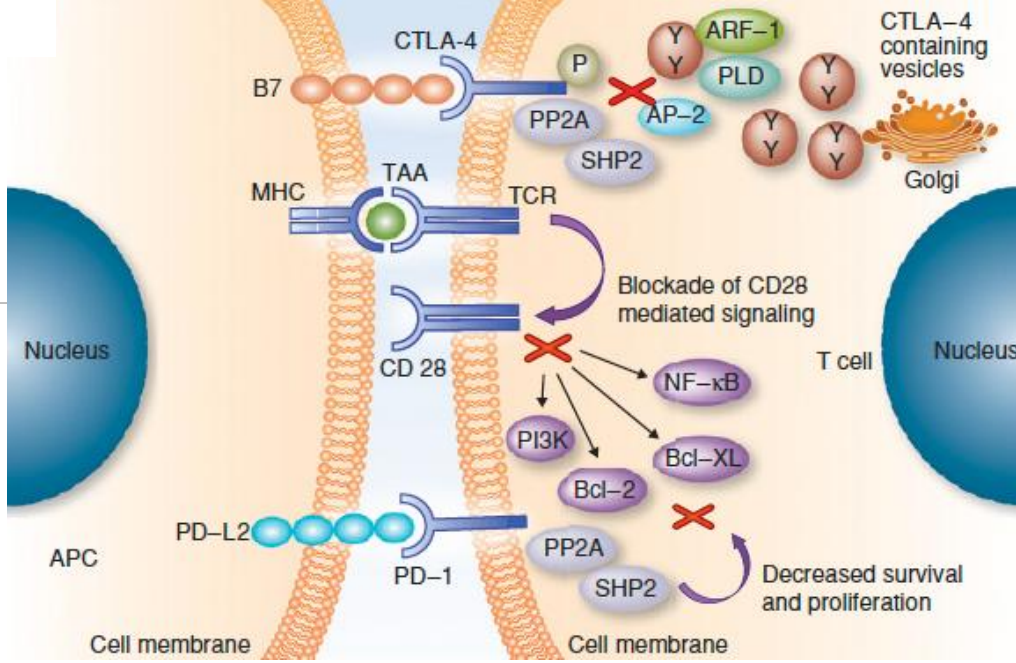
Immuntherapie bei Brustkrebs
Update Oktober 2015

Rupert Bartsch

Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I
Comprehensive Cancer Center Vienna
Medizinische Universität Wien

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

T-Zell Aktivierung[1]

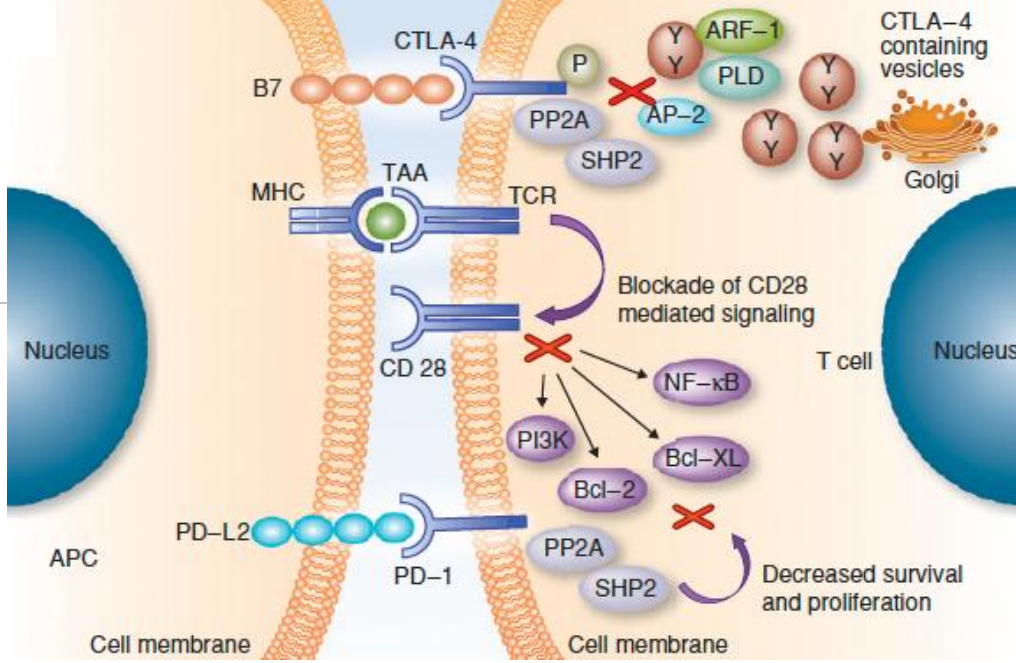


- **Wechselspiel von T-Zell Aktivierung und Hemmung – Komplexe Interaktion zwischen Co-Aktivatoren und Co-Repressoren**
- **CTLA4 – reguliert die Amplitude der frühen Aktivierung von naiven und memory T-Zellen nach TCR Bindung**
- **CTLA4-defiziente Mäuse zeigen dramatische lymphoproliferative Erkrankungen und AI-Erkrankungen**

1 Zitvogel L and Kroemer G. Oncoimmunology 2012;1:1223-1225.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

T-Zell Aktivierung[1]



- **PD-1/PD-L1 Interaktion hemmt Proliferation, Überleben und Effektorfunktion (Zytotoxizität, Zytokin-release) von T-Lymphozyten**
- **PD-1/PD-L1 Interaktion induziert Apoptose von Tumor-spezifischen T-Zellen und die Differenzierung von CD4+ Zellen in Foxp3+ regulatorische T-Zellen**
- **PD-1 Defizienz resultiert in deutlich verminderten Autoimmunreaktionen im Vergeich zu CTLA-4 Defizienz**

