

Tercera Reunión Anual del grupo:



## PRESENTE Y FUTURO DE LA INMUNONCOLOGÍA

M<sup>a</sup> Estela Moreno Martínez, BCOP  
Servicio Farmacia  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE  
ONCOHEMATOLÓGICO



# PRESENTE O REALIDADES

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

## Inmunomodulador dirigido células T

Ipilimumab\*

Nivolumab\*

Pembrolizumab\*

Atezolizumab\*

Avelumab\*

Durvalumab

## Otros inmunomoduladores

Aldesleukina

Imiquimod\*

Interferones\*

## Vacunas contra el cáncer

BCG\*

Sipuleucel T

## Terapia Celular

Tisagenlecleucel\*\*

Axicabtagene ciloleucel\*\*

## Virus oncolíticos

Talimogene laherparepvec (T-VEC)

## Acs biespecíficos frente CD3

Blinatumomab\*\*

\*Comercializados España. Consultado CIMA Sep 2018

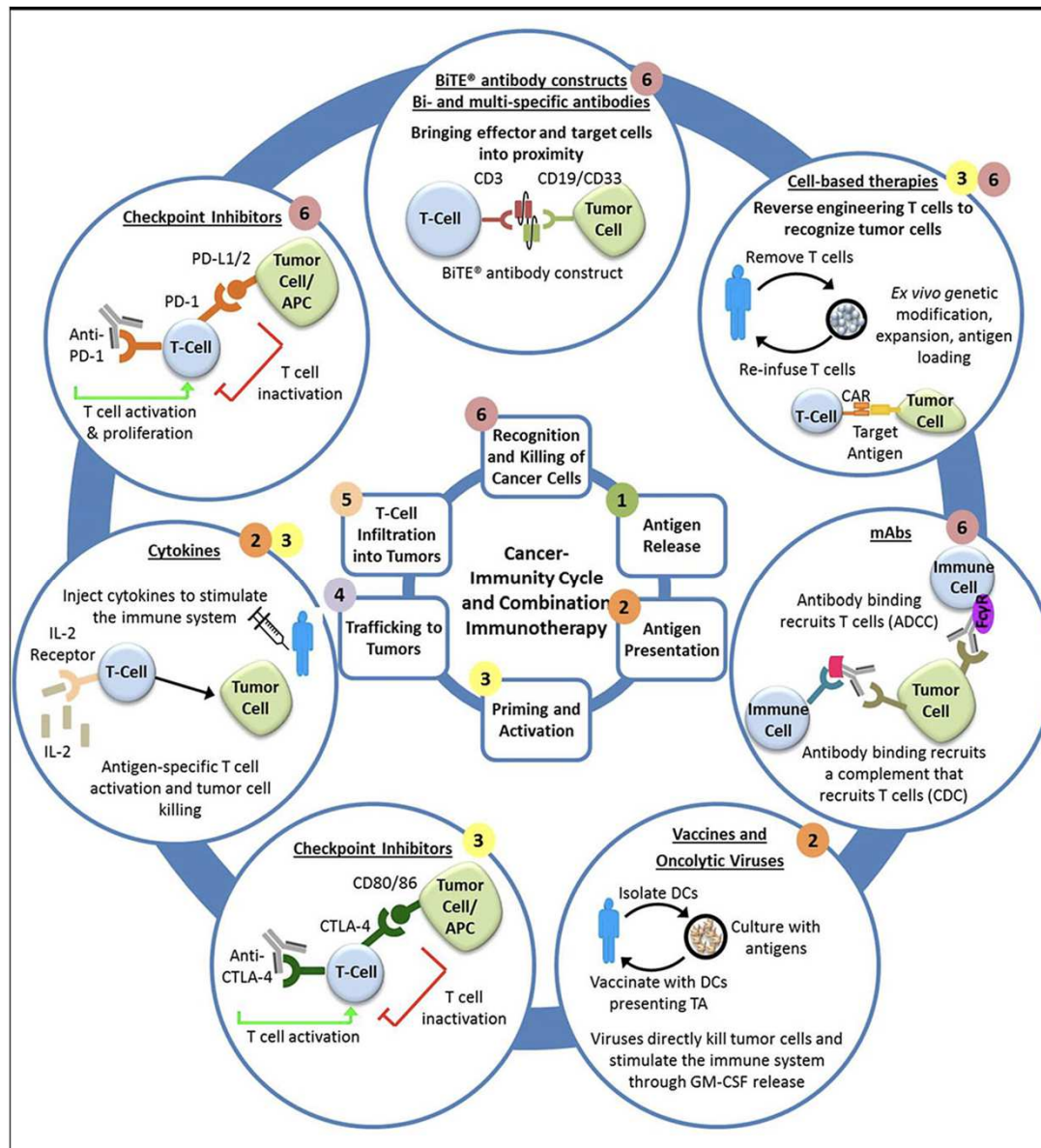
\*\* Autorizado, no comercializado en España. Consultado CIMA Sep 2018

