStage II	77.8	69.5	8.3	0.64 (0.30, 1.36); 0.245



Hong, Lancet 2014; Hong, ASCO 2018

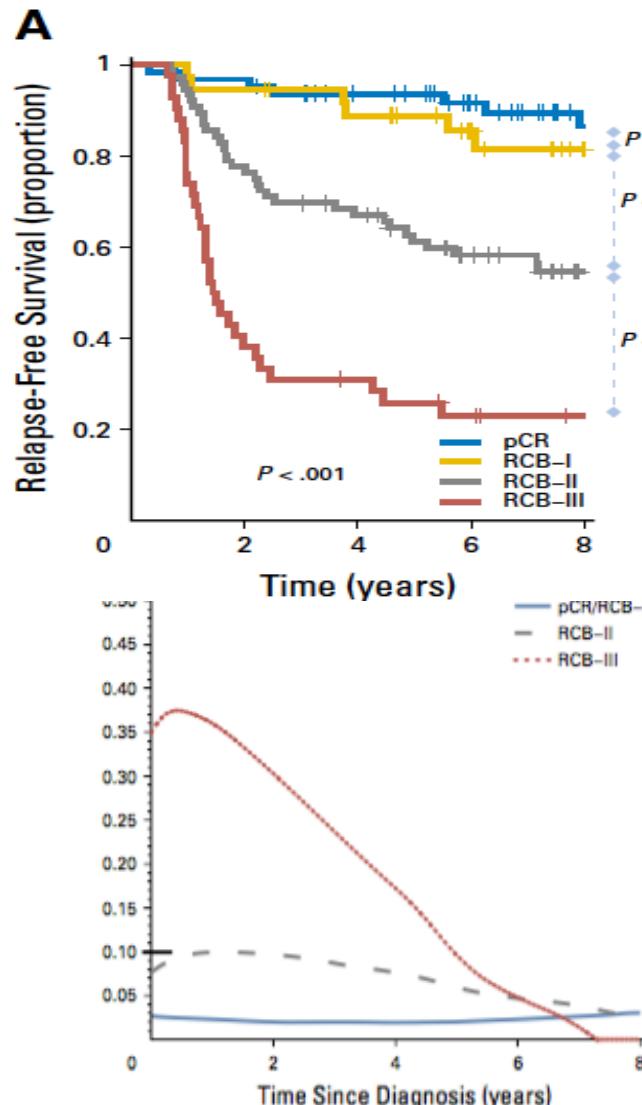
# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia



# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: marcadores clínicos y patológicos para estratificar tras neoadyuvancia



## CREATE-X: Trial Design



Pathology  
Non-pCR  
or node +

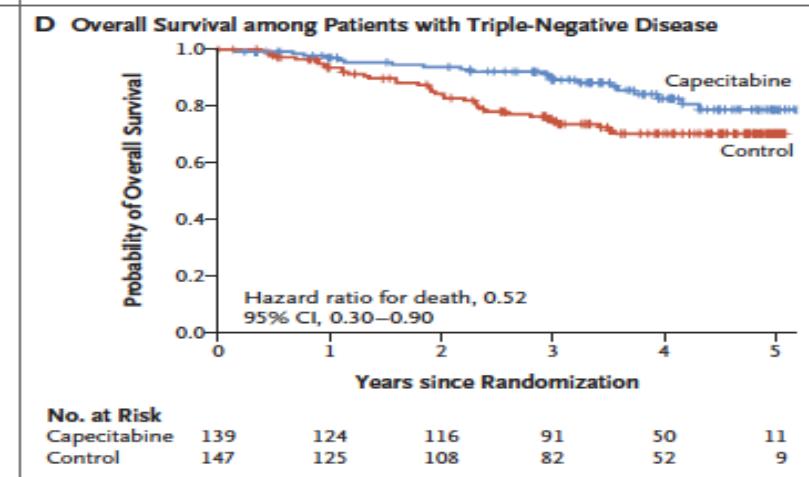
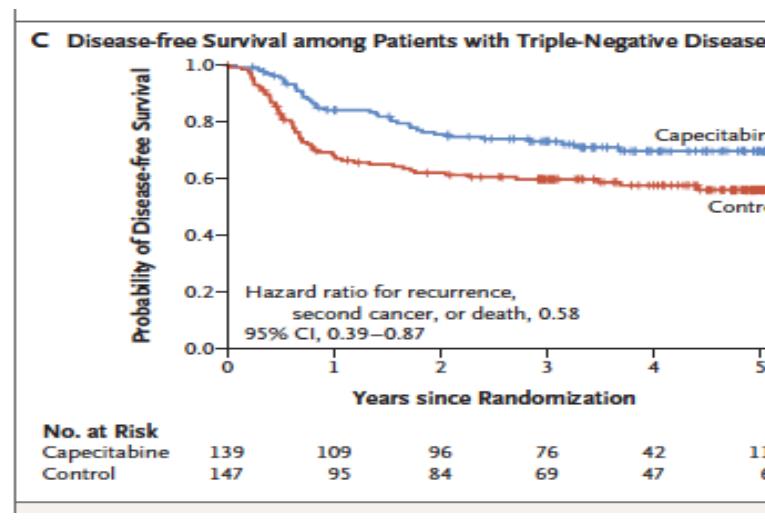
(n=900)

Control:  
Standard therapy

Standard therapy  
+ Capecitabine

Stratification factors:  
ER, Age, NAC, ypN,  
SFU and institution

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

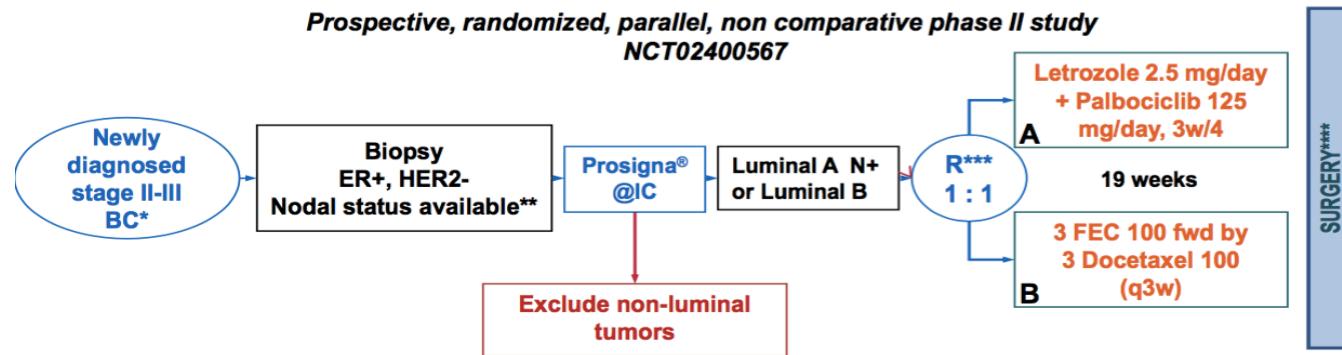


# Secuencia, predicción y estratificación

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

## NeoPal: Subtipos PAM50

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



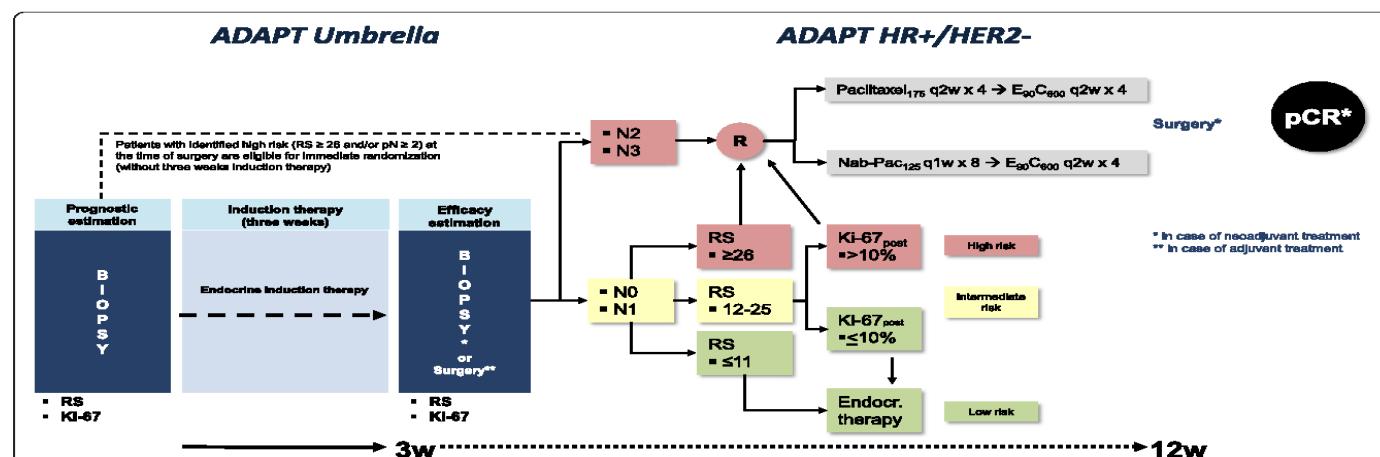
Final RCB 0 (pCR) and RCB III rates are strikingly similar between arms

	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 PEPI<sup>2</sup> 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%)

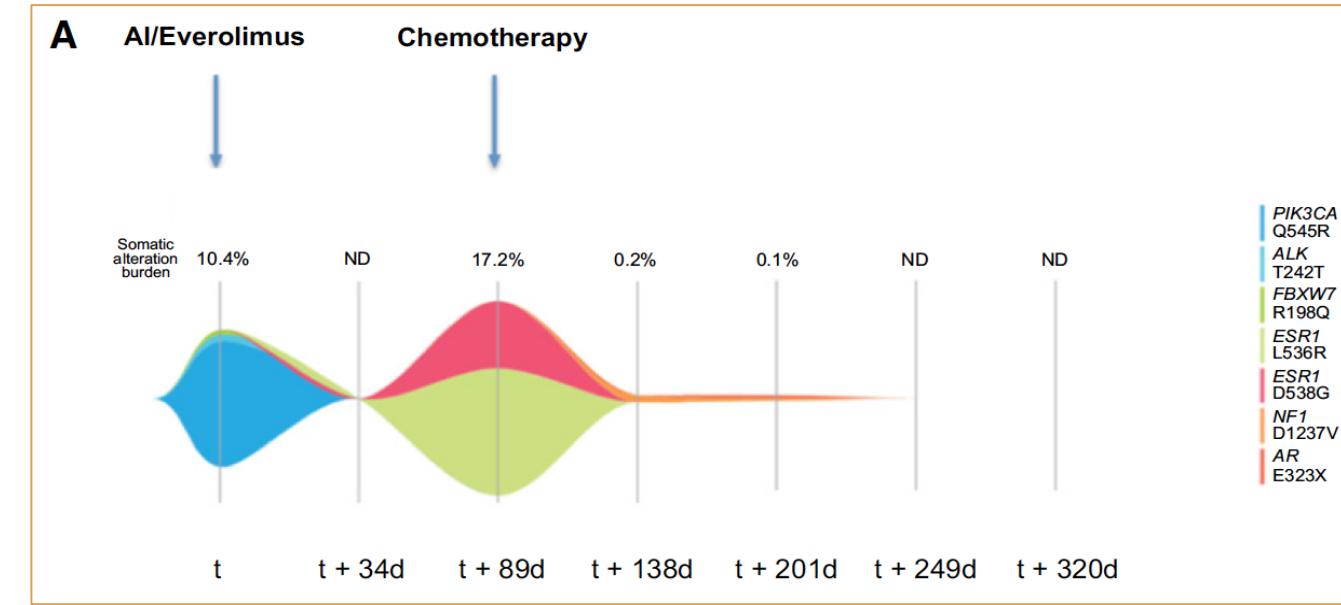
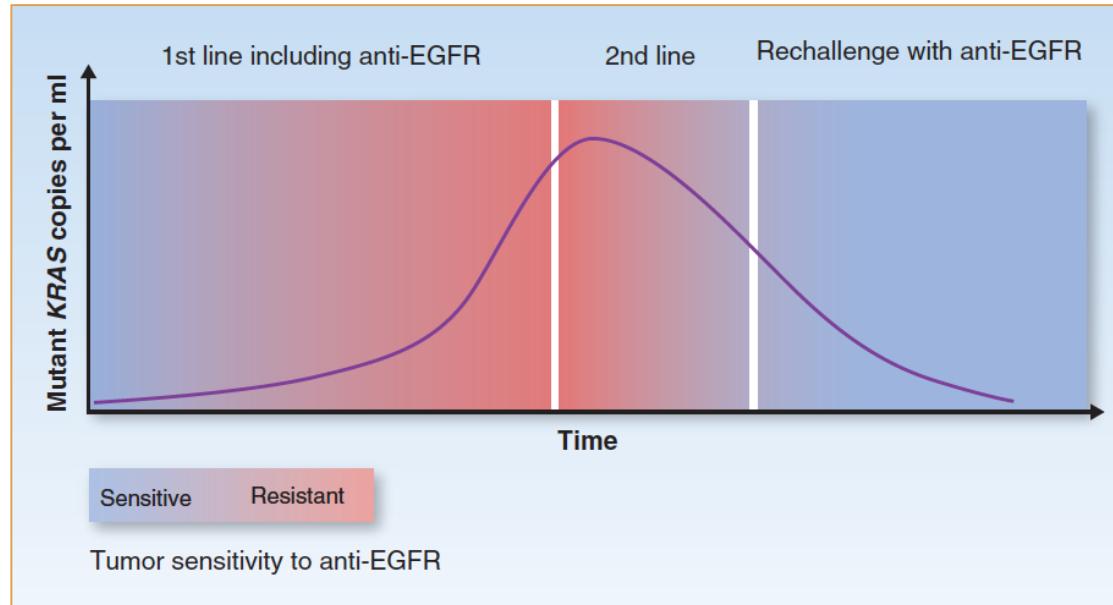
## ADAPT: Oncotype RS