1 Zitvogel L and Kroemer G. Oncoimmunology 2012;1:1223-1225.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

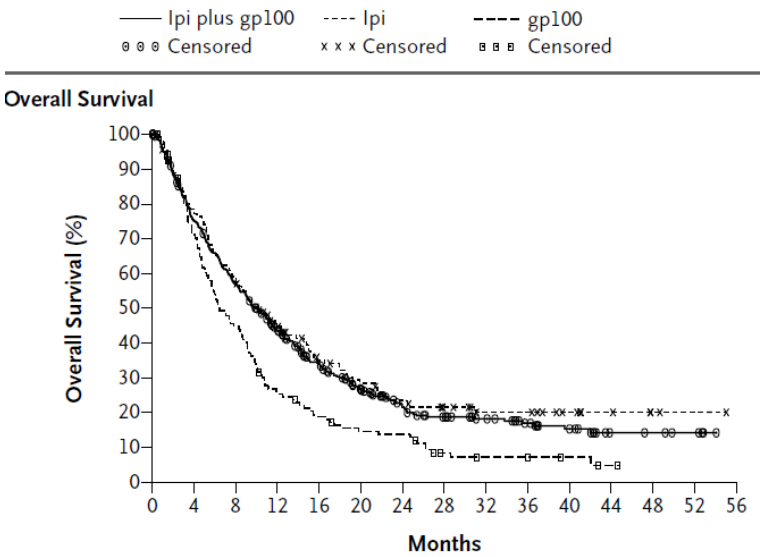
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 19, 2010 VOL. 363 NO. 8

Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma

Targeting CTL-A4[1]

- **Prospektiv randomisierte Phase III Studie Ipilimumab (vollhumaner Ak gegen CTLA-4) plus gp100 *versus* gp100**

- **676 vorbehandelte Patienten, Melanom Stadium III (inoperabel) und Stadium IV**



- **Grad 3/4 Toxizität Ipilumumab ~15% (v.a. autoimmunologische Phänomene)**

1 Hodi FS et al. N Engl J Med 2010;363:711-723.

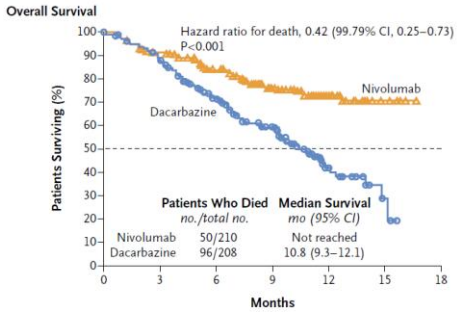
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation

PD-1 / PD-L1 als Target[1]



- **Prospektiv randomisierte Phase III Studie Nivolumab (vollhumaner IgG4 Ak gegen Programmed Death 1; PD-1) *versus* Dacarbazin**
- **418 unbehandelte Patienten, Melanom Stadium IV, *BRAF* wt**
- **Ein Jahres OS 72,9% *versus* 42,1%**
  HR 0,42; 99,79% CI 0,25-0,73; p<0,001
  Medianes PFS 5,1 *versus* 2,2 Monate
  RR 40% *versus* 13,9%
- **Vorteil bei Tumoren mit PD-L1 Expression? HR 0,30 und 0,48**
- **Grad 3/4 Toxizität 11,7% Nivo, 17,6% Dacarbazin**

1 Robert C et al. N Engl J Med 2015;372:320-330.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

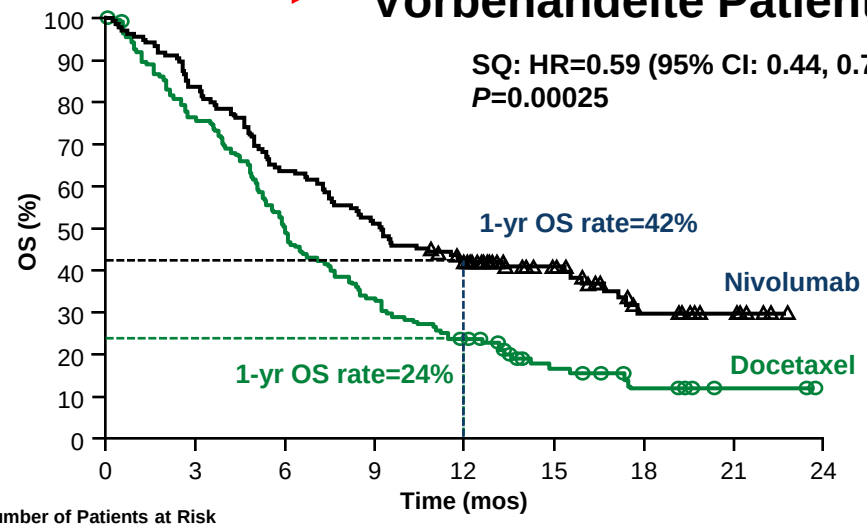
Aktuelle Entwicklungen: Kombinationen?[1]

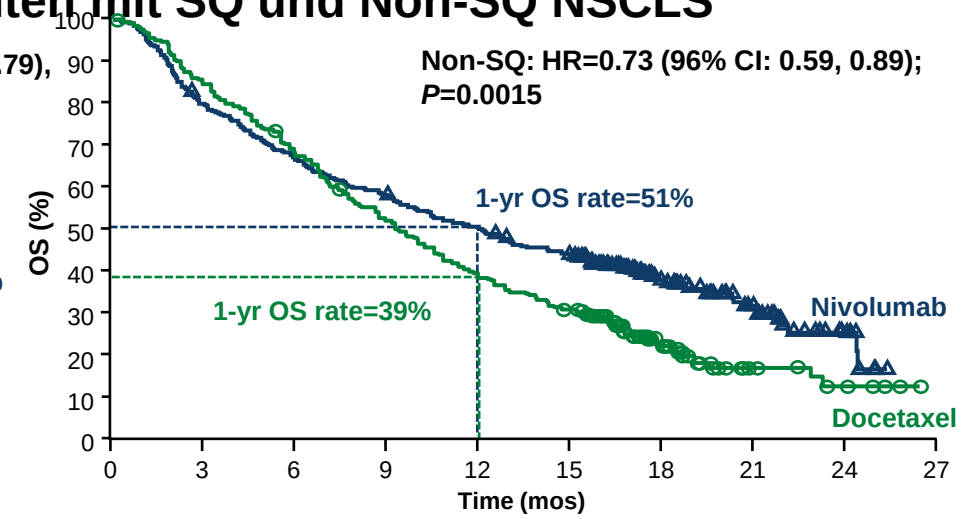
- **Prospektiv randomisierte Phase III Studie Ipilimumab *versus* Nivolumab *versus* Kombination Ipi/Nivo**
- **945 unbehandelte Patienten, Melanom Stadium III (inoperabel) und Stadium IV**
- **Medianes PFS Ipi/Nivo 11,5 Monate *versus* Nivo 6,9 Monate *versus* Ipi 2,9 Monate (HR 0,57; p<0,001 und HR 0,42; p<0,001)**
- **Bei Tumoren mit PD-L1 Ipi/Nivo und Nivo gleichwertig, Unterscheid durch Vorteil für Kombination bei PD-L1 negativen Tumoren**
- **Grad 3/4 Toxizität 55% Ipi/Nivo, 27,3% Ipi 16,3% Nivo**

