III Simpósio Internacional de

IMUNO-ONCOLOGIA

06 e 07 de outubro 2017 • Pullman Vila Olímpia

O FUTURO DA ONCOLOGIA

Imunoterapia em Câncer de Mama e Tumores Ginecológicos

Dra. Juliana Martins Pimenta

Hospital BP e BP Mirante

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

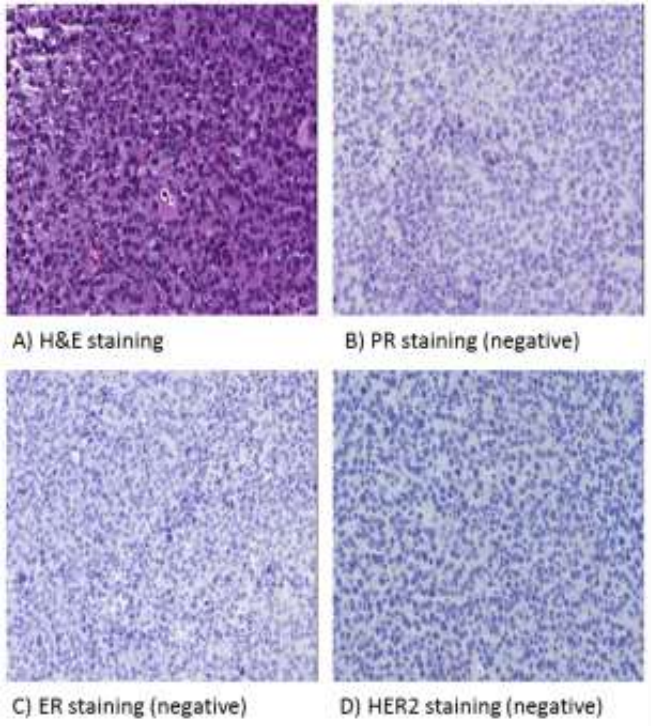
Imunoterapia em Câncer de Mama e Tumores Ginecológicos

1. Imunoterapia em Câncer de mama
2. Imunoterapia em Câncer de Ovário
3. Imunoterapia em Câncer de colo de útero
4. Imunoterapia em Câncer de endométrio
5. Conclusão

Câncer de Mama

Câncer de mama triplo negativo (TNBC):

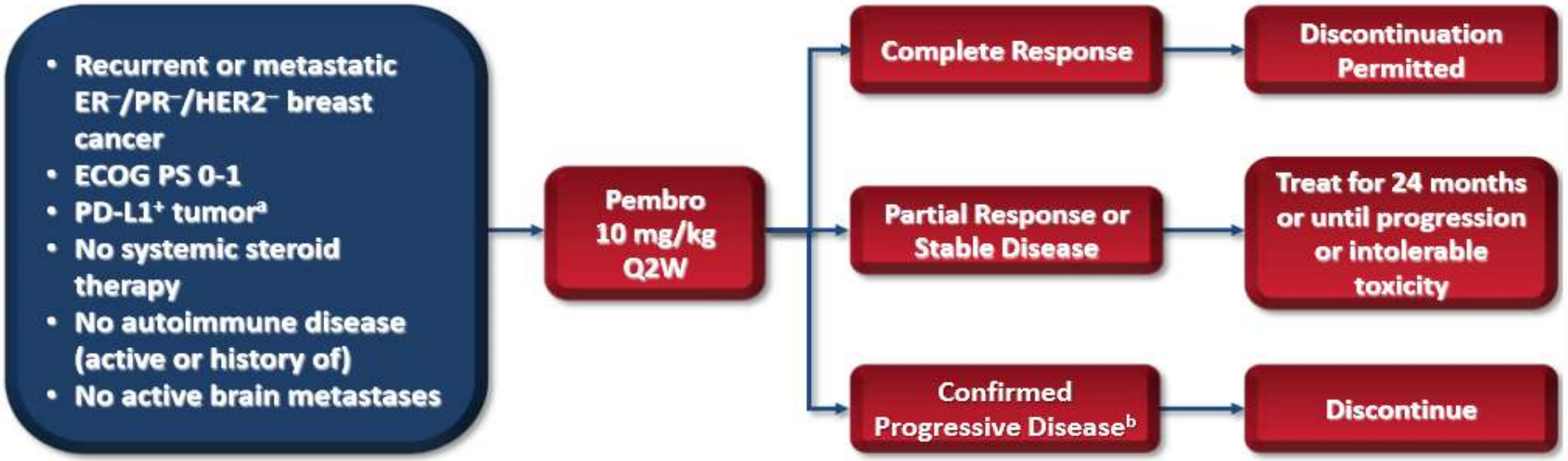
- Maior instabilidade cromossômica
- Maior número de mutações → maior capacidade imunogênica
- Maior expressão de PD-L1
- Maior infiltração por TILs



Mol Cancer Ther. 2007;6(7):2065-2072 ; J Clin Oncol. 2013;31:(suppl; abstr 521) ; Neoplasia 8:190, 2006

Pembrolizumab (α-PD-1)

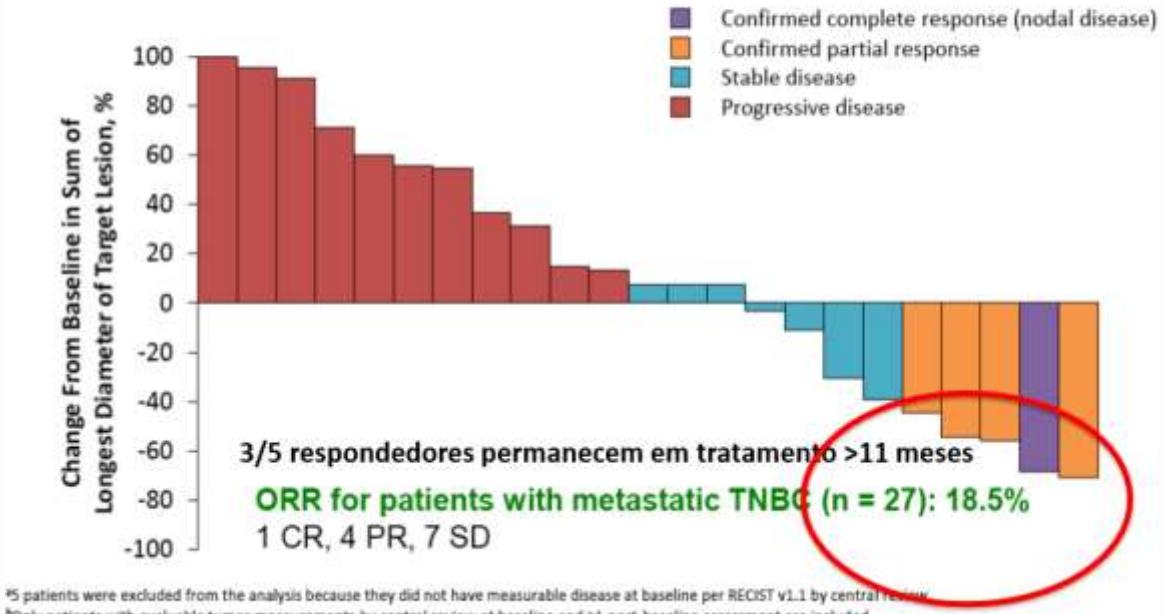
KEYNOTE-012: Triple-Negative Breast Cancer Cohort



- **PD-L1 positivity:** 58% of all patients screened had PD-L1-positive tumors
- **Treatment:** 10 mg/kg IV Q2W
- **Response assessment:** Performed every 8 weeks per RECIST v1.1

Nanda R, et al. *J Clin Oncol*, 2016 May 2 [Epub ahead of print]

Keynote 012: Pembrolizumab in TNBC Maximum Percentage Target Lesion Change From Baseline (RECIST v1.1, Central Review)[a,b]



[a]5 patients were excluded from the analysis because they did not have measurable disease at baseline per RECIST v1.1 by central review.
[b]Only patients with evaluable tumor measurements by central review at baseline and ≥1 post-baseline assessment are included.
Analysis cut-off date: November 10, 2014.

