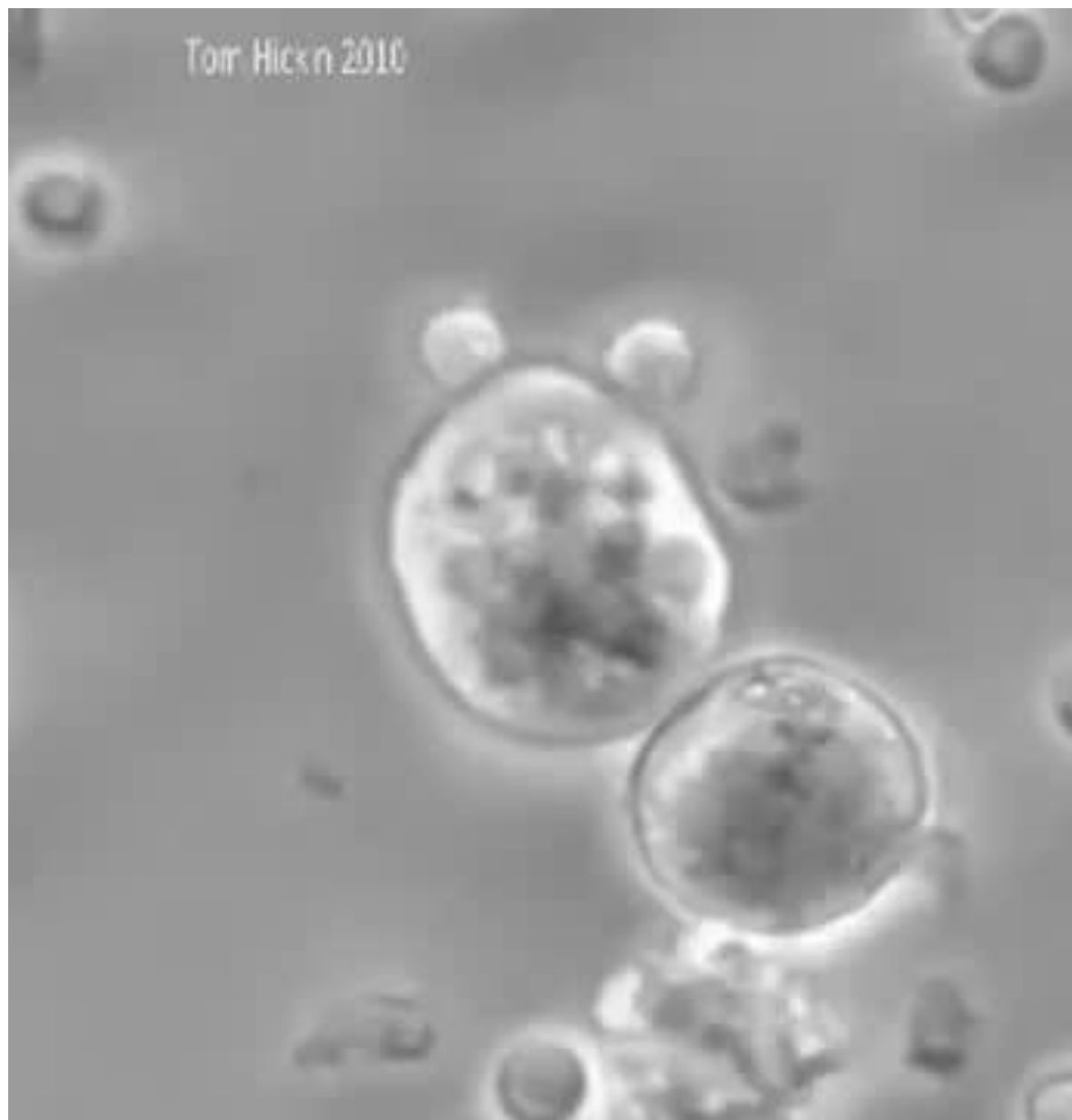


Immunterapi ved kreft

Bakgrunn og klinisk bruk

– Et paradigmeskifte –

Åsmund Flobak



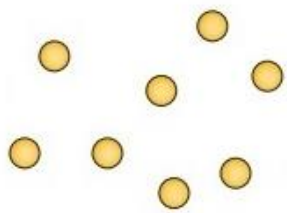
Disposisjon

- Bakgrunn
- Klassifikasjon
- Klinisk bruk
- Kombinasjoner
- Oppsummering

Bakgrunn

Immunologi

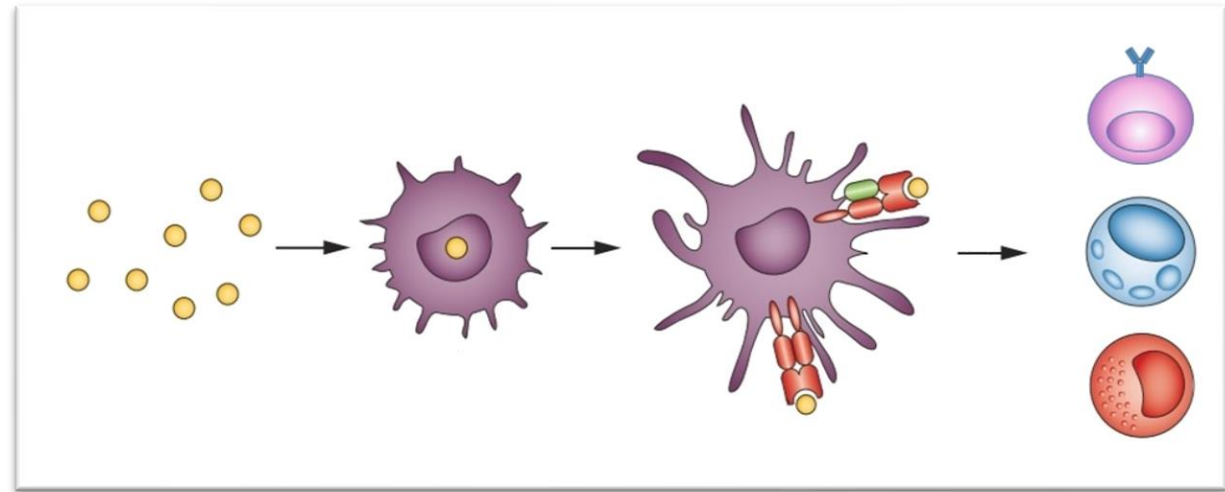
- Det medfødte immunforsvar
- Det ervervede immunforsvar - adaptiv immunitet mot spesifikke patogener – og kreft



Antigen

Hvorfor immunterapi?

- Spesifisitet
- Hukommelse
- Tilpasningsdyktighet



Kreft

‘Ukontrollert cellevekst’



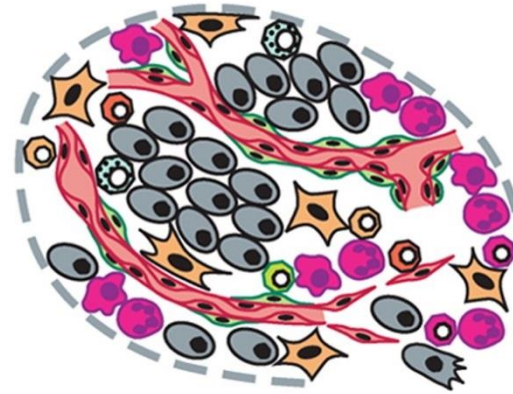
Hanahan and Weinberg, 2011

Behandlingsmodaliteter ved kreftsykdom

- Kirurgi
- Strålebehandling
- Medikamenter
 - Kjemoterapi
 - 'Målrettet behandling'
- Immunterapi