1 Larkin J et al. N Engl J Med 2015;373:23-34.

CheckMate 017 und 057 [1]

- **Prospektiv randomisierte Phase III Studie**
  Nivolumab *versus* Docetaxel
- **Vorbehandelte Patienten mit SQ und Non-SQ NSCLS**





Number of Patients at Risk																					
Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0		
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0		

1 Reckamp K et al. Presented at the 16th World Conference on Lung Cancer. September 6th-9th, Denver, USA.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Brustkrebs und IT: Hits in Pubmed[1]

→ Trastuzumab	7.280
→ Breast cancer <and> immunotherapy	3.226
→ Breast cancer <and> interleukin	2.729
→ Breast cancer <and> vaccine	1.698
→ Breast cancer <and> interferon	1.588
→ Breast cancer <and> PD-L1	67
→ Breast cancer <and> PD-1	59

1 Available at www.pubmed.com; last accessed October 5th, 2015.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Optimierung der ADCC Aktivität

- **Margetuximab: Chimärer monoklonaler AK gegen Her2**
  Gesteigerte ADCC Aktivität durch Optimierung an Fc Gamma [1]

- **Phase I, 52 Pat., unterschiedliche Tumore, Her2-positiv, keine Standardtherapie verfügbar**

- **Gesamtpopulation: PR 8 Pat. (15,4%), SD 21 Pat. (40,4%)**
  MBC: Reduktion Tumorgröße 11/19 (57,9%)

- **Grad I/II Toxizität; Fieber, Nausea unter Infusion, Diarrhö, Fatigue**

1 Tripathy D et al. Abstract #523.

Trastuzumab als Vakzine? [1]

- ADCC als wesentlicher Effekt von Trastuzumab
- Untersuchung ob Therapie mit Trastuzumab auch Produktion von Her2-Ak induzieren kann
- 56 Pat., Her2-positives MBC in NCCTG Studien
- 6.2-facher Anstieg der Ak-Titer gegen Her2 unter Therapie
- Kein Effekt bei adjuvanten Patientinnen
- Trastuzumab plus Chemo induziert adaptive Immunität gegen Tumor-Antigen; Pat. mit MBC können immunologisch auf den Tumor reagieren - besseres Outcome

1 Clynes R et al. J Clin Oncol 2013;31(Suppl.15):#521.

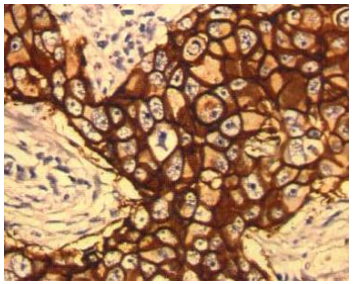
Aktive Immunisierung gegen Her2

- **Phase I Studie, 10 Pat., MBC, ER-positive, Her2 1+ oder 2+, FISH negativ; Backbone: endokrine Therapie**
- **Anti-Her2 Vakzin-Konstrukt bestehend aus rekonstutuierten Inluenza-Virosomen mit 3 Her2-Peptiden, i.m. Applikation an den Tage 1, 28, 56**
- **Peptid-spezifische Antikörper Titer bei 80% der Patienten beobachtet**
- **Induzierte Antikörper auch gegen natives Her2 gerichtet**
- **Auch Anstieg der zellulären Immunantwort beobachtet (*in vitro* Produktion von IL-2, IFN-c, TNF-a in PBMC)**

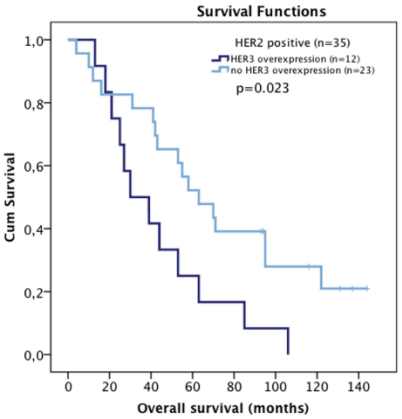
1 Wiedermann U et al. Breast Cancer Res Treat 2010;119:673-683.

Her2 und Her3

→ **Her2**

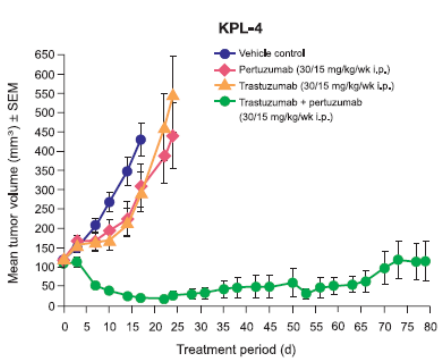


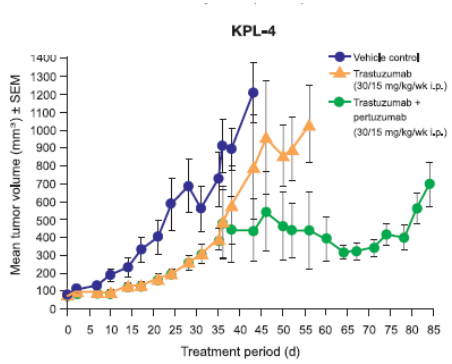
→ **Her3**



OS bei CoExpression Her2 / Her3 [1]

