



# “INMUNOTERAPIA Y CÁNCER: *Nuevas fronteras en el tratamiento del Cáncer...*”

Dr. Alejandro Crismatt

Medicina Interna/Oncología Médica

ION/CHOP



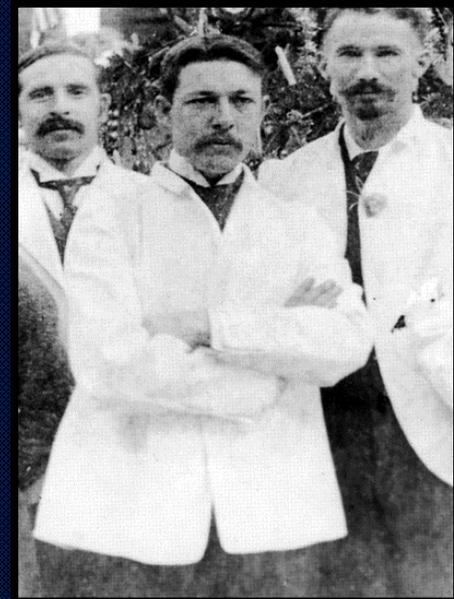


# CONFLICTO DE INTERÉS

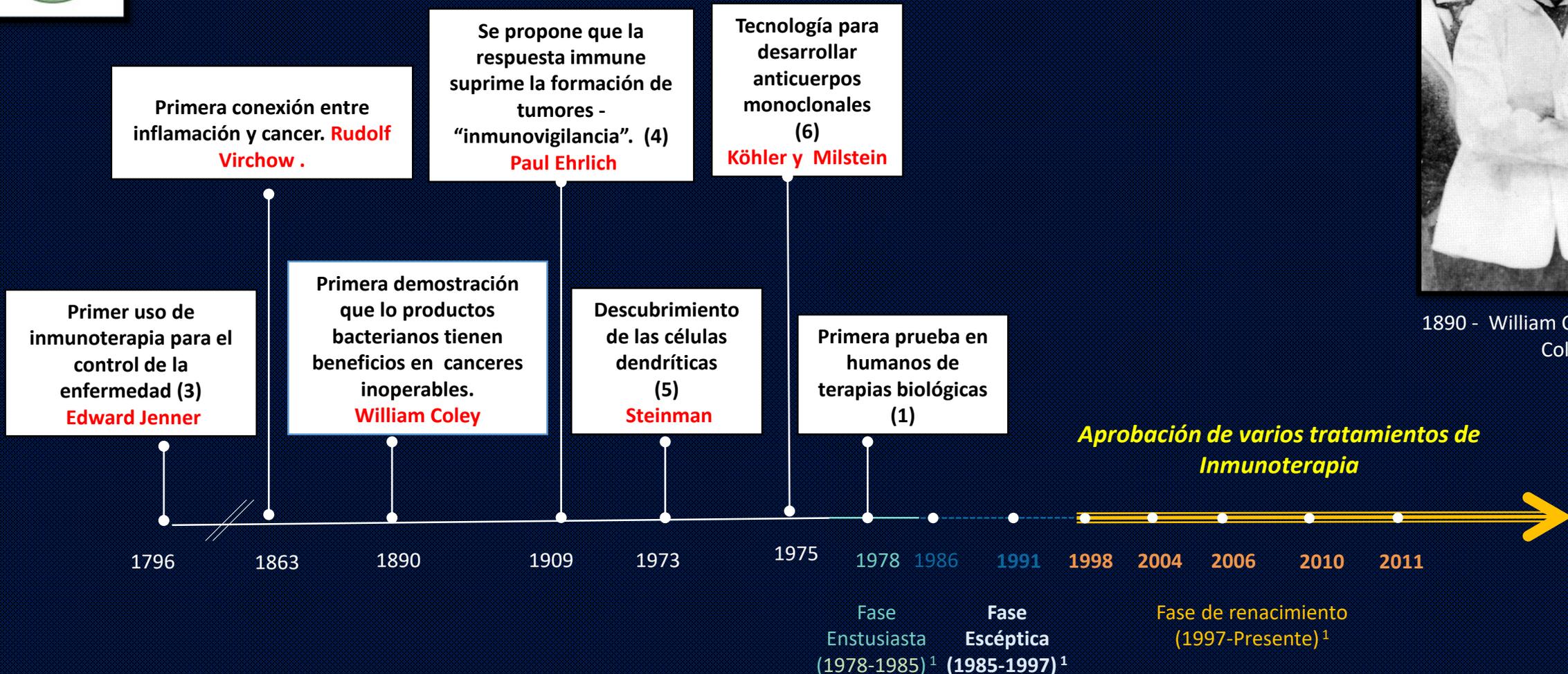
- Ninguno.



# HISTORIA DE LA INMUNOTERAPIA



1890 - William Coley - "Toxina de Coley".



1. Kirkwood JM, et al. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:309-335

2. CenterWatch. FDA Approved Drugs for Oncology. <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/drug-areas.aspx?AreaID=12>. Accessed May 8, 2014

3. Murphy JF. *Oncology.* 2010;4:67-80

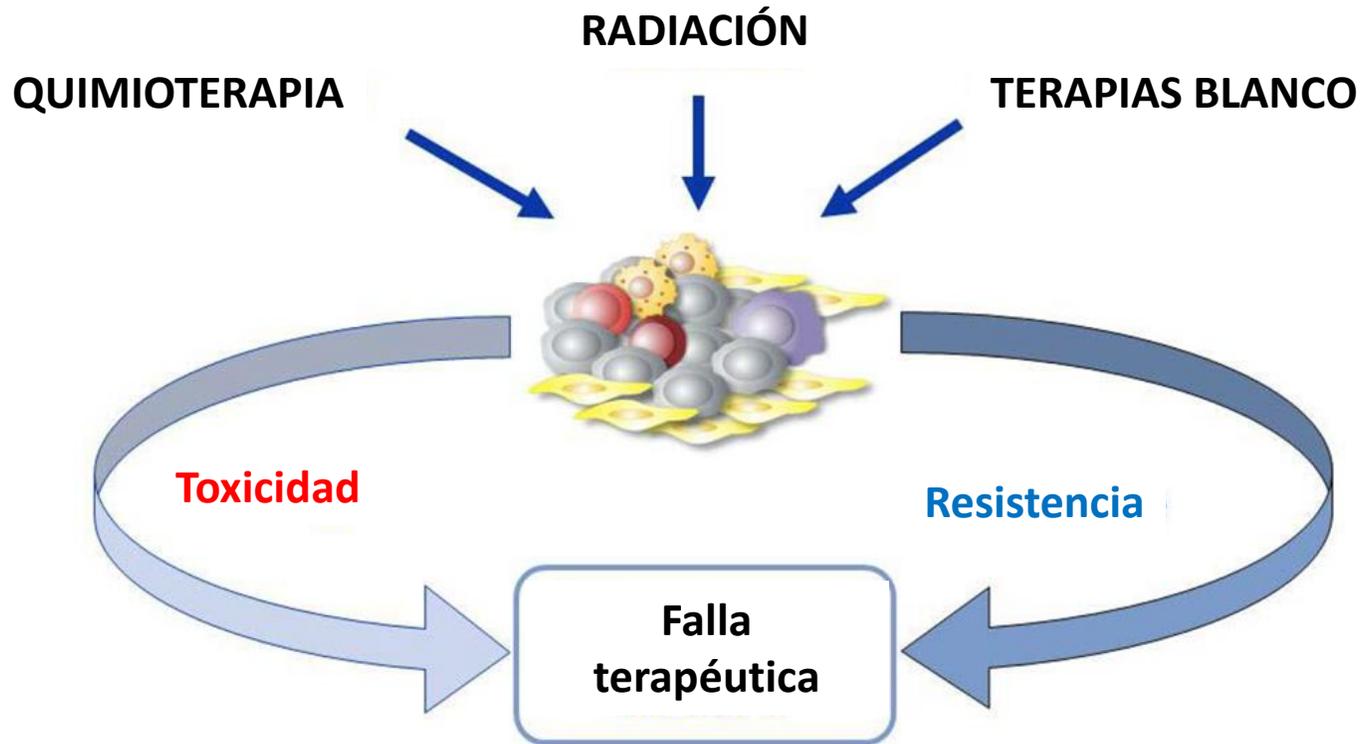
4. National Cancer Institute. 250 Years of Advances Against Cancer - 1900s. [www.cancer.gov/aboutnci/overview/250-years-advances/1900s](http://www.cancer.gov/aboutnci/overview/250-years-advances/1900s). Accessed May 8, 2014

5. Steinman RM, Cohn ZA. *J Exp Med.* 1973;137:1142-1162.

6. National Cancer Institute. 250 Years of Advances Against Cancer - 1970s. [www.cancer.gov/aboutnci/overview/250-years-advances/1970s](http://www.cancer.gov/aboutnci/overview/250-years-advances/1970s). Accessed May 8, 2014



# PARADIGMA DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

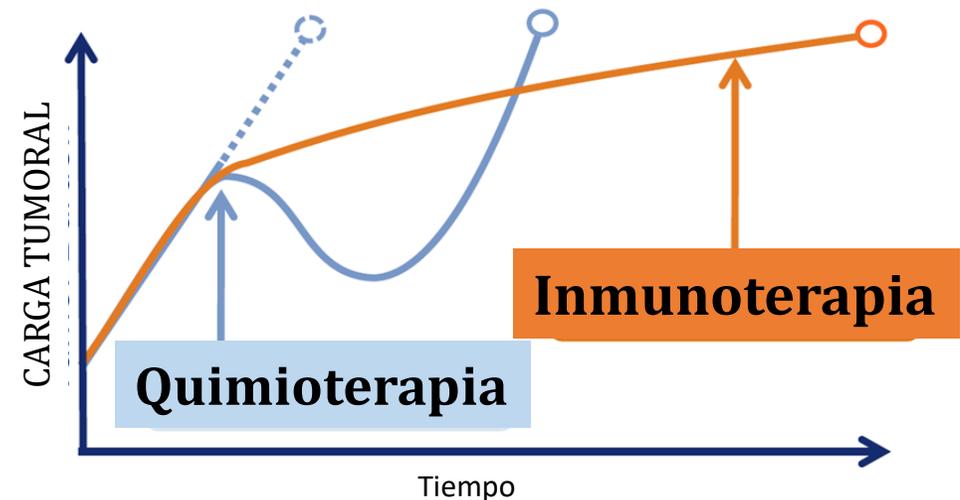




# INMUNO- ONCOLOGÍA: UN CAMBIO EN EL PARADIGMA

## **LAS PROMESAS DE LA INMUNOTERAPIA:**

- Reestablecer el equilibrio entre el tumor y el sistema inmune del huésped.
- Incrementar las tasas de estabilización de la enfermedad y lograr un mayor número de respuestas durables, con la posibilidad de cura.
- Mejorar la calidad de vida debido a menor toxicidad

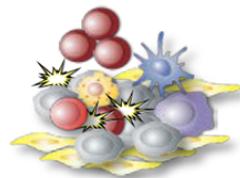


Reducción de volumen



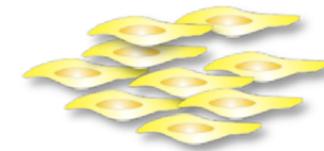
Cirugía

Re-dirigir/re-activar



Enfermedad Crónica

Eliminar células madres tumorales



Cura



# MARCAS DISTINTIVAS DEL CÁNCER

“En la medida que la célula normal progresa a la neoplásica, adquiere una sucesión de **capacidades distintivas**.”

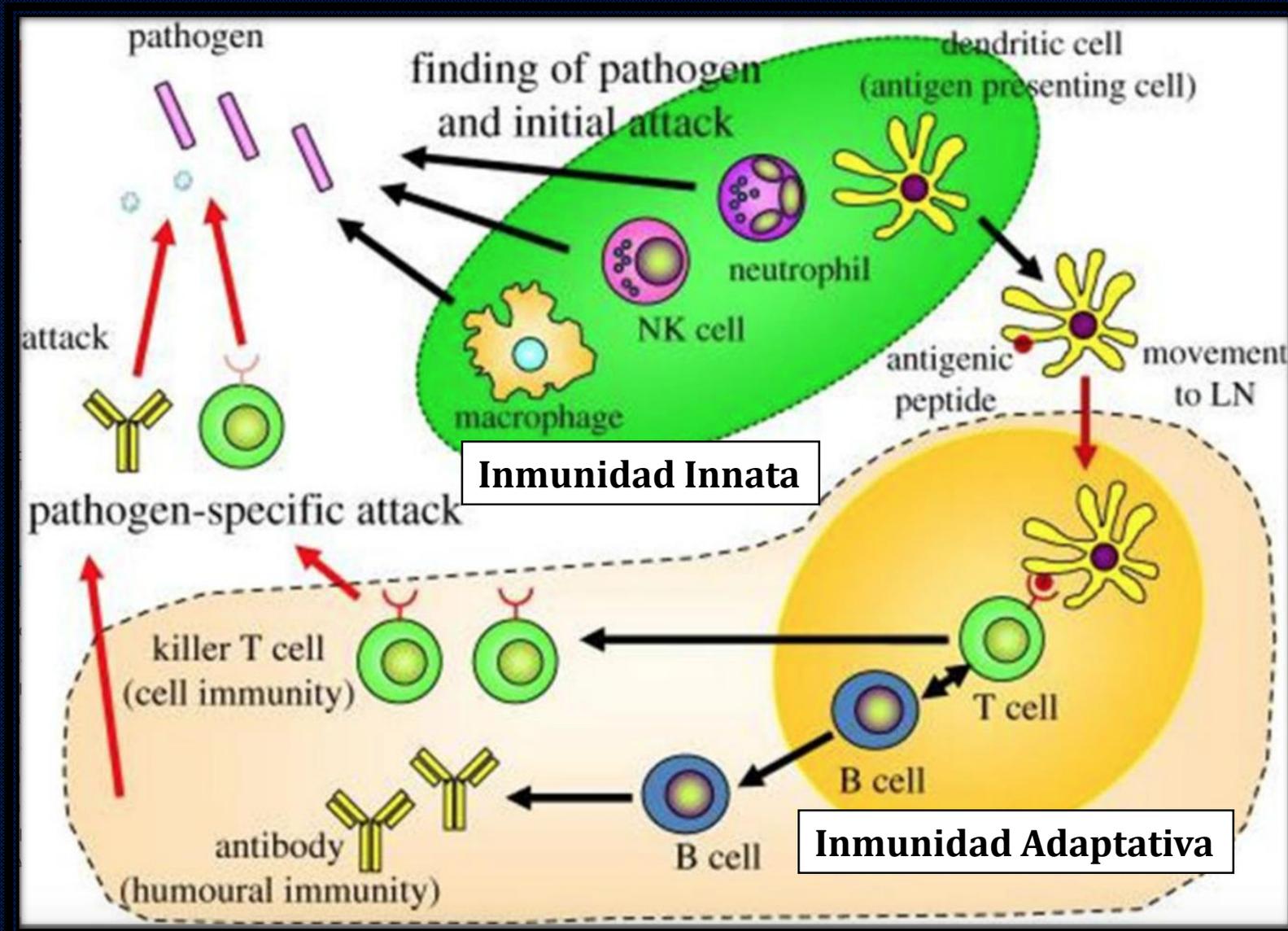


Para que las terapias **Inmuno-Oncológicas funcionen**, deben incorporar el entendimiento de los mecanismos de escape tumoral.

