Dr. Peters:
Hola y bienvenidos a esta actividad educativa. Soy la Dra. Solange Peters y trabajo como directora de Oncología en Lausana, Suiza. Hoy hablaré de estrategias emergentes en el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado de tipo escamoso resistente a la inmunoterapia. Comencemos.

Con otros colegas, tuvimos la oportunidad de publicar este marco integrado que describe la biología específica del carcinoma de células escamosas. En primer lugar, las alteraciones somáticas del ADN. A diferencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, lamentablemente, no se pueden identificar alteraciones accionables en el carcinoma de células escamosas. Sin embargo, el patrón exónico de mutaciones incluye muchos genes supresores de tumores como p53, PTEN, PIK3CA y KEAP1, que conducen a una biología de enfermedad agresiva. También podemos describir cierto número de alteraciones del número de copias y segmentos, además de variaciones estructurales muy típicas del carcinoma escamoso, pero, de nuevo, no accionables.

Luego se puede describir cómo la vía de señalización, la vía de señalización celular, presenta aberraciones desde la respuesta al estrés oxidativo hasta la diferenciación escamosa, además de la señalización inflamatoria. Todas ellas crean un fenotipo maligno en esta célula cancerosa.

Lamentablemente, también en el carcinoma escamoso, el microambiente inmunitario tumoral se considera un microambiente tumoral frío, a pesar de la alta carga de variantes en el número de copias y de la composición de células inmunitarias fuertemente inmunosupresoras, con Treg y una relación Th1/2 favorable a Th2, además del perfil de expresión de los puntos de control inmunitarios como PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3 y TIGIT. Todo esto describe este microambiente.

Esto también se ve bien reflejado en el análisis proteogenómico del microambiente inmunitario tumoral, con, por ejemplo, la vía canónica promovida por la señalización WNT, que se expresa con fuerza aquí y promueve no solo la proliferación tumoral, sino también la evasión inmunitaria.

Y por último, pero no menos importante, todas estas consideraciones nos llevan a intentar identificar dónde podemos crear potencialmente nuevas estrategias de tratamiento. Por supuesto, avanzamos más rápido hacia posibles terapias celulares y vacunas contra el cáncer, por su altísima carga mutacional hacia puntos de control que no hemos explotado lo suficiente, y quizá algún biomarcador de superficie celular.

Y hoy nos centraremos un poco en los puntos de control a los que podemos dirigirnos con un nuevo mecanismo de estrategias inmunitarias.

Al empezar en oncología, solíamos describir el carcinoma de células escamosas como algo vinculado o asociado con un pronóstico muy desfavorable en comparación con el no escamoso. Desde entonces, hemos pasado a la inmunoterapia. Así que la mayoría de los pacientes reciben un componente inmunitario, una inmunoterapia, y, aunque el pronóstico sigue siendo mejor en el no escamoso que en el escamoso, la diferencia se ha reducido un poco. En el no escamoso, la mediana de SG en los datos de Flatiron es de 24 meses y en el escamoso, 22 meses. Aunque son distintos, se diferencian menos que antes de la era de la inmunoterapia. La mediana de SLP fue de 7,5 frente a 6,7, y, si miramos la supervivencia a uno y dos años, existe una diferencia. Creo que la secuenciación terapéutica, y, sobre todo, la presencia de la inmunoterapia han borrado un poco esta diferencia que teníamos históricamente. Siempre destacando una necesidad no cubierta, necesitamos mejorar estas curvas de supervivencia global en ambos subtipos de cáncer.

En cuanto a lo que hacemos, las grandes estrategias, y no pretendo abarcar ni repasar las guías de la ESMO, normalmente clasificamos a los pacientes según la expresión de PD-L1. Sea cual sea la expresión de PD-L1, siempre se puede administrar inmunoterapia y quimioterapia. Con una expresión alta de PD-L1, se puede omitir la quimioterapia y solo administrar componentes inmunitarios. Y, si el PD-L1 es negativo, es una necesidad no cubierta, porque aquí la quimioterapia con anti-PD-1 y anti-PD-L1 no funciona bien. Cuando el PD-L1 es negativo, conviene añadir una inhibición dual de puntos de control con CTLA-4, y creo que la mayoría de los colegas del ámbito ya coinciden en que esta necesidad no cubierta se aborda en parte añadiendo CTLA-4, con todas las toxicidades que conlleva. Eso es lo que suele figurar en las guías. ¿Cuál es el próximo paso para mejorar las curvas de supervivencia?