Tang J, et al. Ann Oncology 2018;29(1):84-91

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



Morrissey KM, et al. Clin Transl Sci 2016;9:89-104

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

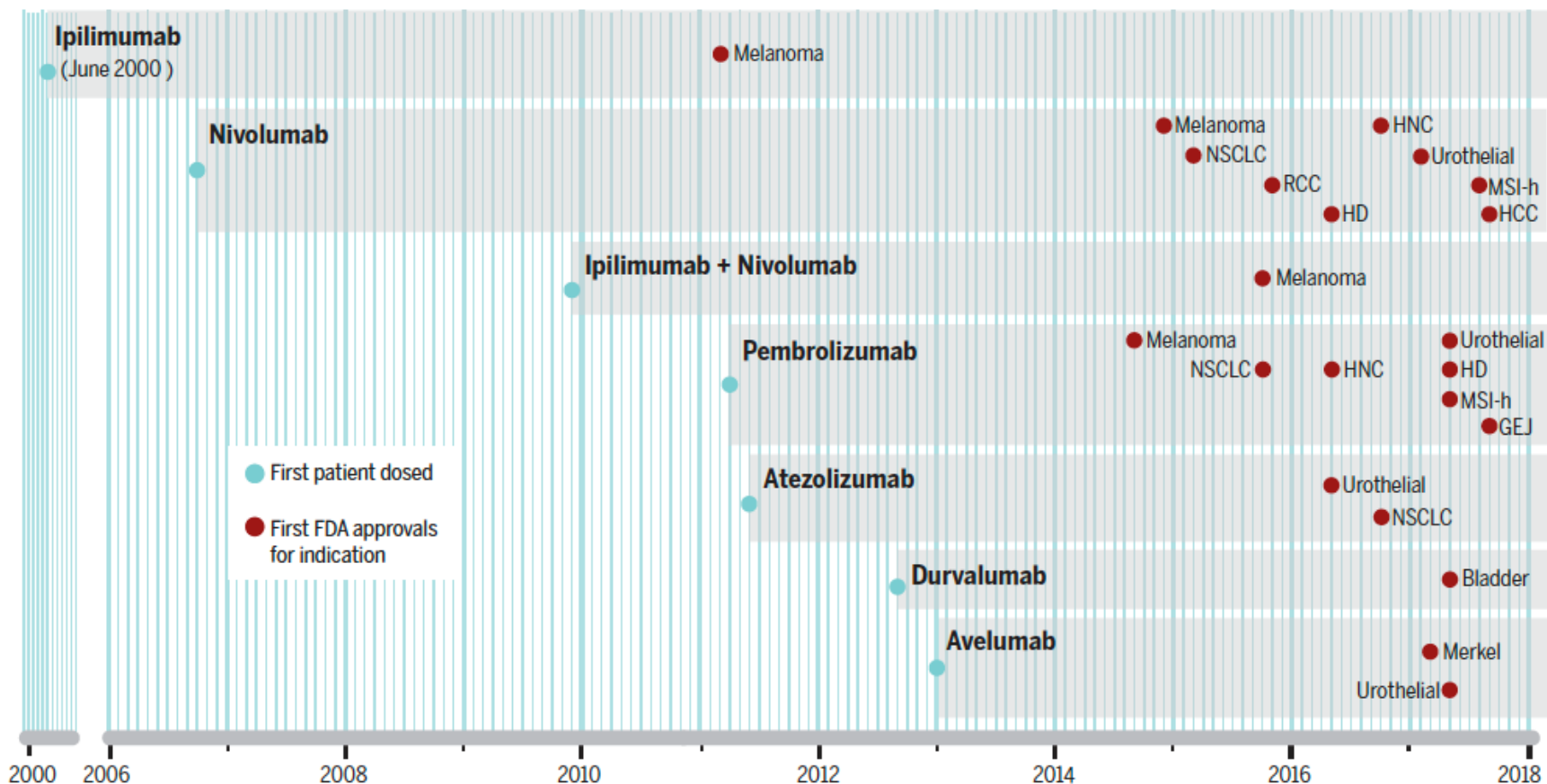


Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# INDICACIONES



**Fig. 2. Timing of clinical development of anti-CTLA-4, anti-PD-1, and anti-PD-L1 antibodies, from first administration to humans to FDA approval.** Thus far, there has been drug regulatory approval for six antibodies that block immune checkpoints and a combination of two immune checkpoint-blocking antibodies. The gray shading represents the period of clinical development for each of these antibodies, from the dosing of the first patient until regulatory approval (red circles) in different indications. HNC, head and neck cancer; RCC, renal cell carcinoma; MSI-h, high microsatellite instability; HD, Hodgkin's disease; HCC, hepatocellular carcinoma; GEJ, gastroesophageal junction.

Ribas A, et al. Science 2018;359:1350-5.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
 AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# INDICACIONES

## 4.1 Indicaciones terapéuticas

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS  $\geq 1\%$  y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir KEYTRUDA.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV.

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino (ver sección 5.1).

KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino.

## 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico (CU) después de quimioterapia previa que contenga platino o que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino (ver sección 5.1).

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida antes de ser tratados con Tecentriq (ver sección 5.1).

## 4.1 Indicaciones terapéuticas

### Melanoma

OPDIVO en monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

En comparación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solamente en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor (ver las secciones 4.4 y 5.1).

### Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa (ver sección 5.1).

### Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.

### Carcinoma de Células Renales (CCR)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos.

### Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y de tratamiento con brentuximab vedotina.

### Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (CCECC)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresa durante o después de un tratamiento basado en platino (ver sección 5.1).

### Carcinoma urotelial

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial irreseccable localmente avanzado o metastásico después del fracaso a un tratamiento previo basado en platino.

Fichas técnica Opdivo<sup>®</sup>, Keytruda<sup>®</sup> Tecentriq<sup>®</sup> Acceso CIMA Sep 2018

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# DOSIFICACIÓN

Patología	EECC	Dosis
Melanoma	CA209066	3 mg/kg/2 sem
	CA209037	3 mg/kg/2 sem
	CA209067	1 mg/kg/2 sem 4 dosis (+ipi) 3 mg/kg/2 sem (monoter)
	CA209238	3 mg/kg/2 sem
CCR	CA209025	3 mg/kg/2 sem
CPNM	CA209017	3 mg/kg/2 sem
	CA209063	3 mg/kg/2 sem
	CA209057	3 mg/kg/2 sem
EH	CA209205	3 mg/kg/2 sem
	CA209039	3 mg/kg/2 sem
CCECyC	CA209141	3 mg/kg/2 sem
Urotelial	CA209275	3 mg/kg/2 sem

**Tabla 1: Dosis recomendada y tiempo de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en monoterapia**

Indicación*	Dosis recomendada y tiempo de perfusión
Melanoma	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Carcinoma de Células Renales	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cáncer de Pulmón No Microcítico	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Linfoma de Hodgkin clásico	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Carcinoma Urotelial	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos

\*Para las indicaciones en monoterapia de la sección 4.1.

