



OncoConsult

Innovative Krebstherapie: Immunonkologie in Theorie und Praxis

DR. MED. FRIEDRICH OVERKAMP

WWW.ONCOCONSULT.HAMBURG

Science

29 December 2013 | \$10

Breakthrough of the Year

Cancer Immunotherapy

T cells on the attack



AAAS

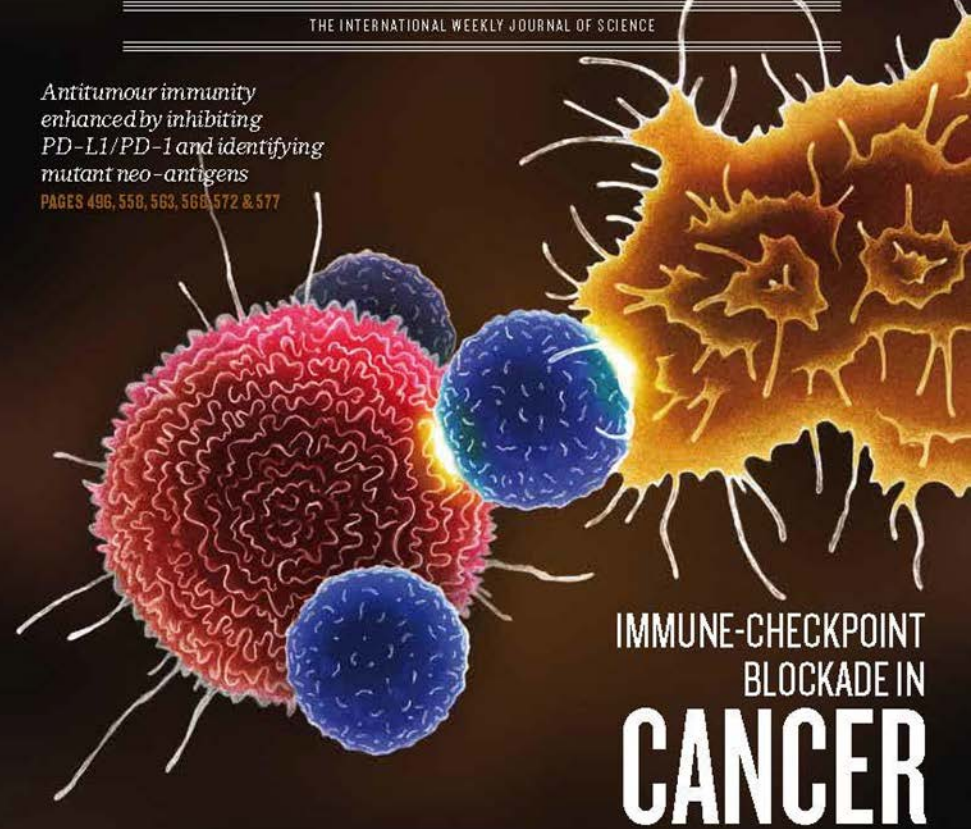
nature

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

OUTLOOK
Haemophilia

Antitumour immunity enhanced by inhibiting PD-L1/PD-1 and identifying mutant neo-antigens

PAGES 496, 558, 563, 568, 572 & 577



IMMUNE-CHECKPOINT BLOCKADE IN CANCER

PEER REVIEW

ACCEPT YOUR OWN PAPER

How some scientists are duping the system
PAGE 480

MICROSCOPY

THE CASE FOR AIMING HIGHER

Atomic resolution is there for the taking
PAGE 487

ENERGY

'NIGHT-TIME' COOLING BY DAY

New materials enable radiative cooling in sunlight
PAGE 540

NATURE.COM/NATURE

27 November 2014 \$10

Vol. 515, No. 7528



Agenda des Workshops

Wie nutzt man das körpereigene Immunsystem zur Krebsbekämpfung?

Wie ist der Wirkmechanismus immunonkologischer Therapien?

Welche Nebenwirkungen gibt es und wie erkennt man sie?

Komplexes Spiel ...



Das Immunsystem

... erkennt spezifische molekulare Strukturen

... setzt dabei Grenzen zwischen Selbst und Umgebung

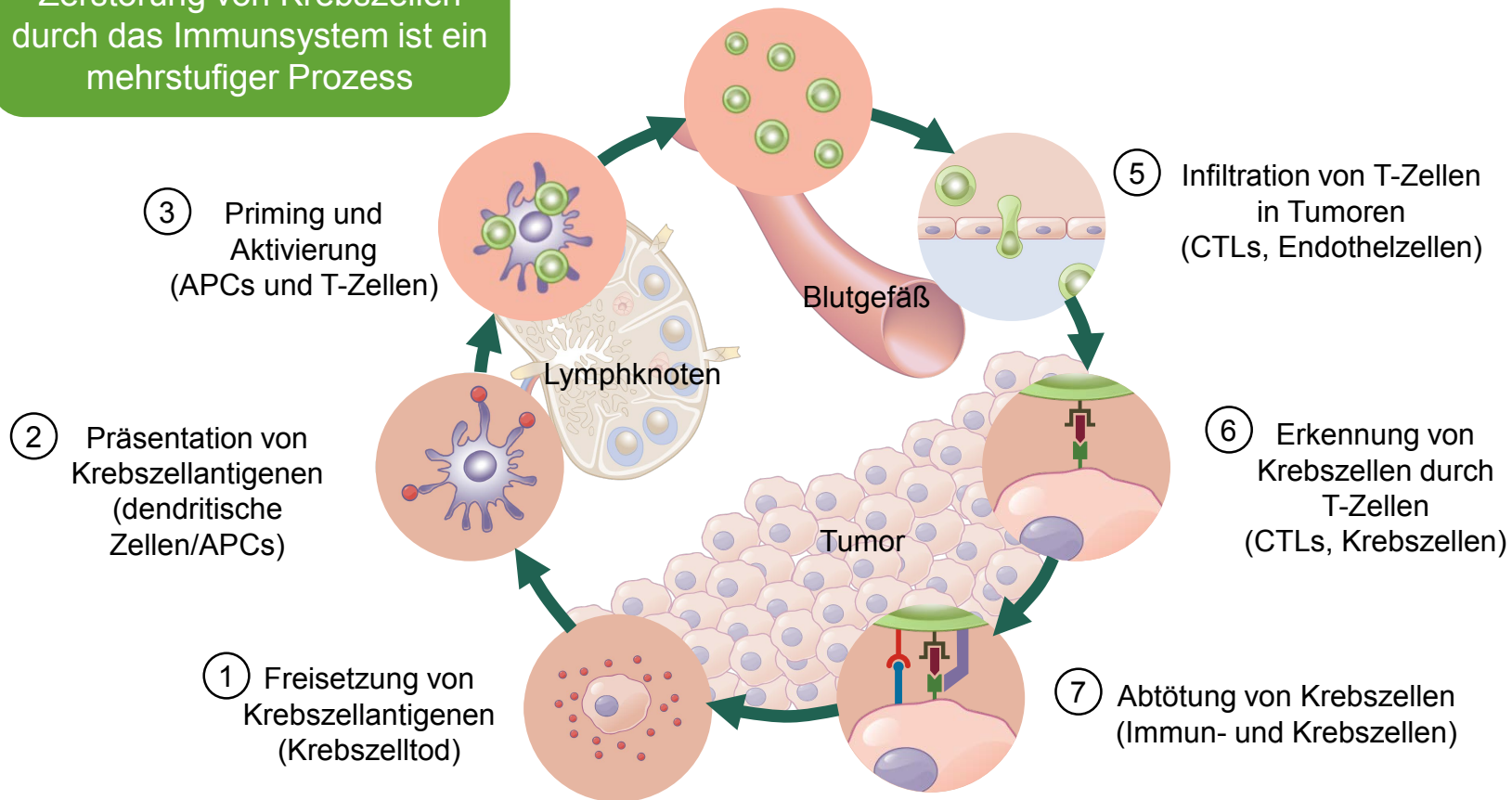
... lernt

... kommuniziert

... erinnert sich

Krebs-Immunitäts-Zyklus

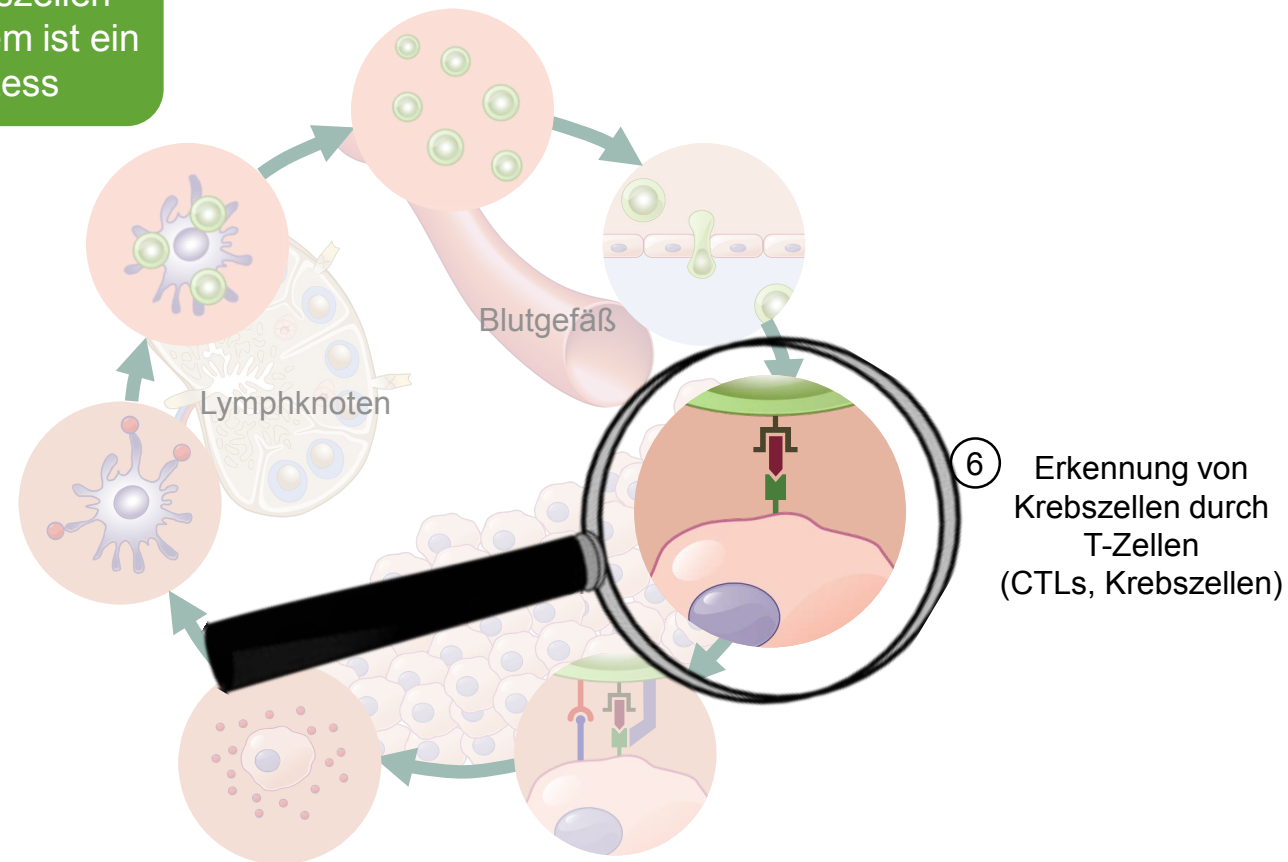
Erkennung, Angriff und Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem ist ein mehrstufiger Prozess



