

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/capacitar-a-los-medicos-para-optimizar-los-resultados-en-pacientes-abordar-los-desafios-globales-en-el-uso-de-inmunoterapia-para-el-cpnm/13845/>

Released: 06/07/2022

Valid until: 06/07/2023

Time needed to complete: 30 minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Capacitar a los médicos para optimizar los resultados en pacientes: *abordar los desafíos globales en el uso de inmunoterapia para el CPNM*

[CAPÍTULO 1]

Dr. Paz-Ares:

Aún enfrentamos desafíos para optimizar el uso de puntos de control inmunitarios en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico. La superación de estos desafíos será el centro de nuestra charla de hoy. En este primer capítulo, analizaremos la incorporación de biomarcadores predictivos en la toma de decisiones clínicas y cómo esto afecta los resultados de los pacientes en el entorno de primera línea en el caso del cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

Esto es CME en ReachMD, y yo soy el Dr. Luis Paz-Ares.

Dra. Marrone:

Y yo soy la Dra. Kristen Marrone.

Dr. Paz-Ares:

Se hizo una encuesta internacional reciente, centrada en los EE. UU., sobre los cinco grandes cánceres de Europa, para evaluar cómo nuestros colegas están usando esos biomarcadores al momento de decidir el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico. ¿Podría mostrarle a nuestra audiencia qué indican esos hallazgos sobre el comportamiento de la práctica global actual en nuestras clínicas?

Dra. Marrone:

Gracias, Dr. Paz-Ares. Creo que los hallazgos provisionales relevantes de esta encuesta AGILE nos muestran mucho sobre el estado de las pruebas moleculares e inmunológicas actuales en los enfoques de tratamiento en el entorno de tratamiento de primera línea para nuestros pacientes. Por ejemplo, una de las primeras preguntas fue sobre los biomarcadores que se analizan rutinariamente en el cáncer de pulmón metastásico y, en general, encontraron que PD-L1, EGFR y ALK fueron bien representativos en términos de evaluación, no así ROS1, BRAF, KRAS y HER2. Ahora sabemos que esto perderá una proporción significativa de pacientes que son elegibles para ambas terapias seleccionadas molecularmente que estarían disponibles como estándar de atención y potencialmente para las opciones de ensayos clínicos. Esto también representa la posible pérdida de oportunidad de pensar en líneas de atención posteriores.

Otra pregunta en este estudio evaluó cuándo es apropiado prescribir la inhibición del punto de control en pacientes recién diagnosticados. Cerca del 70 % de los que respondieron utilizaron un PD-L1 de al menos el 1 % y ninguna enfermedad autoinmune como límite para usar esta terapia. Pero el 15 % de las respuestas indicó que el uso de un inhibidor de puntos de control sería apropiado para pacientes con un biomarcador real.

Este es un punto importante que debemos aclarar, ya que depende de cómo definamos un biomarcador real. Ahora sabemos que los pacientes con mutaciones clásicas en EGFR o reordenamientos de ALK, no se incluyeron en nuestros ensayos estándar de primera línea basados en IO, que es KEYNOTE-189, o en realidad se demostró que tenían una mayor toxicidad y peores resultados al recibir

IO solo o antes del TKI [inhibidor de la tirosina quinasa] molecularmente apropiado. Sin embargo, sabemos que a algunos de los pacientes cuyos tumores tienen mutaciones como KRAS o HER2 les iría bien con la terapia dirigida por IO, por lo que es importante considerar también cosas como las comutaciones en genes como STK11, KEAP1, como el estado de la TMB [carga tumoral mutacional], y otros posibles indicadores clínicos de respuesta a la terapia IO.

Otra pregunta fue si se indicó PD-L1 IHC para todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón metastásico. Alrededor de dos tercios de los encuestados hacen eso, y cerca del 20 % solo hace pruebas para PD-L1 si son elegibles para inmunoterapia y se descubre que los tumores no tienen una mutación real. Yo estoy a favor de la prueba de PD-L1 para todos mis pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón metastásico porque me ayuda a planificar la selección terapéutica mientras espero los resultados de la NGS [secuenciación de próxima generación], y también me da una idea de los posibles ensayos clínicos para los que pueden ser elegibles. También ayuda al hablar con los pacientes sobre la posible efectividad de las terapias y los riesgos/beneficios de algunas de las diferentes opciones que tenemos en el entorno metastásico de primera línea.