Nanda. SABCS. 2014

Tipo de resposta	Pacientes avaliados quanto à resposta (N = 27)
Taxa de resposta global	**18,5%**
Resposta completa	1 (3,7)
Resposta parcial	4 (14,8)
Doença estável	7 (25,9)
Doença progressiva	13 (48,1)
Sem avaliação	2 (7,4)

J Clin Oncol 34:2460, 2016

Estudo JAVELIN, de fase Ib avaliou a atividade do avelumabe (anti-PD-L1)

- Dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas em 168 pts com CA de mama (33,9% com TNBC) refratários a ≥ 1 linha de tratamento sistêmico
- Grupo que mais se beneficiou: TNBC com expressão de PD-L1 (RO: 44% em PD-L1+ *versus* 2,6% em PD-L1-)

http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/S1-04

Melhor resposta global, %	Todos os pacientes (N = 168)	Pacientes com TNBC (N = 58)
Resposta Completa	**0,6%**	**0%**
Resposta Parcial	**4,2%**	**8,6%**
Doença Estável	23,3%	22,4%
Doença Progressiva	63,1%	65,5%
Não avaliado	8,9%	3,4%
Taxa de resposta objetiva (ORR)	4,8%	8,6%
DCR	28,0%	31,0%

Estudo de fase Ib (ASCO 2016) avaliou a combinação de atezolizumbe com nab-paclitaxel em pts com TNBC tratadas com ≤ 3 linhas

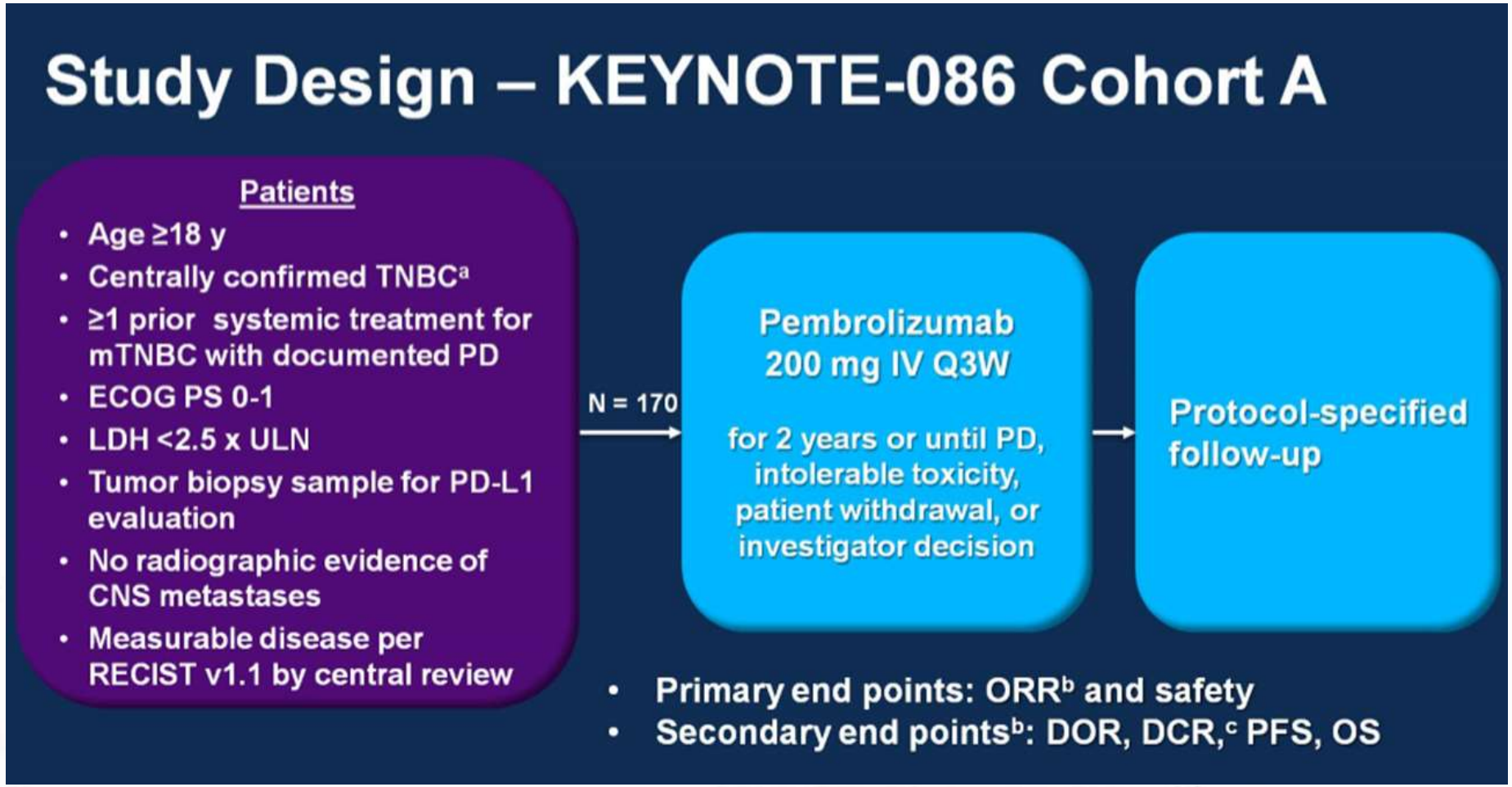
- 32 pts (87% já haviam recebido tratamento com taxanos previamente)
- *Endpoints* primários: segurança e tolerabilidade
- Atezo 800 mg (D1,15) e nab-pac 125 mg/m² (D1,8,15) a cada 4 semanas
- Após nab-pac descontinuado, manutenção de atezo permitida

BOR	1L (N = 13)	2L (N = 9)	3L+ (N = 10)
ORR	**46%**	**22%**	**40%**
RC	8%	0	0
RP	38%	22%	40%
DE	38%	67%	30%
DP	15%	0	30%

J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 1009)

KEYNOTE-086 - fase II

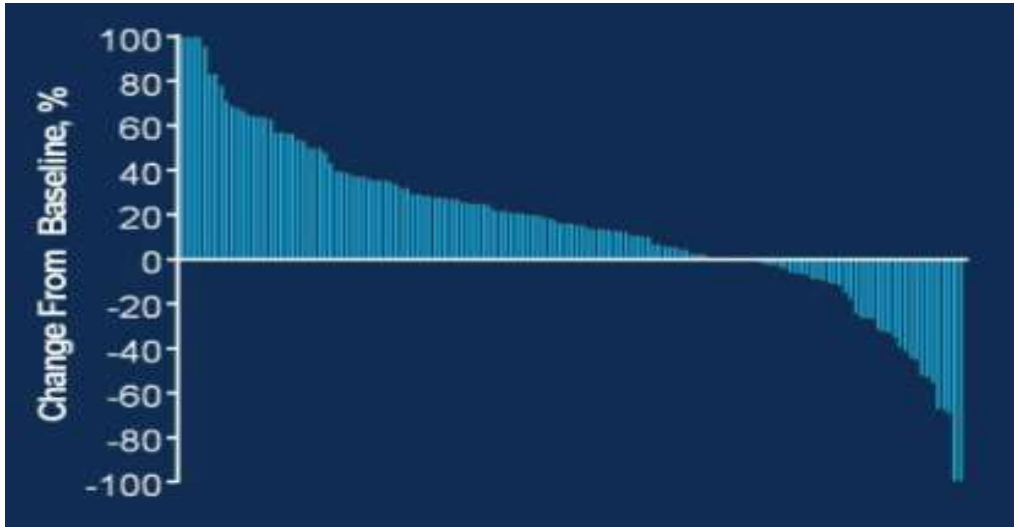
60% das pts eram PD-L1+ Pembrolizumabe 200 mg q3w por até 2 anos

