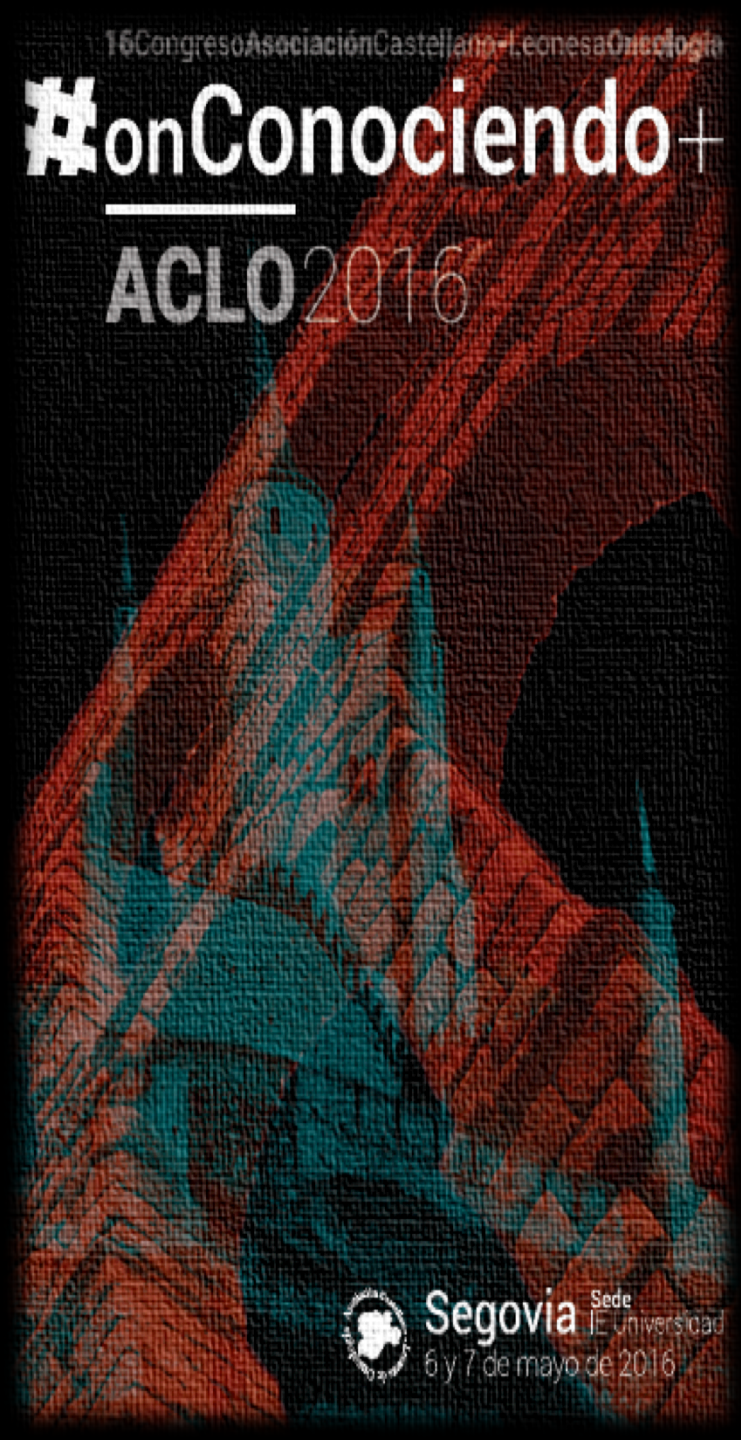


LA INMUNOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

"OTROS TUMORES"

ISABEL RUIZ MARTÍN

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE PALENCIA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma

Paul T. Nghiem, M.D., Ph.D., Shailender Bhatia, M.D., Evan J. Lipson, M.D., Ragini R. Kudchadkar, M.D., Natalie J. Miller, B.A., Lakshmanan Annamalai, D.V.M., Ph.D, Sneha Berry, M.S., Elliot K. Chartash, M.D., Adil Daud, M.B., B.S., Steven P. Fling, Ph.D., Philip A. Friedlander, M.D., Harriet M. Kluger, M.D., Holbrook E. Kohrt, M.D., Ph.D.,* Lisa Lundgren, M.S., Kim Margolin, M.D., Alan Mitchell, M.Sc., Thomas Olencki, D.O., Drew M. Pardoll, M.D., Ph.D., Sunil A. Reddy, M.D., Erica M. Shantha, M.D., William H. Sharfman, M.D., Elad Sharon, M.D., M.P.H., Lynn R. Shemanski, Ph.D., Michi M. Shinohara, M.D., Joel C. Sunshine, M.D., Ph.D., Janis M. Taube, M.D., John A. Thompson, M.D., Steven M. Townson, Ph.D., Jennifer H. Yearley, D.V.M., Ph.D., Suzanne L. Topalian, M.D., and Martin A. Cheever, M.D.

Nghiem PT et al. N Engl J Med 2016: (epub ahead of print)

Esófago
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- NY-ESO-1 (vacuna)

Glioblastoma
- **Ipilimumab (anti-CTLA-4)**
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- Durvalumab (anti-PD-L1)
- **Rindopepimut (vacuna)**

Cabeza y cuello
- **Ipilimumab (anti-CTLA-4)**
- **Tremelimumab (anti-CTLA-4)**
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- **Durvalumab (anti-PD-L1)**
- **Multikine® (citocinas)**
- **IRX2 (citocinas)**

Mama
- Tremelimumab (anti-CTLA-4)
- Nivolumab (anti-PD-1)
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- **Atezolizumab (anti-PD-L1)**
- Durvalumab(anti-PD-L1)
- IMP321 (LAG-3 protein)
- **Nelipepimut-S (vacuna)**

Hepatocarcinoma
- Tremelimumab (anti-CTLA-4)
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- **Pexa-Vec (vacuna)**

Estómago
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- **Avelumab (anti-PD-L1)**

Renal
- **Ipilimumab (anti-CTLA-4)**
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- Pembrolizumab (anti-PD1)
- Pidilizumab (anti-PD1)
- **Atezolizumab (anti-PD-L1)**
- **Avelumab (anti-PD-L1)**
- **AGS-003 (vacuna)**

Páncreas
- Ipilimumab (anti-CTLA-4)
- Tremelimumab (anti-CTLA-4)
- Nivolumab (anti-PD-1)
- Pidilizumab (anti-PD1)
- Durvalumab (anti-PD-L1)
- **Algenpantucel-L (vacuna)**
- GVAX (vacuna)
- CRS-207 (vacuna)

Vejiga
- Ipilimumab (anti-CTLA-4)
- **Tremelimumab (anti-CTLA-4)**
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- **Atezolizumab (anti-PD-L1)**
- **Durvalumab (anti-PD-L1)**
- **Avelumab (anti-PD-L1)**

Colorrectal
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- Durvalumab (anti-PD-L1)
- Atezolizumab (anti-PD-L1)
- **Imprime PGG®**
- **MGN1703 (agonista TLR9)**

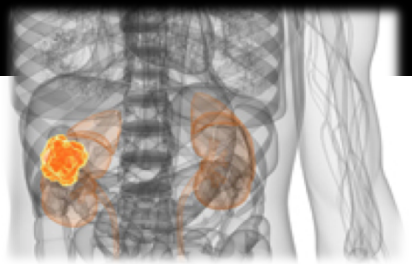
Próstata
- **Ipilimumab (anti-CTLA-4)**
- Pembrolizumab (anti-PD1)
- Atezolizumab (anti-PD-L1)
- **Sipuleucel-T (vacuna)**
- **PROSTVAC (vacuna)**
- pTVG-HP (vacuna)