*Tratamiento adyuvante del melanoma*

La dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg/kg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Para el tratamiento adyuvante, la duración máxima del tratamiento con OPDIVO es de 12 meses.

**Tabla 2: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab**

	Fase de combinación, cada 3 semanas durante cuatro ciclos de dosis	Fase de monoterapia
Nivolumab	1 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Ipilimumab	3 mg/kg durante 90 minutos	-

Fichas técnica Opdivo<sup>®</sup> Acceso CIMA Sep 2018

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# DOSIFICACIÓN

- ✓ Dosis x kg vs dosis fija
  - ✓ Modelo basado en exposición-respuesta
  - ✓ Pacientes pesos extremos
  - ✓ Opción menor coste?
- ✓ Mismas combinaciones, distintas dosis según indicación
- ✓ Duración del tratamiento



Sheng J, et al. J Clin Pharmacol. 2017;57 (suppl 10):S2—S42  
Waterhouse D, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2018;81:679-86  
Goldstein DA et al. J Clin Oncol. 2017; 35:9013 (supplement May 2017)  
Danlos FX et al. Eur J Cancer. 2018; 91:21-9

Tercera Reunión Anual del grupo:



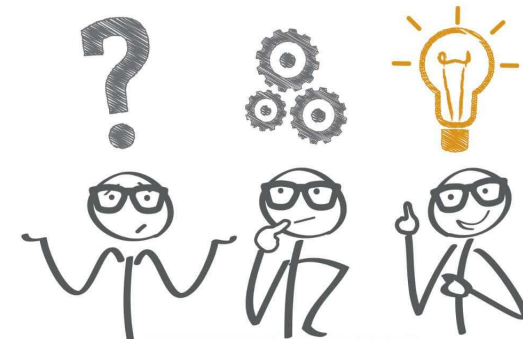
ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# POBLACIONES ESPECIALES

- ✓ Inmunodeprimidos
  - ✓ Artritis reumatoide
  - ✓ Psoriasis
  - ✓ Crohn
- ✓ Trasplantados
- ✓ VIH



Casos reportados



Johnson DB et al. JAMA Oncol. 2016; 2(2):234-40  
Menzies AM et al. Ann Oncol. 2017; 28(2):368-76  
Danlos FX et al. Eur J Cancer. 2018; 91:21-9  
Lipson EJ et al. J Clin Oncol. 2014 Jul 1; 32(19):e69-71  
Spain L et al. Ann Oncol. 2016 Jun; 27(6):1135-7  
Heptt MV et al. Annals of Oncology. 2017; 28:3104-6.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# RESPUESTA

**Table 1. Major indications approved for the use of anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapies and the suspected mechanism of action of the antitumor response.**

Group	Indication	Objective response rate (%)	Agents approved*	Main driver of response
High response rate	Hodgkin's disease	87	nivolumab pembrolizumab	PDJ amplicon
	Desmoplastic melanoma	70	nivolumab pembrolizumab	Mutations from chronic sun exposure
	Merkel cell	56	avelumab pembrolizumab	Merkel cell virus
	MSI-h cancers	53	nivolumab pembrolizumab	Mutations from mismatch-repair deficiency
Intermediate response rate	Skin melanoma	35 to 40	nivolumab pembrolizumab	Mutations from intermittent sun exposure
	NSCLC	20	atezolizumab nivolumab	Mutations from cigarette smoking
			pembrolizumab	
	Head and neck	15	nivolumab pembrolizumab	Mutations from cigarette smoking
	Gastroesophageal	15	pembrolizumab	Mutations from cigarette smoking
	Bladder and urinary tract	15	atezolizumab avelumab	Mutations from cigarette smoking
			durvalumab nivolumab	
			pembrolizumab	
Renal cell carcinoma	25	nivolumab pembrolizumab	Insertions and deletions (indels)	
Hepatocellular carcinoma	20	nivolumab	Hepatitis virus	

\*In alphabetical order

Ribas A, et al. Science 2018;359:1350-5.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# VALORACIÓN RESPUESTA INMUNOONCOLOGIA



Table 1. Comparison of WHO, RECIST 1.1, mRECIST, Choi, and PERCIST in terms of response of target lesions.

	WHO	RECIST 1.1	Choi	mRECIST	PERCIST
<b>Complete response</b>	No lesions detected for at least 4 weeks	Disappearance of all target lesions; any pathologic lymph nodes must have reduction in short axis to <10 mm	Disappearance of all target lesions	Disappearance of arterial phase enhancement in all target lesions	Disappearance of all metabolically active tumors
<b>Partial response</b>	≥50% Decrease in SPD	≥30% Decrease in SLD of target lesions	≥10% Decrease in tumor size or ≥15% decrease in tumor attenuation at CT	≥30% Decrease in SLD of viable target lesion	>30% (>08-Unit) decline in SUL peak between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment
<b>Progressive disease</b>	≥25% Increase in SPD in 1 or more lesions; new lesions	≥20% Increase in SLD of target lesions with an absolute increase of ≥5 mm; new lesions	≥10% Increase in SLD of lesions; does not meet the criteria for partial response by virtue of tumor attenuation, new intratumoral nodules, or an increase in the size of the existing intratumoral nodules	≥20% Increase in SLD of viable target lesion (arterial phase enhancement)	>30% (>08-Unit) increase in SUL peak or confirmed new lesions
<b>Stable disease</b>	None of the above	None of the above	None of the above	None of the above	None of the above

mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PERCIST: Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SLD: sum of the longest diameters; SPD: sum of the product of longest perpendicular diameters; SUL: standardized uptake value normalized to lean body mass; WHO: World Health Organization.