Lo hemos intentado. También es una buena revisión en *Nature* que hicimos con colegas, cuyo primer autor es Martin Reck, que muestra el sólido fundamento que respalda ensayos de fase 1, 2 y 3, pero, lamentablemente, es una larga lista de ensayos de fase 3 negativos. Y aquí se ve que todos estos ensayos terminan con índices de riesgo de supervivencia no significativos. Y actúan sobre muchas vías. La vía antiangiogénica, TAM, algunos ADC que también intentan completar lo que se puede hacer ante la resistencia a quimio e IO. Y, recientemente, un inhibidor de ATR, ceralasertib más durvalumab frente a docetaxel habitual. Ningún ensayo demostró significación estadística. Esto significa que competir con docetaxel en segunda línea en un entorno en el que ya hay que afrontar resistencia a la quimioterapia y a la inmunoterapia lleva a esto. Sea TKI de TAM o IO con antiangiogénicos, no se puede mejorar de forma significativa y relevante la SLP y la supervivencia global frente a docetaxel.

Necesitamos mejores ideas, ¿verdad? Es una larga lista de fracasos, y esto es básicamente lo que queda. Para el adenocarcinoma, lo de la izquierda. Pero hoy queremos centrarnos en el carcinoma escamoso. Esto es lo que nos queda: docetaxel con o sin ramucirumab, y algunas otras variantes de quimioterapia. Lo

que quería destacar aquí es la necesidad no cubierta, porque, al mostrar esta diapositiva a mis colegas oncólogos, nada de esto resulta esperanzador. Así que debemos buscar nuevas vías.

Aquí también queríamos racionalizar quizá algunas cosas que a veces hacemos, y soy la primera en intentarlo: si fracasa la quimio-IO en primera línea, al llegar a la segunda línea, ¿se debe continuar la inmunoterapia? ¿Hay datos que respalden el uso de un inhibidor de PD-L1 o PD-1 tras el fracaso de este agente? La respuesta, por desgracia, es que no. En el retratamiento prospectivo, la tasa de respuesta es inferior al 10 %. Al intentar cambiar de un PD-L1 a un PD-1 o viceversa, hay progresión en la primera TC. Y, al evaluar los metanálisis, no hay una tasa de respuesta ni un beneficio relevantes al usar IO tras IO, o para ser más precisa, al usar PD-1/PD-L1 tras el fracaso de PD-1/PD-L1. Realmente nos quedamos casi sin buenas opciones.

Siempre intentamos, en todos estos ensayos, entender qué significa ser resistente a la IO. Aquí se puede clasificar, y es la clasificación de la Sociedad de Inmunoterapia, entre resistencia primaria y resistencia adquirida.

La resistencia primaria es la refractariedad a la inmunoterapia. En ese contexto, el paciente nunca presenta respuesta a la IO, y, si hay estabilización de la enfermedad, dura menos de tres meses. En ese contexto, realizamos muchos estudios preclínicos hasta la fecha. Cuando digo muchos, me refiero a cientos de pacientes, quizá 200, pero pudimos demostrar una exclusión inmunitaria preexistente o inmunosupresión en este subgrupo de pacientes, e incluso describir qué mecanismos intervenían aquí.

En cambio, la resistencia adquirida implica que hubo un beneficio, una respuesta o una enfermedad estable de más de tres meses. Y aquí se da potencialmente este mecanismo de agotamiento y disfunción de los linfocitos T que se puede

contrarrestar para activar el sistema inmunitario. Quizá estos dos escenarios definan un potencial distinto para reactivar el sistema inmunitario.

Por eso es muy importante en cada ensayo tener presente cuál es la población que se trata, por supuesto, en inmunoterapia, con probablemente mejor potencial en la resistencia adquirida que en la refractariedad.