Cottu, ESMO 2017; Gluz, ASCO 2014

# 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

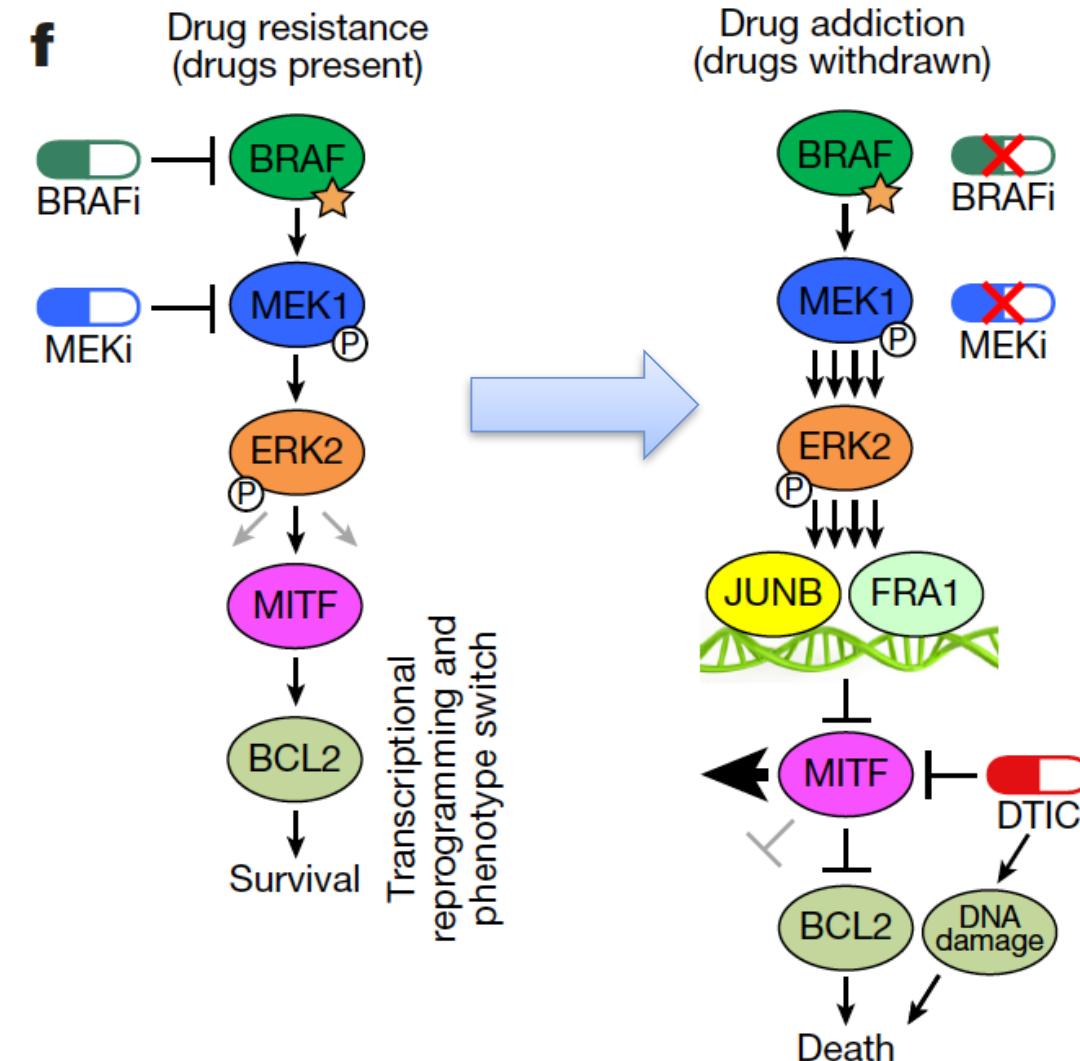
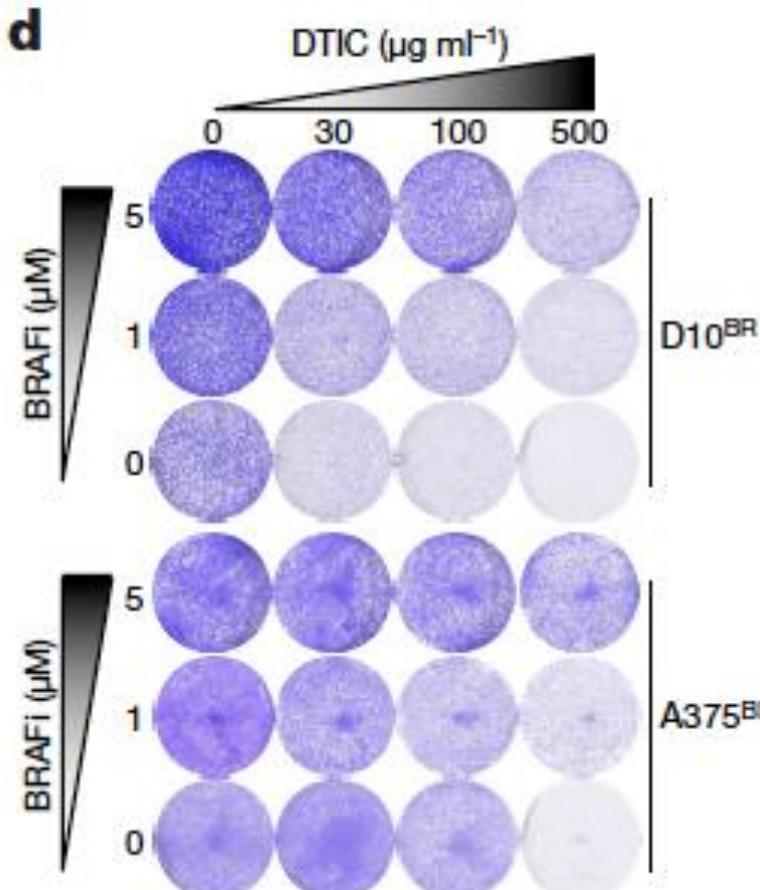
Aprovechar oportunidades: vulnerabilidades y evolución clonal

LETTER

doi:10.1038/nature24037

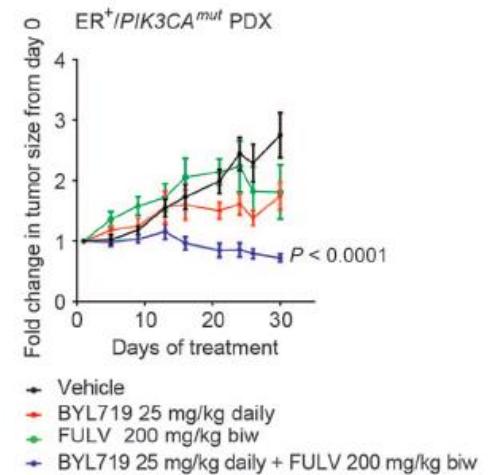
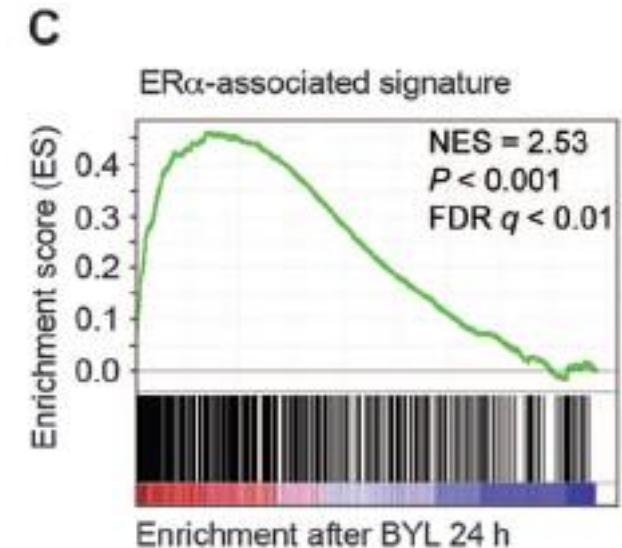
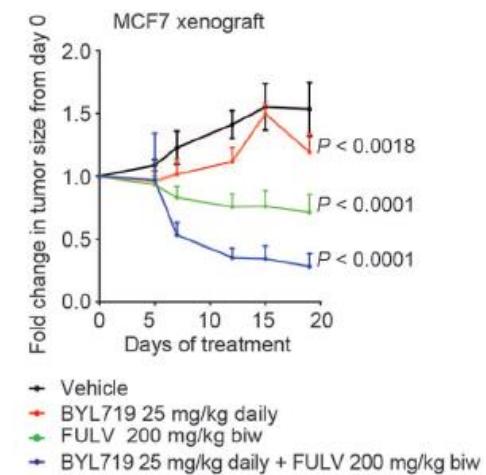
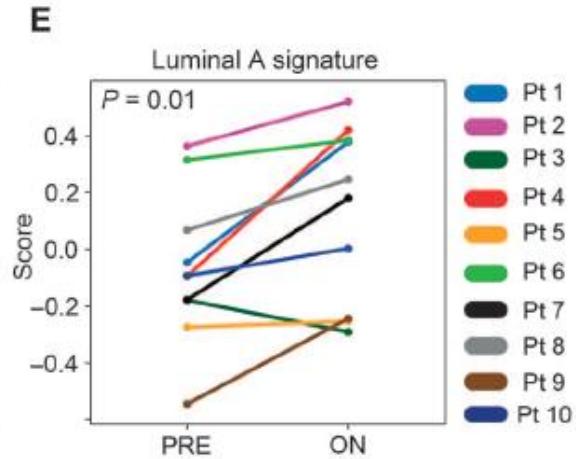
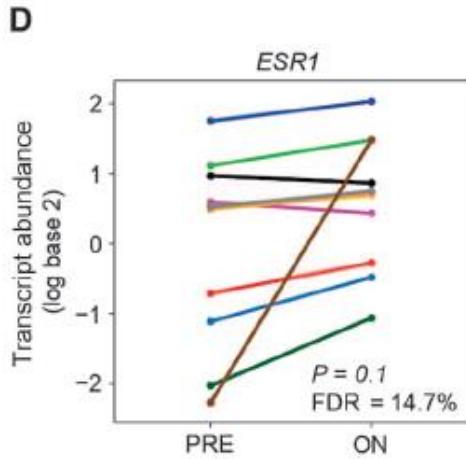
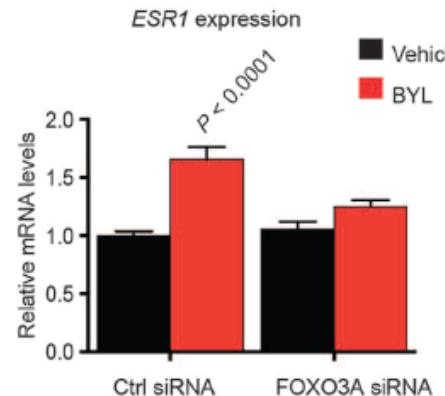
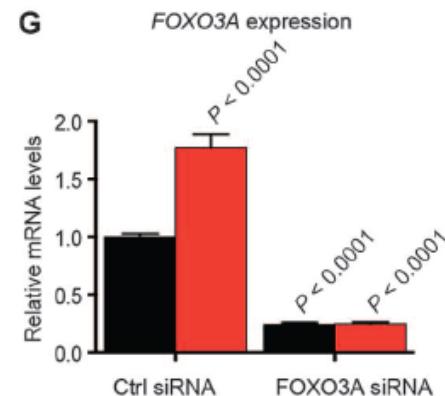
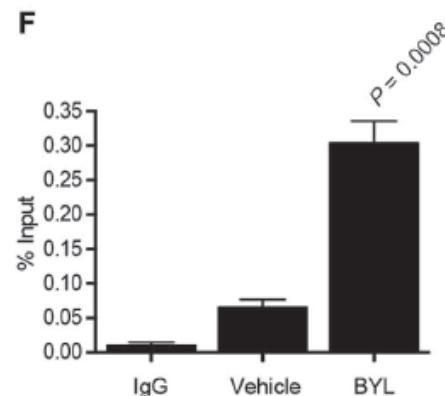
Cancer drug addiction is relayed by an ERK2-dependent phenotype switch