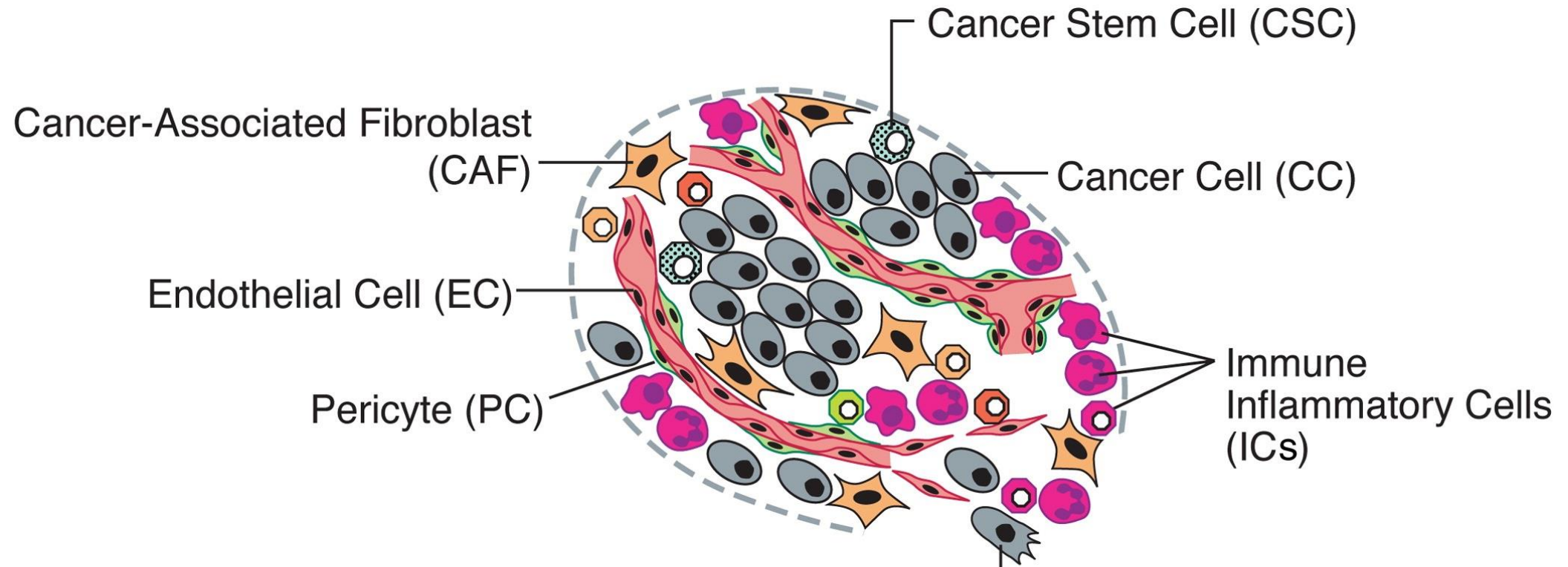
Lokalisert sykdom

Metastatisk sykdom



Hanahan and Weinberg, 2011

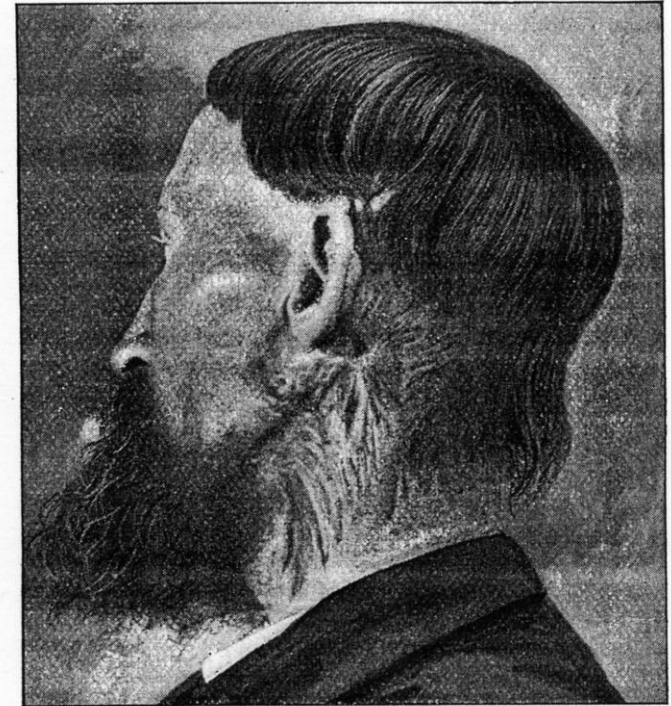
Solide svulster



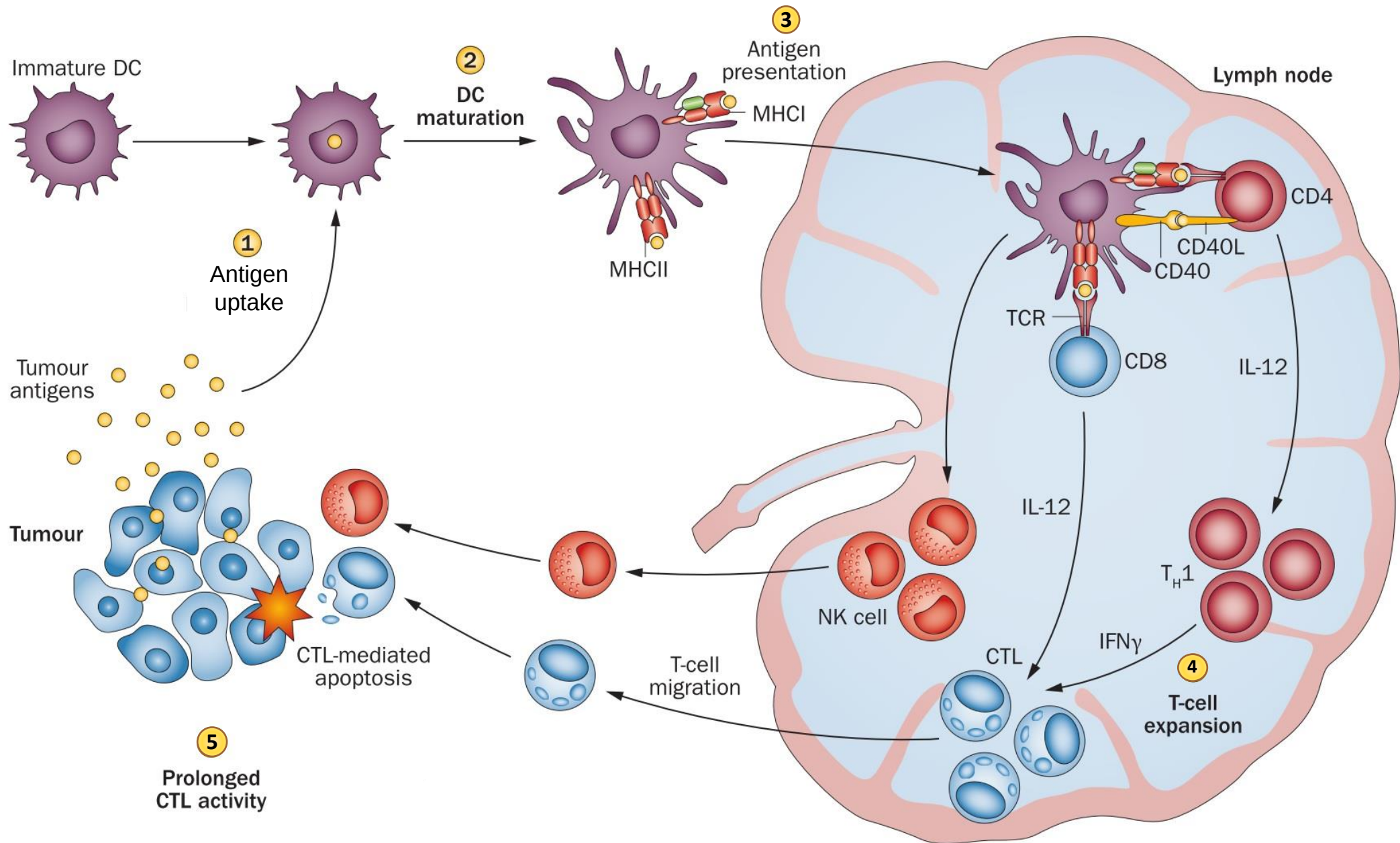
Hanahan and Weinberg, 2011

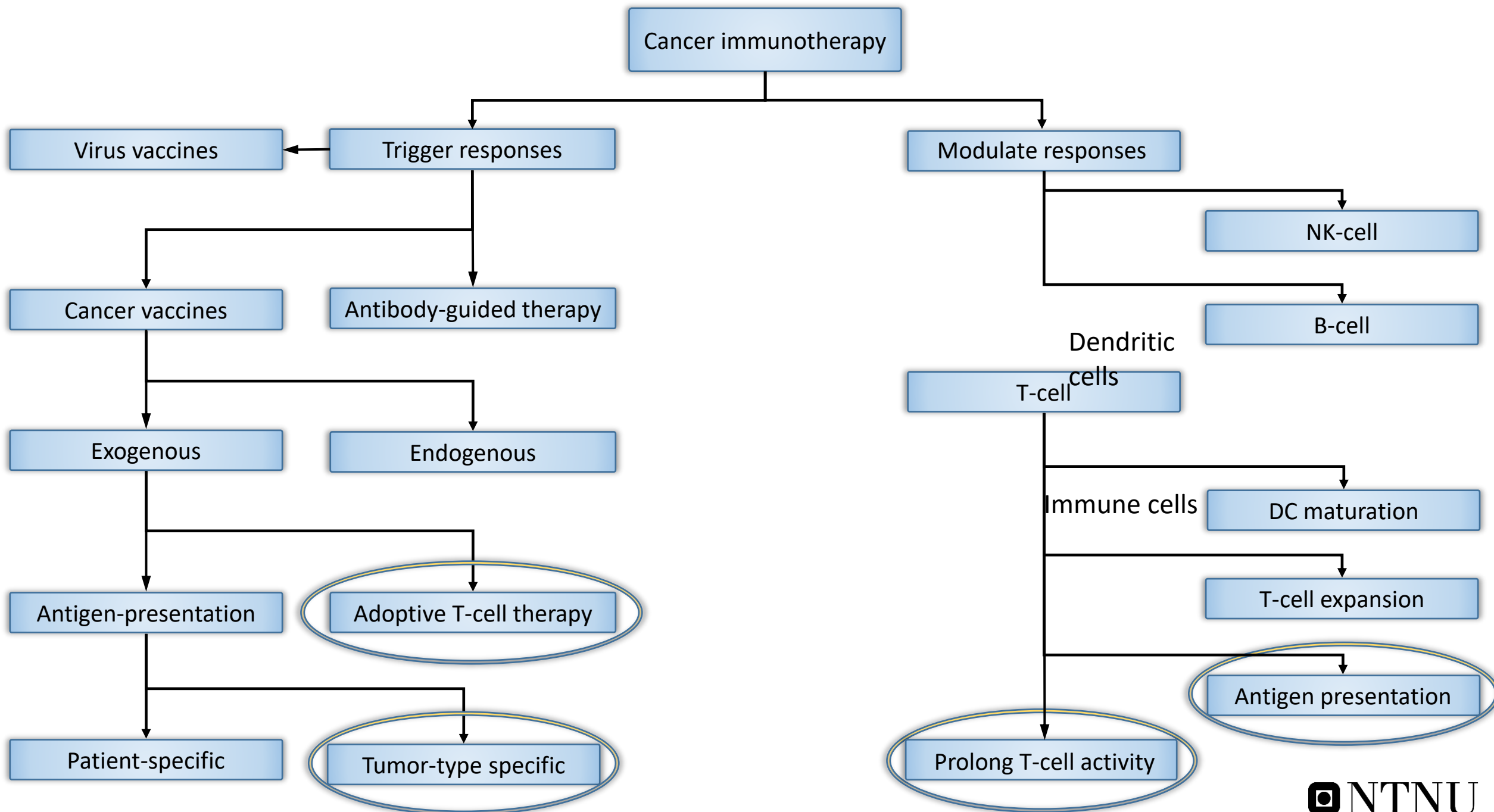
Immuno-onkologiens historie

- Immunceller i kreftsvulster (Virchow, 1860s)
- Kurasjon av sarkom etter erysipelas (Coley, 1880s)
- Lavere insidens av kreft hos tuberkulosepasienter (Pearl, 1929)
- BCG mot overflatisk blærekreft (Morales, 1976)
- Første antistoff i kreftbehandling: Rituximab (1997)



Round-celled sarcoma of neck, cured by erysipelas. Photograph taken seven years after. (BULL's case.)

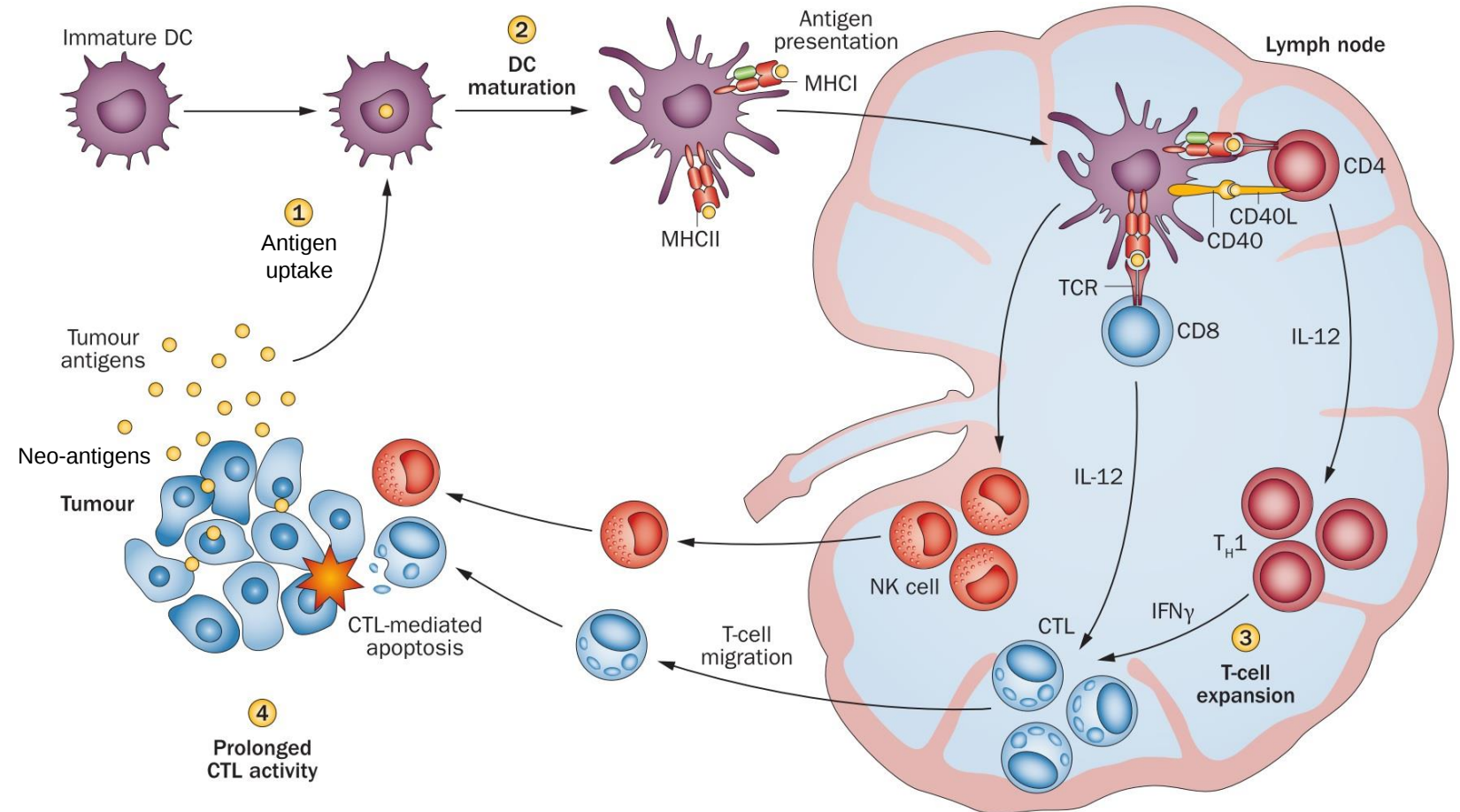




Immunrespons mot kreftsvulster

Angrepspunkter:

- Utløse respons (1)
- Modulere pågående respons (2-5)

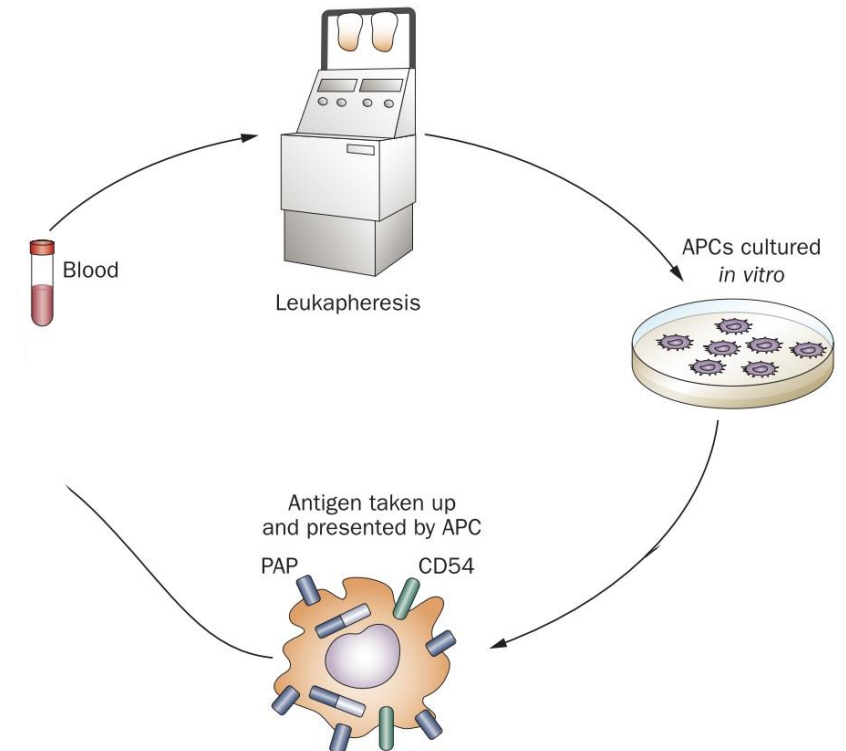
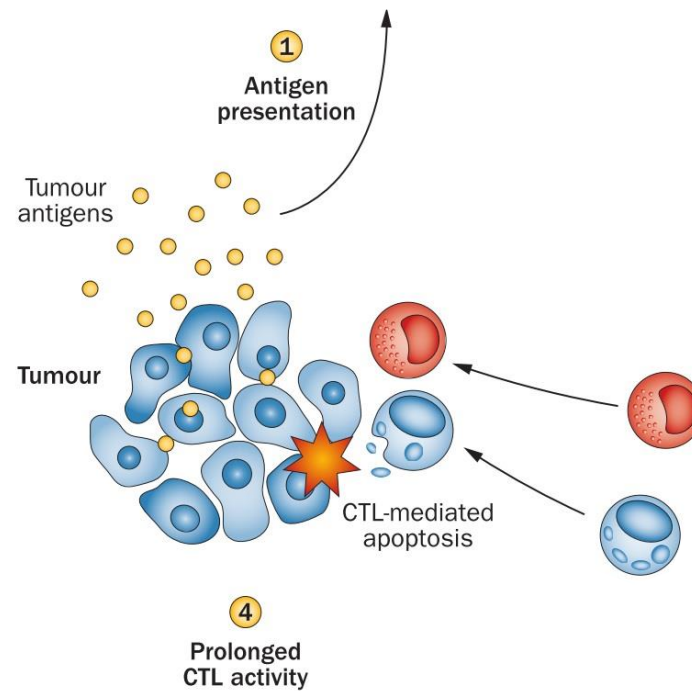