Ovario
- Ipilimumab (anti-CTLA-4)
- Pembrolizumab (anti-PD1)
- **Avelumab (anti-PD-L1)**
- **Gemogenovatucel-T (vacuna)**
- **TroVax® (vacuna)**

Renal

- **Ipilimumab (anti-CTLA-4)**
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- Pembrolizumab (anti-PD1)
- Pidilizumab (anti-PD1)
- **Atezolizumab (anti-PD-L1)**
- **Avelumab (anti-PD-L1)**
- **AGS-003 (vacuna)**

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER RENAL



Primeros experimentos con quimioterapia citotóxica

El uso de altas dosis de IL-2 se aprueba en EEUU
Alta toxicidad relacionada con el tratamiento; pequeño número de respuestas duraderas

Sorafenib

Sunitinib

Everolimus

Cabozantinib

Nivolumab

1940 1960 1980 1995 2006 2008 2010 2012 2015

IFN-α y altas dosis de IL-2 son utilizados para el tratamiento del cáncer de células renales

Temsirolimus y Bevacizumab + IFN

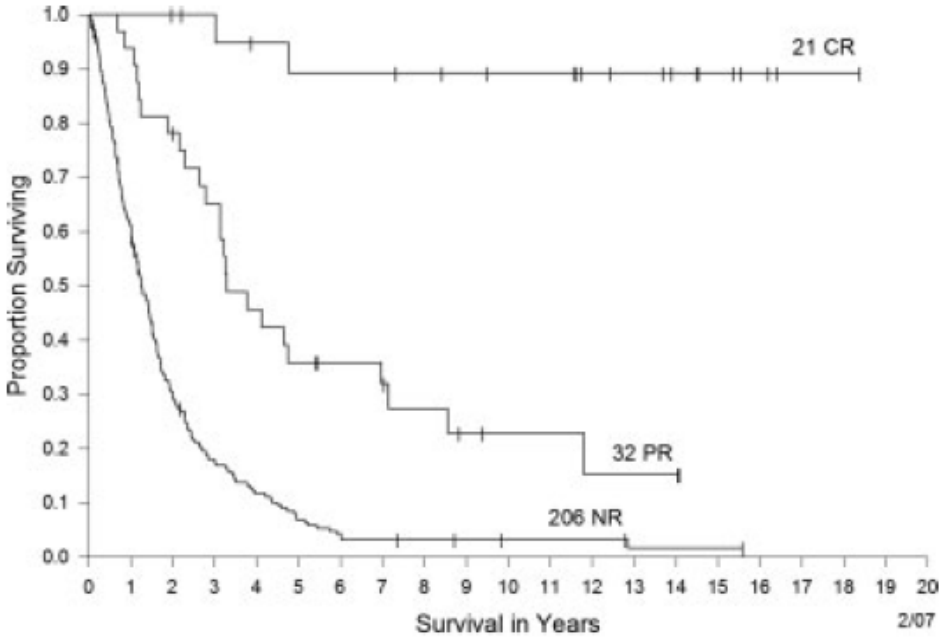
Pazopanib

Axitinib

CITOCINAS

INTERLEUCINA-2 A ALTAS DOSIS

- **RESPUESTAS DURADERAS EN UN PEQUEÑO NÚMERO DE PACIENTES** (~10%)
- **TOXICIDAD SEVERA** (mortalidad relacionada con el tratamiento: 3-4%)
- **IMPORTANTE SELECCIONAR PACIENTES** (criterios clínicos e histológicos)



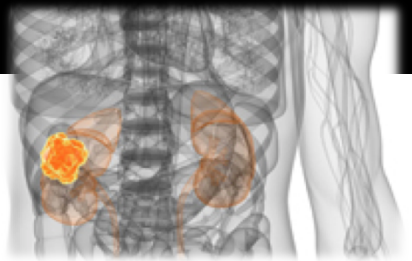
USO ACTUALMENTE RELEGADO POR LA INTRODUCCIÓN DE NUEVAS TERAPIAS

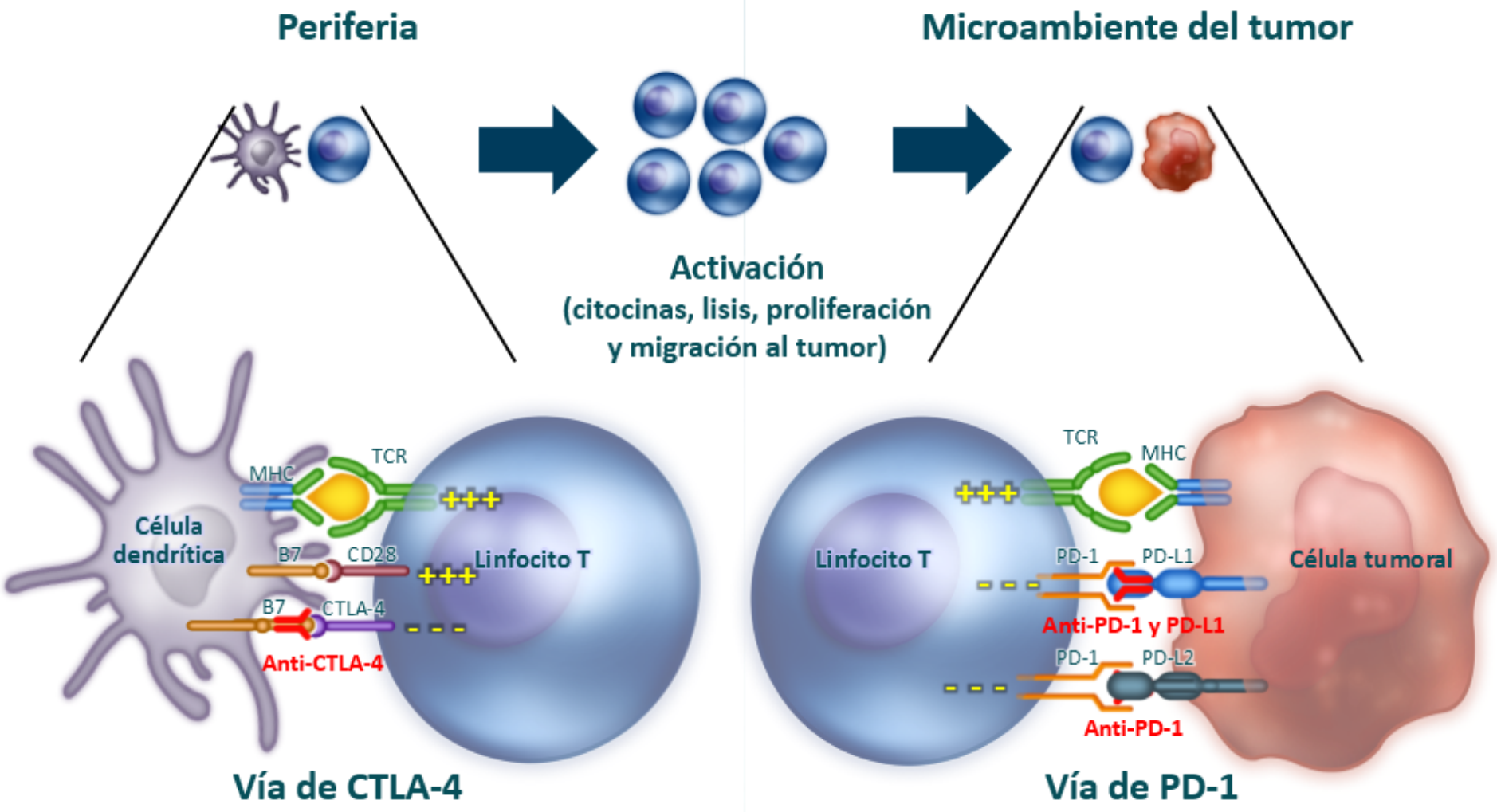
ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS M1, CON BUEN PS Y SIN COMORBILIDAD IMPORTANTE