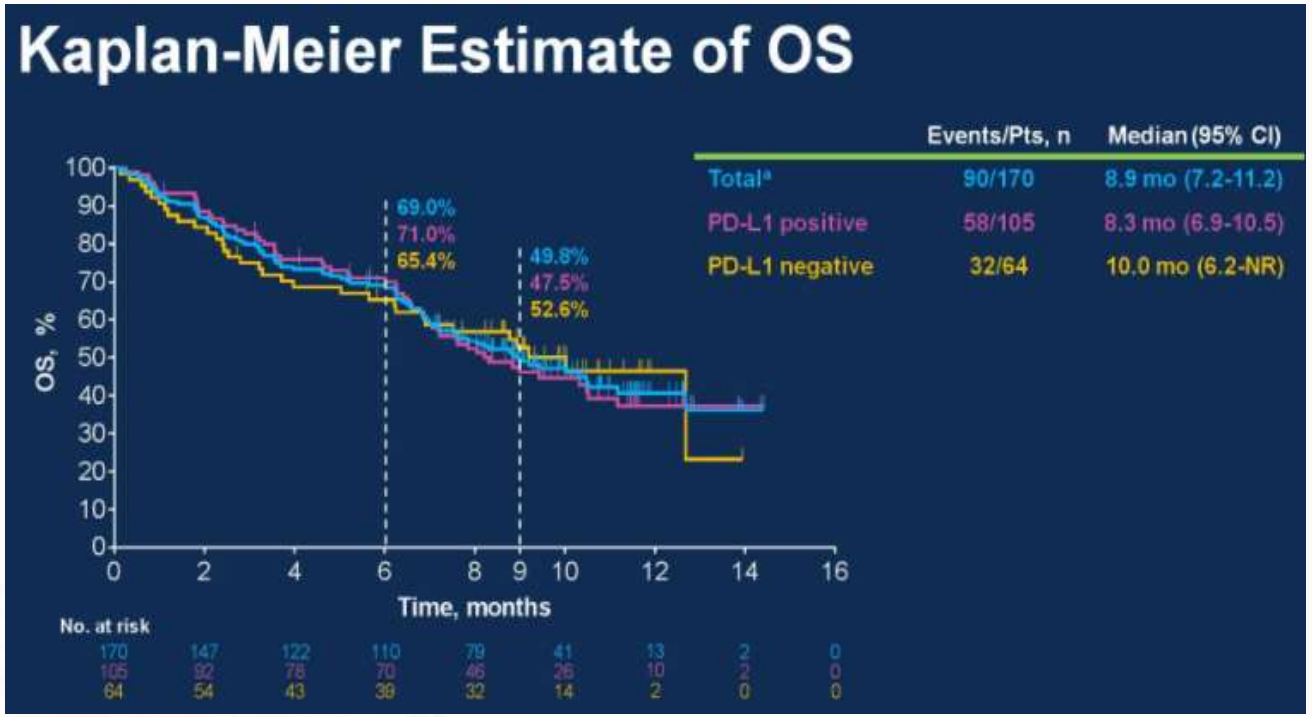


ASCO 2017

KEYNOTE-086 - fase II

ORR, n (%) [95% CI]	8 (4.7) [2.3-9.2]
DCR,[b] n (%) [95% CI]	13 (7.6) [4.4-12.7]
Best Overall Response, n (%)	
Complete response	1 (0.6)
Partial response	7 (4.1)
Stable disease	35 (20.6)
Progressive disease	103 (60.6)
Not evaluable[c]	5 (2.9)
Not able to be assessed[d]	19 (11.2)





J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 1008)

THE ASCO POST

NEWS MEETINGS TOPICS VIDEOS

Breast Cancer Vaccines Moving Forward at a Fast Clip

By Caroline Helwick
April 10, 2016
Tweet this page

Get Permission

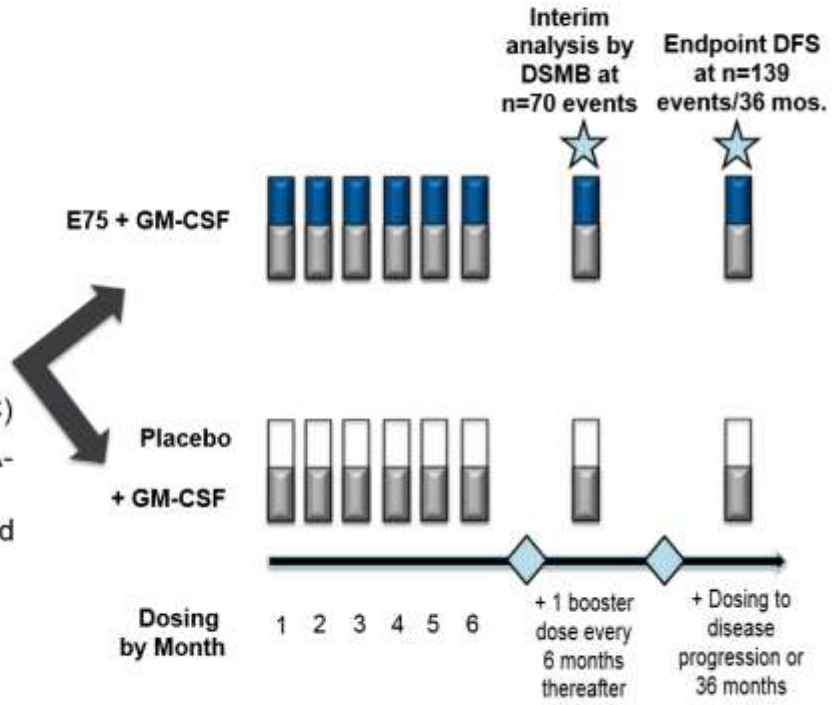
Vaccines for both secondary and primary prevention of breast cancer are showing potential in clinical trials, according to **Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD**, who is leading much of the vaccine research at the University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston. Vaccine platforms being explored include dendritic cell vaccines, whole tumor cell vaccines (allogeneic, autologous),

Phase III Study Schema: PRESENT (Prevention of Recurrence in Early Stage Node-Positive Breast Cancer with Low to Intermediate HER2 Expression with NeuVax Treatment)

Study Population

Adjuvant Breast cancer (BC) patients, n=700, randomized 1:1

- Node positive (NP), HLA A2/A3+, low and intermediate HER2 expression
- Achieve CR with standard of care (SOC)
- Stratified by Stage (IIA-IIIA), Type of Surgery, Hormone Receptor and Menopausal status
- Single dose level of GM-CSF +/- E75

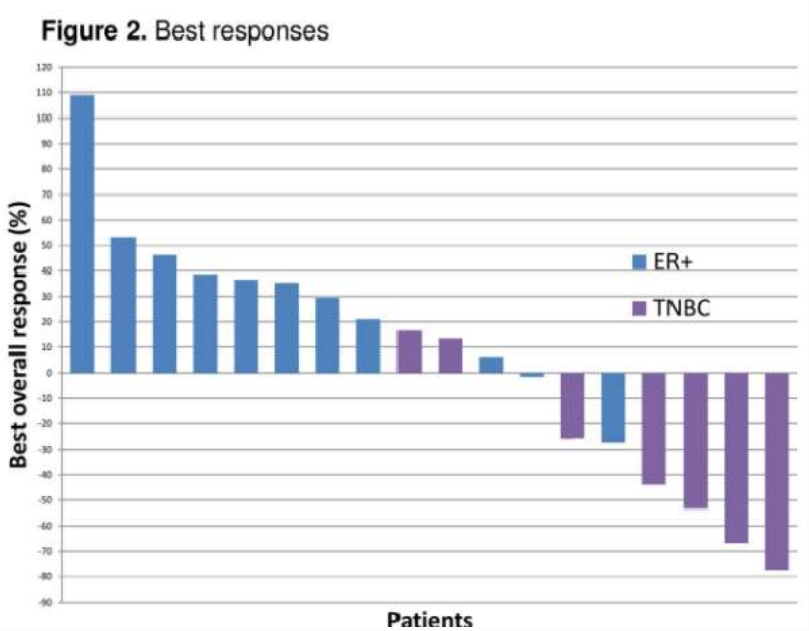


PI: E.A. Mittendorf

TNBC e RE+ metastático

Durvalumabe 1500 mg + Tremelimumabe 75 mg EV mensal x 4 doses seguido de Durvalumabe 750 mg q2w até completar 1 ano