Table 2. Key differences among irRC, irRECIST, and iRECIST.

	irRC	irRECIST	iRECIST
<b>Definition of measurable disease</b>	Selection of 5 lesions (≥5 × 5 mm) per organ (up to 10 visceral and 5 cutaneous ones); new lesions are assessed as the baseline and added to TTB at follow-up	No change from RECIST 1.1; new lesions are assessed as per RECIST 1.1 and included in the sum of target lesions to define the TMTB at follow-up	No change from RECIST 1.1; new lesions are assessed as per RECIST 1.1 but are recorded separately on the case report form (but not included in the sum of lesions for target lesions identified at baseline)
<b>Measurement of measurable disease</b>	SPD	SLD	SLD for non-nodal disease; sum of the shortest diameters for nodal disease
<b>New lesions</b>	Added to TTB; result in progression only if irPD is confirmed after 4 weeks	Added to TMTB; result in progression only if irPD is confirmed after 4 weeks	Result in iUPD but iCPD is only assigned if at next assessment additional new lesions appear or an increase in size of new lesions is seen (≥5 mm for sum of new target lesion or any increase in new non-target lesion); the appearance of new lesions when none have previously been recorded can also confirm iCPD
<b>Confirmation of progression</b>	Required	Required	Required
<b>Consideration of clinical status</b>	Clinical status is considered when deciding whether to wait 4 weeks to confirm irPD	Not mentioned	Clinical stability is considered when deciding whether treatment is continued after iUPD
<b>CR</b>	irCR: complete disappearance of all lesions (whether measurable or not, and no new lesions); confirmation by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented	irRC: as per RECIST 1.1; confirmation of response is not mandatory	ICR: as per RECIST 1.1; confirmation only required for non-randomized trials
<b>PR</b>	irPR: decrease in TTB ≥50% relative to baseline; confirmed by a consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation	irPR: as per RECIST 1.1	iPR: as per RECIST 1.1
<b>PD</b>	irPD: increase in tumor burden ≥25% relative to nadir (minimum recorded tumor burden); confirmation by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented	irPD ≥20% increase and ≥5 mm absolute increase in TMTB compared to nadir, or irPD for nontarget or new nonmeasurable lesions; confirmation of progression is recommended minimum 4 weeks after the first irPD assessment	UPD is defined as per RECIST 1.1; progression is confirmed if the next imaging assessment done 4–8 weeks later confirms a further increase in sum of measures of target lesions on iUPD (with an increase of ≥5 mm) or a further progression of nontarget lesions
<b>SD</b>	None of the above	None of the above	None of the above

CPD: confirmed progressive disease; CR: complete response; i: immune; ir: immune-related; PD: progressive disease; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SLD: sum of the longest diameters; SPD: sum of the products of perpendicular diameters; TMTB: total measured tumor burden; TTB: total tumor burden; UPD: unconfirmed progressive disease.

Inno A, et al. Tumori 2018;104(2):88-95.

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

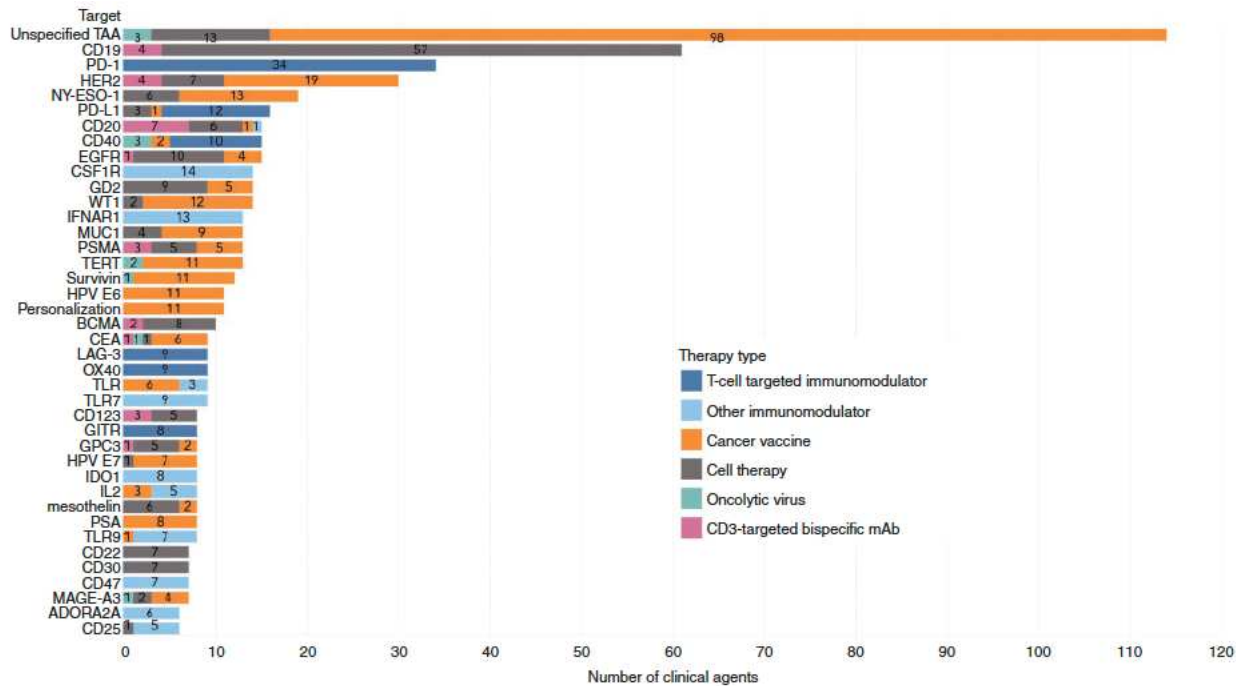
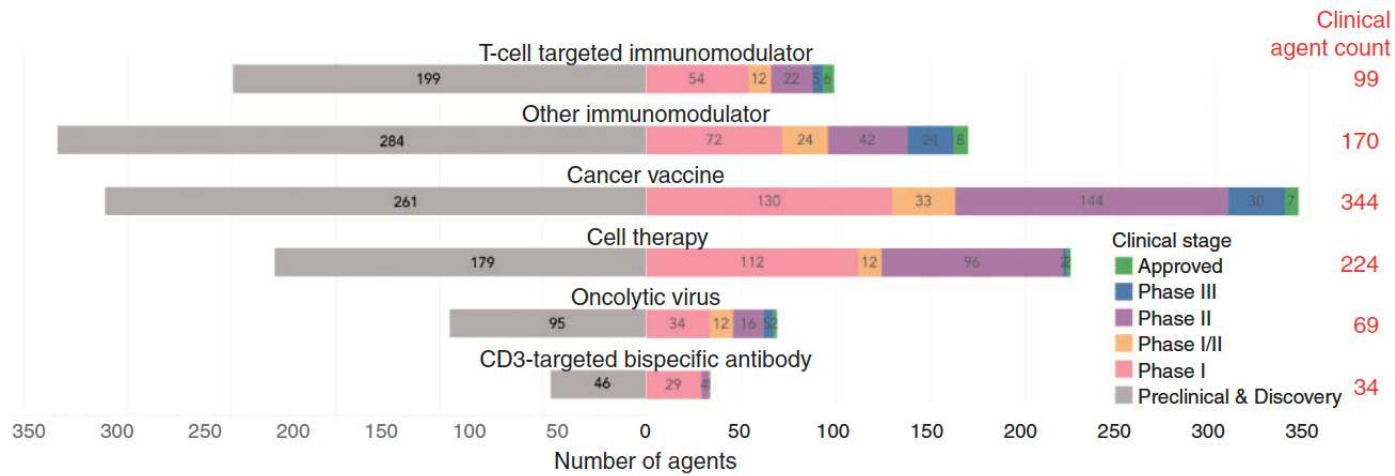