Klapper JA et al. Cancer 2008; 113:293-301

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER RENAL

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"





INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"

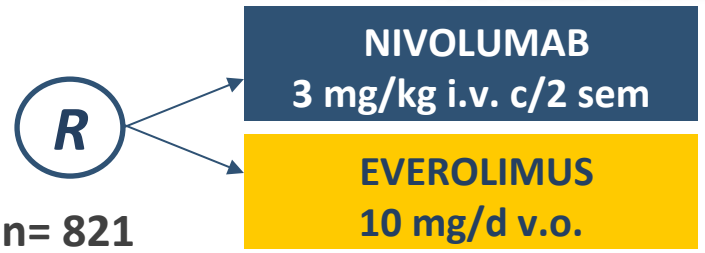
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

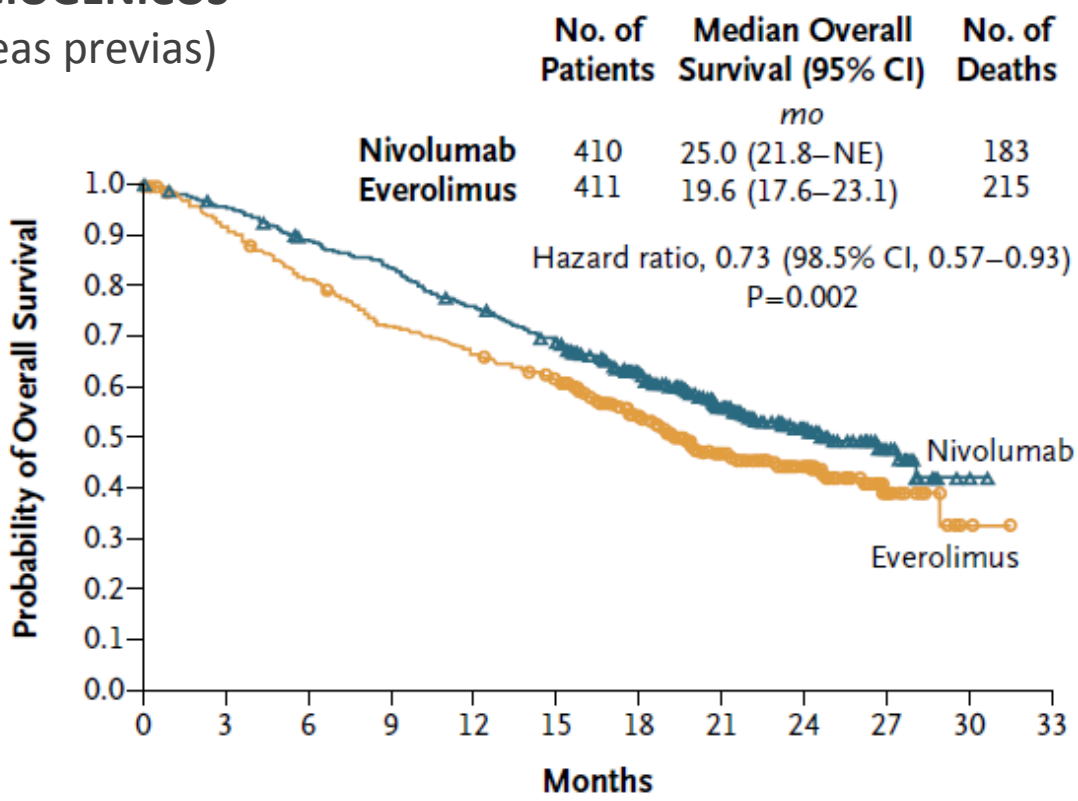
Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

PREVIAMENTE TRATADOS CON ANTIANGIOGÉNICOS

(1 - 2 líneas previas)

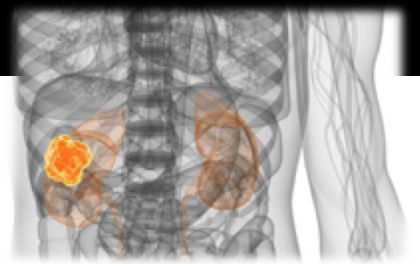


n= 821



Motzer RJ et al. N Engl J Med 2015; 373:1803-13

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"



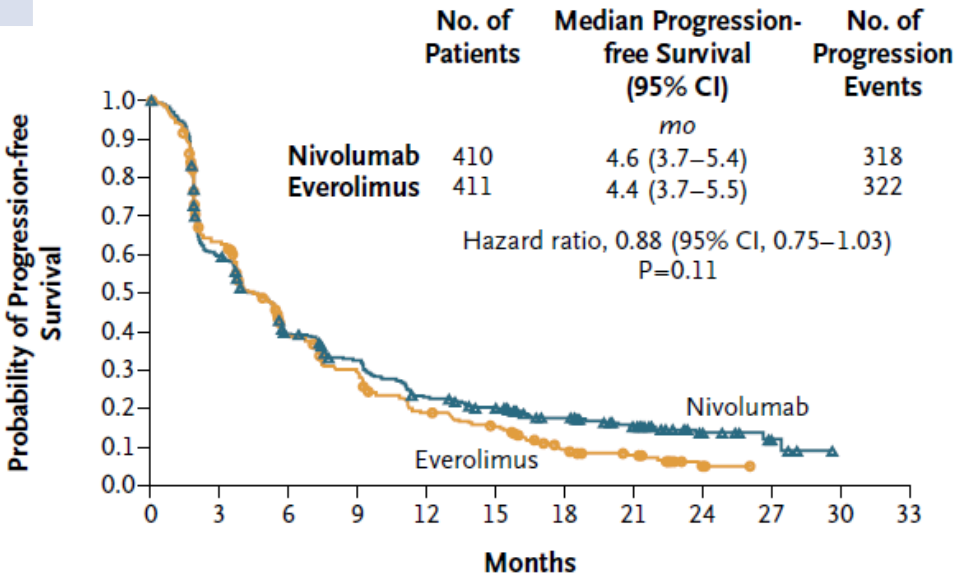
TASA DE RESPUESTAS

	Nivolumab	Everolimus
RO	25%	5%
RP	24%	5%
RC	1%	<1%
Tº a respuesta	3.5 meses	3.7 meses
Duración	12 meses	12 meses

Beneficio con NIVO en pts con respuesta mantenida más de 6 meses

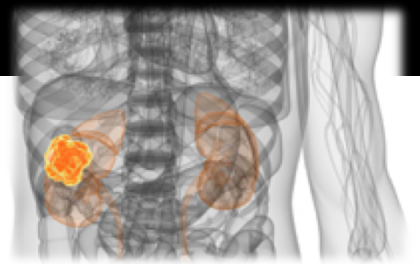
NIVOLUMAB MUESTRA MENOR TOXICIDAD QUE EVEROLIMUS Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