Kontrolle des TU-Wachstums bei Blockade von Her2 und Her3 [2]





1 Berghoff AS et al. Breast 2014;23:637-643.
2 Scheuer W et al. Cancer Res 2009;69:9330-9336.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

NeoSphere[1]

→ **Duale Blockade mit zwei anti-Her2 Antikörpern im neoadjuvanten Setting**

→ **Randomisierte Phase II, Docetaxel x4 als Backbone**

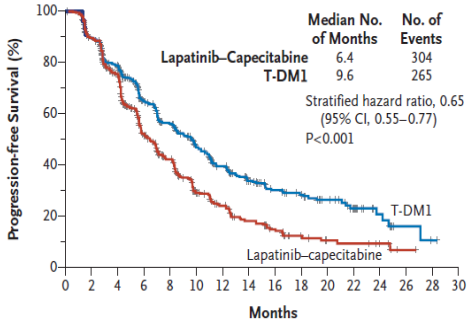
→ **pCR:**

Doce+T:	**29%**	**(95% CI 20,6-38,5)**
Doce+P:	**24%**	**(95% CI 15,8-33,7)**
Doce+T+P:	**45,8%**	**(95% CI 36,1-55,7)**
T+P:	**16,8%**	**(95% CI 10,3-25,3)**

	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C; n=107)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=96)
Pathological complete response in ITT population	31 (29·0%, 20·6–38·5)	49 (45·8%, 36·1–55·7)*	18 (16·8%, 10·3–25·3)†	23 (24·0%, 15·8–33·7)‡
Pathological complete response and N– at surgery	23 (21·5%, 14·1–30·5)	42 (39·3%, 30·0–49·2)	12 (11·2%, 5·9–18·8)	17 (17·7%, 10·7–26·8)
Pathological complete response and N+ at surgery	8 (7·5%, 3·3–14·2)	7 (6·5%, 2·7–13·0)	6 (5·6%, 2·1–11·8)	6 (6·3%, 2·3–13·1)
Pathological complete response in ER positive or PR positive, or both, women	10/50 (20·0%, 10·0–33·7)	13/50 (26·0%, 14·6–40·3)	3/51 (5·9%, 1·2–16·2)	8/46 (17·4%, 7·8–31·4)
Pathological complete response in ER negative and PR negative women	21/57 (36·8%, 24·4–50·7)	36/57 (63·2%, 49·3–75·6)	15/55 (27·3%, 16·1–41·0)	15/50 (30·0%, 17·9–44·6)

1 Gianni L et al. Lancet Oncol 2012;13:25-32.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN



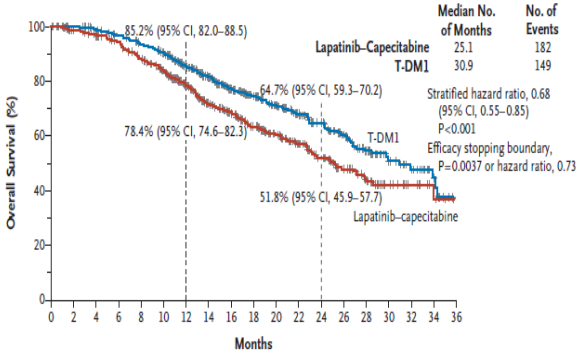
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 8, 2012 VOL. 367 NO. 19

Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer

Sunil Verma, M.D., David Miles, M.D., Luca Gianni, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Manfred Welslau, M.D., José Baselga, M.D., Ph.D., Mark Pegram, M.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D., Ellie Guardino, M.D., Ph.D., Liang Fang, Ph.D., Michael W. Lu, Pharm.D., Steven Olsen, M.D., Ph.D., and Kim Blackwell, M.D., for the EMILIA Study Group

T-DM1: antibody-drug Konjugat

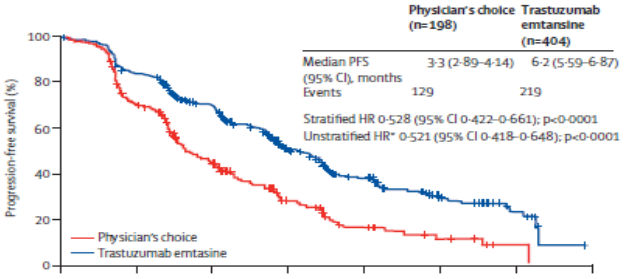
→ **EMILIA: Phase III, randomisiert, T-DM1 *versus* Capecitabine + Lapatinib** [1]
991 Pat., MBC, großteils second-line
PFS 9,6 *versus* 6,4 Monate
(HR 0,65; 95% CI 0,55-0,77)



→ **TH3RESA: Randomisierte Phase III** [2]
602 Pat., massiv vorbehandelt, 75% viszerale SBL
T-DM1 *versus* TPC (>80% Trastuzumab)
PFS 6,2 *versus* 3,3 Monate (HR 0,53; 95% CI 0,42-0,66)

Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial

Ian E Krop, Sung-Bae Kim, Antonio González-Martín, Patricia M LoRusso, Jean-Marc Ferrero, Melanie Smitt, Ron Yu, Abraham C F Leung, Hans Wildiers, on behalf of the TH3RESA study collaborators*



1 Verma S et al. H Engl J Med 2012;367:1783-1791.
2 Krop IE et al. Lancet Oncol 2014;15:689-699.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

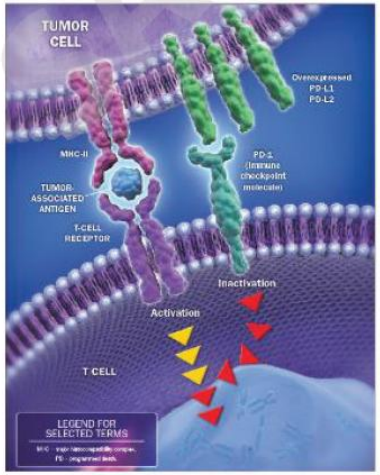
A Phase Ib Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer

Rita Nanda,[1] Laura Q. Chow,[2] E. Claire Dees,[3] Raanan Berger,[4] Shilpa Gupta,[5] Ravit Geva,[6] Lajos Pusztai,[7] Marisa Dolled-Filhart,[8] Kenneth Emancipator,[8] Edward J. Gonzalez,[8] Jennifer Pulini,[8] Kumudu Pathiraja,[8] Vassiliki Karantza,[8] Gursel Aktan,[8] Christine Gause,[8] Jonathan Cheng,[8] Laurence Buisseret[9]

Immun-Checkpoint Modulatoren bei Brustkrebs [1]

- CTLA-4 / PD1 / PD-L1 als etablierte Targets bei Melanomen [2,3]
- Verzögerte Entwicklung bei Brustkrebs
- PD-L1 Expression bei ~20% aller TNBC [4]

PD-1 Pathway and Immune Surveillance



- PD-1 is expressed primarily on activated T cells[1]
- Binding of PD-1 to its ligands PD-L1 and PD-L2 impairs T-cell function[1]
- PD-L1 is expressed on tumor cells and macrophages[2]
- Tumors can co-opt the PD-1 pathway to evade immune surveillance[2]

1. Keir ME et al. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704; 2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-64.

1 Nanda R et al. S1-09. Presented at SABCS 2014; December 2014 San Antonio, TX, USA.
2 Ribas A et al. J Clin Oncol 2005;23:8968-8977.
3 Weber JS et al. J Clin Oncol 2013;31:4311-4318.
4 Mittendorf EA et al. Cancer Immunol Res 2014;2:361-370.

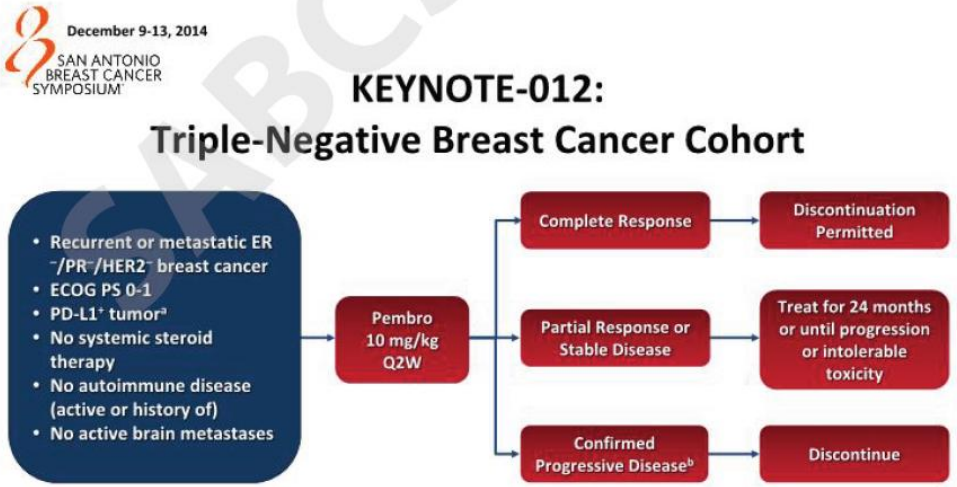
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Pembromlizumab bei Brustkrebs

→ **Pembrolizumab (MK-3475), IgG4 anti-PD-1 Antikörper**

→ **Phase Ib, TNBC**



[a]PD-L1 expression was assessed in archival tumor samples using a prototype IHC assay and the 22C3 antibody. Only patients with PD-L1 staining in the stroma or in ≥1% of tumor cells were eligible for enrollment.
[b]If clinically stable, patients are permitted to remain on pembrolizumab until progressive disease is confirmed on a second scan performed ≥4 weeks later. If progressive disease is confirmed, pembrolizumab is discontinued. An exception may be granted for patients with clinical stability or improvement after consultation with the sponsor.

This presentation is the intellectual property of the presenter, Rita Nanda. Contact rnanda@medicine.bsd.uchicago.edu for permission to reprint and/or distribute.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Patientencharakteristika

Characteristic	N = 32
Age, mean (range), years	51.9 (29-72)
Female	32 (100.0%)
Race	
Black or African American	7 (21.9%)
White	25 (78.1%)
ECOG PS	
0	15 (46.9%)
1	16 (50.0%)
Unknown	1 (3.1%)
History of brain metastases	4 (12.5%)

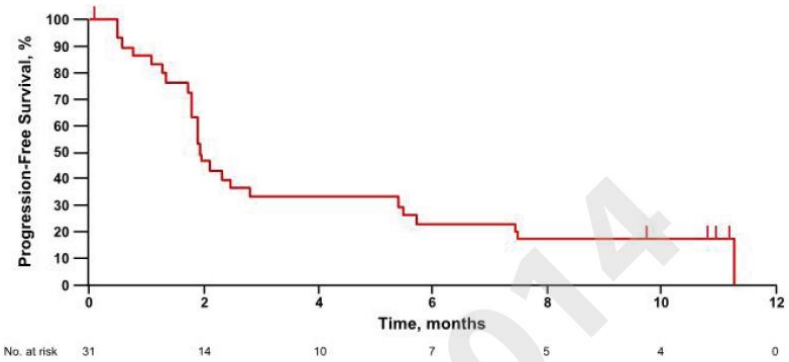
Characteristic	N = 32
No. prior therapies for metastatic disease	
0	5 (15.6%)
1	6 (18.8%)
2	6 (18.8%)
3	5 (15.6%)
4	3 (9.4%)
≥5	7 (21.9%)
Previous neoadjuvant or adjuvant therapy	28 (87.5%)
Any previous chemotherapy	
Taxane	30 (93.8%)
Anthracycline	25 (78.1%)
Capecitabine	21 (65.6%)
Platinum	19 (59.3%)
Eribulin	7 (21.9%)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Ergebnisse

