



Grupo Oncoclínicas
Florianópolis - SC



VI ECIP

07-09 DE MARÇO | 2024

VI ENCONTRO DE CANCEROLOGIA NO INTERIOR PAULISTA



Centro de Pesquisas
Oncológicas - SC

Imunoterapia e terapias alvo nos tumores de vias biliares

Victor Hugo Fonseca de Jesus, MD, MSc
Oncologista Clínico – Grupo Oncoclínicas
Coordenador do Departamento de Oncologia Clínica – CEPON

Declaração de conflito de interesses

<i>Advisory board</i>	Honorários	Consultorias	Despesas de viagem	Projetos de pesquisa
MSD	BMS	Knight Medical	AstraZeneca	Astellas
Astellas	MSD	Bayer	Pfizer	
	Roche		Daiichi Sankyo	
	Pfizer			
	Sirtex			
	Merck			
	Daiichi Sankyo			
	Amgen			
	Servier			

**De acordo com a RDC 96/2008 da ANVISA.*

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

Onde est(áv)amos?

Compilação dos dados dos estudos

ABC-01 (GEM + CIS)

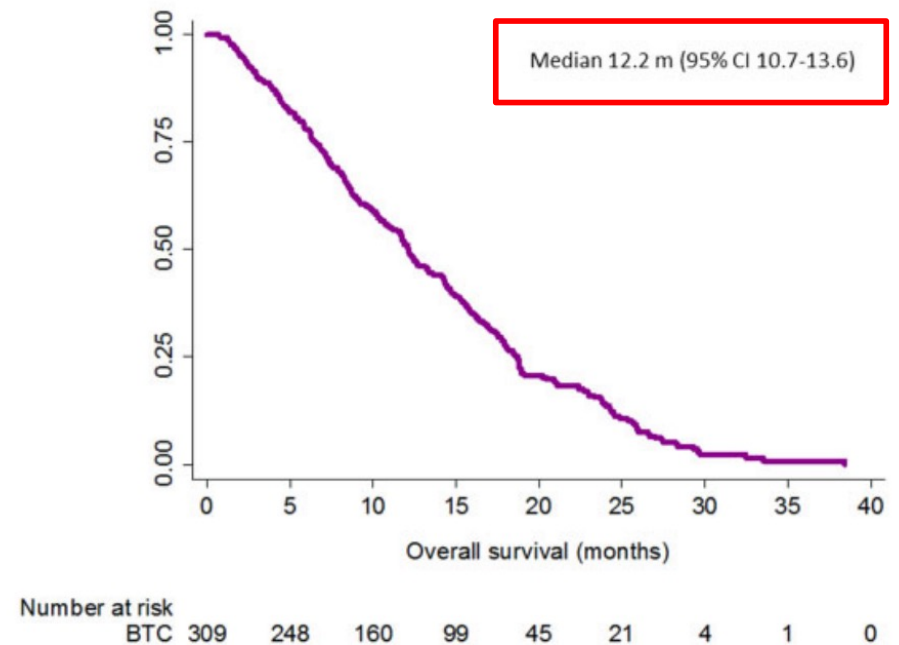
ABC-02 (GEM + CIS vs. GEM)

ABC-03 (GEM + CIS + Cediranibe vs. GEM + CIS)

Taxa de resposta objetiva = 30,6%\$

Sobrevida global mediana = 12,2 meses

A All patients diagnosed with BTC



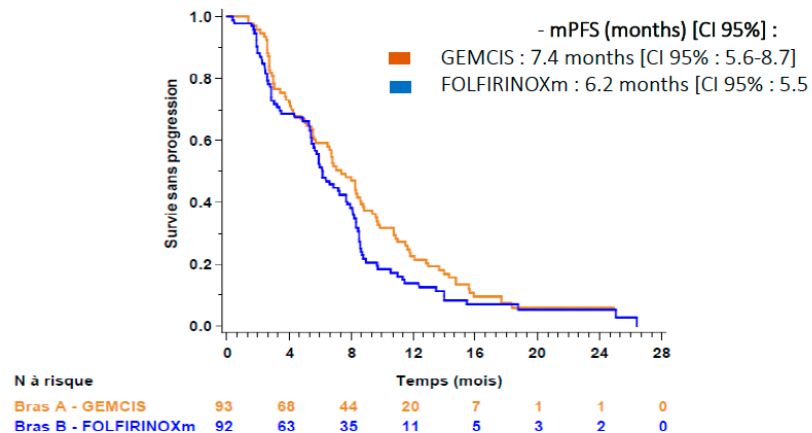
\$ Doença avaliável

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

Onde est(áv)amos?

PRODIGE38 (AMEBICA)

PFS in modified ITT analysis (n= 185)

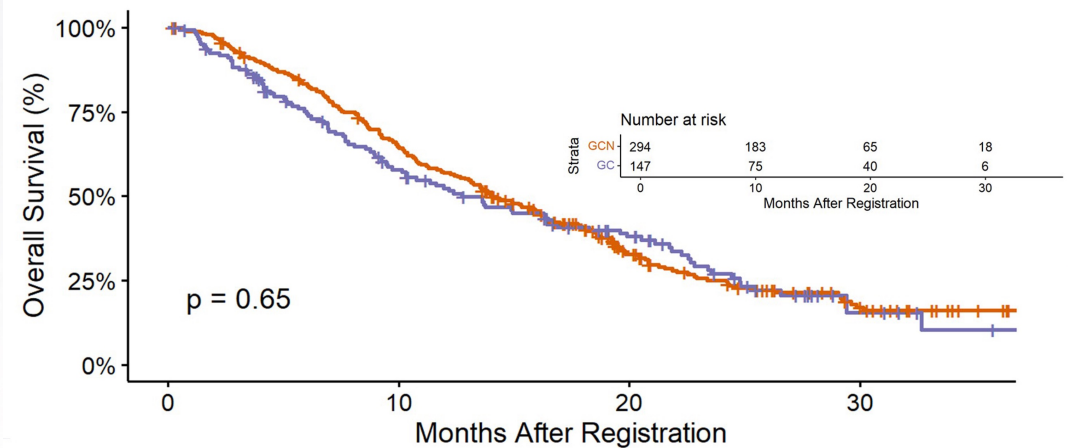


- PFS at 6 months [CI 95%]:

- GEMCIS : 59.0% [CI 95% : 48.3-68.3]
- FOLFIRINOXm : 51.1% [CI 95% : 40.5-60.7]

Phelip JM, et al. ESMO 2020.

SWOG S1815



Shroff R, et al. ASCO GI 2023.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – TOPAZ-1 (*updated results*)



Published June 1, 2022

DOI: [10.1056/EVIDoa2200015](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015)

ORIGINAL ARTICLE

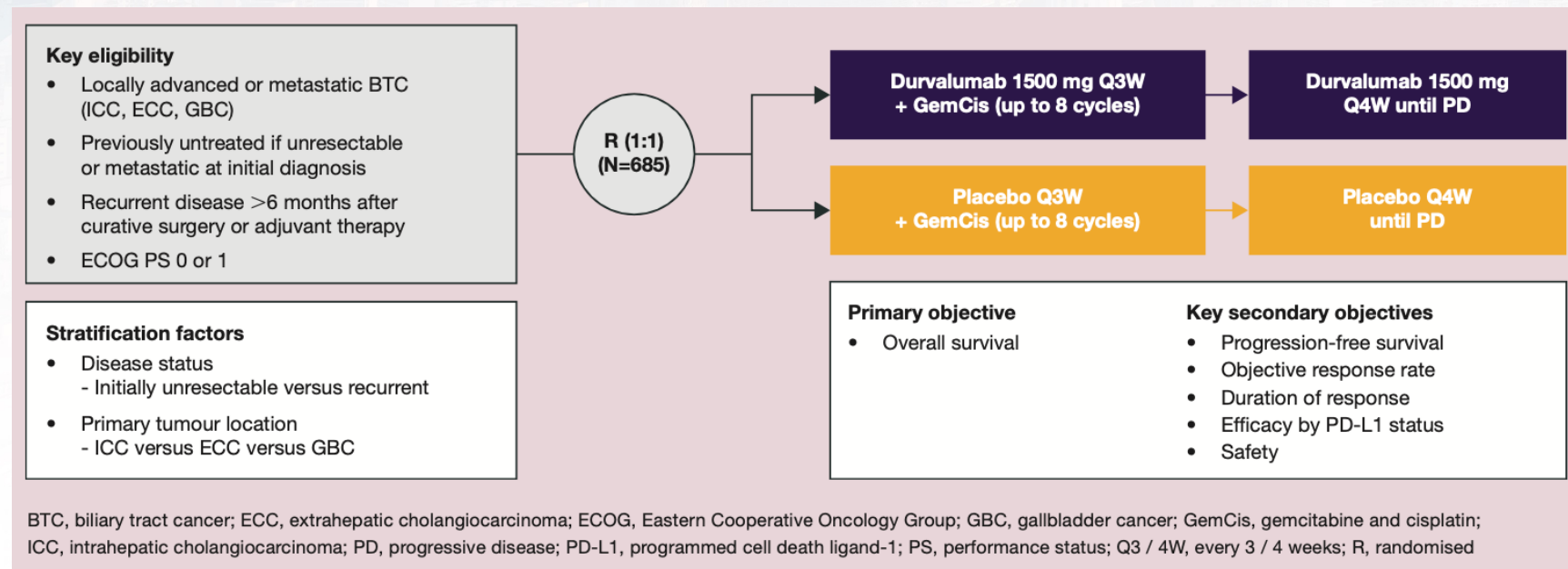
Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer

Do-Youn Oh, M.D., Ph.D.,¹ Aiwu Ruth He, M.D., Ph.D.,² Shukui Qin, M.D.,³ Li-Tzong Chen, M.D., Ph.D.,^{4,5,6} Takuji Okusaka, M.D., Ph.D.,⁷ Arndt Vogel, M.D.,⁸ Jin Won Kim, M.D., Ph.D.,⁹ Thatthan Suksombooncharoen, M.D.,¹⁰ Myung Ah Lee, M.D., Ph.D.,¹¹ Masayuki Kitano, M.D., Ph.D.,¹² Howard Burris, M.D.,¹³ Mohamed Bouattour, M.D.,¹⁴ Suebpong Tanasanvimon, M.D.,¹⁵ Mairéad G. McNamara, M.B., Ph.D.,¹⁶ Renata Zauha, M.D., Ph.D.,¹⁷ Antonio Avallone, M.D.,¹⁸ Benjamin Tan, M.D.,¹⁹ Juan Cundom, M.D.,²⁰ Choong-kun Lee, M.D., Ph.D.,²¹ Hidenori Takahashi, M.D., Ph.D.,²² Masafumi Ikeda, M.D., Ph.D.,²³ Jen-Shi Chen, M.D.,²⁴ Julie Wang, Ph.D.,²⁵ Mallory Makowsky, Pharm.D.,²⁵ Nana Rokutanda, M.D., Ph.D.,²⁵ Philip He, Ph.D.,^{25,26} John F. Kurland, Ph.D.,²⁵ Gordon Cohen, M.D., M.P.H.,²⁵ and Juan W. Valle, M.D.¹⁶

