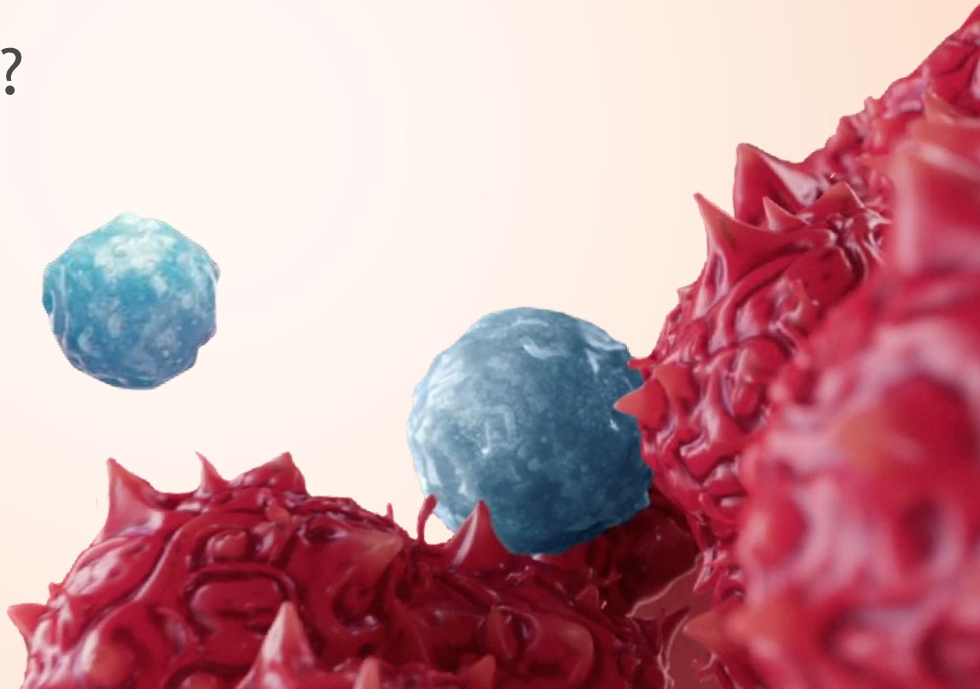
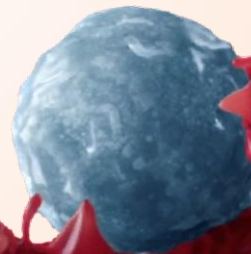


Immunterapi

- Hvad er det?
- Og hvad kan det?

Niels Fristrup MD PhD
Kræftafdelingen AUH



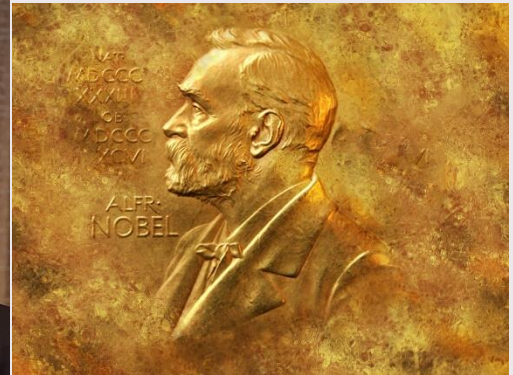
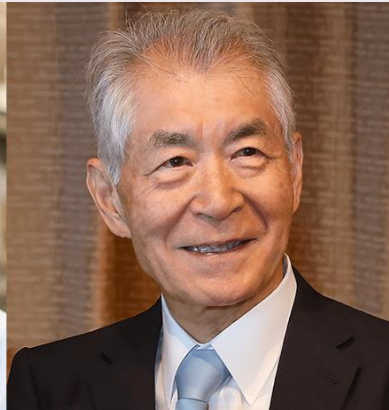
Nobelprisen i medicin i 2018!

Researchers **James Allison** and **Tasuku Honjo** have won the 2018 Nobel Prize in Medicine or Physiology for their pioneering work on cancer immunotherapy.

CTLA-4



PD-1

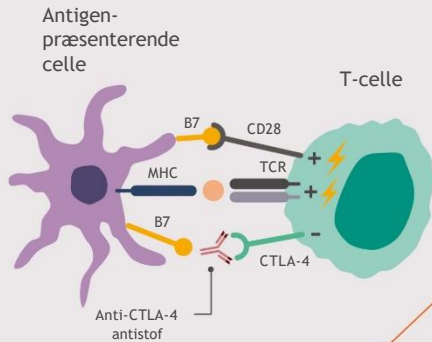


Immunterapi

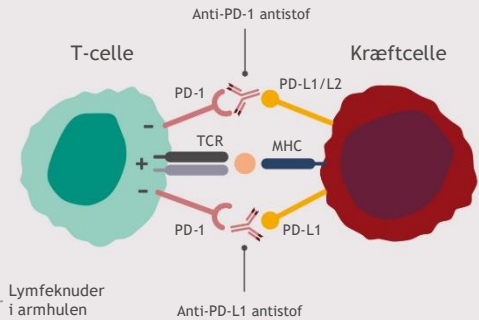
-Hvad er det?

Ændring af immunforsvarets tolerance

Aktivering i lymfeknude:
Aktiveringsfasen

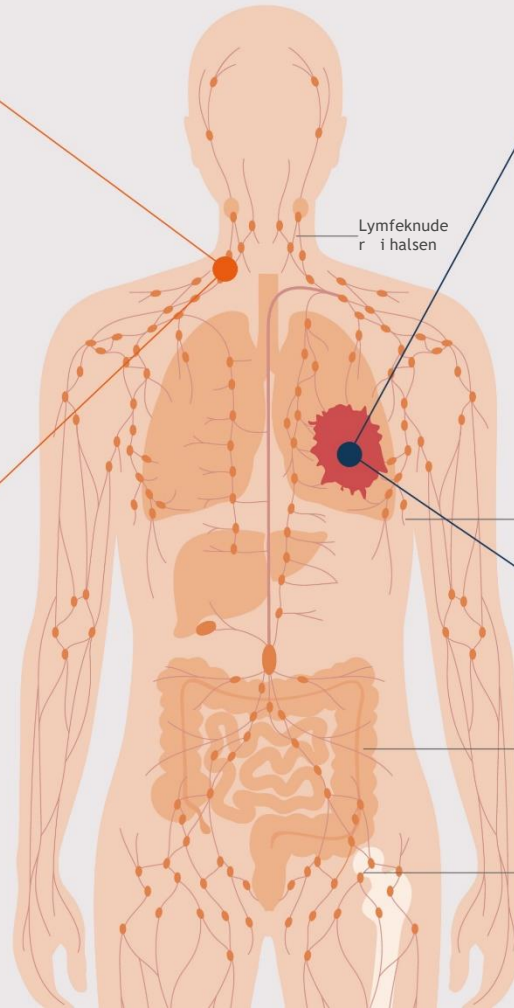


Effekt i tumormikromiljø:
Effektorfasen



YERVOY²
(ipilimumab)

OPDIVO¹
(nivolumab)



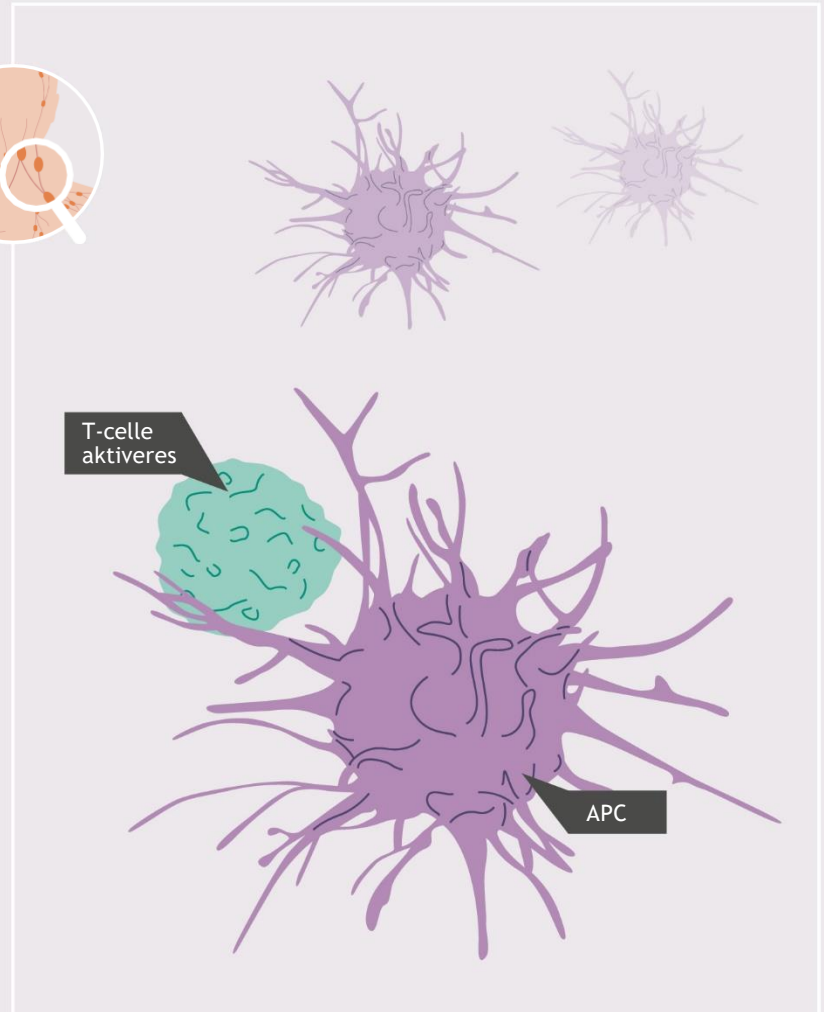
Aktiveringsfasen - lymfeknude:

-CTLA4 checkpoint inhibitor
(Ipilimumab)

Ved et normalt immunrespons bliver
T-cellerne aktiveret i
lymfeknuderne.