	Patients Evaluable for Response[a] n = 27
Overall response rate	5 (18.5%)
Best overall response	
Complete response[b]	1 (3.7%)
Partial response[b]	4 (14.8%)
Stable disease	7 (25.9%)
Progressive disease	12 (44.4%)
No assessment[c]	3 (11.1%)



- Median PFS: 1.9 months (95% CI, 1.7-5.4)
- PFS rate at 6 months: 23.3%

	Evaluable Patients N = 27[a]	CR or PR[b]	SD	PD or No Assessment[c]
Neoadjuvant or adjuvant	24	4 (16.7%)	7 (29.2%)	13 (54.2%)
No. of lines for metastatic disease				
0	4	0 (0.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)
1	4	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)
2	6	0 (0.0%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)
3	4	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)
4	3	1 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)
≥5	6	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Toxizität und Diskussion

	N = 32	
	Any Grade	Grade 3-5
Arthralgia	6 (18.8%)	0 (0.0%)
Fatigue	6 (18.8%)	0 (0.0%)
Myalgia	5 (15.6%)	0 (0.0%)
Nausea	5 (15.6%)	0 (0.0%)
ALT increased	2 (6.3%)	0 (0.0%)
AST increased	2 (6.3%)	0 (0.0%)
Diarrhea	2 (6.3%)	0 (0.0%)
Erythema	2 (6.3%)	0 (0.0%)
Headache	2 (6.3%)	1 (3.1%)

AEs mit Inzidenz ≥5%

- Adverse events of a potentially immune-mediated nature, regardless of attribution, included pruritus (n = 3; all grade 1-2), hepatitis[b] (n = 1; grade 3), and hypothyroidism (n = 1; grade 2)

Summary and Conclusions

- Pembrolizumab showed an acceptable safety and tolerability profile in patients with heavily pretreated, PD-L1-positive, advanced triple-negative breast cancer
- Pembrolizumab was associated with an ORR of 18.5%
- Responses were durable, with the median response duration not reached (range, 15 to 40+ weeks) and 3 of 5 responders on treatment for >11 months
- The acceptable safety and tolerability profile and promising antitumor activity support the further development of pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer
- A phase II study of pembrolizumab for patients with advanced triple-negative breast cancer is planned for the first half of 2015

AACR 2015

- MDPL3280A bei metastasiertem TNBC (anti-PD-L1 Antikörper)
- Phase I, 15 mg/kg, 20 mg/kg oder 1000 mg flat-dose
- 54 Pat., 85% ≥4 vorherige Behandlungslinien, 21 Pat. auswertbar
- 24 Wochen PFS 27%
  RR 19% (4/21); 2 CR, 2 PR
- Alle vier Pat. hatten eine hohe Expression von PD-L1 vor Therapiebeginn
- Phase III Studie MPDL3280A plus nab-paclitaxel geplant

1 Emans LA et al. AACR 2015;abst.2859.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Diskussion PD-1 / PD-L1 bei Brustkrebs

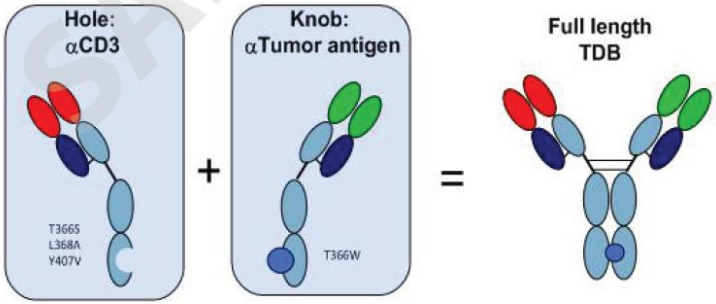
- **Was ist das optimale Setting um Immun-Checkpoint Modulatoren bei Brustkrebs zu testen?**
- **TNBC?**
  Hoher mutational load mit erhöhter Immunogenität assoziiert [1]
- **Adjuvant / neoadjuvant oder MBC? Postneoadjuvant?**
- **Expression von PD-L1 als prädiktiver Marker?**
  Keine prädiktive Rolle in CheckMate 025 [2]
  ≥1% OS 21,8 *versus* 18,8 Monate
  <1% OS 27,4 *versus* 21,2 Monate
  Prädiktive Rolle bei NSCLC [3]

1 Brown SD et al. Genome Res 2014;24:743-750.
2 Sharma P et al. ECC 2015; 3LBA.
3 Garon EB et al. ESMO 2014; LBA43.

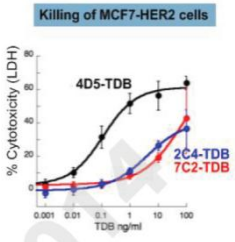
Linking Her2 und T-Zellen: bispezifische Ak

→ **Her2 T-cell dependent bispecific antibody** [1]

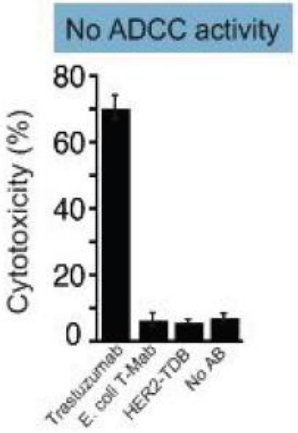
→ **Präklinische Daten…**

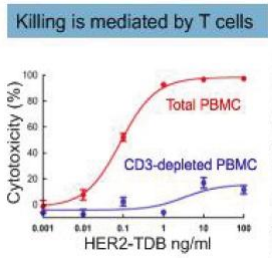


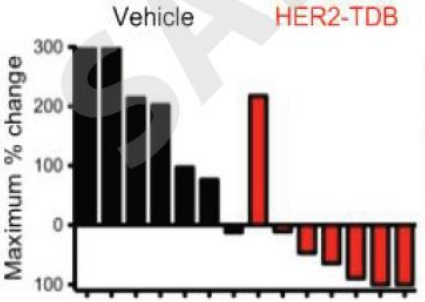
- Produced using modular "knobs into holes" technology
- Effector functions removed (E. coli production / N297A)
- Minimal immunogenic potential
- PK is similar to conventional IgG1