En resumen, lo que queda en términos de mecanismos son estas tres categorías que quiero mostrarles. Primero, intentamos y seguimos intentando potenciar la inmunogenicidad. Para eso hace falta que haya alguna respuesta inmunitaria. Se puede potenciar la inmunogenicidad, por ejemplo, con vacunas, que vuelven a estar muy de moda, o con conjugados anticuerpo-fármaco, pero quizá no en líneas posteriores, sino antes, o con radioterapia o alguna terapia dirigida.

También se puede reactivar la función de los linfocitos T, lo que también podría funcionar en tumores resistentes a la inmunoterapia. Y ahora regresamos a estos puntos de control inmunitarios. También podemos plantearnos diseñar células CAR-T o TIL o recurrir a la vía coestimuladora.

Por supuesto, lo más difícil es actuar sobre el microambiente tumoral inmunosupresor. Aquí hablamos del receptor TAM, pero les mostré la serie de fracasos con sitravatinib y cabozantinib. Hablamos de la vía de la adenosina, pero hoy sin pruebas reales de eficacia, aunque en teoría tenga sentido. Los antiangiogénicos tienen actividad limitada. Hoy quiero mencionar un punto de control, pero también un componente Treg del fármaco gotistobart, el cual es uno de los primeros datos de manejo del tratamiento que analiza y se centra en el microambiente tumoral que tiene éxito. Por eso, siempre se puede plantear el desarrollo de estrategias dirigidas al microambiente inmunosupresor.

Actuar sobre las Treg sigue siendo viable. Se ha explotado con muchas estrategias. Sabemos cómo se modulan las Treg con estos puntos de control inmunitarios, y

aquí se ve que muchos fracasaron. El anti-GITR, por ejemplo. El anti-TIGIT también modulará las Treg presentes de forma sistémica y en el microambiente tumoral. El TNFR2. Todo esto describe muchas formas de modular potencialmente la cantidad y la calidad de las Treg en el microambiente tumoral. Pero, por supuesto, hoy quiero centrarme en una: usar el CTLA-4, que se expresa en la superficie de las Treg, es decir, el anti-CTLA-4, para intentar modular la presencia de las Treg.

Solo para hablar del entorno de posibles moduladores de Treg, quiero mostrar dos diapositivas sobre algo muy de moda. Espero que tenga éxito. Es el CCR8. El CCR8 actúa sobre las Treg, es el capítulo que comentamos, pero tiene la especificidad de expresarse en la superficie de las Treg, específicamente cuando la Treg participa en el microambiente tumoral en una inmunosupresión del ataque a la célula cancerosa. Es algo que limita o confina la supresión de las Treg en el microambiente tumoral. Así que hay cierto fundamento preclínico para ello, donde se puede inhibir al administrar un anti-CCR8, reducir las Treg y activar los linfocitos CD8+. Se pueden observar en algunos ensayos de fase 1 ciertas respuestas específicas, pero es algo pronto en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Hoy, uno de estos compuestos irá a una cohorte de expansión con un anti-PD-1. Veremos si esta amplia clase de compuestos aportará datos, porque quizá sea también lo que atacan las Treg. Y hay una lista. Hace poco leí las diapositivas de unos 20 anti-CCR8, elementos y fármacos que se están desarrollando. Pero centrémonos en los datos que tenemos, porque hoy no hay datos del CCR8 en el cáncer de pulmón.

El CTLA-4 sí tiene datos. Tenemos tremelimumab e ipilimumab. Conocemos sus toxicidades. Recuerden que Jim Allison decía, al recibir el Premio Nobel, que no es lo mismo bloquear PD-1/PD-L1, porque aquí el foco está en la fase efectora de la respuesta inmunitaria, lo que significa que debe haber un reconocimiento inmunitario, pero se reactivan los linfocitos T disfuncionales reactivos al tumor, por lo que se vuelven a activar. Al actuar sobre el CTLA-4, está en la activación inicial,

lo que crea el repertorio de linfocitos T capaces de identificar la célula cancerosa, ampliando y diversificando el repertorio de linfocitos T. Incluso se puede ampliar más, por lo que podría ser una opción en tratamientos posteriores. Y, por supuesto, parte del mecanismo del CTLA-4 está relacionada con las Treg, porque bloquear el CTLA-4 implica reducir las Treg de forma sistémica y en el microambiente tumoral.