Immunterapi i klinisk bruk

Først: Starte en immunrespons

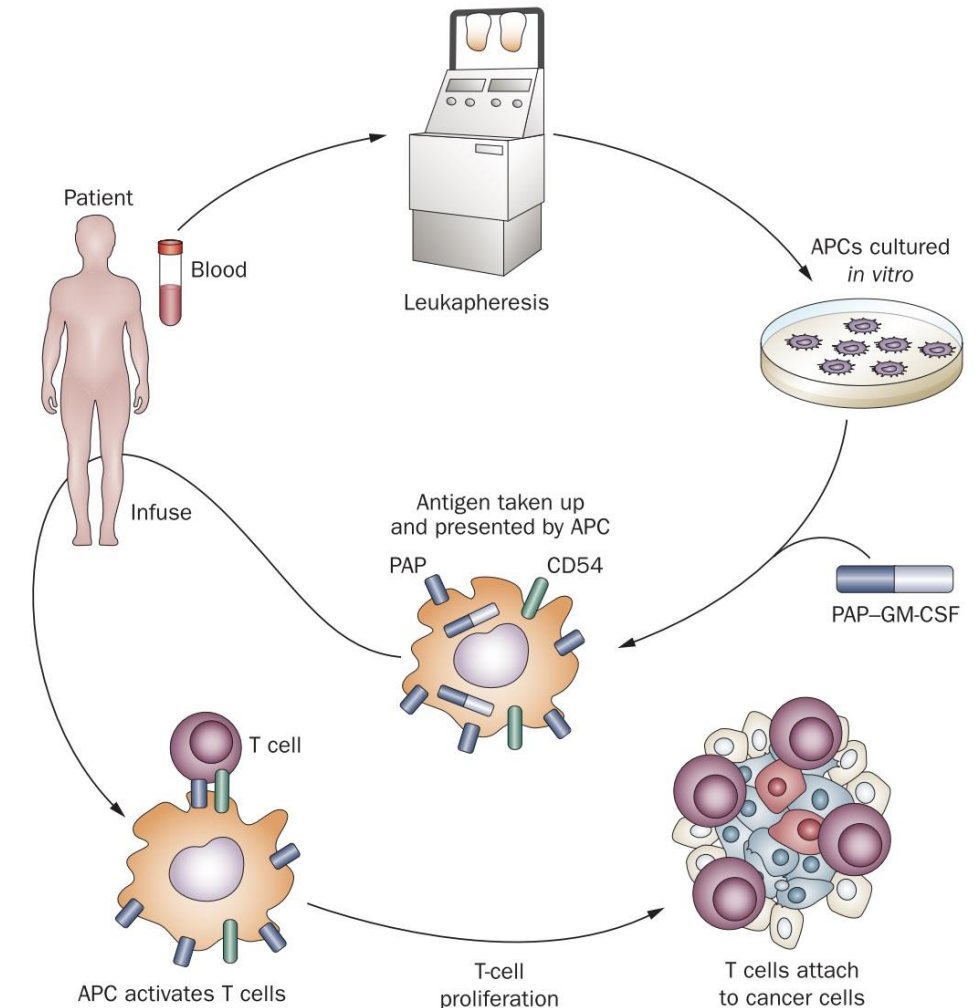
Celle-baserte behandlinger

- «Erstatte» deler av lymfeknuten: Aktivere immunceller utenfor pasienten



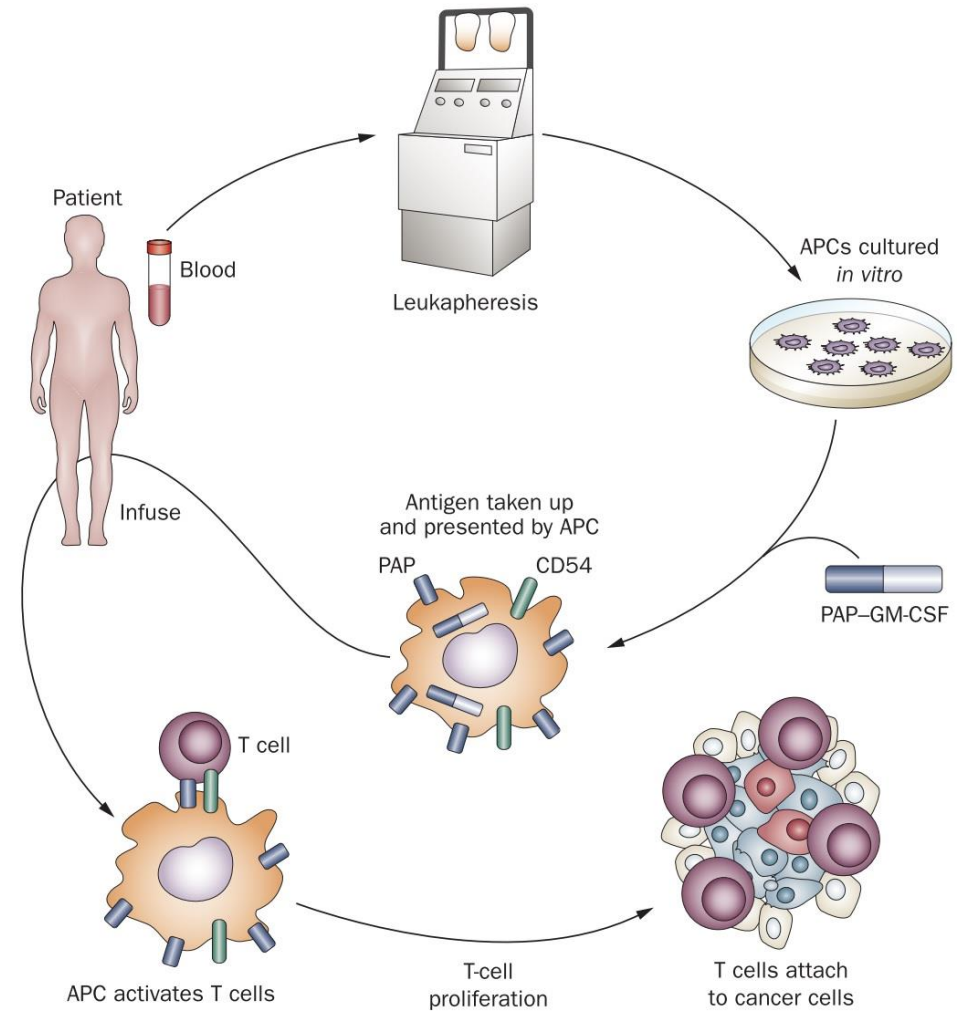
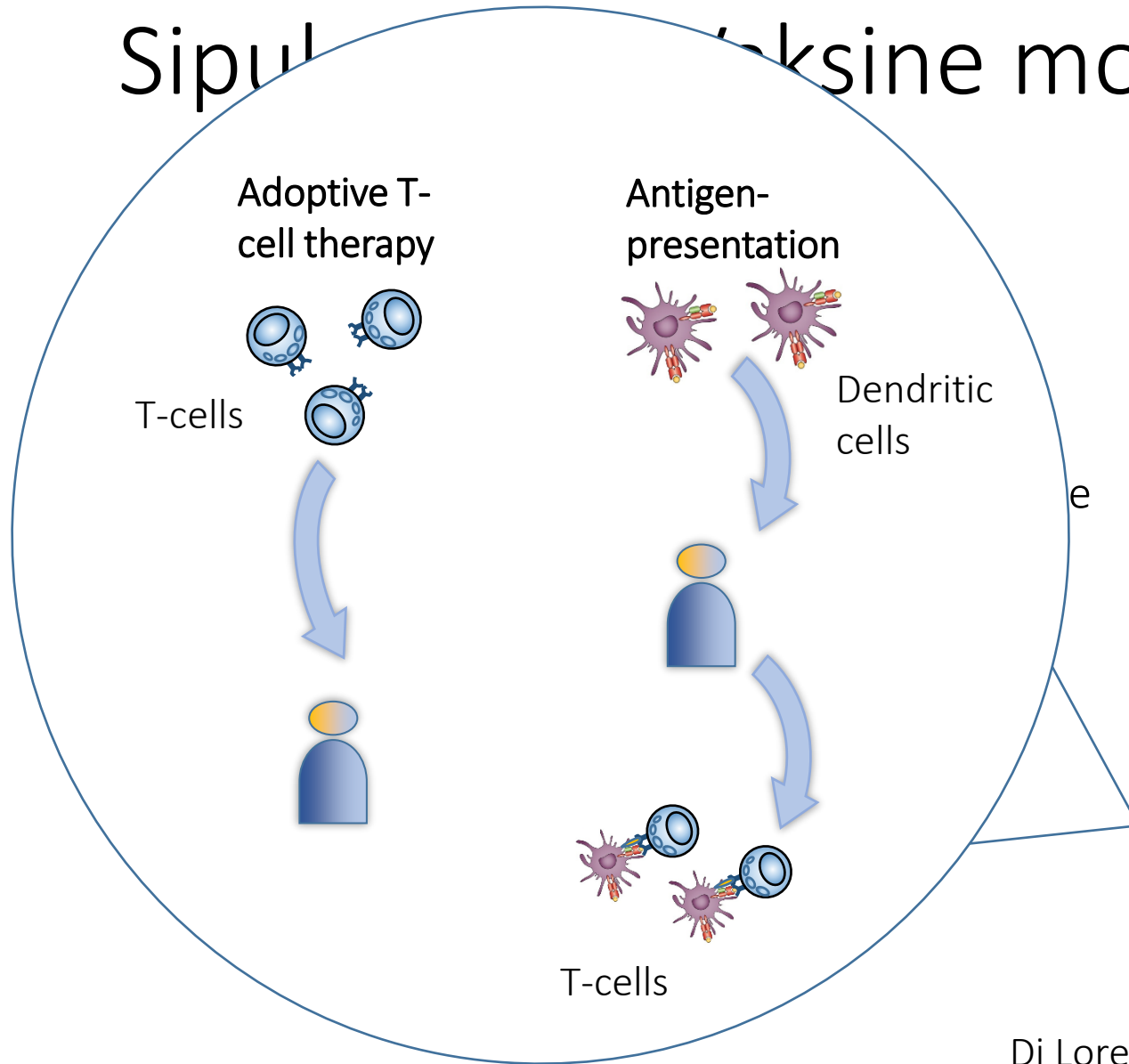
Sipuleucel-T: Vaksine mot prostatakreft

- Eksogen teknikk for å produsere antigen-presenterende celler (APC)
- Immunogent fusjonsprotein
 - Prostata-spesifikk: Prostatic Acid Phosphatase (PAP)
 - Immunstimulerende: GM-CSF (adjuvant)
- Første FDA-godkjente kreftvaksine
 - (ikke tilgjengelig i Europa)



Di Lorenzo et al. 2011

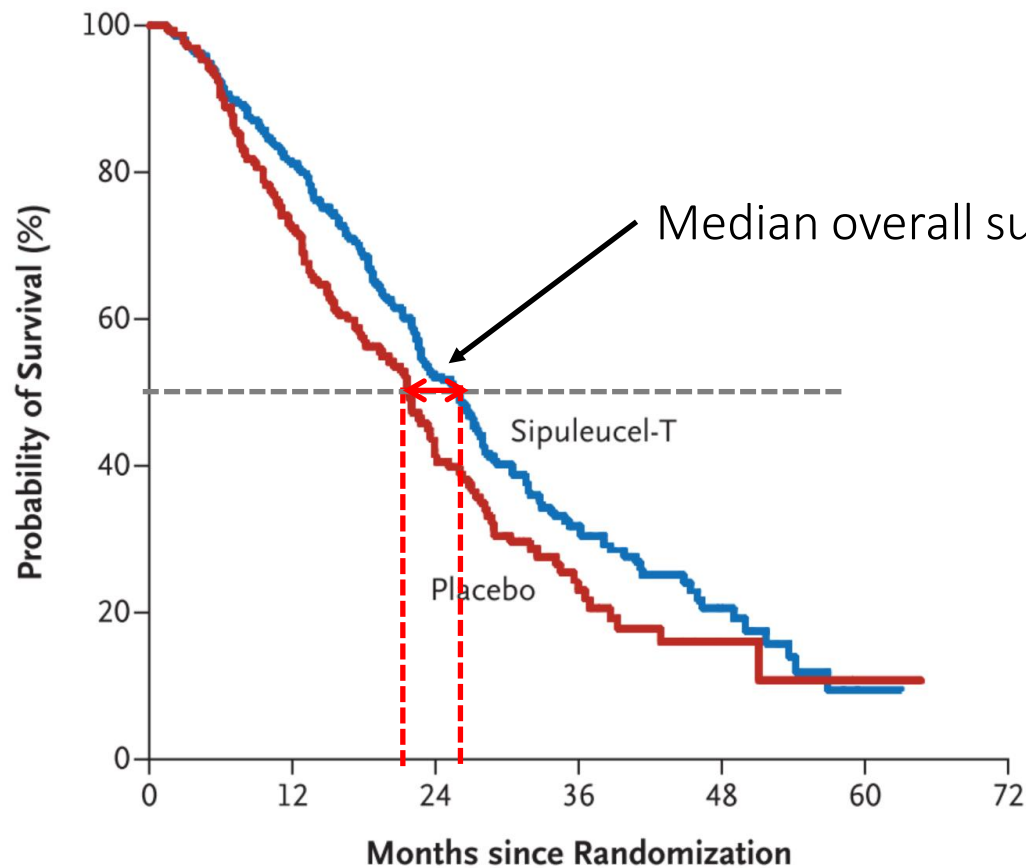
Sipul vaksine mot prostatakreft



Di Lorenzo et al. 2011

Sipuleucel-T: Klinisk bruk

- IMPACT-trial:



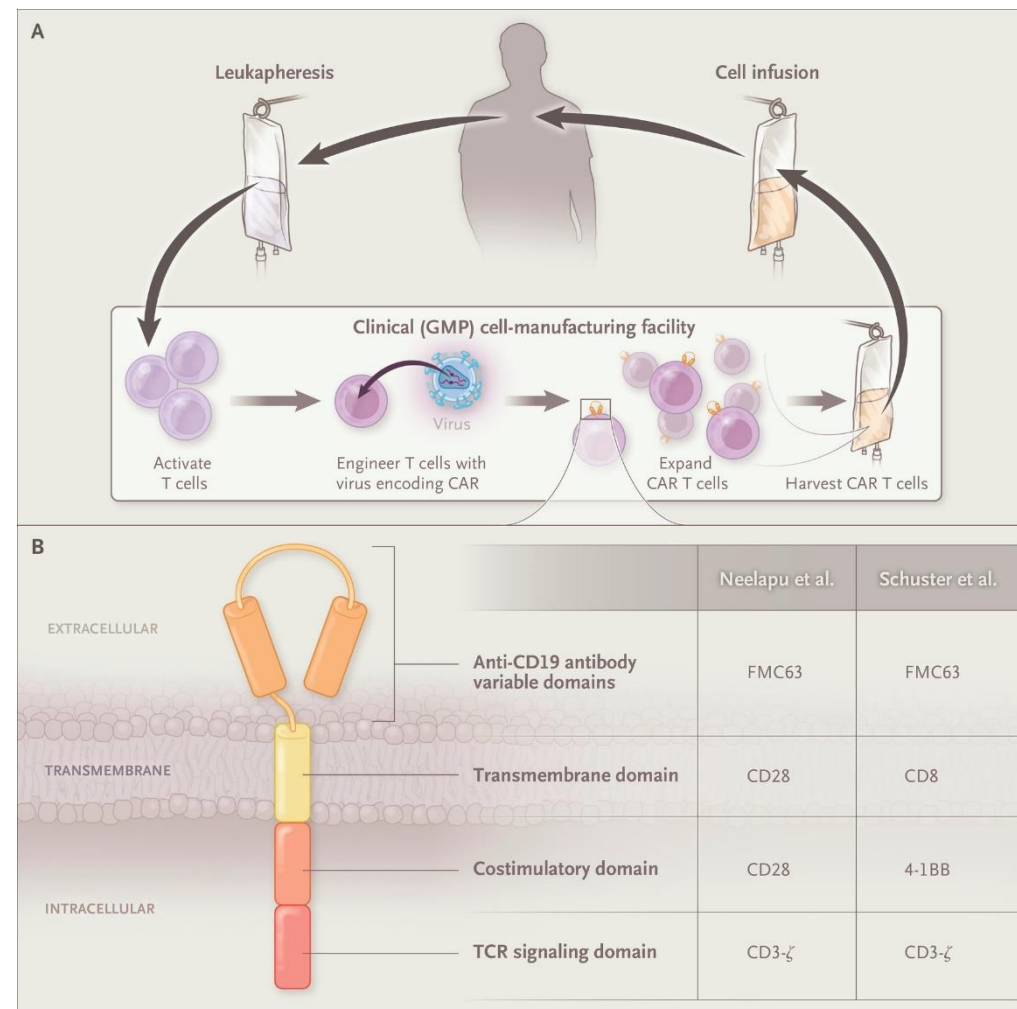
Kantoff et al., 2010

Lymfom/leukemi: Modifiserte T-celler

Baserer seg på modifisering av T-celle-reseptoren (TCR) for å angripe B-celler

- Uten å gå via antigen-presenterende celler
- Anti-CD19-antistoff gir respons mot B-celler
- Spesifisitet som antistoff, effektuering som T-celler