Dette sker i et samspil med de
antigenpræsenterende celler (APC).

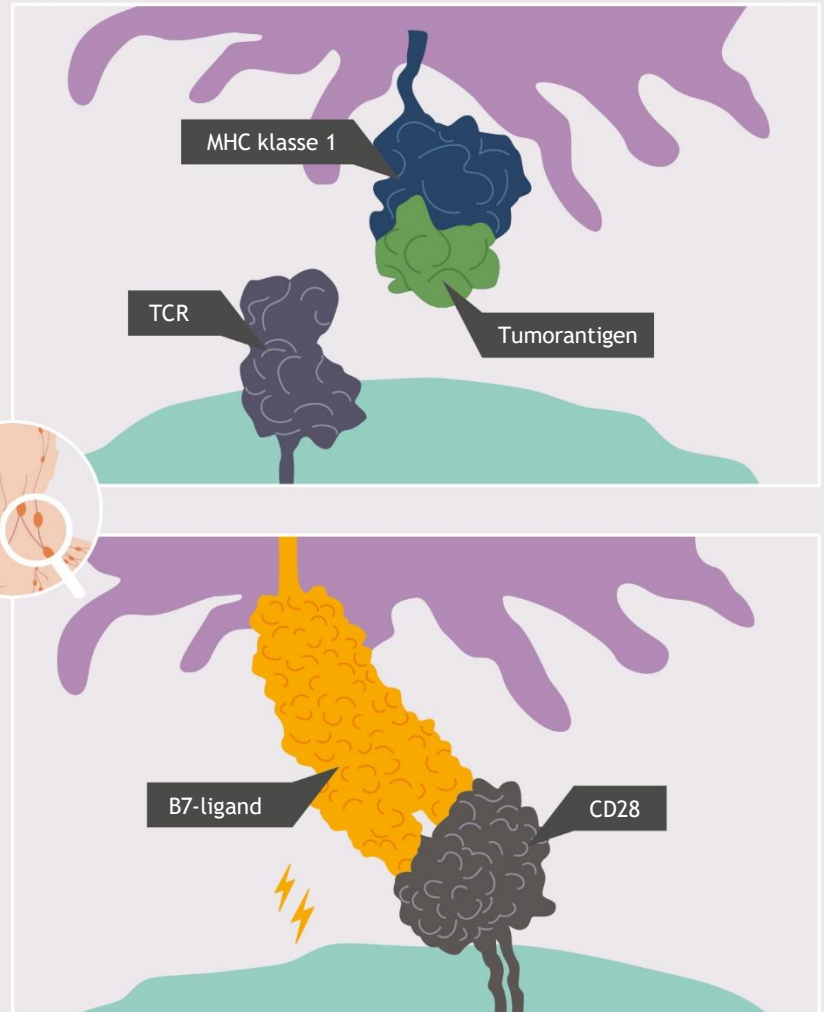
De antigenpræsenterende celler
præsenterer tumorantigenerne
til T-cellerne.



Aktiveringsfasen - lymfeknude:

APC'erne præsenterer tumorantigenerne til T-cellerne ved hjælp af MHC*-komplekset. Tumorantigenerne genkendes af T-celle-receptoren (TCR).

T-cellen aktiveres gennem et co-stimulatorisk signal mellem CD28 på T-cellen og B7 på den antigenpræsenterende celle.



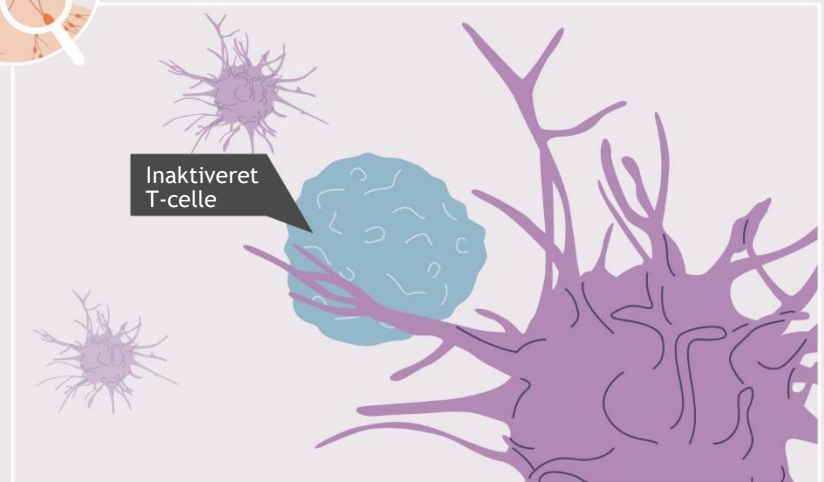
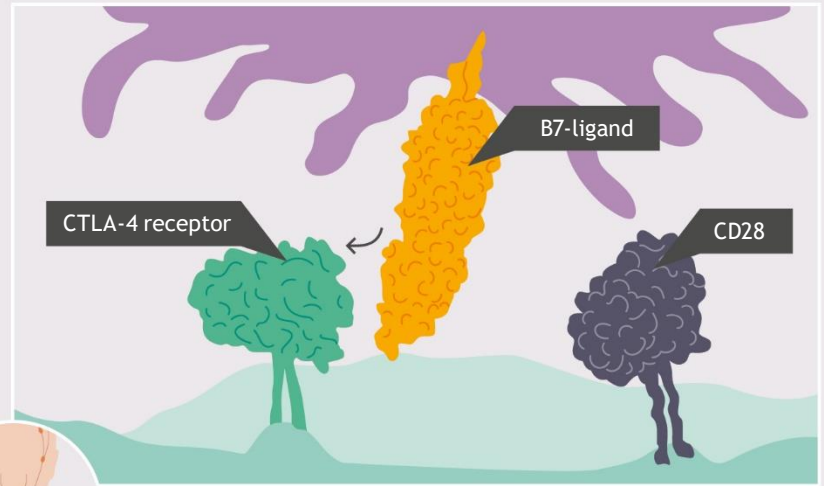
*MHC: Major histokompatibilitetskompleks

Aktiveringsfasen - lymfeknude:

For at forhindre en overdreven immunreaktion udtrykker T-cellerne samtidig CTLA-4-receptorer på overfladen.

B7 liganden på den antigen-præsenterende celle binder fortrinsvis til CTLA-4.

Dette inaktiverer T-cellen igen.



Aktiveringsfasen - lymfeknude:

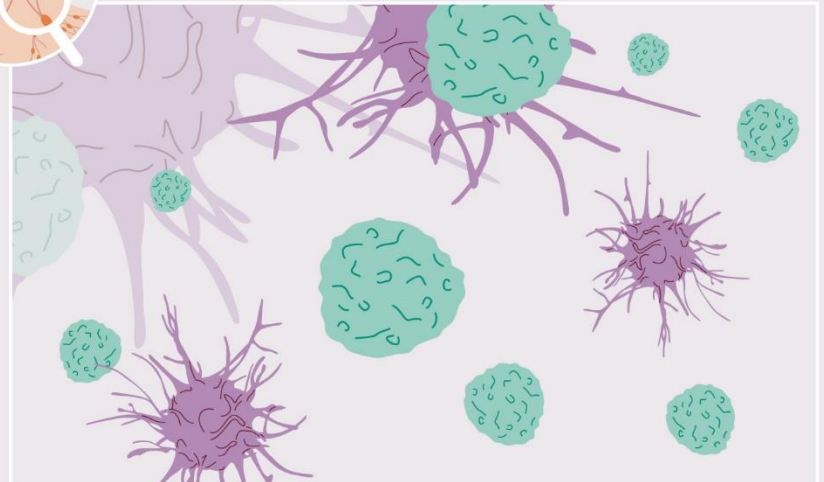
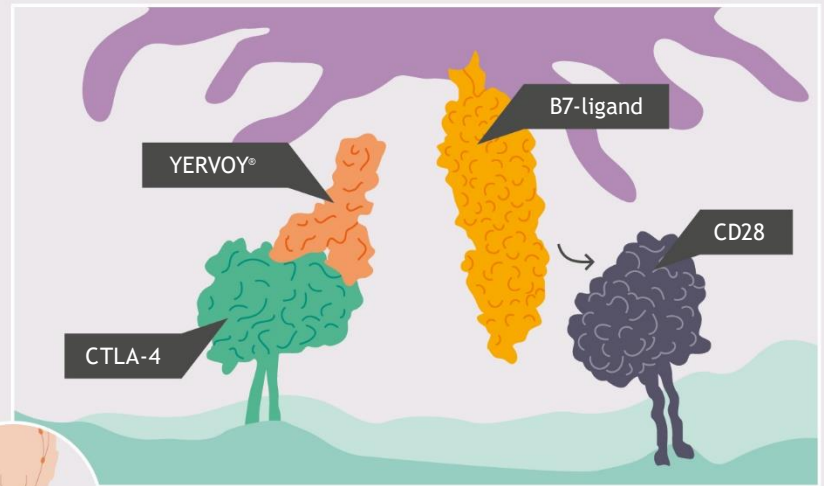
Et humant monoklonalt anti CTLA-4 antistof, hæmmer denne naturlige bremse i vores immunsystem.