Xiangyan Kong<sup>1</sup>, Thomas Kullman<sup>1</sup>, Aida Shahrai<sup>1</sup>, Julia Boshuizen<sup>1</sup>, Kristel Kemper<sup>1</sup>, Ji-Ying Song<sup>2</sup>, Hans W. M. Niessen<sup>1</sup>, Elisa A. Rozeman<sup>1</sup>, Marnix H. Geukes Foppen<sup>1</sup>, Christian A. Blank<sup>3</sup> & Daniel S. Peper<sup>1</sup>



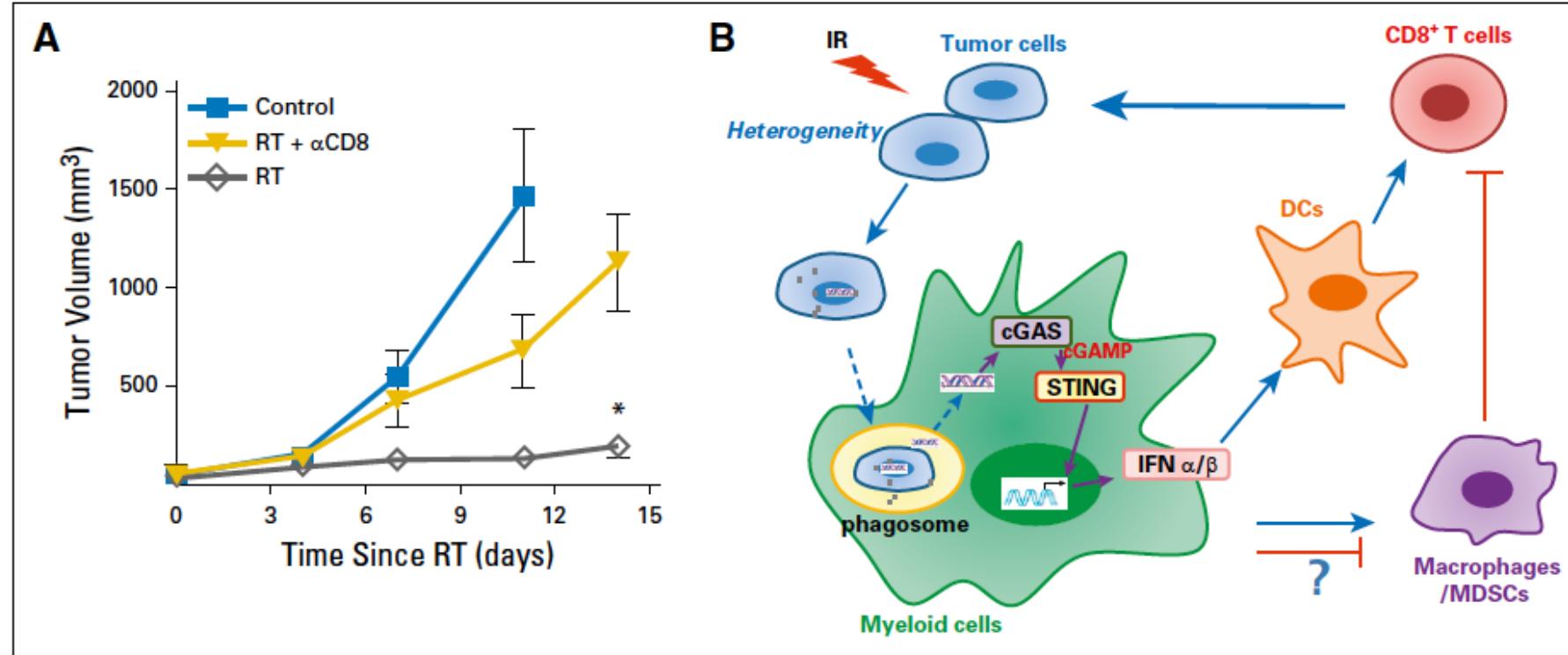
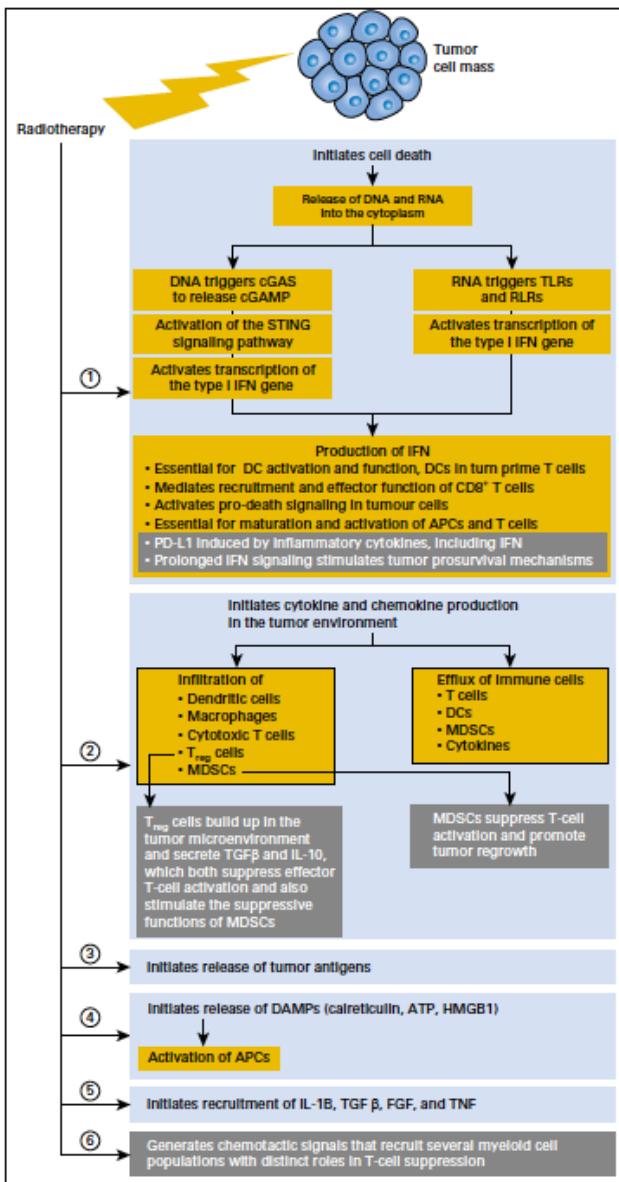
# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: vulnerabilidades y evolución clonal



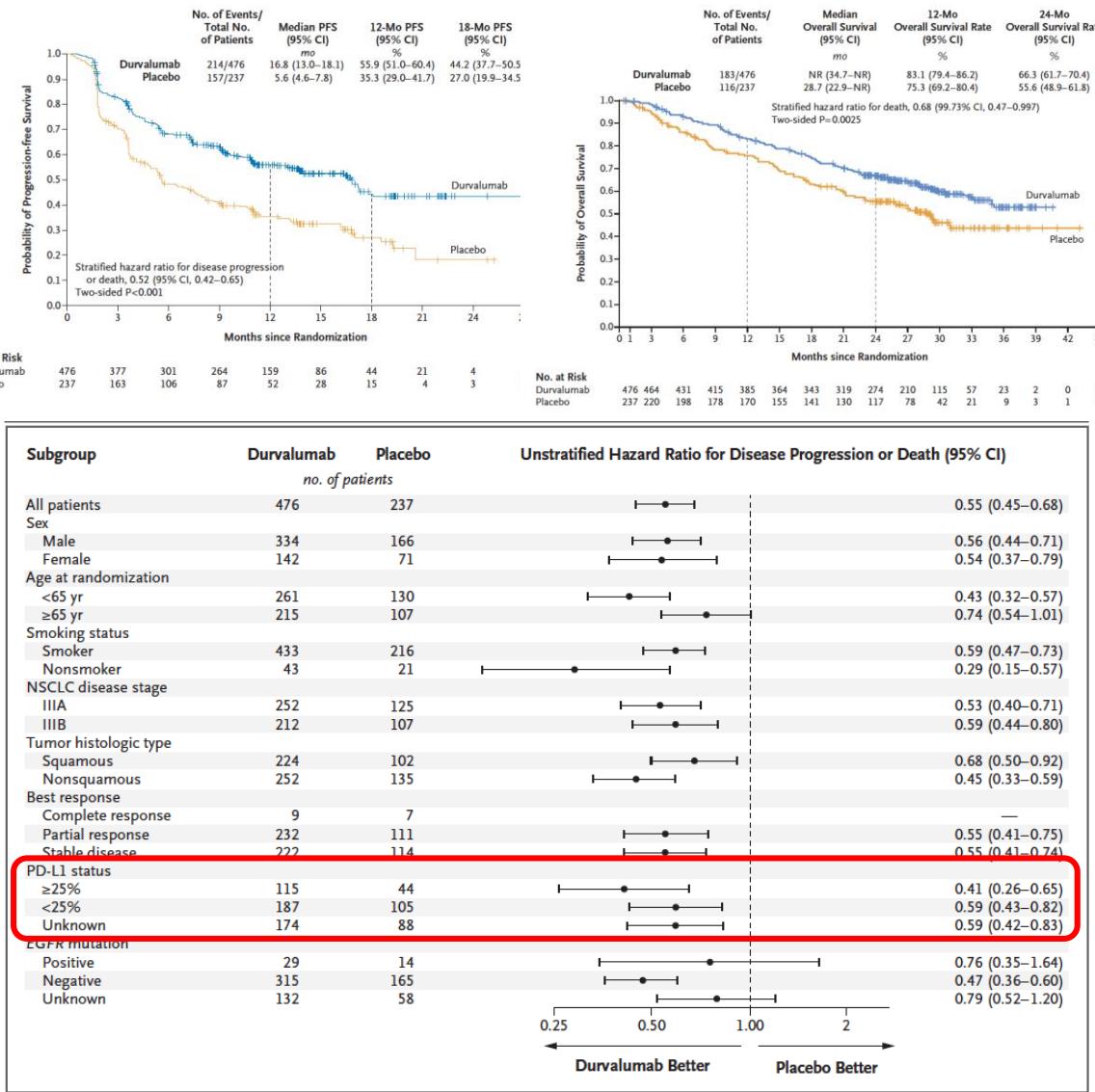
# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: cooperación y sinergia entre inmunoterapia y otros tratamientos