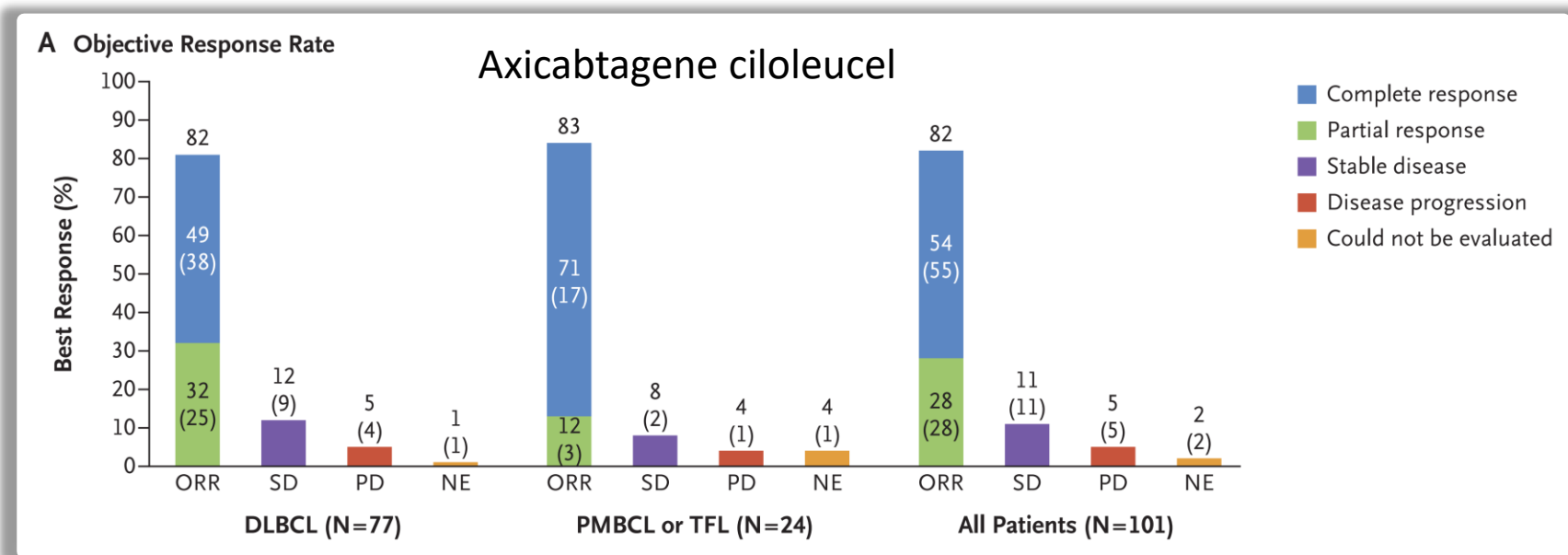
Kalles også 'kimær antigen reseptor'- eller chimeric antigen receptor of T-cells (CAR-T)



Lymfom/leukemi

To medikamenter godkjent av FDA i 2017.

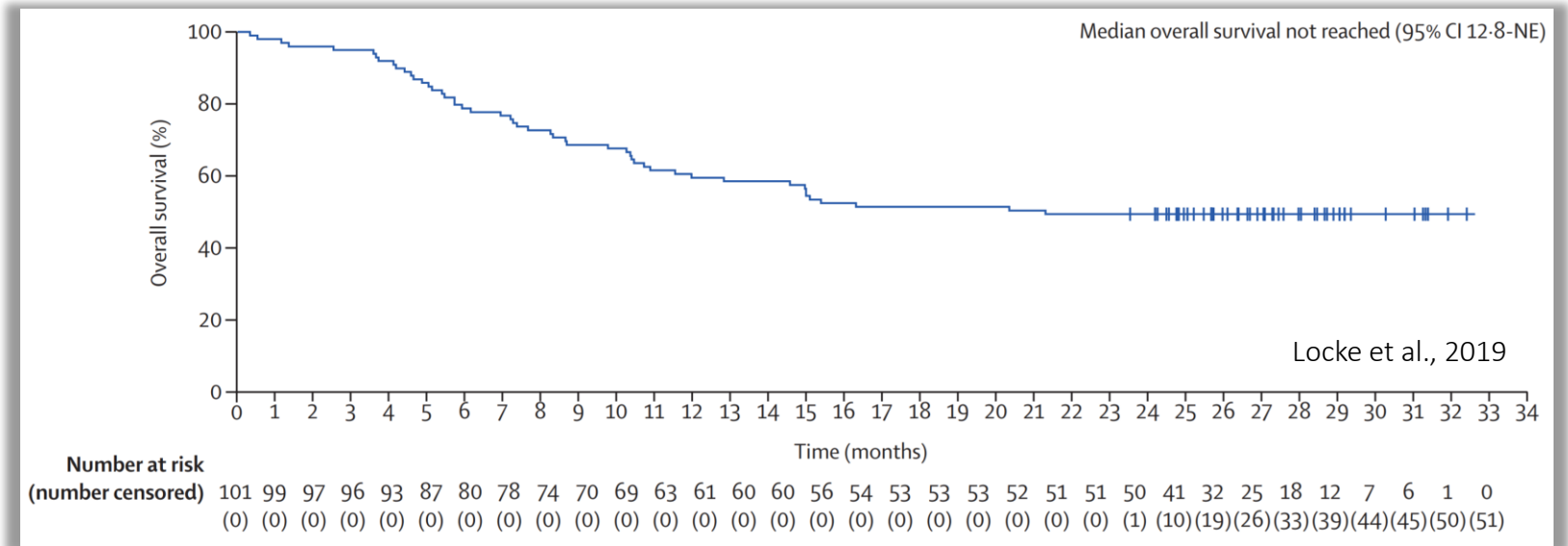
- Akutt lymfoblastisk leukemi: Tisagenlecleucel (august 2017, Norge des 2018, <25 år)
- Storcellet B-celle-lymfom: Axicabtagene ciloleucel (oktober 2017, enda ikke Norge)



Neelapu et al., 2017

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) ved DLBCL

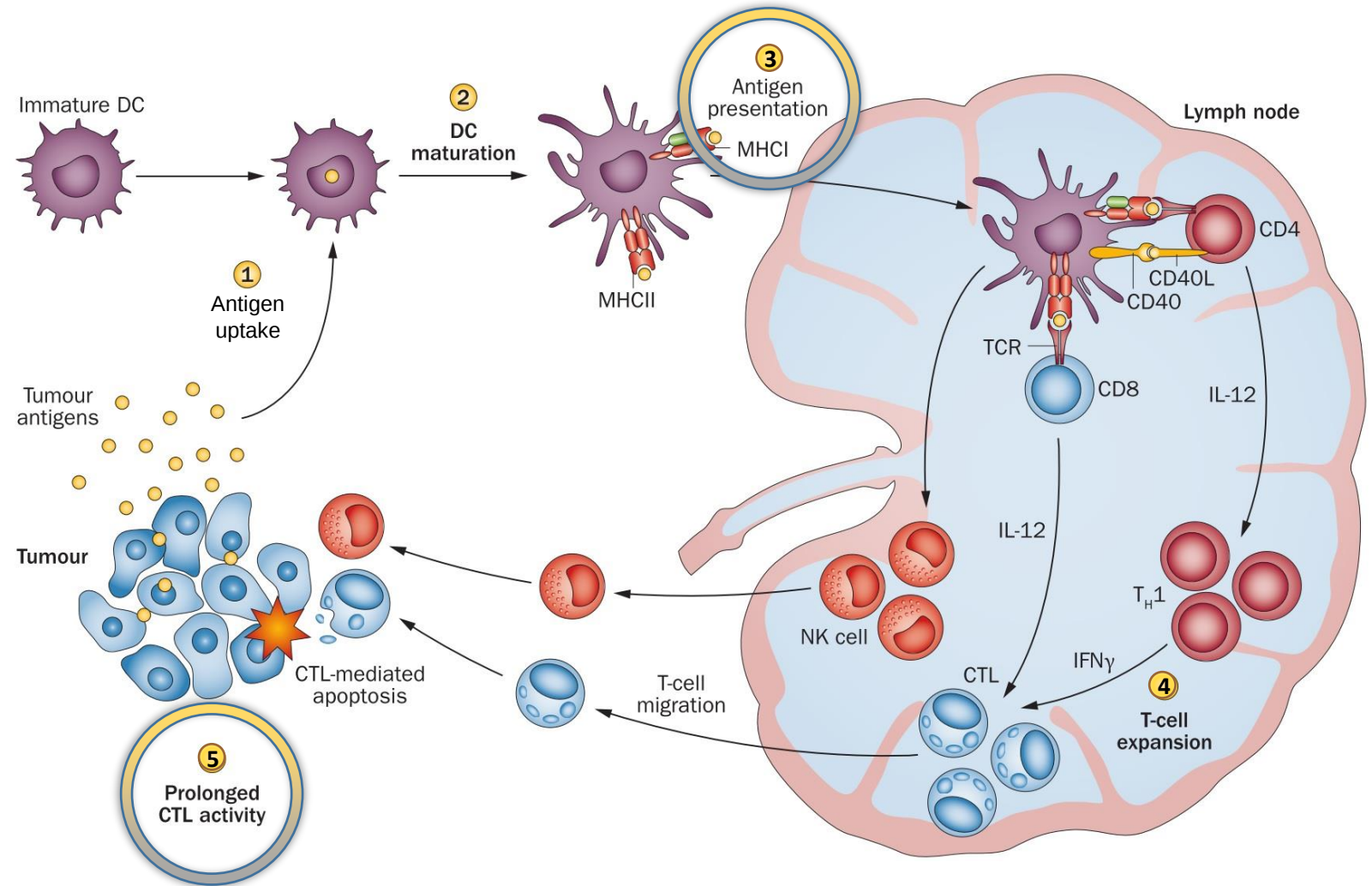
- Over 50% to års overlevelse hos en gruppe pasienter som tradisjonelt har hatt overlevelse på ca 6 måneder (SCHOLAR-1)
- 83% hadde objektiv respons mot 26% i tilsvarende pasientgrupper på standard behandling



Nå: Modulere en pågående immunrespons

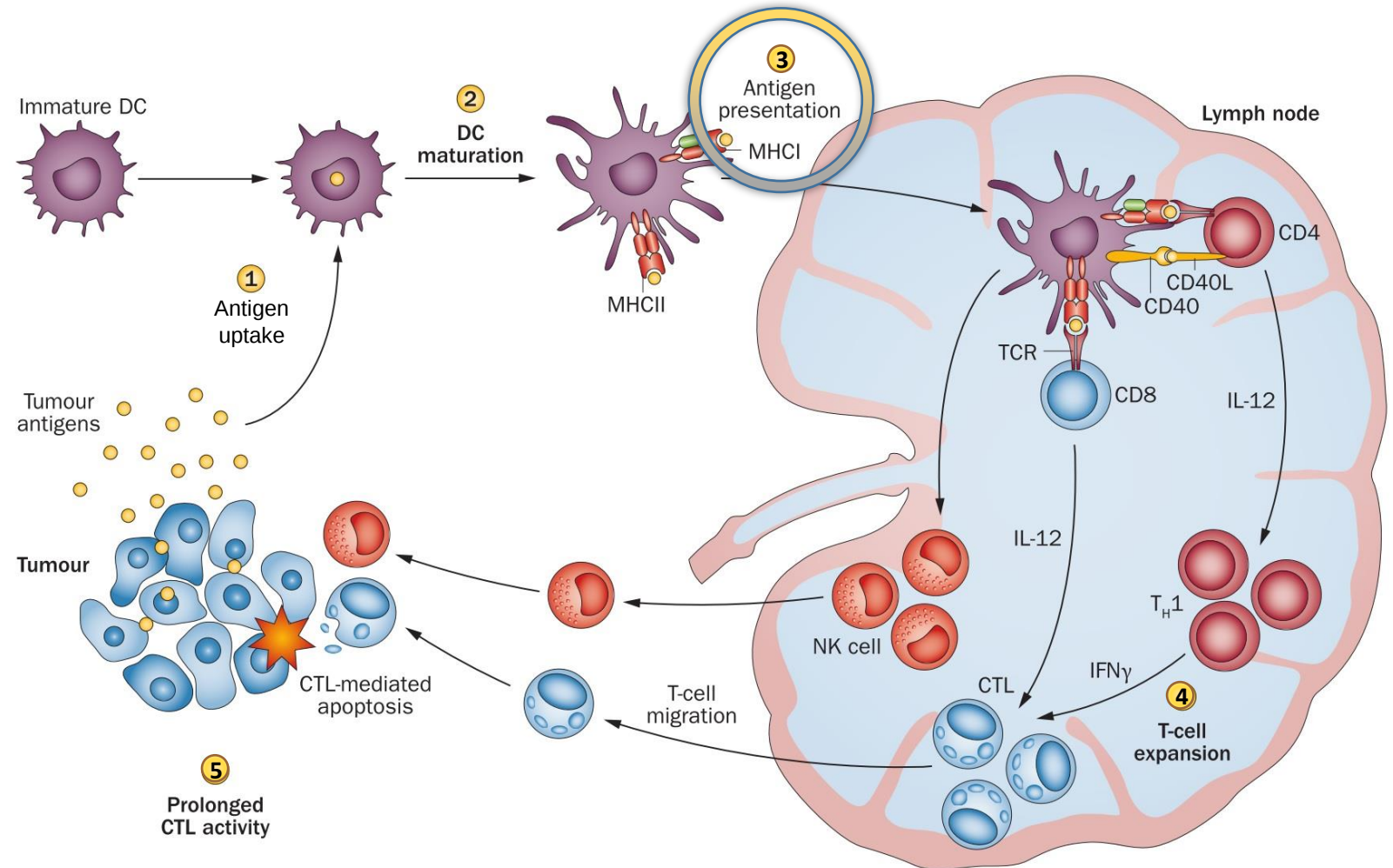
Modulere immunrespons: Sjekkpunkthemmere

- Antigen-presentasjon
CTLA-4-hemmere
- Forleng CTL-aktivitet
PD-1-hemmere
PD-L1-hemmere