Oh D-Y, et al. NEJM Evid 2022;1(8):1-11.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

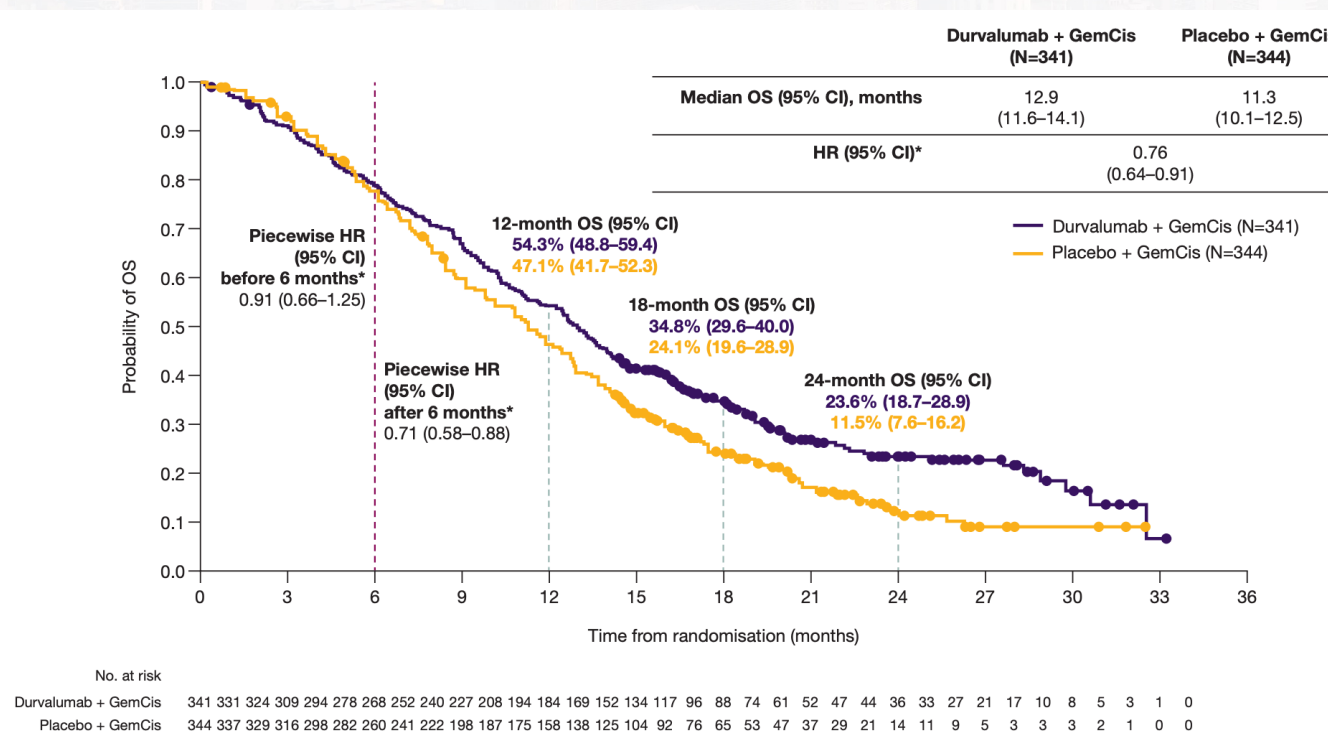
A era da imunoterapia – TOPAZ-1 (*updated results*)



Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – TOPAZ-1 (*updated results*)

Sobrevida global



Oh D-Y, et al. ESMO 2022.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – TOPAZ-1 (*updated results*)

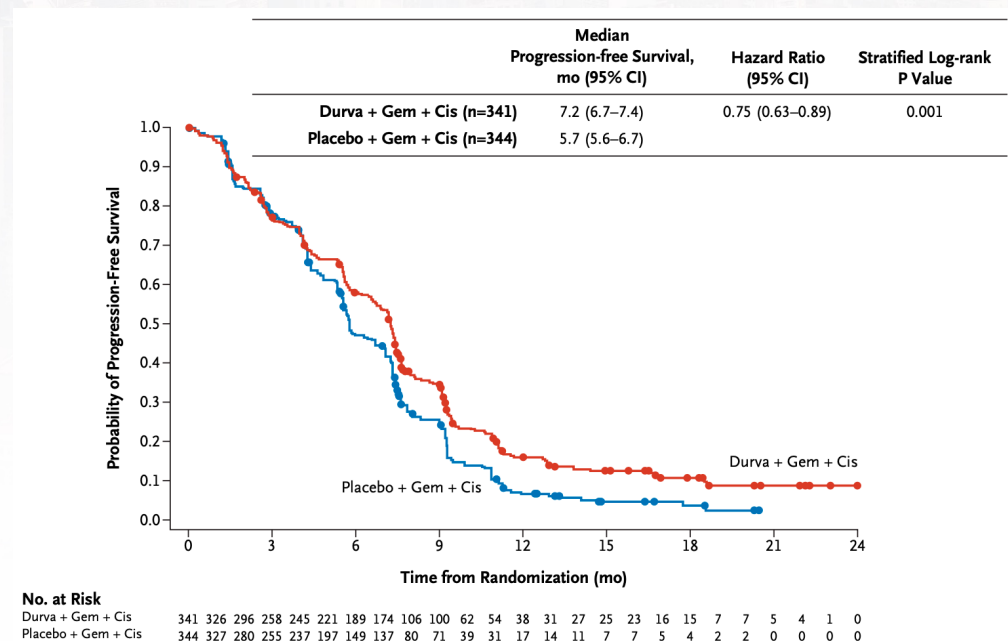
Taxa de resposta objetiva

Table 1. Best objective response

	Durvalumab + GemCis (N=341)	Placebo + GemCis (N=343)
Responders, ^{1,*} n (%)	91 (26.7)	64 (18.7)
Complete response, ¹ n (%)	7 (2.1)	2 (0.6)
Partial response, ¹ n (%)	84 (24.6)	62 (18.1)
Non-responders, n (%)	250 (73.3)	279 (81.3)
Stable disease, n (%)	200 (58.7)	220 (64.1)
Progressive disease, [†] n (%)	47 (13.8)	51 (14.9)
Not evaluable	3 (0.9)	8 (2.3)

*Confirmed response; [†]Death recorded within 13 weeks after randomisation is considered progression
GemCis, gemcitabine and cisplatin

Sobrevida livre de progressão



Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – KEYNOTE-966

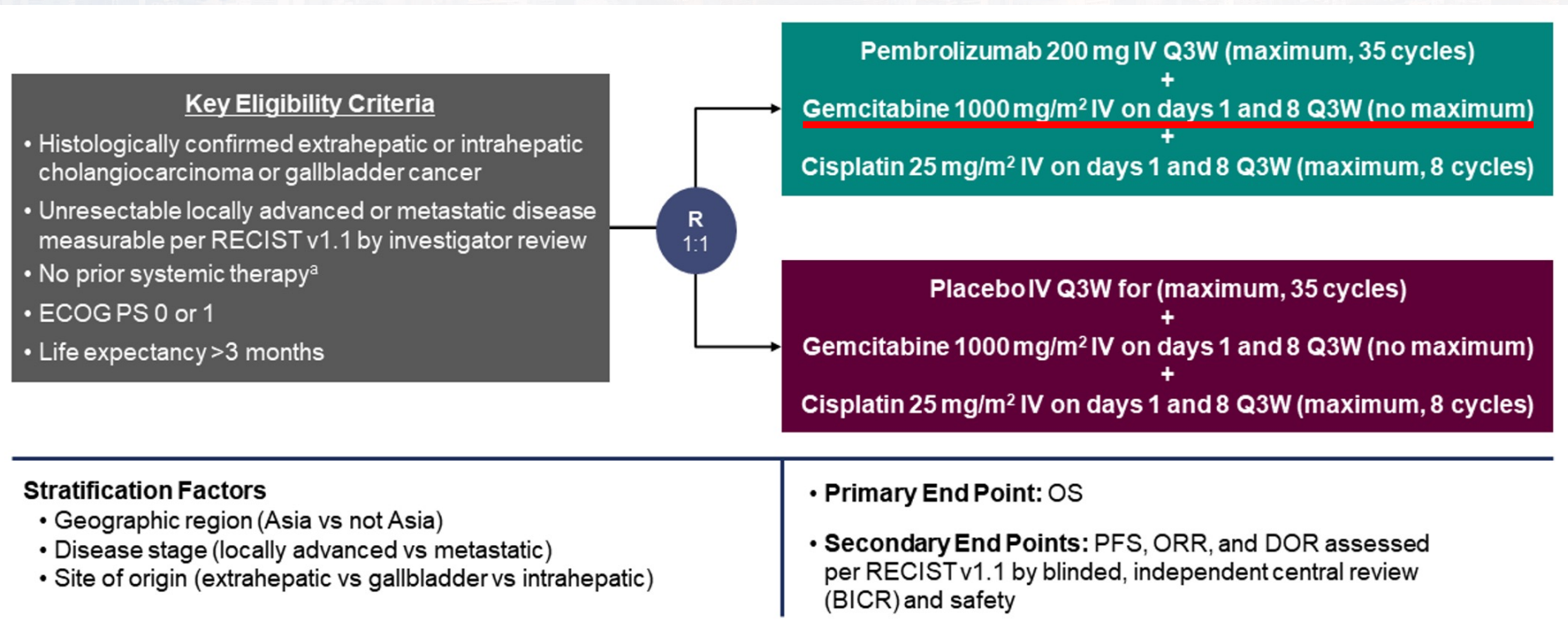
Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Robin Kate Kelley, Makoto Ueno*, Changhoon Yoo, Richard S Finn, Junji Furuse, Zhenggang Ren, Thomas Yau, Heinz-Josef Klumpen, Stephen L Chan, Masato Ozaka, Chris Verslype, Mohamed Bouattour, Joon Oh Park, Olga Barajas, Uwe Pelzer, Juan W Valle, Li Yu, Usha Malhotra, Abby B Siegel, Julien Edeline, Arndt Vogel*, on behalf of the KEYNOTE-966 Investigators†*