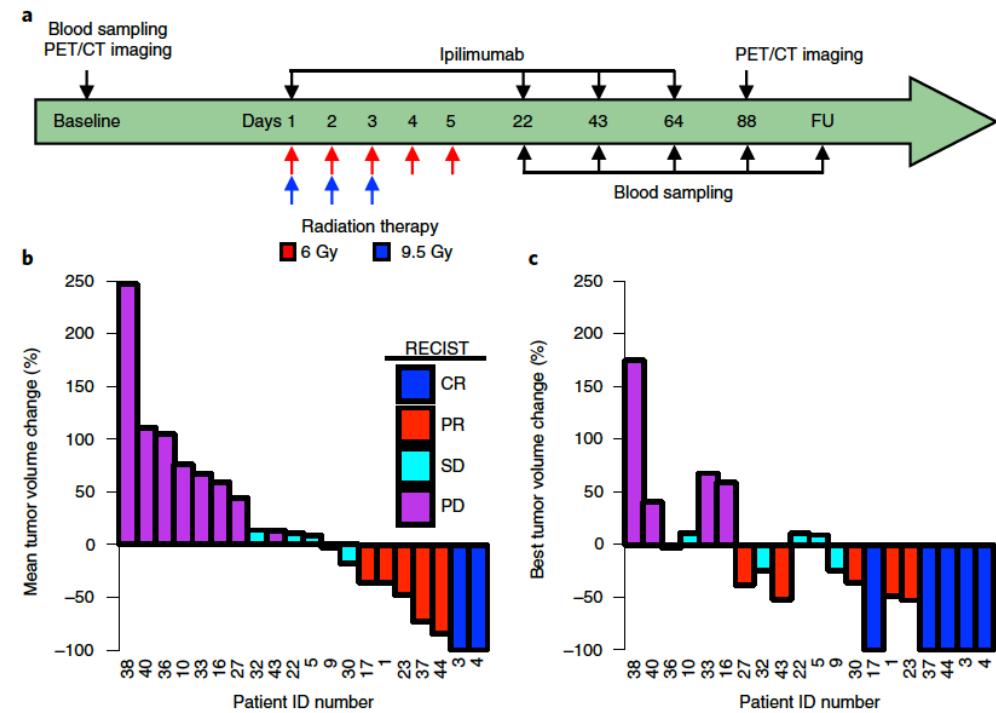
# Secuencia, predicción y estratificación

Aprovechar oportunidades: cooperación y sinergia entre inmunoterapia y otros tratamientos



## Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade

Silvia C. Formenti<sup>①\*</sup>, Nils-Petter Rudqvist<sup>②,15</sup>, Encouse Golden<sup>①,14,15</sup>, Benjamin Cooper<sup>2</sup>, Erik Wennerberg<sup>1</sup>, Claire Lhuillier<sup>1</sup>, Claire Vanpouille-Box<sup>③,1</sup>, Kent Friedman<sup>3</sup>, Lucas Ferrari de Andrade<sup>4,5</sup>, Kai W. Wucherpfennig<sup>4,5</sup>, Adriana Heguy<sup>6,7</sup>, Naoko Imai<sup>8</sup>, Sacha Gnjatic<sup>④,8</sup>, Ryan O. Emerson<sup>9</sup>, Xi Kathy Zhou<sup>⑤,10</sup>, Tuo Zhang<sup>⑤,11</sup>, Abraham Chachoua<sup>12</sup> and Sandra Demaria<sup>④,13\*</sup>



**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. Hyman<sup>1</sup>, Sarina A. Piha-Paul<sup>2</sup>, Helen Won<sup>1</sup>, Jordi Rodon<sup>3</sup>, Cristina Saura<sup>3</sup>, Geoffrey I. Shapiro<sup>4</sup>, Dejan Juric<sup>5</sup>, David I. Quinn<sup>6</sup>, Victor Moreno<sup>7</sup>, Bernard Doger<sup>8</sup>, Ingrid A. Mayer<sup>9</sup>, Valentina Boni<sup>10</sup>, Emiliano Calvo<sup>10</sup>, Shereen Loi<sup>10</sup>, Albert Lockhart<sup>11</sup>, Joseph P. Ernster<sup>11</sup>, Maurizio Scaltriti<sup>11</sup>, Gary A. Ulman<sup>11</sup>, Juber Patel<sup>11</sup>, Jiabin Tang<sup>11</sup>, Hannah Beer<sup>11</sup>, S. Duygu Selcuklu<sup>11</sup>, Aphrothiti J. Hanrahan<sup>11</sup>, Nancy Bouvier<sup>11</sup>, Myra Melcer<sup>11</sup>, Rajmohan Murali<sup>11</sup>, Alison M. Schram<sup>11</sup>, Lillian M. Smyth<sup>11</sup>, Komal Jhaveri<sup>11</sup>, Bob T. Li<sup>11</sup>, Alexander Drilon<sup>11</sup>, James J. Harding<sup>11</sup>, Gopa Iyer<sup>11</sup>, Barry S. Taylor<sup>11</sup>, Michael F. Berger<sup>11</sup>, Richard E. Cutler Jr<sup>12</sup>, Feng Xu<sup>12</sup>, Anna Butturini<sup>12</sup>, Lisa D. Ell<sup>12</sup>, Grace Mann<sup>12</sup>, Cynthia Farrell<sup>12</sup>, Alshad S. Lalani<sup>12</sup>, Richard P. Bryce<sup>12</sup>, Carlos L. Arteaga<sup>8</sup>, Funda Meric-Bernstam<sup>1</sup>, José Baselga<sup>1</sup> & David B. Solit<sup>1</sup>



#### 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

Mutacion HER2-3

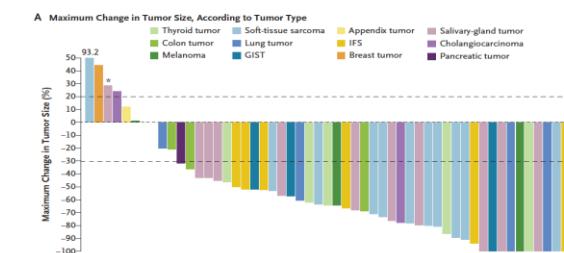
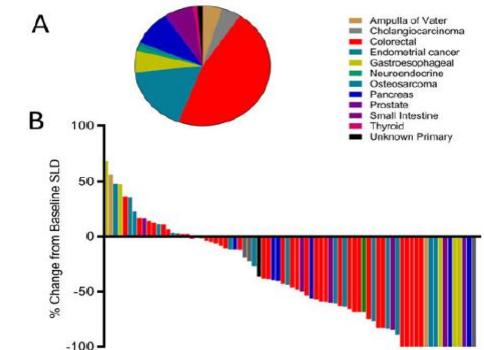
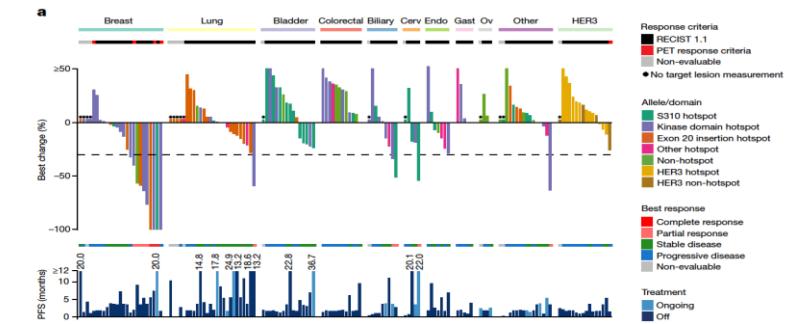
Neratinib

MSI-high

Pembrolizumab

Fusión TRK

Larotrectinib



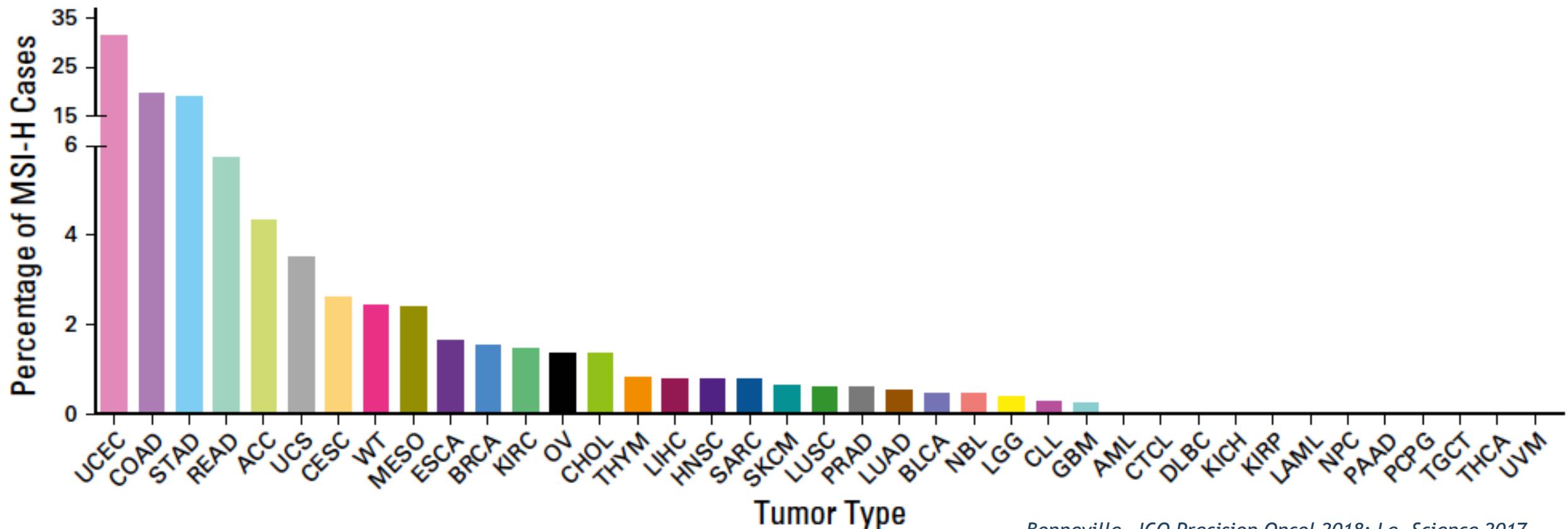
Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children

ORIGINAL ARTICLE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

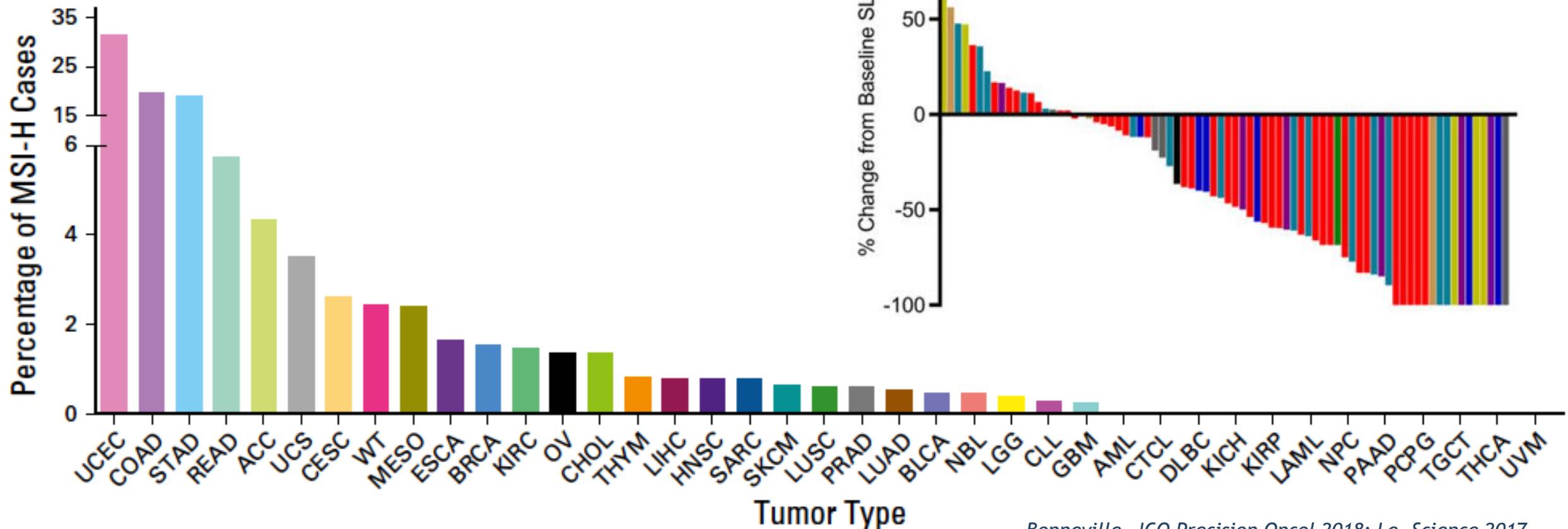
# Secuenciación, estratificación, predicción