Dr. Paz-Ares:

Bien, ya repasó los temas relevantes aquí. Podría comentar que está claro que para los objetivos con una adicción al oncogén, la mayoría de nosotros estamos pidiendo al menos los 3 o 4 más frecuentes. Pero aun así, hay algunos otros que la frecuencia con la que los colegas están haciendo pruebas no es muy alta. Digamos, fusiones RET o mutaciones MET, etc.

Dra. Marrone:

Sí, esa es una cuestión importante. En general, mientras el paciente pueda esperar sintómicamente, trato de esperar esos resultados, y si tengo que comenzar la terapia antes de tenerlos, generalmente comienzo solo con quimioterapia, y luego con la inmunoterapia con líneas posteriores, siempre que sus pruebas tumorales no vuelvan con una mutación real.

Excelente. Dr. Paz-Ares, hablemos sobre los hallazgos de algunos ensayos clínicos recientes. ¿Cree que estos demuestran que los resultados de los pacientes mejoran cuando incorporamos estos biomarcadores en nuestra toma de decisiones? Y creo que podemos comenzar con nuestros ensayos que usan la inhibición de puntos de control como monoterapia.

Dr. Paz-Ares:

Sí, para aquellos pacientes que tienen una alta expresión de PD-L1, como es el caso de los pacientes incluidos en ensayos como KEYNOTE-024 o 042, el resultado mejora mucho con el uso de pembrolizumab, por ejemplo, en comparación con la quimioterapia. Ahora también tenemos datos sobre la supervivencia a largo plazo, que muestran que más del 30 % de los pacientes son en realidad sobrevivientes de 5 años en comparación con aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron quimioterapia primero. Todos esos datos, en especial los datos de seguimiento a largo plazo, refuerzan el uso de la expresión de PD-L1 como una guía muy importante y relevante para ayudarnos a decidir cuál es la mejor opción de tratamiento para nuestros pacientes.

Dra. Marrone:

Estoy completamente de acuerdo. Creo que los emocionantes resultados de supervivencia actualizados, especialmente de KEYNOTE-042, son muy alentadores para nuestros pacientes, y la idea de que podemos usar la terapia IO sola sin quimioterapia es una excelente opción de calidad de vida para ellos. Además, usar información específica de su tumor para elegir estos tratamientos es muy importante.

Dr. Paz-Ares:

Dra. Marrone, ¿en qué ensayos esas combinaciones han mostrado un beneficio en comparación con la inmunoterapia y la monoterapia?

Dra. Marrone:

Con gusto analizaré estos datos. Es importante, del modo que analizó la última pregunta, que técnicamente no sabemos con exactitud cómo la quimioterapia más la inmunoterapia se comparan directamente con la monoterapia de punto de control. No vimos un estudio que analice eso, pero hay datos alentadores sobre el uso de la terapia triple con quimioterapia IO anticipada en múltiples estudios, y nuestra experiencia clínica sugiere que, al igual que el Dr. Paz-Ares, esa es mi opción de tratamiento predeterminada para pacientes que están en condiciones de recibir quimioterapia. Los estudios en los que pienso cuando hablo de esto con mis pacientes son principalmente KEYNOTE-189 y KEYNOTE-407. Esos son nuestros ensayos de combinación de pembrolizumab definidos histológicamente, con doblete de platino. Y podemos ver a partir de los datos de supervivencia actualizados, un beneficio clínico continuo para nuestros pacientes. En las actualizaciones clínicas más recientes, la mediana de supervivencia general fue de 22 y 17,1 meses, respectivamente. Cabe señalar que en KEYNOTE-189, se observó una mejora en la supervivencia general a medida que aumentaba la expresión de PD-L1.

IMpower150, que es la combinación de carboplatino, paclitaxel, bevacizumab y atezolizumab en la enfermedad no escamosa, también

siguió mostrando un mejor beneficio de supervivencia general en comparación con la terapia no IO con una mediana de supervivencia general de aproximadamente 19,5 meses. Esos análisis exploratorios en los subgrupos definidos por PD-L1 mostraron un beneficio mejorado a medida que aumentaba la expresión de PD-L1.