\*Marcas emergentes

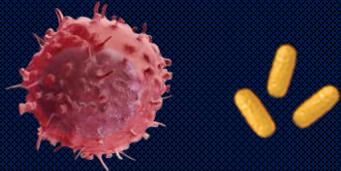


# SISTEMA INMUNE

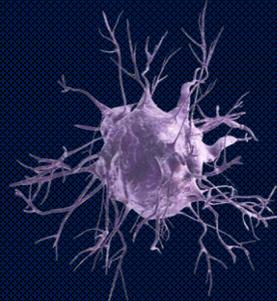




# PROTAGONISTAS DE LA RESPUESTA INMUNE CONTRA EL CÁNCER



**Antígenos  
Tumorales  
Asociados**



**Células  
Presentadoras de  
Antígenos (APC)**



**Células T**



**Células B**

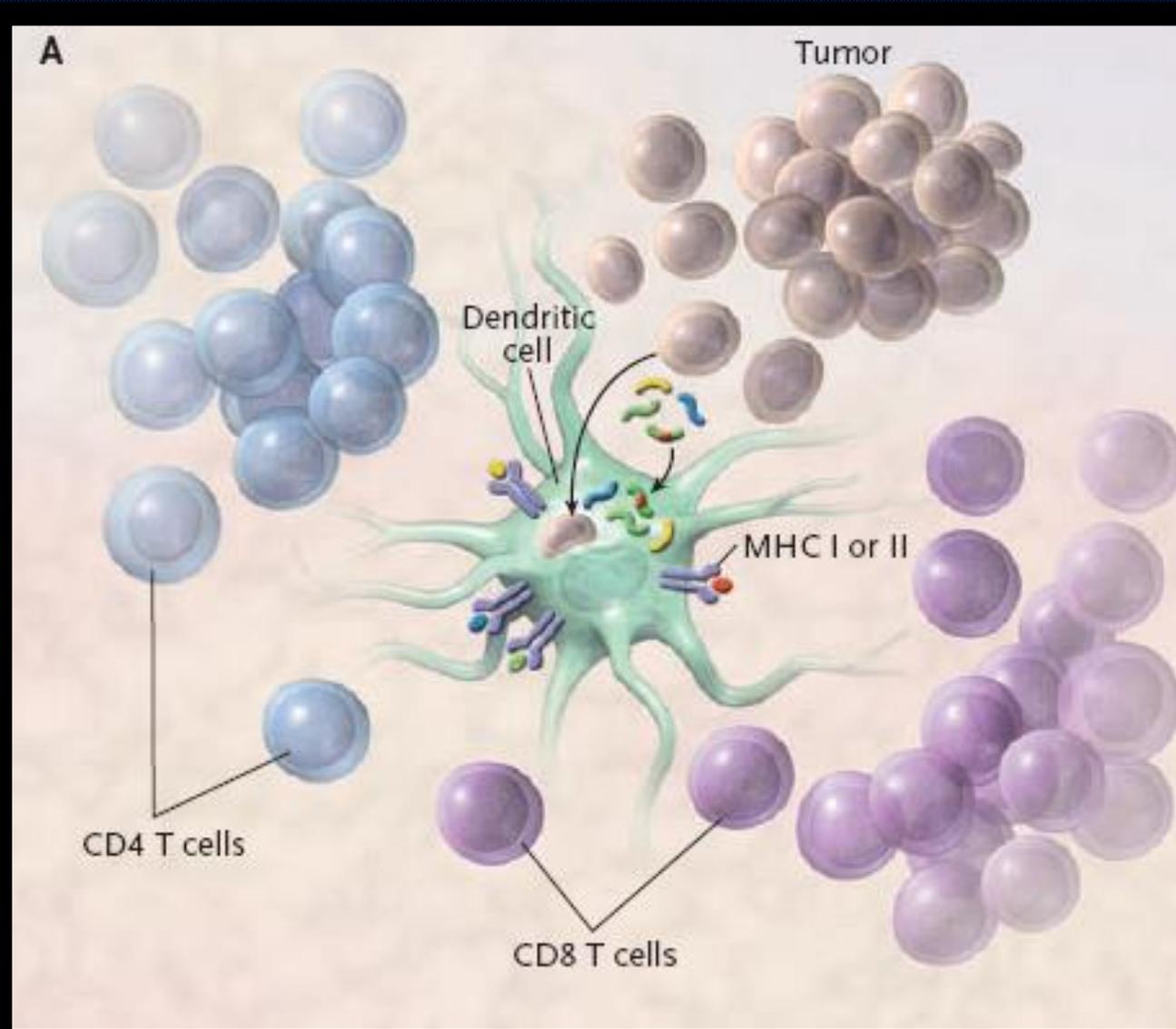


**Anticuerpos**

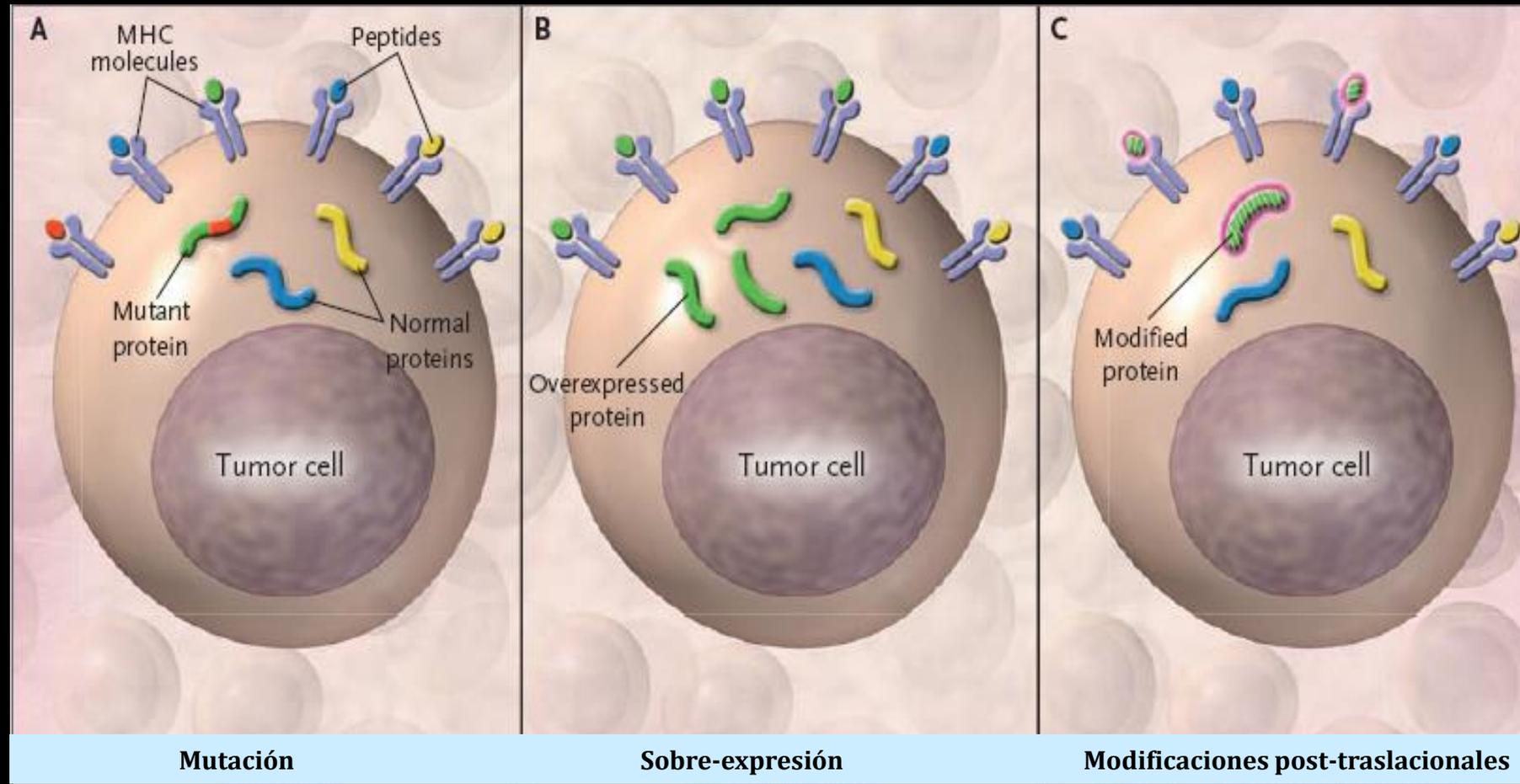


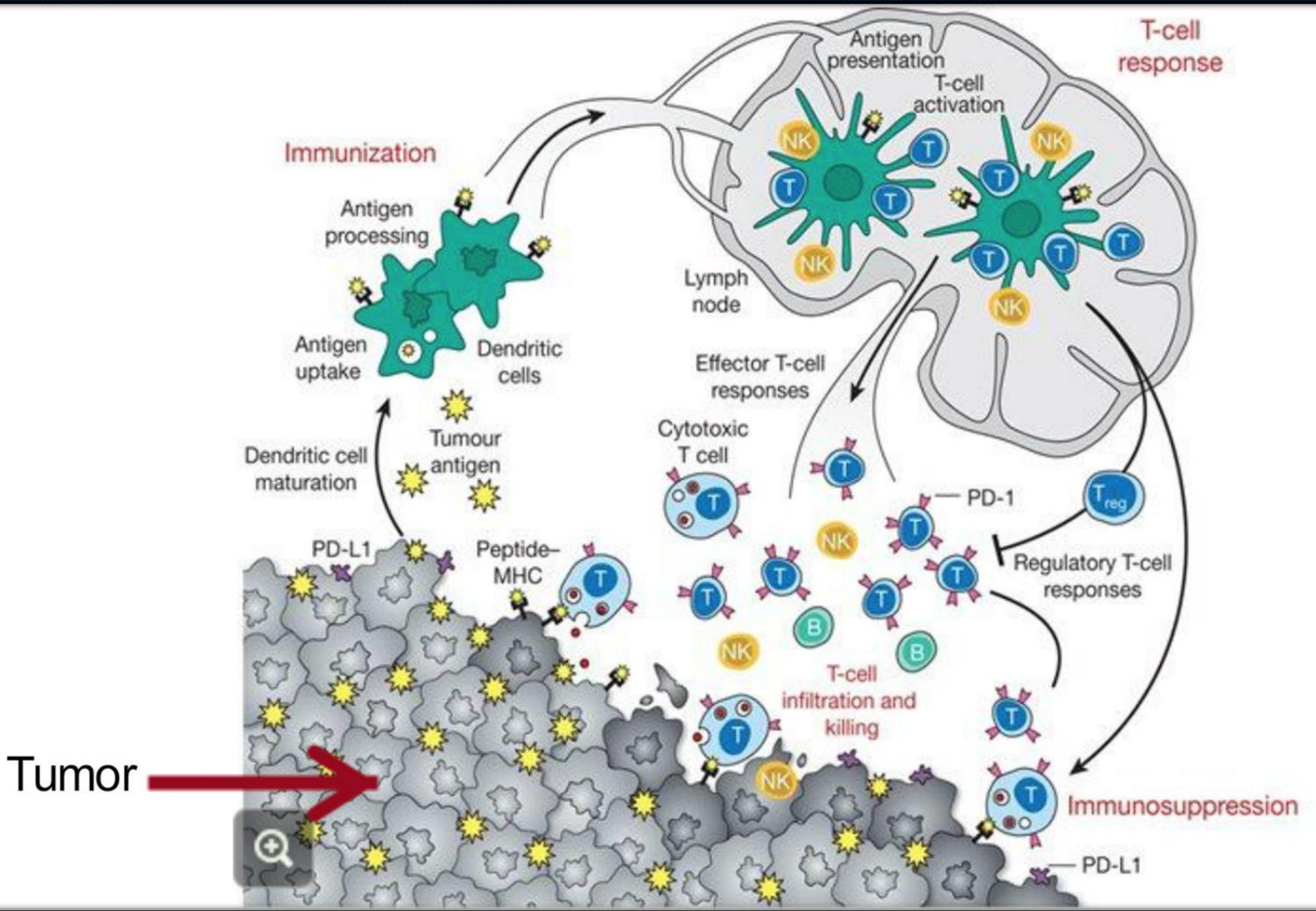
**Células NK**

# CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS.



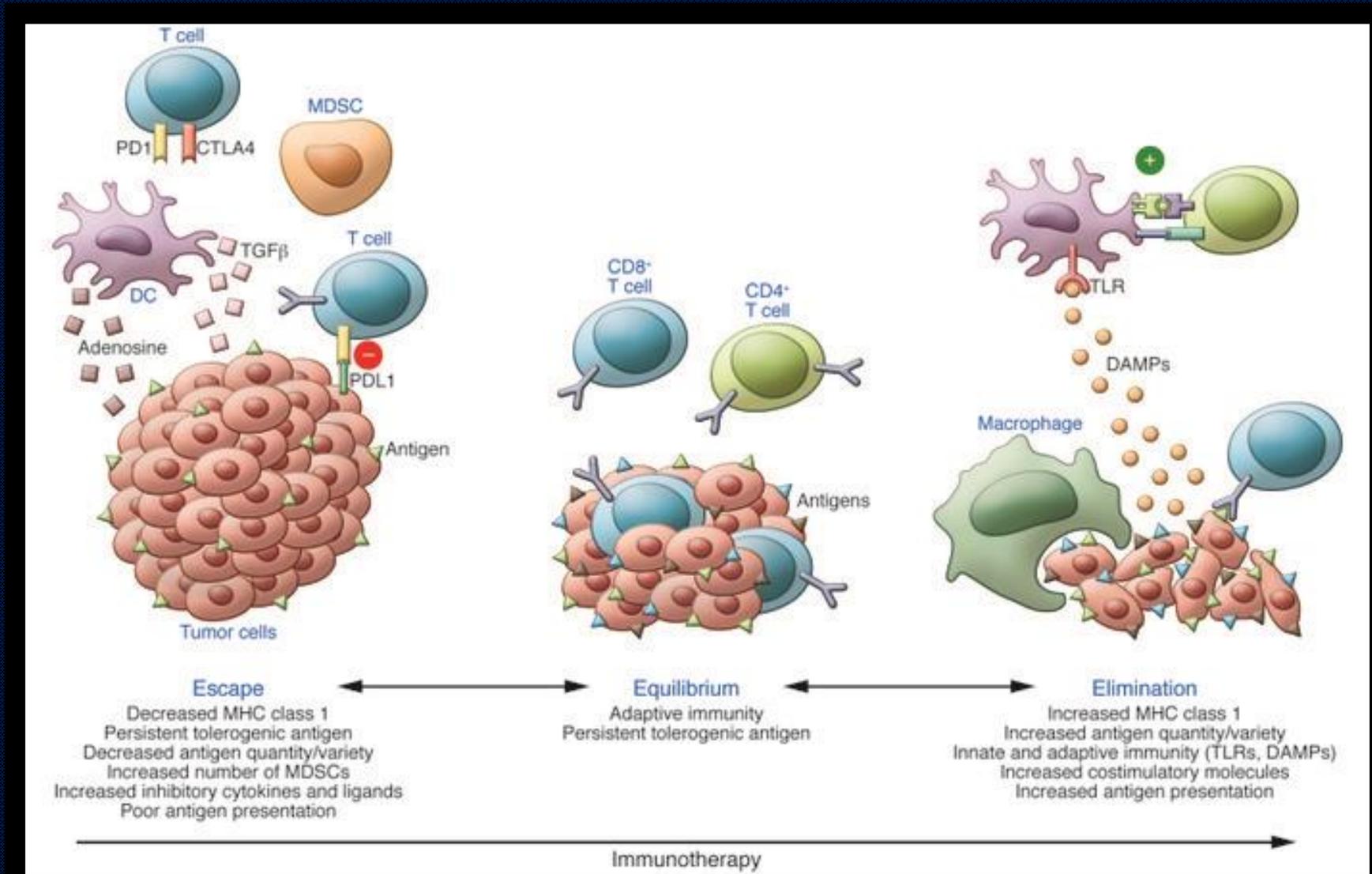
# AUTO-ANTÍGENOS: TRANSFORMACIÓN EN ANTÍGENOS TUMORALES