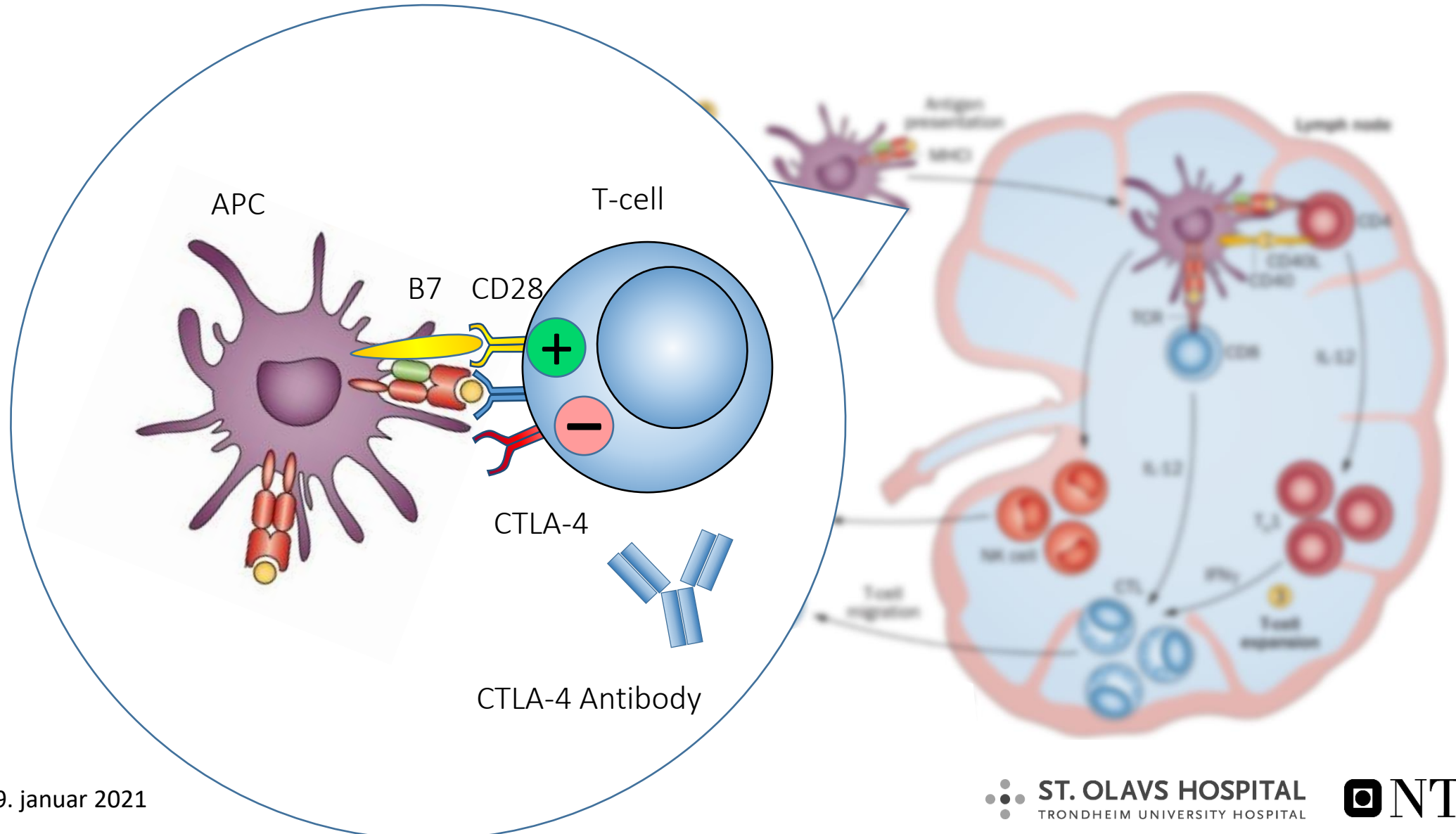


Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4

- CTLA-4
- Bedrer antigen-presentasjon



CTLA-4-hemmere



Ipilimumab: Antistoff mot CTLA-4

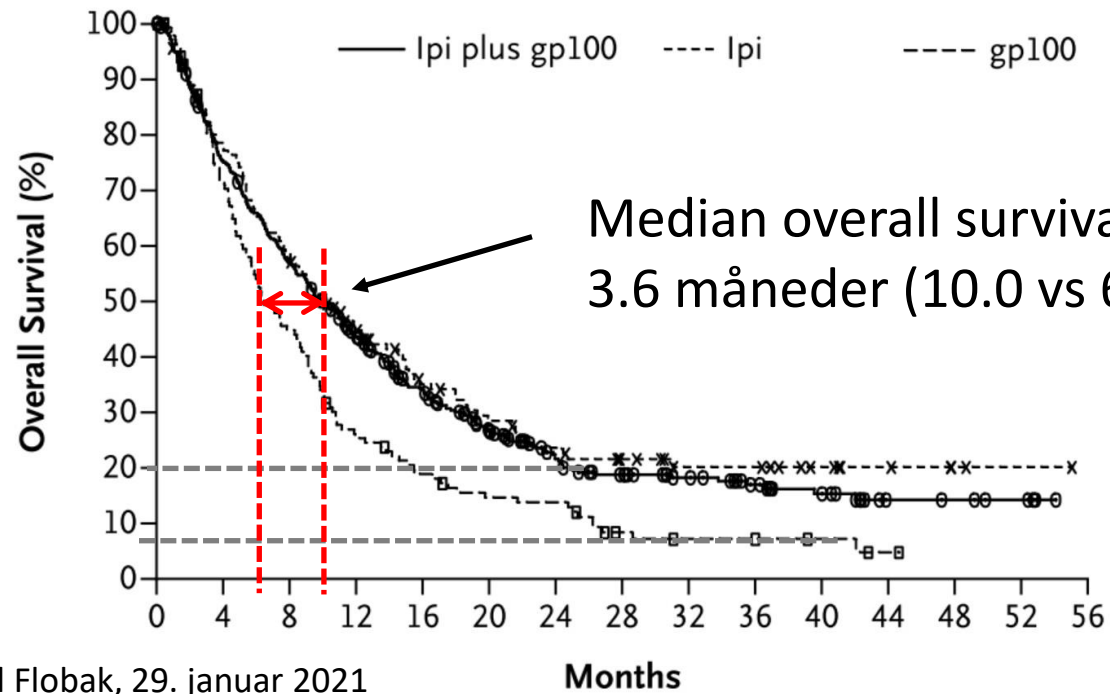
- FDA-godkjent mars 2011, Norge 2013
- Nobel-pris 2018
- Indikasjoner:
 - Melanoma (metastatisk/ikke-resektabel)
 - Melanoma (adjuvant)
 - Nyrecellekarsinom (kombinasjon med nivolumab, første linjes behandling)



James Allison

Ipilimumab (CTLA-4): Malignt melanom

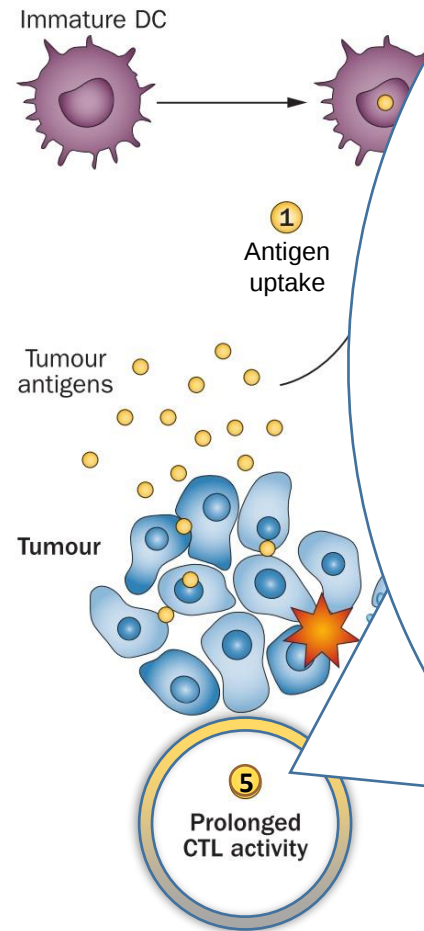
- Hver 3. uke, opp til fire behandlinger
- 676 pasienter (3:1:1=ipilimumab+gp100:ipilimumab:gp100)



Hodi et al., 2010

Programmed Cell Death 1

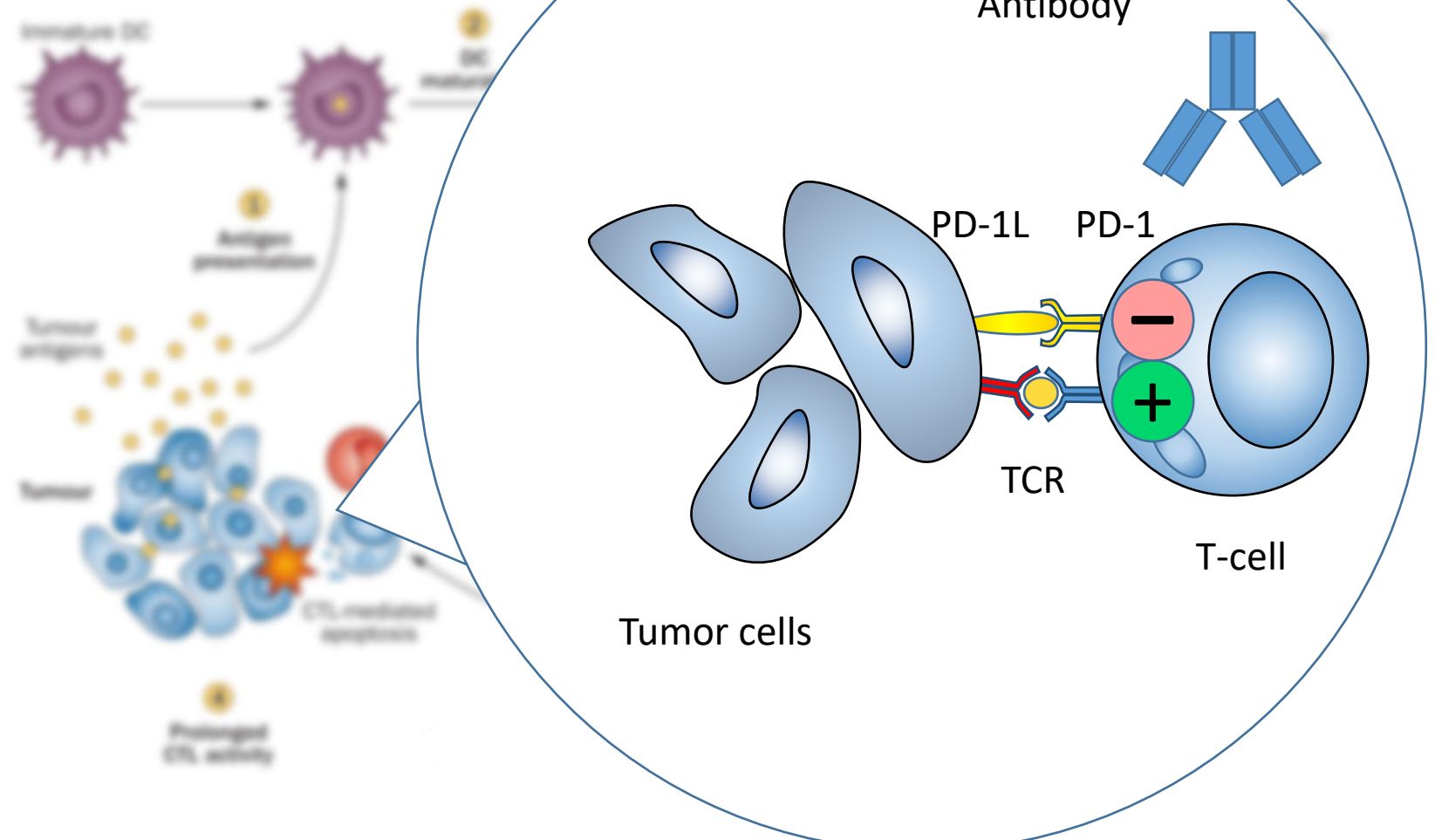
- PD-1-hemmere
- Forlenger aktivitet av aktiverte T-celler
- Flere på markedet:
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
 - Avelumab
 - Durvalumab
 - Cemiplimab



Tasuku Honjo –
Nobelprisen 2018

PD-1-blockers: Sustained T-cell activity

- PD-1-hemmere
- Forlenger aktivitet av aktiverte T-celler
- Flere på markedet:
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
 - Avelumab
 - Durvalumab
 - Cemiplimab

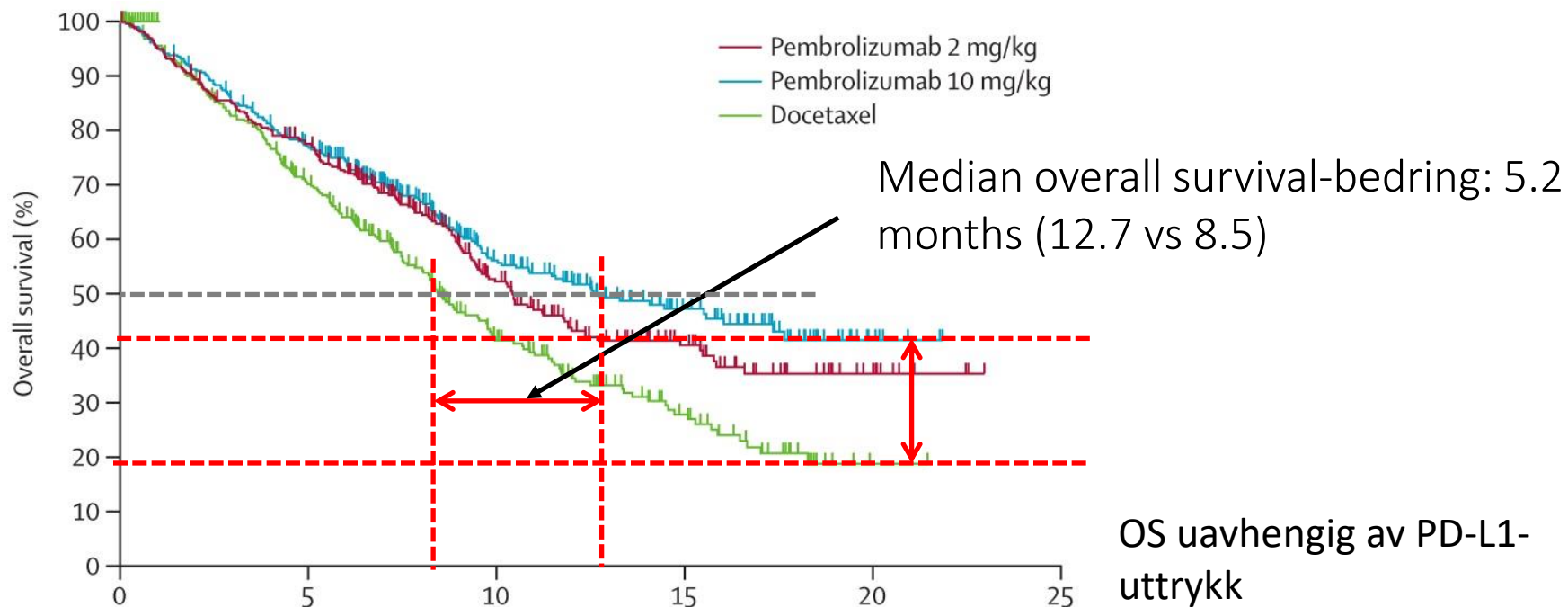


Pembrolizumab: Antistoff mot PD-1

- FDA-godkjent september 2014 (melanom), Norge 2015
- Indikasjoner i Norge:
 - Melanom (metastatisk eller ikke-resektabel, og adjuvant)
 - Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)
 - Klassisk Hodgkins lymfom (residiv)
 - Urotelialt karsinom
 - Hode-hals-kreft
 - Nyrecellekarsinom (i kombinasjon med aksitinib)
 - (tykktarmskreft ved mikrosatelittinstabilitet)
- Og i USA: noen flere