CheckMate 227, que es nuestro estudio de combinación nivo/ipi, que fue el anticuerpo anti-CTLA4 más reciente, se actualizó el mes pasado, mostró mejoras sostenidas en comparación con la quimioterapia sola, tanto en la enfermedad PD-L1 positiva como en la PD-L1 negativa. Los cocientes de riesgos instantáneos actualizados fueron 0,76 y 0,64, respectivamente. Las tasas de supervivencia general de cuatro años con la terapia combinada fueron del 29 % en el contexto de PD-L1 positivo y del 24 % en el de PD-L1 negativo.

CheckMate 9LA, que es la combinación de todo, el doblete de platino con nivo e ipi, mostró un beneficio de supervivencia general mediana de 15,6 meses. De nuevo, se observó una tendencia interesante en la enfermedad con PD-L1 negativo, en el sentido de que el beneficio fue similar al de la enfermedad con PD-L1 positivo, con cocientes de riesgos instantáneos de 0,62 y 0,66.

Esto habla de lo que tenemos que aprender sobre cómo usar estos enfoques combinados y cómo integramos PD-L1 y cosas como TMB para tomar estas decisiones.

Dr. Paz-Ares:

Sí, tiene toda la razón. Para aquellos pacientes con expresores bajos o expresores negativos, el tratamiento combinado es el camino a seguir.

Dra. Marrone:

Nuestra siguiente pregunta es, Dr. Paz-Ares, ¿por qué no cambiamos de dirección y observamos específicamente algunos biomarcadores predictivos actuales y posiblemente emergentes que se están utilizando? ¿Qué piensa que nuestra audiencia tiene que saber?

Dr. Paz-Ares:

Lo más importante es que, en primer lugar, debemos asegurarnos de que nuestros pacientes no tengan un tumor con una aberración genómica que dicte un tratamiento con una terapia dirigida.

Lo segundo más importante, como ya dijimos, es analizar si mis pacientes son de tipo natural para esas aberraciones genómicas. Miraría la expresión de PD-L1. Pero si es posible, tiendo a buscar otros biomarcadores si tengo la oportunidad de tenerlos, como TMB o algunas aberraciones genómicas simples. A veces, me ayudan a tomar decisiones.

Aun así, no podemos olvidarnos de algunos factores clínicos. Si tengo un paciente con un tumor con expresores altos, eso no significa que voy a usar pembrolizumab o cemiplimab o atezolizumab como monoterapia para todos los pacientes. En algunos casos suelo usar quimio-IO. Un buen ejemplo serían los pacientes que son muy sintomáticos, por lo que necesitan una respuesta rápida. Usaría quimioterapia-IO en esos pacientes. Otra buena oportunidad sería un paciente con expresión alta, pero en el rango del 50 % al 60 %. La paciente también es mujer. En esas pacientes, tal vez usaría quimioterapia-IO como inmunoterapia por sí sola. Un agente único no es tan beneficioso para las mujeres como para los hombres, o al menos estos son algunos de los datos. Tener algunas aberraciones genómicas que no predicen un beneficio con la inmunoterapia, como la mutación KB1 o las mutaciones KEAP1, también me ayuda a decidir en contra de la monoterapia en ese caso. Por supuesto, siempre teniendo en cuenta la conveniencia del paciente, sus expectativas sobre el tratamiento, las comorbilidades y el perfil de seguridad.

Dra. Marrone:

Excelente. Estoy de acuerdo con todo lo que dice, y a diario uso todo tipo de información clínica y molecular importante sobre el tumor que describió.

Lo que me llevo de nuestras conversaciones en este momento es que tiene toda la razón, que es importante que cada institución y equipo de oncología reconozcan la mejor manera de obtener la información correcta para cada paciente a fin de tomar la decisión de tratamiento adecuada.

Se analizó una gran cantidad de datos interesantes recientemente en ASCO, sobre cómo optimizar la inmunoterapia de agente único para nuestros pacientes cuyos tumores tienen una expresión alta de PD-L1 y también para nuestros pacientes mayores. También se presentarán más datos en World Lung este año, y es importante para nosotros incorporar todos estos datos interesantes en nuestra práctica clínica.

Dr. Paz-Ares:

En el Capítulo 2, vamos a ver algunos casos de pacientes para ilustrar lo que aprendimos.

[CAPÍTULO 2]

Dra. Marrone:

Bienvenidos nuevamente. En el primer capítulo, analizamos de cerca cómo la incorporación de biomarcadores predictivos en la toma de decisiones clínicas puede optimizar los resultados de los pacientes de primera línea en el cáncer de pulmón no microcítico. En el Capítulo 2, usaremos casos de pacientes para aplicar lo que aprendimos en el Capítulo 1. Soy la Dra. Kristen Marrone.