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – KEYNOTE-966



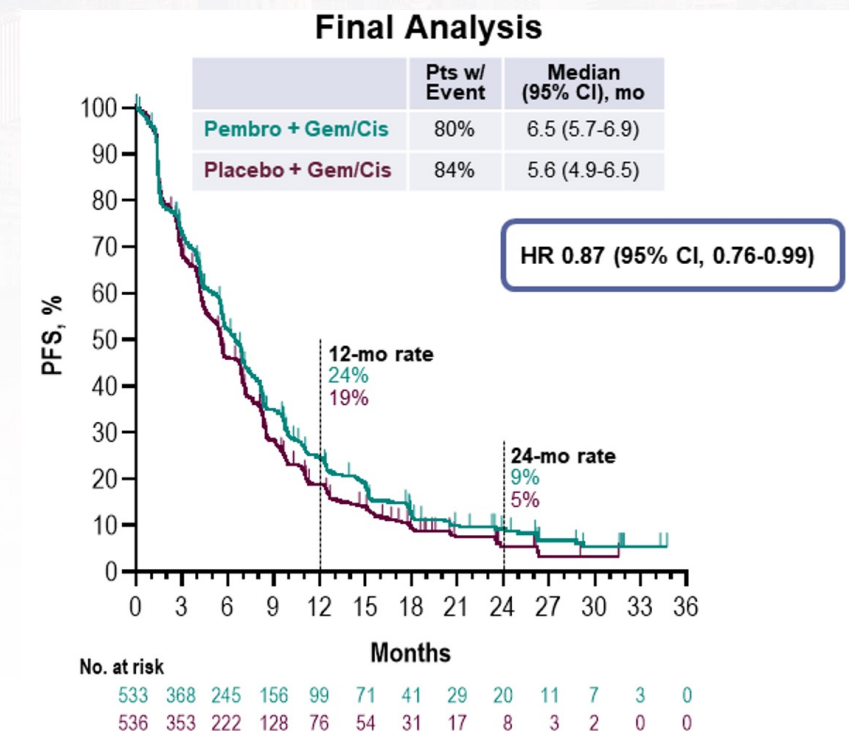
Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – KEYNOTE-966

Taxa de resposta objetiva

	Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin group (n=533)	Placebo plus gemcitabine and cisplatin group (n=536)
Objective response rate	153 (29% [95% CI 25–33])	153 (29% [95% CI 25–33])
Disease control rate	399 (75% [95% CI 71–79])	407 (76% [95% CI 72–80])
Best overall response		
Complete response	11 (2%)	7 (1%)
Partial response	142 (27%)	146 (27%)
Stable disease*	246 (46%)	254 (47%)
Progressive disease	102 (19%)	96 (18%)
Not evaluable†	8 (2%)	9 (2%)
Not assessed‡	24 (5%)	24 (4%)
Time to response, months	2.8 (IQR 1.5–4.1)	2.8 (IQR 1.5–4.2)
Duration of response,§ months	9.7 (95% CI 6.9–12.2)	6.9 (95% CI 5.7–8.2)

Sobrevida livre de progressão



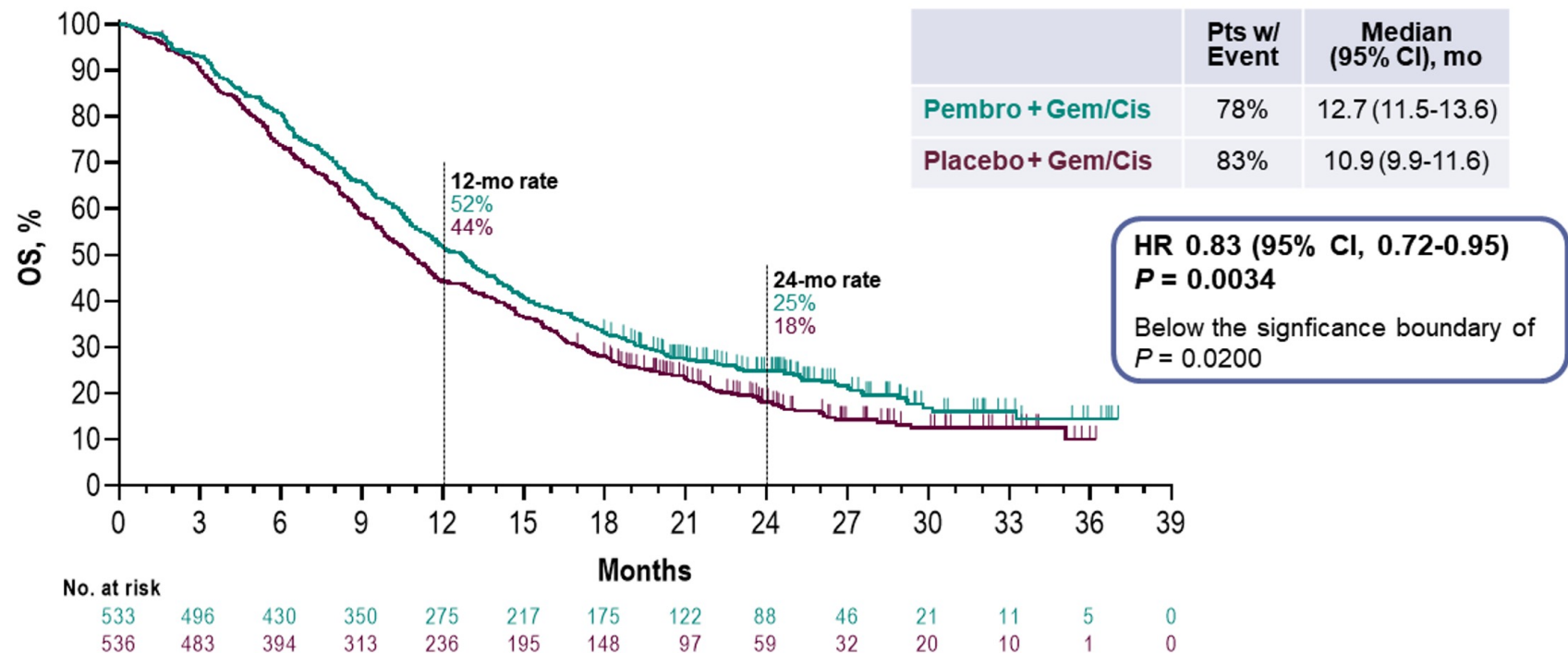
Kelley RK, et al. Lancet 2023; 401: 1853-65.

Kelley RK, et al. AACR 2023.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – KEYNOTE-966

Sobrevida global



Kelley RK, et al. AACR 2023.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Durva vs. Pembro

Braço do estudo	TOPAZ-1		KEYNOTE-966	
	CDDP + GEM + Durvalumabe	CDDP + GEM + Placebo	CDDP + GEM + Pembrolizumabe	CDDP + GEM + Placebo
N	685		1069	
SG mediana, meses	12,8	11,5	12,7	10,9
HR (IC95%)	0,80 (0,66 – 0,97)		0,83 (0,72 – 0,95)	
PFS mediana, meses	7,2	5,7	6,5	5,6
HR (IC95%)	0,75 (0,63 – 0,89)		0,87 (0,76 – 0,99)	
ORR, %	26,7	18,7	29,0	29,0

Oh D-Y, et al. NEJM Evid 2022;1(8):1-11.

Oh D-Y, et al. ESMO 2022.

Kelley RK, et al. AACR 2023.

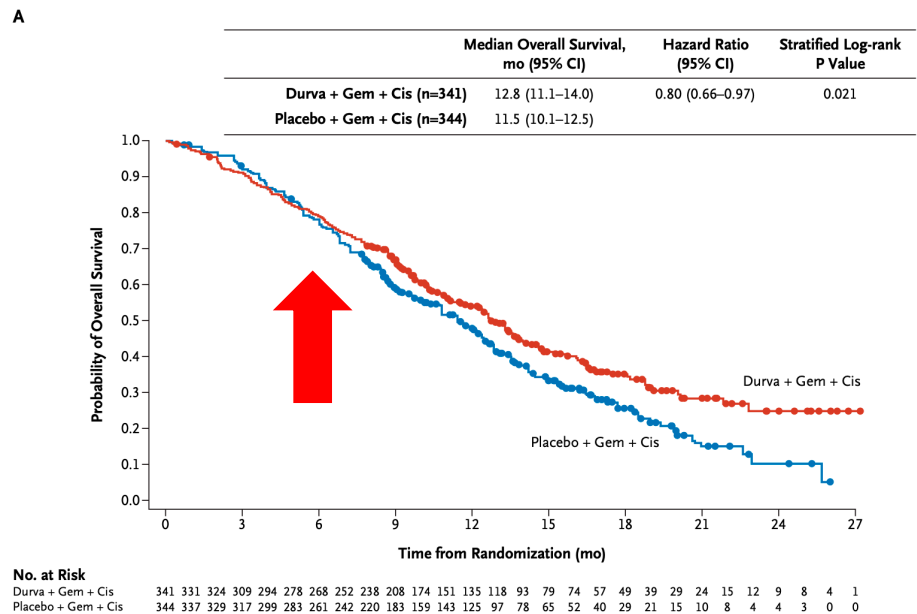
Kelley RK, et al. Lancet 2023; 401: 1853-65.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Durva vs. Pembro

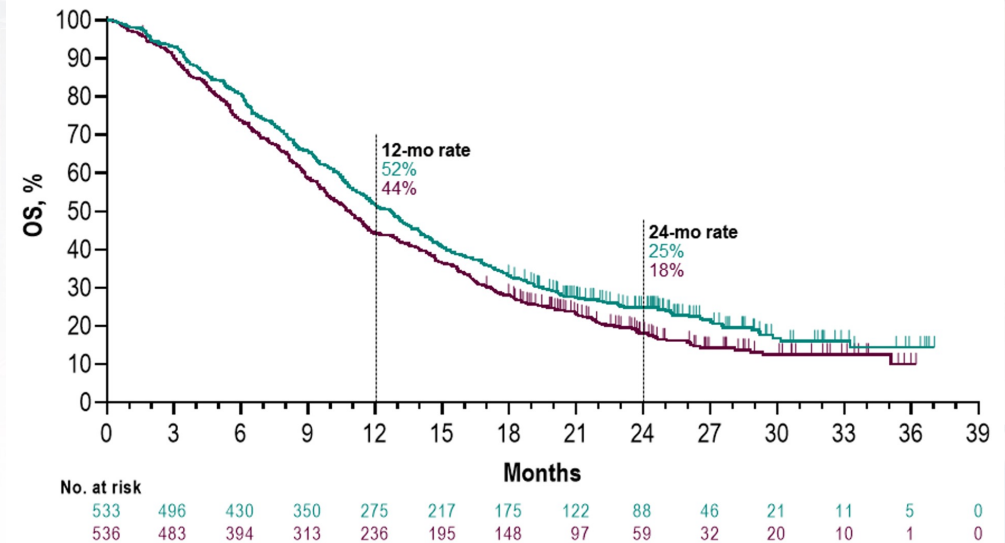
TOPAZ-1

KEYNOTE-966



HR = 0,91

HR = 0,74



Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Dados de mundo real

ABSTRACT | VOLUME 34, SUPPLEMENT 4, S1528, NOVEMBER 2023

142P The survival impact of the addition of durvalumab to cisplatin/gemcitabine in advanced biliary tract cancer: A real-world, retrospective, multicentric study

M. Rimini • M. Persano • S. Foti • L. Fornaro • S. Lonardi • M. Niger • E. Tamburini • D. Lavacchi •
I.G. Rapposelli • E. Martinelli • I. Garajova • F. Simionato • S. Camera • F. Rossari • E. Amadeo • F. Vitiello •
S. Cascinu • L. Rimassa • L. Antonuzzo • A. Casadei Gardini • [Show less](#)