Bei der Krebsimmunität spielt die Regulation zytotoxischer T-Zellen durch co-stimulatorische und co-inhibitorische Moleküle eine entscheidende Rolle

Krebs-Immunitäts-Zyklus

Erkennung, Angriff und Zerstörung von Krebszellen durch das Immunsystem ist ein mehrstufiger Prozess



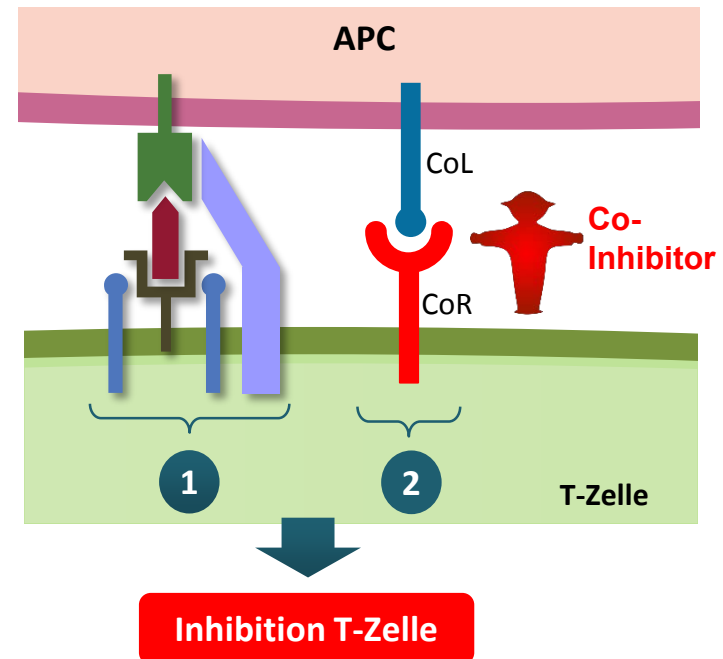
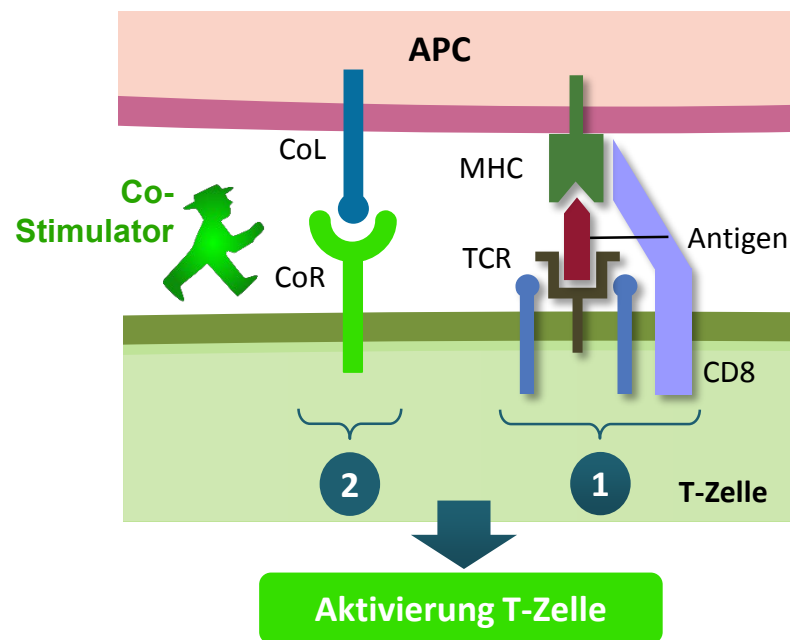
⑥ Erkennung von Krebszellen durch T-Zellen (CTLs, Krebszellen)

An einzelnen Stufen sind „Checkpoints“ eingebaut.

Was ist eigentlich ein Checkpoint?

Kontrollpunkt für die Balance zwischen **co-stimulatorischen** und **co-inhibitorischen** Signalen und wichtig für die Unterscheidung des Immunsystems zwischen „Fremd“ und „Selbst“.

T-Zell-Aktivierung und Erkennung von „Fremd“ & „Selbst“

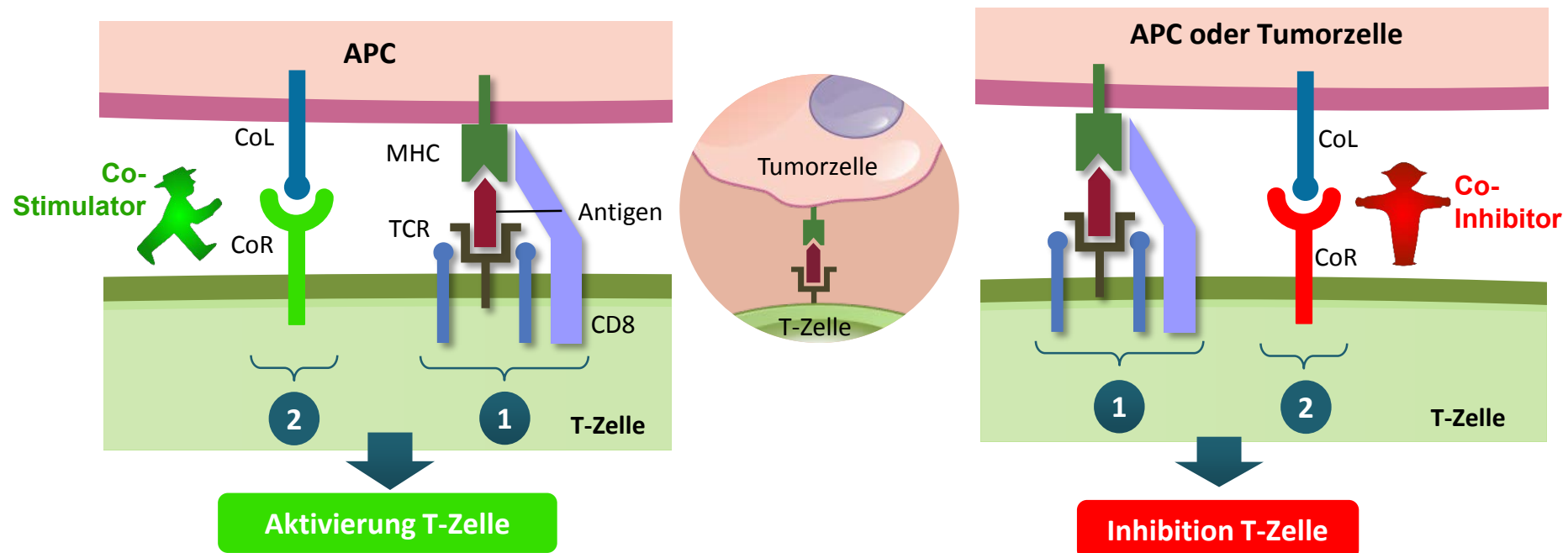


Diese Interaktionen verhindern, dass das Immunsystem gesundes, eigenes Gewebe angreift, sie können aber auch von Tumorzellen dazu genutzt werden, ihre Zerstörung zu verhindern

Was ist eigentlich ein Checkpoint?