Antistoffet binder sig til CTLA-4 og forhindrer således en interaktion med liganden B7.

Når man sætter CTLA-4 receptoren ud af spil, har det flere afledte effekter. Her skal nævnes tre:

1. Antallet af aktiverede T-celler øges
2. Flere forskellige T-celler aktiveres
3. Antallet af hukommelses-T-celler øges.

Immunsystemet aktiveres.



Effektorfasen - tumormikromiljø:

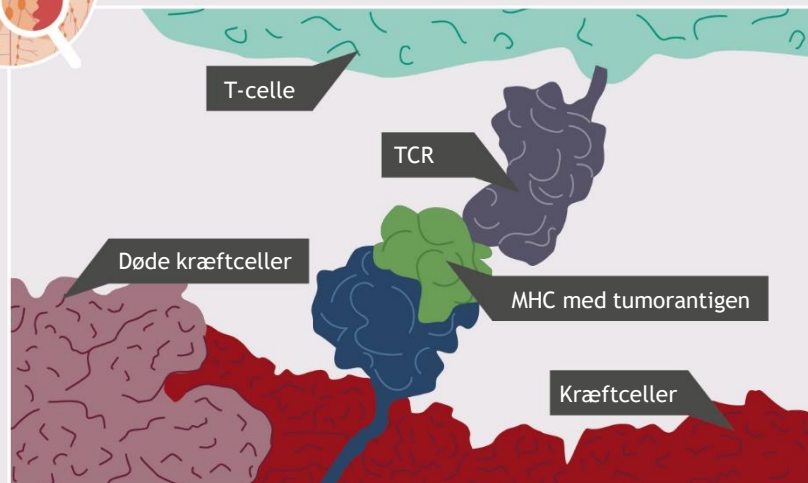
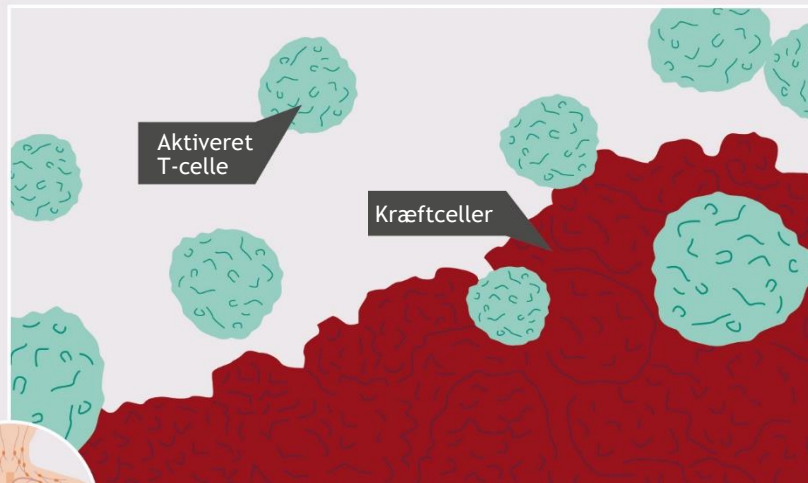
-PD-1 eller PD-L1 checkpoint inhibitor (Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, Atezoluzumab m.fl.)

De aktiverede T-celler vandrer ud til tumormikromiljøet.

Deres mål: At ødelægge kræftcellerne.

Kræftceller præsenterer neoantigener på deres overflade, som T-celle-receptorerne genkender.

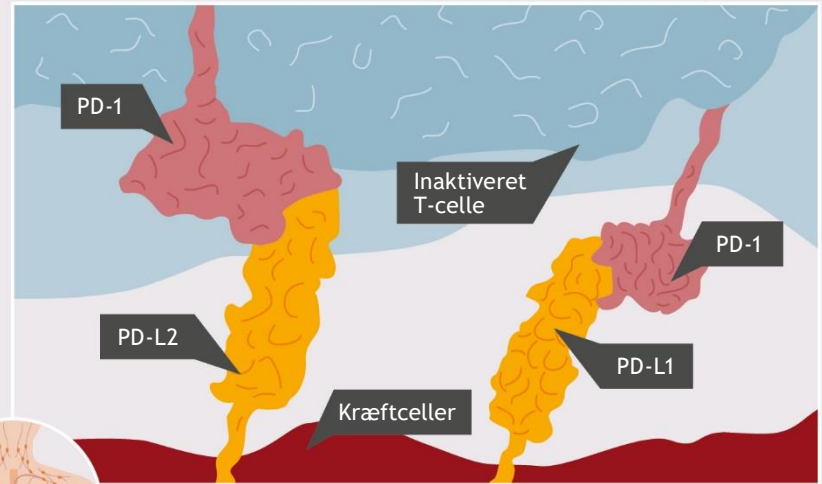
Resultatet er, at kræftcellerne dræbes.



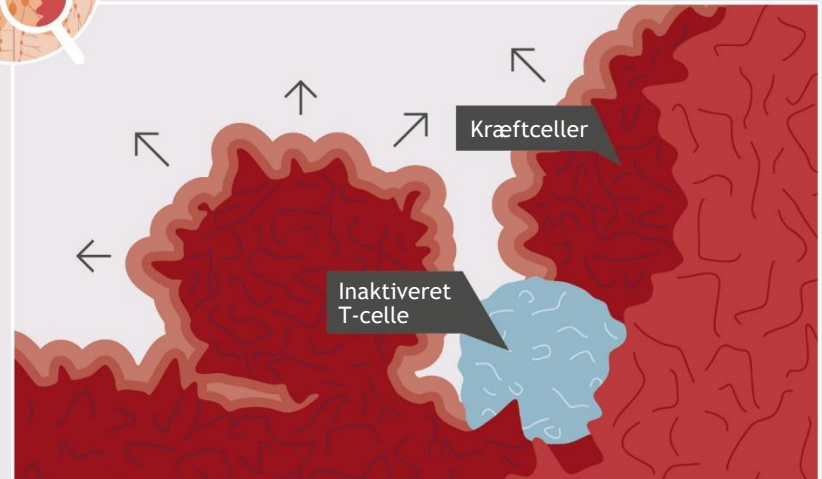
Effektorfasen - tumormikromiljø:

Men kræftceller kan undslippe dette naturlige immunrespons.

Kræftcellerne kan udtrykke liganderne PD-L1 og PD-L2. Gennem bindingen mellem T-cells PD-1 receptor og PD-L1 eller PD-L2 liganderne på tumorcellen inaktiveres T-cellen.



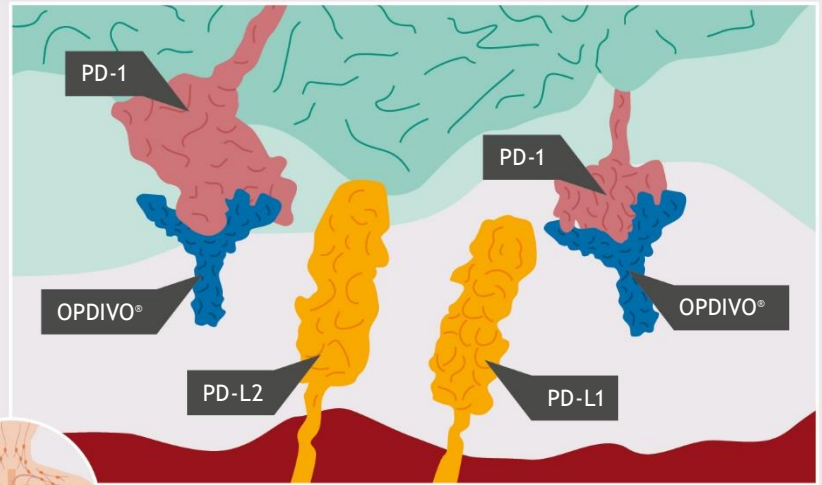
Tumorcellerne undviger T-cellerne og kan nu fortsat vokse.