# INMUNOEDICIÓN - "INMUNOEDITING"

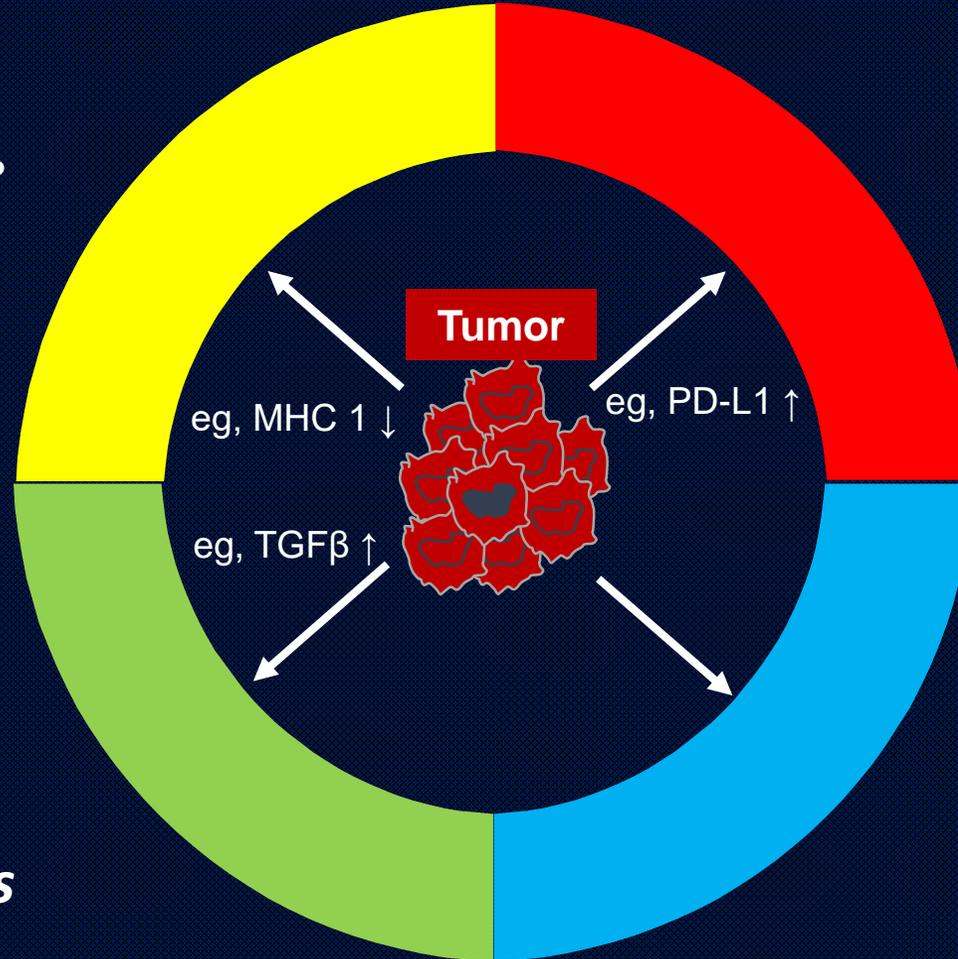




# MECANISMOS DE EVASIÓN/SUPRESIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

*Inhibición de la presentación de antígenos*

*Inhibición del ataque de células del sistema inmune  
“**checkpoints**”*

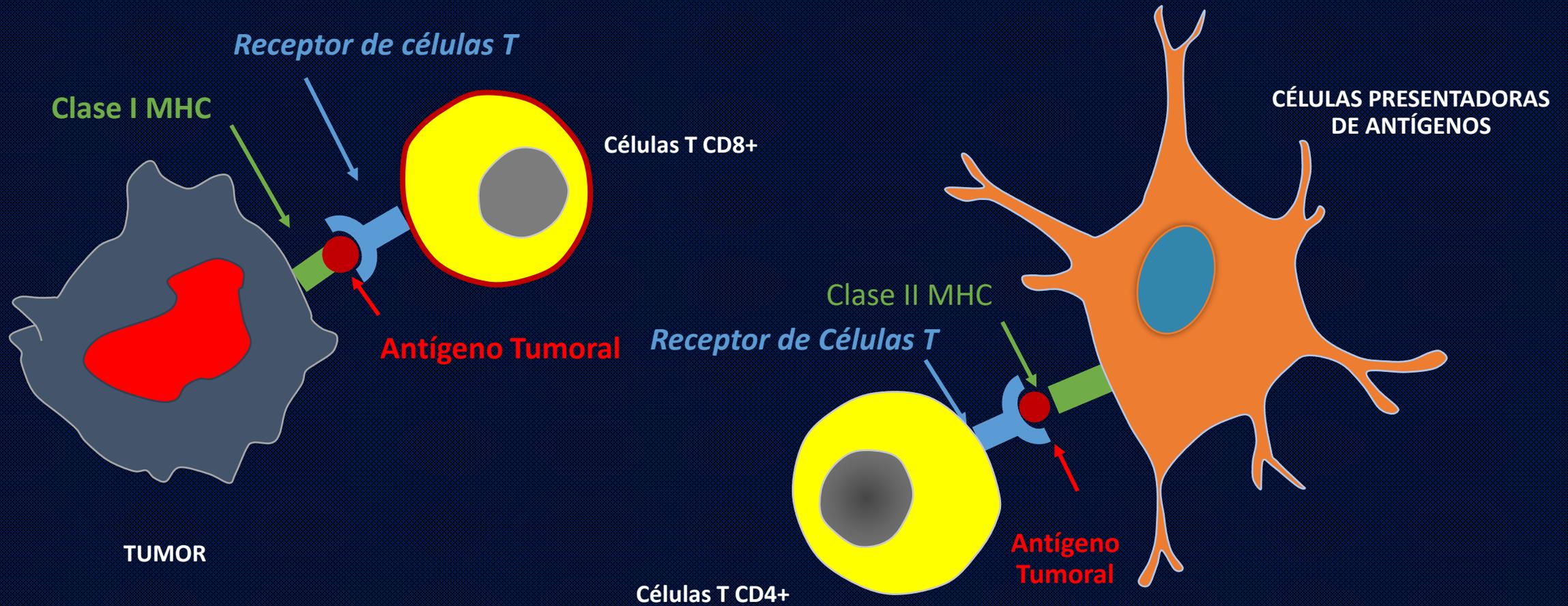


*Secreción de factores inmunosupresores*

*Reclutamiento de células inmunosupresoras (Treg, MDSC)*

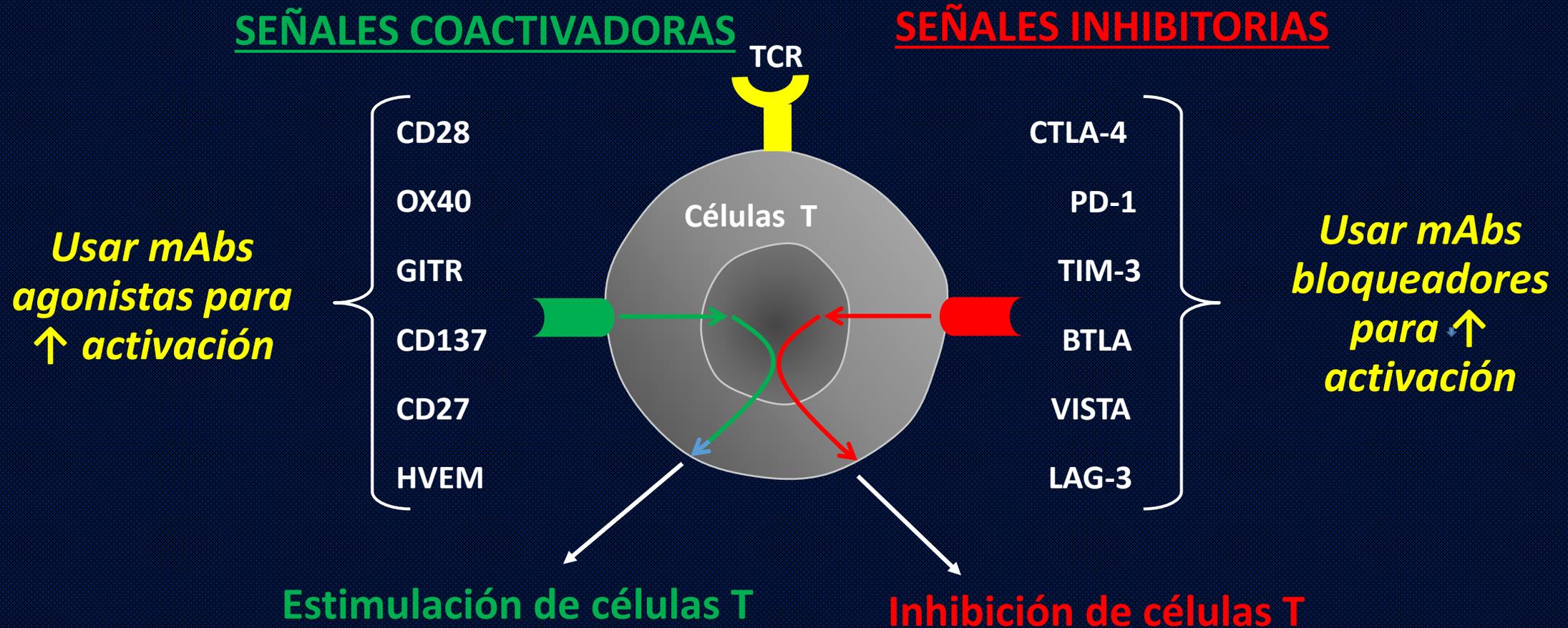


# RESPUESTA DE LA CÉLULA T: PRIMERA SEÑAL





# RESPUESTA DE LA CÉLULA T: SEGUNDA SEÑAL ¿ACELERADOR O FRENO?





# VÍAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

*Los tumores pueden regular a la baja, las vías co-estimuladoras.*

## **Receptores Co-estimuladores:**

- CD28
- CD40
- OX40
- CD137

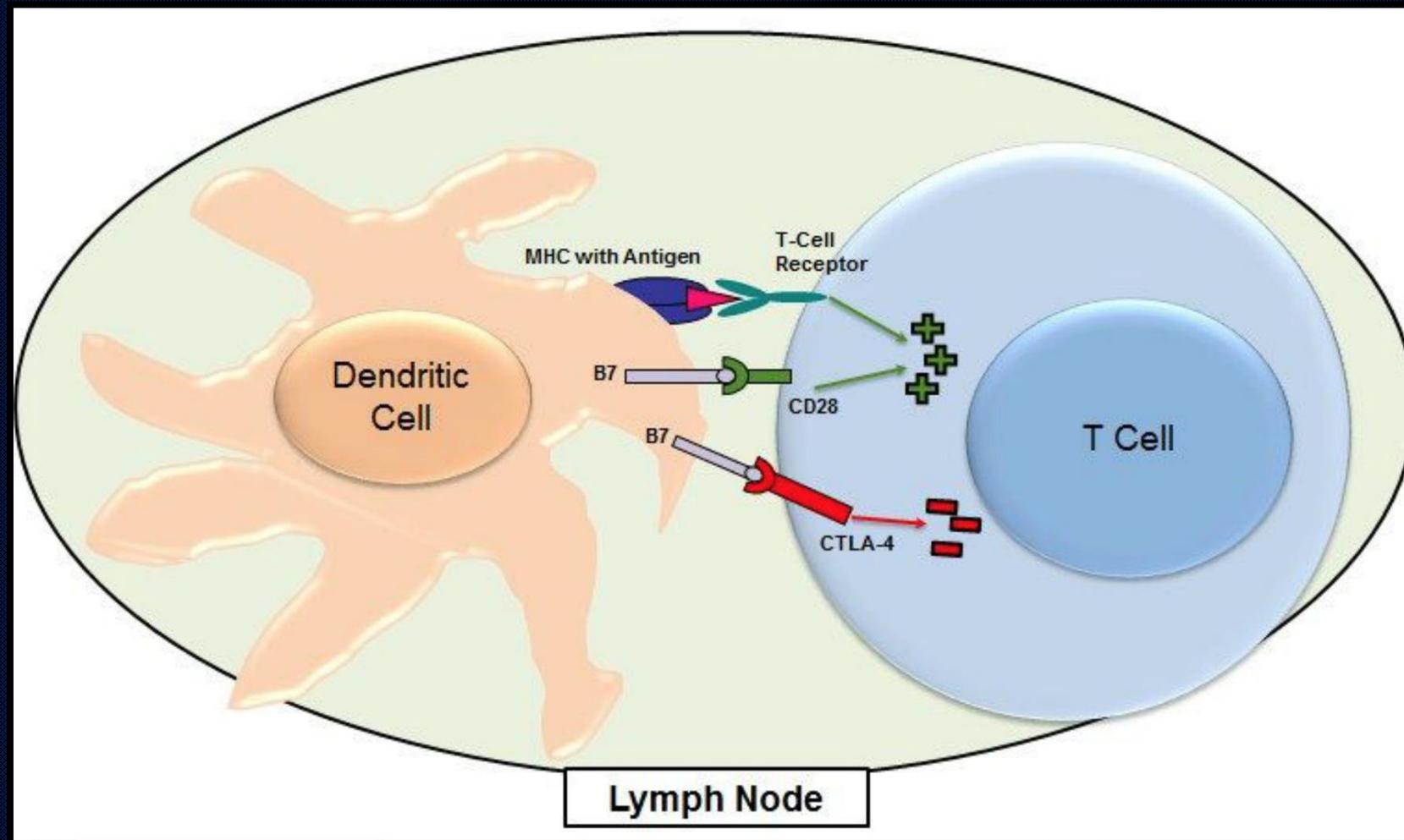
*Los tumores pueden regular a la alta los puntos de control inmunes. (vías de señalización inhibitoria). **Los***

## **puntos de control :**

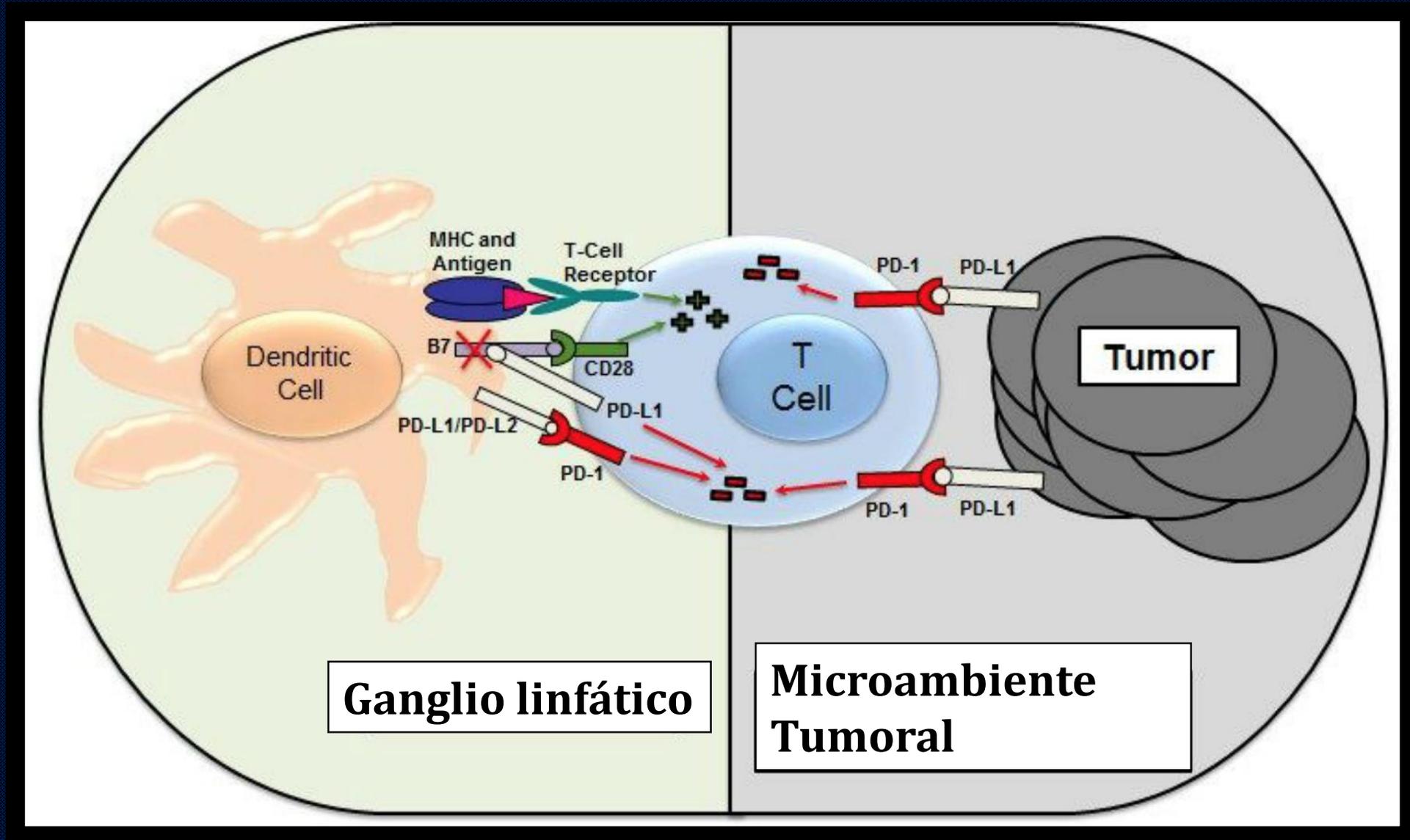
- LAG-3
- CTLA-4
- B7-H3
- PD-1



# ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA-4)



# VÍA DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA 1 (PD-1)

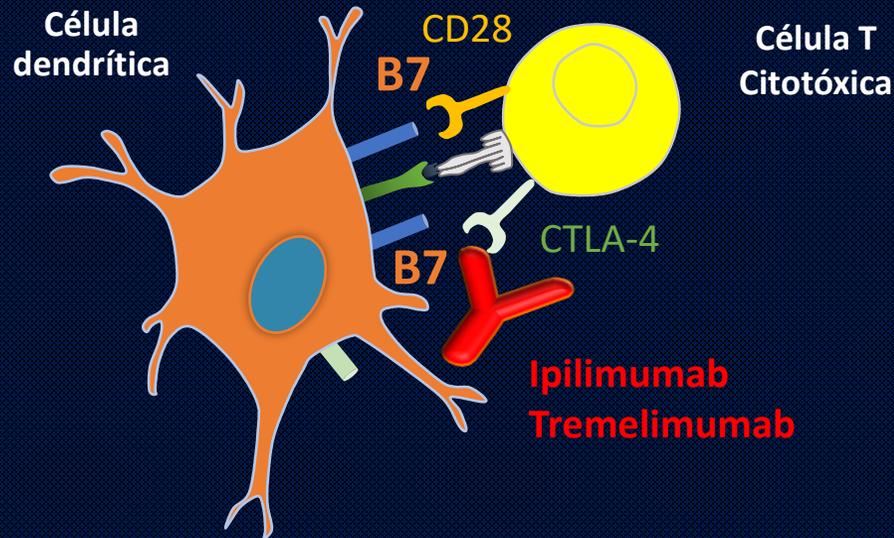




# BLOQUEANDO LOS PUNTOS DE CONTROL INMUNOLÓGICOS

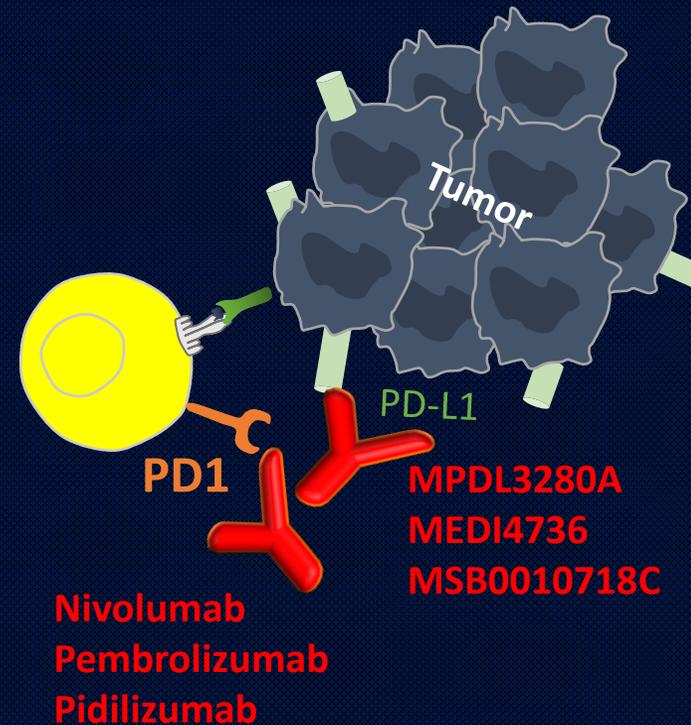
## FASE DE CEBADO

Activación de la célula T en el ganglio linfático.



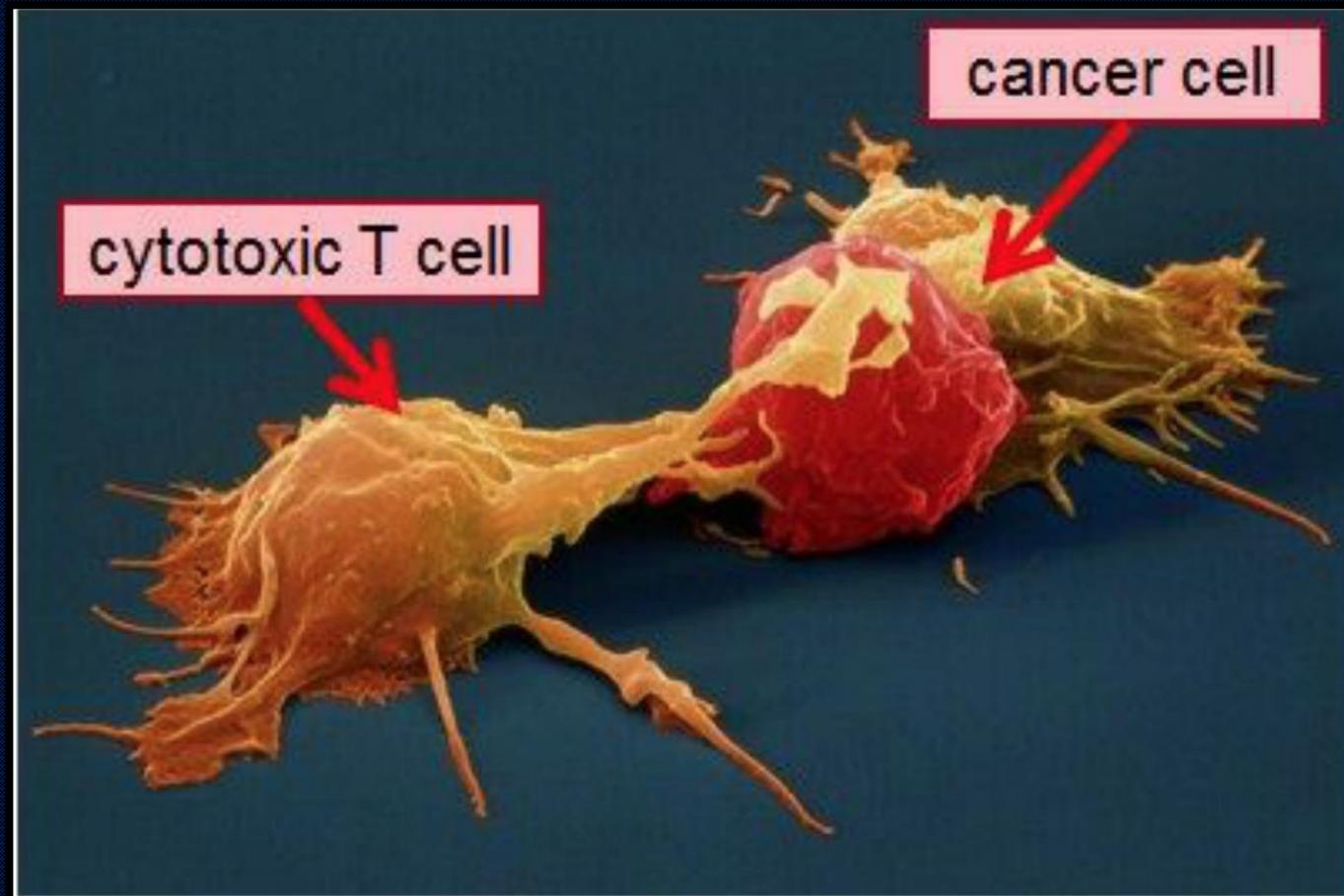
## FASE EFECTORA

Tejidos periféricos





# INMUNOTERAPIA: CÉLULA T ATACA UNA CÉLULA TUMORAL





## RESUMEN

- El sistema inmunológico normal utiliza la inmunidad innata y adaptativa para el control tumoral (Inmunovigilancia).
- Los tumores escapan al ataque del sistema inmunológico a través de mecanismos inmunosupresores que pueden ser revertidos con inmunoterapia dirigida
- La inmunoterapia no es específica de un tipo particular de tumor y abordajes similares pueden ser eficaces en varios cánceres diferentes



# TIPOS DE TERAPIAS INMUNOLÓGICAS



# INMUNOTERAPIAS PASIVAS



## **Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el tumor.**

- No Conjugados
- Conjugados
- Brazo único



## **Terapias celulares**

- Terapia celular con linfocitos NK activados.
- Linfocitos infiltrantes del tumor con IL-2.
- Linfocitos modificados genéticamente.

1. Brody J, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:1864-1875
2. Smits ELJM, et al. *Oncologist*. 2009;14:240-252
3. Rescigno M, et al. *Biochimica Biophys Acta*. 2007;1776:108-123
4. Mellman I, et al. *Nature*. 2011;480:480-489

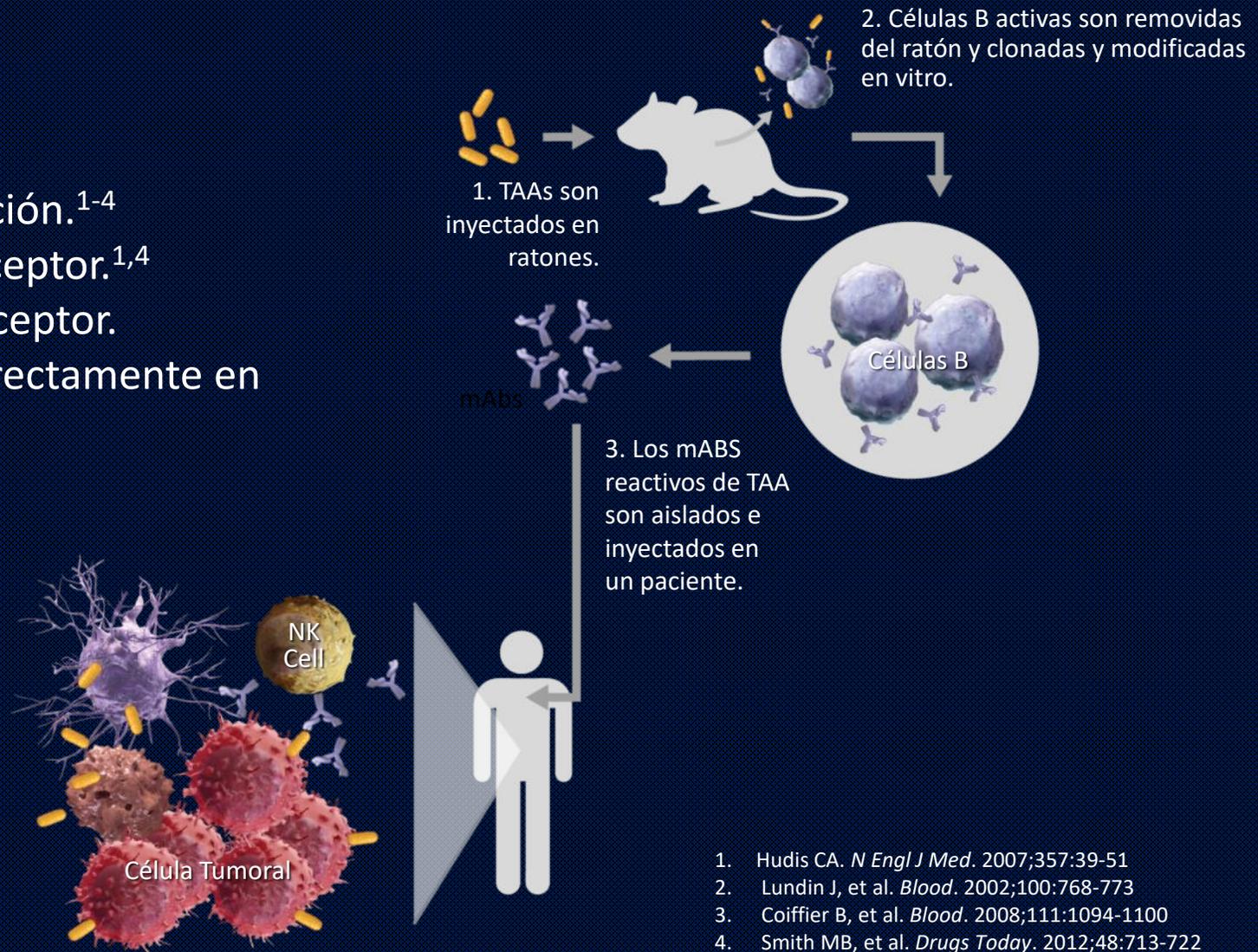
6. Weiner LM, et al. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:317-327
7. Merchant M, et al. *PNAS*. 2013;E2987-E2996
8. West EJ, et al. *Br J Cancer*. 2011;105:787-795
9. Chacon JA, et al. *PLoS One*. 2013;8:e60031
9. Rosenberg SA. *Sci Transl Med*. 2012;4(127ps8):1-5