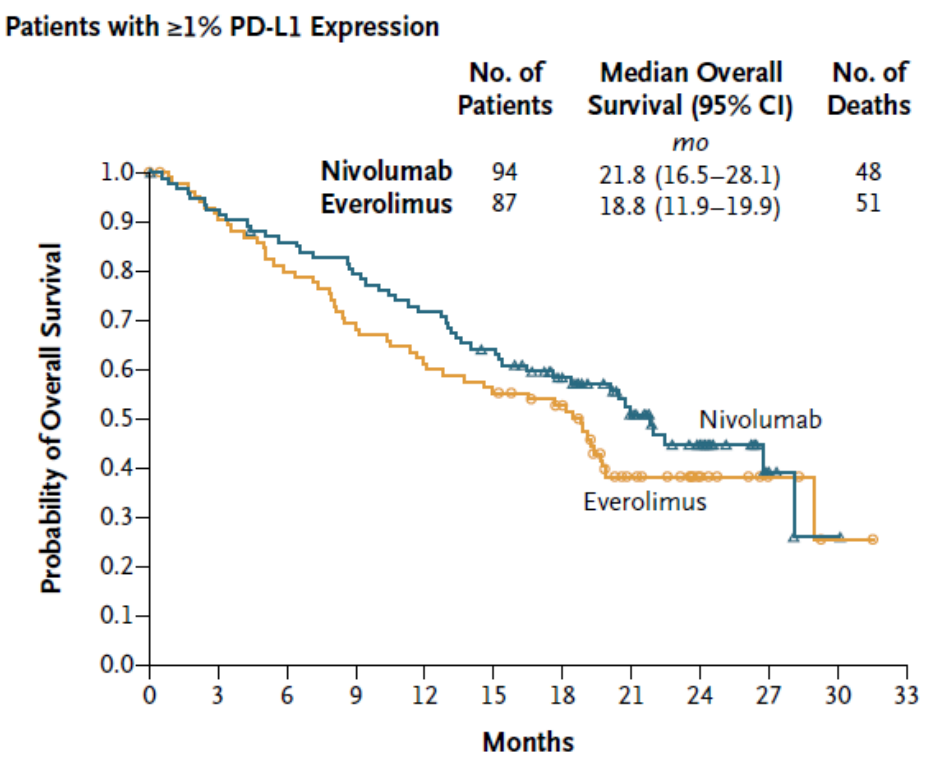


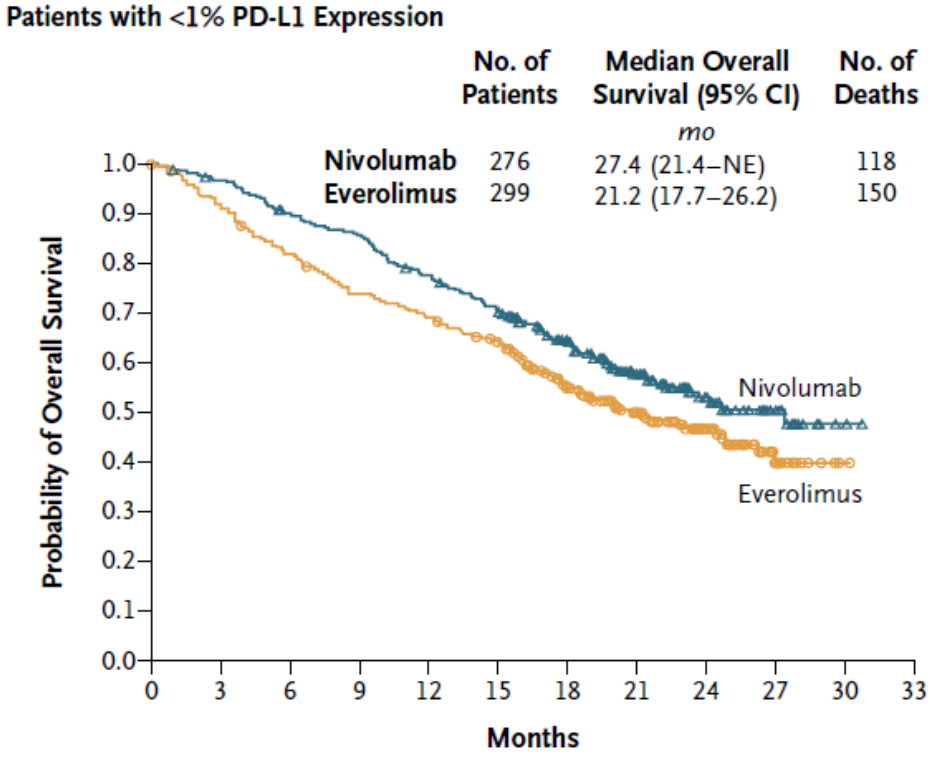
Motzer RJ et al. N Engl J Med 2015; 373:1803-13

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"



BENEFICIO CON NIVOLUMAB INDEPENDIENTE DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1





LA EXPRESIÓN DE PD-L1 ASOCIA PEOR PRONÓSTICO

Motzer RJ et al. N Engl J Med 2015; 373:1803-13

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER RENAL

FASE 3 EN MARCHA

ESTUDIO	TRATAMIENTOS	LÍNEA	N	ESTADO
ANTI-PD-1 /ANTI-CTLA-4				
CHECKMATE 214[1]	NIVOLUMAB + IPILIMUMAB *vs* SUNITINIB	1ª L	1070	Reclutamiento cerrado
ANTI-PD-L1				
IMMOTION 151[2]	ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB *vs* SUNITINIB	1ª L	830	Abierto
JAVELIN RENAL 101[3]	AVELUMAB + AXITINIB *vs* SUNITINIB	1ª L	583	Abierto
VACUNAS				
ADAPT[4]	AGS-003 + SUNITINIB *vs* SUNITINIB	1ª L	450	Reclutamiento cerrado

www.clinicaltrials.org: 1.- NCT02231749; 2.- NCT02420821; 3.- NCT02684006; 4.- NCT1582672

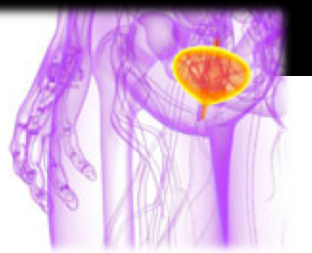
Vejiga

- Ipilimumab (anti-CTLA-4)
- **Tremelimumab (anti-CTLA-4)**
- **Nivolumab (anti-PD-1)**
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- **Atezolizumab (anti-PD-L1)**
- **Durvalumab (anti-PD-L1)**
- **Avelumab (anti-PD-L1)**

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE VEJIGA

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"