Pembrolizumab (PD-1): Lungekreft (NSCLC)

- 1034 pasienter tidligere behandling og med PD-L1-uttrykk >1%
- Kontrollgruppe: docetaxel 75 mg/m²



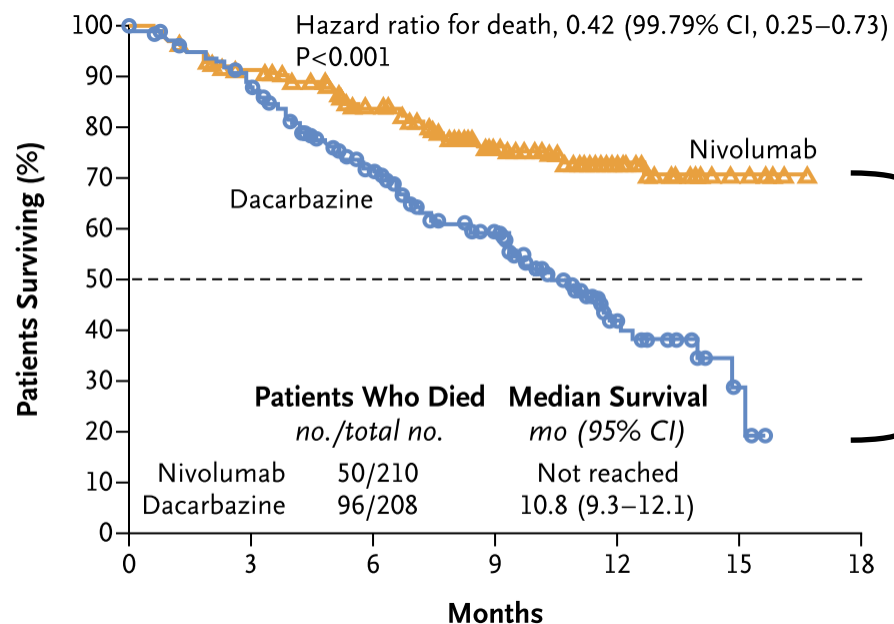
KEYNOTE-010 trial
Herbst et al., 2015

Nivolumab: Antistoff mot PD-1

- FDA-godkjent desember 2014 (malignt melanom), Norge 2015
- Indikasjoner:
 - Malignt melanom (metastatisk/ikke-resektabel) – alene eller med ipilimumab (førstelinje)
 - Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)
 - Hode-hals-kreft (plateepitel)
 - Klassisk Hodgkins lymfom (residiv)
 - Nyrecellekarsinom
 - Urotelialt karsinom
 - Øsofagus plateepitelkarsinom
 - (Tykktarmskreft ved mikrosatelittinstabilitet)
- Og i USA: noen flere

Nivolumab (PD-1): Malignant melanoma

- 418 pasienter, tidligere ubehandlet (BRAF-mutasjon negative)
- Kontrollgruppe: dacarbazine

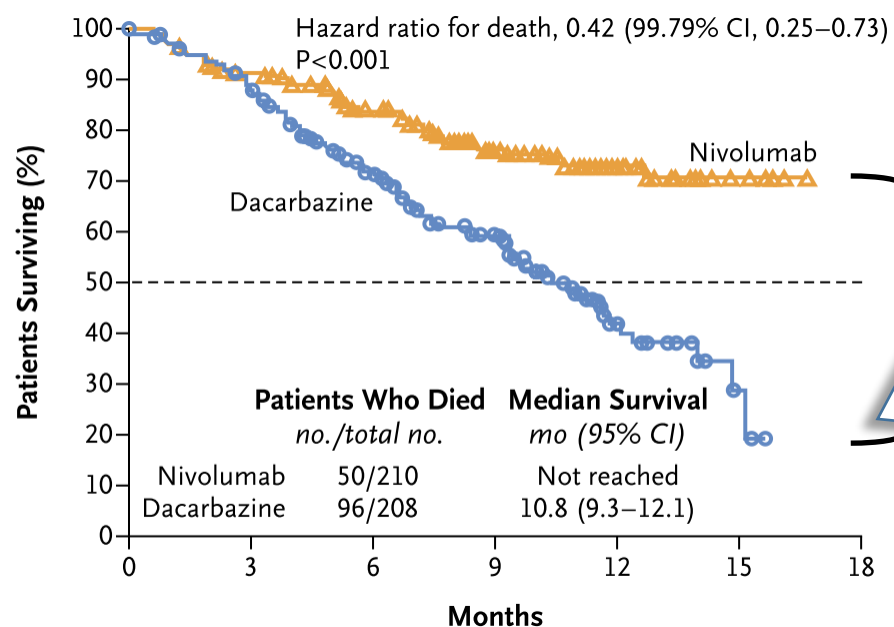


← *‘Et paradigme-skifte’*

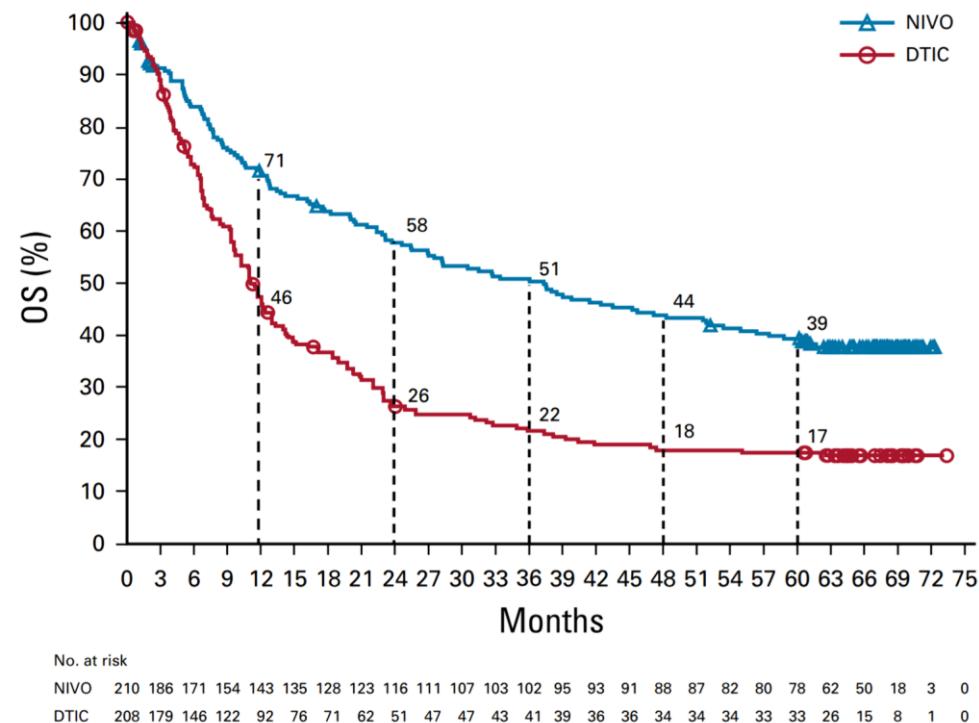
CheckMate 066-trial
Robert et al., 2015

Nivolumab (PD-1): Malign

- 418 pasienter, tidligere ubehandlet (BRAF-mut)
- Kontrollgruppe: dacarbazine

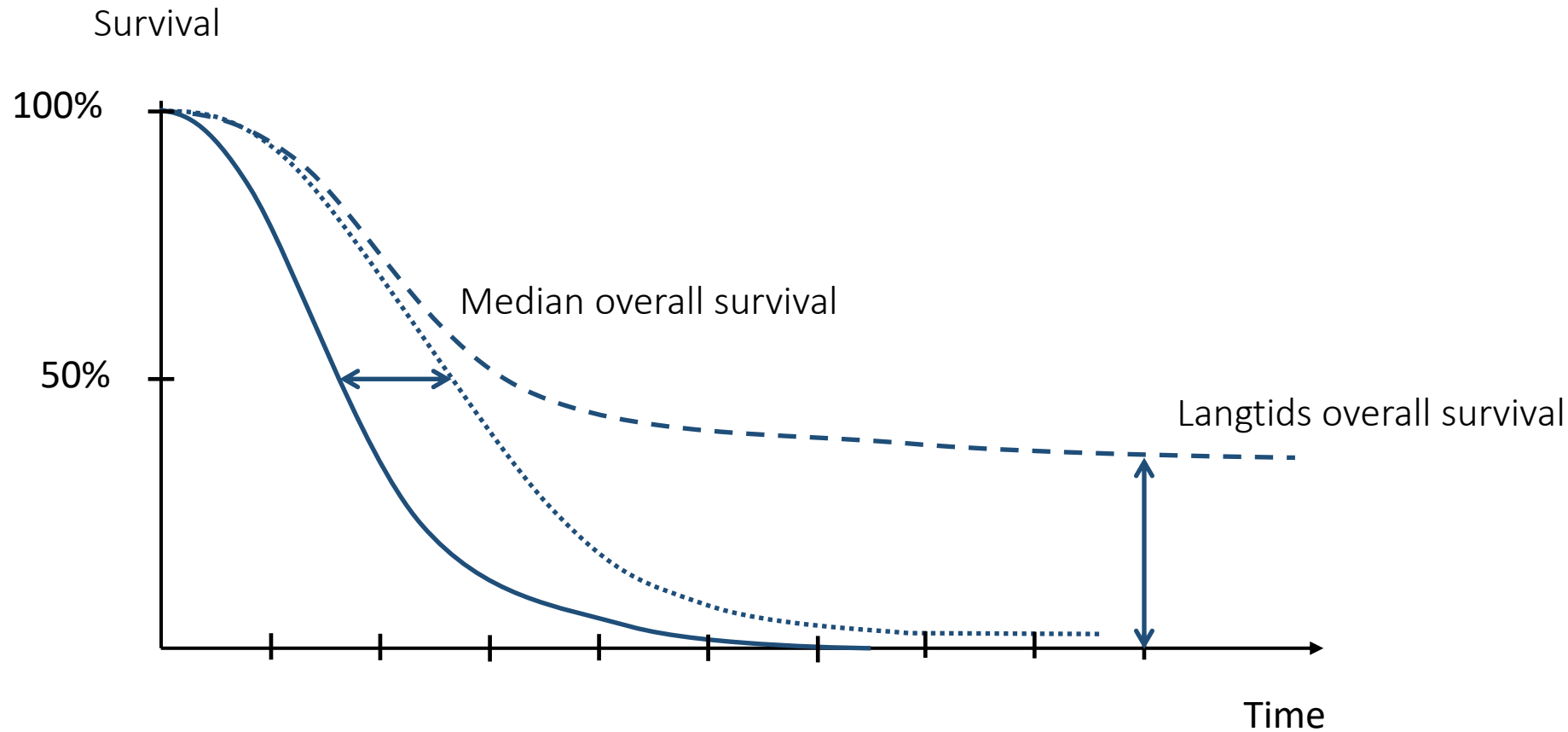


A



Mate 066-trial
Robert et al., 2015

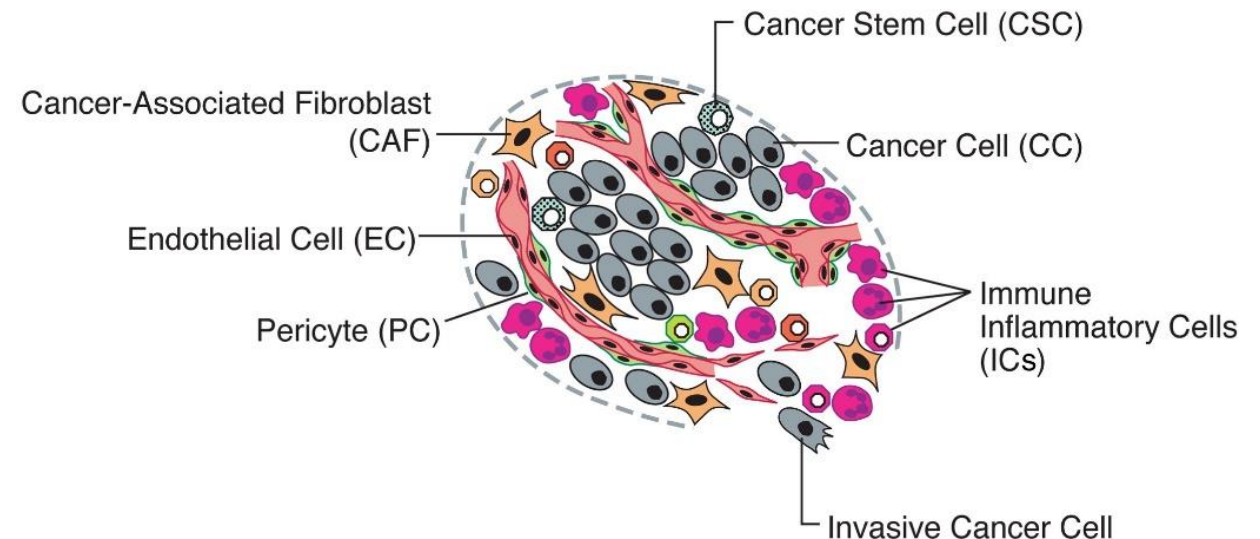
Et paradigmeskifte – klinisk perspektiv



Et paradigmeskifte – vitenskapelig perspektiv

- Anvendt forskning - behandling:
 - Direkte rettet mot kreft: Kirurgi, kjemoterapi, strålebehandling
 - *Indirekte* rettet mot kreft: Immunotherapy