Effektorfasen - tumormikromiljø:

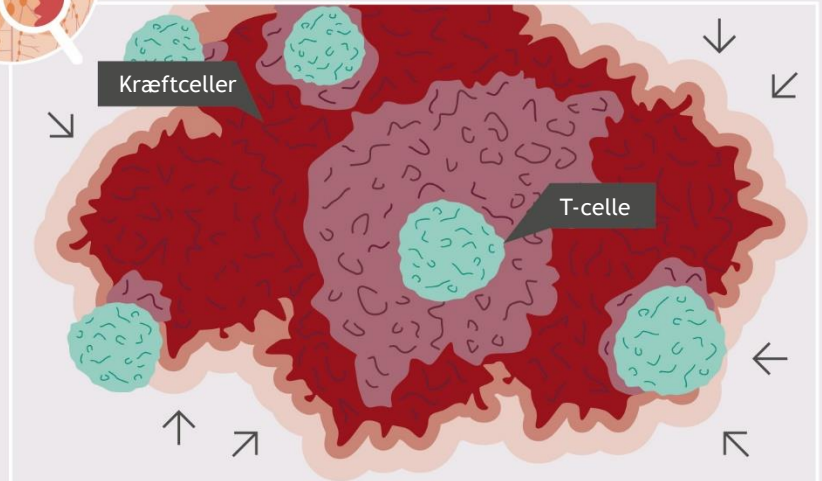
Det er her PD-1-antistof, og PD-L1-antistof kommer i spil.

Antistoffet binder sig til PD-1-receptorerne på T-cellerne og blokerer interaktionen med PD-L1 og PD-L2.



T-cellerne forbliver aktive og kan fortsætte med at bekæmpe kræftcellerne.

Dermed forstærkes T-celle-forsvaret mod tumor.



Immunterapi

-Hvad kan det?

Malignt melanom, NSCLC,
Urothelialt carcinom og
nyrekræft

OPDIVO® og OPDIVO® i kombination med YERVOY®¹



Modermærkekæft

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med melanom, med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resection, se pkt. 5.1 i produktresumé OPDIVO®. OPDIVO® som monoterapi eller i kombination med ipilimumab er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

I forhold til nivolumab-monoterapi er forbedring af progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) med kombinationen nivolumab og ipilimumab udelukkende dokumenteret hos patienter med lav PD-L1-tumorekspression, se pkt. 4.4 og 5.1 i produktresumé OPDIVO®.



Nyrekræft – renalcellekarcinom

OPDIVO® er som monoterapi indiceret til behandling af fremskredent renalcellekarcinom hos voksne efter tidligere behandling.

OPDIVO® i kombination med ipilimumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskredent renalcellekarcinom i mellem- eller højrisikogruppen, se pkt. 5.1 i produktresumé OPDIVO®.

OPDIVO® i kombination med cabozantinib er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskredent renalcellekarcinom, se pkt. 5.1 i produktresumé OPDIVO®.

Ref 1: Opdivo Produktresumé, Bristol Myers Squibb



Ikke-småcellet lungekræft

OPDIVO® i kombination med ipilimumab og 2 cyklusser af platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne med metastatisk ikke-småcellet lungecancer uden sensibiliserende EGFR- mutation eller ALK-translokation.

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med kemoterapi.



Hoved-halskræft – planocellulær

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halscancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret behandling, se pkt. 5.1 i produktresumé OPDIVO®.



Spiserørs-, mavemunds- eller mavekræft – adenokarcinom

OPDIVO® i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med HER2-negativ fremskredent eller metastatisk adenokarcinom i ventrikel, gastroøsofageal junction eller esofagus, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 5 .



Spiserørskræft – planocellulær

OPDIVO® i kombination med ipilimumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt fremskredent, recidiverende eller metastatisk øsofagealt planocellulært karcinom med PD-L1-tumorellekspression $\geq 1\%$.

OPDIVO® i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt fremskredent, recidiverende eller metastatisk øsofagealt planocellulært karcinom med PD-L1-tumorellekspression $\geq 1\%$.

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabelt fremskredent, recidiverende eller metastatisk øsofagealt planocellulært karcinom efter tidligere fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi.



Spiserørs- eller mavemundskræft

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med øsofageal eller gastroøsofageal junction cancer, der har patologisk residual sygdom efter tidligere neoadjuvant kemoradioterapi, se pkt. 5.1 i produktresumé OPDIVO®.



Lungehindekræft – malignt pleura mesotheliom

OPDIVO® i kombination med ipilimumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med ikke-resektabel malign lungehindecancer.



Kolorektalkræft – dMMR eller MSI-H

OPDIVO® i kombination med ipilimumab er indiceret til behandling af voksne patienter med defekt mismatch repair system eller høj mikrosatellitinstabilitet metastatisk kolorektalcancer efter tidligere behandling med fluoropyrimidin-baseret kombinationskemoterapi, se pkt. 5.1 i produktresumé OPDIVO®.



Klassisk Hodgkins Lymfom

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (klassisk HL) efter autolog stamcelletransplantation (ASCT) og behandling med brentuximab vedotin.



Blærekræft

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk uroteliale karcinom hos voksne efter svigt af tidligere platinbaseret behandling.

OPDIVO® som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med muskelinvasivt uroteliale karcinom (MIUC) med PD-L1-tumorellekspression $\geq 1\%$, som har høj risiko for tilbagefald efter at have gennemgået radikal resection af MIUC, se pkt. 5.1 i Opdivo produktresumé.

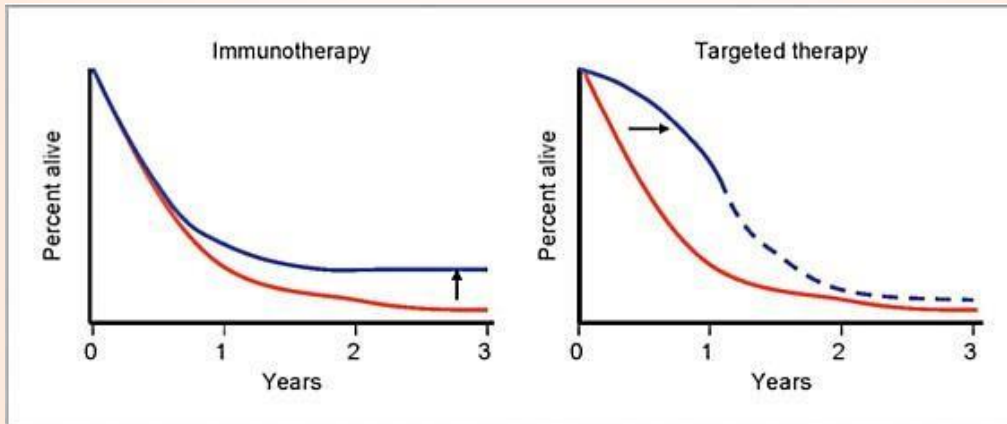
12 år med immuno-onkologi ^{1,2}



Pligttekst og den fulde indikationsordlyd findes v/ BMS' materialer bagerst i lokalet

Ref. 1: Produktresumé YERVOY®, Bristol Myers Squibb. Ref. 2: Produktresumé OPDIVO®, Bristol Myers Squibb

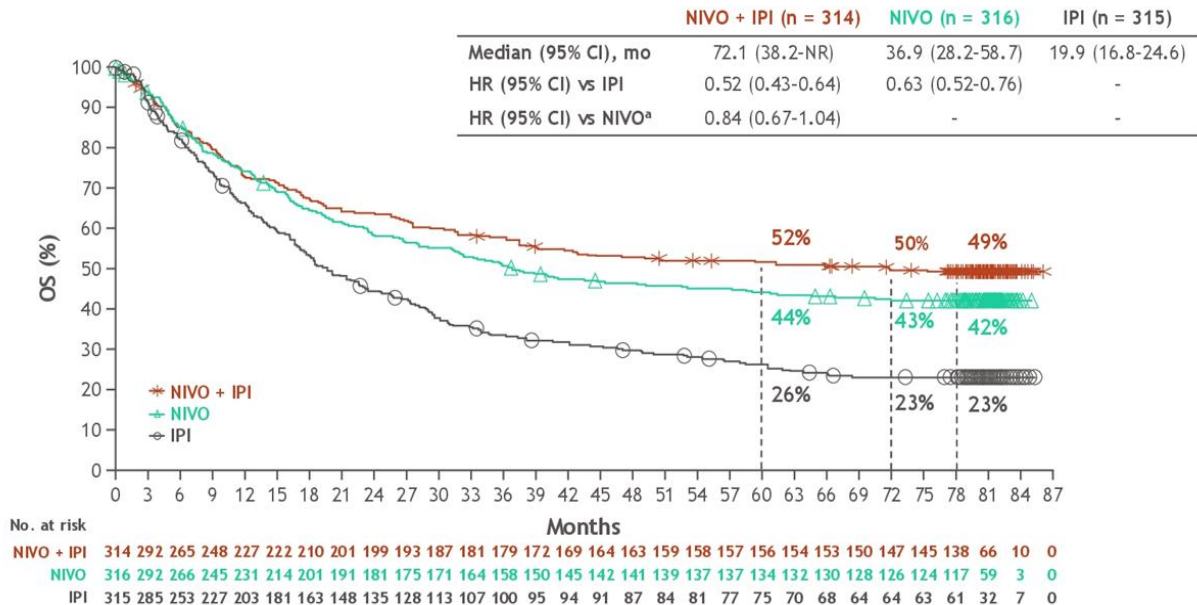
Effekten forskellig mellem immunterapi og targeteret behandling eller kemoterapi