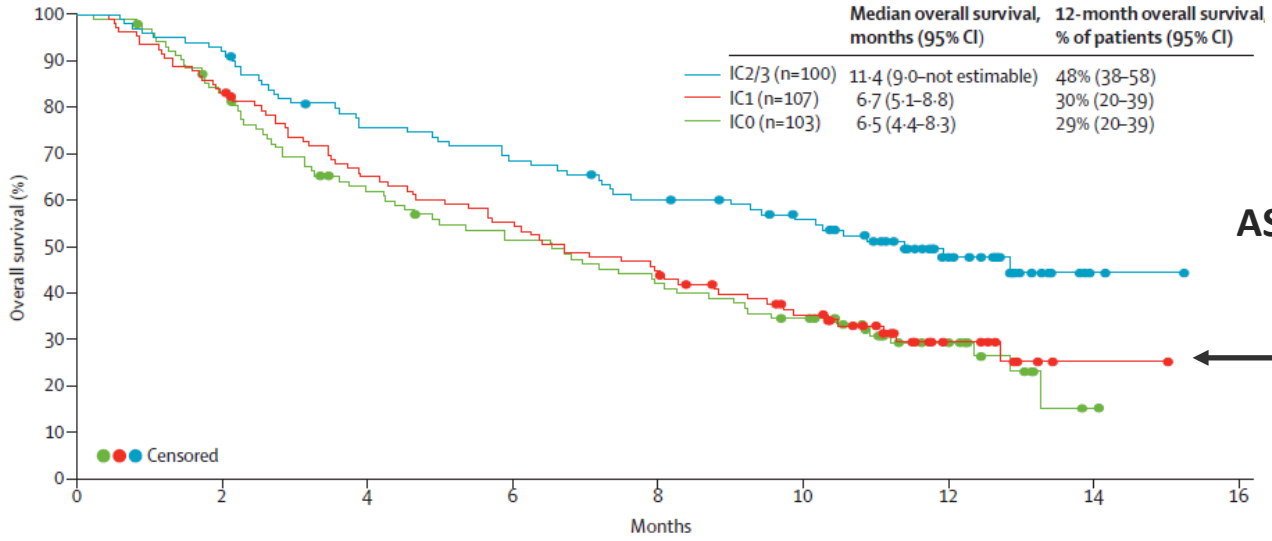
ATEZOLIZUMAB



Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial

RESPUESTAS DURADERAS
(84% persistentes tras casi 1 año)

	Patients, n	Objective response rate, n (% [95% CI])	Complete response	Partial response	Stable disease	Progressive disease
RECIST version 1.1 criteria by independent review						
IC2/3	100	26 (26% [18–36])	11 (11%)	15 (15%)	16 (16%)	44 (44%)
IC1/2/3	207	37 (18% [13–24])	13 (6%)	24 (12%)	34 (16%)	107 (52%)
All patients	310	45 (15% [11–19])	15 (5%)	30 (10%)	59 (19%)	159 (51%)
IC1*	107	11 (10% [5–18])	2 (2%)	9 (8%)	18 (17%)	63 (59%)
IC0*	103	8 (8% [3–15])	2 (2%)	6 (6%)	25 (24%)	52 (50%)



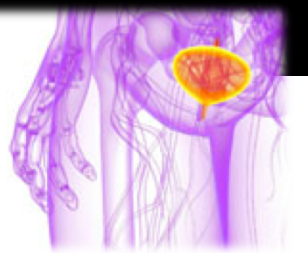
ASOCIACIÓN ENTRE EXPRESIÓN DE PD-L1 EN CÉLULAS INMUNES Y RESPUESTA/SG

Rosenberg JE et al. Lancet 2016 (epub ahead of print)

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE VEJIGA

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"

ATEZOLIZUMAB



TOXICIDAD

	Any grade	Grade 3–4
Any adverse event	215 (69%)	50 (16%)
Fatigue	93 (30%)	5 (2%)
Nausea	42 (14%)	0
Decreased appetite	36 (12%)	2 (1%)
Pruritis	31 (10%)	1 (<1%)
Pyrexia	28 (9%)	1 (<1%)
Diarrhoea	24 (8%)	1 (<1%)
Rash	23 (7%)	1 (<1%)
Arthralgia	21 (7%)	2 (1%)
Vomiting	18 (6%)	1 (<1%)
Dyspnoea	10 (3%)	2 (1%)
Anaemia	9 (3%)	3 (1%)
Aspartate aminotransferase increased	10 (3%)	2 (1%)
Pneumonitis	7 (2%)	2 (1%)
Hypotension	5 (2%)	2 (1%)
Hypertension	3 (1%)	3 (1%)
Colitis	3 (1%)	2 (1%)

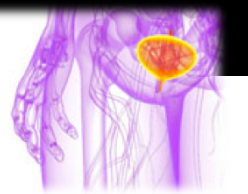
GENERALMENTE LEVE-MODERADA

TOXICIDAD GRAVE DE TIPO INMUNE: 5%

DESIGNACIÓN POR FDA DE AVANCE TERAPÉUTICO DECISIVO EN CÁNCER DE VEJIGA AVANZADO, PD-L1+

Rosenberg JE et al. Lancet 2016 (epub ahead of print)

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE VEJIGA



FASE 3 EN MARCHA

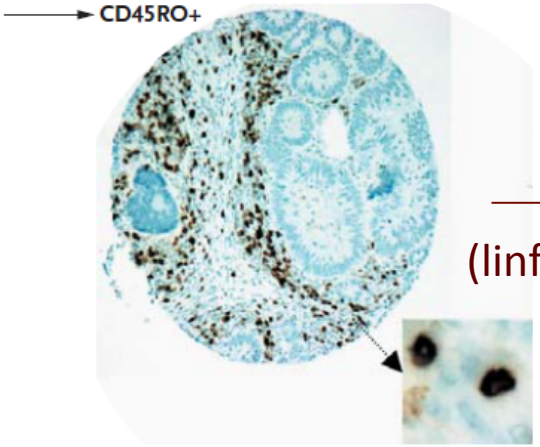
ESTUDIO	TRATAMIENTOS	LÍNEA	N	ESTADO
ANTI-PD-1				
KEYNOTE 045[1]	**PEMBROLIZUMAB** *vs* **QT** (PCTX, DTX o VINF)	≥2ª L	470	Reclutamiento cerrado
CHECKMATE 274[2]	**NIVOLUMAB** *vs* **PLACEBO**	Adyuvancia	640	Abierto
ANTI-PD-L1				
IMVIGOR 211[3]	**ATEZOLIZUMAB** *vs* **QT**	≥2ª L	931	Reclutamiento cerrado
IMVIGOR 010[4]	**ATEZOLIZUMAB** *vs* **OBSERVACIÓN**	Adyuvancia	440 (PD-L1+)	Abierto
DANUBE[5]	**DURVALUMAB + TREMELIMUMAB** *vs* **DURVALUMAB** *vs* **QT** (CDDP/CBP+GEM)	1ª L	525	Abierto
JAVELIN BLADDER 100[6]	**AVELUMAB** *vs* **TRATAMIENTO DE SOPORTE**	Mantenimiento (tras 1ª L)	668	Abierto

www.clinicaltrials.org:1.-NCT02256436;2.-NCT02632409;3.-NCT02302807;4.-NCT02450331;5.-NCT02516241;6.-NCT02603432

Colorrectal

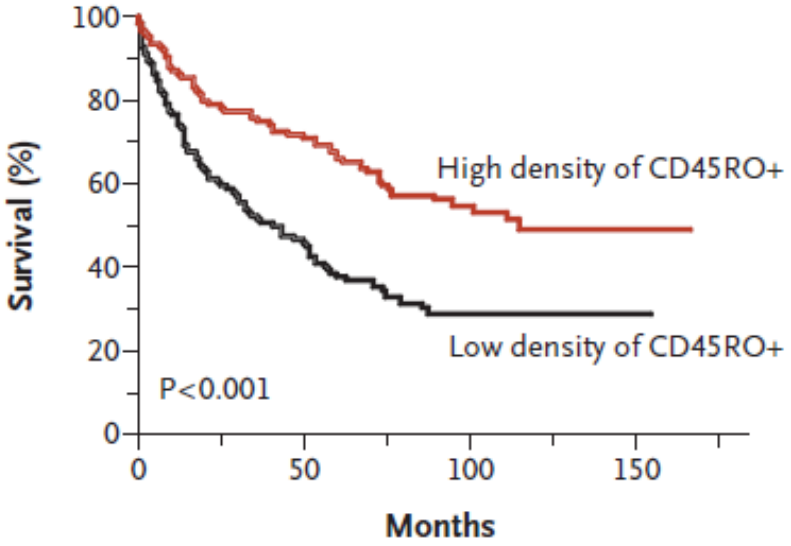
- **Pembrolizumab (anti-PD1)**
- Durvalumab (anti-PD-L1)
- Atezolizumab (anti-PD-L1)
- **Imprime PGG® (+inmunidad innata)**
- **MGN1703 (agonista TLR9)**