GEM + CIS + Durvalumabe vs. GEM + CIS (N = 358)

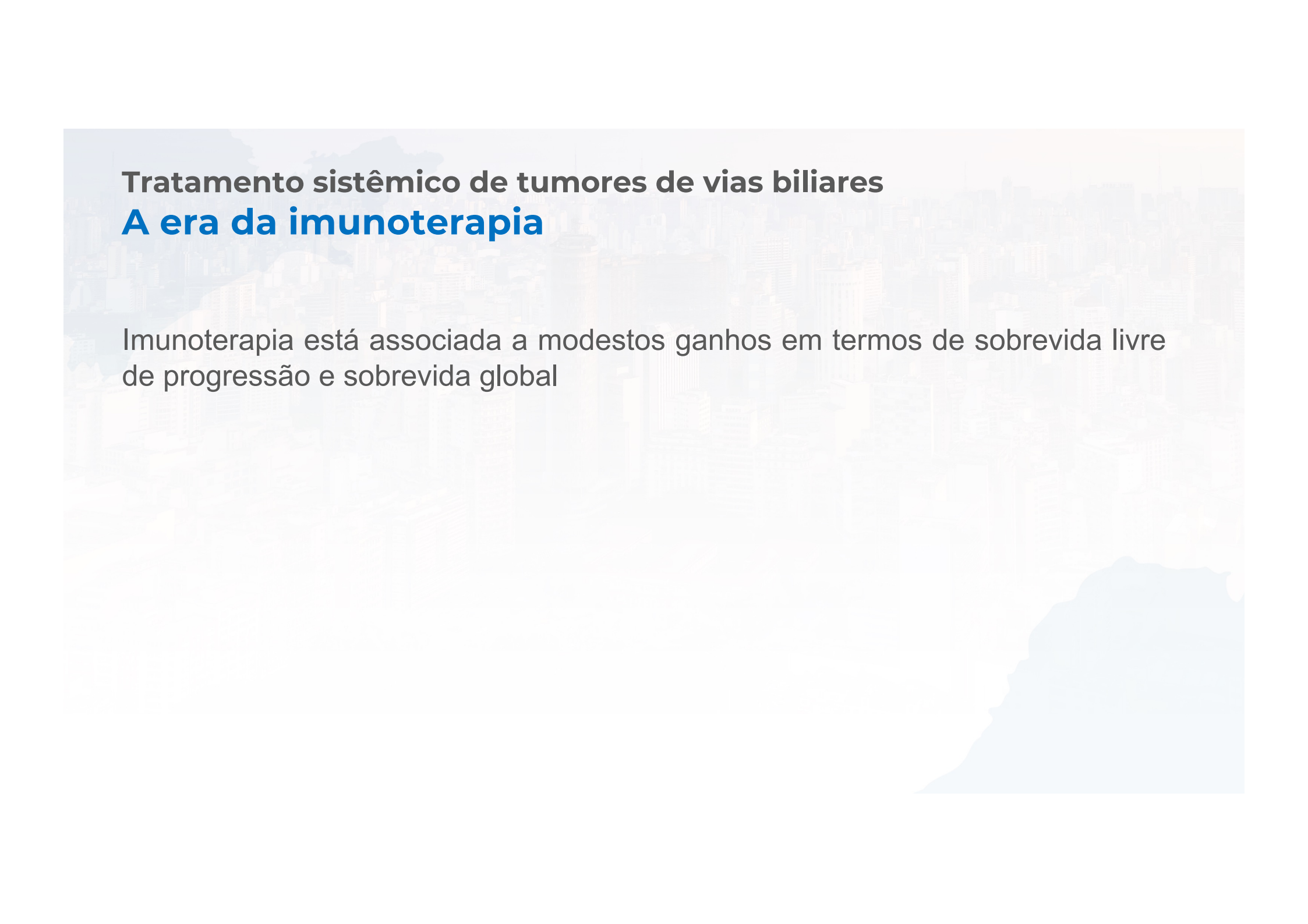
Taxa de resposta objetiva: 34.5 vs. 26.5% ($p = 0,12$)

Sobrevida livre de progressão: 8,9 vs. 6,0 meses ($HR = 0,60$; $p < 0,001$)^{\$}

Sobrevida global: 12,9 vs. 11,2 meses ($HR = 0,6$; $p = 0,002$)^{\$}

^{\$}Após *Propensity-Score Matching*.

Rimini M, et al. ESMO Asia 2023.



Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

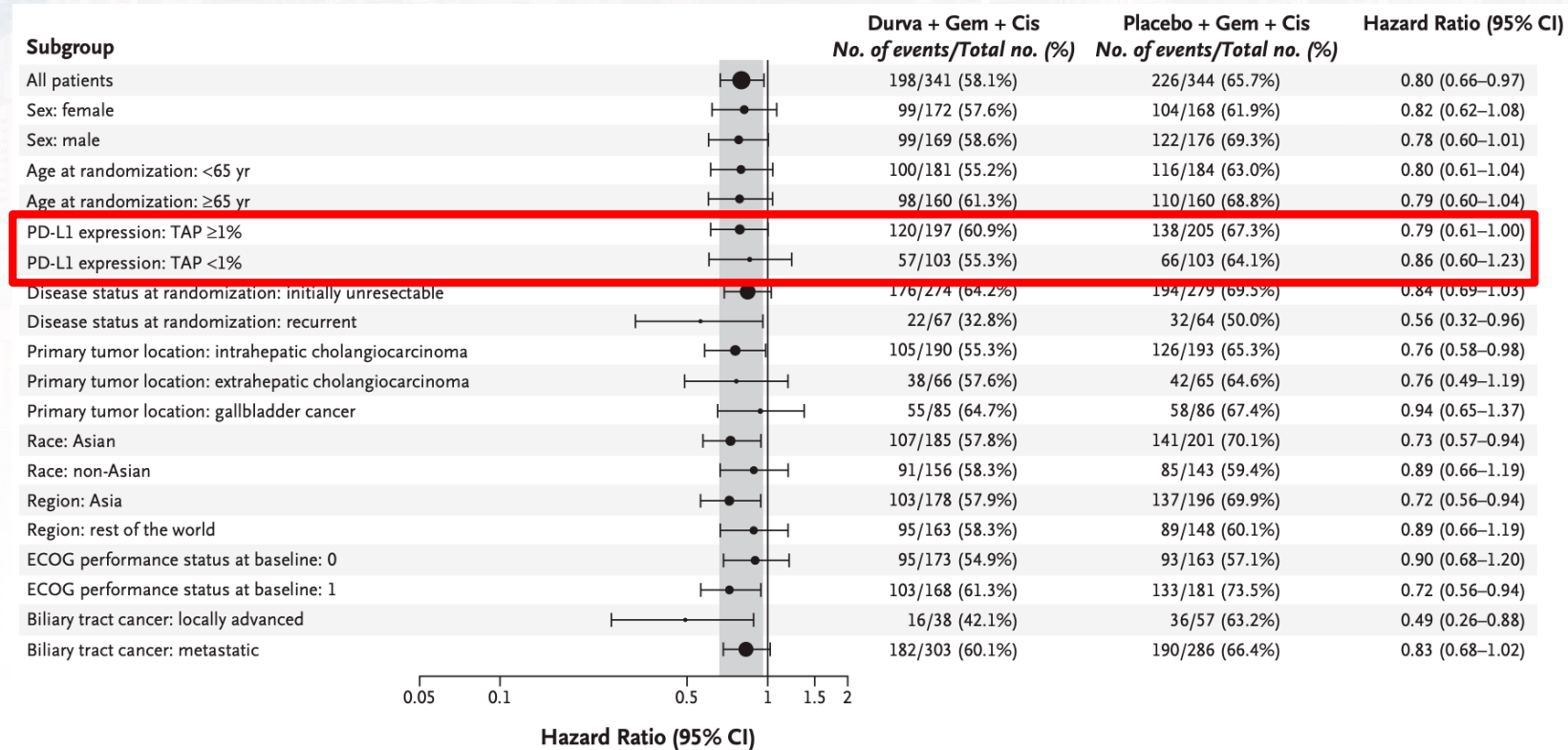
A era da imunoterapia

Imunoterapia está associada a modestos ganhos em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Biomarcadores

TOPAZ-1

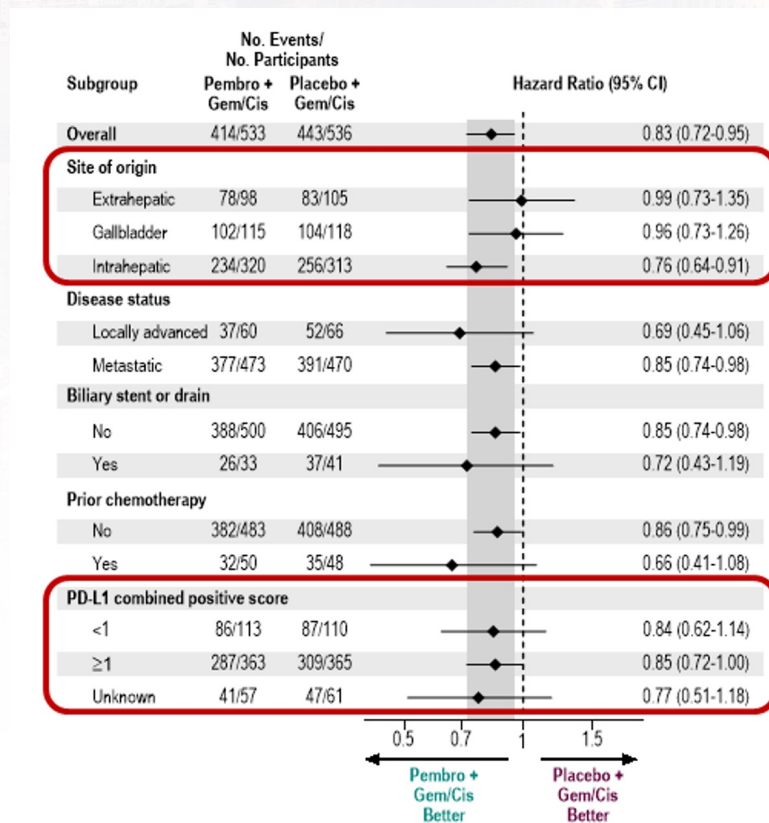


Oh D-Y, et al. NEJM Evid 2022;1(8):1-11.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Biomarcadores