El desafío que tenemos es cuántas Treg podemos reducir de forma sistémica sin demasiados efectos secundarios. Sabemos que los efectos secundarios de ipilimumab y tremelimumab hacen que muchos colegas no los usen. ¿Se puede minimizar esta reducción sistémica de Treg y centrarla sobre todo en el microambiente tumoral? Eso es lo que quiero compartir hoy con ustedes.

Usar CTLA-4 para ampliar el repertorio en líneas posteriores ya se ha probado, pero sin éxito. Añadir CTLA-4 en la resistencia, al pensar en esta ampliación, requiere una ventana terapéutica. Hay que poder exponer realmente el sistema inmunitario a un bloqueo suficiente del CTLA-4 para reactivar el repertorio de células T y la respuesta inmunitaria. Probablemente hoy, por esta ventana terapéutica o por la propia estrategia, no hay datos sobre ipilimumab y distintas combinaciones de CTLA-4 tras la resistencia a anti-PD-1/anti-PD-L1. Necesitamos nuevas estrategias, y ahí es donde entra el gotistobart.

Como decía, el principal obstáculo para actuar sobre el CTLA-4 es el efecto adverso inmunomediado. Se ve una toxicidad grave al añadir un CTLA-4 a PD-1/PD-L1, y ya lo sabemos desde el desarrollo del ipilimumab. Recuerden que, al principio, en el melanoma, usábamos ipilimumab en dosis altas, 10 mg/kg. Así que ahora sabemos lo que implica.

Por eso quiero presentarles el mecanismo de acción de un fármaco dirigido al CTLA-4, que busca reducir las Treg, y que utiliza un parámetro de sensibilidad al pH. Es decir, este anticuerpo no actuará de la misma manera según el pH del microambiente. Como saben, el tumor tiene un pH muy distinto al del nivel

sistémico. En esta figura podrán ver que esto dará lugar a un reciclaje del CTLA-4 distinto a nivel sistémico y a nivel tumoral.

La unión sensible al pH en el endosoma temprano es necesaria para preservar los puntos de control de CTLA-4 y lograr la reducción completa de las Treg en el microambiente tumoral. Sin embargo, a nivel sistémico, el reciclaje endosómico no se producirá, lo que significa que no habrá tal reducción de las Treg a nivel sistémico, lo que permite, al menos en términos de ventana terapéutica, ampliar la ventana terapéutica y administrar más de este anti-CTLA-4 con menos toxicidad a nivel sistémico y mayor toxicidad a nivel tumoral. Esto permite realmente aumentar la dosis, lo que no implica ausencia de toxicidad, pero habrá una mejor ventana terapéutica, preservando el nivel sistémico y concentrando su actividad en el tumor.

En cuanto a cómo funciona el gotistobart, es una reducción selectiva de las Treg infiltrantes del tumor dentro del microambiente tumoral. El cáncer de pulmón de células pequeñas avanzado de tipo escamoso es agresivo y tiene un número relativamente alto de Treg, como dije al principio. Por tanto, es un buen tumor diana. El ensayo clínico fundamental de fase 3 está en curso para evaluar y certificar que esta estrategia es viable y activa en el carcinoma escamoso.

Hay hitos regulatorios que pueden ver aquí, como la designación de terapia innovadora de la NMPA en China y las designaciones de vía rápida y medicamento huérfano de la FDA este año.

Así funciona el gotistobart. Es un anti-CTLA-4 sensible al pH que optimiza la disociación intracelular, preservando el reciclaje de CTLA-4 y potenciando la reducción específica de Treg en el microambiente tumoral. Es decir, reciclaje y reducción de Treg sobre todo en el microambiente tumoral.

Es un ensayo de fase 1. El gotistobart se usó en monoterapia. Recuerden mi tabla. Recuerden cuánto les insistí en que la IO no funciona tras otra IO. Estos son los

datos del gotistobart tras IO con este mecanismo dependiente del pH. La tasa de respuesta en líneas posteriores es, por tanto, del 22 %. La mitad de los pacientes tenía histología escamosa, así que sigue siendo muy superior a lo que se describe con docetaxel. El gráfico en cascada me pareció impresionante frente a la insignificante tasa de respuesta que se observa con ipilimumab o tremelimumab, o incluso con anti-PD-1 o PD-L1 en las mismas circunstancias. En el gráfico de araña, lo interesante es la durabilidad de algunas de estas respuestas, lo cual es muy prometedor.