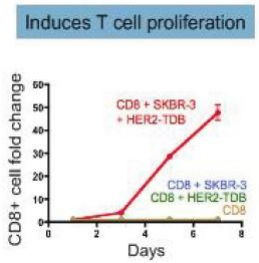


Trastuzumab potenter als Pertuzumab





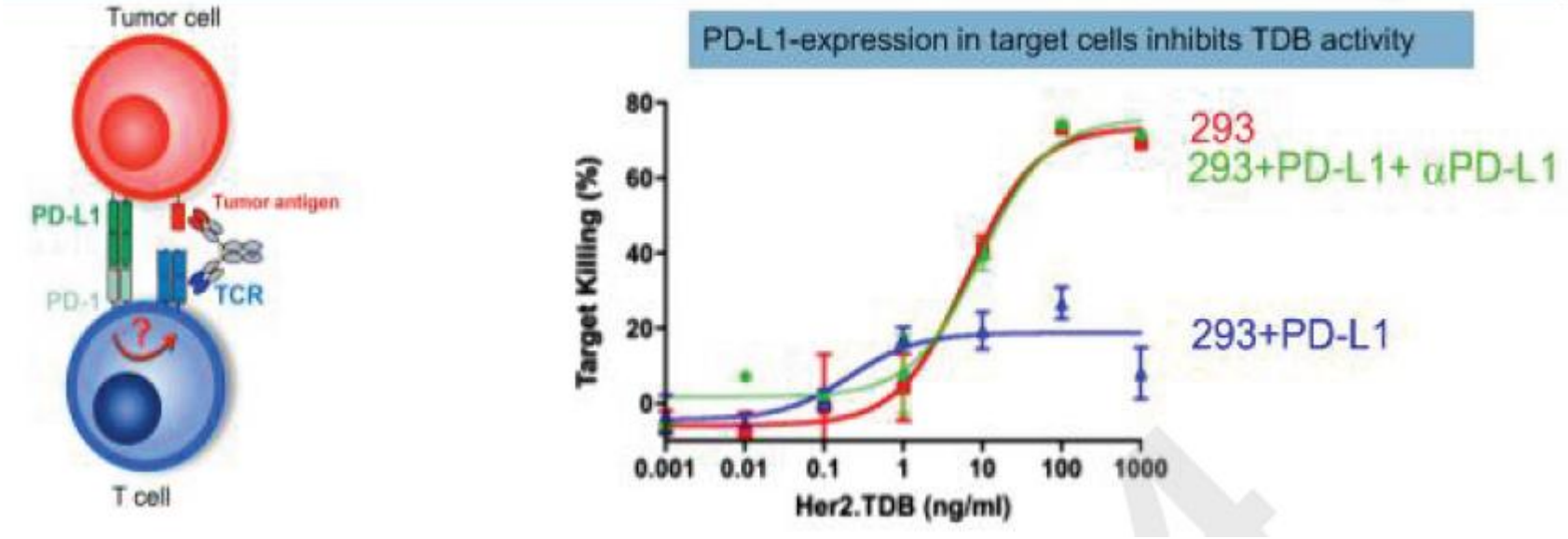




1 Junttila TT et al. S1-07. Presented at SABCS 2014; December 2014, San Antonio, TX, USA.

T-Zell bispezifische Ak

→ **Hemmung der Aktivität von TDB durch PD-L1 Expression an Tumorzellen** [1]



1 Junttila TT et al. S1-07. Presented at SABCS 2014; December 2014, San Antonio, TX, USA.

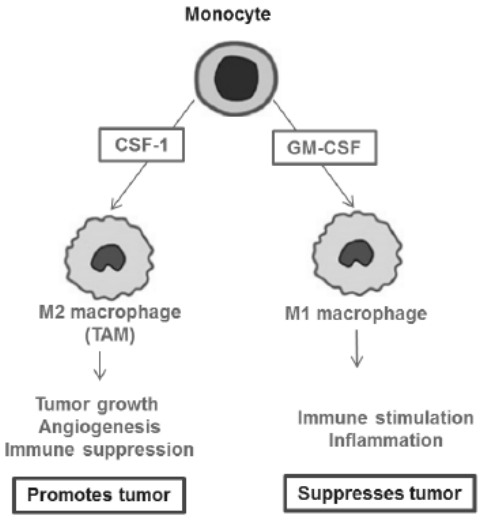
Antikörper gegen CSF1-Rezeptor

- **Neben TILs spielen „TAMs“ eine Rolle in der Tumorprogression**
- **Tumor-assoziierte Makrophagen steigern Tumorwachstum, Angiogenese, und Metastasierung** [1-3]
- **TAMs sind immunsuppressiv – Hemmung CD8+ zytotoxische T-Zellen** [4]
- **Hohe Dichte an TAMs – schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie und schlechtere Prognose bei BC** [5,6]

1 Leek R et al. Cancer Res 1996;56:4625-4629.
2 Pollard JW. Nat Rev Cancer 20014;4:71-78.
3 Obeid E et al. Int J Onco 2013;43:5-12.
4 Noy R and Pollard JW. Immunity 2014;41:49-61.
5 De Nardo D et al. Cancer Discov 2011;1:54-67.
6 Yuan ZY et al. OncoTargets and Therapy 2014;7:1475-1480.

Antikörper gegen CSF1-Rezeptor

- Zwei Hauptgruppen von Makrophagen: M1, M2
- TAMs gehören zur Gruppe M2 [1]
- Differenzierung von Makrophagen zu TAMs erfolgt unter dem Einfluss von CSF-1 und Steroiden [2,3]
- Effekt eines CSF-1R Antikörpers?