KEYNOTE-966

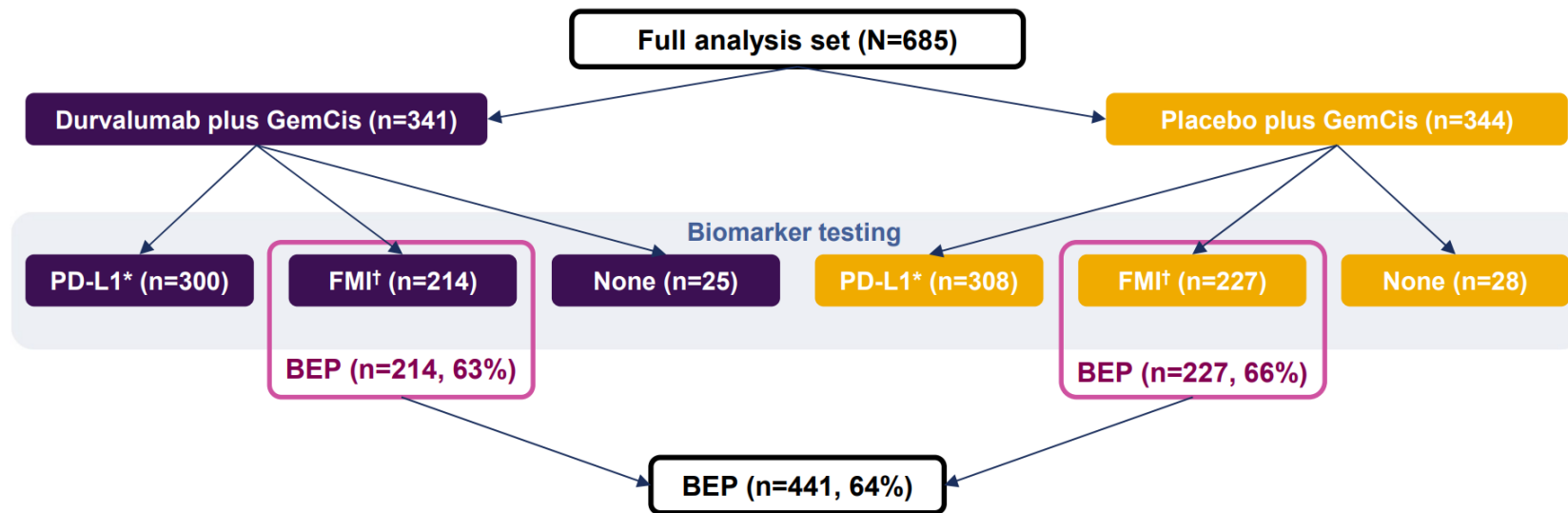


Kelley RK, et al. AACR 2023.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Biomarcadores

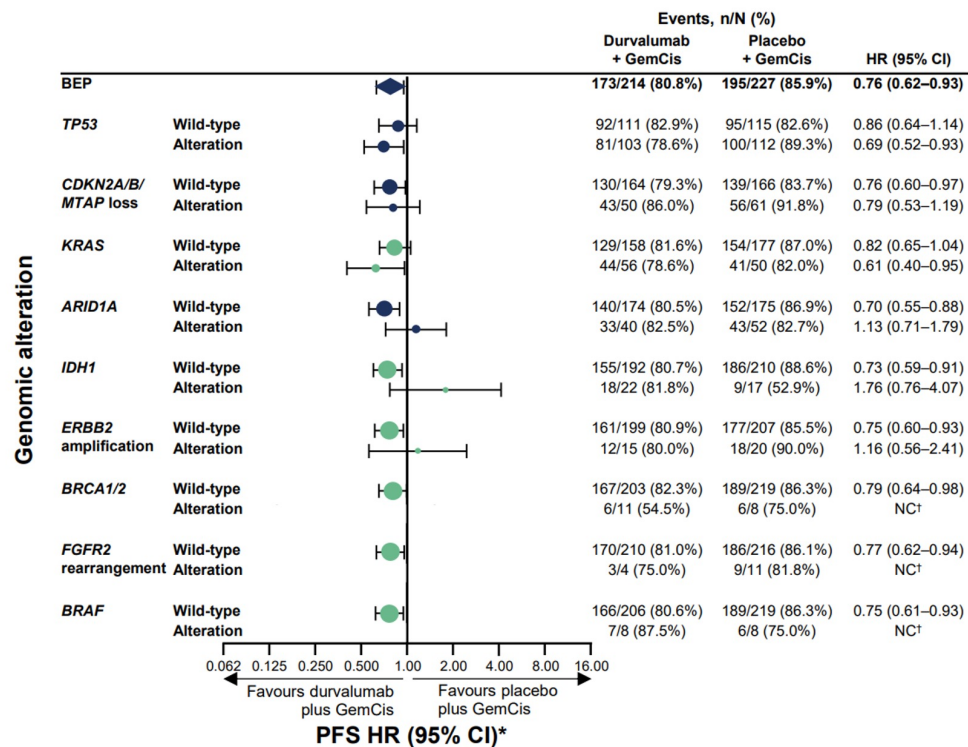
TOPAZ-1 biomarker datasets



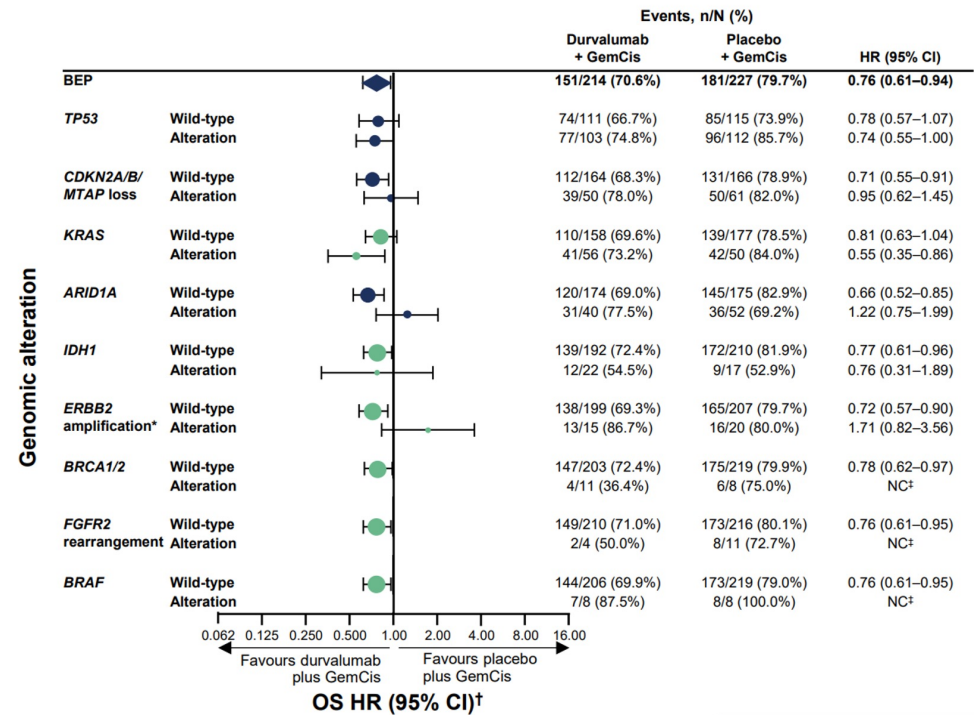
Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Biomarcadores

Sobrevida livre de progressão



Sobrevida global



Valle J, et al. ESMO Asia 2022.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Biomarcadores

Sobreviventes de longo prazo (≥ 18 meses)

Maior prevalência de sobreviventes de longo prazo no braço GEM + CIS + Durvalumabe