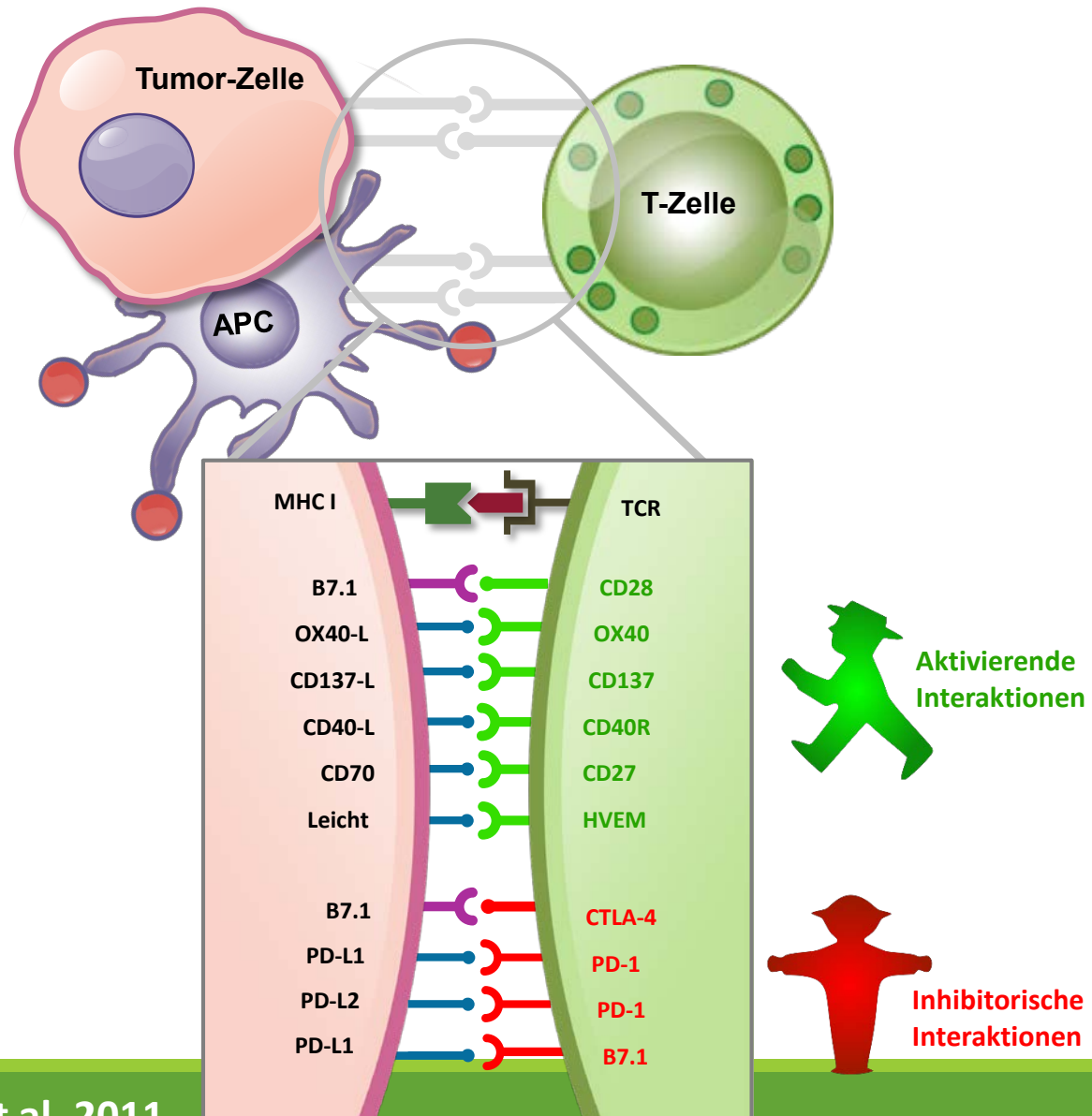
Kontrollpunkt für die Balance zwischen **co-stimulatorischen** und **co-inhibitorischen** Signalen und wichtig für die Unterscheidung des Immunsystems zwischen „Fremd“ und „Selbst“.

T-Zell-Aktivierung und Erkennung von „Fremd“ & „Selbst“

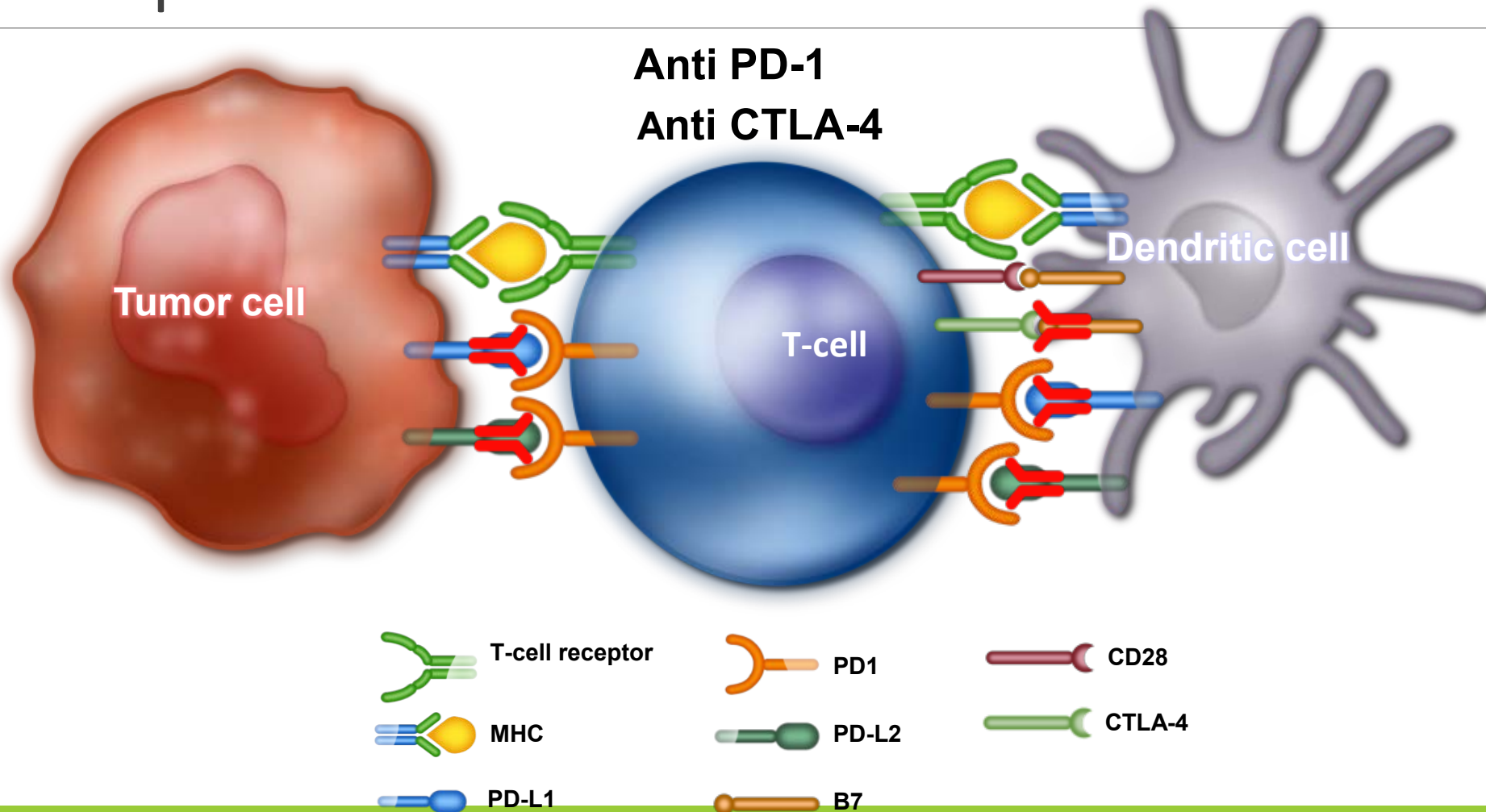


Diese Interaktionen verhindern, dass das Immunsystem gesundes, eigenes Gewebe angreift, sie können aber auch von Tumorzellen dazu genutzt werden, ihre Zerstörung zu verhindern

Angriffspunkte an T-Zellen zur Modulation der Aktivität

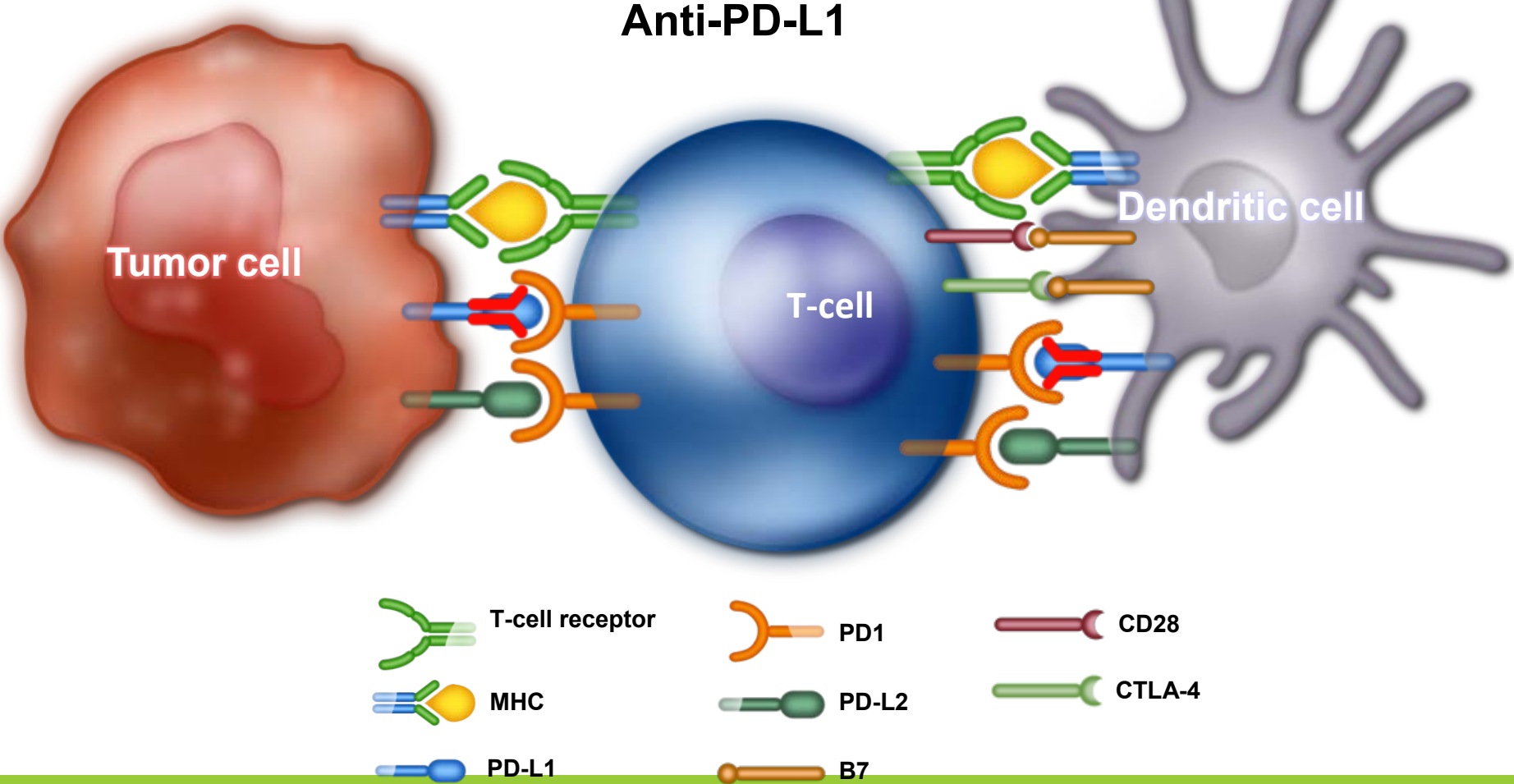


Checkpoint-Blockade



Adapted from Sznol M, et al. Presented at ASCO 2013: oral presentation CRA9006

Checkpoint-Blockade



Adapted from Sznol M, et al. Presented at ASCO 2013: oral presentation CRA9006

YOU WOULDN'T IGNORE THIS.