# FUTURO O PERSPECTIVAS

Tercera Reunión Anual del grupo:



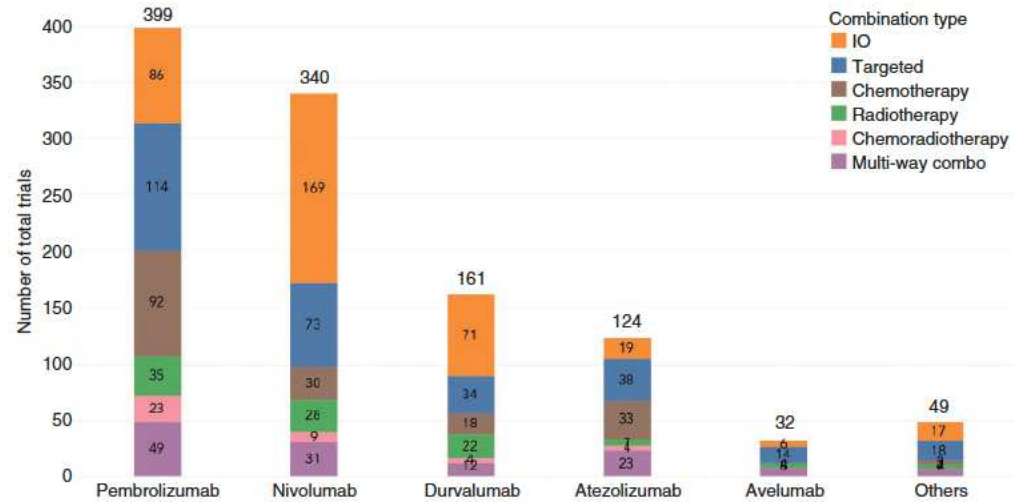
ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# INVESTIGACIÓN

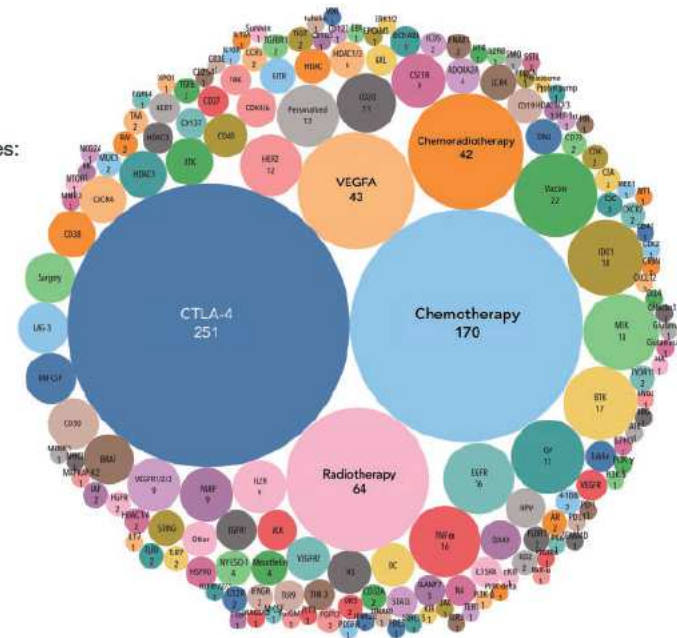
Tang J, et al. Ann Oncology 2018;29(1):84-91

# ENSAYOS DE COMBINACIONES



Numbers of trials using common combo strategies:

1. Anti-CTLA-4 agents: 251
2. Chemotherapies: 170
3. Radiotherapies: 64
4. Anti-VEGFA agents: 43
5. Chemoradiotherapy combos: 42