Metastatisk malignant melanom

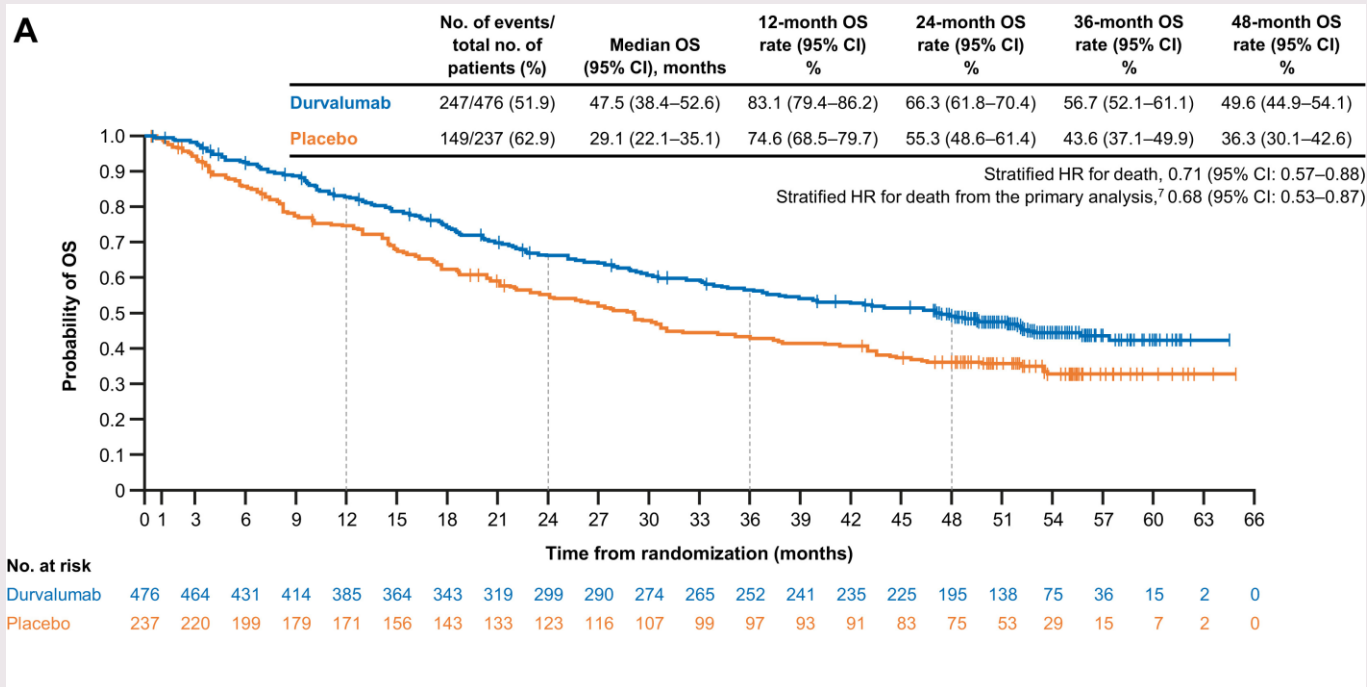
CheckMate 067 6.5 y

Overall survival



^aDescriptive analysis.

Adjuverende beh til lokalavancerede NSCLC efter kemo/strålebeh



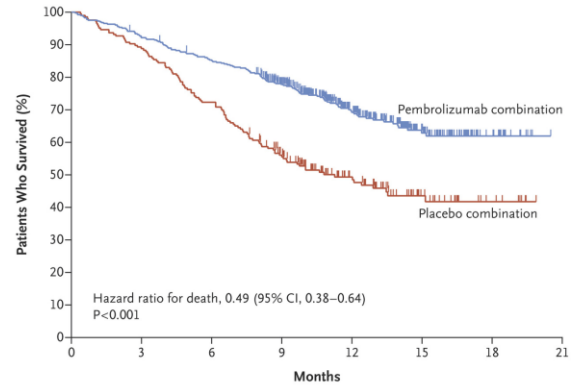
Pt med PD-L1>25%, et års adj beh med Durvalumab

Keynote-189

1. linje behandling til metastatisk NSCLC med PD-L1 under 50%

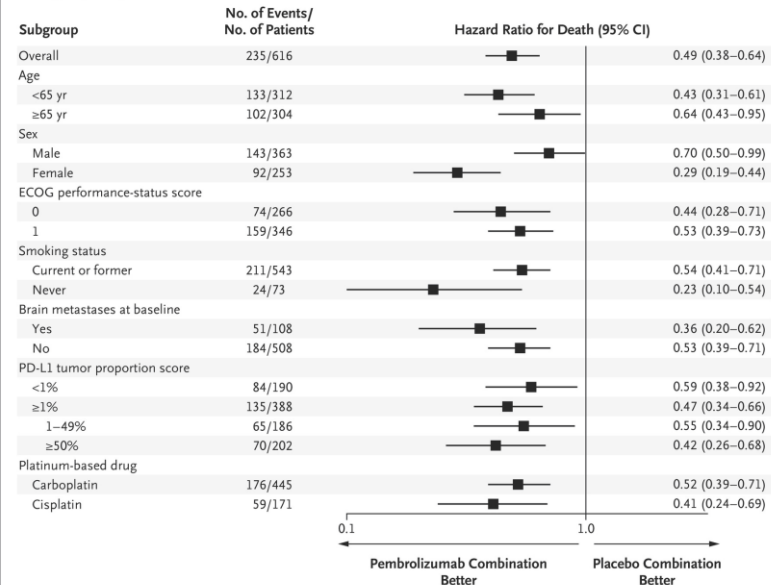
Trestof behandling:
 Pembro
 Pemetrexed
 Platin

A Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	410	377	347	278	163	71	18	0
Placebo combination	206	183	149	104	59	25	8	0

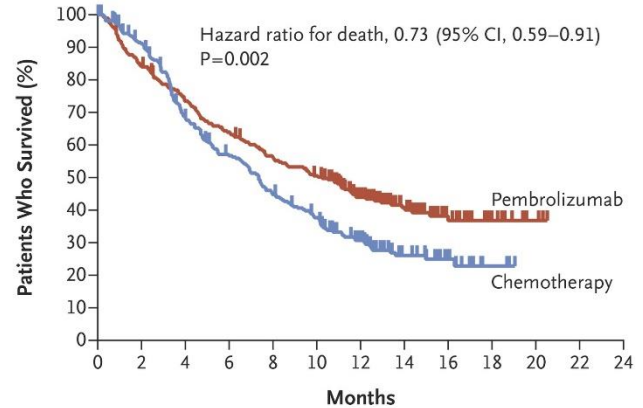
B Subgroup Analysis of Overall Survival



Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma

Keynote-045

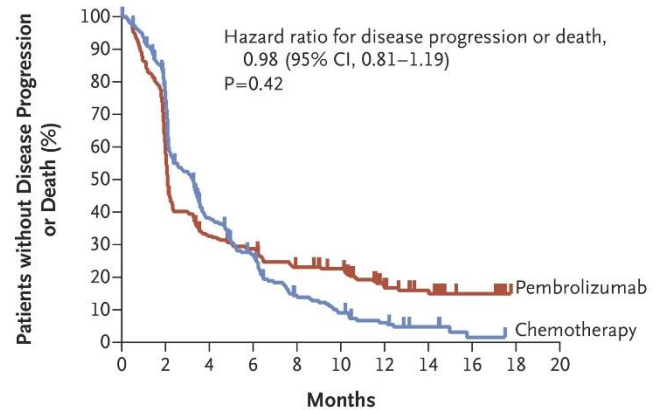
A Overall Survival



No. at Risk

Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapy	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