	All pts (n = 18)	TNBC (n = 7)	ER+ (n = 11)
PR	3	3	0
SD ≥6 months	1	1	0
PD	14	3*	11
ORR	17%	43%	0%



J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 3052)

ECHO-202/KEYNOTE-037 de fase I/II, open-label

- Epacadostate + Pembrolizumabe em tumores avançados
- 39 pacientes TNBC metastático

TNBC, N = 39	
> 3 linhas anteriores	22 (56%)
ORR	4 (10%)
Taxa de controle de doença	14 (36%)
Eventos adversos grau 3 ou mais	5 (13%)

J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 1103)

Diversos estudos em andamento

- A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab Versus Single Agent Chemotherapy Per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative **Breast Cancer**(mTNBC) - (**KEYNOTE-119**) NCT02555657

- A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative **Breast Cance (IMpassion130)** NCT02425891

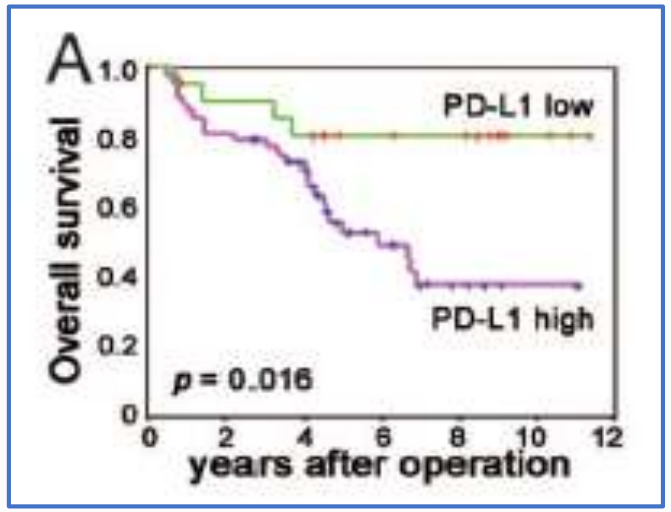
Diversos estudos em andamento

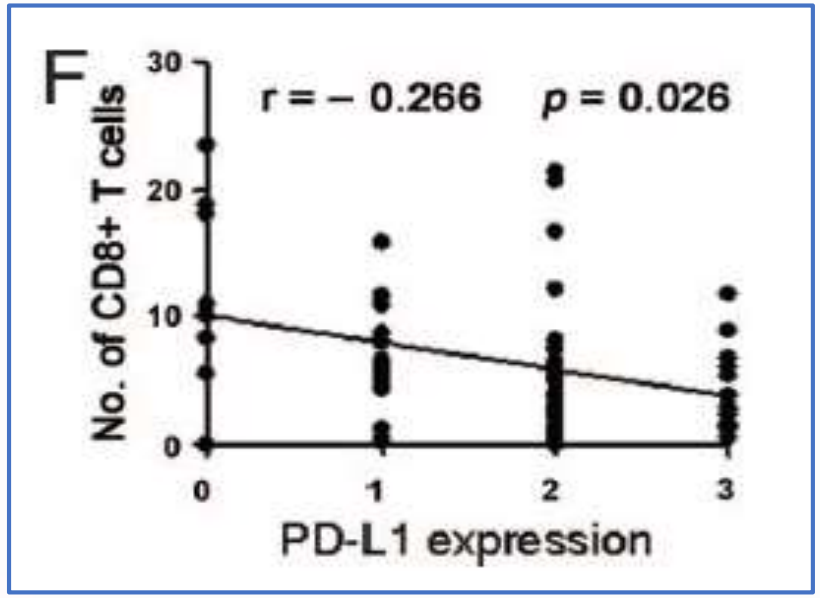
- A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (**KEYNOTE-355**) NCT02819518
- A Phase III Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Neoadjuvant Anthracycline/Nab-Paclitaxel-Based Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in Patients With Primary Invasive Triple-Negative Breast Cancer **(IMpassion031)** NCT03197935

Câncer de Ovário

Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer

Junzo Hamanishi*, Masaki Mandai*†, Masashi Iwasaki‡, Taku Okazaki§, Yoshimasa Tanaka‡, Ken Yamaguchi*, Toshihiro Higuchi*, Haruhiko Yagi*, Kenji Takakura*, Nagahiro Minato‡, Tasuku Honjo†§, and Shingo Fujii*