# ANTICUERPOS MONOCLONALES DIRIGIDOS AL TUMOR

## Los anticuerpos pueden

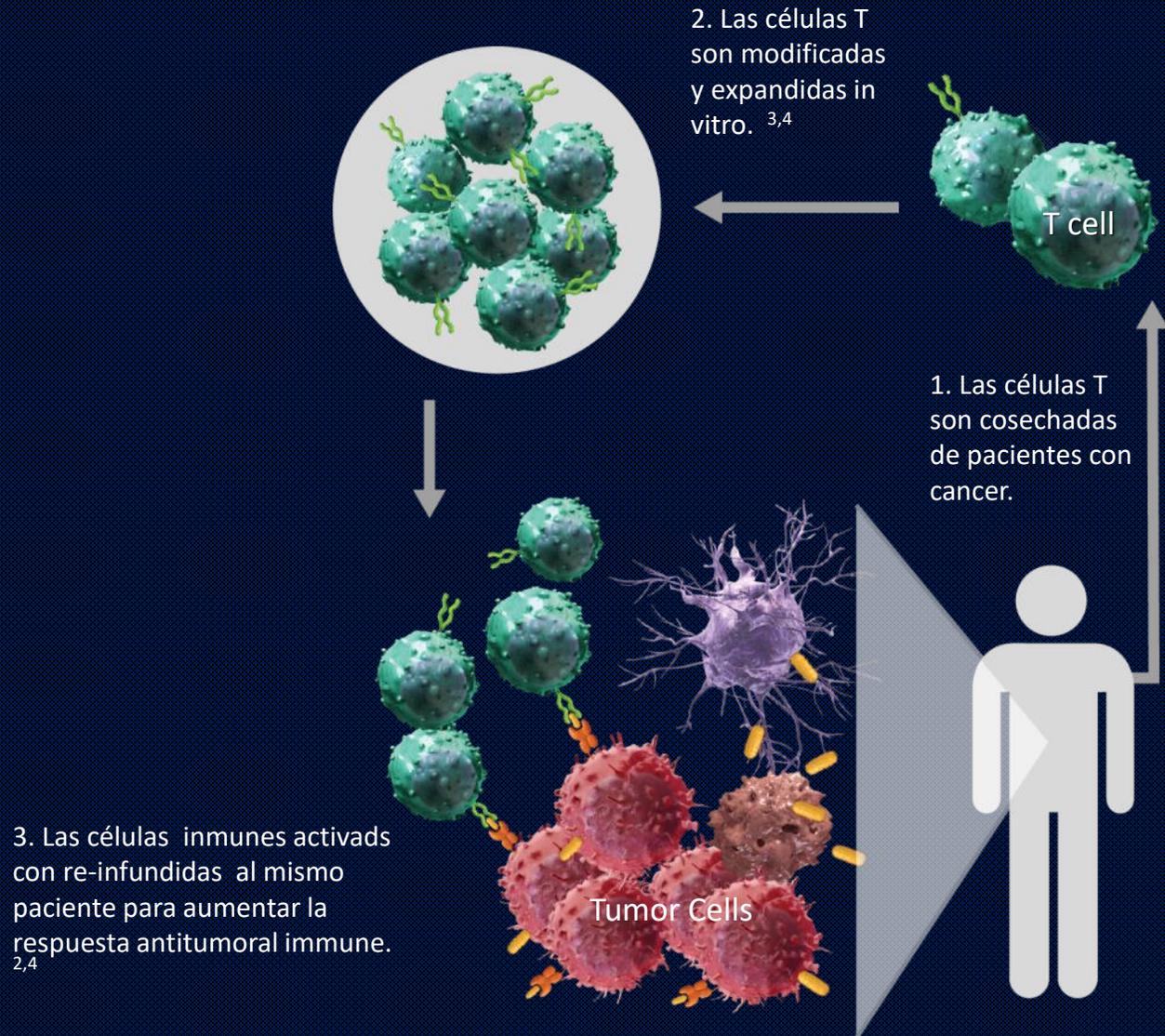
- Marcar las células para destrucción.<sup>1-4</sup>
- Interferir con las señales del receptor.<sup>1,4</sup>
- Promover la degradación del receptor.
- Entregar agentes anti cancer directamente en el tumor.<sup>6,7</sup>



- Hudis CA. *N Engl J Med*. 2007;357:39-51
- Lundin J, et al. *Blood*. 2002;100:768-773
- Coiffier B, et al. *Blood*. 2008;111:1094-1100
- Smith MB, et al. *Drugs Today*. 2012;48:713-722
- CenterWatch. <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/drug-areas.aspx?AreaID=12>. Accessed May 8, 2014



# TERAPIAS CELULARES



1. Amos SM, et al. *Blood*. 2011;118:499-509
2. West EJ, et al. *Br J Cancer*. 2011;105:787-795
3. Chacon JA, et al. *PLoS One*. 2013;8:e60031
4. Rosenberg SA. *Sci Transl Med*. 2012;4(127ps8):1-5



# CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN ASINTOMÁTICO O MINIMAMENTE SINTOMÁTICO

SIPULEUCEL-T



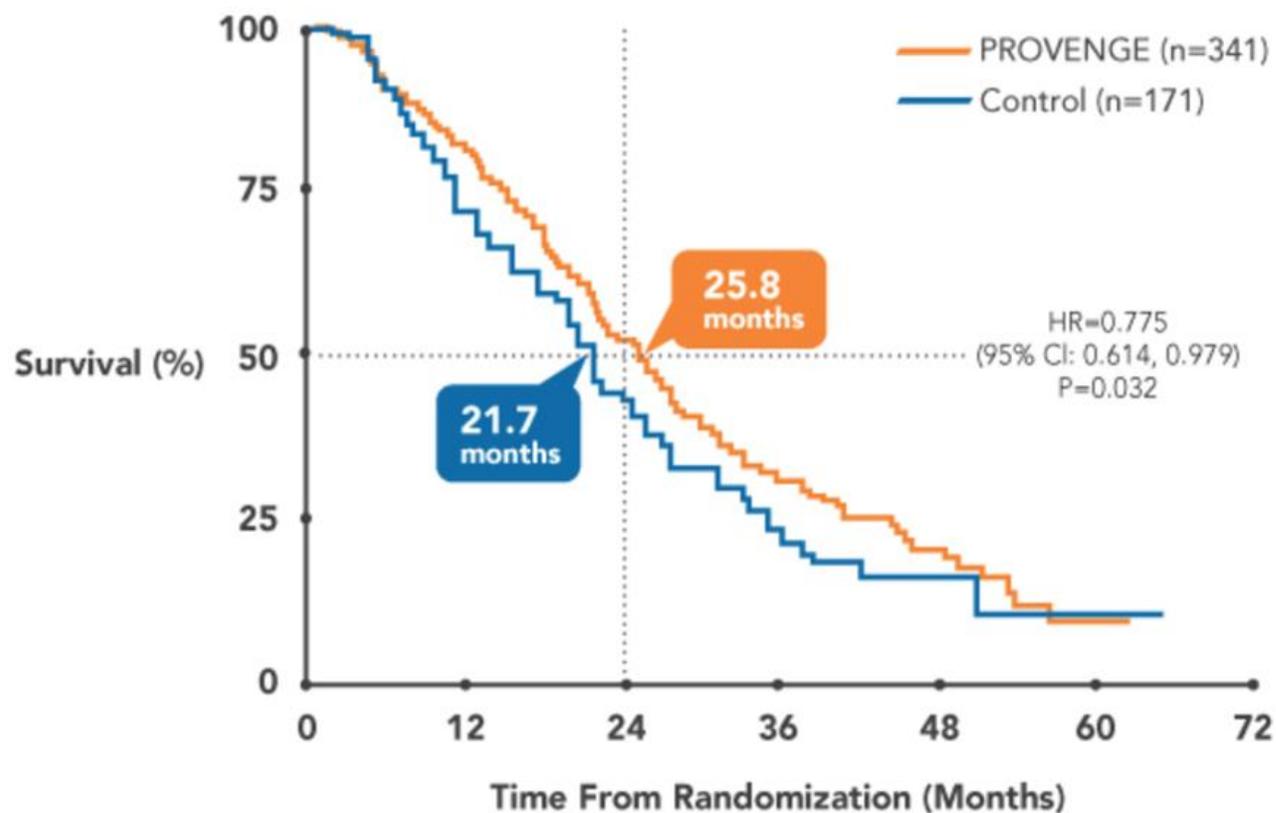
# SIPULEUCEL-T IMMUNOTHERAPY FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Philip W. Kantoff, M.D..ET AL.  
IMPACT Study Investigators\*



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

- Doble Ciego, controlado, multicéntrico – FASE III.
- 512 pacientes 2:1
- Sipuleucel-T (341) vs. (171)
  - IV cada 2 semanas, por 3 infusiones.
- Supervivencia Global



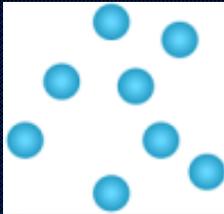


# INMUNOTERAPIAS ACTIVAS



## **Vacunas terapéuticas de cancer.**<sup>5</sup>

- Vacunas de células dendríticas .
- Vacunas de células tumorales.
- Vacunas basadas en péptidos/proteínas.
- Vacunas con vectores recombinantes.



## **Citokinas**<sup>6</sup>

- Interleucinas
- Interferones.
- Factor de necrosis tumoral alfa
- Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos.
- Inmunocitockinas



## **Mediadores de la activación de las células T**

- Puntos de control Inmunes: CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, B7-H3, B7-H4
- Vías de Co-estimulación. OX40, CD28, CD40, CD137

1. Brody J, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:1864-1875

2. Smits ELJM, et al. *Oncologist.* 2009;14:240-252

3. Rescigno M, et al. *Biochimica Biophys Acta.* 2007;1776:108-123

4. Mellman I, et al. *Nature.* 2011;480:480-489 2012;12:252-264

5. Schlom J. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:599-613

6. List T, Neri D. *Clin Pharmacol.* 2013;5(suppl 1):29-45

7. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.*

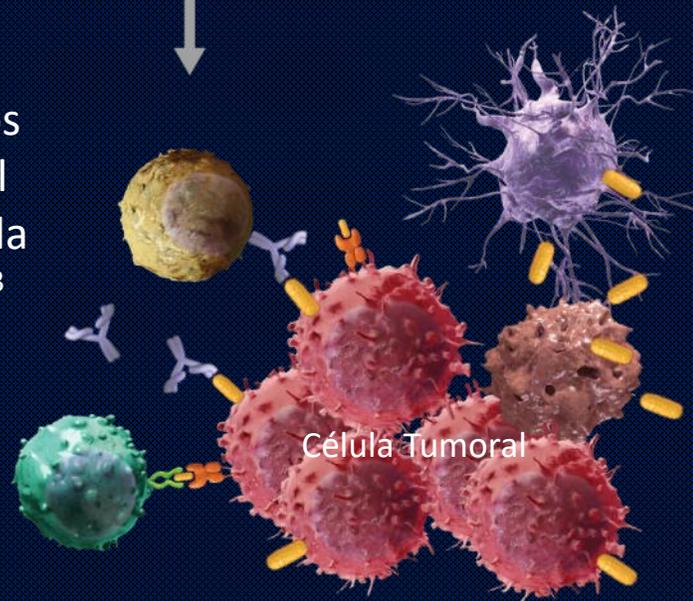


# VACUNAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL CÁNCER



Una vacuna puede activar las células B y T en el paciente con cancer..<sup>2-3</sup>

Las células inmunes activadas reconocen los antígenos asociados al tumor y contribuyen a la respuesta antitumor.<sup>3</sup>



1. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/immunotherapy/immunotherapy-cancer-vaccines>. Accessed May 12, 2014
2. Bedikian AY, Del Vecchio MD. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8:839-844
3. Schlom J. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:599-613
4. Amos SM, et al. *Blood*. 2011;118:499-509

**MELANOMA RECURRENTE DESPUES DE  
RESECCION PRIMARIA Y LOCALIZADO EN  
LA PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO O  
GANGLIOS LINFÁTICOS**

T-VEC

TALIMOGENE LAHERPAREPVEC

## T-VEC

- Versión atenuada de virus del Herpes Simplex tipo 1:
  - Delección de genes de virulencia.
  - Codifica para GM-CSF.
- Mecanismos:
  - Se replica en la célula cancerosa – efecto lítico directo.
  - Infección de células tumorales continuas, liberación de antígenos tumorales asociados y señales que inician la actividad inmune antitumoral.

## PROSPECTIVE, RANDOMIZED PHASE III OPTIM TRIAL

- T-VEC intralesional vs GM-CSF :
  - 436 stage IIIB/C o IV melanoma.<sup>[6]</sup>
- Respuesta objetiva:
  - T-VEC 5.7% vs 26.4%;  $P < .001$ .
- Supervivencia Global:
  - 23.3 meses vs 18.9 meses.  $p = 0.051$

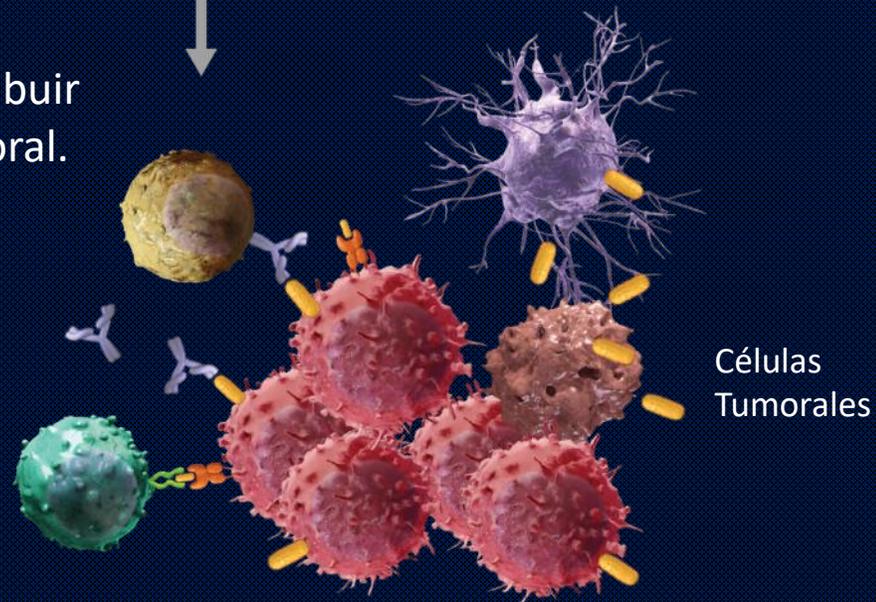
# CITOKINAS

Citokinas



Las citokinas pueden facilitar la activación y proliferación de las células T, B y NK.<sup>2</sup>

Las células inmunes activadas pueden contribuir a la respuesta antitumoral.



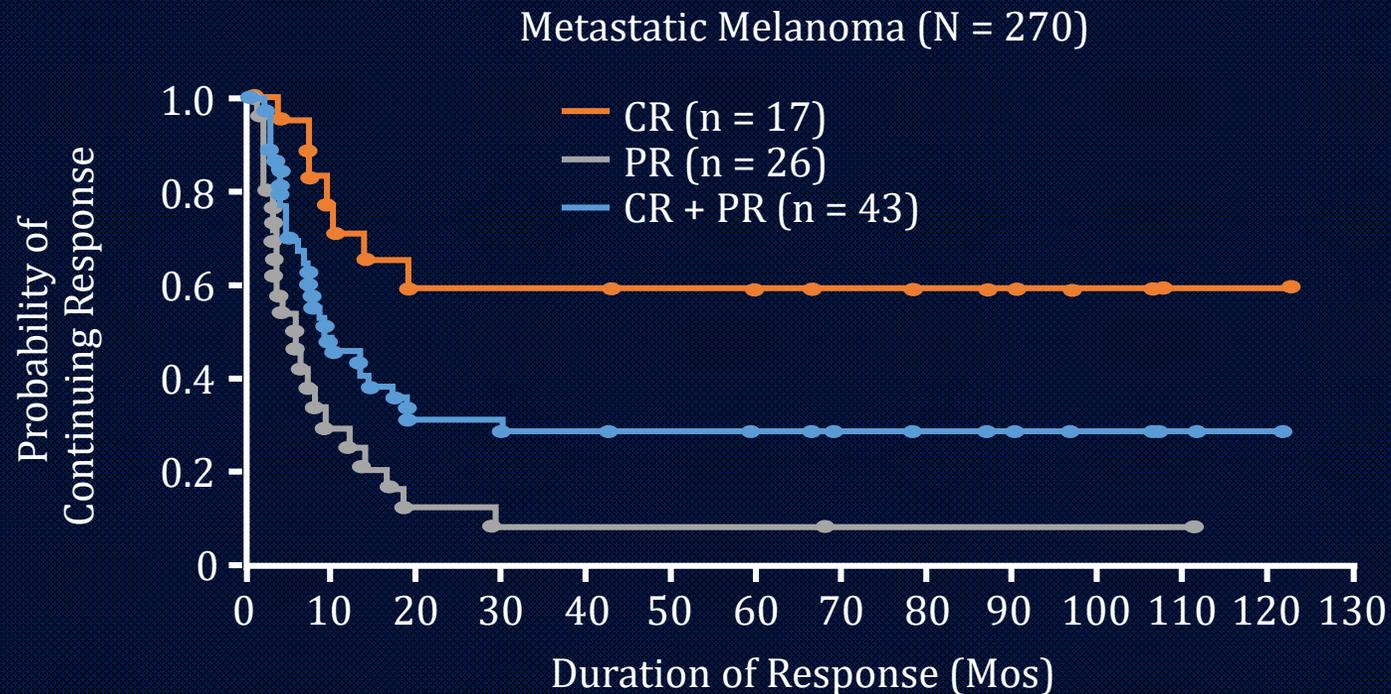
# MELANOMA METASTÁSICO

Interleukina 2



# High-Dose IL-2 Therapy: Durable Responses Seen

- High-dose IL-2 produces durable responses in 16% of pts with advanced melanoma
- Few relapses in pts responding for over 2.5 yrs (likely cured)
- FDA approval in 1998 for melanoma



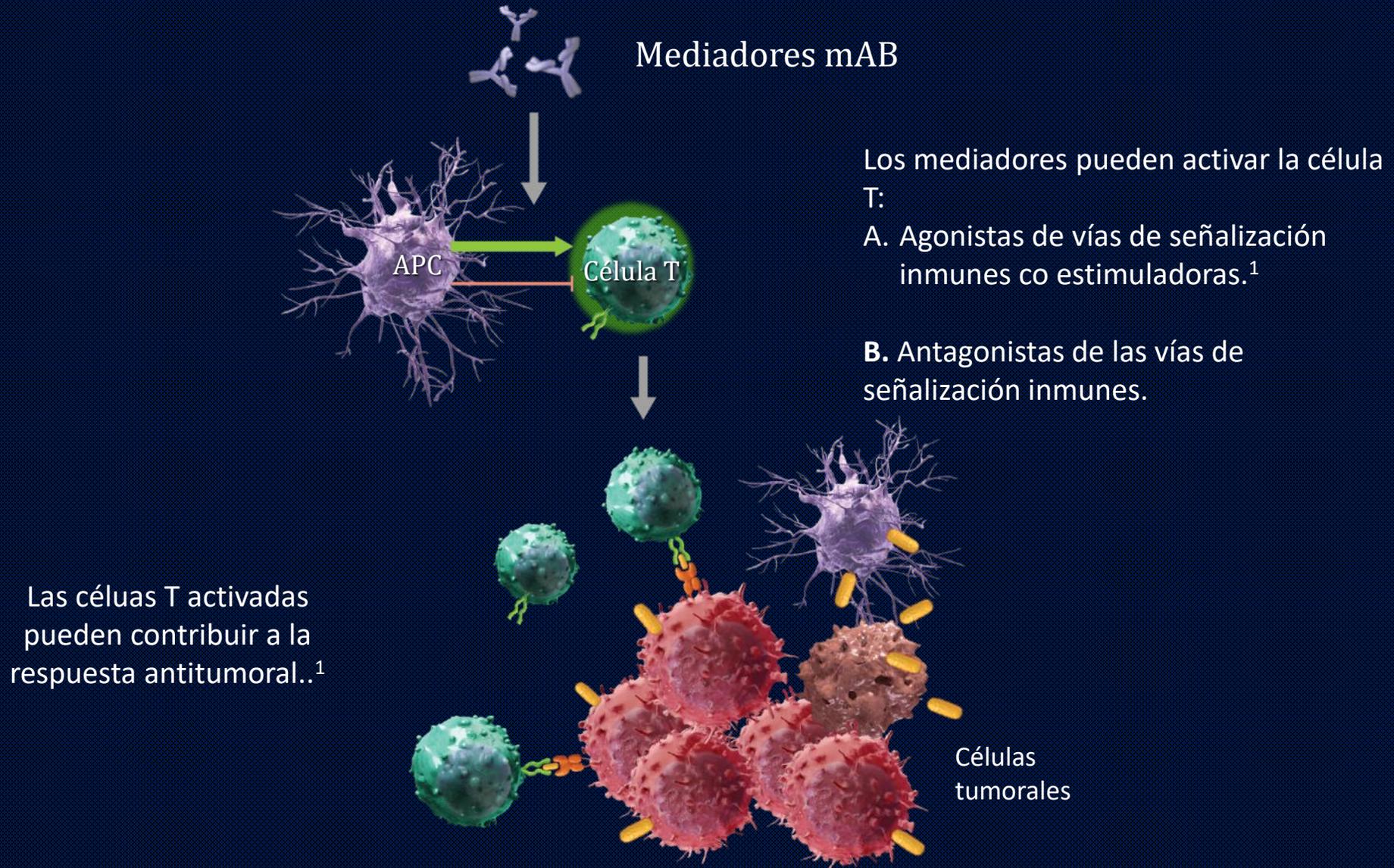


# DOSIS ALTAS DE IL-2 EN MELANOMA

- Beneficia a algunos pts, pero:
  - Tóxica
  - Administración compleja
- Su uso se limita a pts selectos en centros experimentados
- Los esfuerzos para desarrollar un regimen más tolerable han sido infructuosos
- Los esfuerzos para seleccionar mejor a los pts que pueden beneficiarse han tenido avances moderados
- **Prueba de Concepto de que la inmunoterapia puede producir beneficio durable en pts con cáncer, pero definitivamente se requieren terapias mejores**