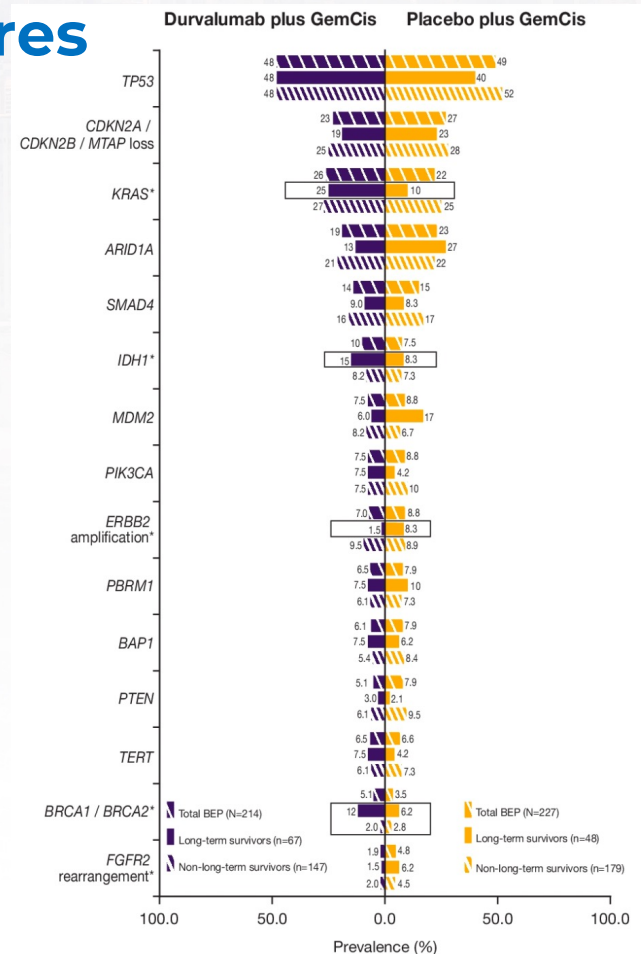
- Mutação em *KRAS*
- Mutação em *IDH1*

Maior prevalência de sobreviventes de longo prazo no braço GEM + CIS

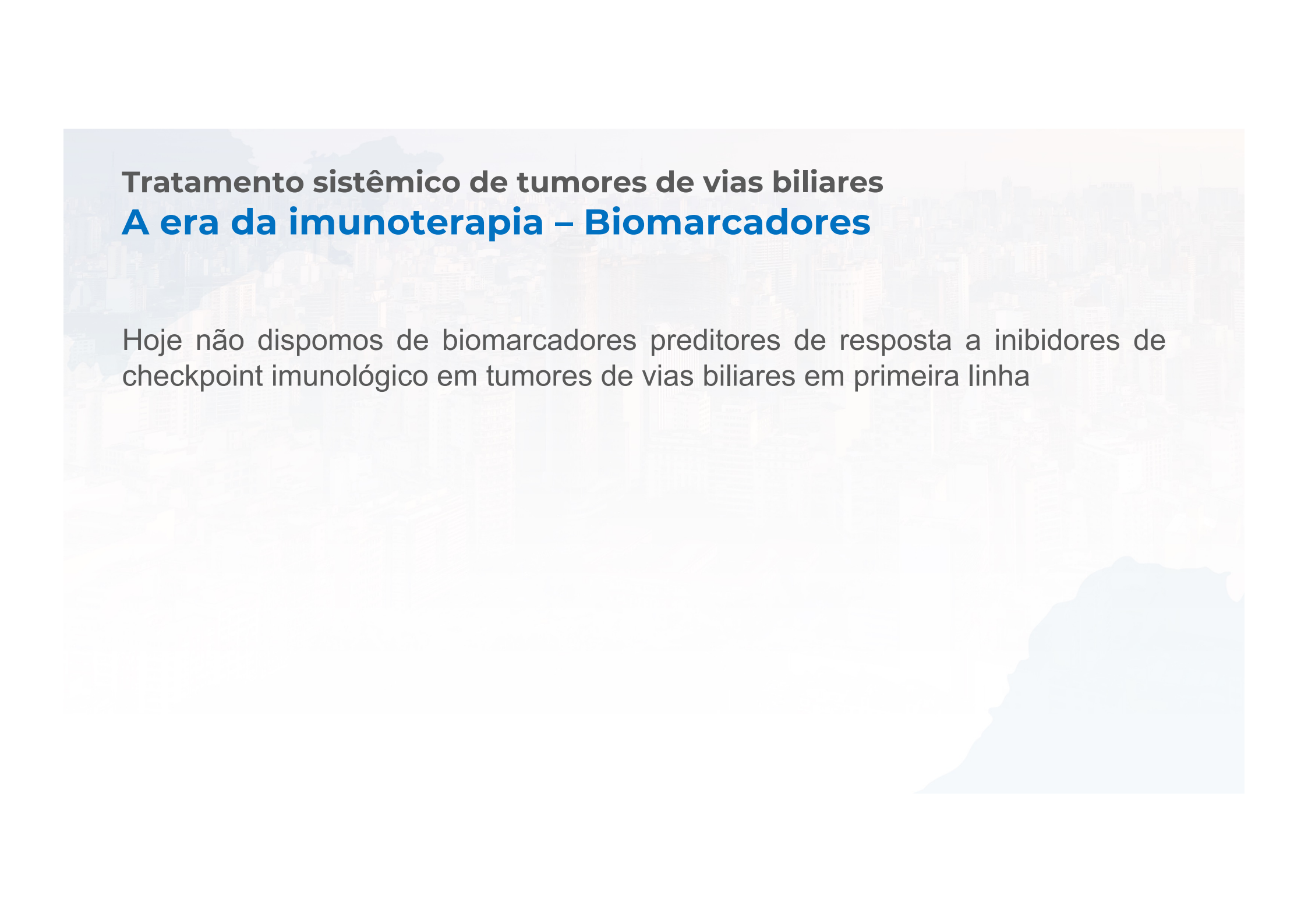
- Amplificação de *HER2*

Maior prevalência de sobreviventes de longo prazo nos dois braços

- Mutação clinicamente acionável de *BRCA1/2*



Bouattour M, et al. ASCO GI 2023.



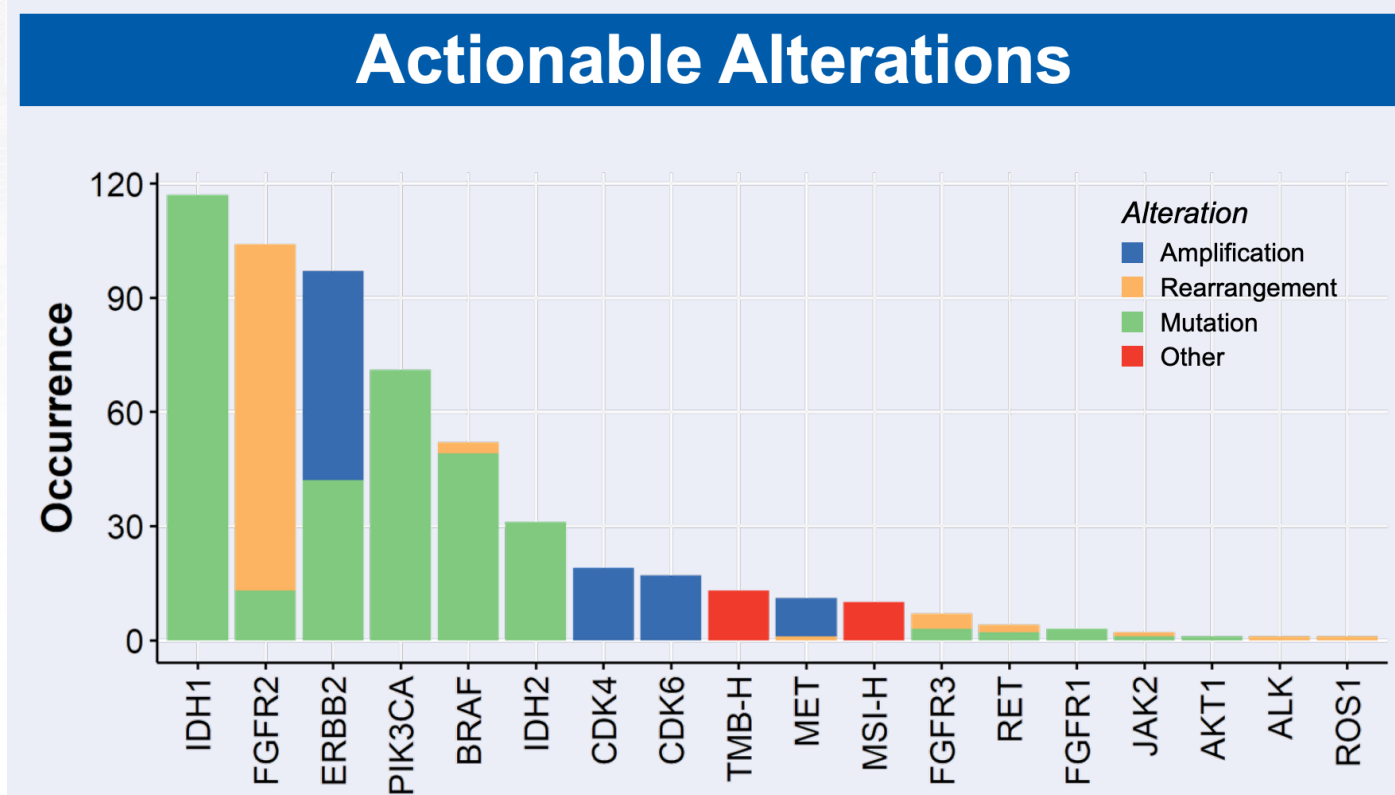
Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da imunoterapia – Biomarcadores

Hoje não dispomos de biomarcadores preditores de resposta a inibidores de checkpoint imunológico em tumores de vias biliares em primeira linha

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

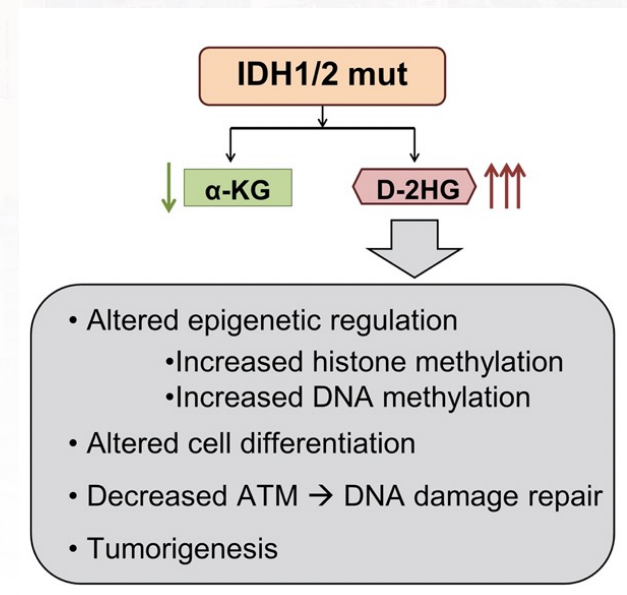
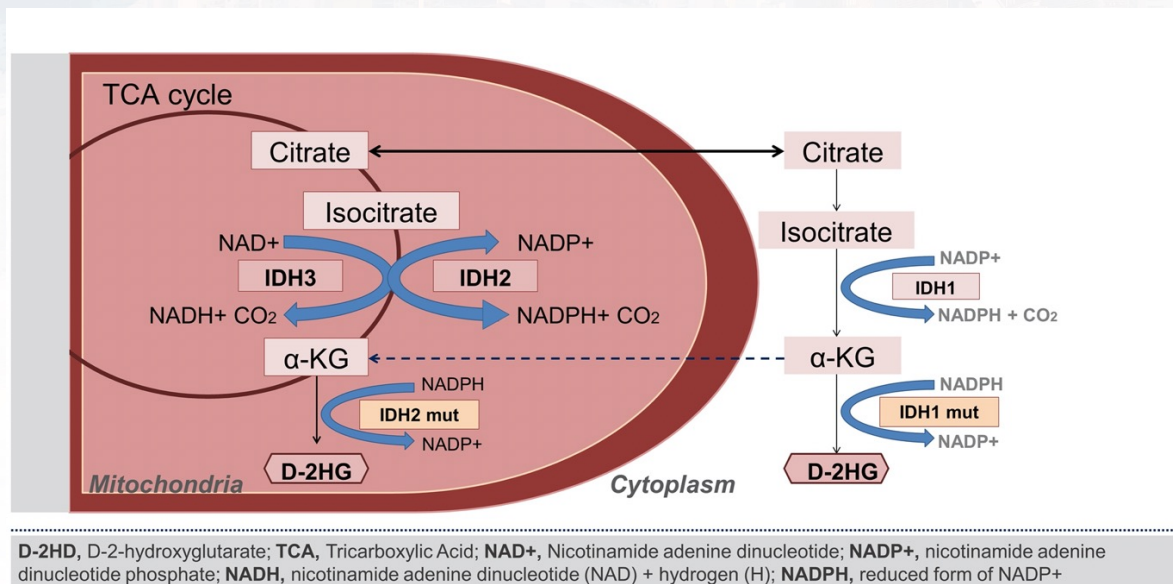
A era da terapia alvo – Alterações potencialmente acionáveis



Silverman IM, et al. ASCO 2019.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Mutação em *IDH1*

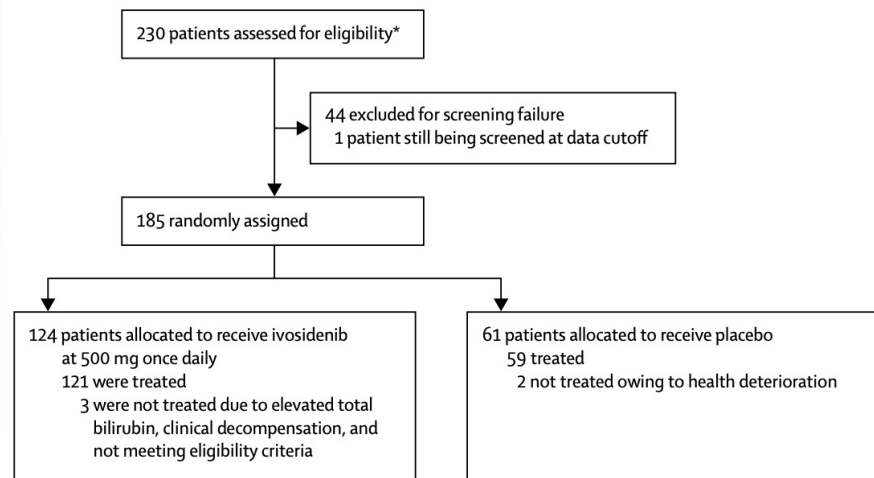


Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Mutação em *IDH1*

Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Ghassan K Abou-Alfa*, Teresa Macarulla, Milind M Javle, Robin K Kelley, Sam J Lubner, Jorge Adeva, James M Cleary, Daniel V Catenacci, Mitesh J Borad, John Bridgewater, William P Harris, Adrian G Murphy, Do-Youn Oh, Jonathan Whisenant, Maeve A Lowery, Lipika Goyal, Rachna T Shroff, Anthony B El-Khoueiry, Bin Fan, Bin Wu, Christina X Chamberlain, Liewen Jiang, Camelia Gliser, Shuchi S Pandya, Juan W Valle, Andrew X Zhu*