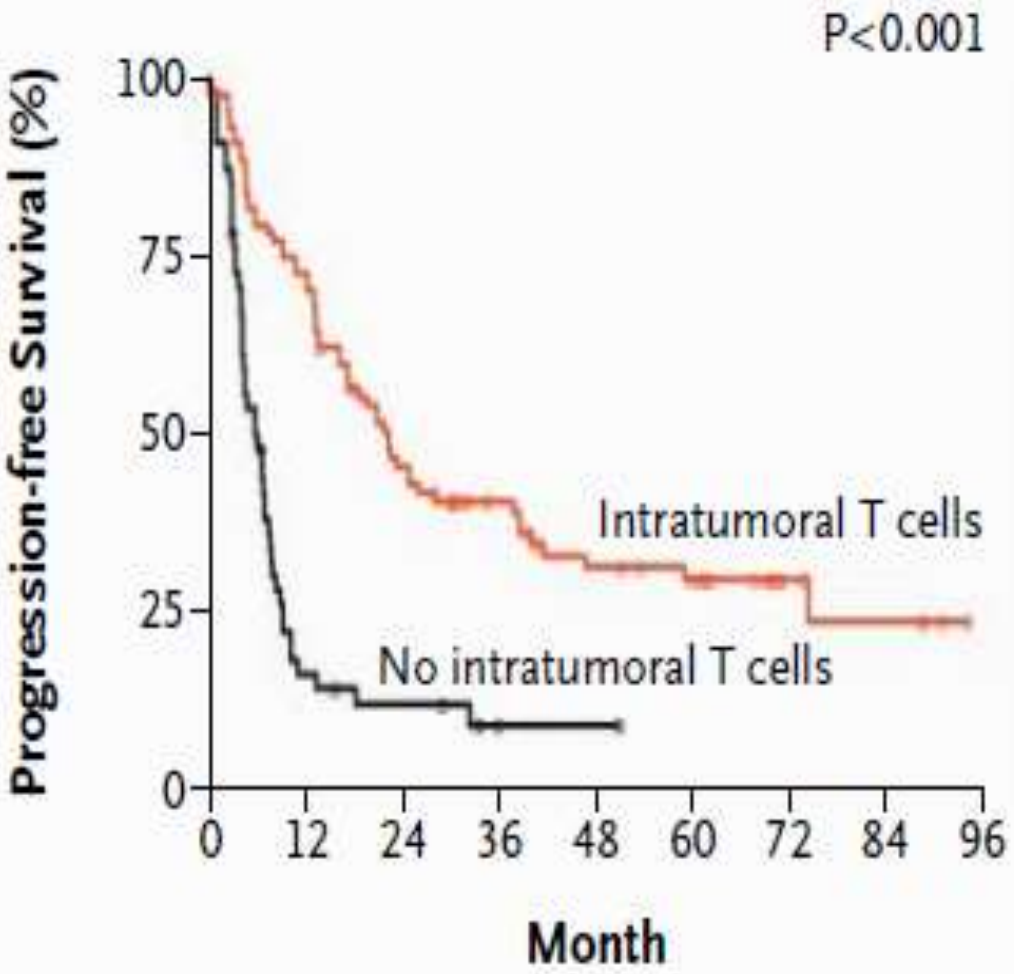


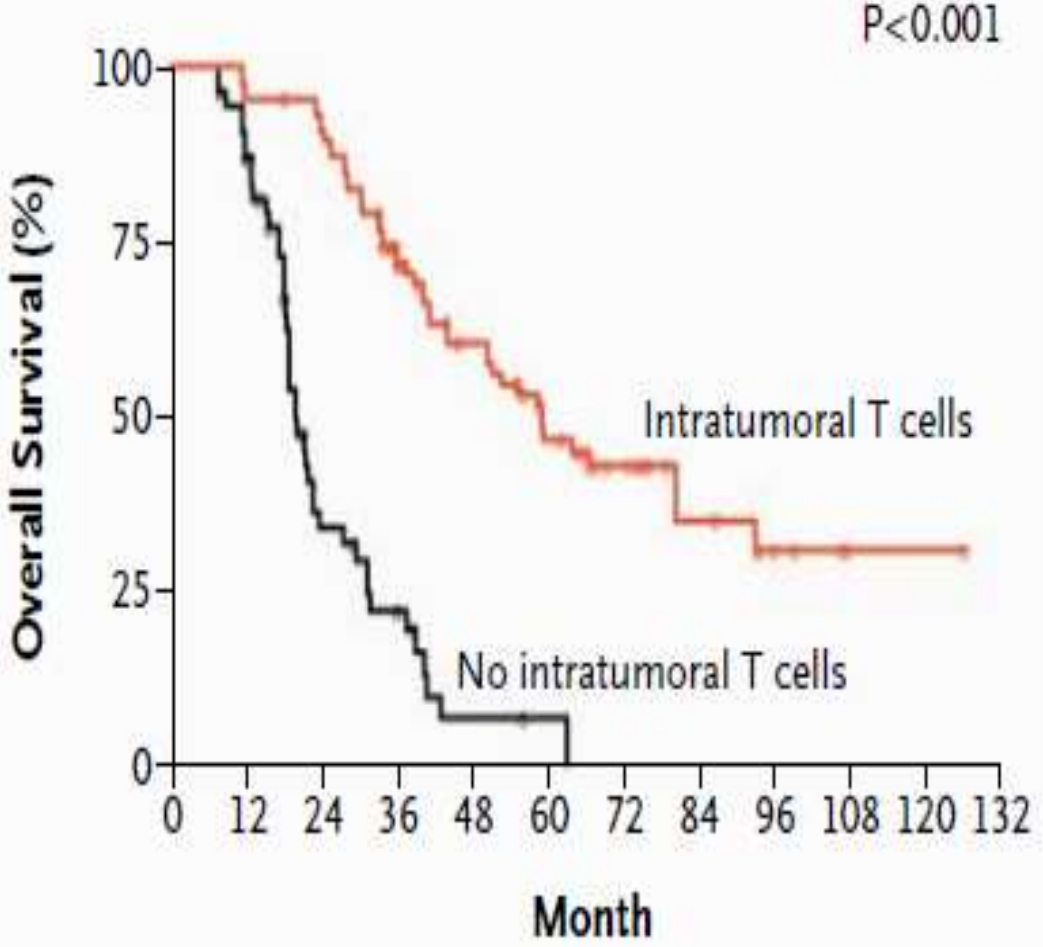


- Inverse correlation between PD-L1 and TIL

Proc Natl Acad Sci U S A 104:3360, 2007

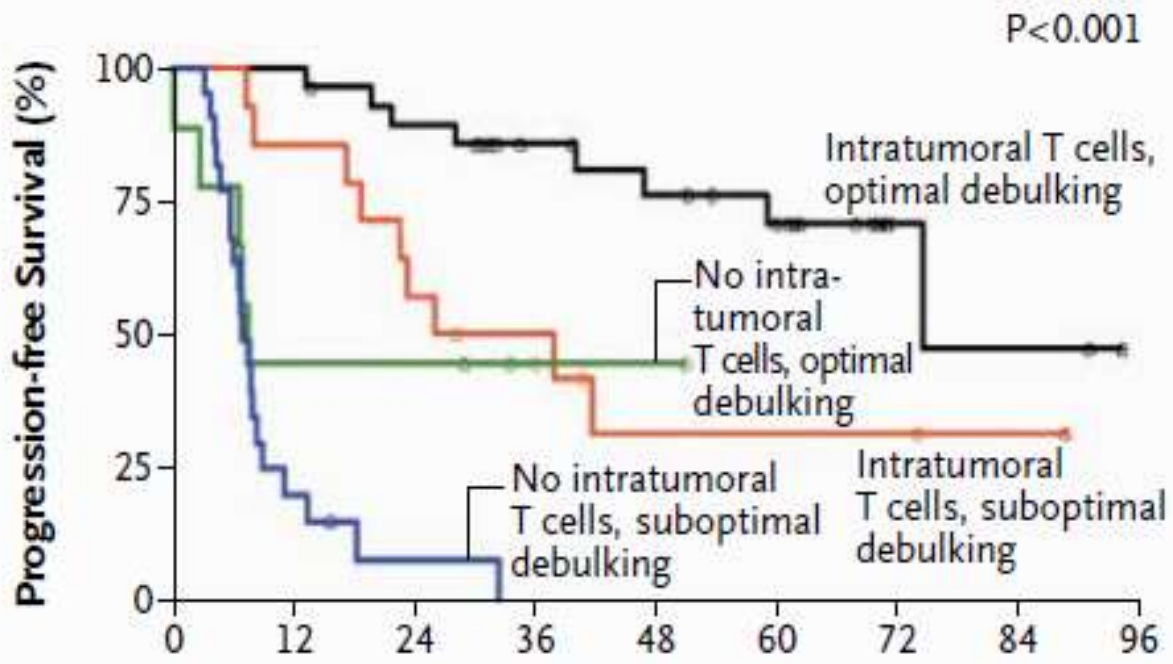
TIL E SOBREVIDA

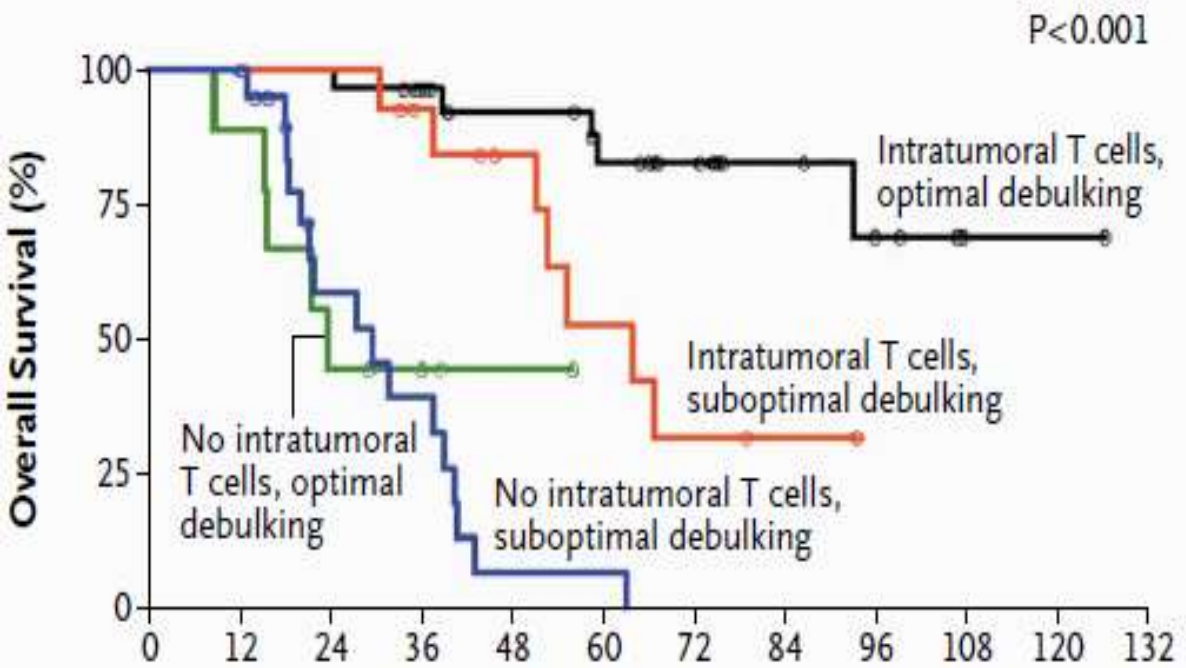




NEJM 348,3,2003.