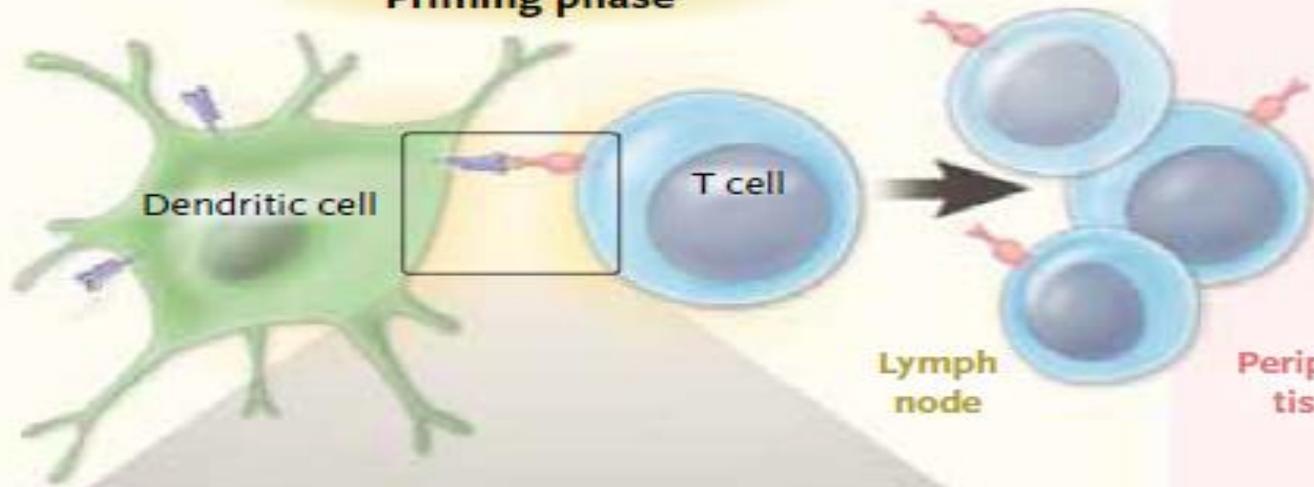
# MEDIADORES DE LA ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS T



1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264

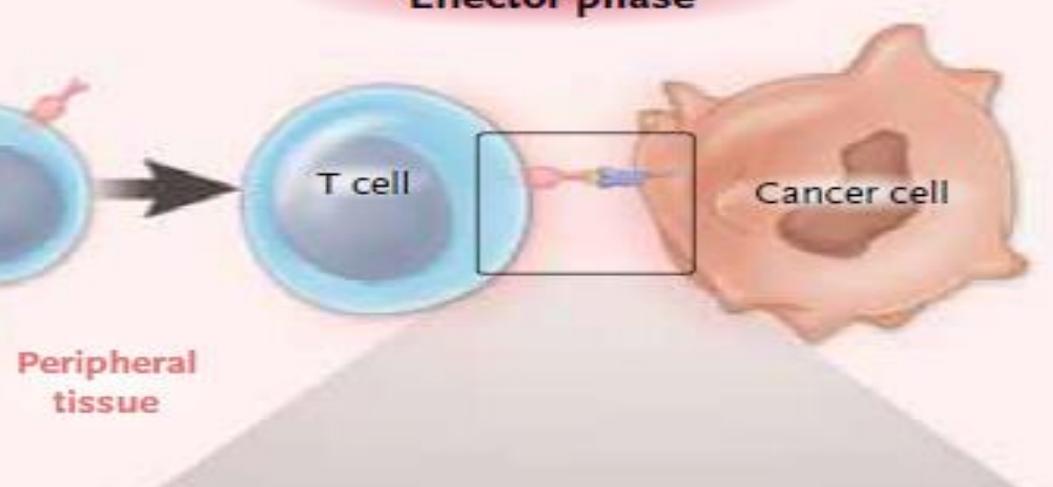
2. Amos SM, et al. *Blood*. 2011;118:499-509 2. Amos SM, et al. *Blood*. 2011;118:499-509

### Priming phase

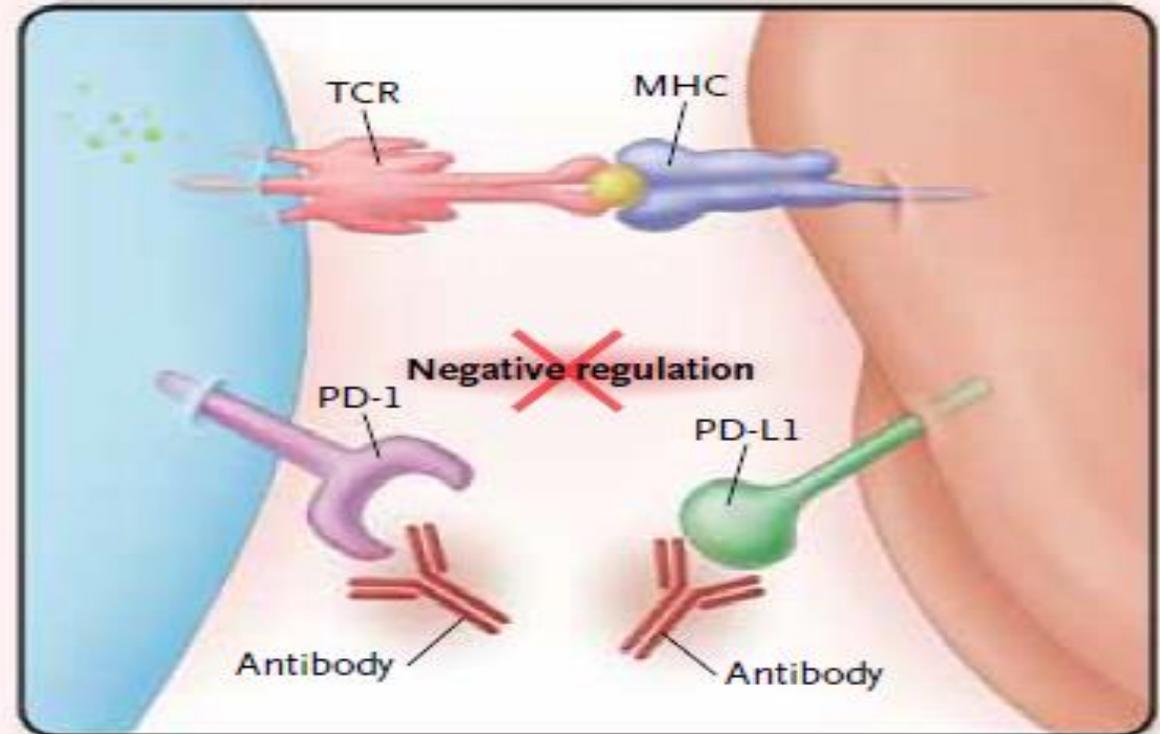
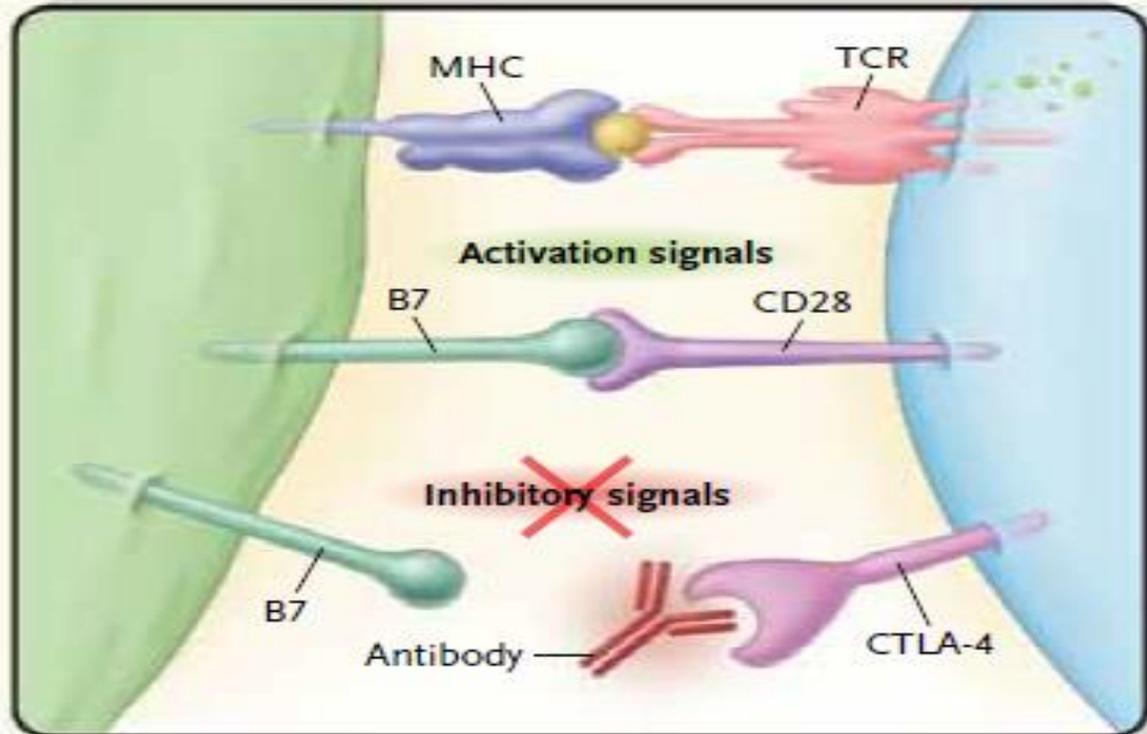


Lymph node

### Effector phase



Peripheral tissue





# MELANOMA ANTI CTLA-4



# MELANOMA METASTÁSICO

Ipilimumab

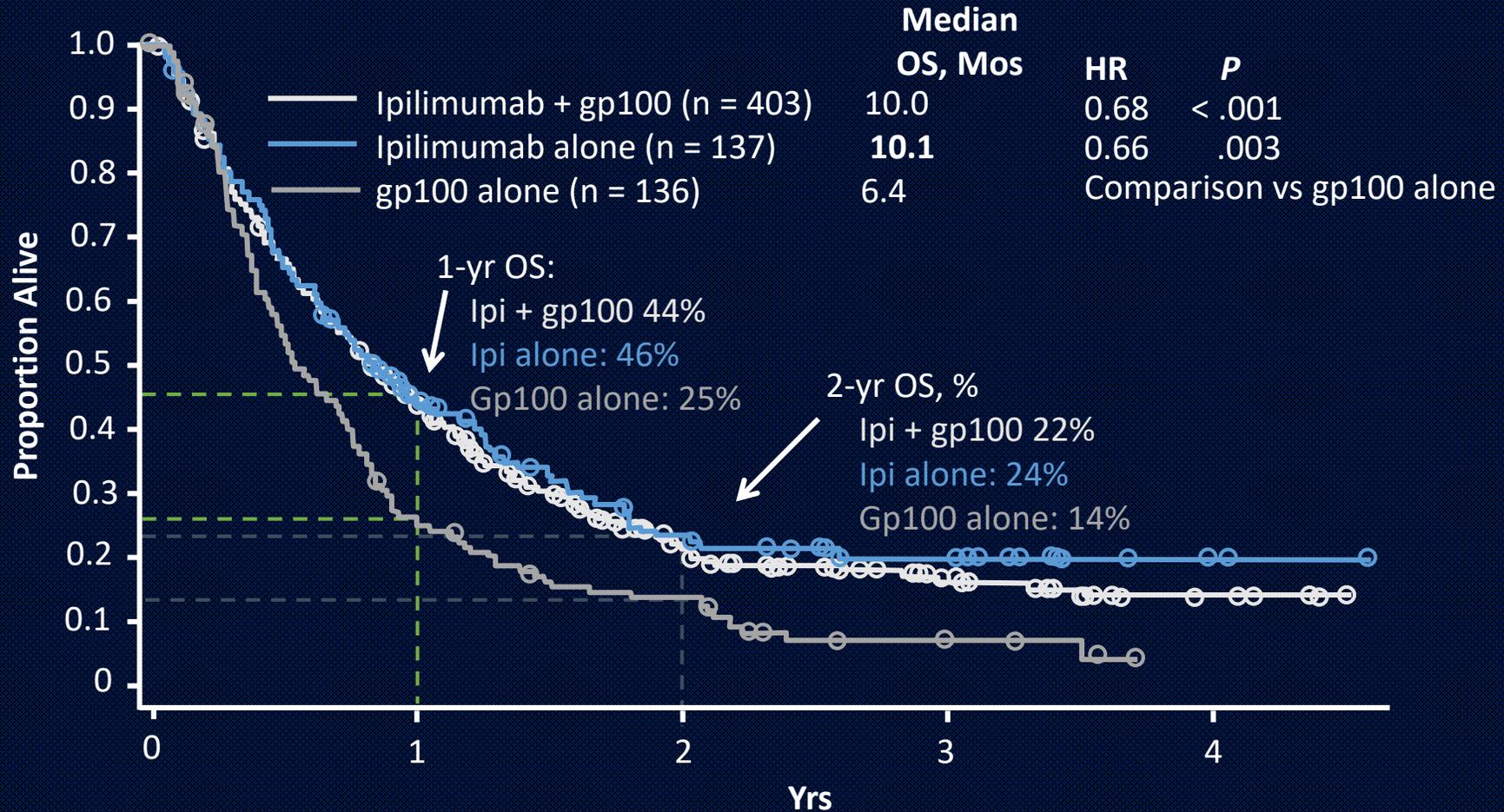


The indication for YERVOY includes both previously treated and treatment-naïve patients



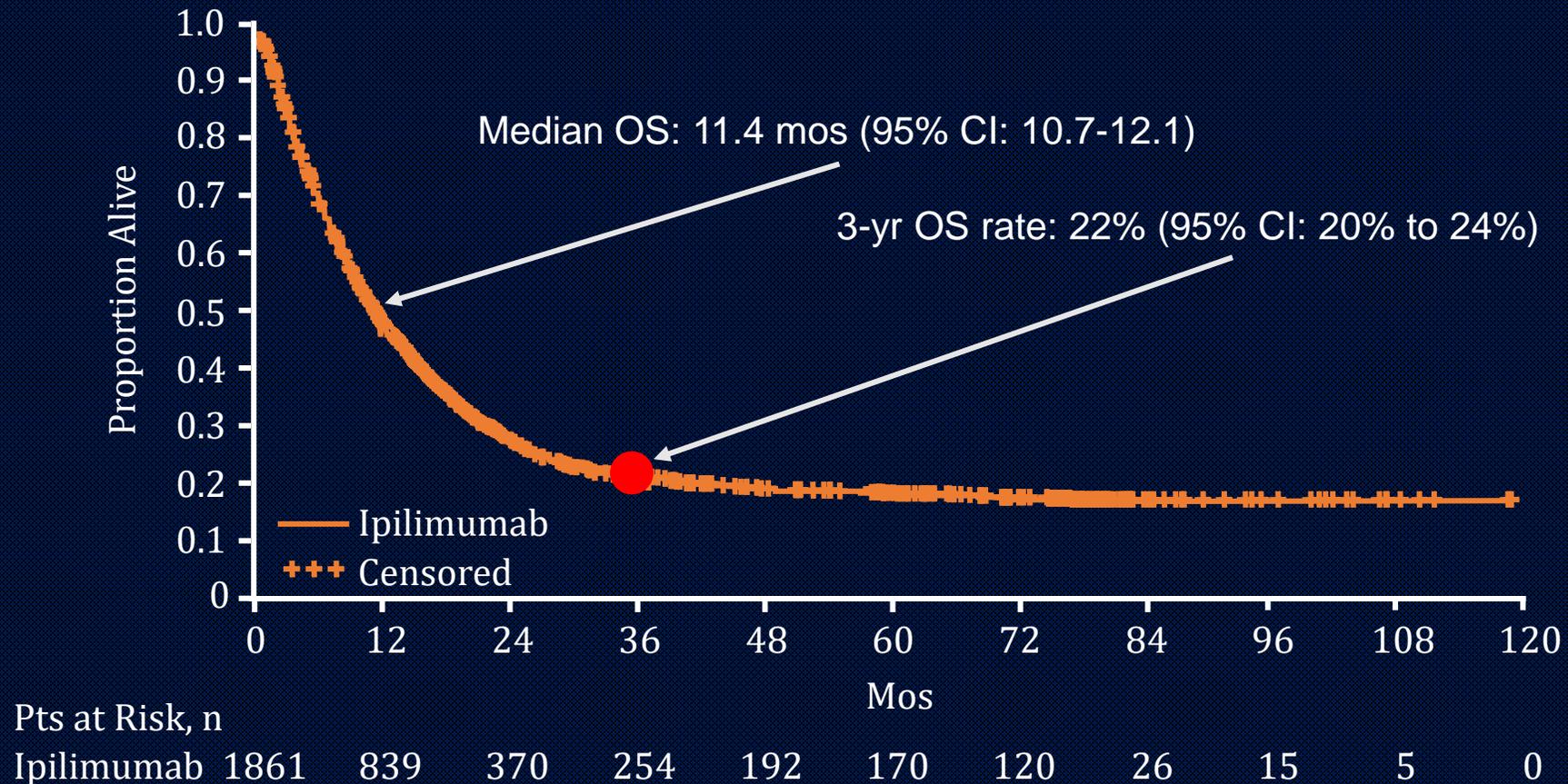


# IPIILIMUMAB, GP100, OR BOTH: OS IN ADVANCED MELANOMA





# ANALYSIS FROM PHASE II AND PHASE III TRIALS OF IPIILIMUMAB SHOW OS PLATEAU AT 3 YEARS





# MELANOMA ADYUVANTE

Ipilimumab



# ADJUVANT IPILIMUMAB VERSUS PLACEBO AFTER COMPLETE RESECTION OF HIGH-RISK STAGE III MELANOMA (EORTC 18071): A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 TRIAL

**951**  
patients

Resected Stage IIIa (lymph node >1 mm), IIIb, and IIIc (with no in-transit metastases) histologically confirmed cutaneous melanoma

Randomized\*  
1:1

ELIGIBLE PATIENTS†

**475**  
patients

**YERVOY**  
10 mg/kg  
1 dose IV  
every 3 weeks (x4)

**476**  
patients

**Placebo**  
1 dose IV  
every 3 weeks (x4)

Initial  
Dosing

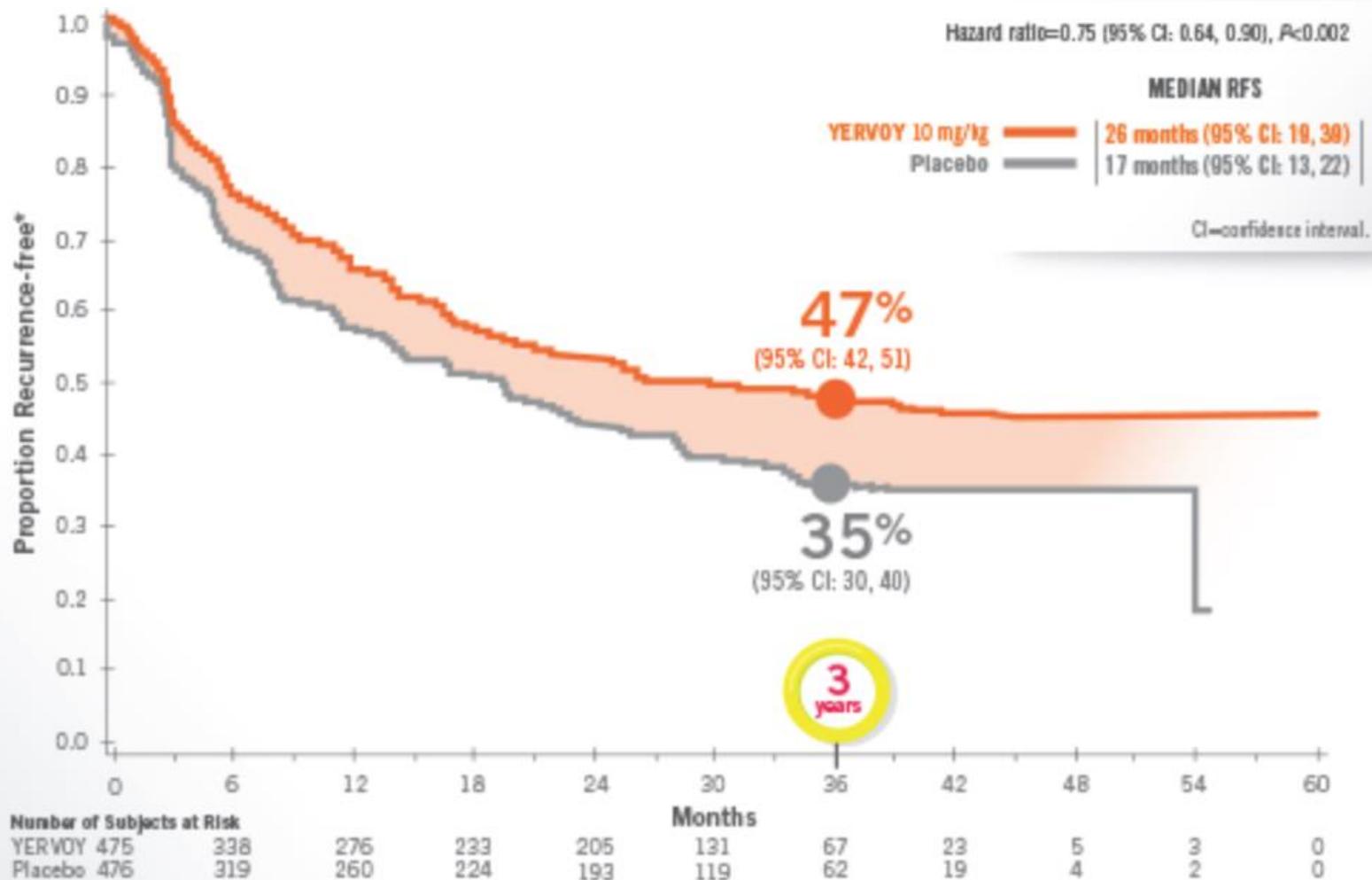
Continued  
Dosing

Continued dosing **every 12 weeks** from Week 24 to Week 156 (3 years) or until documented disease recurrence or unacceptable toxicity

Major Efficacy Outcome Measures:  
Recurrence-free survival‡  
and overall survival§



## Recurrence-free Survival: Kaplan-Meier Estimate<sup>1,2</sup>



**25%**  
 lower risk  
 of recurrence  
 or death with  
 YERVOY vs  
 placebo

\*Proportion Recurrence-free=The proportion of patients in the trial who remained free of recurrence (local, regional, or distant metastases, as assessed by an independent review committee) and were alive at the specified time.