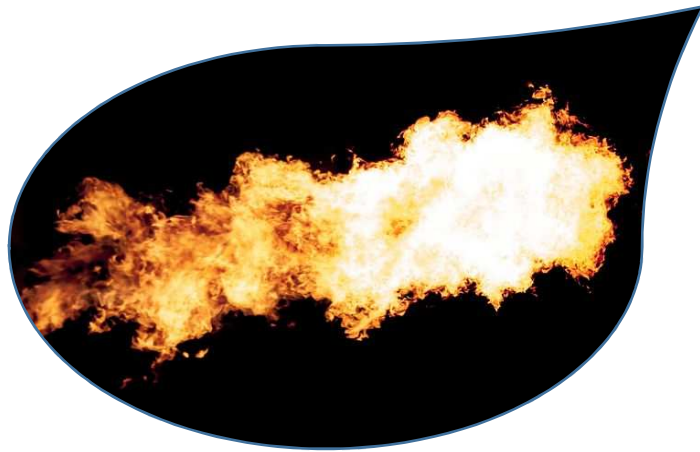


Tang J, et al. Ann Oncology 2018;29(1):84-91

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



## + de 3.000 ENSAYOS CLÍNICOS ...

- ✓ Problemas de reclutamiento?
- ✓ Poblaciones similares?
- ✓ Población muy específica?
- ✓ Biomarcadores?
- ✓ Ensayos duplicados?
- ✓ Bien diseñados?
- ✓ Rama control?
- ✓ Varias ramas experimentales?
- ✓ Coordinación entre compañías?

Kaiser J. Science, 2018;359:1346-7

Tercera Reunión Anual del grupo:

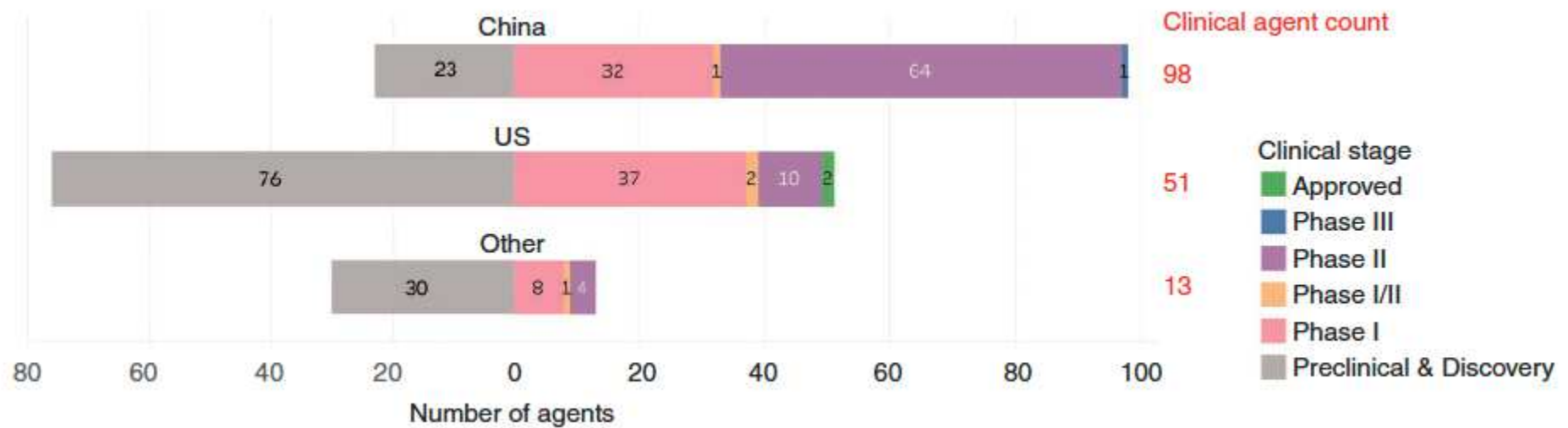


ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO





# CAR-T CELLS



Tang J, et al. Ann Oncology 2018;29(1):84-91

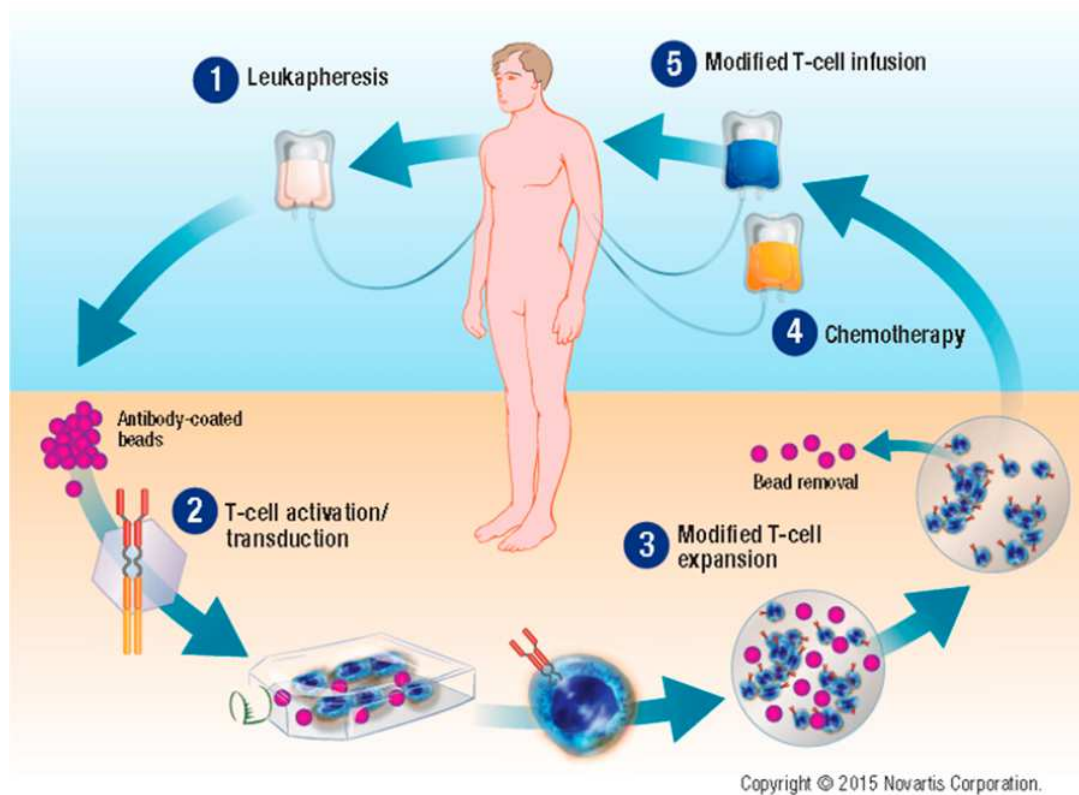
June CH, et al. Science 2018;359:1361-5

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# CAR-T CELLS



- ✓ Eficiencia del proceso
- ✓ “off-the-shelf” CAR-T cells
- ✓ Centros
- ✓ Coste

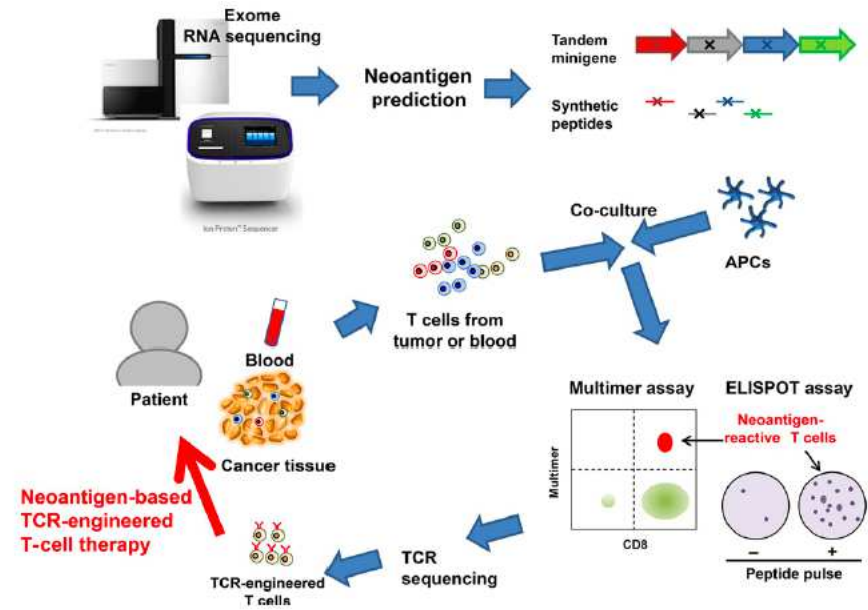
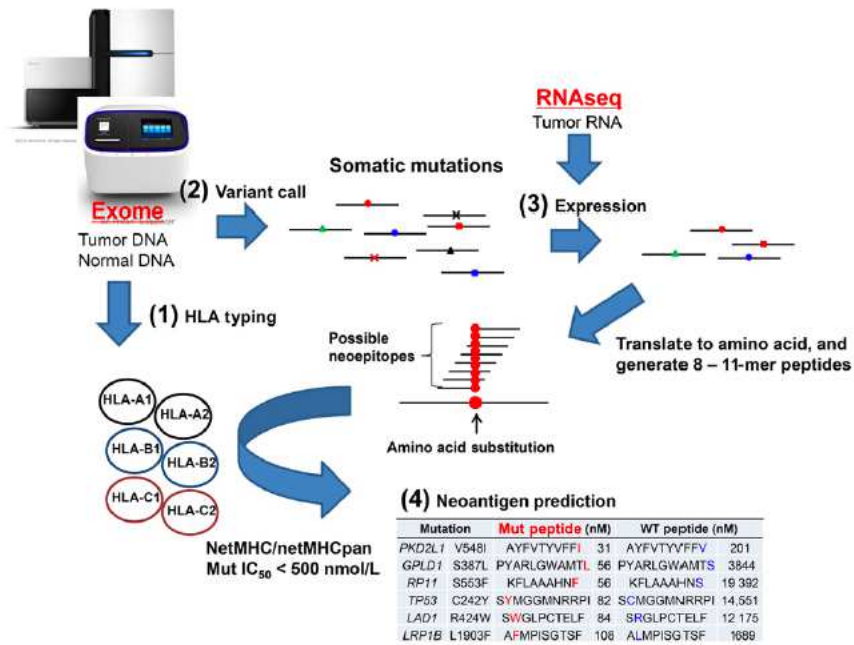
Maus MV, et al. The Oncologist 2016;21:608.-17

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# INMUNOTERAPIA DIRIGIDA A NEOANTÍGENOS