SO DON'T IGNORE THESE:



SKIN CANCER CAN BE SEEN

AND IF IT'S CAUGHT EARLY, IT CAN BE TREATED SUCCESSFULLY.

VISIT EUROMELANOMA.ORG TO LEARN THE SIGNS OF SKIN CANCER SO YOU CAN PROTECT YOURSELF.

© COPYRIGHT 2013 EUROMELANOMA. ALL RIGHTS RESERVED.

LOCAL SPONSORS:



WITH SUPPORT FROM:



First in Class: Ipilimumab (anti-CTLA-4)

Zulassung des CTLA-4-Antikörpers **Ipilimumab (Yervoy®)**
im Juli 2011 in Deutschland

FDA/EMA: Zulassung für jede Therapielinie

Kein prädiktiver Biomarker

Im Vergleich zu PD-1-Antikörpern toxischer

anti-PD-1 und anti-PD-L1 in Entwicklung

	Therapeutikum	Unternehmen	Antikörpertyp	Literaturquelle
Anti-PDL1	Atezolizumab	Roche	Gentechnisch hergestelltes IgG1 (keine ADCC)	Herbst, et al. ASCO 2013
	Durvalumab	AstraZeneca	Modifiziertes IgG1 (keine ADCC)	Stewart, et al. Cancer Res 2011
	Avelumab	Merck Serono	Rein humaner IgG1	Heery et al. ASCO 2014
Anti-PD1	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Rein humaner IgG4	Brahmer, et al. J Clin Oncol 2010
	Pembrolizumab	MSD / Merck	IgG4 (humanisiert)	Patnaik, et al. J Clin Oncol 2012
	Pidilizumab	CureTech	IgG1 (humanisiert)	McDermott & Atkins Cancer Medicine 2013
	AMP-224	GlaxoSmithKline	PD-L2-IgG1 Fc-Fusion	Smothers, et al. Ann Oncol 2013

Zulassung anti-PD-1 in D (Stand 04/17)

Nivolumab (Opdivo®)

3 mg/kg alle 2 Wochen 60 min.

Malignes Melanom

fortgeschritten / metastasiert

Mono oder in Kombi mit Ipilimumab

NSCLC nach einer CTx

RCC nach Vortherapie

cHL rezidiert und refraktär

Pembrolizumab (Keytruda®)

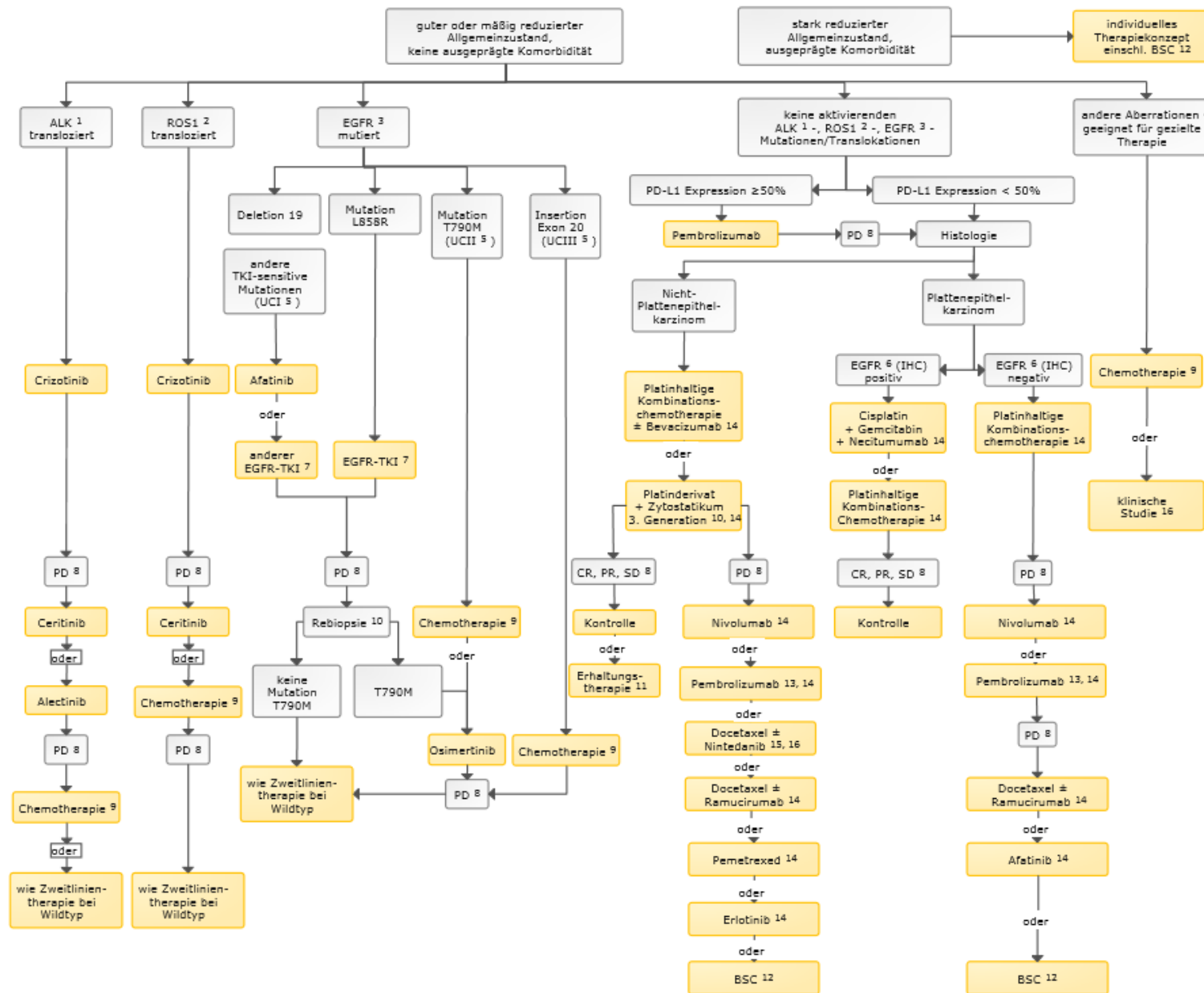
2 mg/kg alle 3 Wochen 30 min.

Malignes Melanom

fortgeschritten / metastasiert

NSCLC 1st line: bei nicht mutierten Tumoren mit PD-L1-Expression (TPS>50)

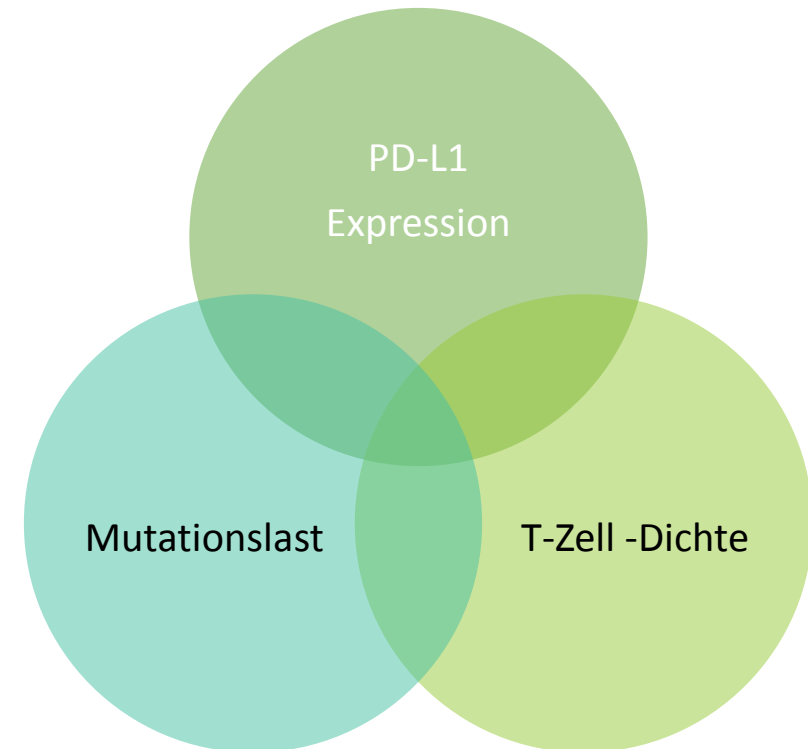
NSCLC 2nd line: bei PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS>1) nach vorheriger CTx oder TT



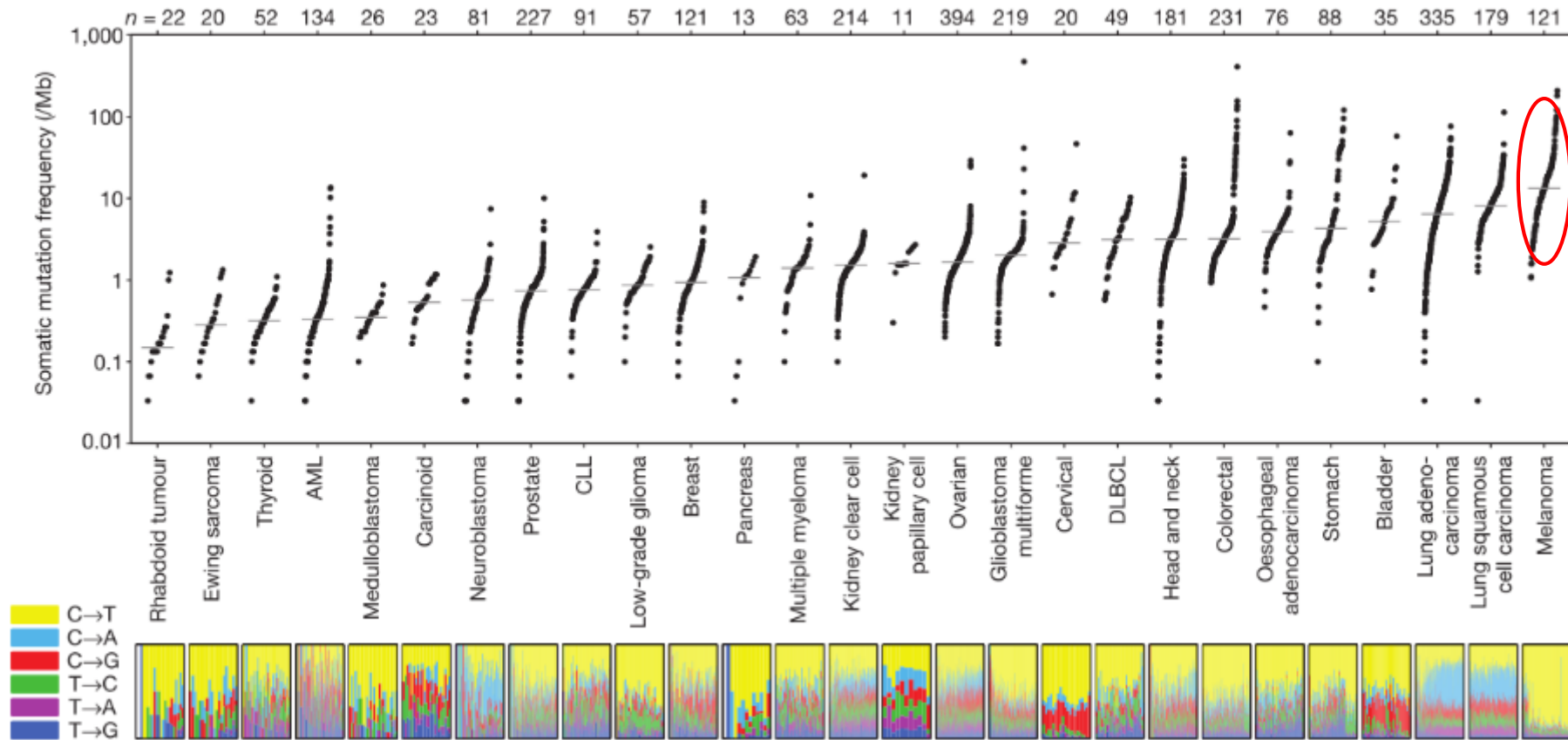
Lungenkrebs: Beispiel für die Vielfalt von neuen Therapieoptionen