# MELANOMA ANTI PD-1

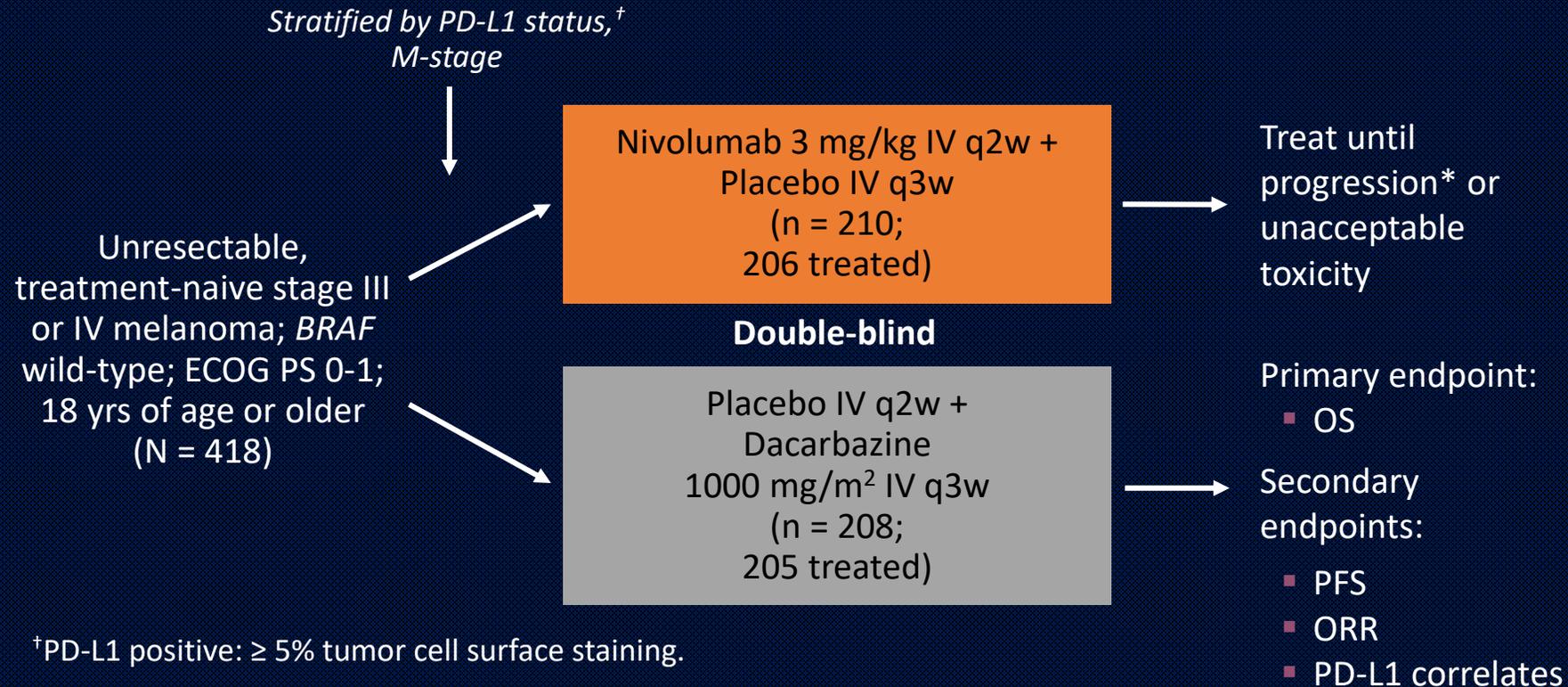


# MELANOMA METASTÁSICO PRIMERA LÍNEA

Nivolumab



# PHASE III CA209-066 FIRST-LINE NIVOLUMAB VS CHEMOTHERAPY TRIAL: STUDY DESIGN



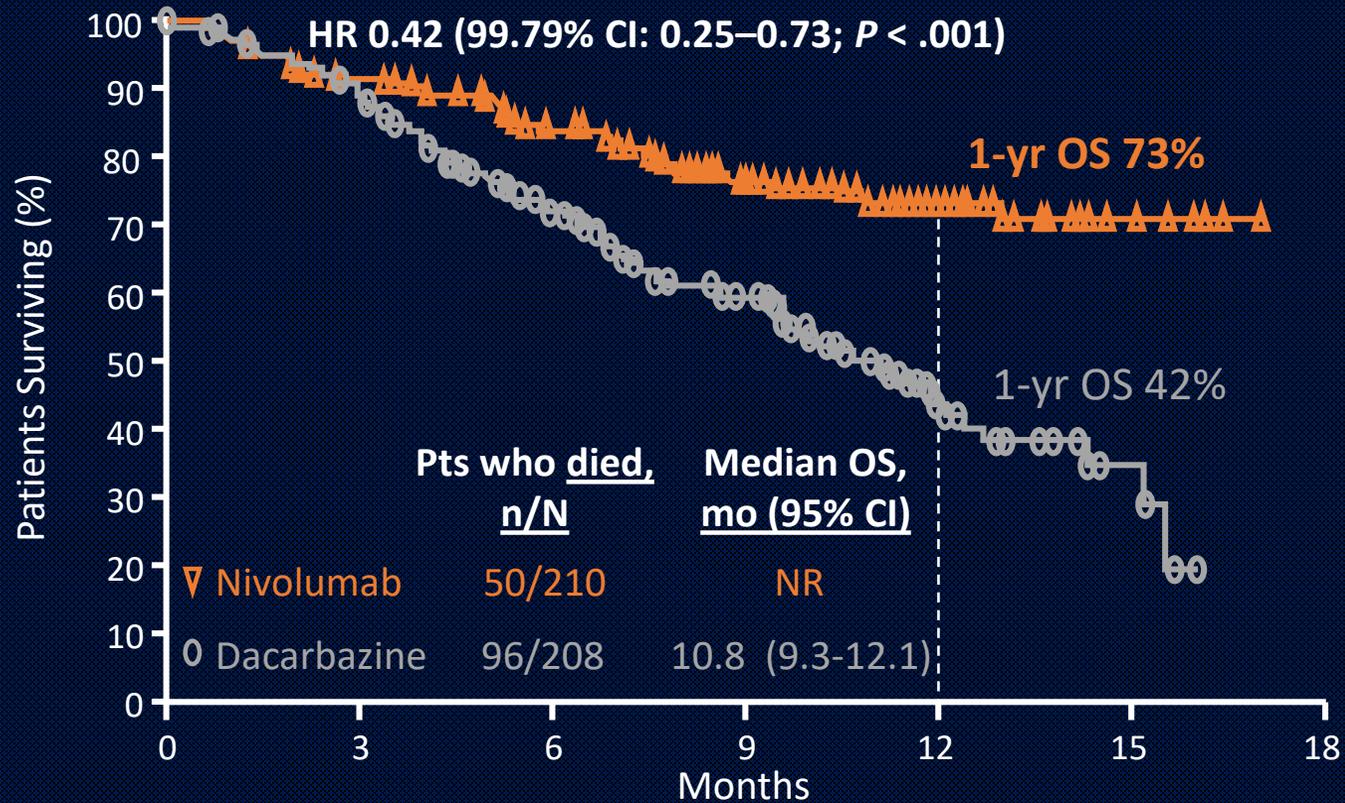
<sup>†</sup>PD-L1 positive: ≥ 5% tumor cell surface staining.

\*Pts may be treated beyond initial RECIST v1.1–defined progression if considered by the investigator to be experiencing clinical benefit and tolerating study drug.



# OS: FIRST-LINE NIVOLUMAB VS CHEMOTHERAPY

- Objective response rate: 40% with nivolumab vs 13.9% with chemo ( $P < .001$ )
- Significantly better OS with nivolumab vs dacarbazine

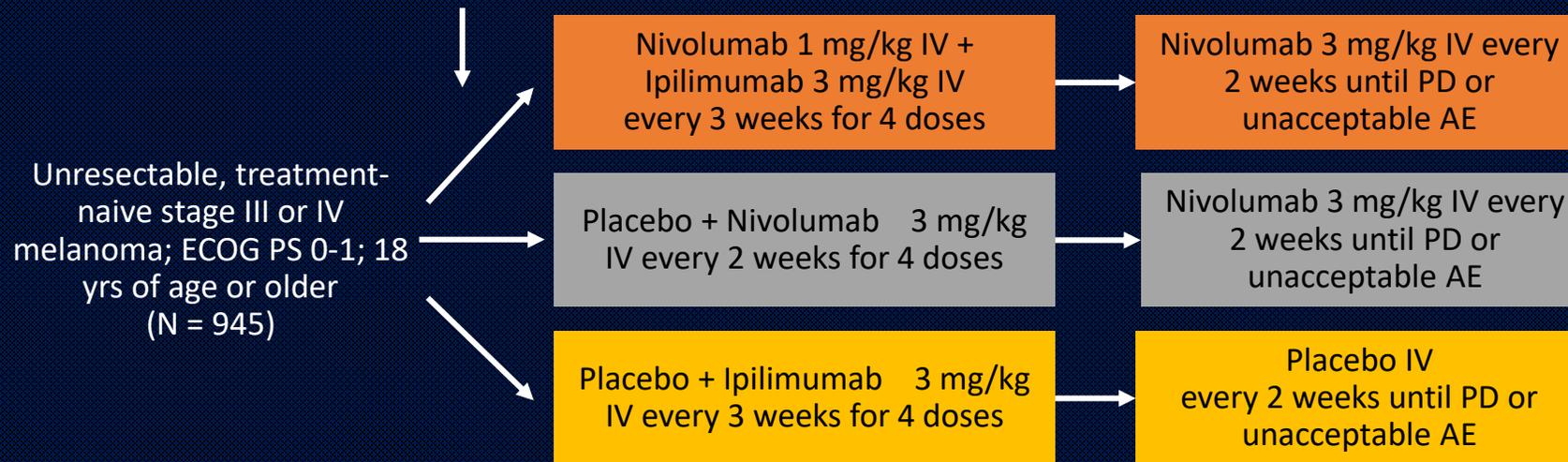




# CHECKMATE-067: NIVO + IPI VS NIVO VS IPI FOR FIRST-LINE TREATMENT OF MELANOMA

- A randomized, double-blind phase III study

*Stratified by tumor PD-L1 status (positive vs negative/indeterminate), BRAF mutation status (V600 mutation–positive vs wild-type), and AJCC metastasis stage (M0, M1a, or M1b vs. M1c)*

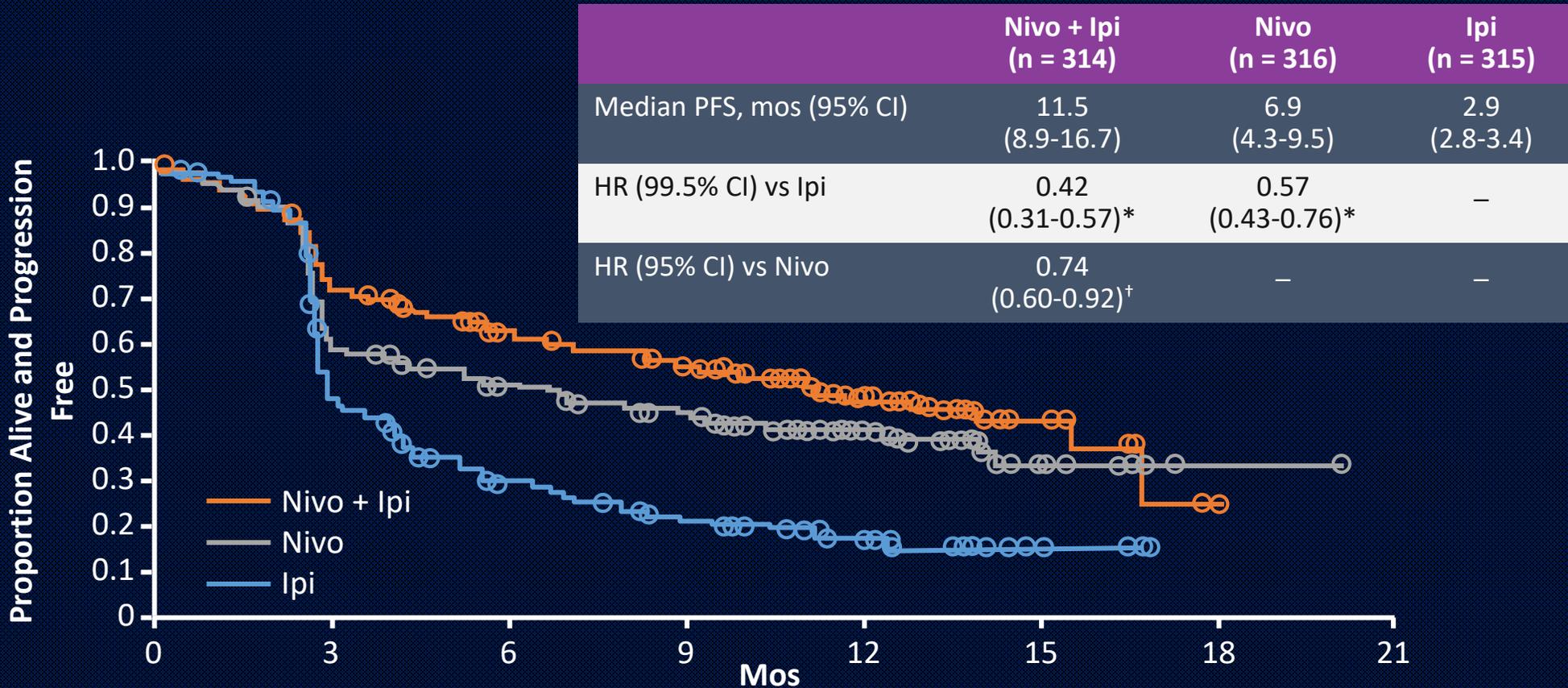


All patients receive injections 2 out of every 3 weeks

- Primary endpoint: OS, PFS
- Secondary endpoint: ORR, OS by PD-L1, Safety



# CHECKMATE 067: IMPROVED PFS WITH NIVO + IPI OR NIVO ALONE VS IPI ALONE



\*Stratified log-rank  $P < .00001$  vs Ipi.

<sup>†</sup>Exploratory endpoint. Study not powered to detect a statistical difference between Nivo + Ipi and Nivo.

# **NSCLC ESCAMOSO REFRACTARIO A PLATINO**

NIVOLUMAB



# CheckMate-017: Nivolumab vs Docetaxel in Previously Treated Squamous NSCLC

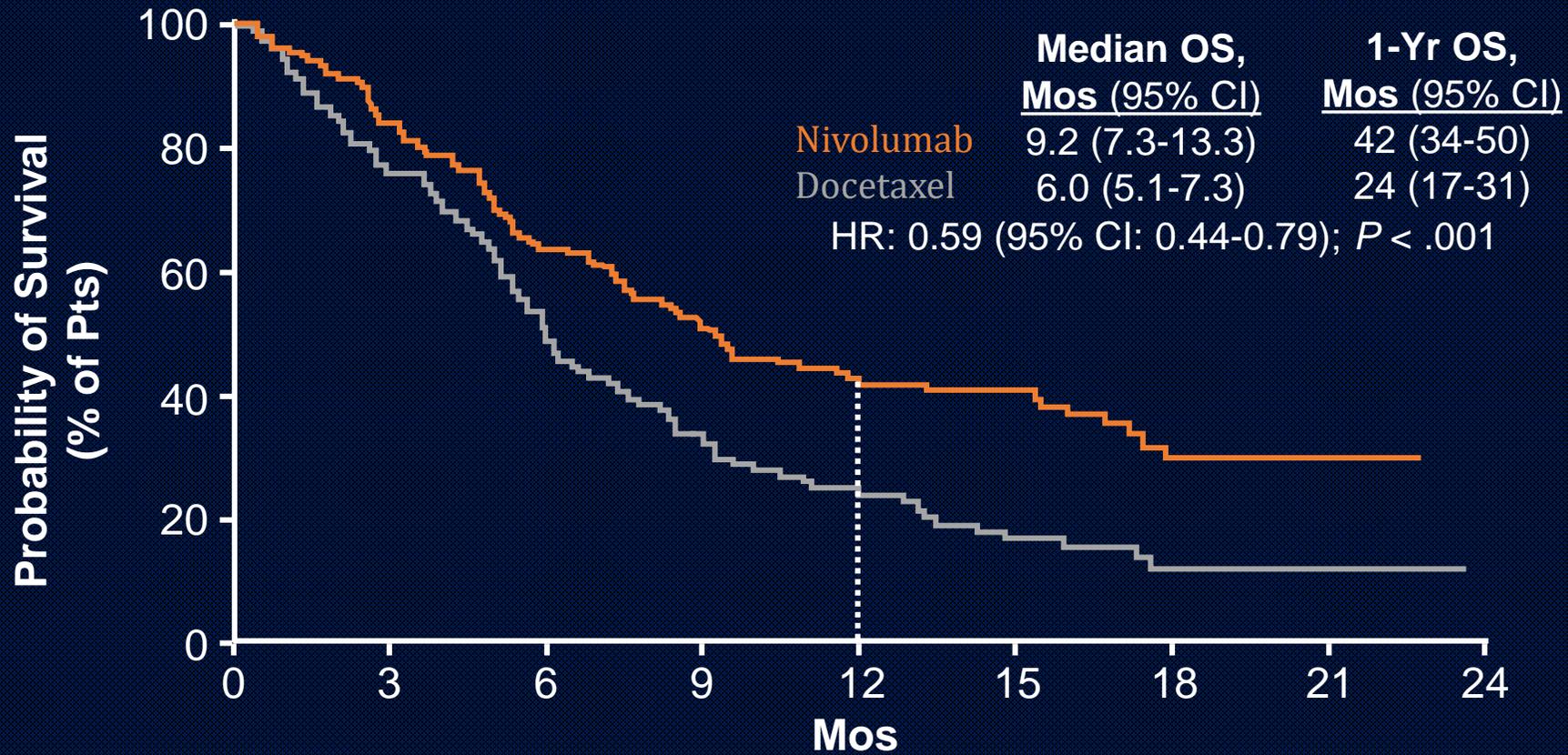
- Open-label, randomized phase III trial



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoint: ORR, PFS, associations with PD-L1 expression, QoL