TIL E SOBREVIDA





NEJM 348,3,2003.

Fase II

CA ovário platino-resistente

Endpoint primário: RO

Maioria com mais de 4 linhas prévias

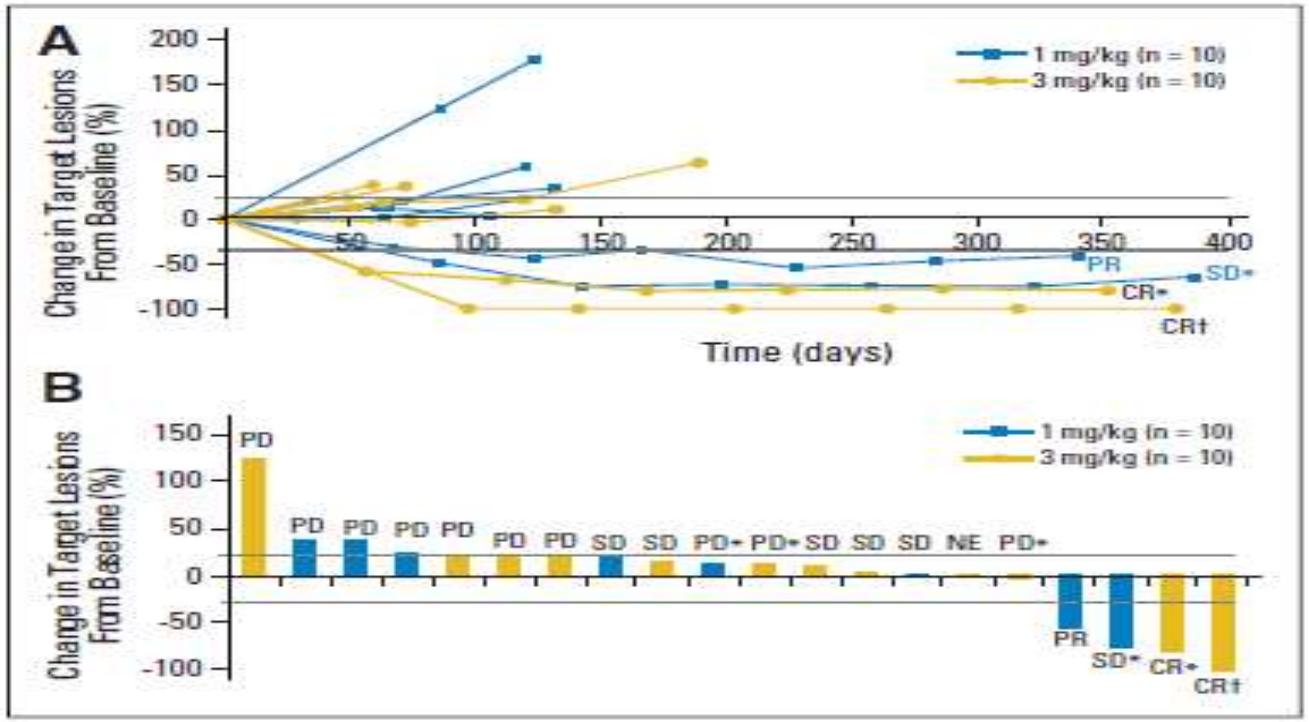
20 pts

- Nivolumabe 1mg/kg q2w
- Nivolumabe 3mg/kg q2w

VOLUME 33 · NUMBER 34 · DECEMBER 1 2015
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Safety and Antitumor Activity of Anti–PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer

Junzo Hamanishi, Masaki Mandai, Takafumi Ikeda, Manabu Minami, Atsuhi Kawaguchi, Toshinori Murayama, Masashi Kanai, Yukiko Mori, Shigemi Matsumoto, Shunsuke Chikuma, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Akihiko Ueda, Yuko Hosoe, Satoshi Morita, Masayuki Yokode, Akira Shimizu, Tasuku Honjo, and Ikuo Konishi



ORR: 15% ; 2 pts com RC mantida (coorte de 3 mg/kg)

J Clin Oncol 33:4015, 2015

26 pts → Pembrolizumabe 10mg/kg q2w

KEYNOTE-028

- Fase Ib
- CA ovário recorrente com falha a pelo menos 1 linha
- Expressão de PD-L1 em ≥ 1% em células tumorais ou PD-L1+ no estroma, por IHC
- *Endpoint* primário: segurança, tolerabilidade, eficácia

- 38,5% pts: > 5 terapias prévias
- 50% pts: tratamento adjuvante prévio
- RC: 1 pt
- RP: 2 pts
- DE: 6 pts
- **RO: 11,5%**

J Clin Oncol 33, 2015. (suppl, abst 5510)

124 pts → Avelumabe 10mg/kg q2w

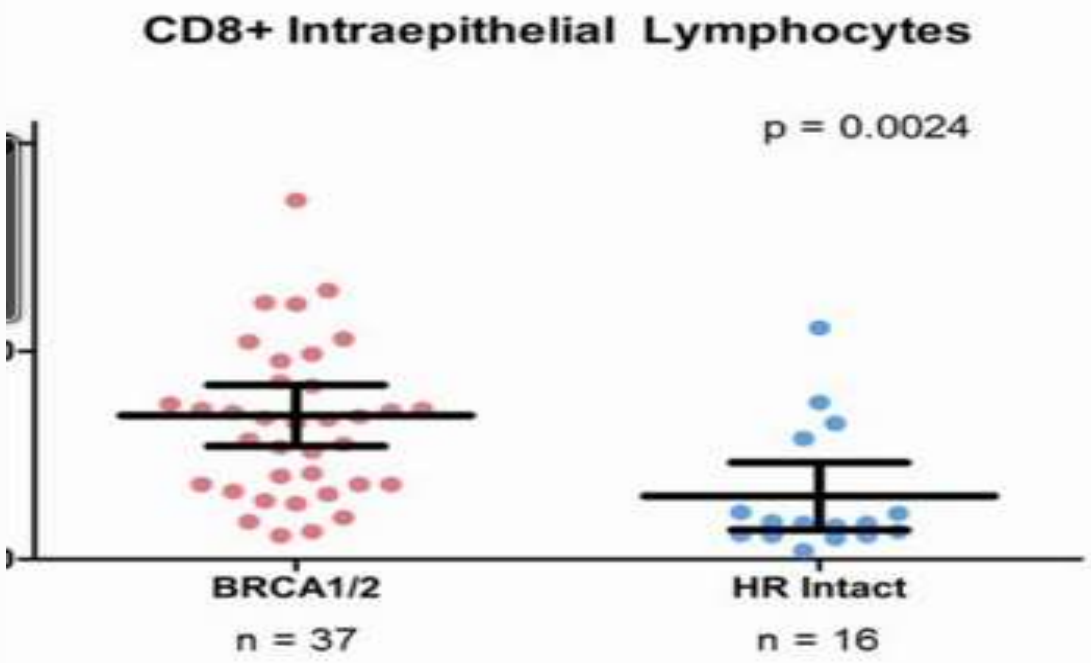
JAVELIN

- Fase Ib
- CA ovário platino-resistente ou refratário
- ECOG 0 ou 1
- Mediana: 4 linhas prévias de tratamento
- *Endpoint* primário: ORR, SLP