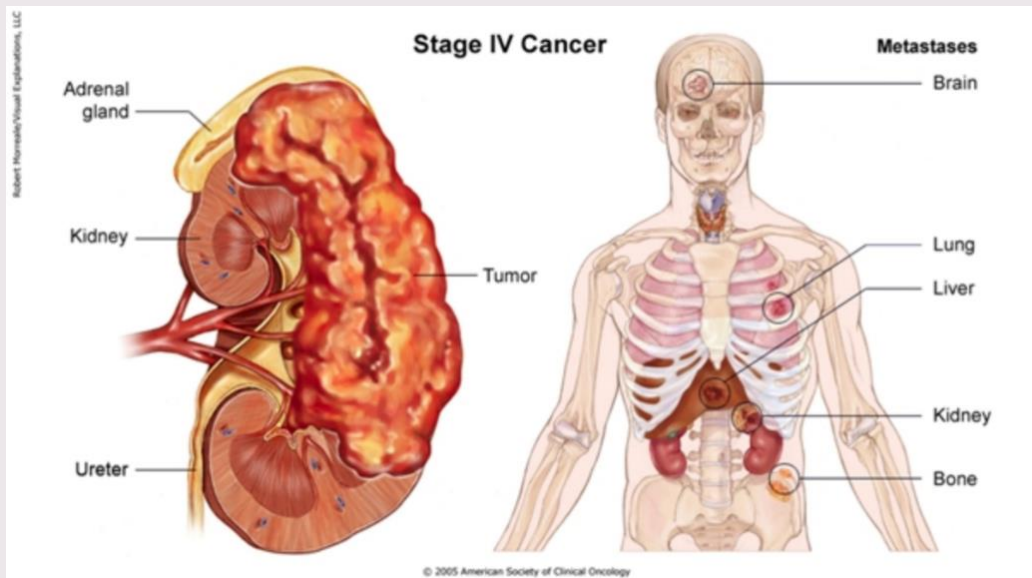
B Progression-free Survival



No. at Risk

Pembrolizumab	270	165	85	73	56	51	23	16	7	0	0
Chemotherapy	272	188	85	56	27	17	10	5	1	0	0

Metastatisk nyrekræft



2 behandlingsprincipper

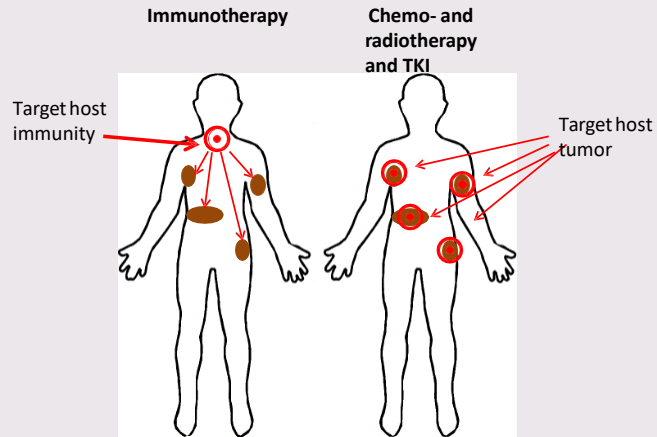
1. TKI / mTORI.

- Her hæmmes angiogenese og vækst ved at blokere specifikke signalveje inde i cellen.

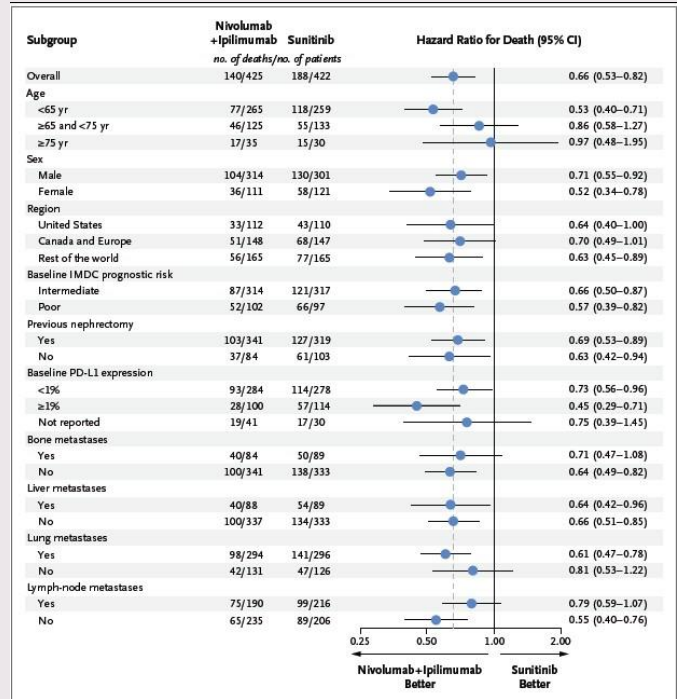
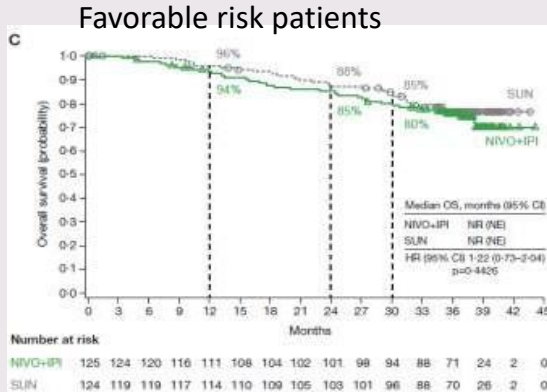
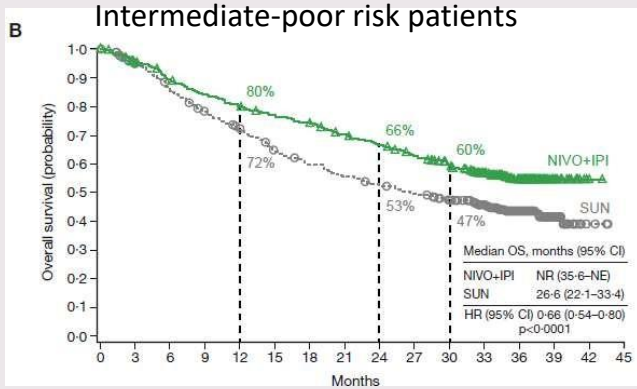
2. Immunterapi.

- Her fjernes bremsen på immunforsvaret, hvorved kræften angribes. Der blokeres receptorer på cellemembranen.