Biomarker

- Die folgenden Biomarker werden für klinisches Ansprechen auf eine anti-PD-1/PD-L1 Therapie diskutiert:
 - Tumor PD-L1-Expression
 - Tumor-Mutationslast
 - Dichte von intratumoralen T-Zell Infiltraten
- Diese Faktoren sind mechanistisch miteinander verbunden und werden häufig zusammen in Tumorproben nachgewiesen
- Multifaktorielle Biomarkersets mit diesen oder anderen Biomarkern könnten einen höheren prädiktiven Wert als einzelne Biomarker aufweisen

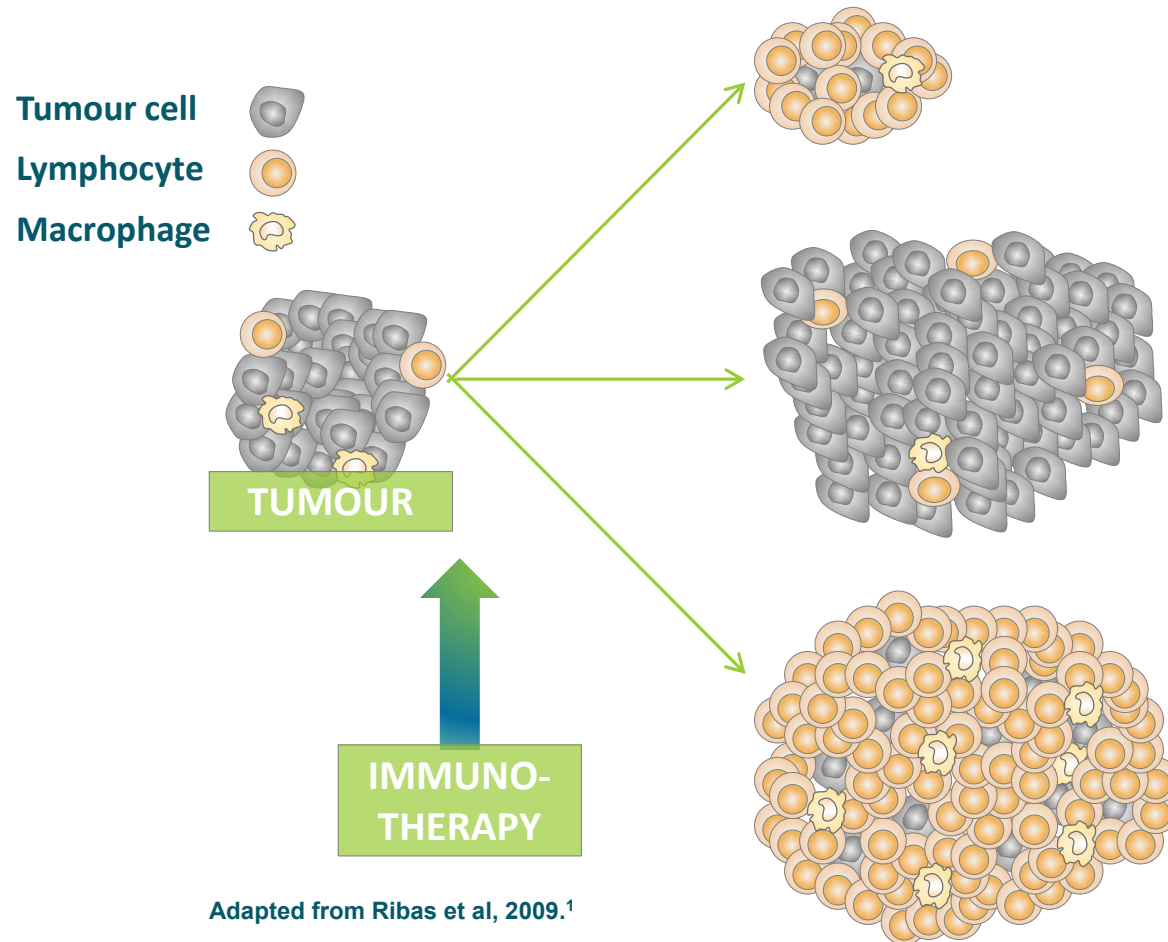


Häufigkeit von Genmutationen



Pseudoprogression

Pseudoproggression



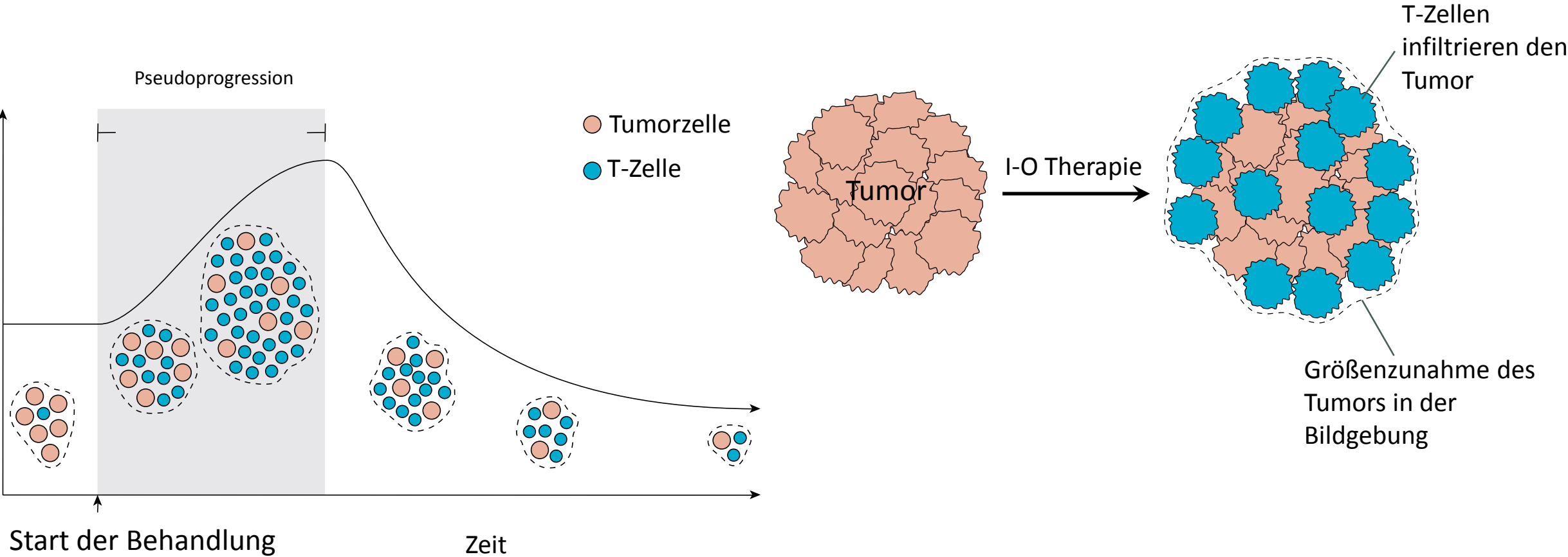
“Classical” Objective Response^{1,2}

“Classical” Disease Progression^{1,2}

Apparent “Classical” Progression^{1,2}

- Due to infiltration by immune cells, but objective benefit
- PSEUDOPROGRESSION

Pseudoprogression





irAE

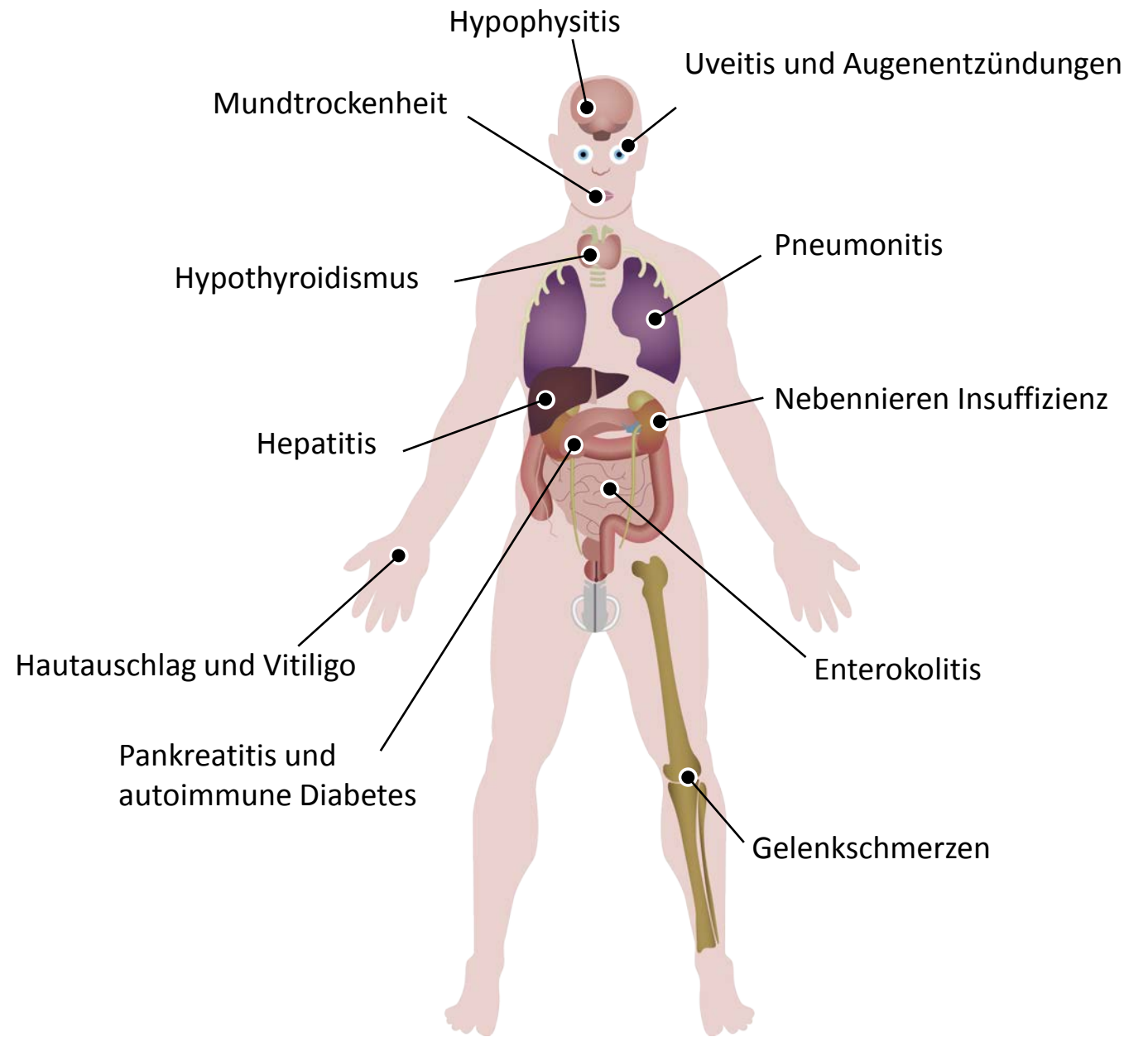


IMMUNE RELATED ADVERSE EVENTS

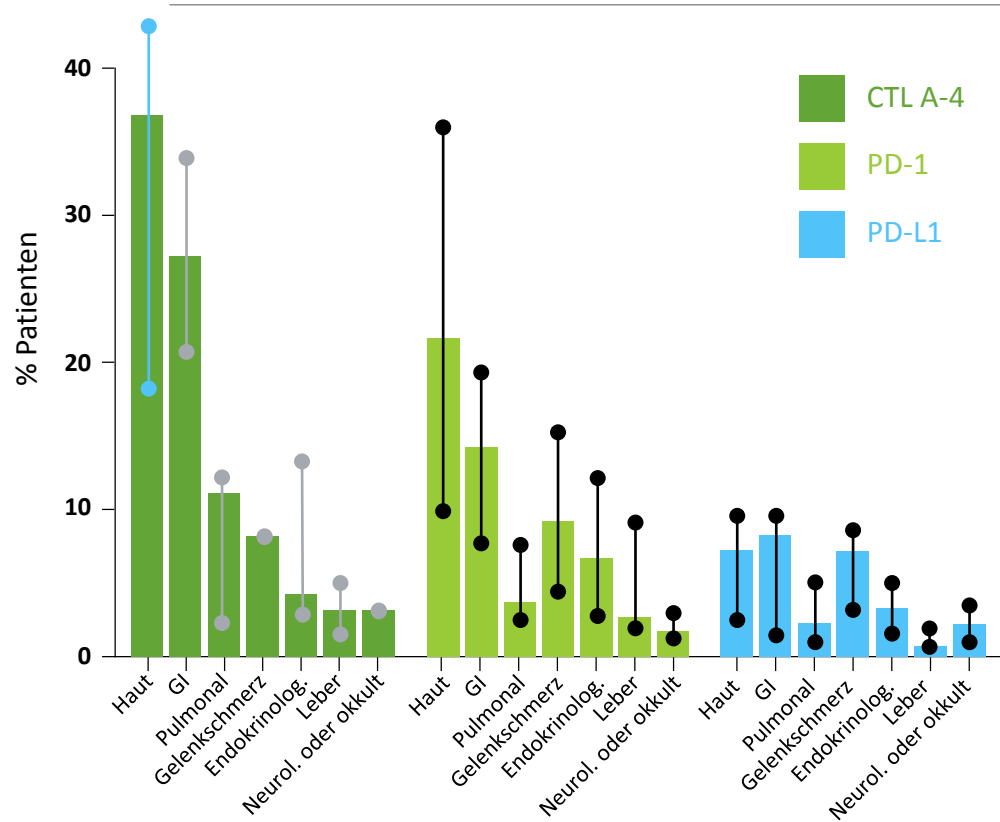
IMMUNVERMITTELTE NEBENWIRKUNGEN

irAE

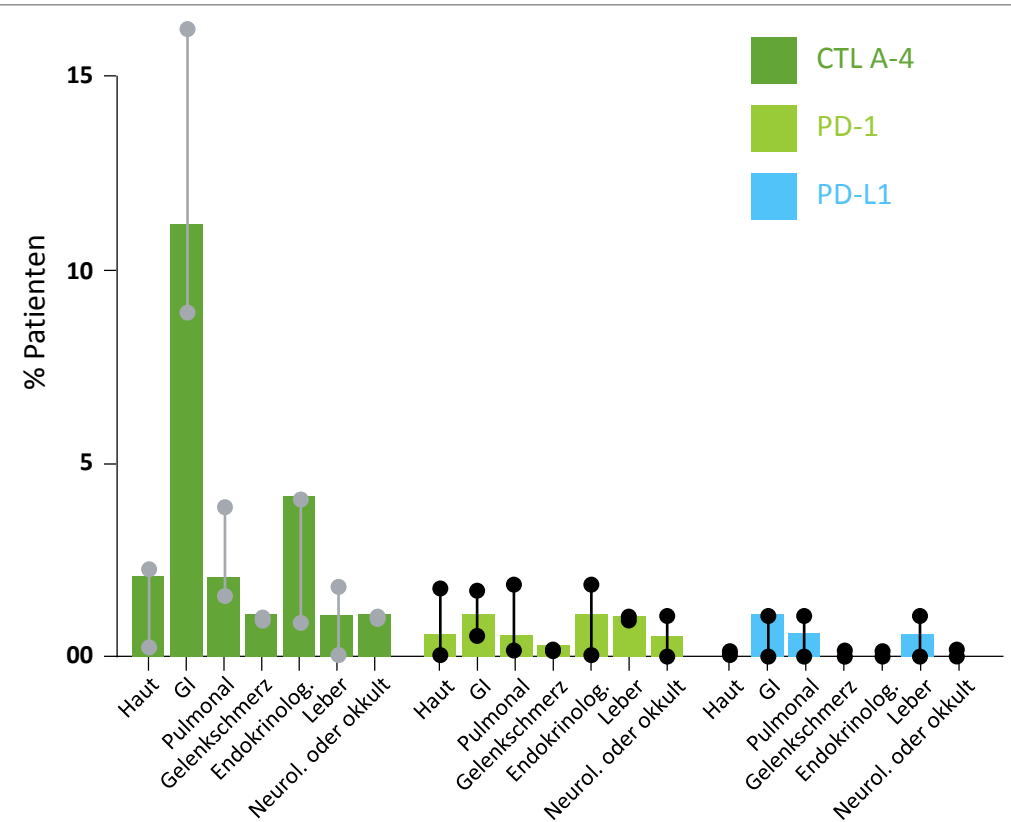
Mögliche Klinische Bilder



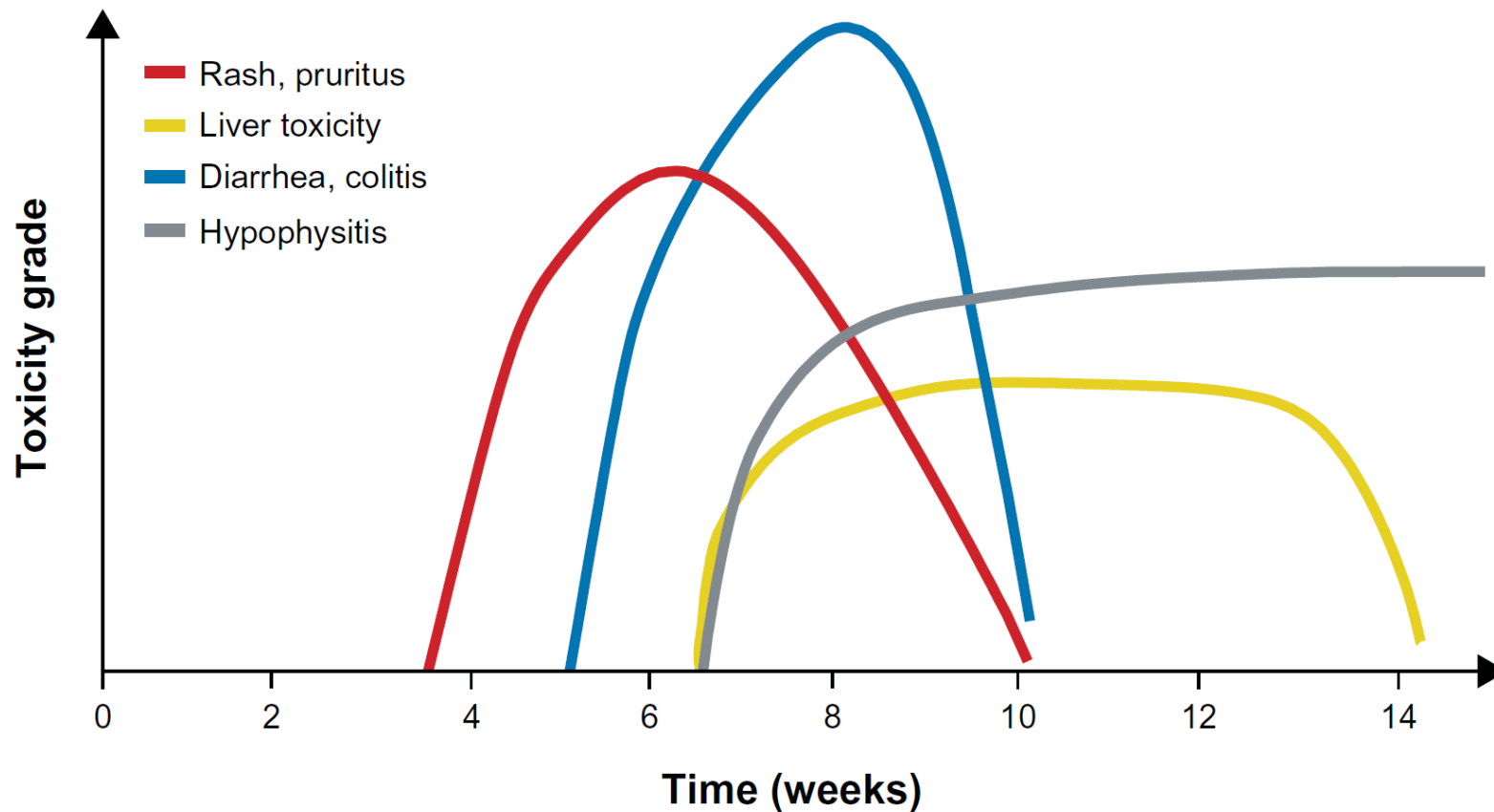
Häufigkeit irAEs Grad 1-2