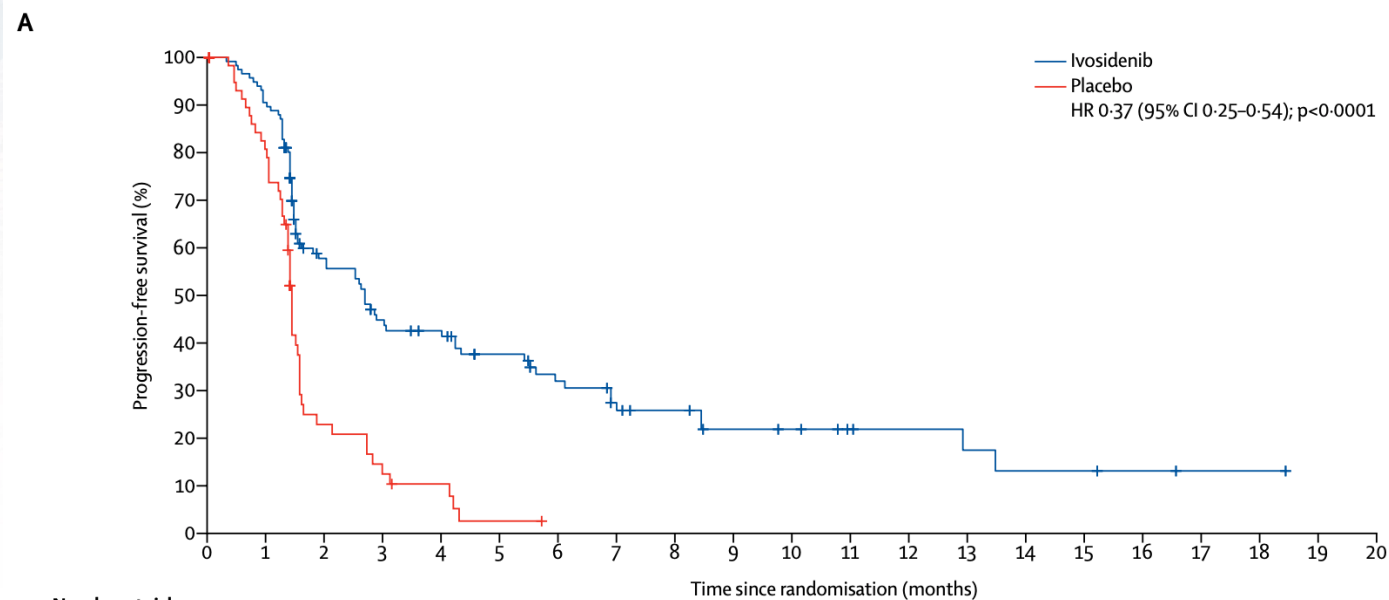


Taxa de resposta objetiva = 2%

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Mutações em *IDH1*

Sobrevida livre de progressão



Ivosidenibe

Mediana
2,7 meses (IC95% 1,6 – 4,2)

Placebo

Mediana
1,4 meses (IC95% 1,4 – 1,6)

Number at risk (number censored)

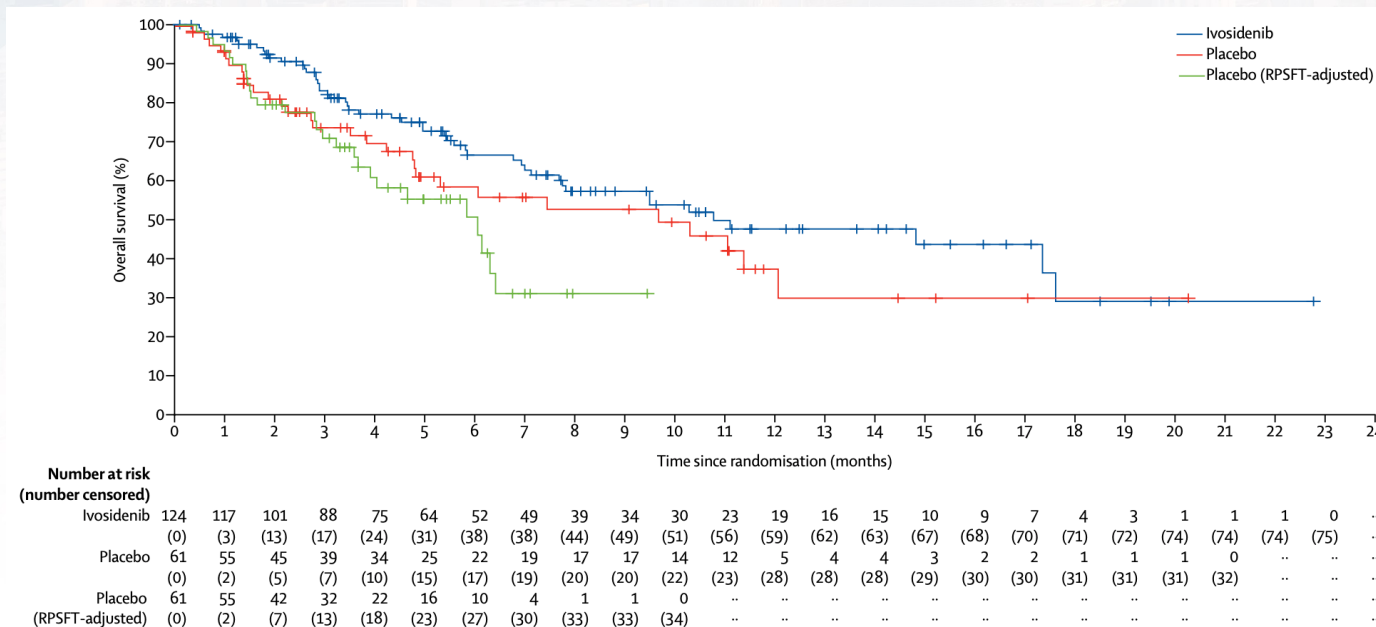
Ivosidenib	124	105	54	40	36	28	22	16	14	10	9	6	5	4	3	3	2	1	1	0	..
	(0)	(8)	(24)	(26)	(28)	(32)	(34)	(36)	(38)	(40)	(41)	(44)	(45)	(45)	(45)	(45)	(46)	(47)	(47)	(48)	..
Placebo	61	46	11	6	4	1	0	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	(0)	(4)	(9)	(9)	(10)	(10)	(11)	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..

Abou-Alfa GK, et al. Lancet Oncol 2020;21(6):796-807.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Mutação em *IDH1*

Sobrevida global



Ivosidenibe

Mediana
10,8 meses (IC95% 7,7 – 17,6)

Placebo

Mediana
9,7 meses (IC95% 4,8 – 12,1)
p = 0,06

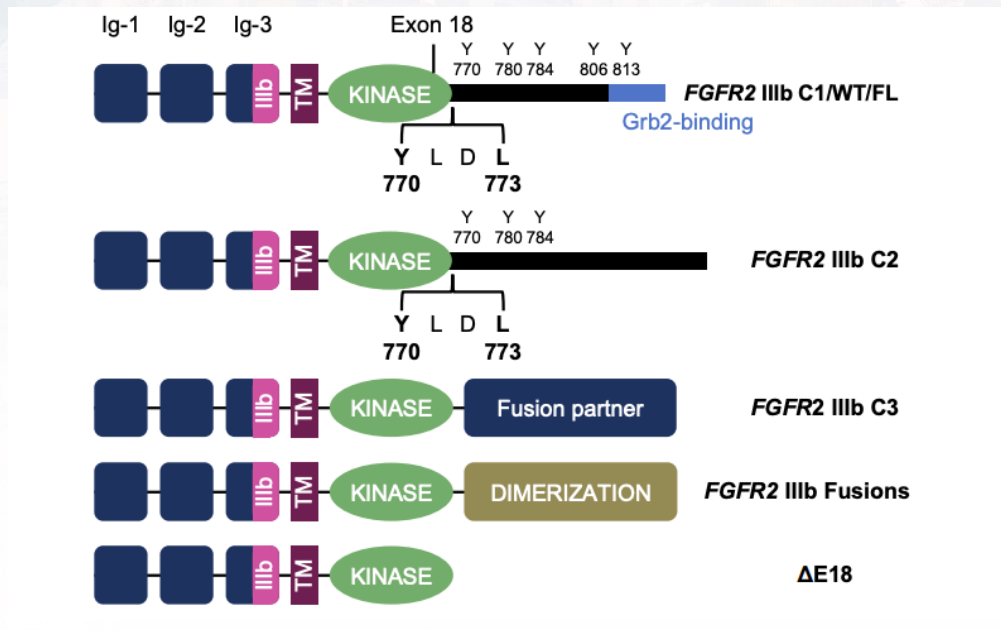
Placebo (RPSFT)

Mediana
6,0 meses (IC95% 3,6 – 6,3)
p = 0,0008

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

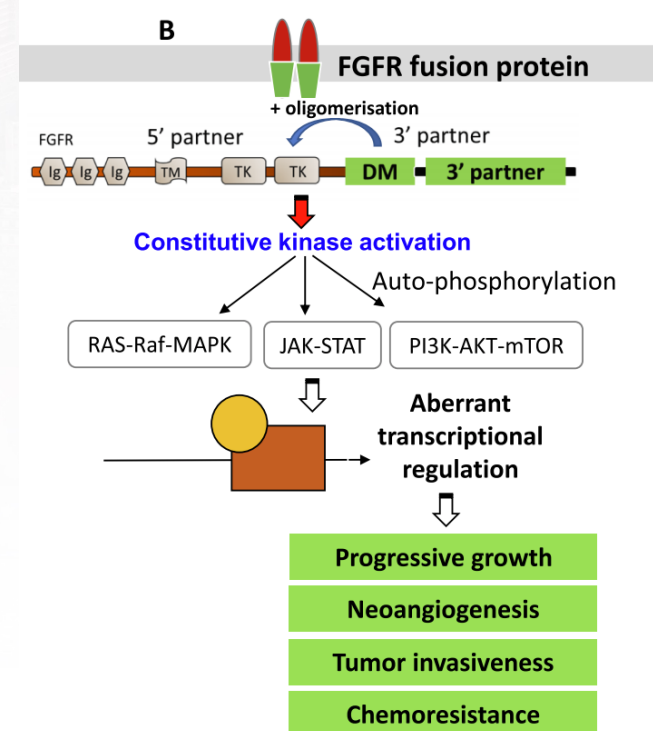
A era da terapia alvo – Rearranjo em *FGFR2*

Gene *FGFR2*



Hollebecque A, et al. ESMO 2022.