# CheckMate-017: Nivolumab vs Docetaxel Efficacy



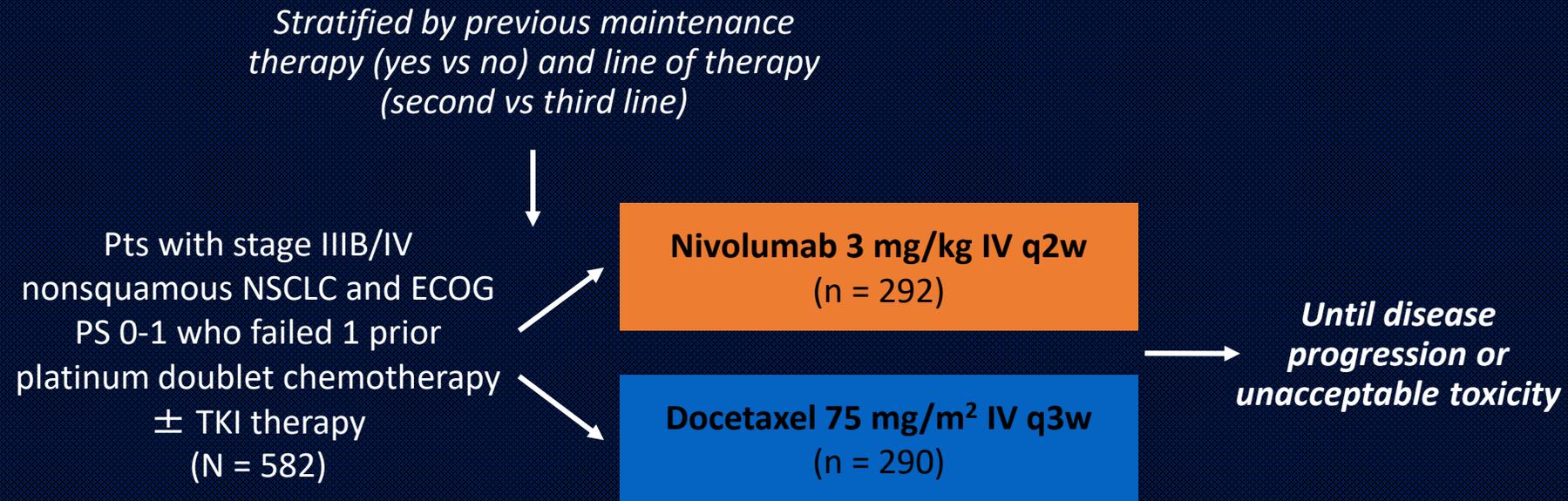


# NSCLC NO ESCAMOSO REFRACTARIO A PLATINO

NIVOLUMAB



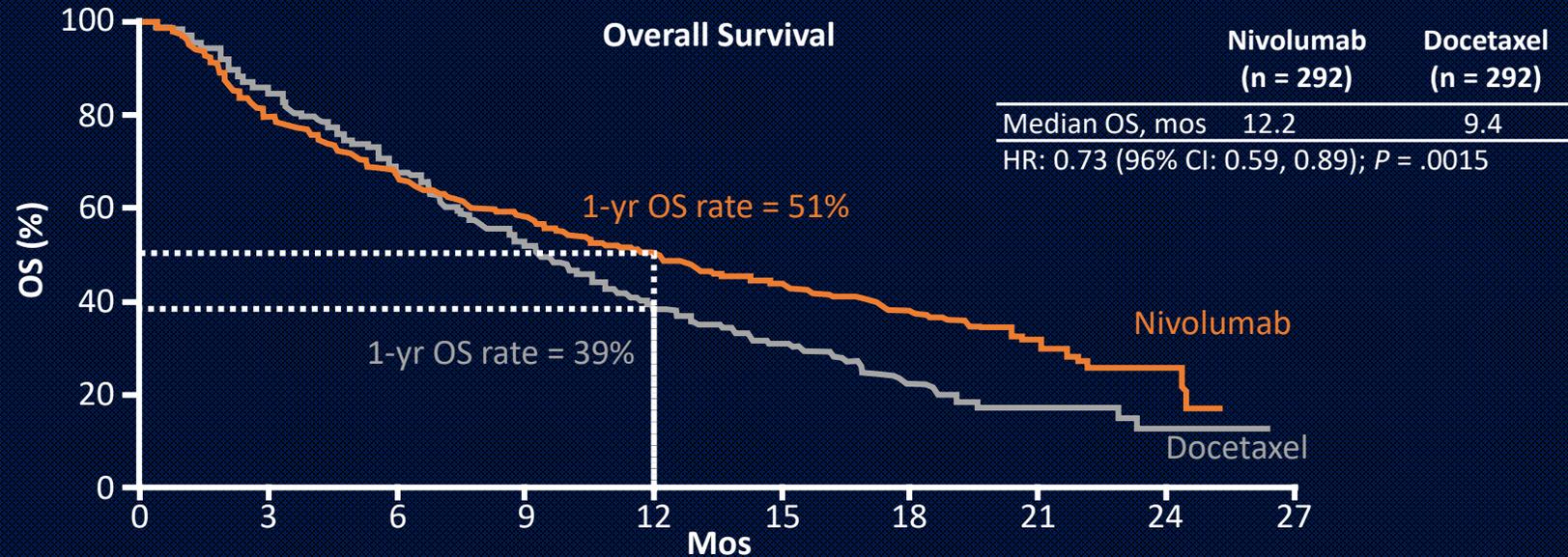
# CheckMate 057: Nivo vs Docetaxel in Previously Treated Nonsquamous NSCLC



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: ORR, PFS, efficacy by PD-L1 expression, safety, QoL



# CheckMate 057: Increased Efficacy of Nivo vs Docetaxel in Nonsquamous NSCLC



PD-L1 Expression Level	Median OS Nivolumab, mos	Median OS Docetaxel, mos	Unstratified HR (95% CI)	Interaction P Value
≥ 1%	17.2	9.0	0.59 (0.43-0.82)	.0646
< 1%	10.4	10.1	0.90 (0.66-1.24)	
≥ 5%	18.2	8.1	0.43 (0.30-0.63)	.0004
< 5%	9.7	10.1	1.01 (0.77-1.34)	
≥ 10%	19.4	8.0	0.40 (0.26-0.59)	.0002
< 10%	9.9	10.3	1.00 (0.76-1.31)	

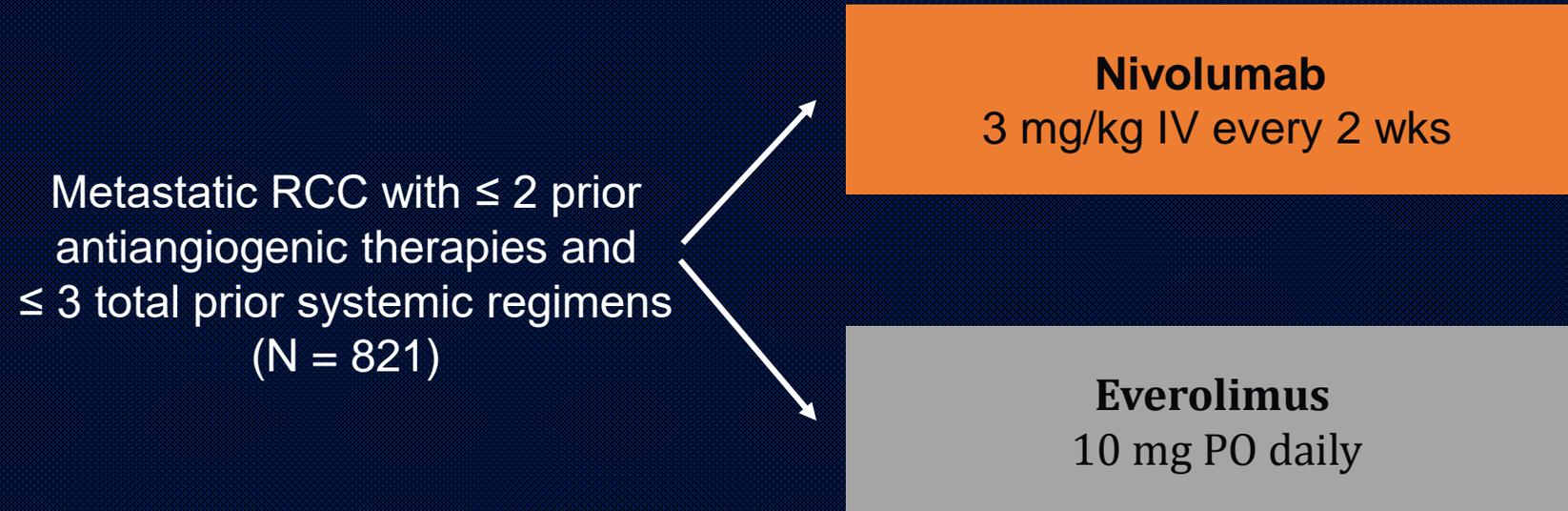


# Riñón Segunda Línea

Nivolumab

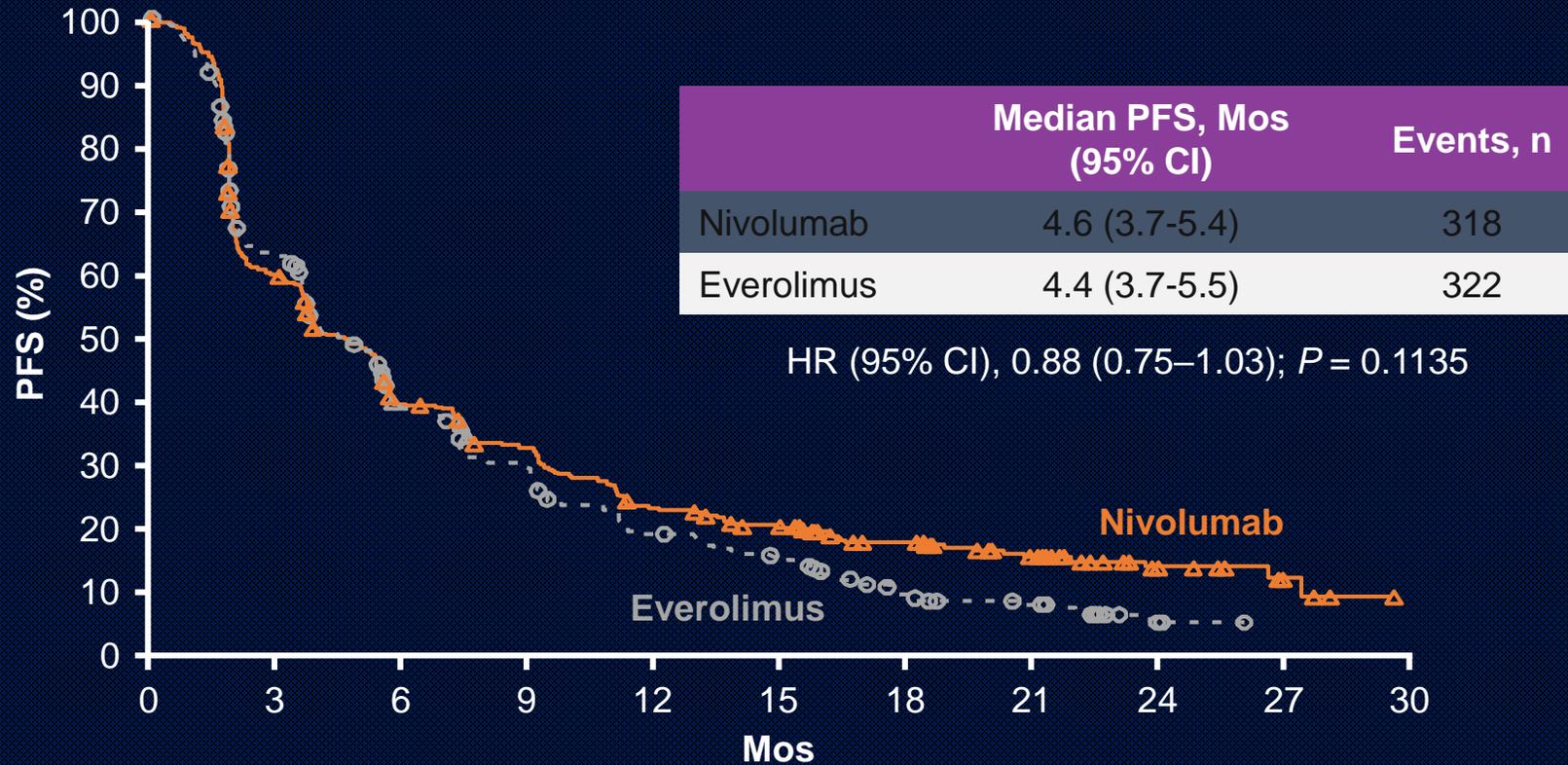


# CheckMate-025: Nivolumab in Previously Treated Metastatic RCC



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: PFS, ORR, OR duration, Safety

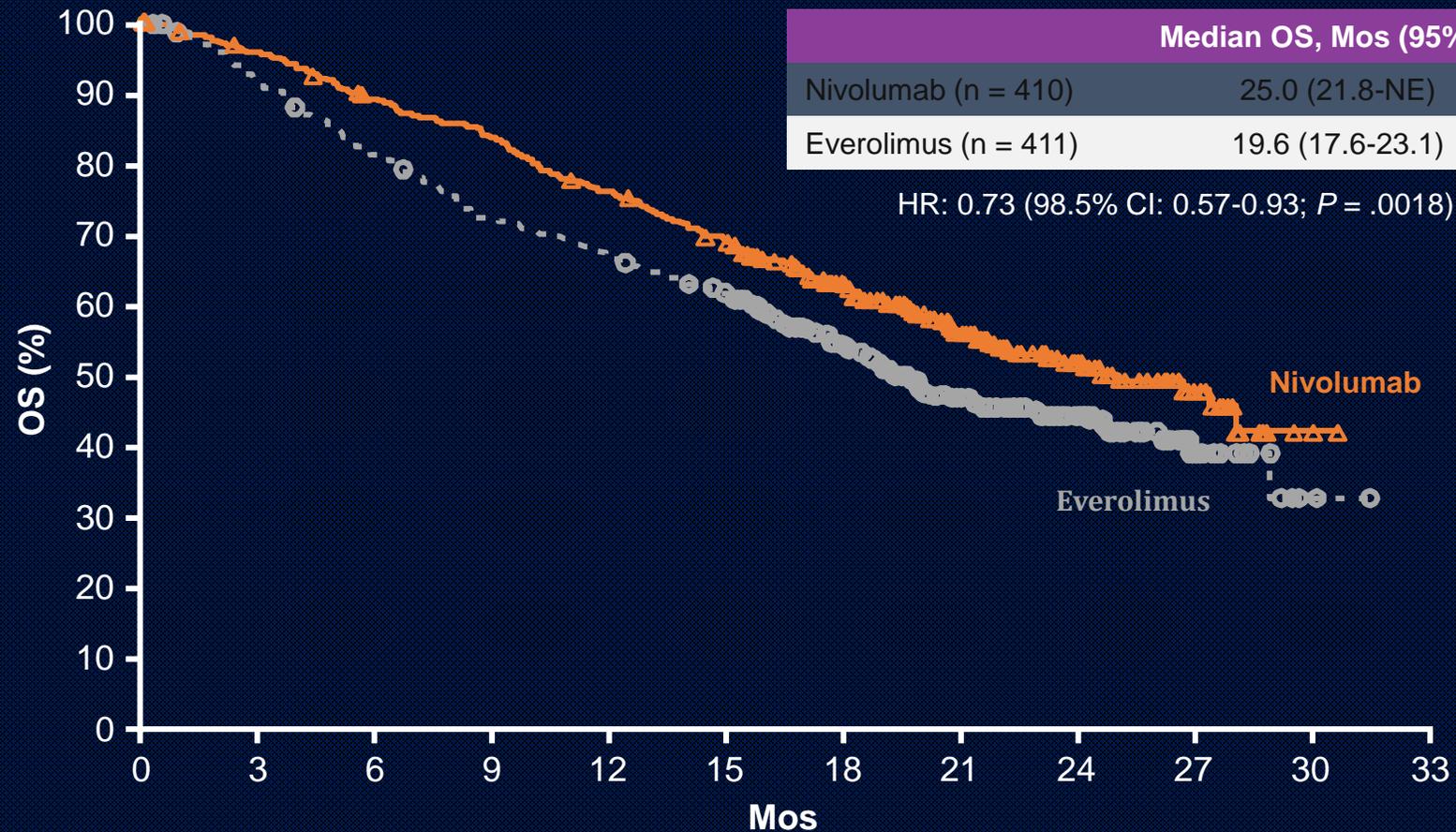
# CheckMate-025: PFS



Pts at Risk, n	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab	410	230	145	116	81	66	48	29	11	4	0
Everolimus	411	227	129	97	61	47	25	16	3	0	0

- Median PFS was 15.6 mos (nivolumab, 95% CI: 11.8-19.6) vs 11.7 mos (everolimus, 95% CI: 10.9-14.7) (HR: 0.64; 95% CI: 0.47-0.88) by a sensitivity analysis in pts who had not progressed or died at 6 mos

# CheckMate-025: OS



## Pts at Risk, n

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0



## CONCLUSIONES

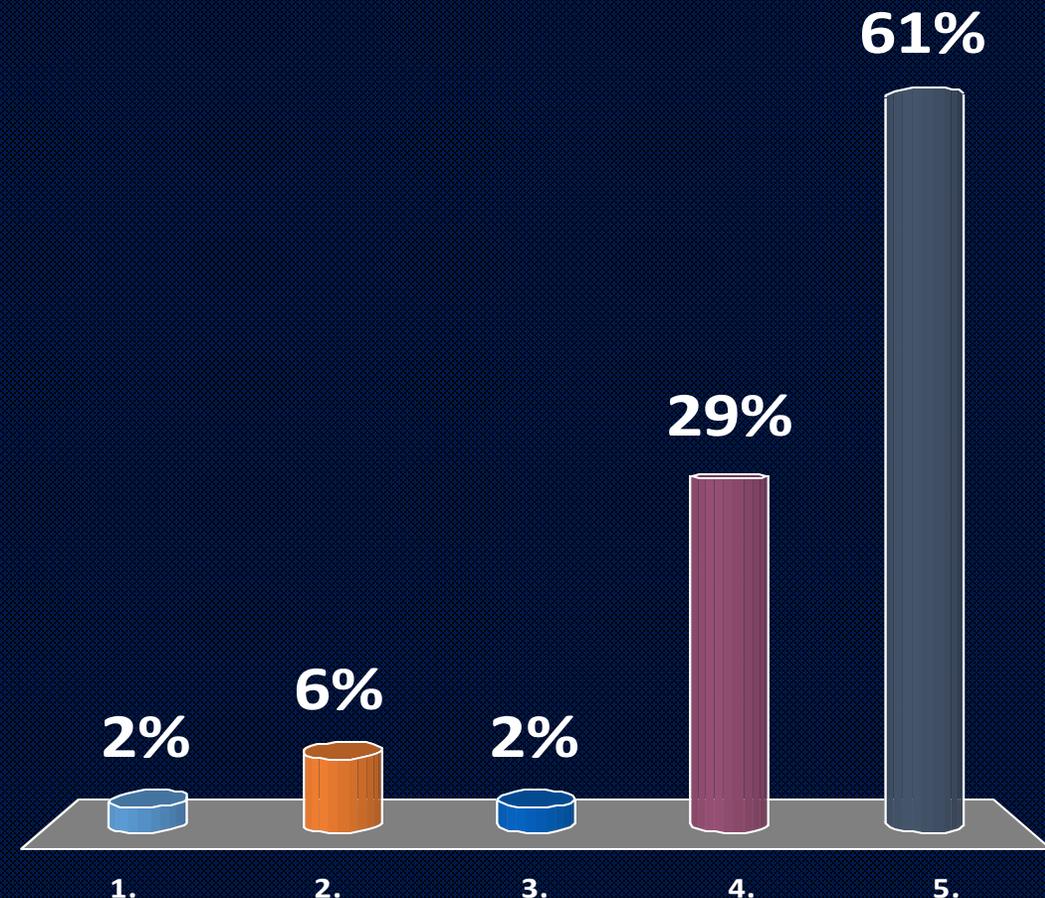
- El conocimiento de los puntos de control del sistema inmune abrió nuevas fronteras en el tratamiento del cáncer.
- La inmunoterapia actual:
  - Mayores tasas de respuesta.
  - Supervivencia prolongadas.
  - Perfil de toxicidad favorable.
- Apenas estamos entendiendo.....Combinar Inmunoterapias
- Nuevos retos.

# Preguntas interactivas

Dr. Alejandro Crismatt

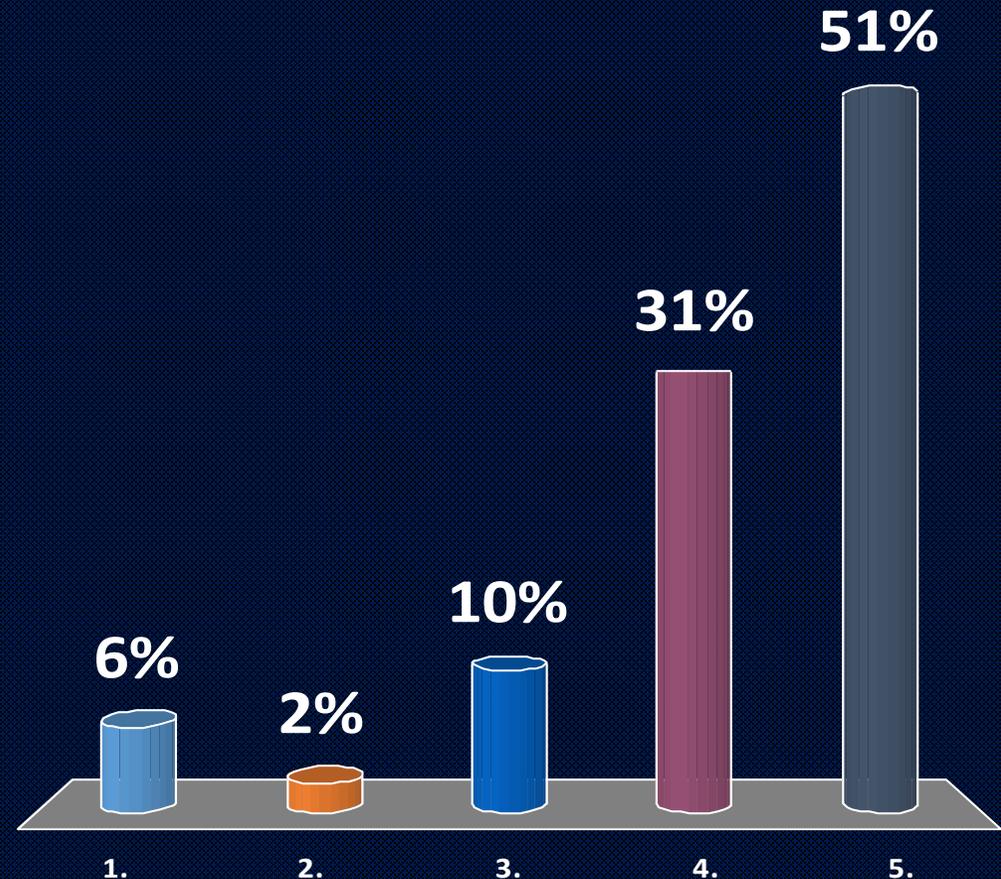
# Sobre la inmunología del Cáncer, lo siguiente es cierto:

1. El sistema inmune puede reconocer antígenos tumorales.
2. El cáncer es capaz de inhibir la respuesta inmune, en el micro ambiente tumoral.
3. La inmunidad innata es capaz de producir anticuerpo contra el cáncer.
4. 1 y 2 son ciertas.
5. Todas son ciertas.