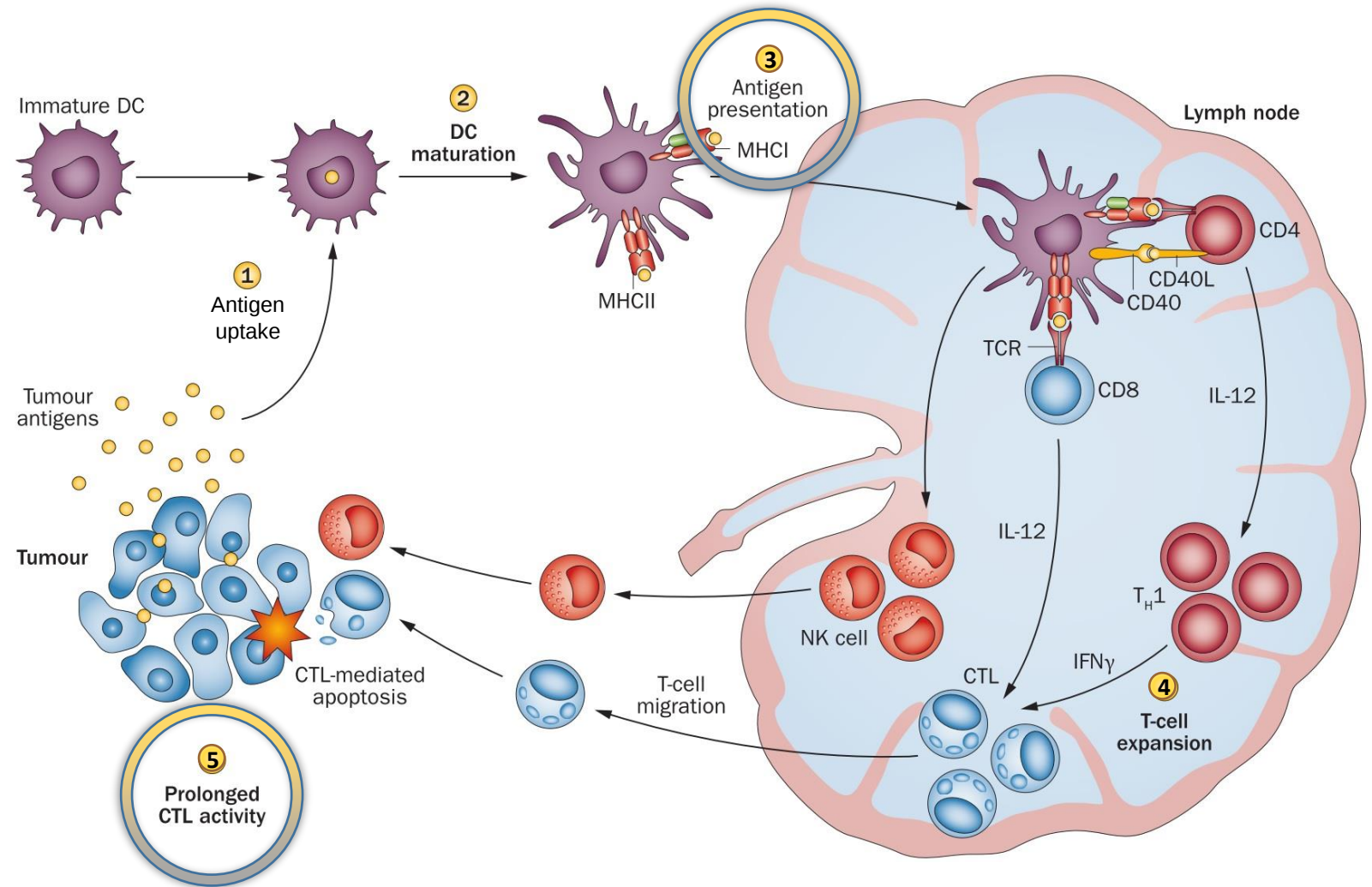
- Basalforskning:
 - Basert på kunnskap om samspillseffekter mellom kreftceller, mikromiljøet og immunsystemet



Kombinasjonsbehandling

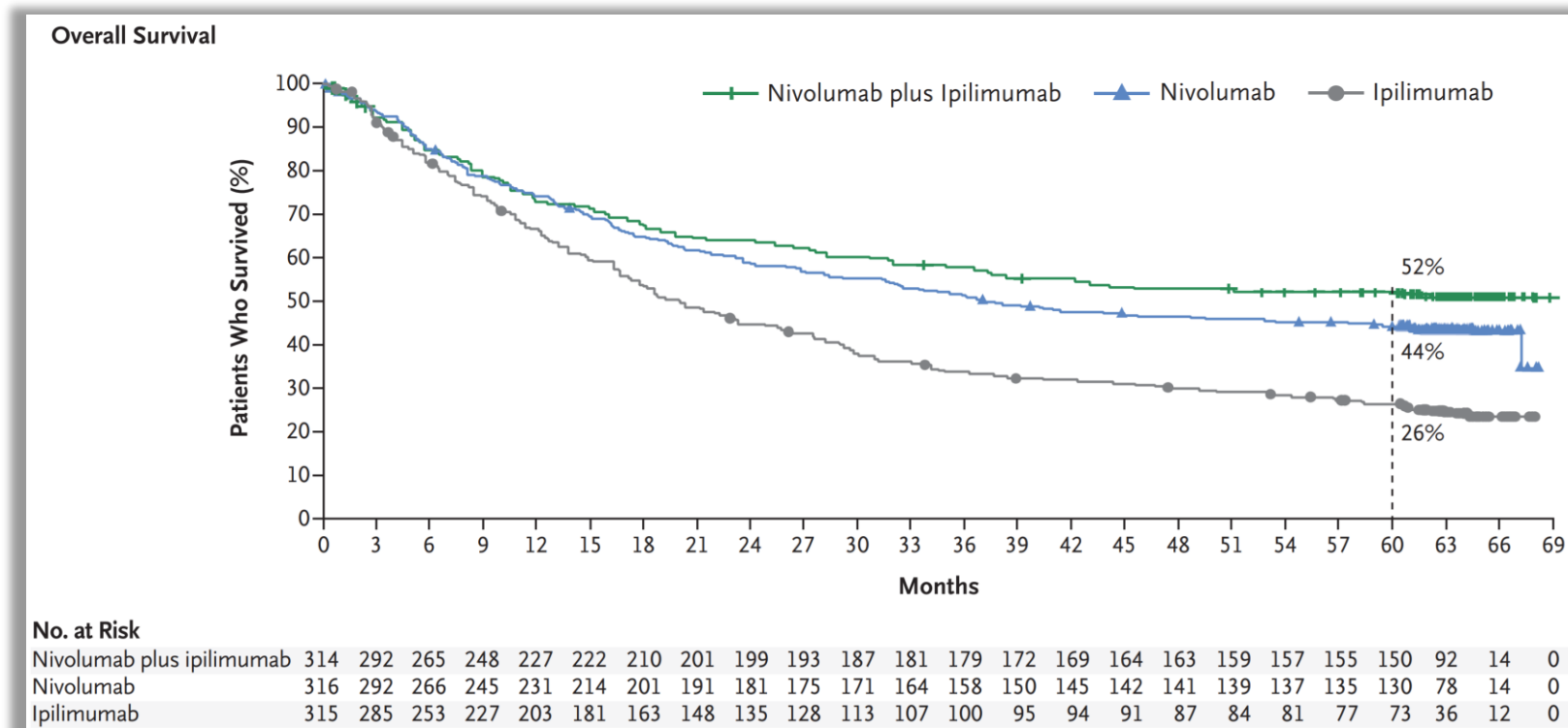
Kombinasjoner med andre immunterapier

- Antigen-presentasjon
CTLA-4-hemmere
- Forlenget CTL-aktivitet
PD-1-hemmere



CTLA-4 og PD-1: Malignt melanom

- 1296 pasienter, tidligere ubehandlet. 5 års overlevelsesdata
- Behandling: Nivolumab (PD1) + Ipilimumab (CTLA4) vs monoterapi



CheckMate 067-trial

Larkin et al., 2015

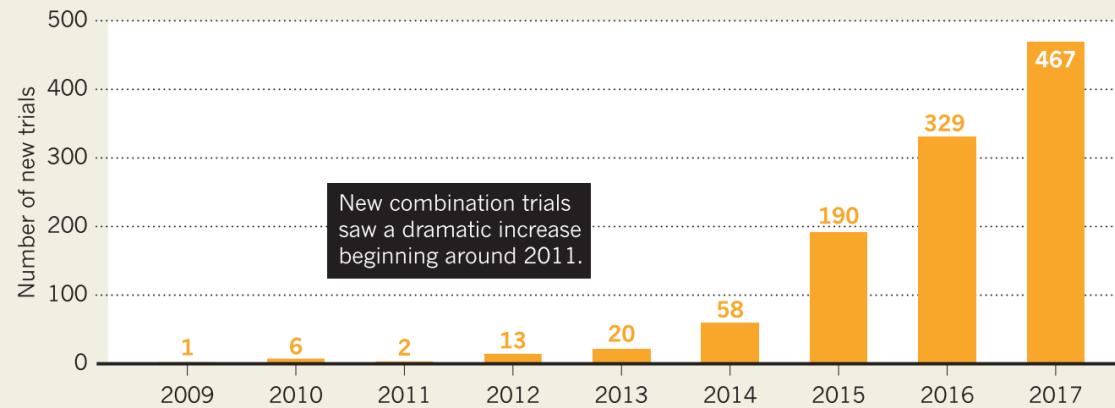
Wolchok et al., 2017

Larkin et al., 2019

Combinations with other therapies

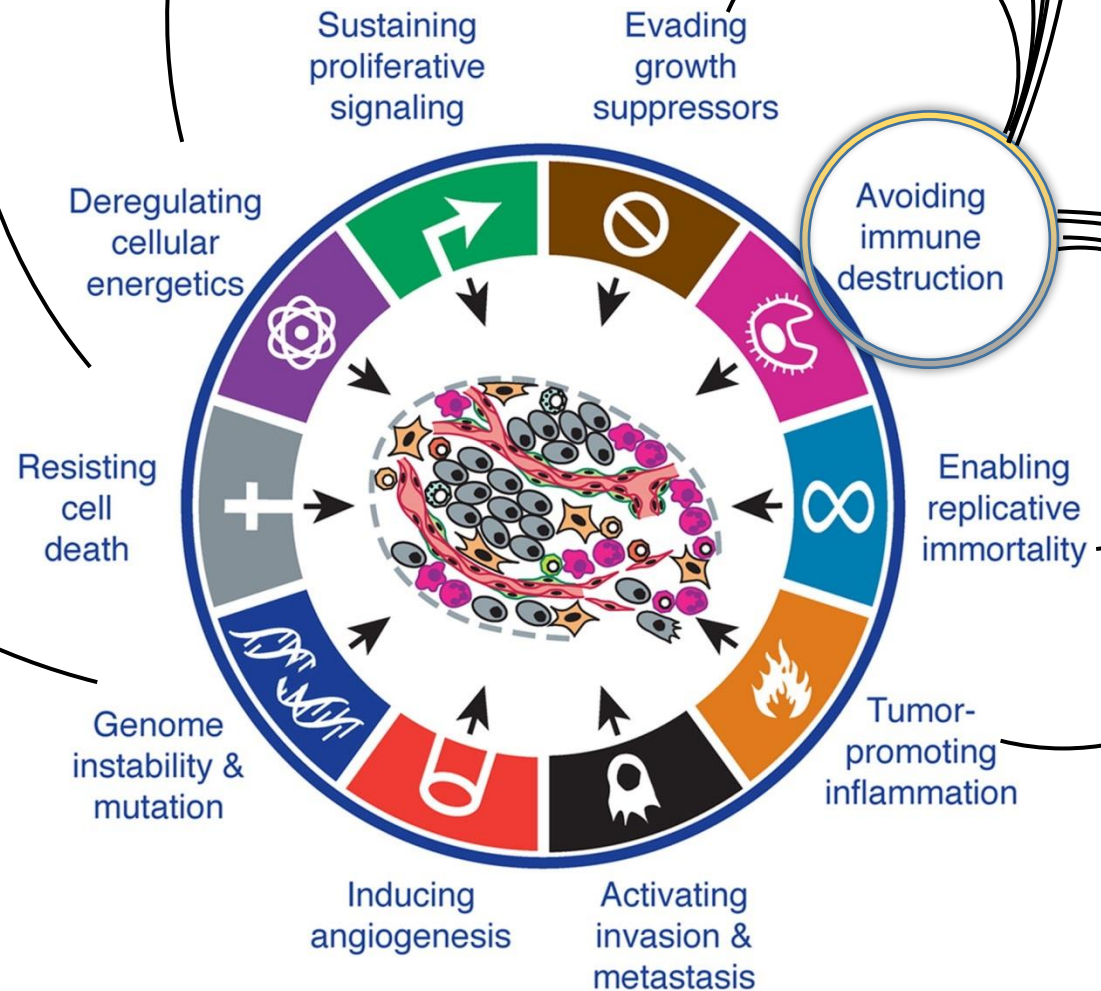
IN COMBINATION: MORE TRIALS, BETTER TARGETED

The number of new clinical trials that combine checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1 with other treatments is soaring worldwide. At the same time, the average planned enrolment for each trial is dropping, partly reflecting more targeted study populations.



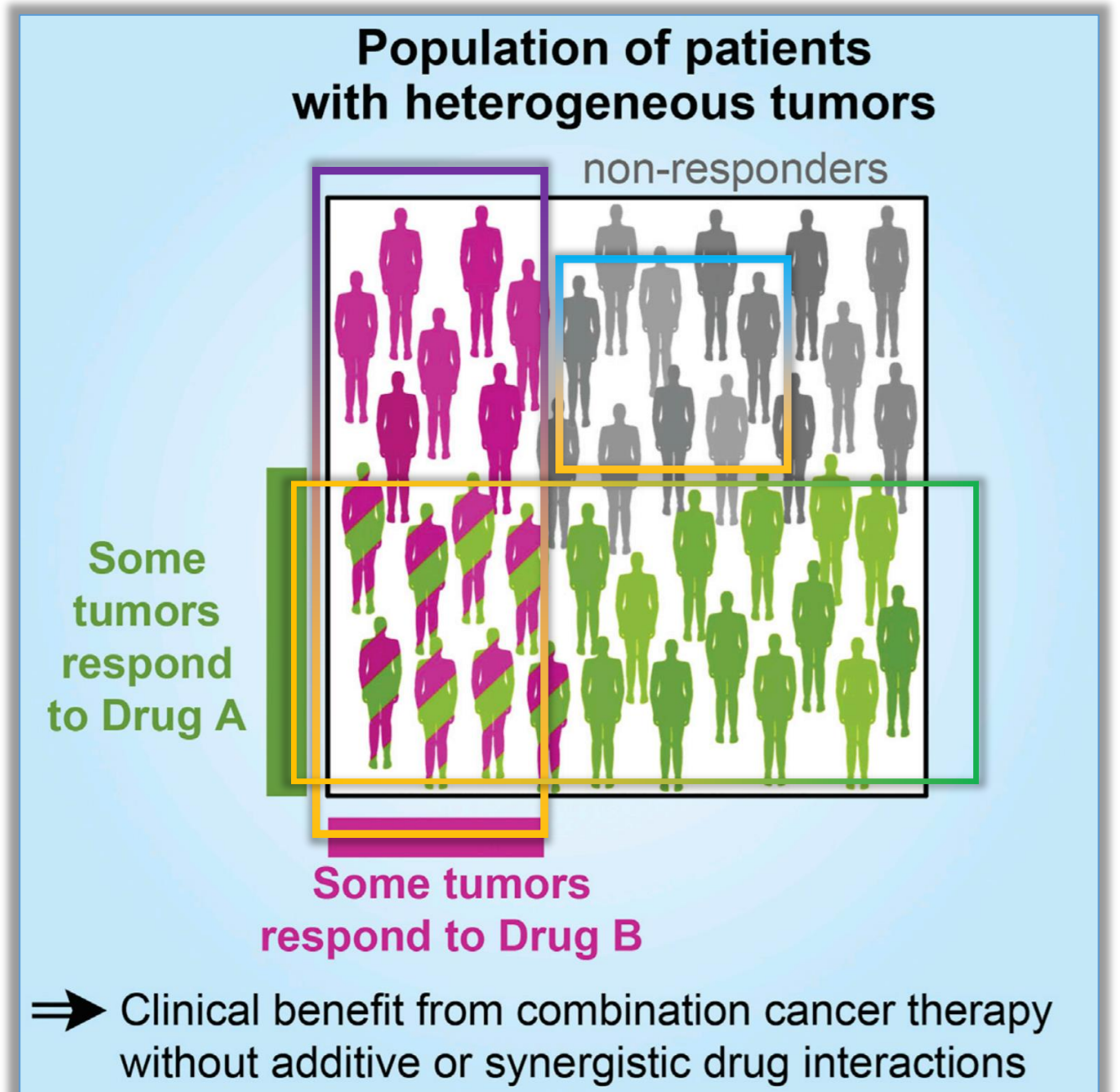
New combination trials saw a dramatic increase beginning around 2011.