Direkte versus indirekte terapi

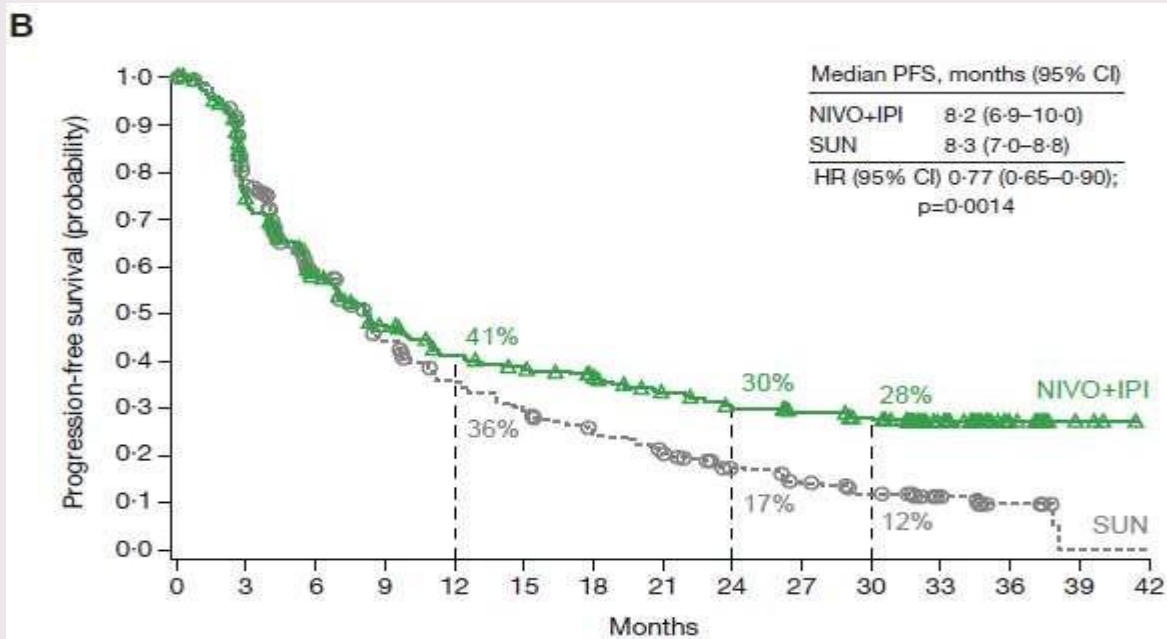


Checkmate 214. Ipilimumab + nivolumab vs Sunitinib in RCC



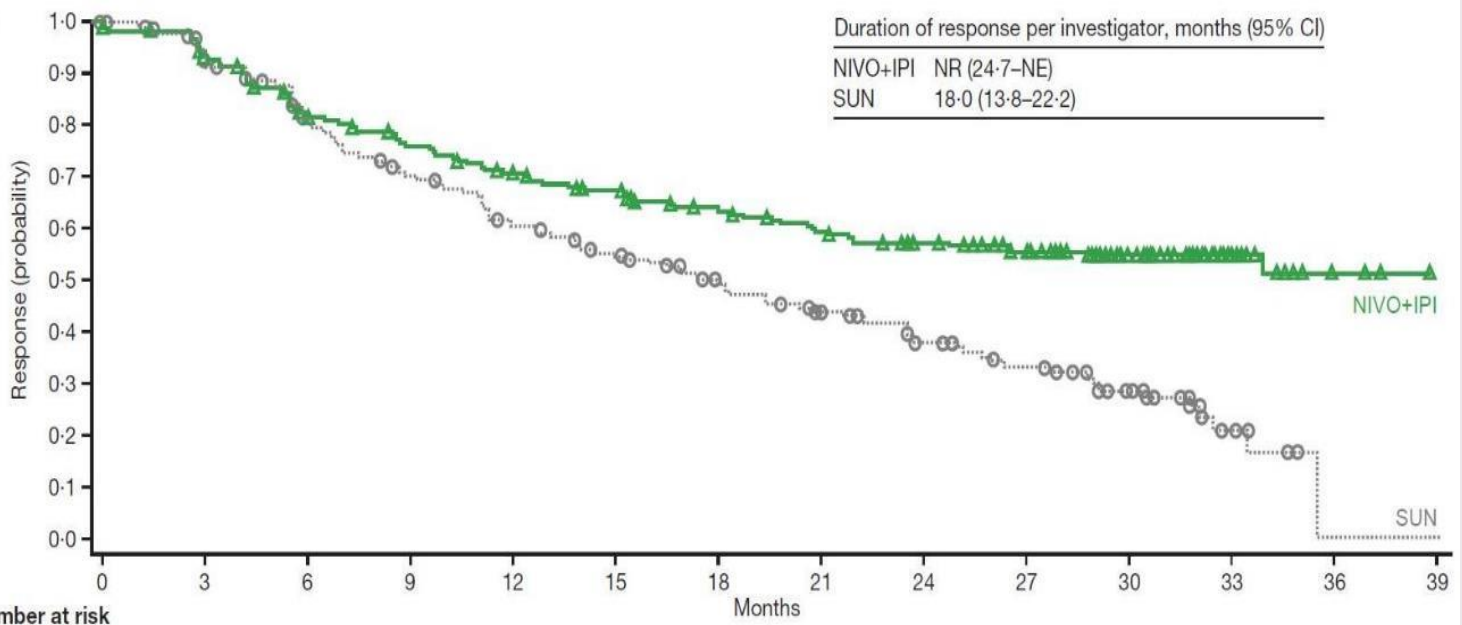
Durable responses with immunotherapy. The plateau effect

Intermediate-poor risk patients



Lancet Oncol 2019

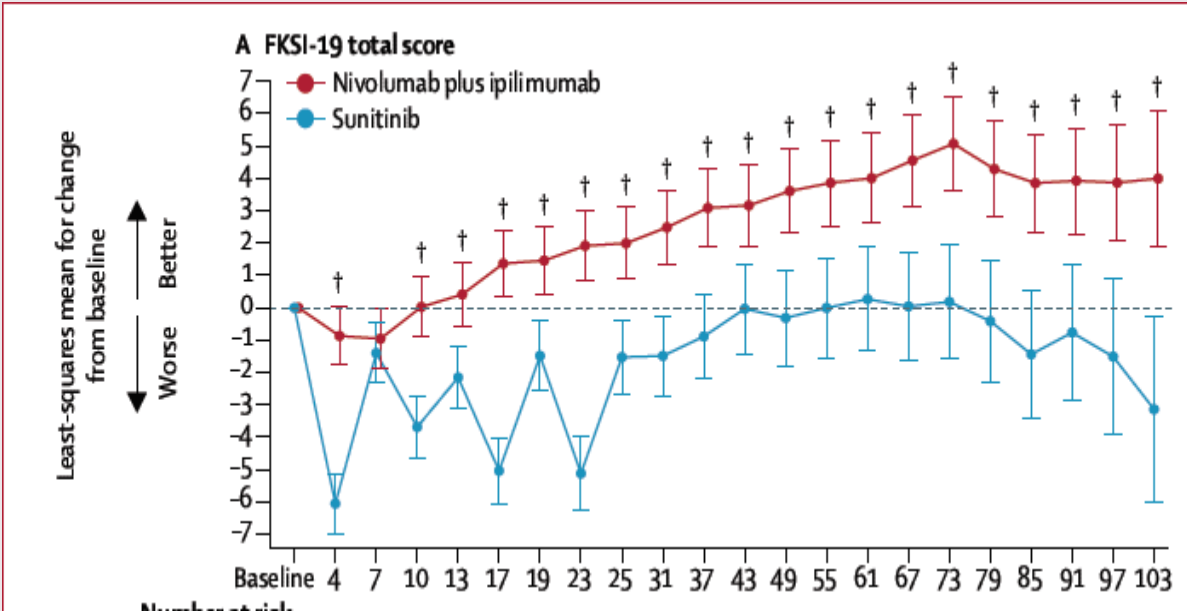
Published Online
August 16, 2019

A**Number at risk**

NIVO+IPI	225	205	175	160	146	136	120	111	102	90	55	20	4	0
SUN	186	164	136	116	98	86	72	60	49	40	27	7	0	0

Lancet Oncol 2019
 Published Online
 August 16, 2019

Livskvalitet og bivirkninger. TKI versus immunterapi



Lancet Oncol 2019; 20: 297-310

Bivirkninger ved immunterapi. Friend or foe?

Outcomes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Discontinued First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib Due to Treatment-Related Adverse Events in CheckMate 214

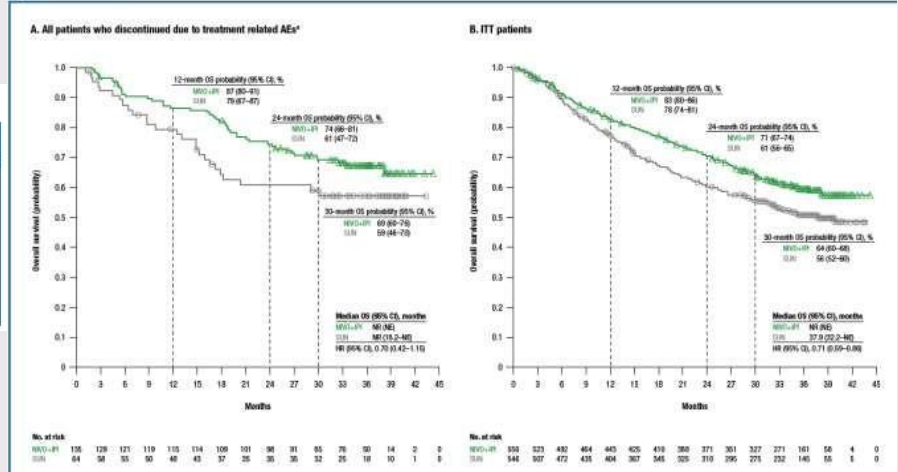
Nizar M. Tannir,¹ Robert J. Motzer,² Elizabeth R. Plimack,³ David F. McDermott,⁴ Philippe Barthelemy,⁵ Camillo Porta,⁶ Saby George,⁷ Thomas Powles,⁸ Frede Donskov,⁹ Christian K. Kollmannsberger,¹⁰ Howard Gurney,¹¹ Asim Amin,¹² Marc-Oliver Grimm,¹³ Brian I. Rini,¹⁴ Yoshihiko Tomita,¹⁵ M. Brent McHenry,¹⁶ Sabeen Mekan,¹⁶ Bernard Escudier,¹⁷ Hans J. Hammers¹⁸

¹University of Texas MD Anderson Cancer Center Hospital, Houston TX, USA; ²Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ³Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA; ⁴Beth Israel Deaconess Medical Center, Dana-Farber/Harvard Cancer Center, Boston, MA, USA; ⁵Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ⁶University of Pavia, Pavia, Italy; ⁷Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA; ⁸Barts Cancer Institute, London, UK; ⁹Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ¹⁰University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ¹¹Westmead Hospital and Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; ¹²Levine Cancer Institute, Charlotte, NC, USA; ¹³University Hospital of Jena, Jena, Germany; ¹⁴Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute, Cleveland, OH, USA; ¹⁵Niigata University, Niigata, Japan; ¹⁶Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁷Gustave Roussy, Villejuif, France; ¹⁸UT Southwestern, Dallas, TX, USA

Table 1. Treatment-related AEs leading to discontinuation within 100 days of last dose (in $\geq 1\%$ patients) in the NIVO+IPI arm

Characteristic	NIVO+IPI (N = 547)	
	Any grade, n (%) ^a	Grade 3-4, n (%)
Any event	136 (24.9)	96 (17.6)
Increased ALT ^b	15 (2.7)	15 (2.7)
Diarrhea	15 (2.7)	10 (1.8)
Increased AST ^b	14 (2.6)	12 (2.2)
Pneumonitis	12 (2.2)	6 (1.1)
Cofitis	8 (1.5)	8 (1.5)
Hypophysitis	7 (1.3)	6 (1.1)
Arthralgia	7 (1.3)	3 (0.5)
Adrenal insufficiency	6 (1.1)	6 (1.1)