Complicando la secuencia de  
tratamientos: indicaciones agnósticas



# Secuenciación, estratificación, predicción

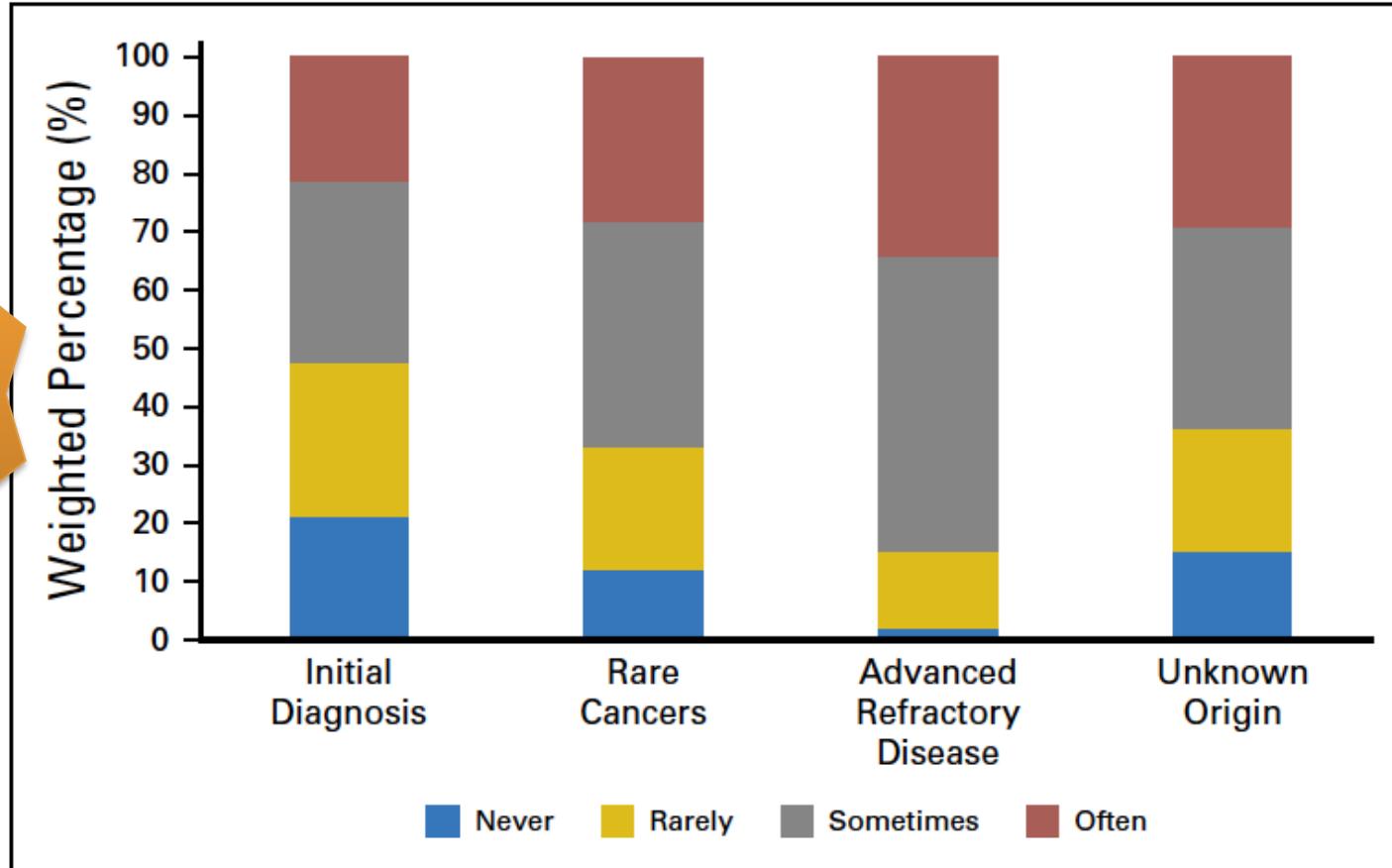
Complicando la secuencia de tratamientos: indicaciones agnósticas



# Secuenciación, estratificación, predicción

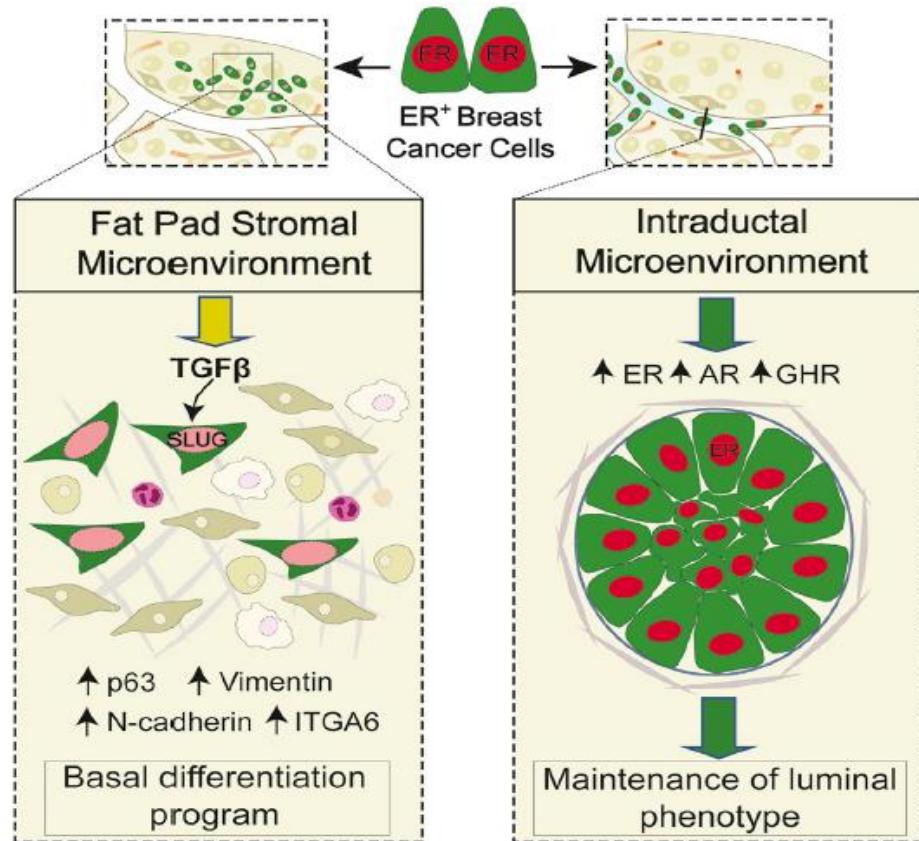
Complicando la secuencia de tratamientos: ¿NGS? ¿cuando?

75%



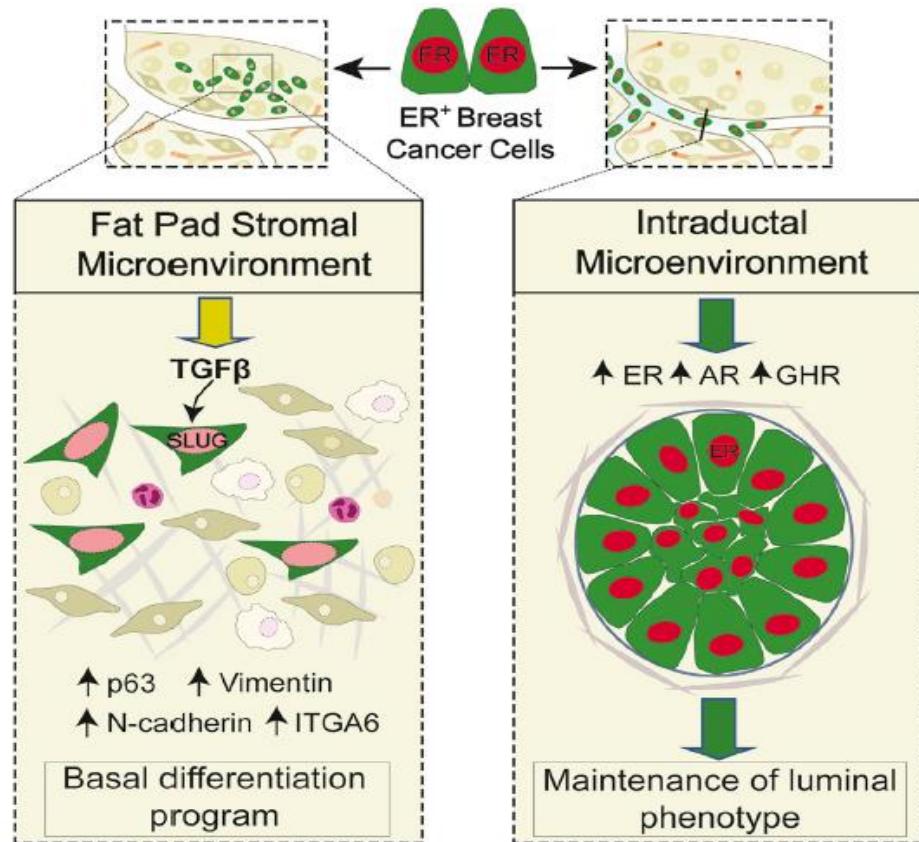
# Secuenciación, estratificación, predicción