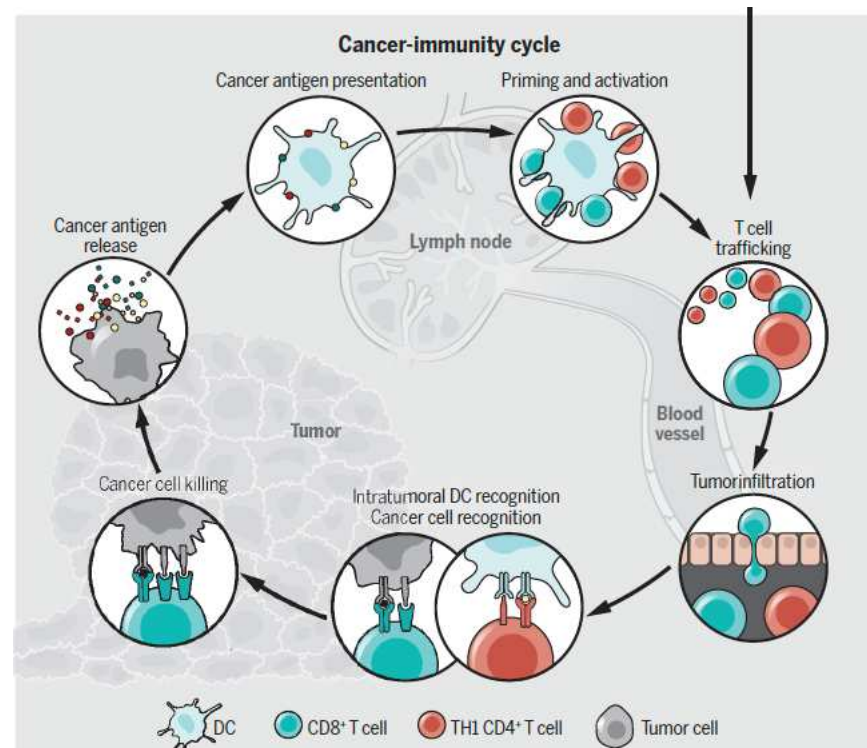
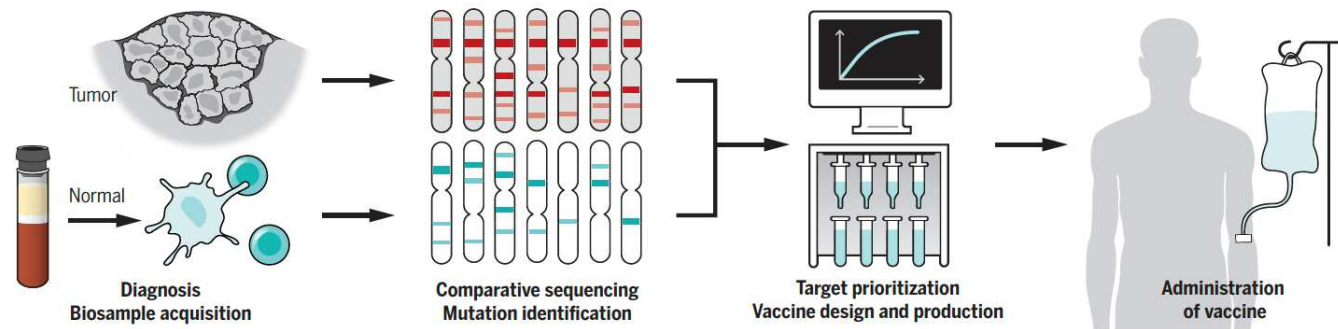
Kiyotani K, et al. Cancer Sci 2018;109(3):542-9

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# VACUNAS PERSONALIZADAS



Sahin U, et al. Science 2018;359:1355-60

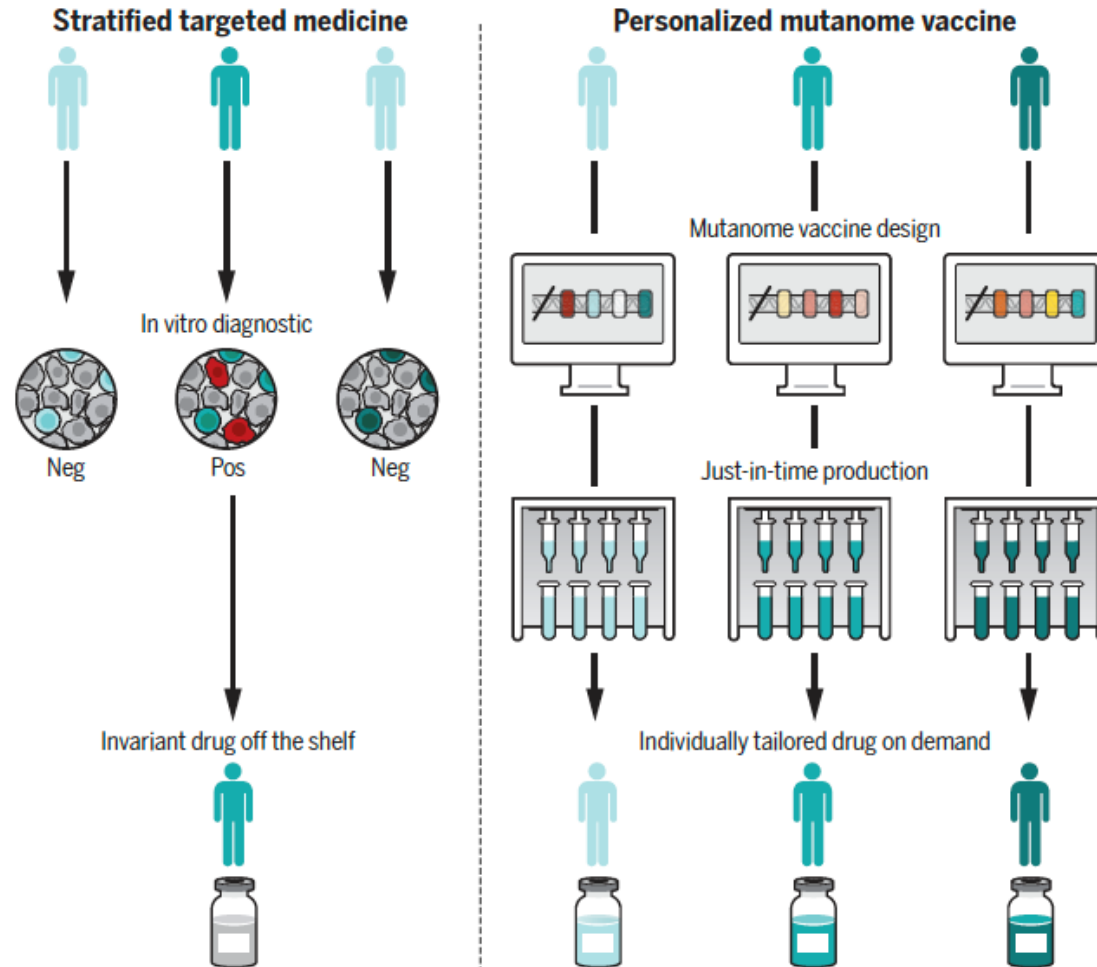
Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



# VACUNAS PERSONALIZADAS



Sahin U, et al. Science 2018;359:1355-60

Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



Tercera Reunión Anual del grupo:  
**GEDEF**  
Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Muchas  
Gracias!

[mmorenoma@santpau.cat](mailto:mmorenoma@santpau.cat)



Tercera Reunión Anual del grupo:



ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO