

INFORME 1: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (I)

SEPTIEMBRE 2020

1083MO - Final results from ILLUMINATE-204, a phase I/II trial of intratumoral tilsotolimod in combination with ipilimumab in PD-1 inhibitor refractory advanced melanoma.

C. Haymaker

Tilsotolimod (IMO-2125), un agonista del receptor 9 tipo Toll-like tipo 9. Actúa activando las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas; y sobrerregula la activación de IFN de tipo I, y de las células dendríticas tras su inyección intratumoral.

ILLUMINATE-204 fue un estudio de fase 1/2 de tilsotolimod con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado en progresión durante, o después de la terapia con anti-PD-1. Se permitía la inclusión de pacientes con dos o menos líneas de tratamiento (3 si era BRAFmutado), así como el uso de Ipilimumab (22 pacientes recibieron Ipilimumab). Un 43% de los pacientes eran catalogados como M1c, y un 48% BRAFmutados.

Se administró Tilsotolimod en un solo tumor, durante las semanas 1,2,3,5,8 y 11, con ipilimumab a las dosis habituales.

El objetivo principal era evaluar la actividad clínica a la dosis recomendada de la Fase II (RP2D).

Se trataron un total de 62 (F1, 18p, Fase 2, 44p) pacientes con la combinación de Tilsotolimod e Ipilimumab. 52 recibieron la RP2D (dosis recomendada para la Fase II) de 8 mg, siendo 49 evaluables para eficacia.

La mediana de Supervivencia Global fue de 21 meses, siendo la tasa de respuestas (RECIST v1.1) del 22,4% (2 respuestas completas), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,1 meses. La mediana de duración de respuesta fue de 11,4 meses (7/11 respuestas duraron más de 6 meses), siendo la tasa de control de enfermedad de 71,4%.

El análisis de las biopsias mostró expresión de IFN alfa, células dendríticas, así como expansión de clones de células CD8, tanto en los tumores inyectados, como no inyectados.

La toxicidad grado 3 \geq fue del 48% (30/62) de los pacientes, con predominio de elevación de AST,ALT y colitis, sin presentar interrupciones o muertes derivadas del tratamiento.

Concluyen los autores que la combinación demostró eficacia y buena tolerancia en melanoma avanzado refractario a anti-PD-1, estando en curso el estudio Fase III (Illuminate-301) de la misma combinación frente a Ipilimumab en Monoterapia. Se ha de resaltar las elevadas tasas de respuestas (22%), comparado con estudios similares de Ipilimumab en monoterapia (13% respuestas). Confirma el estudio el racional de una robusta respuesta inmunitaria, mostrando una inducción en las primeras 24 horas INF, así como activación y proliferación de linfocitos CD8, tanto en tumor como en sangre periférica, en lesiones inyectadas y no inyectadas.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 1: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (I)

SEPTIEMBRE 2020

1082MO - 5-year characterization of complete responses in patients with advanced melanoma who received nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) or NIVO alone.

Caroline Robert

El estudio aborda los resultados a 5 años de los pacientes que alcanzan una Respuesta completa con Nivo+Ipi o Nivolumab en monoterapia, así como los factores asociados a la respuesta completa alcanzada, agrupando los pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) a los 12 meses de tratamiento.

En este análisis se combinan los datos a los 5 años de los estudios Fase III (Checkmate 066 y 067) y de un estudio Fase II (Checkmate 069). Los pacientes analizados recibieron el régimen aprobado de NIVO + IPI seguido de monoterapia NIVO o monoterapia NIVO. Se investigaron las características y los resultados de los pacientes con RC (por RECIST), incluidos los análisis de supervivencia de 12 meses, para determinar la probabilidad de estar vivo a los 5 años entre los pacientes en RC a los 12 meses, para mitigar posibles sesgos de tiempo de selección.

El seguimiento mínimo fue de 60 meses desde la aleatorización del último paciente en cada estudio. La mediana agrupada de meses de seguimiento fue 63 meses para NIVO + IPI (n = 409) y 64 meses para NIVO (n = 526).

Se demostraron RC en 96 (23%) pacientes con NIVO + IPI y 102 (19%) pacientes para NIVO; de los pacientes con RC vivos a los 5 años, 75/79

(95%) y 85/91 (93%) no habían recibido terapia sistémica posterior.

La duración media de la RC y el tiempo medio hasta la terapia sistémica posterior no se alcanzaron en ninguno de los grupos.

La mediana de meses hasta alcanzar la RC fue de 9,1 meses para NIVO + IPI y 11,8 meses para NIVO solo.

En pacientes con RC a los 12 meses, la SG a 5 años para NIVO + IPI y NIVO, respectivamente, fue del 85% y 86%; siendo la SLP fue del 84% NIVO+IPI y del 82%, para Nivolumab.

En referencia a las características de los pacientes que alcanzaron la respuesta completa: Tanto los niveles de LDH, número de lesiones y tamaño de las metástasis eran significativas tanto con la combinación como con la monoterapia con Nivolumab. El estadio M0 era significativo sólo con la combinación de Nivo+Ipi y el nivel de PDL-1 >5% era significativo sólo con nivolumab.

Los autores concluyen que los pacientes tratados con NIVO + IPI o NIVO en RC a los 12 meses tienen una alta probabilidad de estar vivos a los 5 años incluso sin terapia sistémica posterior.

Mi conclusión es la confirmación de largos supervivientes, tanto con la combinación, como con la monoterapia, pero seguimos sin conocer quiénes son estos pacientes. Es prioritario conocer el análisis de biomarcadores prefijado en el estudio, estando pendiente de su publicación.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 1: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (I)

SEPTIEMBRE 2020

LBA48 - Clinical efficacy and immunity of combination therapy with nivolumab and IDO/PD-L1 peptide vaccine in patients with metastatic melanoma: A phase I/II trial

Inge-Marie Svane

IDO / PD-L1 (IO102 / IO103) es la primera vacuna inmunomoduladora de su clase que contiene secuencias de péptidos largos únicos derivados de IDO y PD-L1, diseñadas para activar células T específicas, actuando como regulador del sistema inmune. Este estudio de fase I / II no aleatorizado, evalúa la vacuna peptídica IDO / PD-L1 en combinación con nivolumab en pacientes con melanoma metastásico. Se presentan datos de seguridad, eficacia y respuesta inmune.

Treinta pacientes con melanoma en estadio IV sin tratamiento previo con Anti-PD-1 recibieron un máximo de 15 dosis de vacuna IDO / PD-L1 SC (6x cada 2 semanas seguidas de 9x cada 4 semanas). Se administró nivolumab (3 mg / kg) cada dos semanas (cada 2 semanas) hasta progresión o toxicidad intolerable. Los objetivos eran evaluar la seguridad, la respuesta inmune en sangre y biopsias, así como su eficacia.

De los 30 pacientes incluidos (BRAFM 38%, M1c 69%, PDL-1 >1% 59%, LDH elevado 38%) con una mediana de seguimiento de 15 meses, 29 fueron evaluados.

La Tasa de respuesta global fue del 79%, con una tasa de respuestas completas del 45%, parciales del 34%, significativamente más alta

que un grupo control comparativo que recibió tratamiento en monoterapia con anti-PD-1, con progresiones del 21% según RECIST v1.1 y con una tasa de respuesta general (TRO) del 79%; siendo estas respuestas duraderas. La tasa de respuesta fue del 94% y del 62% en los pacientes positivos y negativos para PD-L1, respectivamente.

La mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS) fue de 25,6 meses. La mediana de supervivencia global no se había alcanzado. La toxicidad fue mínima con reacciones locales inflamatorias en el lugar de la vacunación, siendo comparable a la de los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia.

Las células T específicas de la vacuna contra IDO y / o PD-L1 fueron detectables en PBMC de todos los pacientes tratados y en tumor de los pacientes biopsiados, siendo los resultados preliminares de respuesta inmunitaria.