Häufigkeit irAEs Grad 3-5 irAEs

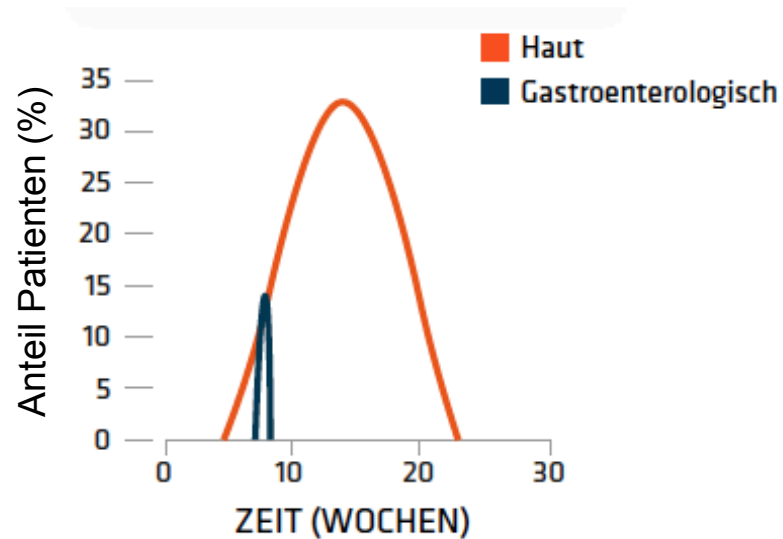


Kinetik von irAE: anti-CTLA 4

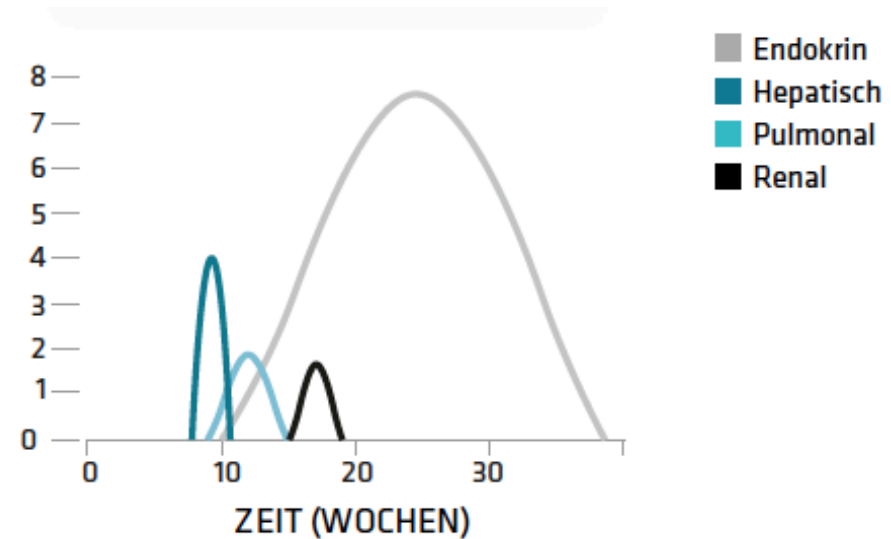


Kinetik von irAE: anti-PD1

Häufigste ausgewählte Nebenwirkungen ($\geq 10\%$)

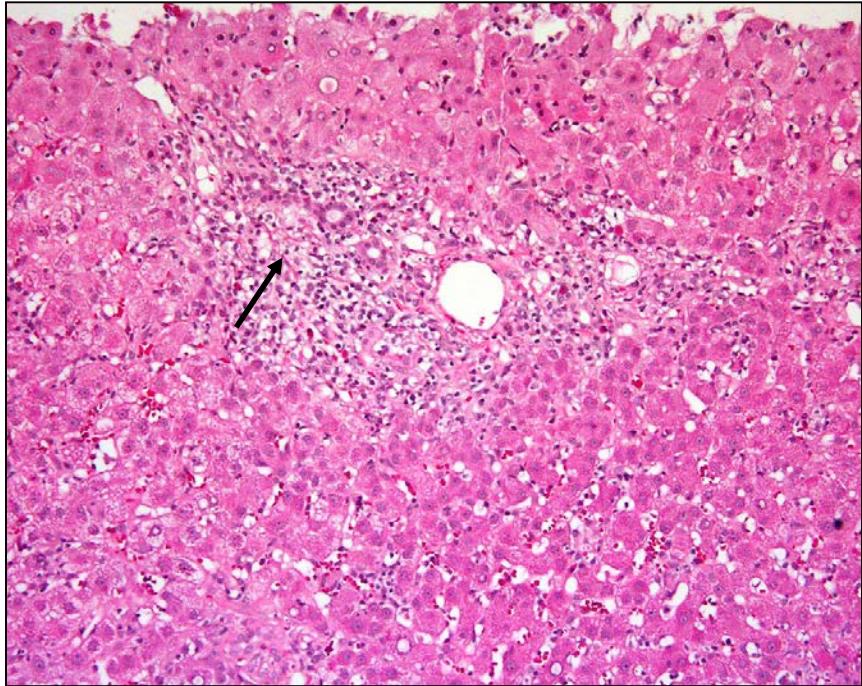


Weniger häufig auftretende ausgewählte Nebenwirkungen ($<10\%$)

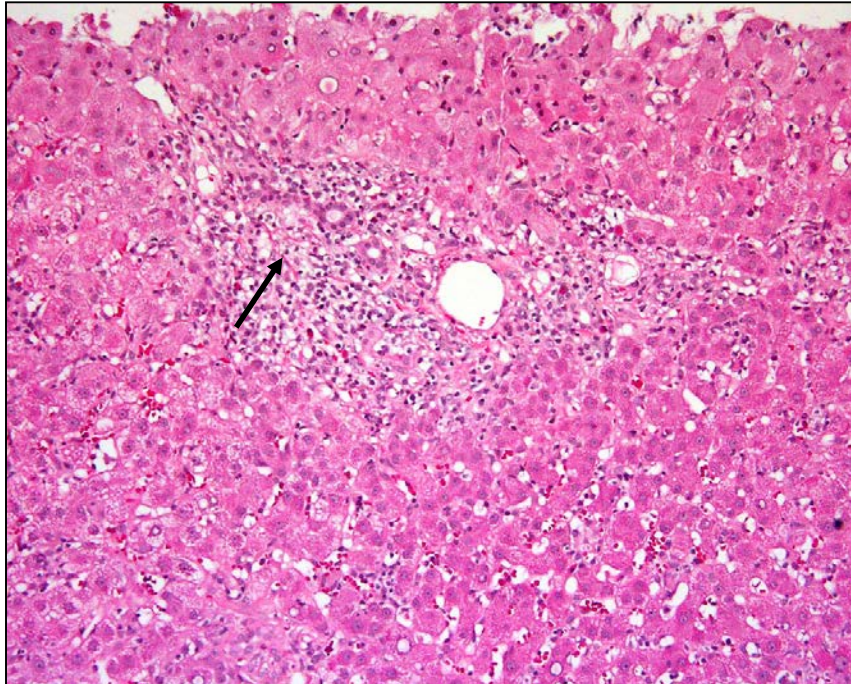


Der Anfang und das Ende jeder Kurve stehen für die mediane Zeit bis zum Eintreten und die mediane Zeit bis zum Weggang. Die Spitze jeder Kurve steht für die Inzidenz der jeweiligen Nebenwirkung.