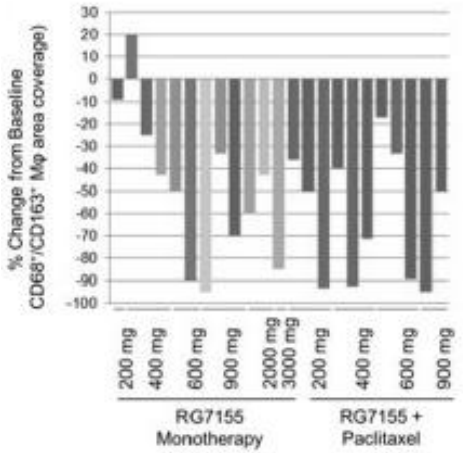
1 Mantovani A et al. Trends Immunol 2002;23:549-555.
2 Jaguin M et al. Cellular Immunology 2013;281:51-61.
3 Obeid E et al. Int J Onco 2013;43:5-12.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

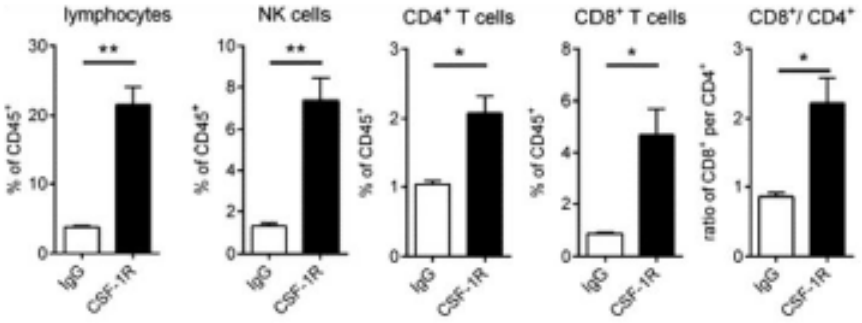
COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Antikörper gegen CSF1-Rezeptor

A



B



→ **CSF-1R Antikörper bewirkt TAM-Depletion in unterschiedlichen soliden Tumoren (A)** [1]

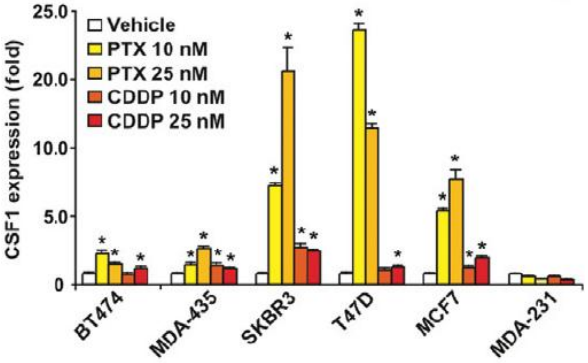
→ **Anstieg von TILs in einem Colon-Ca Mausmodell (B)** [1]

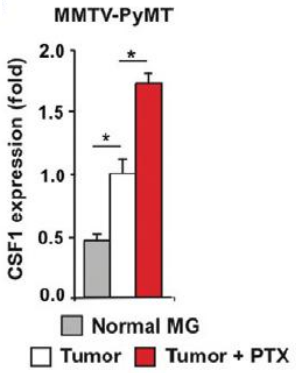
1 Ries C et al. Cancer Cell 2014;25:846-859.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

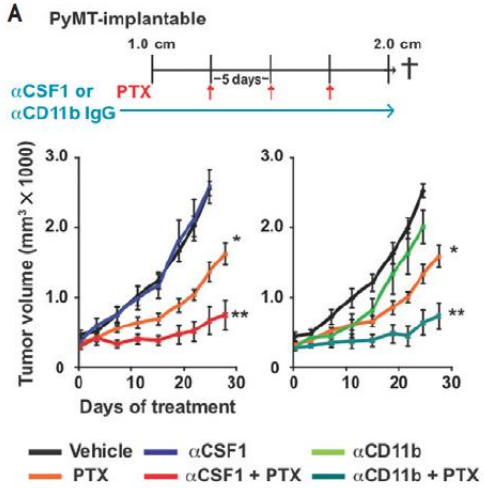
Antikörper gegen CSF1-Rezeptor

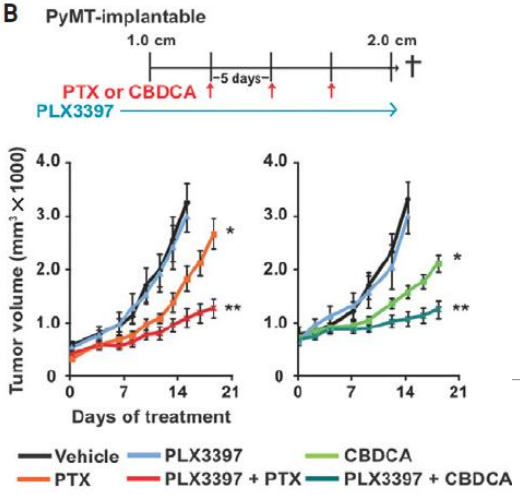
→ **Anstieg der CSF1 Expression unter Chemotherapie in Zellkultur und Mausmodell** [1]





→ **CSF-1R Antikörper (A) und Rezeptor TKI (B) verbessert die Aktivität von Chemo in einem Xenograft MammaCa Modell** [1]





1 De Nardo D et al. Cancer Discov 2011;1:54-67.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Immuntherapie: Ist der Traum Realität geworden?

→ **Paul Ehrlich, 1909:**
Ich bin überzeugt, dass aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Verlauf der fötalen und postfötalen Entwicklung außerordentlich häufig vorkommen, daß sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, daß das Karzinom in einer geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde

1 Ehrlich P. Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie 1909;112-164.

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA

Acknowledgements

Elisabeth Bergen
Anna Berghoff
Matthias Preusser
Peter Dubsky
Florian Fitzal
Sonja Holzer
Michael Knauer
Karin Dieckmann
Robert Mader
Werner Haslik
Thomas Hofmann-Bachleitner
Zsuzsanna Bago-Horvath
Marharetha Rudas
Catharina de Vries
Ursula Vogl
Leopold Öhler
Arik Galid
Ursula Pluschnig
Raimund Jakesz
Alexander de Vries
Günther G. Steger
Michael Gnant
Christoph C. Zielinski