## Modelos preclínicos limitados

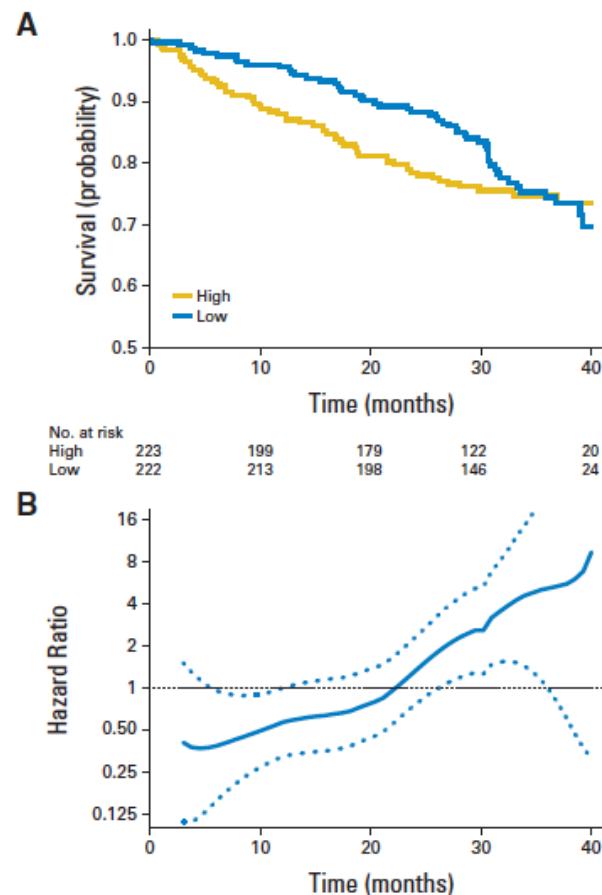


# Secuenciación, estratificación, predicción

## Modelos preclínicos limitados

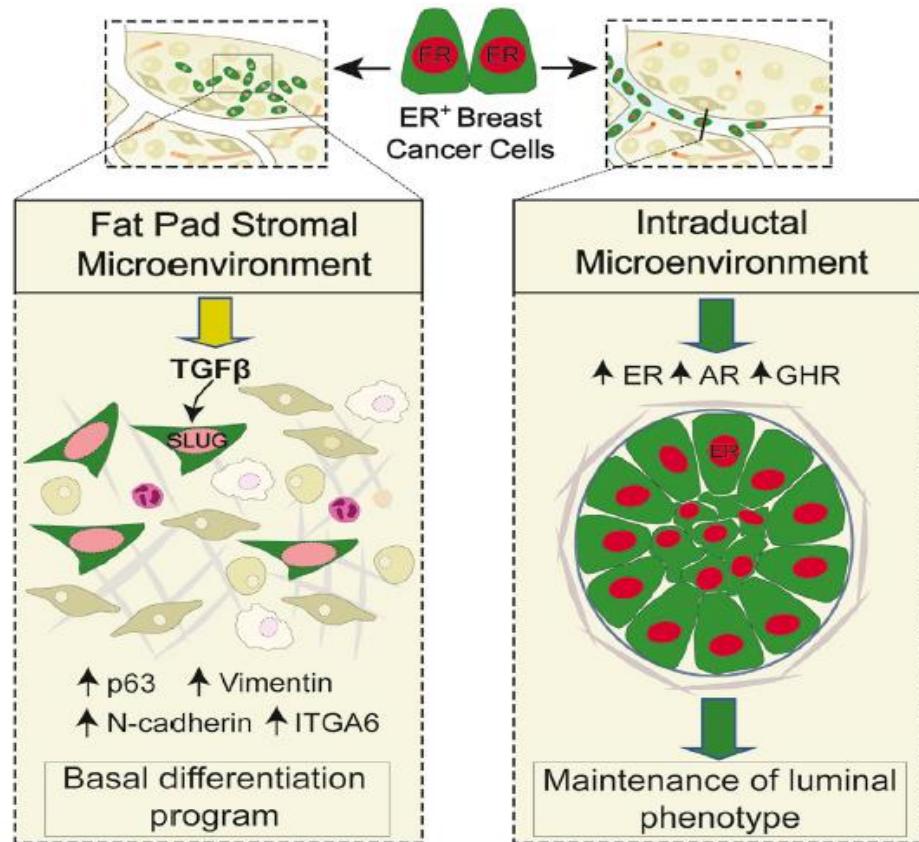


## Modelos pronósticos imperfectos (¡también los clínicos!)

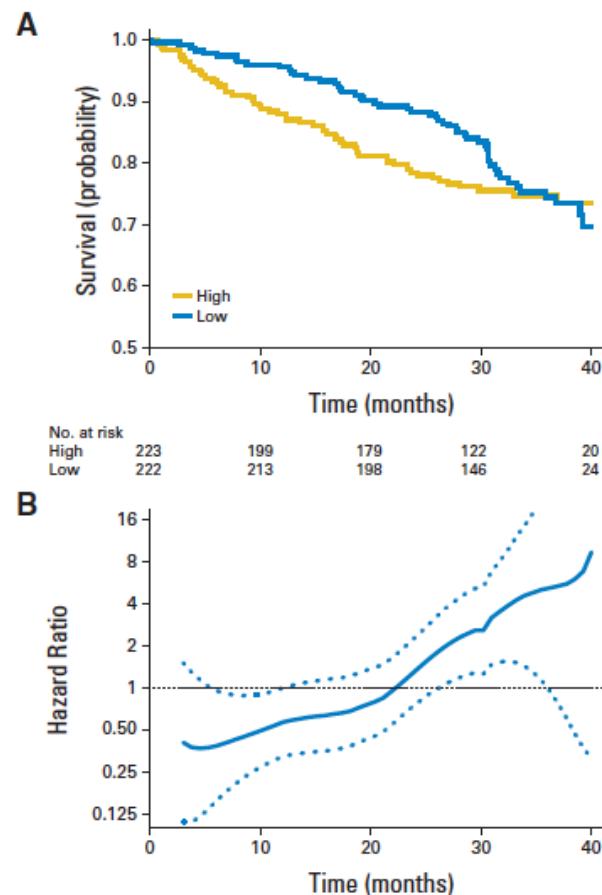


# Secuenciación, estratificación, predicción

## Modelos preclínicos limitados

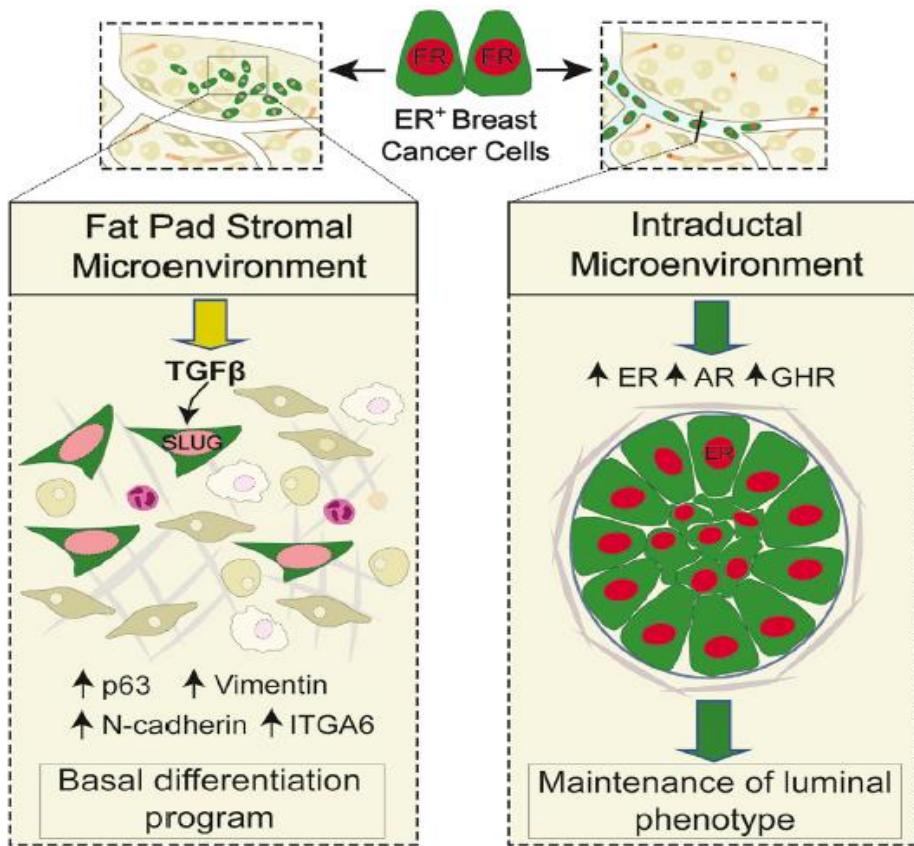


## Modelos pronósticos imperfectos (¡también los clínicos!)



# Secuenciación, estratificación, predicción

## Modelos preclínicos limitados



## Modelos pronósticos imperfectos (¡también los clínicos!)

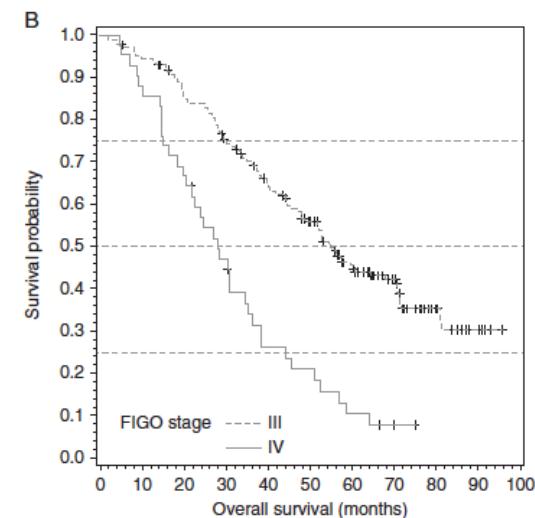
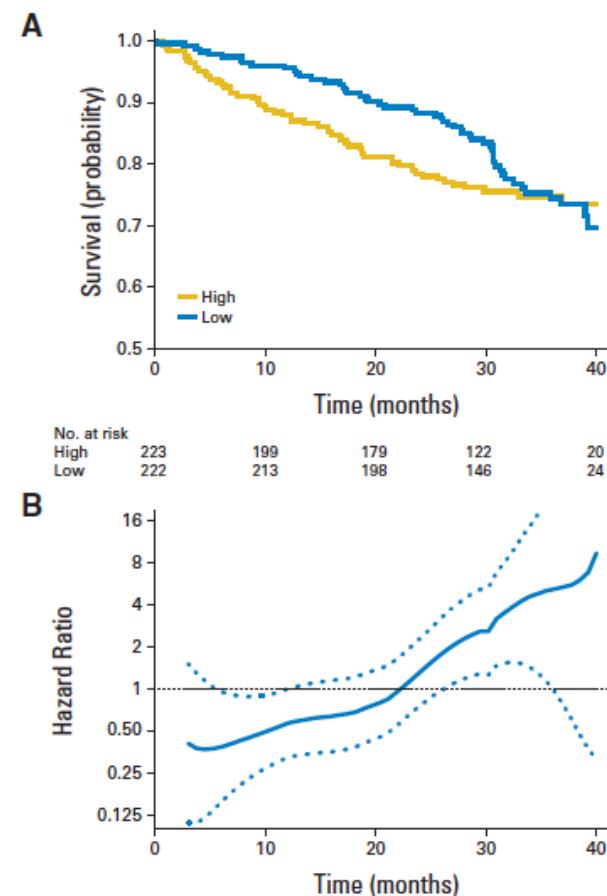


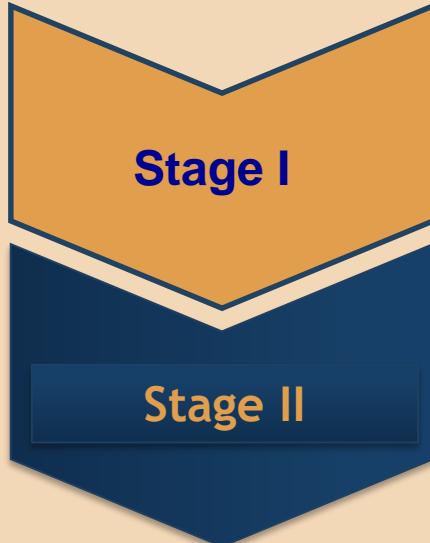
Table 4. Proportions of explained variation

Prognostic factor	Unadjusted PEV <sup>a</sup>	Adjusted PEV <sup>a</sup>
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%	

<sup>a</sup>Proportion of explained variation.