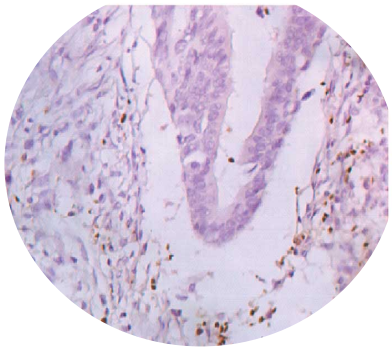
VALOR PRONÓSTICO DE LA INFILTRACIÓN LINFOCITARIA TUMORAL



BUEN PRONÓSTICO

(linfocitos T de memoria)





BUEN PRONÓSTICO

(linfocitos T reguladores)

Multivariate Analysis Showing the Significant Prognostic Indicators in Stage II and Stage III CRC (n = 445)

Feature	HR	95% CI	*P*
AJCC stage, III *v* II	3.29	2.25 to 4.81	< .001
Vascular invasion, yes *v* no	1.98	1.39 to 2.83	< .001
$FOXP3^{+}_{N}$, high *v* low	1.51	1.07 to 2.13	.019
$FOXP3^{+}_{T}$, high *v* low	0.54	0.38 to 0.77	.001

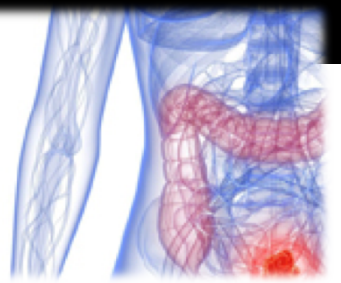
NOTE. Cox proportional hazards regression model.
Abbreviations: CRC, colorectal cancer; HR, hazard ratio; AJCC, American Joint Committee on Cancer; N, normal tissue; T, tumor tissue.

1.- Pagès F et al. N Engl J Med 2005;353:2654-66; 2.- Salama P et al. J Clin Oncol 2009;27-186-92

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER COLORRECTAL

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"

PEMBROLIZUMAB



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency

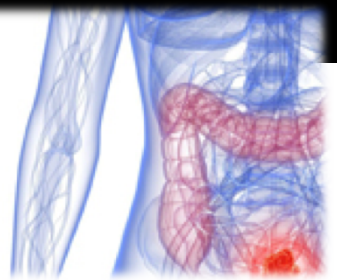
Type of Response	Mismatch Repair–Deficient Colorectal Cancer (N=10)	Mismatch Repair–Proficient Colorectal Cancer (N=18)	Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancer (N=7)
Complete response — no. (%)	0	0	1 (14)*
Partial response — no. (%)	4 (40)	0	4 (57)†
Stable disease at week 12 — no. (%)	5 (50)	2 (11)	0
Progressive disease — no. (%)	1 (10)	11 (61)	2 (29)
Could not be evaluated — no. (%)‡	0	5 (28)	0
Objective response rate (95% CI) — %	40 (12–74)	0 (0–19)	71 (29–96)
Disease control rate (95% CI) — %§	90 (55–100)	11 (1–35)	71 (29–96)
Median duration of response — wk	Not reached	NA¶	Not reached
Median time to response (range) — wk	28 (13–35)	NA¶	12 (10–13)

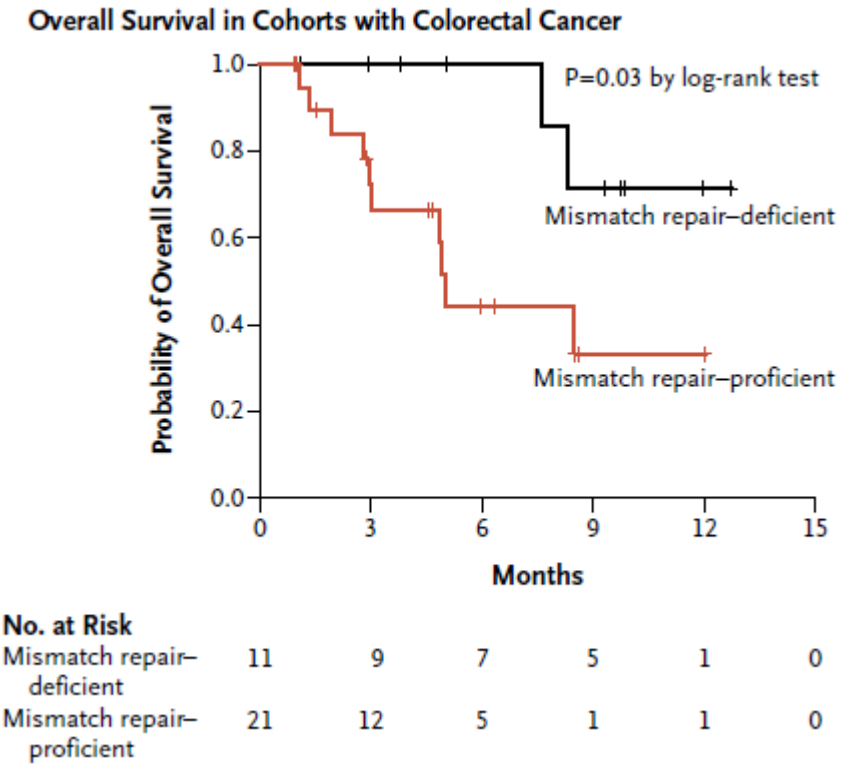
Le DT al. N Engl J Med 2015;25:2509-20

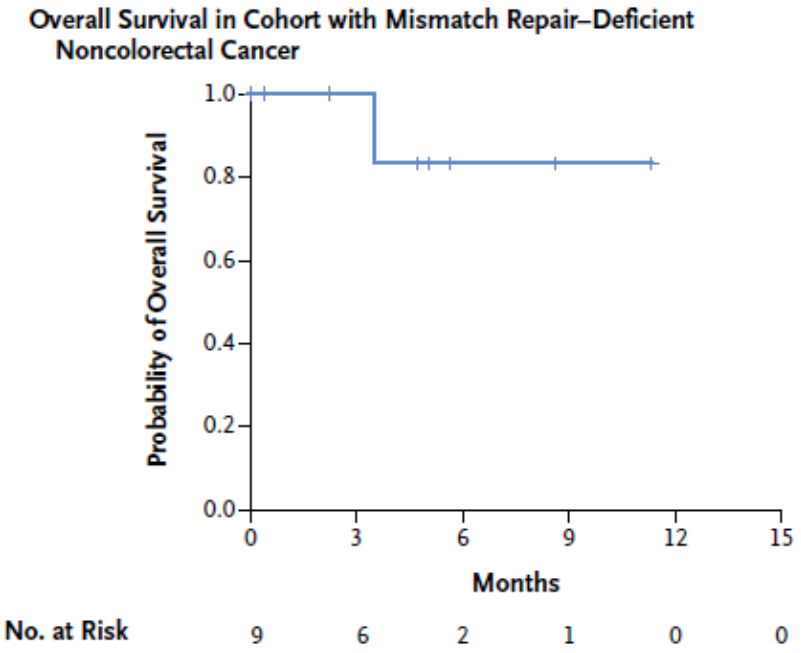
INMUNOTERAPIA EN CÁNCER COLORRECTAL

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"