- Taxa de resposta: 9,7%
  - 12,3% nos PD-L1+ e 5,1% nos PD-L1-
- Taxa de DE: 44,4%
- DCR: 54%
- SLP mediana: 11,3 semanas
- SG mediana: 10,8 meses

J Clin Oncol 34 2016. (suppl, abst 5533)

TIL CD8 E MUTAÇÃO BRCA



Phase I/II trial: Olaparib and Tremelimumab for women with recurrent BRCA mutation associated ovarian cancer (NCT02571725)

J Clin Oncol 33, 2015. (suppl, abst 5512)

Combinação com terapia Anti-VEGF

VEGF exerce um efeito imunossupressor no câncer

- A ausência de TIL está associada com aumento dos níveis de VEGF.

Zhang L et al. N Engl J Med 2003;348:203-13

- VEGFR2 é seletivamente expresso nas Treg CD4+FoxP3+cells e VEGF suprime diretamente a ativação das células T.

H Suzuki. Eur J of Immunol 2010;40(1)
Gavalas NG et al. Br J Cancer 2012;107:1869

- Células dentríticas imaturas contribuem para progressão do câncer de ovário ao adquirir um fenótipo pró-angiogênico em resposta ao VEGF.

Coukos G. Br J Cancer 2005;92:1182–1187

Diversos estudos em andamento

- A Phase III, Multicenter, Randomized, Study of Atezolizumab Versus Placebo Administered in Combination With Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab to Patients With Newly-Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (IMagyn050). NCT03038100

Câncer de Colo de útero, Vulva e Vagina

Vacinas

O Ministério da Saúde implementou no calendário vacinal, em 2014, a vacina quadrivalente contra o HPV para meninas de 9 a 13 anos de idade. Em 2017 ampliado para meninas de 9 até 15 anos e meninos de 11 a 15 anos. Esta vacina protege contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Os dois primeiros causam verrugas genitais e os dois últimos são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer do colo uterino.

J Clin Oncol 33:1543, 2015.

ADOPTIVE - T CELL: ESQUEMA

- Excisão tumoral
- Cultura de células T de fragmentos do tumor
- Teste para reatividade de E6 and E7
- Expansão rápida de cel T
- Infusão de cel T
- Ciclofosfamida 60 mg/kg x 2 + Fludarabina 25 mg/m^2 x 5 seguida de IL2 720.000 UI/kg/d 8/8h, máximo 15 doses

- **Resposta objetiva tumoral: 3/9 pts**
  - **1 PR (3 m), 2 CR (22+ e 15+ m)**

J Clin Oncol 33:1543, 2015.

KEYNOTE-028 de fase Ib, CA de colo uterino metastático com falha a tratamento padrão, PD-L1+

- **Câncer cervical irressecável ou metastático**
- **Falha ou incapacidade de receber a terapia padrão**
- **ECOG PS 0 ou 1**
- **Doença mensurável**
- **PD-L1 +**

Pembrolizumabe 10 mg/kg q3w IV

Avaliação da resposta

Resposta completa, parcial ou doença estável → **Tratar por 24 meses ou até progressão ou toxicidade intolerável**

Confirmada doença progressiva ou toxicidade inaceitável → **Interromper pembrolizumabe**

Endpoint: ORR por Recist v1.1 e segurança

J Clin Oncol 34, 2016 (suppl, abst 5515)

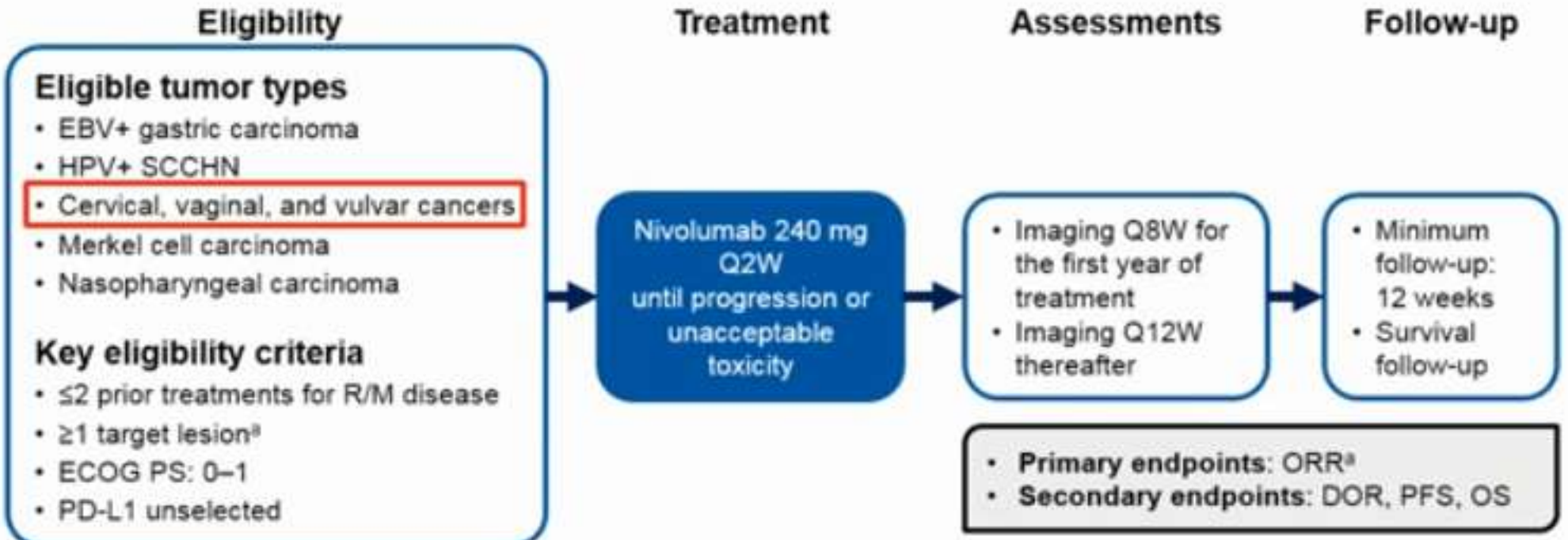
KEYNOTE-028

Melhor resposta global	N = 24		
	n	%	IC de 95 %
ORR **Resposta parcial**	**4** **4**	**17%** **17%**	**5-37** **5-37**
Doença estável	3	13%	3-32
Doença progressiva	16	67%	45-84
Sem avaliação	1	4%	<1-21

J Clin Oncol 34, 2016 (suppl, abst 5515)

CheckMate 358 Study Design: Metastatic Monotherapy Cohort

- CheckMate 358 (NCT02488759) is an ongoing, open-label, phase 1/2, multicohort study