Dr. Paz-Ares:

Hola, soy Luis Paz-Ares.

Dra. Marrone:

Dr. Paz-Ares, ¿por qué no comenzamos con el análisis del caso de un paciente cuyo estado de PD-L1 está entre el 1 % y el 49 %?

Dr. Paz-Ares:

Este es un hombre de 68 años. Exfumador con algo de bronquitis crónica. El paciente está en buena estado, pero recientemente se le diagnosticó un carcinoma de células escamosas en estadio IV del lóbulo superior derecho. Tenía enfermedad metastásica en la pleura y es algo sintomático, particularmente en términos de dolor torácico y un poco de aumento de la disnea. Al momento de decidir qué tratamiento debo utilizar para mi paciente, existen una serie de posibilidades. En ese paciente específico, la expresión de PD-L1 era del 20 % y el paciente había tenido un panel de NGS sin aberraciones genómicas relevantes. La carga mutacional del tumor tiene 10 mutaciones por megabase, mucho en promedio para esos pacientes.

Cuando analizamos con mi paciente cuáles serían las oportunidades de tratamiento, primero hablamos sobre la inhibición de puntos de control de agente único con medicamentos como pembrolizumab, luego de los ensayos de KEYNOTE-042. Para ser sincero, esa no fue mi recomendación. No suelo usar monoterapia para aquellos pacientes que están teniendo una expresión de PD-L1 en sus tumores inferior al 50 % a menos que el paciente tenga alguna contraindicación para recibir quimioterapia, y no creo que sea el caso. Las dos oportunidades principales para las mejores opciones para este paciente serían una combinación de quimioinmunoterapia, como el régimen del ensayo 407 con quimioterapia, más pembrolizumab, o podría ser una alternativa con inmunoterapia doble: ipi/nivo con o sin quimioterapia, 2 ciclos. En ese paciente muy particular, decidimos optar por la quimioinmunoterapia después del ensayo 407. No creo que en la etapa actual tengamos datos que sugieran que la quimio-IO es mejor o peor en comparación con la quimio-IO/IO, pero ese paciente estaba preocupado por los posibles efectos secundarios, particularmente los relacionados con el sistema inmunológico que aumentan cuando se usa inmunoterapia dual en comparación con el uso de pembrolizumab solo en combinación con quimioterapia.

¿Qué opina usted? ¿Cuál sería su opinión sobre ese mismo paciente, Dra. Marrone?

Dra. Marrone:

Pienso igual, que en ese contexto, con cómo se siente y cuál es la expresión de PD-L1, elegiría la quimioterapia-IO como mi primera preferencia como opción de tratamiento.

Dr. Paz-Ares:

Bien, Kristen. Muchas gracias y pasemos a un paciente cuya expresión de PD-L1 es superior al 50 %.

Dra. Marrone:

La semana pasada atendí a una mujer de 67 años con esta presentación. Tenía un historial de tabaquismo de 50 paquetes por año y recientemente le habían diagnosticado COVID. Le hicieron una TC, y se encontró que tenía una masa de 5 cm en el pulmón derecho con linfadenopatía mediastínica y axilar, varias metástasis hepáticas pequeñas. Era asintomática. Su respiración estaba mejorando después de su diagnóstico de COVID. Se hizo una biopsia de hígado y se encontró que tenía adenocarcinoma TTF-1+. La RM del cerebro fue negativa. Los laboratorios estaban dentro de los límites normales, incluida la prueba de función hepática, y luego la prueba arrojó un PD-L1 del 90 %, la TMB fue de aproximadamente 11 mutaciones por megabase, y la NGS mostró una mutación KRAS G12C y una comutación P53.

Del mismo modo en que habla con sus pacientes, analizamos las diferentes opciones de tratamiento, y le expliqué que en este escenario, en el que ella es asintomática en general con una carga de enfermedad relativamente baja, y estaba enfocada en mantener su calidad de vida y continuar trabajando a tiempo completo; hablamos sobre el régimen KEYNOTE-042 de pembrolizumab como agente único con una tasa de supervivencia general a 5 años realmente excelente de alrededor del 22 %. Y en ese escenario, decidimos proceder con esa opción de tratamiento.