# ¿Qué biomarcadores?

Discovery & Assay Development



## Biomarker stages

**Development of an accurate and reproducible assay to measure the biomarker**

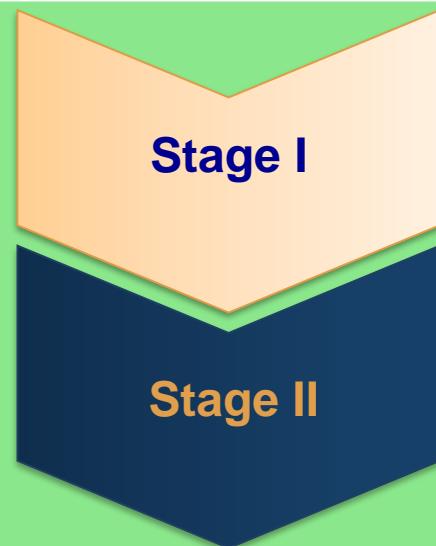
**Refinement of assay and retrospective evaluation of association with outcome in a prospectively collected set**

## Plasma AR roadmap

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

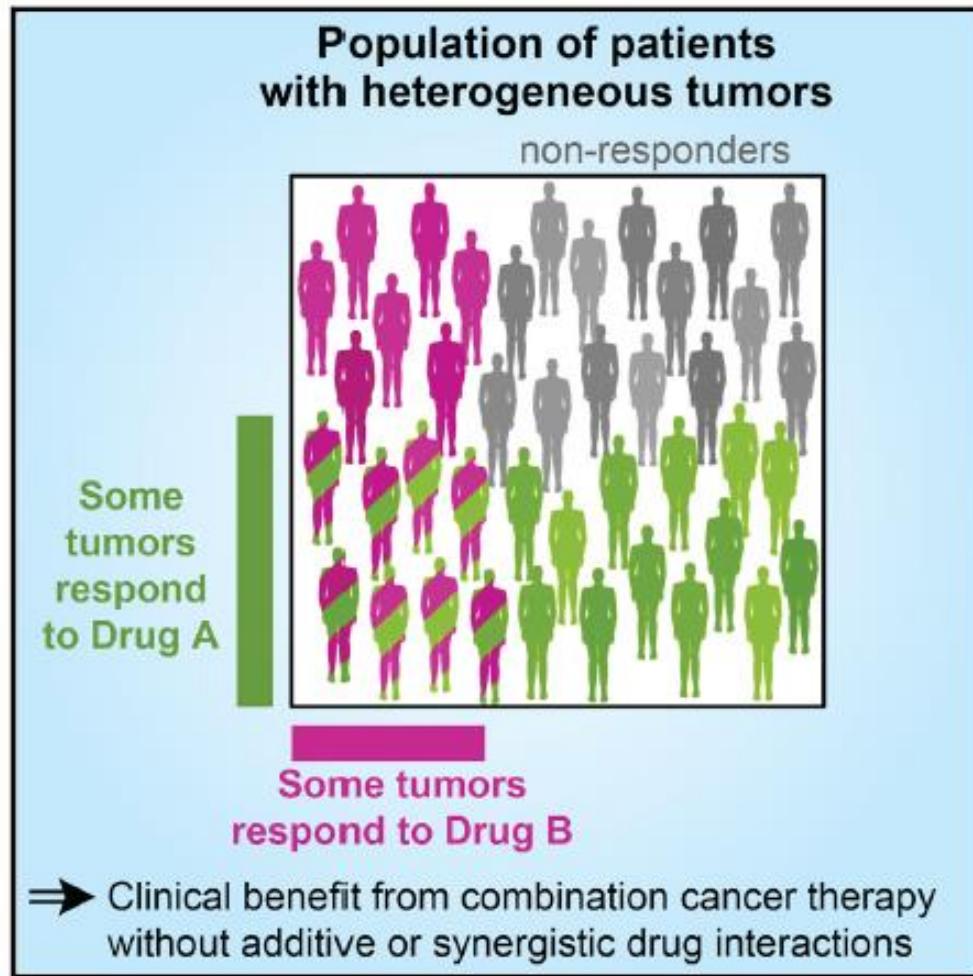
Clinical Practice

Adapted from Cancer UK Roadmap for biomarker qualification

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

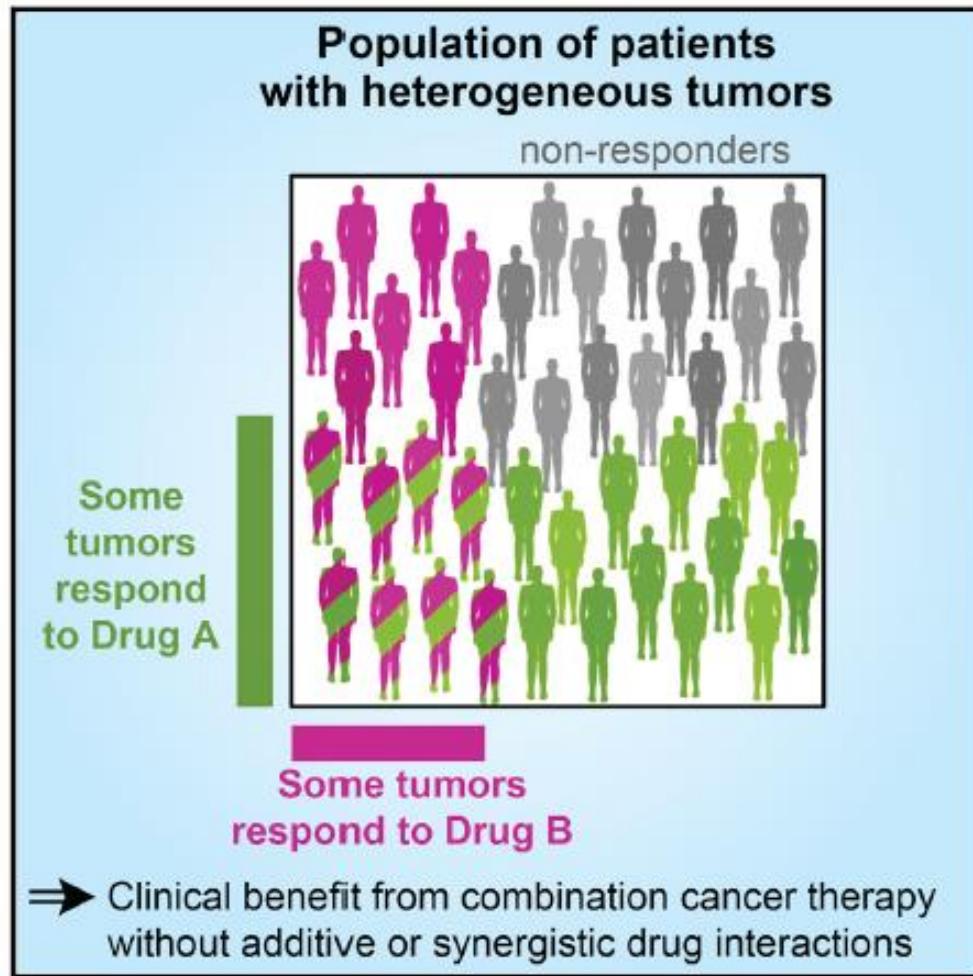
# Secuencia, predicción, estratificación: a modo de conclusión

*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

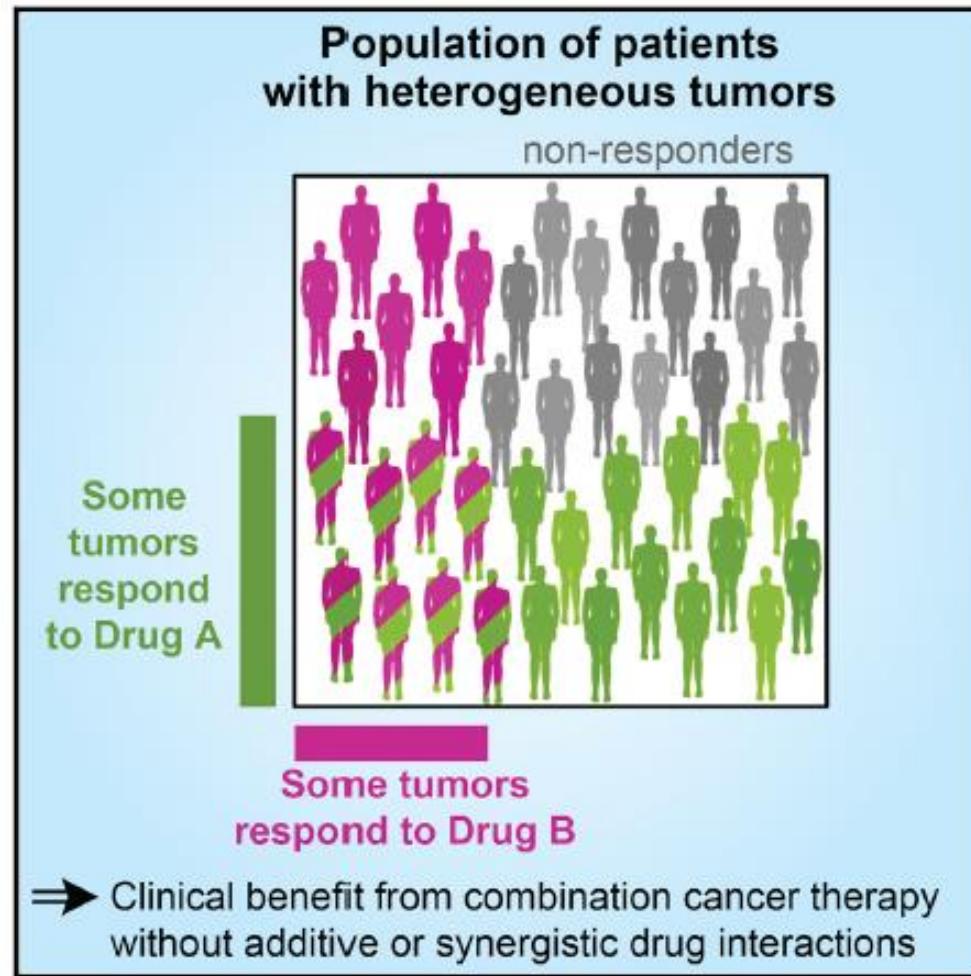
*En un mundo con biomarcadores y modelos pronósticos y predictivos imperfectos, probablemente estamos condenados a la combinación para aumentar la supervivencia*



*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*



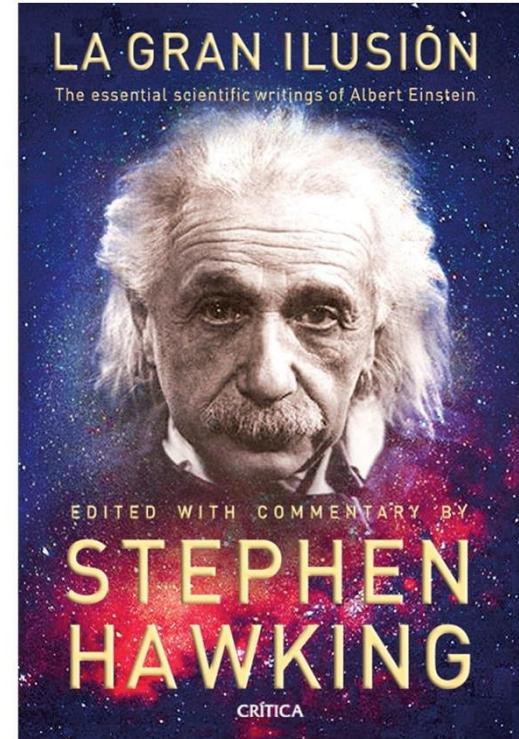
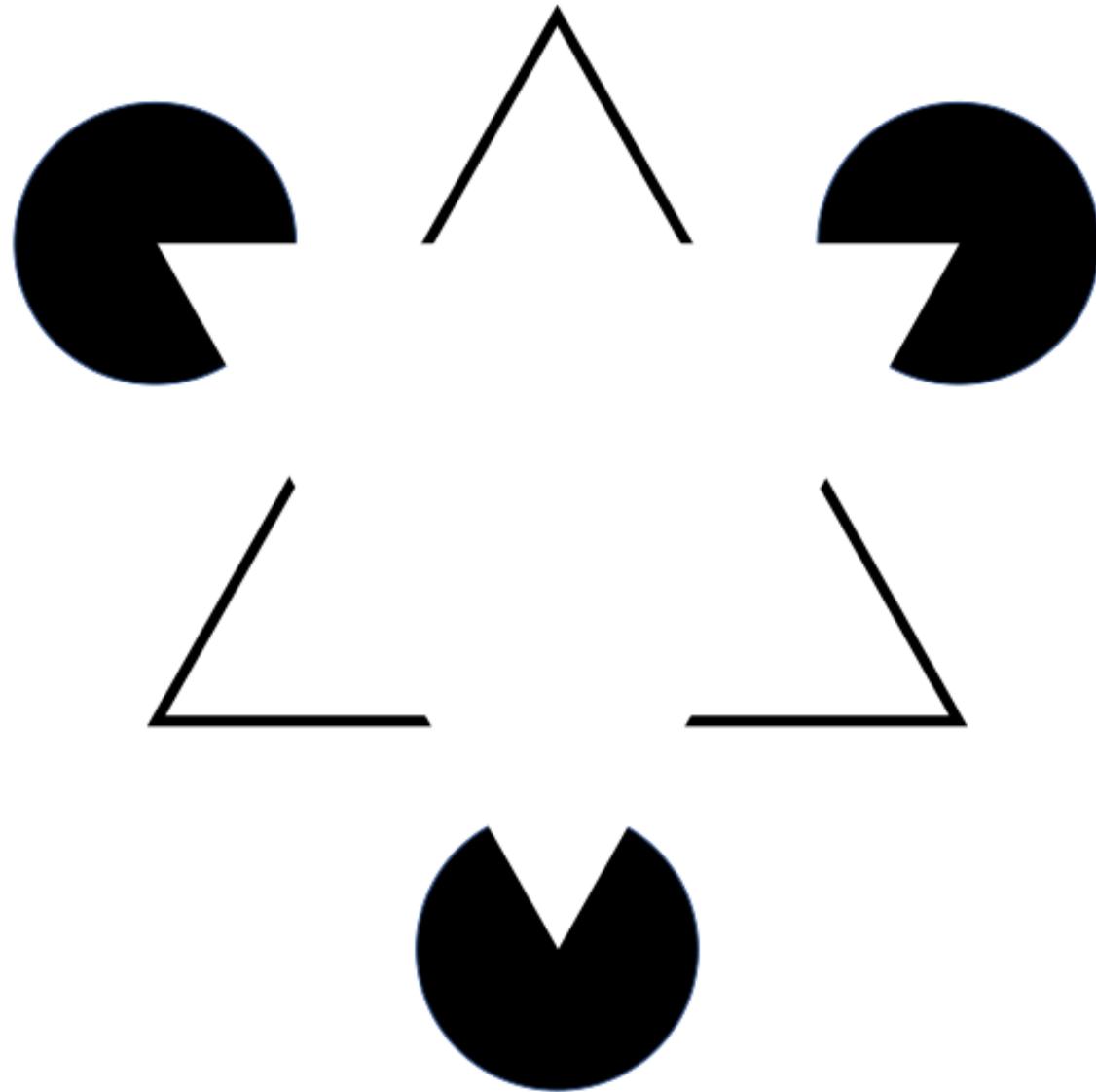
## *Con (posibles) excepciones*