Deregulated FGF signaling



Goyal L, et al Cancer Treat Rev 2021;95:102170.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Rearranjo em *FGFR2*

Primeira linha de terapia anti-FGFR

	Pemigatinibe ¹	Infigratinibe ²	Futibatinibe ³
Taxa de resposta objetiva, %	37,0	23,1	42,0
Taxa de controle de doença, %	82,4	84,2	83,0
Duração de resposta mediana, meses	8,1	4,9-5,6 ^{\$}	9,7
Sobrevida livre de progressão mediana, meses	7,0	7,3	9,0
Sobrevida global mediana, meses	17,5	12,2	21,7

^{\$} Dependendo da linha de tratamento.

1. Abou-Alfa GK, et al. J Clin Oncol 2021;39:(suppl 15; abstr 4086).

2. Javle MM, et al. J Clin Oncol 2021;39:(suppl 3; abstr 265).

3. Goyal L, et al. N Engl J Med 2023;388:228-39.

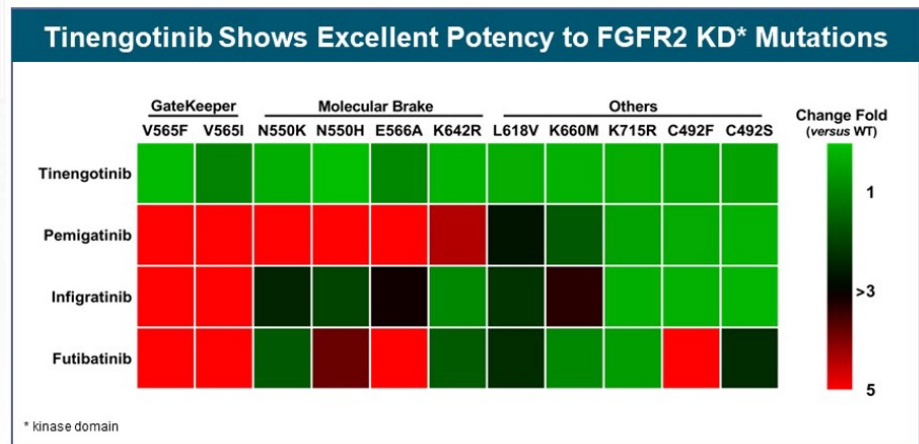
Javle M, et al. ASCO GI 2024.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Rearranjo em *FGFR2*

Resistência secundária

FGFR2 Mutation	Kinase Domain Region	Factor Change in IC ₅₀ vs. Wild-Type FGFR2			
		Futibatinib	Pemigatinib	Infigratinib	Erdaftinib
Wild-type	—	1	1	1	1
N550D	Regulatory triad	2	102	81	10
N550K	Regulatory triad	8	164	68	13
V563L	—	3	5	14	1
V565I	Gatekeeper	4	42	>236	1
V565L	Gatekeeper	44	335	>236	23
E566A	Regulatory triad	3	8	12	1
E566G	Regulatory triad	2	6	10	1
K642I	Regulatory triad	2	20	15	22
K642R	Regulatory triad	2	7	16	1
K660M	Activation loop	5	23	63	19



Goyal L, et al. N Engl J Med 2023;388:228-39.

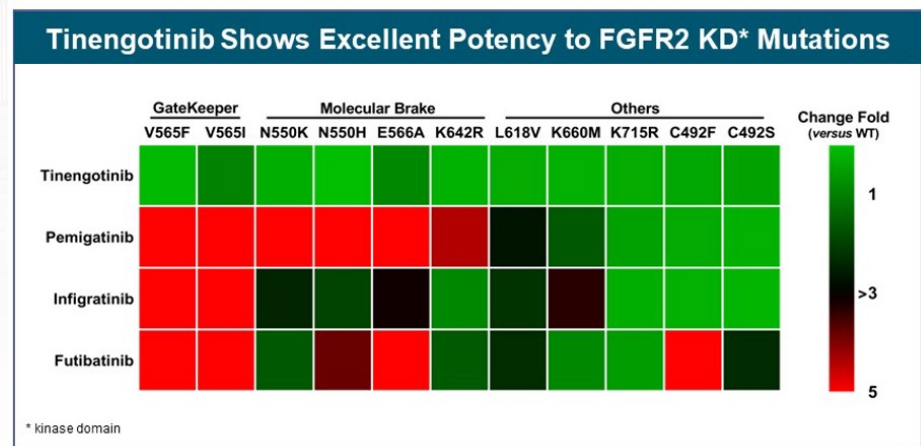
Javle M, et al. ASCO GI 2024.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Rearranjo em *FGFR2*

Resistência secundária

FGFR2 Mutation	Kinase Domain Region	Factor Change in IC ₅₀ vs. Wild-Type <i>FGFR2</i>			
		Futibatinib	Pemigatinib	Infigratinib	Erdaftinib
Wild-type	—	1	1	1	1
N550D	Regulatory triad	2	102	81	10
N550K	Regulatory triad	8	164	68	13
V563L	—	3	5	14	1
V565I	Gatekeeper	4	42	>236	1
V565L	Gatekeeper	44	335	>236	23
E566A	Regulatory triad	3	8	12	1
E566G	Regulatory triad	2	6	10	1
K642I	Regulatory triad	2	20	15	22
K642R	Regulatory triad	2	7	16	1
K660M	Activation loop	5	23	63	19



Papel para biópsia líquida

Goyal L, et al. N Engl J Med 2023;388:228-39.

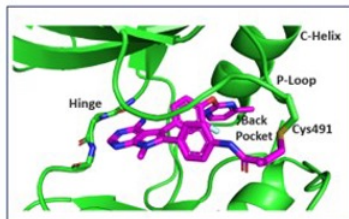
Javle M, et al. ASCO GI 2024.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Rearranjo em *FGFR2*

Inibição seletiva do FGFR2

RLY-4008

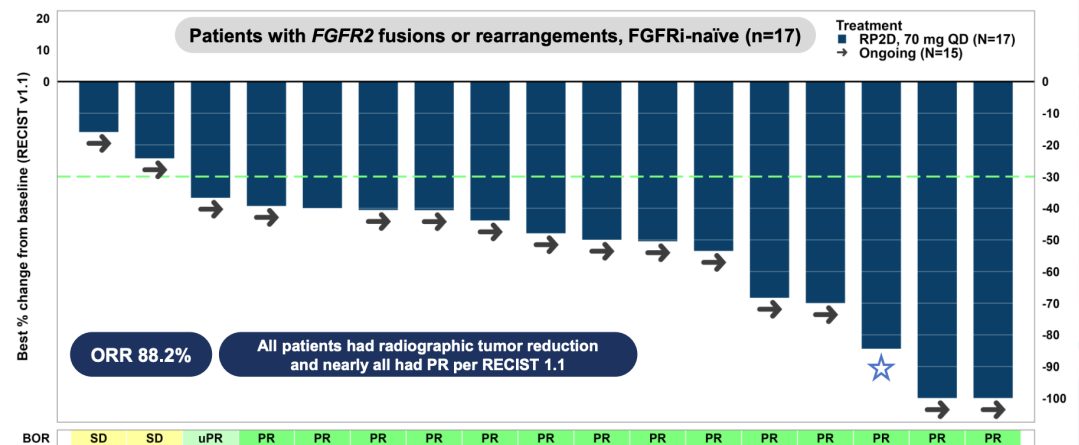


RLY-4008 selectively inhibits FGFR2 based on unique conformational dynamics¹

Inhibitor	Mechanism of Action	Biochemical IC ₅₀ (nM) ²⁻⁵			
		FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
RLY-4008	Irreversible FGFR2 selective	864.3	3.1	274.1	17,633
Infigratinib	Reversible Pan-FGFRi	1.1	1	2	61
Pemigatinib	Reversible Pan-FGFRi	0.39	0.46	1.2	30
Futibatinib	Irreversible Pan-FGFRi	1.8	1.4	1.6	3.7

Borad M, et al. ASCO 2023.

Radiographic Tumor Regression and Response per RECIST 1.1 at RP2D (70 mg QD)



Taxa de resposta objetiva = 88,2%

Menor toxicidade associada a inibidores pan-FGFR

Hollebecque A, et al. ESMO 2022.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – HER2

Variável	DESTINY-Pantumor02 ¹	HERB ²	HERIZON-BTC ³	SGNTUC-019 ⁴	MyPathway ⁵
N	41	22	80	30	35 (KRASwt)
Droga	Trastuzumabe-deruxtecan	Trastuzumabe-deruxtecan	Zanidatamabe	Trastuzumabe + Tucatinibe	Trastuzumabe + Pertuzumabe
TRO, %	22,0	36,4	41,3	46,7	25,7
TCD, %		81,8	68,8	76,7	-
DdR mediana, meses	8,6	7,4	12,9	-	-
SLP mediana, meses	-	4,4	5,5	5,5	-
SG mediana, meses	-	7,1	-	15,5	-

TRO: Taxa de resposta objetiva; TCD: Taxa de controle de doença; DdR: Duração de resposta. SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global.

1. Meric-Bernstam F, et al. J Clin Oncol 2023;41(suppl 17;abstrLBA3000). 2. Ohba A, et al. J Clin Oncol 2022;40(suppl 16; abstr 4006). 3. Pant S, et al. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16; abstr 4008). 4. Nakamura Y, et al. J Clin Oncol 2023;41(suppl 16; abstr 4007). 5. Meric-Bernstam F, et al. J Clin Oncol 2021;39(suppl 15, abstr 3004).

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

A era da terapia alvo – Via da MAPK

Estudo	N	Cenário	TRO, %	TCD, %	SLP mediana, meses	SG mediana, meses
<i>BRAF V600E</i>						
Dabrafenibe + Trametinibe Fase II (ROAR) ¹	43	≥ 1 linha de tto prévio BRAF ^{V600E} mutado	53,0	90%	9,0	13,5
<i>KRAS G12C</i>						
Adagrasibe Fase II (KRYSTAL-1) ^{2,3}	12	Tratamento prévio Ausência de tratamento padrão	41,7	91,7	8,6	15,1

TRO: Taxa de resposta objetiva; TCD: Taxa de controle de doença; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global.

1. Subbiah V, et al. Nat Med 2023; 29: 1103-12.

2. Pant S, et al. ASCO 2023.

3. Bekaii-Saab T, et al. J Clin Oncol 2023;41:4097-06.

Tratamento sistêmico de tumores de vias biliares

Conclusões

O acréscimo de inibidores de checkpoint imunológico levam a um aumento modesto da sobrevida de pacientes com tumores de vias biliares avançados em primeira linha

Não há biomarcadores para selecionar pacientes para a utilização de imunoterapia

Alterações moleculares *driver* são comuns em tumores de vias biliares

Tratamentos direcionados a estas alterações vem demonstrando eficácia significativa em pacientes com tumores de vias biliares avançados



VI ENCONTRO DE CANCEROLOGIA NO INTERIOR PAULISTA

Victor Hugo Fonseca de Jesus

victor.jesus@medicos.oncoclincas.com

victor.jesus@cepon.org.br