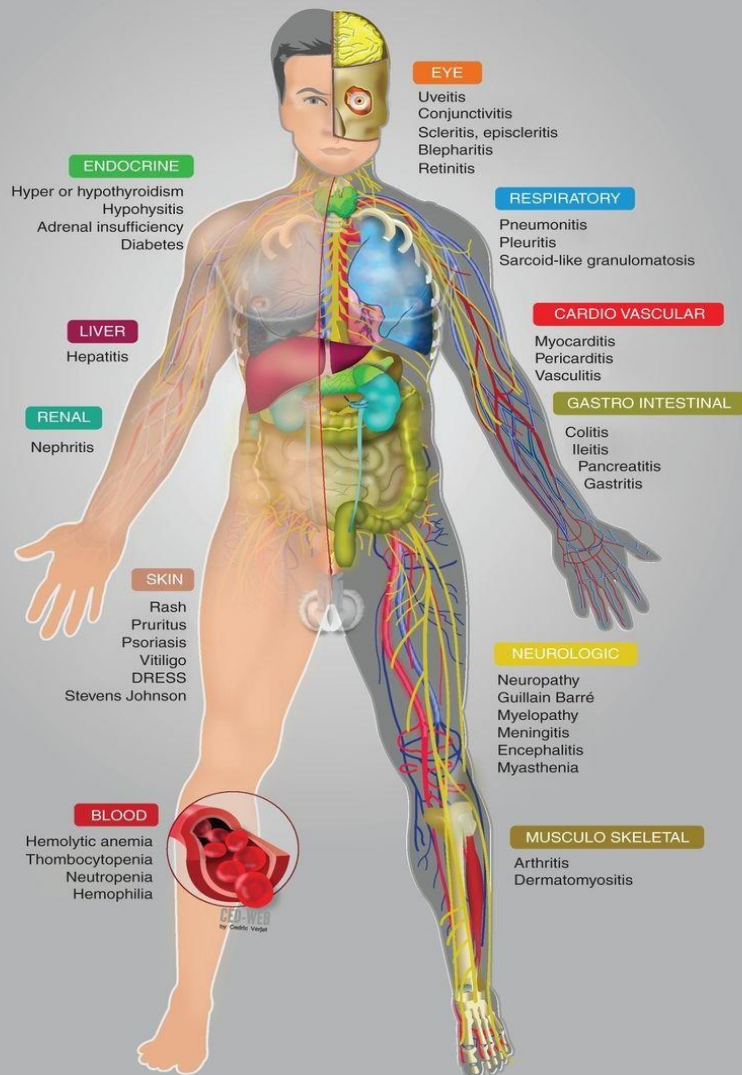
Figure 2. Overall survival



overvejelser ved behandlingsstart med checkpoint inhibitor

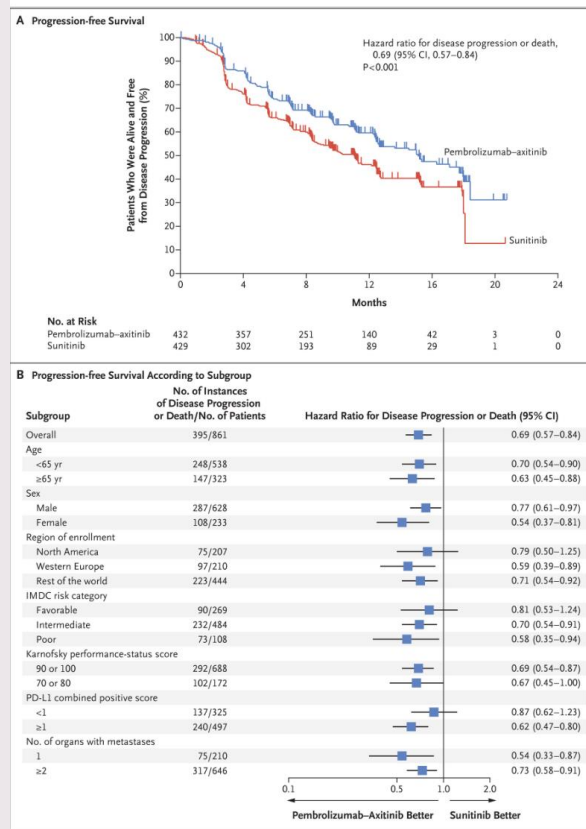
- **≤ 10 mg prednisolon**
- **ingen antibiotika i 14 dage**
- **ingen autoimmune sygdomme der ikke er
klinisk stabil/velbehandlet**

Bivirkninger til immunterapi

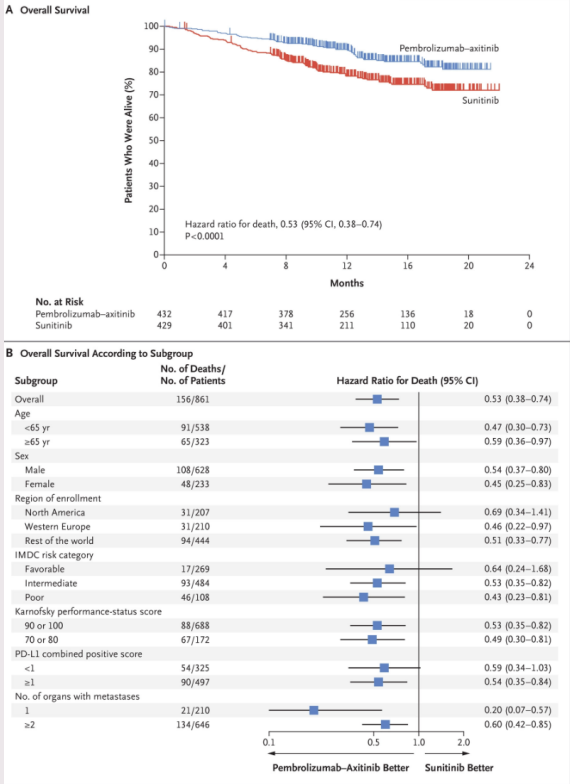


Kombinationsbehandling i mRCC

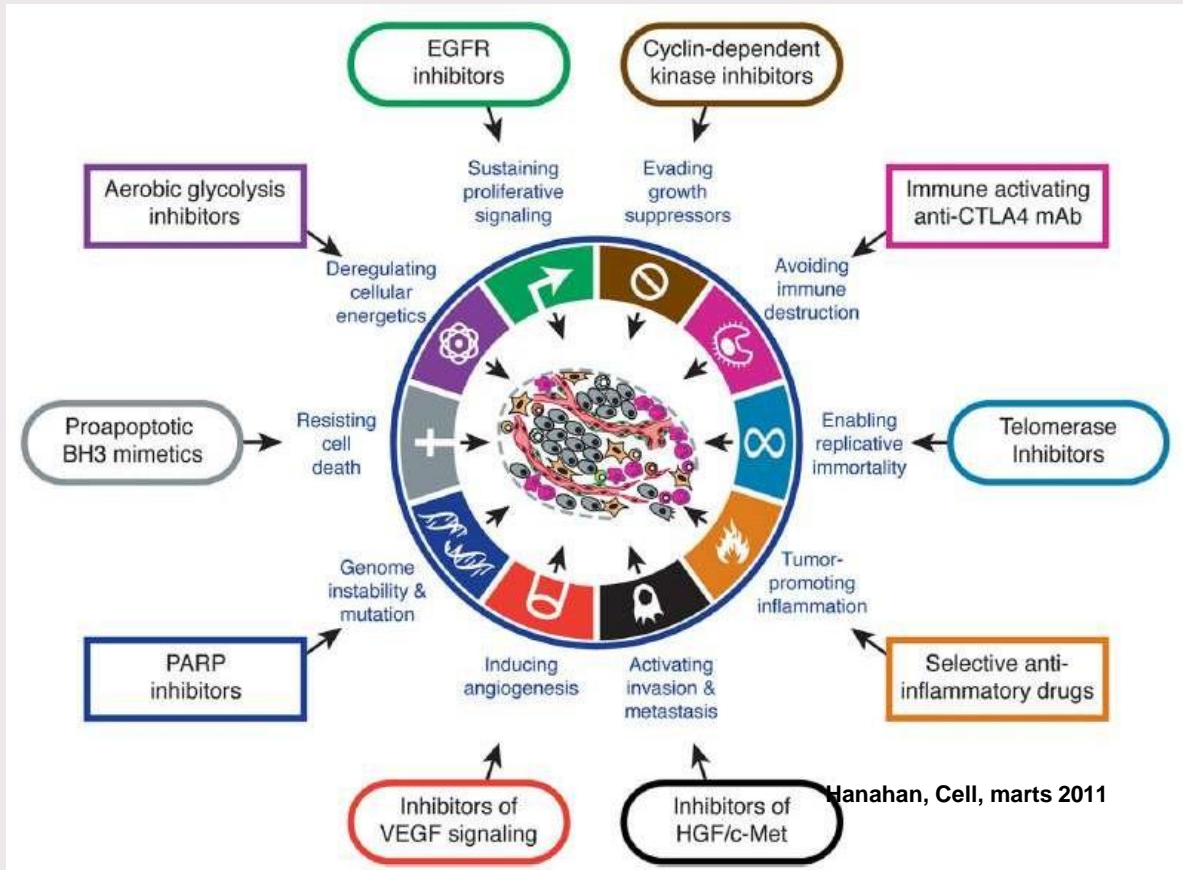
Pembrolizumab + Axitinib



Pembrolizumab + Axitinib



Perspektiver for den onkologiske behandling



SLUT