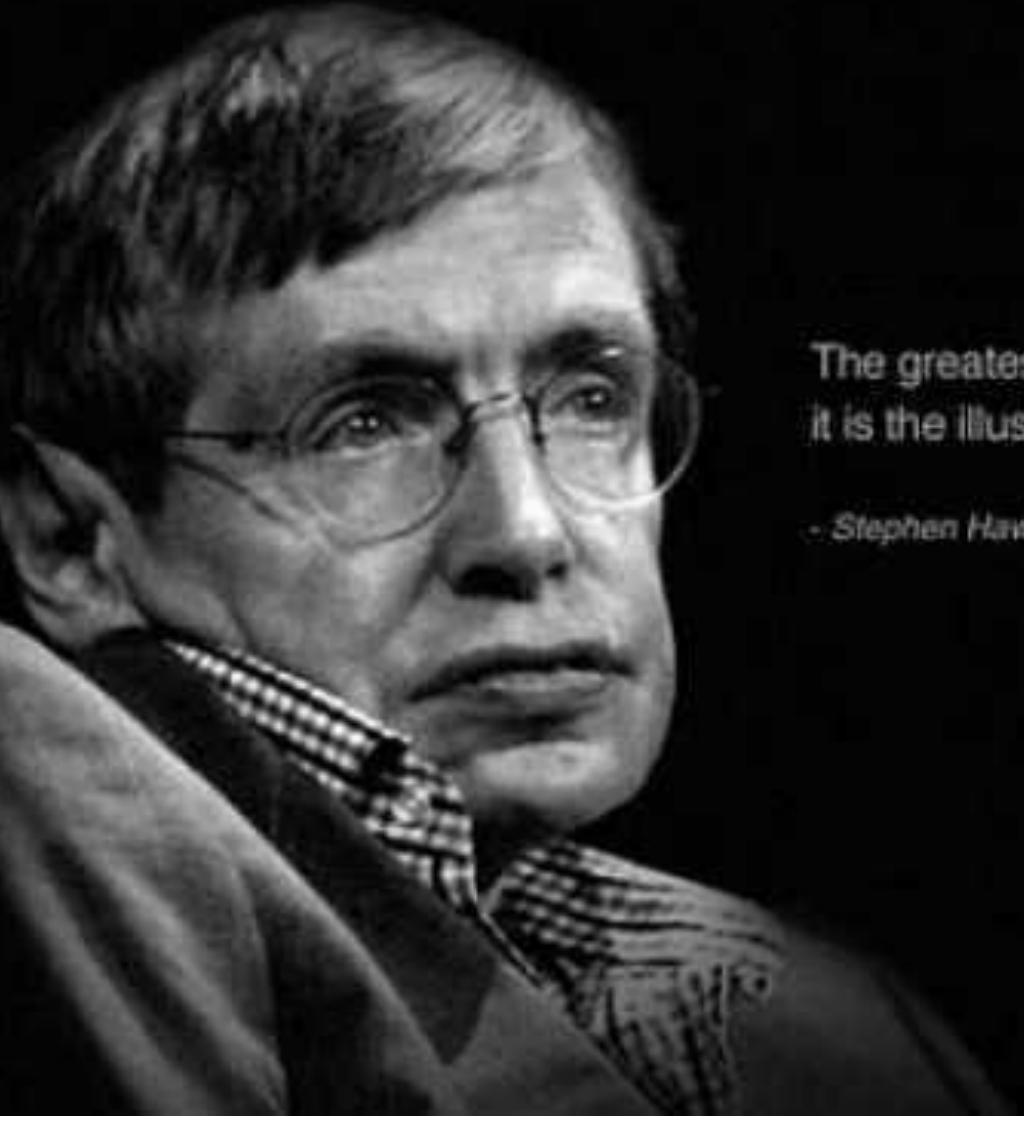
**Neoplasias menos agresivas en las que la secuencia no suponga pérdida considerable de pacientes entre líneas**

posibles) excepciones

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

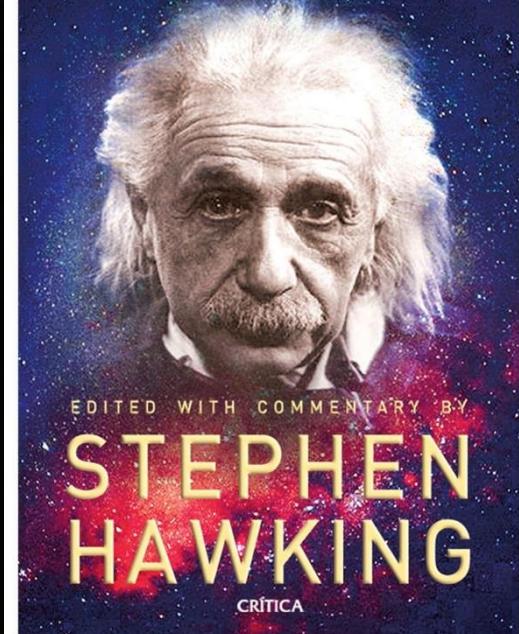
**Neoplasias en las que la presión menos nuevas vulnerabilidades (¡identificables!)**



A black and white close-up portrait of Stephen Hawking, showing his face and shoulders. He is wearing round-rimmed glasses and a patterned shirt. The background is dark.

# LA GRAN ILUSIÓN

The essential scientific writings of Albert Einstein



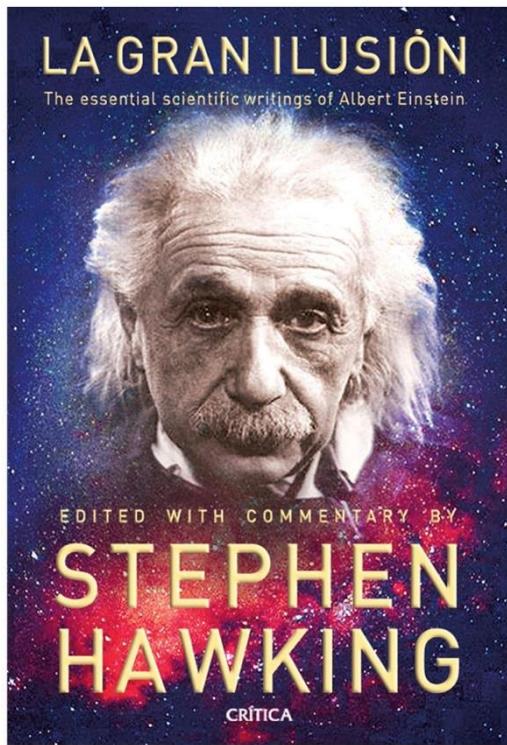
The greatest enemy of knowledge is not ignorance,  
it is the illusion of knowledge.

- Stephen Hawking

# Secuenciación, estratificación, predicción

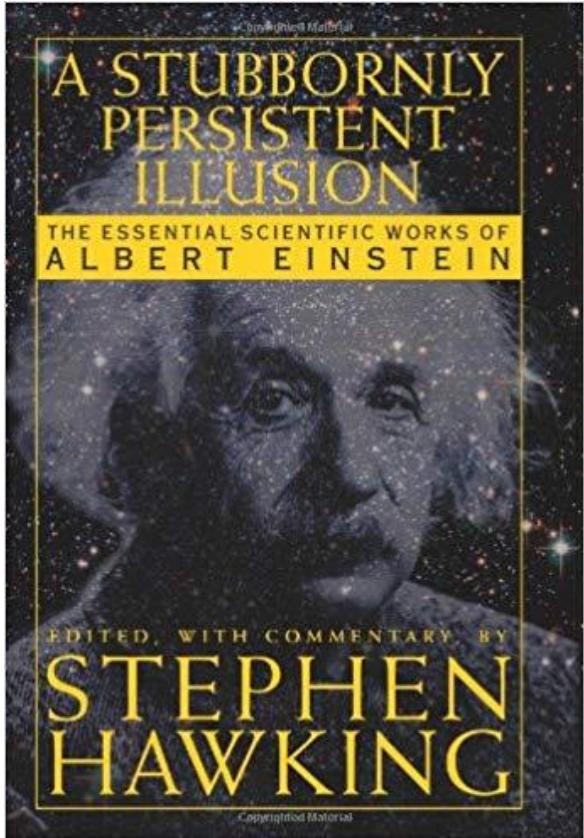
*Preguntas con respuestas parciales o sin respuesta, que generan nuevas preguntas*

- ¿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)?



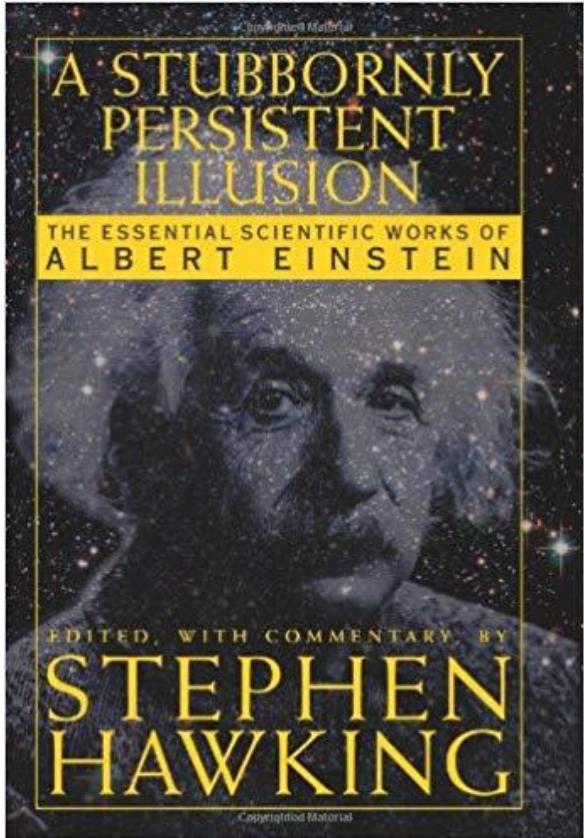
Research kills cancer.

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