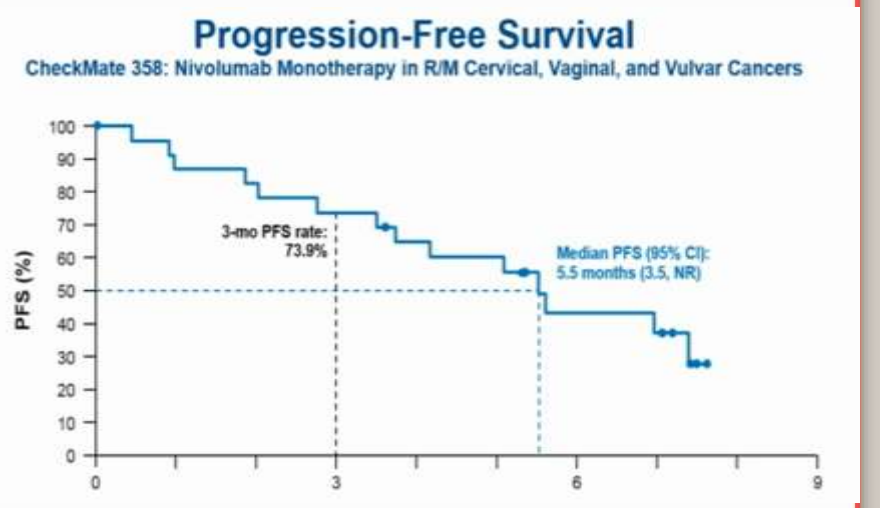
- Enrollment dates: October 2015 to February 2016
- Data cutoff: July 2016 (median follow-up: 31 weeks)

ASCO 2017

Best Overall Response

CheckMate 358: Nivolumab Monotherapy in R/M Cervical, Vaginal, and Vulvar Cancers

	All patients (N = 24)	Cervical (n = 19)	Vaginal/ Vulvar (n = 5)
Best overall response, n (%)			
Complete response	1 (4.2)	1 (5.3)	0
Partial response	4 (16.7)	4 (21.1)	0
Stable disease	12 (50.0)	8 (42.1)	4 (80.0)
Progressive disease	7 (29.2)	6 (31.6)	1 (20.0)
ORR, n (%)	5 (20.8)	5 (26.3)	0
[95% CI]	[7.1, 42.2]	[9.1, 51.2]	[0.0, 52.2]
Disease control rate, n (%)	17 (70.8)	13 (68.4)	4 (80.0)
Duration of response, median (range), months	NR[a] (0.0–5.8+)	NR[a] (0.0–5.8+)	NA



Câncer de Endométrio

Association of Polymerase e–Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1

Brooke E. Howitt, MD; Sachet A. Shukla, PhD; Lynette M. Sholl, MD; Lauren L. Ritterhouse, MD; Jaclyn C. Watkins, MD; Scott Rodig, MD, PhD; Elizabeth Stover, MD, PhD; Kyle C. Strickland, MD, PhD; Alan D. D'Andrea, MD; Catherine J. Wu, MD; Ursula A. Matulonis, MD; Panagiotis A. Konstantinopoulos, MD, PhD

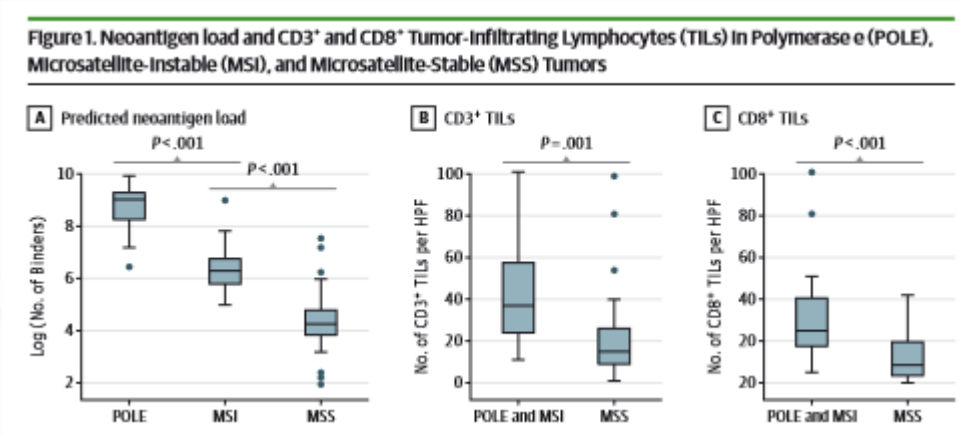


Figure 1. Neoantigen load and CD3+ and CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Polymerase e (POLE), Microsatellite-Instable (MSI), and Microsatellite-Stable (MSS) Tumors

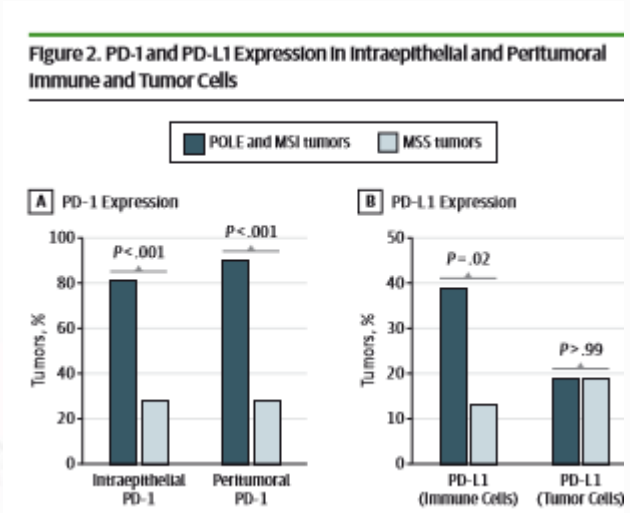


Figure 2. PD-1 and PD-L1 Expression in Intraepithelial and Peritumoral Immune and Tumor Cells

JAMA Oncol 1:1319, 2015

FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature

FDA News Release

FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature

For Immediate Release May 23, 2017

Release

The U.S. Food and Drug Administration today granted accelerated approval to a treatment for patients whose cancers have a specific genetic feature (biomarker). This is the first time the agency has approved a cancer treatment based on a common biomarker rather than the location in the body where the tumor originated.

Keytruda (pembrolizumab) is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic solid tumors that have been identified as having a biomarker referred to as microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR). This indication covers patients with solid tumors that have

Pembrolizumab in Advanced Endometrial Cancer: Results From the Phase 1b KEYNOTE-028 Study

Patrick A. Ott,[1] Yung-Jue Bang,[2] Dominique Berton-Rigaud,[3] Elena Elez,[4] Michael J. Pishvaian,[5] Hope S. Rugo,[6] Igor Puzanov,[7] Mark Morgan,[8] Janice M. Mehnert,[9] Kyaw L. Aung,[10] Juanita Lopez,[11] Marion Carrigan,[12] Sanatan Saraf,[12] Mei Chen,[12] Jean-Charles Soria[13]

- Progressão após tratamento padrão.
- Pembrolizumabe 10 mg/Kg a cada 2 semanas por até 24 meses ou até PD ou toxicidade limitante.
- End point primário: RR.
- 24 pacientes PD-L1+, 62,5% ≥ 2 linhas prévias de tratamento.
- 13% PR; 13% SD.

Conclusão

Conclusão

- Resultados iniciais modestos com imunoterapia em tumores triplo negativos de mama: Papel de combinação? Vacinas?
- PD-L1 parece não ser o biomarcador ideal.

Conclusão

- Resultados iniciais modestos com imunoterapia em tumores triplo negativos de mama: Papel de combinação? Vacinas?
- PD-L1 parece não ser o biomarcador ideal.

- Em tumores de ovário uma baixa carga mutacional está associada com pobre resposta a agentes anti PD-1/PD-L1.
- No entanto subpopulação associada a HRD com alto repertório de neoantígenos específicos tumorais.
- Escape imune pode ser induzido por terapia anti-VEGF e quimioterapia, sendo opção de terapia combinada.

Conclusão

- Adoptive T cell: pode induzir à regressão do tumor cervical metastático.
- Novos dados com pembro e nivolumabe.

Conclusão

- Adoptive T cell: pode induzir à regressão do tumor cervical metastático.
- Novos dados com pembro e nivolumabe.
- Seleção de pacientes pode ser boa estratégia em tumores de endométrio (subtipos pole e MSI).

Obrigada