PEMBROLIZUMAB







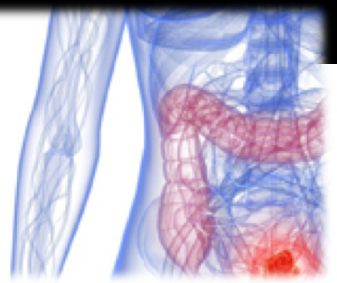
SIN ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE CD8 Y PD-L1 Y LA SUPERVIVENCIA

Le DT al. N Engl J Med 2015;25:2509-20

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER COLORRECTAL

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"

PEMBROLIZUMAB



TOXICIDAD

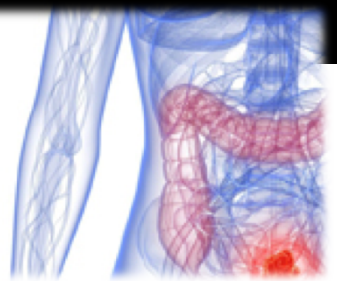
Event	All Grades	Grade 3 or 4
	no. of patients (%)	
Any	40 (98)	17 (41)
Blood or lymphatic		
Anemia	8 (20)	7 (17)
Lymphopenia	8 (20)	8 (20)
Sinus tachycardia	4 (10)	0
Dermatologic		
Dry skin		
Rash or pruritus		
Thyroiditis, hypothyroi		
Gastrointestinal		
Abdominal pain	10 (24)	0
Anorexia		
Constipation		
Diarrhea		
Dry mouth	5 (12)	0
Nausea	5 (12)	0
Bowel obstruction	3 (7)	3 (7)
Hepatobiliary		
Elevated alanine aminotransferase	3 (7)	2 (5)
Pancreatitis†	6 (15)	0
Metabolism and nutrition		
Hypoalbuminemia	4 (10)	4 (10)
Hyponatremia	3 (7)	3 (7)

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO BASADA ÚNICAMENTE EN EL ESTATUS GENÉTICO, INDEPENDIENTEMENTE DEL TIPO DE TUMOR

DESIGNACIÓN POR FDA DE AVANCE TERAPÉUTICO DECISIVO EN CÁNCER COLORRECTAL M1 CON H-MSI

Le DT al. N Engl J Med 2015;25:2509-20

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER COLORRECTAL



FASE 3 EN MARCHA

ESTUDIO	TRATAMIENTOS	LÍNEA	N	ESTADO
ANTI-PD-1				
KEYNOTE 177[1]	PEMBROLIZUMAB *vs* QT +/- AcMo	1ª L	270 (dMMR o MSI-h)	Abierto
MODULADOR INMUNIDAD INNATA				
PRIMUS[2]	IMPRIME PGG® + CETUXIMAB *vs* CETUXIMAB	≥2ª L (RAS nativo)	795	Reclutamiento cerrado
IMPALA[2]	MGN1703 *vs* DECISIÓN INVESTIGADOR	Mantenimiento (tras 1ª L)	540	Abierto

www.clinicaltrials.org: 1.- NCT02563002; 2.- NCT01309126; 3.- NCT02077868

Cabeza y cuello

- Ipilimumab (anti-CTLA-4)
- Tremelimumab (anti-CTLA-4)
- Pembrolizumab (anti-PD1)
- Nivolumab (anti-PD-1)
- Durvalumab (anti-PD-L1)
- Multikine® (citocinas)
- IRX2 (citocinas)

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS" — NIVOLUMAB

CHECKMATE 141 – FASE 3

CCYC recurrente/M1
(cavidad oral, faringe, laringe)
Irresecable, EP tras CDDP

2:1

n=360

- **NIVOLUMAB 3 mg/kg c/2 sem**
- **ELECCIÓN DEL INVESTIGADOR**
  (MTX, DTX o CETUXIMAB)

Objetivo 1º: SG

Gillison ML al. AACR'16:#CT099

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS" — NIVOLUMAB

CHECKMATE 141 – FASE 3

CCYC recurrente/M1
(cavidad oral, faringe, laringe)
Irresecable, EP tras CDDP

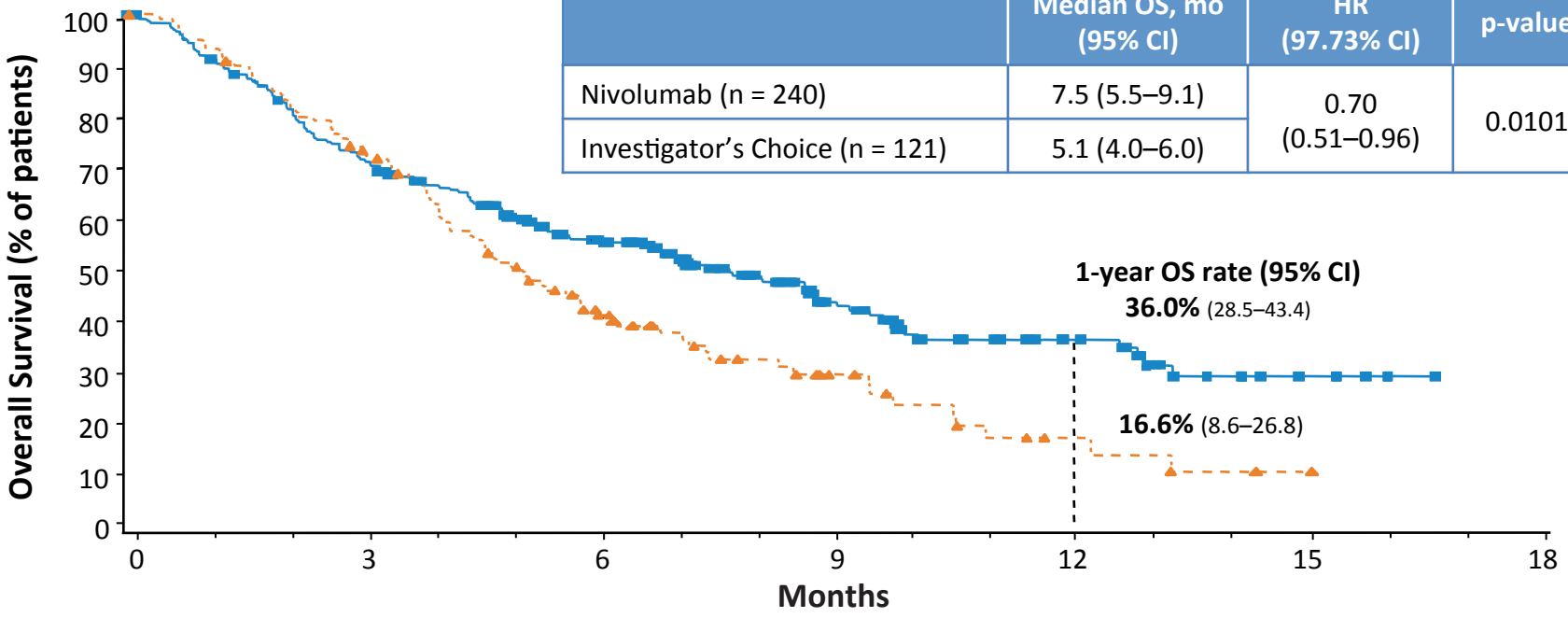
2:1

n=360

- **NIVOLUMAB 3 mg/kg c/2 sem**
- **ELECCIÓN DEL INVESTIGADOR** (MTX, DTX o CETUXIMAB)