Como con su caso, debo señalar que, en algunos casos, considero el régimen KEYNOTE-189, por lo que le agrego quimioterapia para garantizar un control óptimo de la enfermedad. En este escenario, si este paciente hubiera tenido una carga de enfermedad más grande o más sintomática, habría agregado quimioterapia para mejorar nuestro tiempo de respuesta. O si la NGS tumoral mostrara una mutación conjunta que sugiriera un beneficio menor con la IO de agente único, como mencionamos anteriormente, STK11 o KEAP1,

también agregaría quimioterapia, aun en el contexto de una expresión alta de PD-L1, para obtener una mejor respuesta a la terapia. Usar la inhibición del punto de control inmunitario de doblete para pacientes cuya TMB del tumor podría sugerir un tumor altamente inmunogénico, que están en buena forma y que podrían tolerar el aumento de la toxicidad de ipilimumab es una opción. Otro escenario clínico para el que consideraría CheckMate 227 sería para pacientes cuyos tumores progresan con durvalumab durante la terapia para el cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado que están en forma y les interesa el control potencial de la enfermedad a largo plazo, aunque reconocen que esa posibilidad es menor que para aquellos pacientes que no han recibido terapia IO previa.

Dr. Paz-Ares:

¿Y cuál es la importancia del género? ¿Hace alguna diferencia? como algunos ensayos muestran que las mujeres tienden a beneficiarse menos del bloqueo de PD-1 cuando se administra como monoterapia. ¿Eso es algo que tiene en cuenta?

Dra. Marrone:

Excelente pregunta. Hay mucho en eso en términos de pensar en el perfil molecular de esos pacientes. Para mis pacientes mujeres con cáncer de pulmón, que tienen un historial significativo de tabaquismo y su NGS presenta múltiples mutaciones, prefiero tomar una decisión sobre la IO de un solo agente. Por lo demás, usted tiene razón. Hay que considerar que los datos que han demostrado que la IO de un solo agente podría no ser tan efectiva para mujeres.

Dr. Paz-Ares, no podemos olvidar a aquellos pacientes cuyo estado de PD-L1 se presenta en los ensayos clínicos como mayor o igual al 1 %, la población global que son PD-L1 positivos y aquellos cuyo estado de PD-L1 es inferior al 1 %. En lugar de examinar casos específicos, ¿puede hablar sobre cómo podríamos abordar el tratamiento de estos pacientes en general?

Dr. Paz-Ares:

De acuerdo. En pacientes donde la PD-L1 de sus células tumorales es mayor al 1 %, opto por la inmunoterapia de agente único para aquellos casos con expresión alta (más del 50 %) y opto por quimio-IO para pacientes con expresión en 1 % al 49 % de las células. Por supuesto, como mencionamos, tendré en cuenta otras consideraciones. Esta es solo la regla general. Al final, alrededor del 30 % de los pacientes cuya expresión es más del 50 % de las células están siendo tratados en mi clínica con quimio-IO en comparación con la IO sola. Hemos mencionado algunos de esos casos, quizás mujeres, no fumadores, particularmente pacientes muy sintomáticos o pacientes con alta carga tumoral, etc. Por el contrario, para pacientes con expresión de PD-L1 en 1 %-49 % de las células suelo usar con mayor frecuencia quimio-IO: el tipo de regímenes 189 o KEYNOTE-407, a menos que el paciente tenga claras contraindicaciones para quimioterapia. En esos casos, puedo usar un agente único de inmunoterapia, particularmente si el paciente no quiere quimioterapia.

Para aquellos pacientes que son PD-L1 negativos, uso tratamientos combinados. La quimio-IO es una buena posibilidad: tipos de regímenes 189 o 407. La inmunoterapia dual también es una opción, en especial para pacientes que tienen histología de carcinoma de células escamosas. Analizo los pros y los contras, los datos a largo plazo que son bastante favorables en particular con la inmunoterapia dual, pero también los efectos secundarios.

Dra. Marrone:

Lamentablemente, no tenemos más tiempo hoy. Agradezco a nuestra audiencia por escuchar y gracias, Dr. Luis Paz-Ares, por acompañarme y compartir todos sus valiosos conocimientos. Ha sido un placer hablar con usted hoy.

Dr. Paz-Ares:

Gracias, Kristen. Fue estupendo estar con usted en la charla de hoy. Gracias a todos por acompañarnos.