Se puede concluir que la vacuna peptídica de IDO/PD-L1 y nivolumab aporta una alta actividad (RG 79%) comparada con los controles en monoterapia (30-40%), mostrando un efecto de respuesta inmunitaria tanto en sangre como en tejido tumoral. Habrá que ver si estos resultados se confirman con un estudio multicéntrico con mayor número de pacientes, y en espera de resultados de supervivencia global.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 1: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (I)

SEPTIEMBRE 2020

1081MO - Efficacy of ipilimumab plus nivolumab or ipilimumab plus fotemustine vs fotemustine in patients with melanoma metastatic to the brain: Primary analysis of the phase III NIBIT-M2 trial

Anna M. Di Giacomo

Las metástasis cerebrales (BM) representan una necesidad médica muy insatisfecha en la que se está investigando activamente el potencial terapéutico de los puntos de control inmunológico (ICI). La temozolomida y la fotemustina (FTM) han sido el pilar terapéutico de los pacientes con melanoma metastásico con BM durante más de dos décadas.

El ensayo Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT) -M1 mostró actividad de ipilimumab (Ipi) combinado con FTM, en un subconjunto de 20 pacientes con BM activas (Di Giacomo, Lancet Oncol, 2012), con un período de 3 años de seguimiento, la tasa de supervivencia fue del 28% (Di Giacomo, Annals Oncol, 2015).

Dos estudios posteriores de fase II, informaron la eficacia de Ipi combinado con nivolumab (Nivo) en pacientes con melanoma y BM asintomáticas (Twabi, NEJM 2018; Long, Lancet Oncol 2018).

Se presentan los resultados del estudio NIBIT-M2, siendo el primer ensayo de fase III que explora la eficacia de Ipilimumab más Nivolumab en pacientes con con BM.

El NIBIT-M2 es un estudio de fase III, multicéntrico, abierto en pacientes con

Melanoma con BM, no tratadas, activas, en pacientes asintomáticos, y con un tamaño máximo de las lesiones de 2 cm. Los pacientes se aleatorizaron en 3 brazos: Fotemustina (A), la combinación de Ipilimumab y Fotemustina (B), o la combinación de Ipilimumab y Nivolumab (C). El objetivo principal fue la supervivencia global (SG); entre las secundarias estaban la tasa de respuesta objetiva intracraneal (i) (iORR), la tasa de control de la enfermedad (iDCR) y la supervivencia libre de progresión (PFS).

De enero de 2013 a septiembre de 2018 se incluyeron 96 pacientes, 80 asignados al azar y 76 fueron tratados: 23 en brazo A, 26 en B, y 27 en C.

Con una mediana de seguimiento de 45 meses (meses), la mediana de SG fue de 8.5 meses (IC, 95%: 4.8-12.2) para brazo A, 8.2 meses (IC, 95%: 2.0-14.3) para el B y 29.2 meses (IC, 95%: aún no evaluable) para el C.

El iORR fue 0%, 19,2% y 44,4% en brazos A, B y C, respectivamente.

El iDCR fue del 26,1%, 34,6% y 55,6% en brazos A, B y C, respectivamente.

La mediana de SLP fue de 3,0 meses (IC, 95%: 2,3-3,6), 3,3 meses (IC, 95%: 1,2-5,4) y 8,4 meses (IC, 95%: 4,2-12,7), en brazos A, B y C, respectivamente.

La Supervivencia global a los 4 años fue del 8, 15 y 41%, en brazos A, B y C, respectivamente. Siendo la Supervivencia libre de progresión a los 4 años de 0, 0 y 36%, en los brazos A, B y C,

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 1: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (I)

SEPTIEMBRE 2020

respectivamente, todo ello con significación estadística

Los autores concluyen que, Ipi más Nivo mejora significativamente ($p = 0,009$) la supervivencia a largo plazo de los pacientes con Melanoma y BM, en comparación con FTM, reafirmando que Ipi más Nivo debe representar el tratamiento de elección en pacientes con MM de primera línea con BM.