Objetivo 1º: SG

	Median OS, mo (95% CI)	HR (97.73% CI)	p-value
Nivolumab (n = 240)	7.5 (5.5–9.1)	0.70 (0.51–0.96)	0.0101
Investigator's Choice (n = 121)	5.1 (4.0–6.0)		



Gillison ML al. AACR'16:#CT099

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

INHIBICIÓN DE "IMMUNE CHECKPOINTS"

NIVOLUMAB

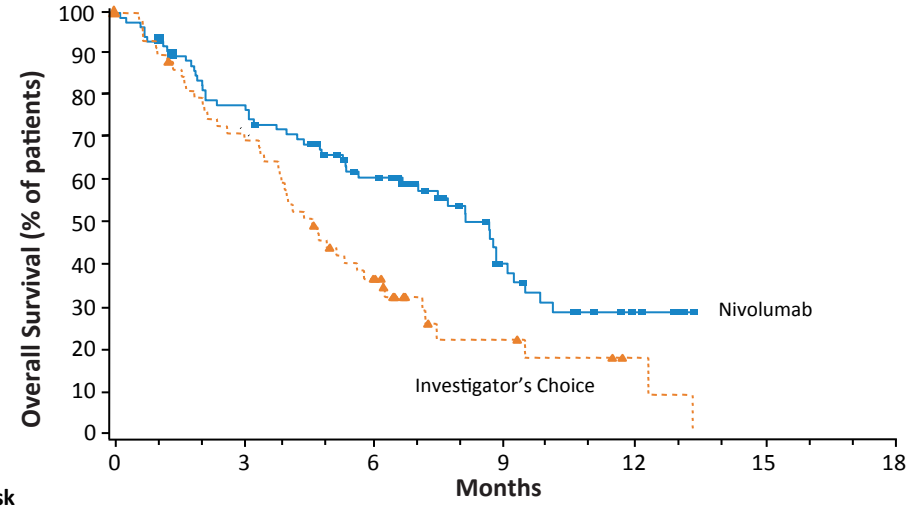
CHECKMATE 141 – FASE 3

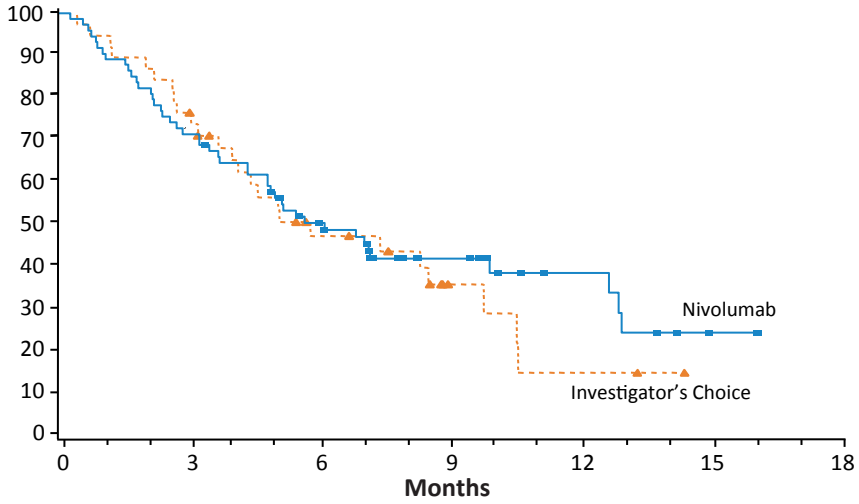
PD-L1 Expression ≥ 1%

	Median OS, mo (95% CI)	HR (95% CI)
Nivolumab (n = 88)	8.7 (5.7–9.1)	0.55 (0.36–0.83)
Investigator's Choice (n = 61)	4.6 (3.8–5.8)	

PD-L1 Expression < 1%

	Median OS, mo (95% CI)	HR (95% CI)
Nivolumab (n = 73)	5.7 (4.4–12.7)	0.89 (0.54–1.45)
Investigator's Choice (n = 38)	5.8 (4.0–9.8)	





No. at Risk							
Nivolumab	88	67	44	18	6	0	
Investigator's Choice	61	42	20	6	2	0	
Nivolumab	73	52	33	17	8	3	0
Investigator's Choice	38	29	14	6	2	0	0

Gillison ML al. AACR'16:#CT099

INHIBICIÓN DE "CHECKPOINT" INMUNES | NIVOLUMAB

CHECKMATE 141 – FASE 3

TOXICIDAD INMUNO-RELACIONADA

Event	Nivolumab (n = 236)		Investigator's Choice (n = 111)	
	Any grade n (%)	Grade 3–4 n (%)	Any grade n (%)	Grade 3–4 n (%)
Skin	37 (15.7)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
Endocrine	18 (7.6)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
Gastrointestinal	16 (6.8)	0	16 (14.4)	2 (1.8)
Hepatic	5 (2.1)	2 (0.8)	4 (3.6)	1 (0.9)
Pulmonary	5 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.9)	0
Hypersensitvity/Infusion reaction	3 (1.3)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Renal	1 (0.4)	0	2 (1.8)	1 (0.9)

Gillison ML al. AACR'16:#CT099

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

FASE 3 EN MARCHA

ESTUDIO	TRATAMIENTOS	LÍNEA	N	ESTADO
ANTI-PD-1				
CHECKMATE 651[1]	NIVOLUMAB + IPILIMUMAB *vs* CDDP/CBP + 5FU + CETUXIMAB	1ª L	490	Reclutamiento cerrado
KEYNOTE 040[2]	PEMBROLIZUMAB *vs* MTX, DTX o CETUXIMAB	≥ 2ª L	466	Abierto
KEYNOTE 048[3]	PEMBROLIZUMAB *vs* PEMBROLIZUMAB + CDDP/CBP + 5FU *vs* CDDP/CBP + 5FU + CETUXIMAB	1ª L	780	Abierto
ANTI-PD-L1				
EAGLE[4]	DURVALUMAB + TREMELIMUMAB *vs* DURVALUMAB *vs* TRATAMIENTO ESTÁNDAR	2ª L	720	Abierto
KESTREL[5]	DURVALUMAB + TREMELIMUMAB *vs* DURVALUMAB *vs* CDDP/CBP + 5FU + CETUXIMAB	1ª L	628	Abierto

www.clinicaltrials.org: 1.-NCT02741570;2.-NCT02252042;3.-NCT02358031;4.-NCT02369874;5.-NCT02551159

CONCLUSIONES

La inmunoterapia, principalmente a través de la inhibición de puntos de control inmunitario, abre nuevas posibilidades terapéuticas en diferentes tumores:

NIVOLUMAB ha demostrado un aumento de SG en CRCC previamente tratado con antiangiogénicos y ya se ha incorporado en el arsenal terapéutico

NIVOLUMAB ha demostrado una aumento SG en pacientes con CCYC recurrente o M1 previamente tratado con CDDP

Necesaria la identificación de biomarcadores que permitan seleccionar pacientes de forma objetiva: ¿carga mutacional? ¿firmas de expresión génica? ¿análisis del microambiente inmune?

Pendientes de resultados de estudios en marcha para definir el papel, posibles combinaciones y secuencia óptima de los nuevos fármacos

¡GRACIAS!