En cuanto al gráfico de evolución, los pacientes habían estado expuestos antes a diversos tratamientos. Inhibidores de PD-L1, CTLA-4 y TIGIT. Incluso se ve algo de sitravatinib. Así, se observan algunas respuestas y cierta durabilidad independientemente de la exposición previa o entre distintas exposiciones previas al tratamiento. Este es el fundamento para probar en segunda línea frente a docetaxel, por supuesto, con gotistobart en monoterapia, y demostrar que se puede superar a docetaxel de forma controlada.

Este es el ensayo PRESERVE-003, donde se ve que estos pacientes han recibido platino y han recibido IO, y en ese contexto se aleatorizan a gotistobart o docetaxel. Hay dos etapas. La primera etapa es de optimización de dosis, donde gotistobart se usa en dos dosis distintas, pero ya comparando con docetaxel para la primera señal y aleatorizando 1:1:1 a los pacientes a dos dosis de gotistobart o docetaxel. Y, por supuesto, una vez superada esta primera etapa, y es el estado actual, pasamos al ensayo controlado formal de fase 3 con gotistobart, 6 mg/kg, con dos dosis de carga frente a docetaxel.

Quiero mostrarles todos los detalles de la primera etapa. En estas dos etapas, la estratificación fue por histología, escamosa frente a no escamosa, metástasis cerebrales, sí o no, en este ensayo se permitieron metástasis cerebrales asintomáticas, el estado funcional y la región. El criterio principal es la

supervivencia global. También se evalúan la tasa de respuesta y la SLP. Será ciego, con revisión independiente de un grupo de radiólogos.

Básicamente, me centraré en esta primera etapa. Y, como pueden ver en el manuscrito, además, centrarse en este desarrollo posterior es centrarse en el carcinoma escamoso, porque hubo una actividad adicional y real que seguía confinada a la histología escamosa en la primera etapa.

Aquí es donde estamos. Tenemos el subgrupo no escamoso, 120 pacientes descritos en otro lugar, pero quiero centrarme en esta necesidad no cubierta del carcinoma escamoso, donde se ve que 87 pacientes recibieron esta dosis, 6 mg/kg con dos dosis de carga, que se mantiene más adelante. Esta es la distribución. Sobre los pacientes, tienen histología escamosa, así que la mayoría son fumadores (exfumadores o fumadores actuales). Sobre la expresión de PD-L1, se observa el equilibrio habitual de PD-L1, pero en cierto número de pacientes no se evaluó el PD-L1. Pero recuerden que estamos en líneas posteriores, así que no es muy importante. Y se encuentran metástasis cerebrales en el 13 % de estos pacientes. Todos los pacientes habían recibido antes platino e IO. El 80 % de ellos los recibieron de forma concomitante, y algunos pacientes recibieron primero la IO y luego la quimio cuando el PD-L1 era alto.

Esta es una diapositiva muy interesante, donde la tasa de respuesta en el carcinoma escamoso tras la quimio e IO es del 20 % frente a solo el 4-5 % habitual con docetaxel. Las series hasta ahora describen una tasa de respuesta del 5 al 10 %. Digamos que son los rangos de respuesta habituales a docetaxel. Una tasa de respuesta del 20 % muy prometedora para el gotistobart.

Lo que más me gusta es lo que dura esta estrategia. Se describió una mediana de duración de la respuesta de 11 meses. Es muy evidente en el gráfico de araña, frente a 3,8 meses con docetaxel.

Y más interesante aún es esta tasa de SLP a 12 meses del 25 % con gotistobart y el habitual 0 % al año con docetaxel. Al ver la mediana de SLP, por el cruce de las curvas, probablemente es donde resulta menos evidente, pero se ve que más adelante la meseta está en el gotistobart. El índice de riesgo aquí fue de 0,69. Recuerden que la SLP fue un criterio secundario.