# Sobre la inmunoterapia en el cáncer, lo siguiente es cierto:

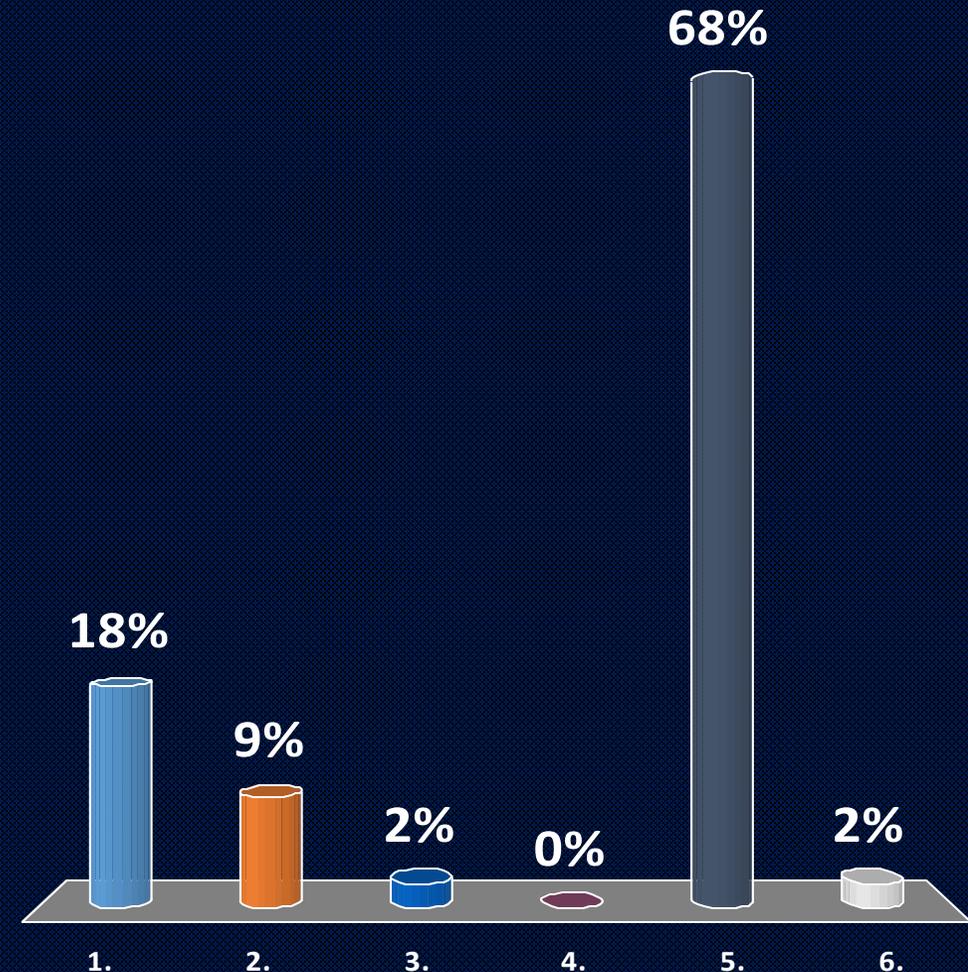
1. Las vacunas de antígenos tumorales y los factores de transferencia son altamente efectivos.
2. El tratamiento actual más eficaz se basa el bloqueo de “puntos de control” del sistema inmune.
3. El número de mutaciones por tumor y el microambiente tumoral con presencia de células inflamatorias, pueden ser predictores de respuesta al tratamiento inmune.
4. Todas son ciertas.



5. 2 y 3 son verdaderas

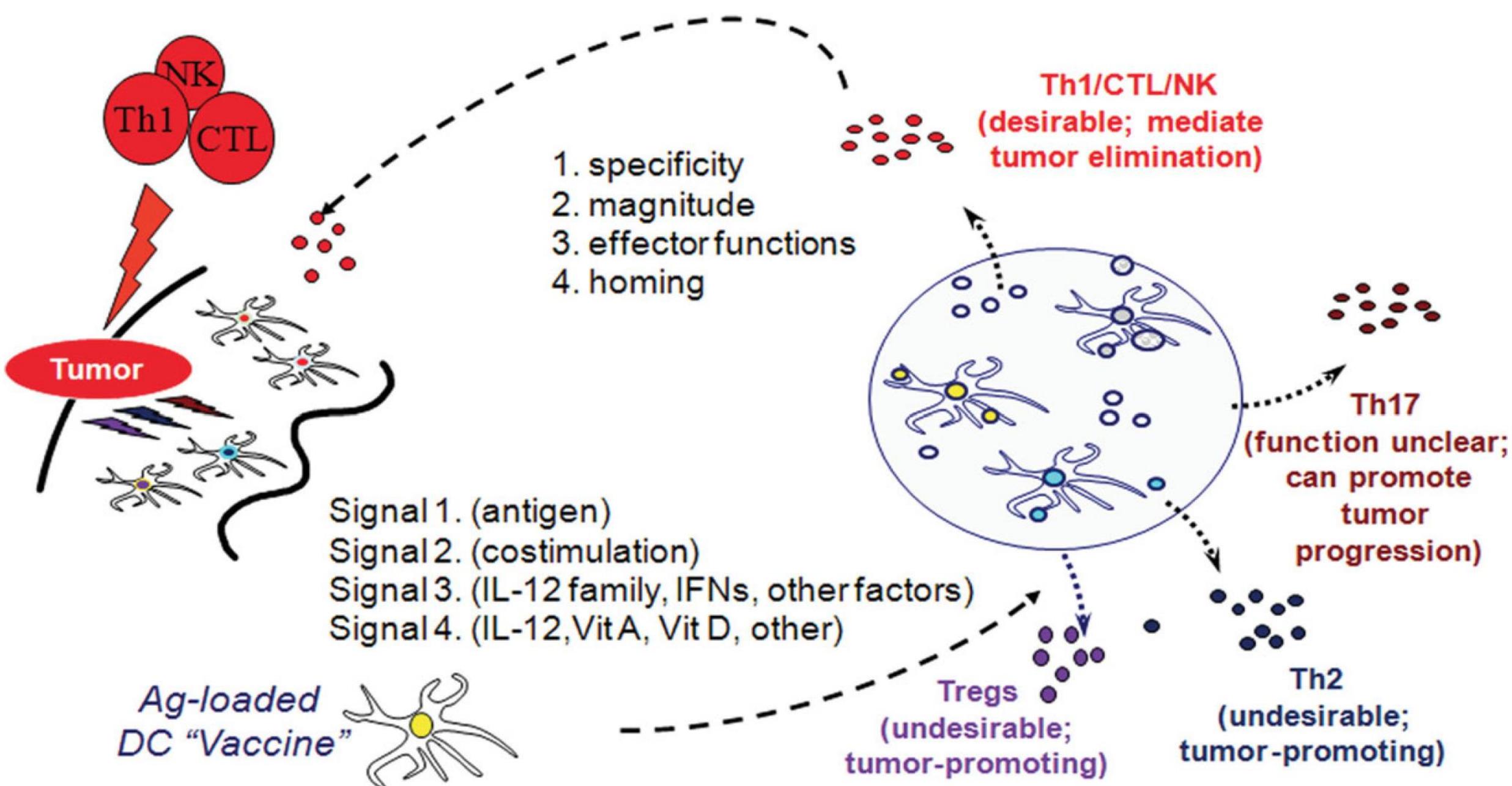
# Los mecanismos de supresión/evasión del sistema inmune son:

1. Inhibición del ataque de células del sistema inmune - Bloqueo de "checkpoints" - .
2. Inhibición de la presentación de antígenos.
3. Reclutamiento de células inmunosupresoras.
4. Secreción de factores inmunosupresores.
5. Todas las anteriores.
6. Ninguna de las anteriores



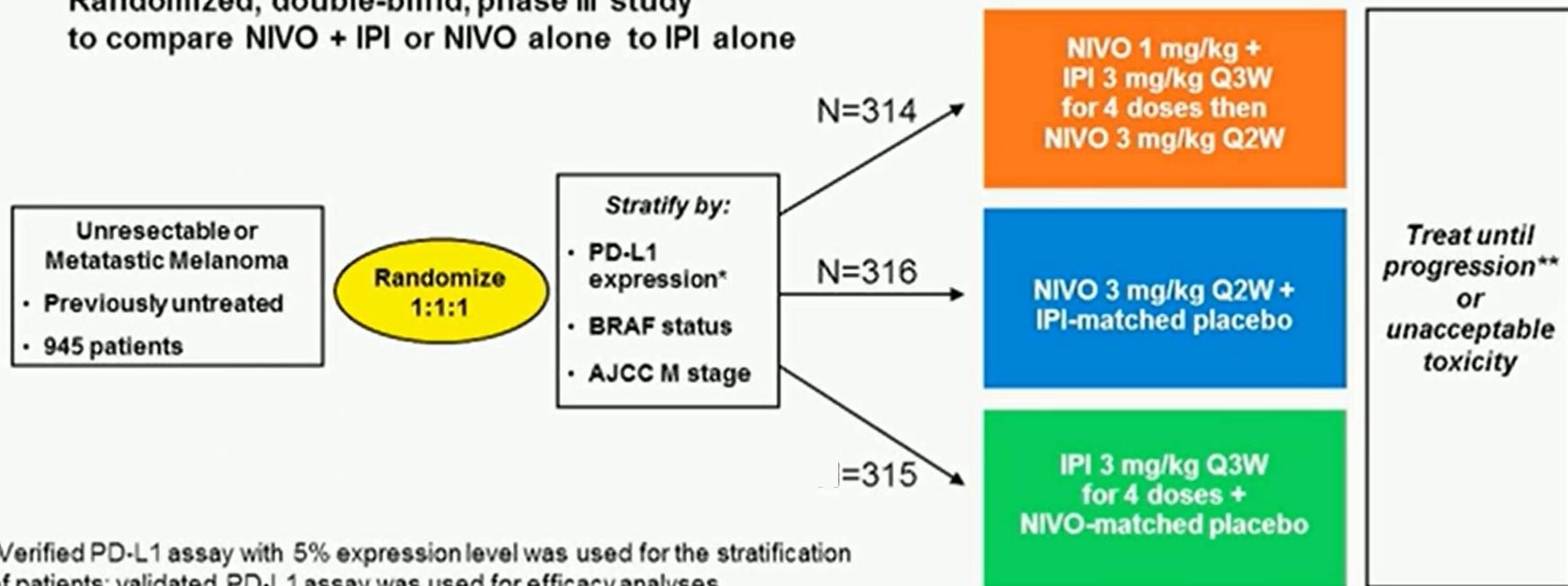


MUCHAS GRACIAS



# CA209-067: Study Design

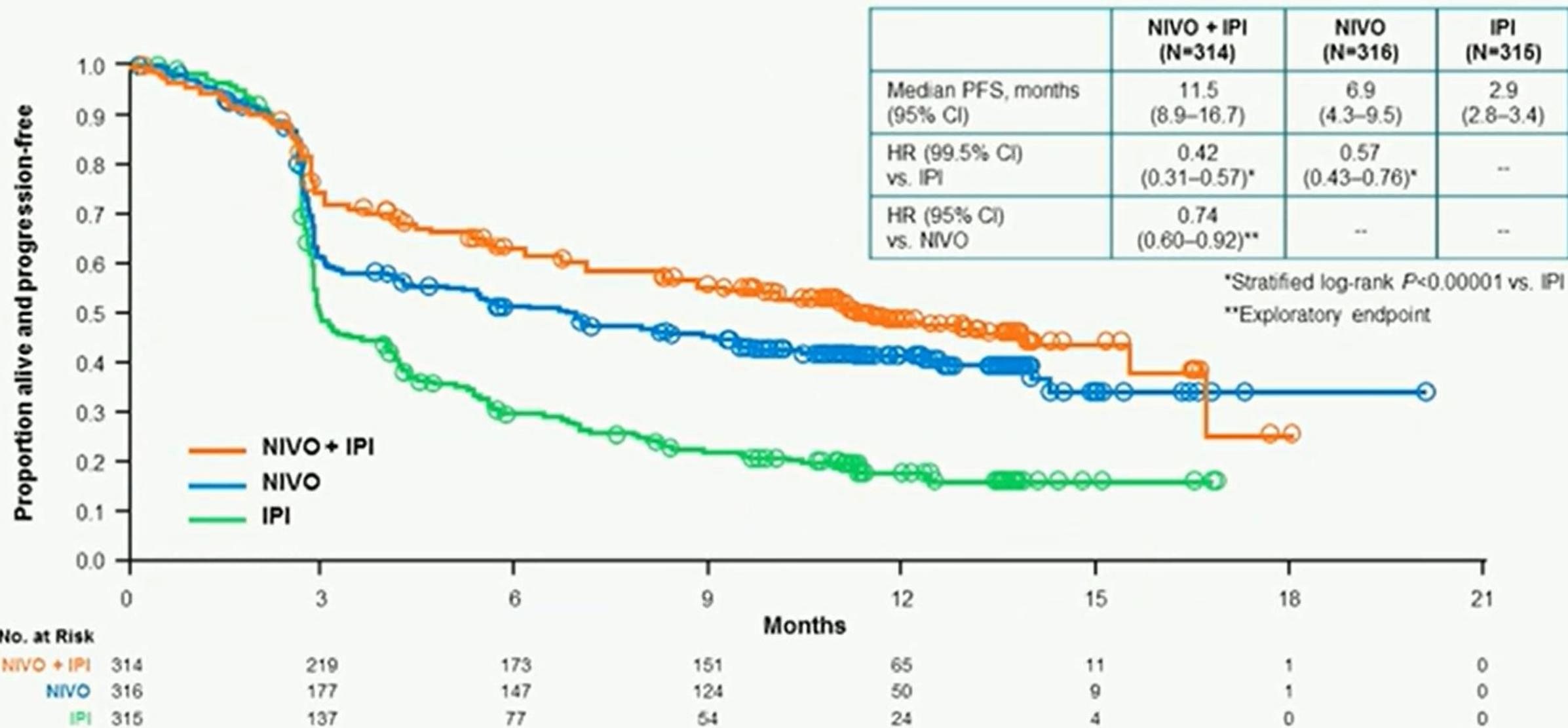
Randomized, double-blind, phase III study  
to compare NIVO + IPI or NIVO alone to IPI alone



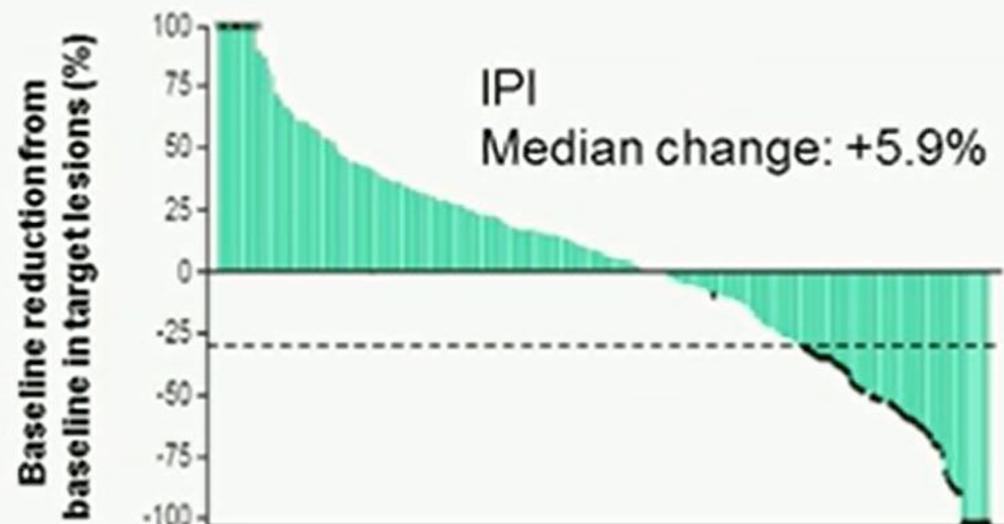
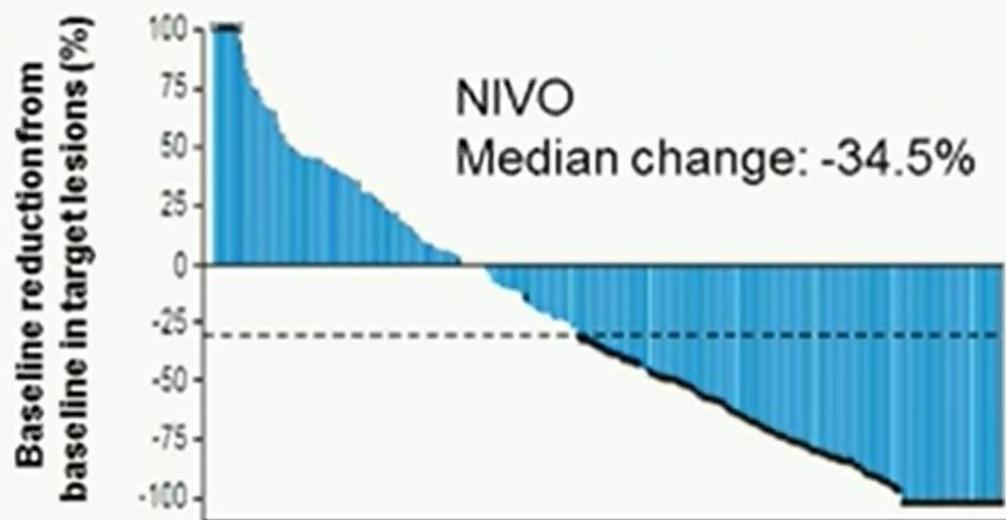
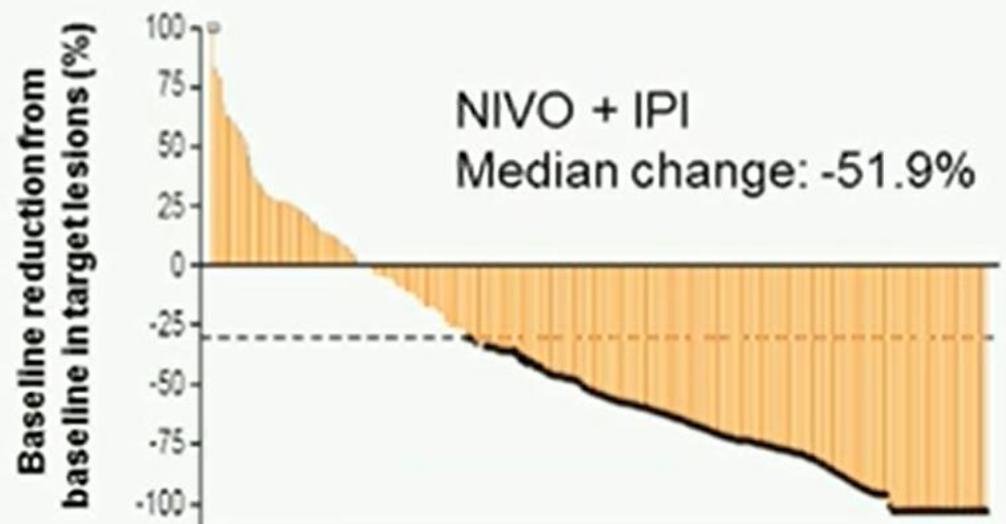
\*Verified PD-L1 assay with 5% expression level was used for the stratification of patients; validated PD-L1 assay was used for efficacy analyses.

\*\*Patients could have been treated beyond progression under protocol-defined circumstances.

# PFS (Intent-to-Treat)



# Tumor Burden Change From Baseline



- Confirmed responder
- - - 30% reduction in tumor burden by RECIST v1.1