Schmidt, 2018



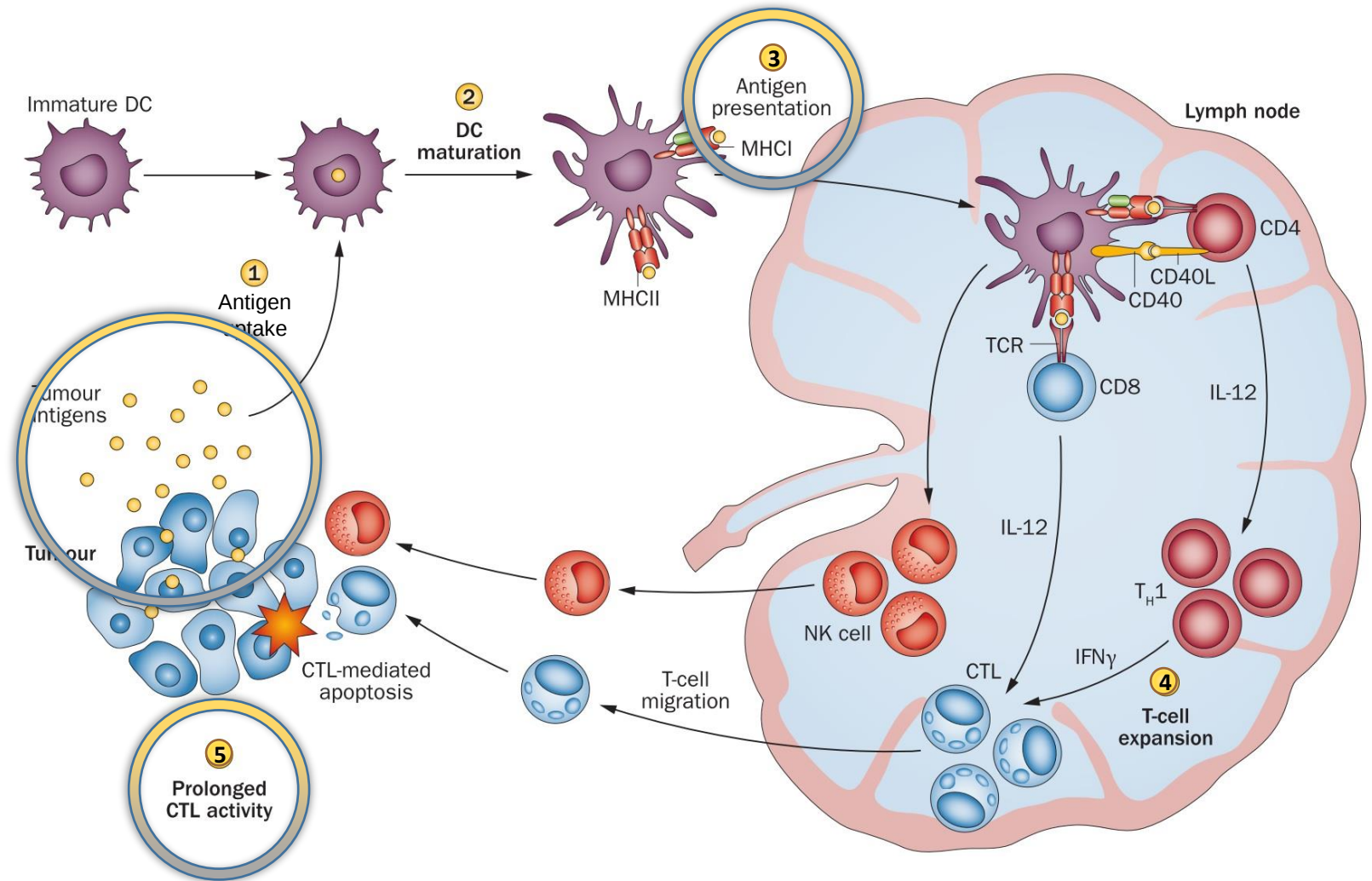
Rasjonale

- Medikamentkombinasjoner kan sikre flere med respons på to konseptuelle måter:
 - Ta høyde for heterogenitet i en populasjon
 - Gi respons hos gruppe pasienter som ellers ikke ville hatt respons for noen av enkeltmedisinene (synergi)
- For kombinasjoner med immunterapi er det et håp om å oppnå synergistiske effekter



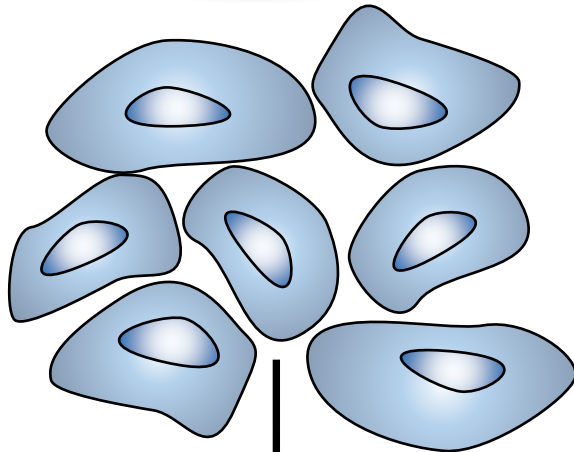
Kombinere sjekkpunkthemmere og cellegift?

- Kjemoterapi kan øke antigen-repertoiret

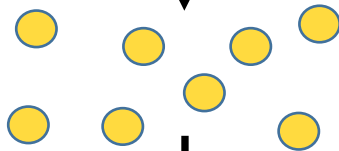


Antigen-heterogenitet

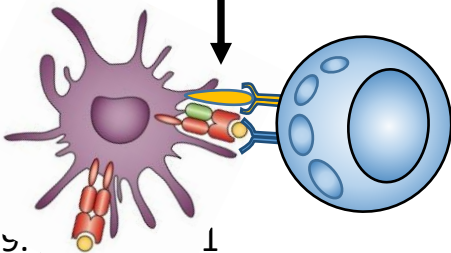
Behandlings-naïve



Kreftceller

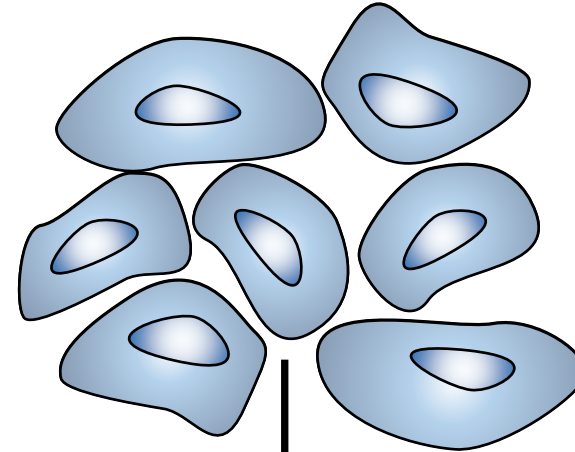


Antigener

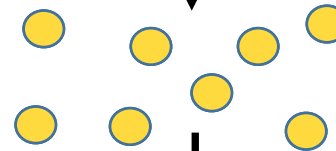


Antigen-
gjenkjenning

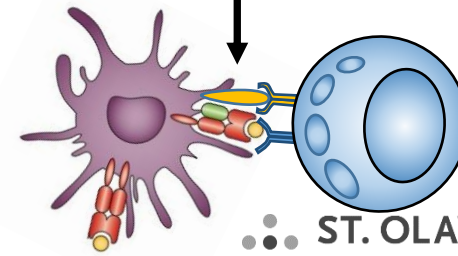
Kjemoterapi



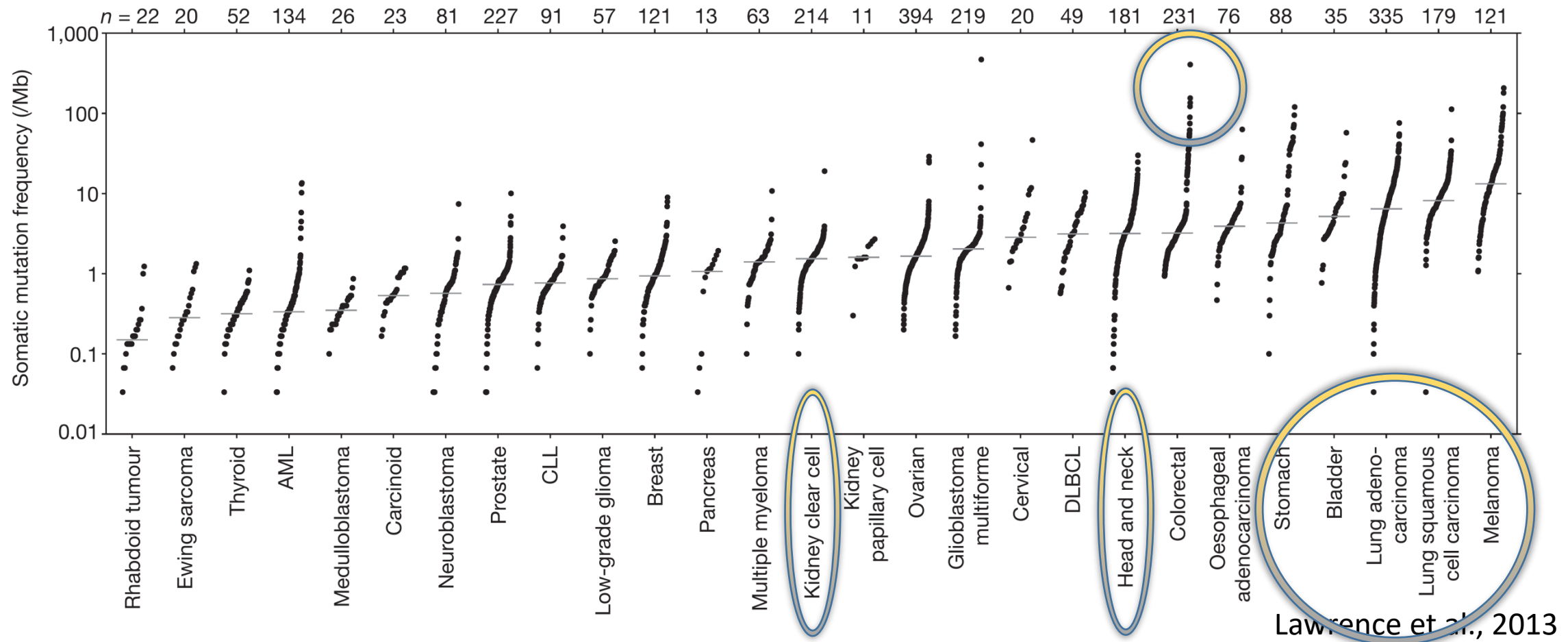
Genomisk
heterogenitet



Antigen-
heterogenitet



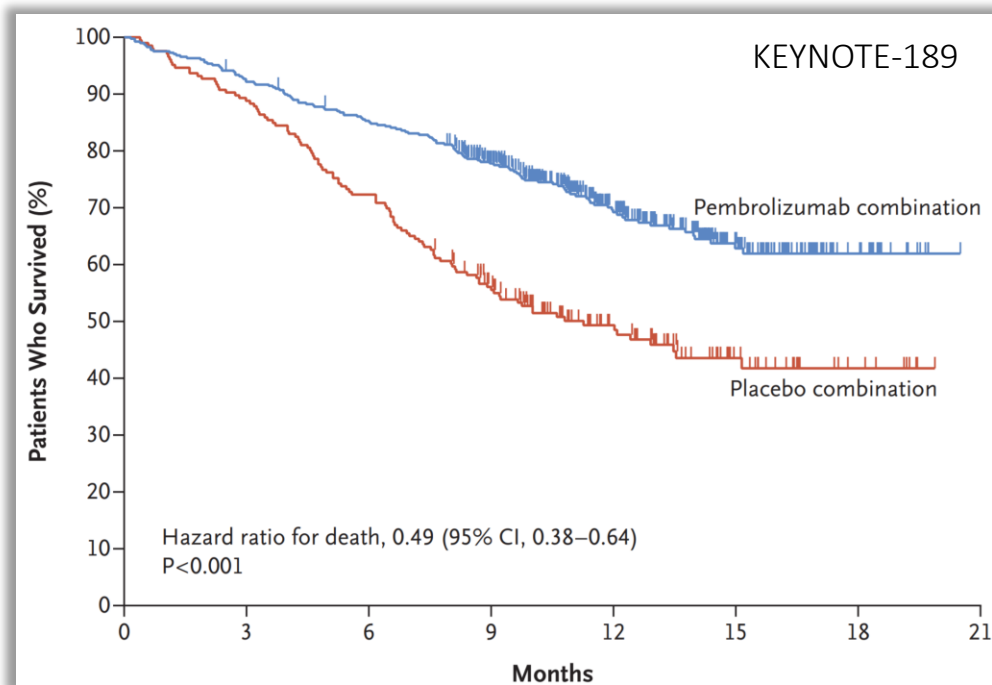
Mutasjonsrater for ulike kreftformer



ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis,



Gandhi et al., 2018

- Pembrolizumab + pemetrexed + platinum-kjemo
vs
- Placebo + pemetrexed + platinum-kjemo
- Min konklusjon: Det er bedre å få kjemo med immunterapi enn bare kjemo, men om kjemo øker effekten av immunterapi besvares ikke

Kombinere immunterapi og strålebehandling?

- Samme rasjonale som kjemoterapi:
 - Indusere kreft-spesifikke antigener (neoantigener) i håp om å bedre immunforsvarets mulighet til å gjenkjenne neoantigener

Framtiden

Framtidsscenarioer

- Flere behandlingsmuligheter, flere mekanismer, flere målceller
- Flere kreftformer
- Kombinasjonsbehandling
 - Immunterapi
 - Kirurgi, strålebehandling, målrettet behandling
- Identifisere biomarkører for å predikere respons
- Persontilpasset immunterapi med pasient-deriverede antigener