El criterio principal es la supervivencia global. Aquí la mediana de supervivencia global fue de 18,5 meses, frente a 10 meses con docetaxel, lo que da un índice de riesgo de 0,56 con un valor de *p* significativo.

Y, algo importante, ahora tenemos un seguimiento interesante de más de dos años, lo que genera unos datos bastante estables en el tiempo y sin cambios significativos más adelante.

Otro aspecto importante es la toxicidad. Por supuesto, debido a la ventana terapéutica y al aumento de la inhibición del CTLA-4 que queremos tener en el microambiente tumoral, sigue habiendo toxicidades de grado 3 o más con docetaxel y gotistobart. Por cierto, lo interesante es que las proporciones son casi iguales en ambos grupos, y la toxicidad provoca la suspensión en torno al 13 % por el tratamiento con gotistobart y al 5 % con docetaxel. Así que debemos estar atentos a las toxicidades y tratarlas. Siete pacientes, el 15 %, recibieron gotistobart durante más de 12 meses.

En cuanto a la toxicidad, la del docetaxel es propia de la quimioterapia. La del gotistobart es inmunomediada, con lo que ya sabemos: toxicidad GI, aumento de AST/ALT, así como fatiga y erupción, lo que observamos con la inhibición del CTLA-4. Tengan en cuenta que esta toxicidad es de grado bajo, y que algunas toxicidades específicas muy conocidas pueden ser de grado 3 o más, aquí en azul oscuro, con colitis y alteración de pruebas hepáticas como las predominantes. Es un perfil que conocemos bien, pero con una eficacia incremental respecto a lo que conocemos.

Los efectos adversos inmunomediados que ocurren en tres o más pacientes con gotistobart, como pueden ver aquí, son diarrea, colitis y transaminitis, y por eso es esencial una vigilancia estrecha, en particular de la colitis y, por supuesto, de la enfermedad pulmonar. En esta población de pacientes, se observa una neumopatía inmunomediada que causa neumonitis o EPI en el 6,7 % de los pacientes, pero muy rara vez de grado 3. Pero, por supuesto, hay que tenerlo en cuenta en el seguimiento de los pacientes.

Así, tras una mediana de seguimiento de 25 meses, la mediana de supervivencia global fue de 18,5 con gotistobart frente a 10 meses con docetaxel, lo que da un índice de riesgo significativo de 0,56. Las respuestas fueron más duraderas con gotistobart, con una asombrosa mediana de duración de la respuesta de 11 meses frente a 3,8 meses. La tasa de SLP a 12 meses fue del 25 % con gotistobart frente al 0 % con docetaxel. El perfil de seguridad del gotistobart es coherente con la inhibición del CTLA-4 y con la reducción de Treg a nivel sistémico, pero probablemente con una eficacia muy superior de reducción de Treg en el microambiente tumoral, lo que da este resultado de eficacia. Los datos indican que el mecanismo de acción único permite a los pacientes tolerar esta dosis alta y la eficacia terapéutica se logra gracias al mecanismo de acción.

Se alcanzó el reclutamiento previsto de la etapa 2 fundamental del ensayo. Ahora esperamos que los datos maduren y puedan confirmar la eficacia de gotistobart a escala mundial.

Desde mi perspectiva, es importante destacar, después de haber trabajado en varios de estos ensayos, cuántos fracasos, pese a un buen fundamento, hemos tenido que afrontar con nuestros pacientes y en la comunidad. Tener hoy estos resultados, es decir, que de repente casi se duplica la supervivencia en una necesidad no cubierta específica como el carcinoma escamoso, es algo realmente fantástico de ver. Así que espero ver cómo la parte formal controlada de fase 3 del PRESERVE-003 nos diga más sobre el desarrollo del gotistobart. Con estos

resultados, la comunidad lo adoptará sin ningún problema. El manejo de la toxicidad del CTLA-4 es bien conocido por el melanoma y también por datos del cáncer de pulmón de células no pequeñas, y estaríamos encantados de usarlo, si se confirmara firmemente.

Con esto, concluimos la actividad de hoy. Muchas gracias por escuchar, por su participación y su amable atención a esta presentación.