1080MO - The value of local therapy in treatment of solitary melanoma progression upon immune checkpoint inhibition

Judith M. Versluis

Los pacientes con melanoma en estadio avanzado pueden obtener el control de la enfermedad a largo plazo mediante el tratamiento con inmunoterapia. La progresión de la enfermedad en una sola lesión tumoral (progresión solitaria), después de la respuesta inicial a inmunoterapia (IO), a menudo se trata con terapia local.

Este estudio tiene como objetivo evaluar los beneficios de la terapia local para las progresiones solitarias (PS) durante, o después del cese del tratamiento con inmunoterapia (Anti-PD-1, Anti-CTL-4 o su combinación).

En 17 centros de 9 países, se incluyeron retrospectivamente pacientes con melanoma en estadio IV, con enfermedad al menos estable (SD) como mejor respuesta global

(BOR), tratados con inmunoterapia, y progresión solitaria, como primer evento de su progresión.

Se incluyeron 294 pacientes con progresión solitaria: anti-PD-1 (67%), anti-CTLA-4 (13%), anti-PD-1 + anti-CTLA-4 (15%) y otras combinaciones (5%). La mejor respuesta antes de la PS fue: enfermedad estable (15%), respuesta parcial (55%) y respuesta completa (30%).

La terapia local fue principalmente cirugía (56%), radioterapia (35%) o ambas (5%).

La mediana de seguimiento desde el inicio de la inmunoterapia fue de 43 meses, siendo la mediana del tiempo hasta la aparición de la progresión solitaria fue de 13 meses, y la mediana del tiempo hasta la segunda progresión después del tratamiento de la progresión solitaria fue de 33 m.

No se alcanzó la mediana de supervivencia global, siendo la mediana estimada de supervivencia global a los 3 años del 79%.

La progresión solitaria apareció en 143 pacientes en curso de tratamiento con inmunoterapia (mediana 11 meses), y en 151 pacientes tras parar el tratamiento inmunoterápico (mediana 17 meses desde el inicio de IO, 9 meses desde la parada de IO).

La progresión solitaria se trató con terapia local + sistémica (42% casos), terapia local (36%), o terapia sistémica solamente (18%).

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce



INFORME 1: MINI SESIONES ORALES MELANOMA (I)

SEPTIEMBRE 2020

La segunda progresión fue principalmente progresión multitópica (64% y 65% para Segunda Progresión con y sin IO).

En pacientes con progresión solitaria y en curso de IO, la mediana de Tiempo de aparición de la segunda progresión fue de 29 meses. La terapia local + continuación de tratamiento con IO (N = 94) resultó en un Tiempo a la segunda progresión a los 3 años similar a la terapia local (N = 15), o a la continuación de IO sólo (N = 14, P = 0,971). La supervivencia global a los 3 años fue superior para la terapia local + continuación de tratamiento con IO (P = 0,020).

En los pacientes con progresión solitaria y tras cesar el tratamiento con IO, la mediana del tiempo a la segunda progresión fue de 35 meses. El reinicio de la IO + terapia local (N = 22, 85%) mostró un tiempo a la segunda progresión superior, en comparación con la terapia local (N = 90, 41%), o reinicio de IO sola (N = 18, 56%, P = 0.002), pero sin alcanzar diferencias significativas en la supervivencia global.

Los autores concluyen que en pacientes con una progresión solitaria sin IO, la combinación de terapia local + reinicio de IO, fue más exitosa por retrasar la progresión adicional, pero sin mejoría en la supervivencia global, en comparación con el tratamiento de modalidad única. La terapia local + la continuación de IO en pacientes con progresión solitaria que siguen en curso de tratamiento con IO, no mejoró el tiempo a la segunda progresión,

pero sí mejoró la supervivencia global; ante lo cuál, indican que la terapia local puede beneficiar a los pacientes.

Colaborador Oro



Colaboradores Bronce