irAE: Leber

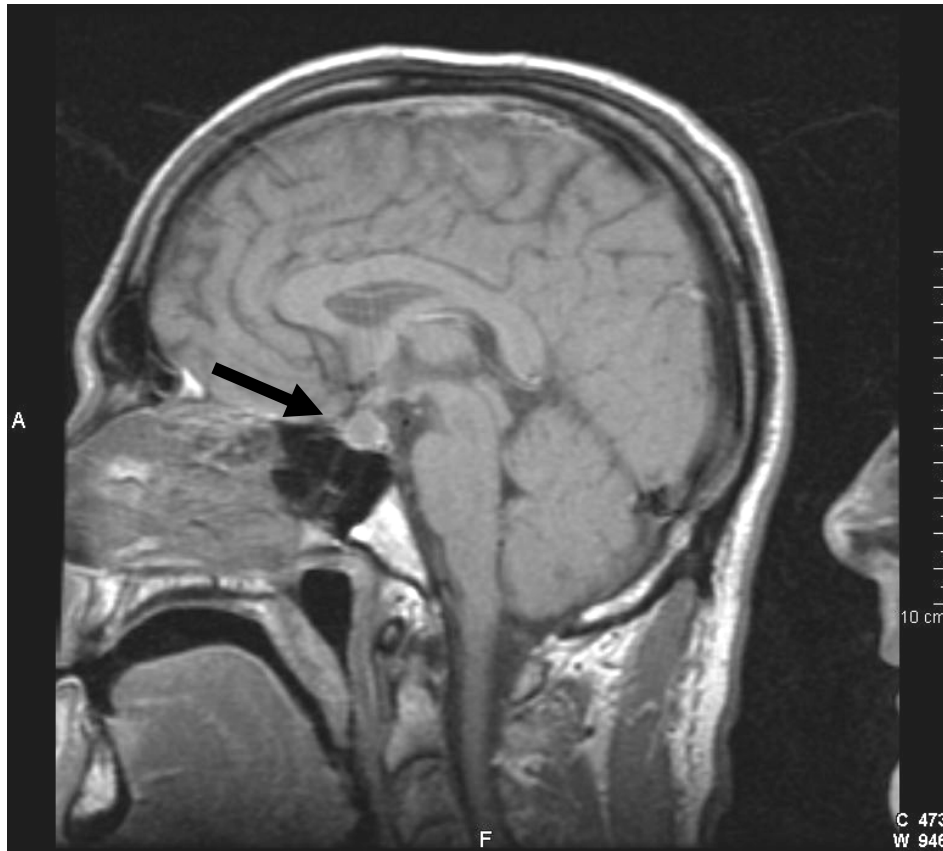


irAE: Leber

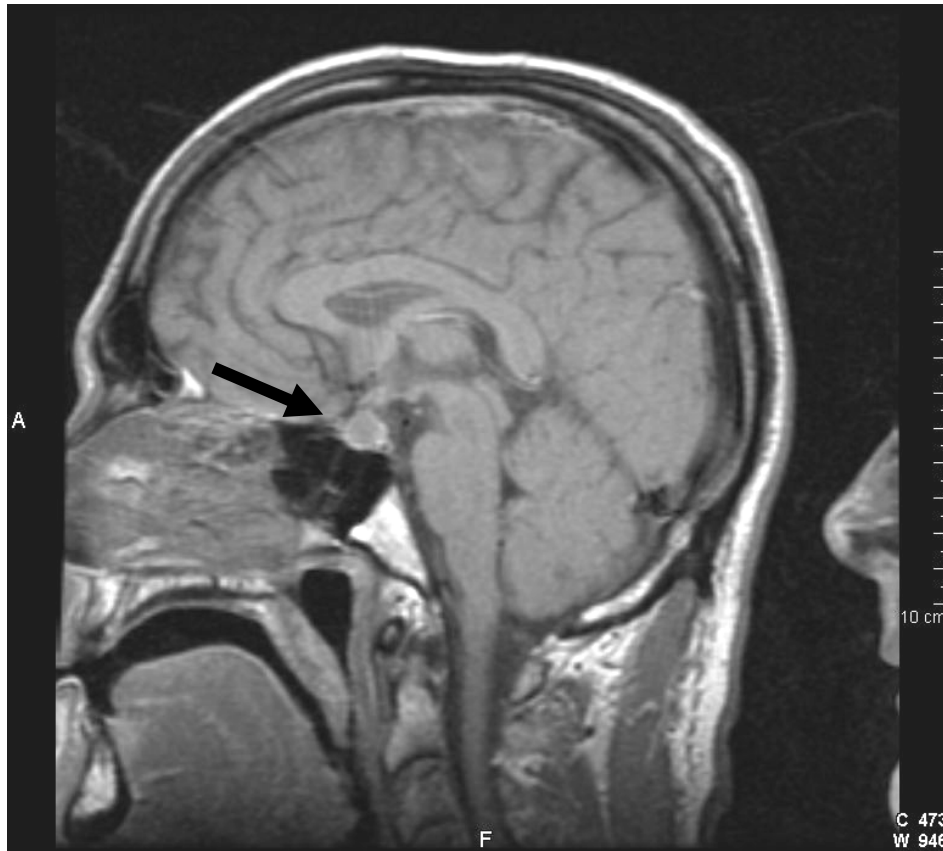


- Frühe Laborwertveränderungen können Vorboten sich entwickelnder immunvermittelter Nebenwirkungen sein.
- Patienten können pathologische Leberfunktionstests (LFT) aufweisen ohne gleichzeitige Symptome
- Abdominale Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Übelkeit
- Nicht-entzündliche Ursachen von Hepatotoxizität ausschließen; Infektionen, Krankheitsprogression, Medikamente
- Bis zur Rückkehr in den Normbereich LFT engmaschig kontrollieren

irAE: Endokrinopathie



irAE: Endokrinopathie

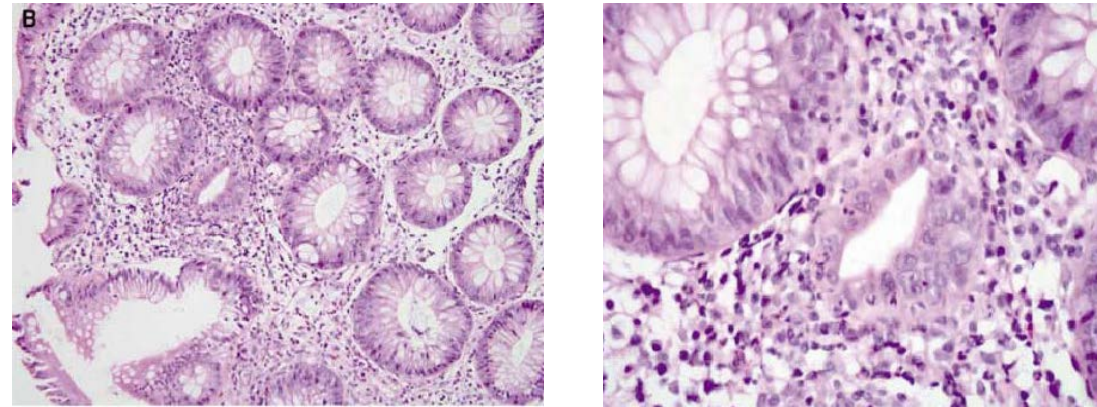


- Vermutete autoimmune Hypophysitis
 - Verwirrung, Müdigkeit, Impotenz
 - Kopfschmerzen
- Niedriger ACTH-/Cortisol-Spiegel
- ↓ T4, Testosteron und/oder Prolactin
- Vergrößerte Hypophyse im MRI
- Asymptomatisch mit Ersatztherapie
 - Langsame Rückkehr der endokrinen Funktion

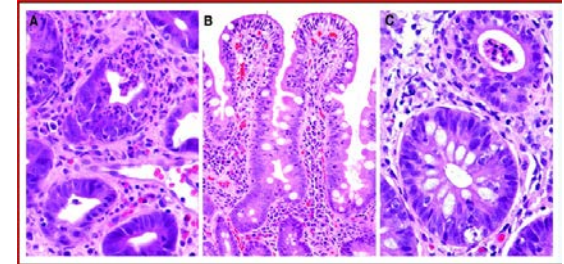
irAE: GI



Koloskopische Ansicht eines Darmödems mit Geschwürbildung im Colon descendens.



Histopathologische Analysen zeigen eine aktive herdförmige Colitis (links) mit Kryptenzerstörung, Verlust von Becherzellen und neutrophilen Infiltraten im Kryptenepithel (rechts)



Ribas, A. et al. J Clin Oncol; Dec 10, 2005
Beck, K.E. et al. J Clin Oncol; May 20, 2006

Diarrhoe bei immunvermittelter Colitis

Loperamid erlaubt, aber wenig wirksam

Budesonid kaum wirksam

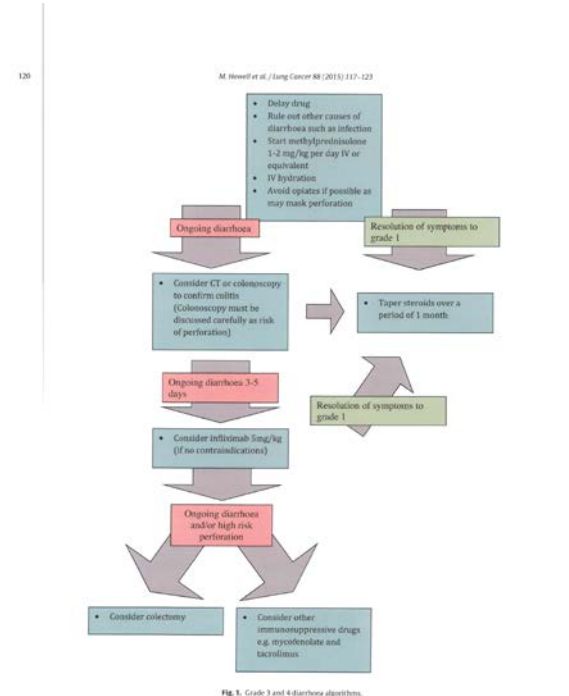
CAVE Tinctura opii

besser:

➔ Infliximab

➔ Mycophenolat

➔ Tacrolimus



and cortisol replacement therapy are needed. Replacement of sex hormones, prolactin and growth hormone should be assessed dependent on symptoms. Hypophysitis is usually irreversible, requiring lifelong hormone replacement [36]. Once a patient's hormone replacement needs are addressed, immunotherapy can be resumed.

Immunotherapy may cause an adrenal crisis either by direct adrenal toxicity or secondary to pituitary damage; in addition, where high dose steroids have been used to treat IAEs and are tapered too quickly, an adrenal crisis may be precipitated.

Thyroid dysfunction similar to that seen with Hashimoto's thyroiditis may develop with immunotherapy [11,21]. Initial hyperthyroidism, due to release of T4, should be managed with beta blockade. There is no role for thionamides. Hypothyroidism invariably follows and requires thyroxine replacement therapy.

4.5. Pulmonary

There is little reported pulmonary toxicity with ipilimumab. However, pneumonitis is an uncommon but serious effect with

Zum Vergleich: Diarrhoe unter TKI

Loperamid → „nach jedem Durchfall“

Tinctura Opii (BTM) → 3x 15-20 Tropfen tgl.

Nicht resorbierbare Steroide, z.B. Budesonid (Entocort®) → 3x2 Kps. tgl.

Octreotid (Sandostatin®) s.c. → 100-150 µg 3x tgl.

Flüssigkeit / Elektrolyte substituieren !

Diarrhoe bei immunvermittelter Colitis

Loperamid erlaubt, aber wenig wirksam

Budesonid kaum wirksam

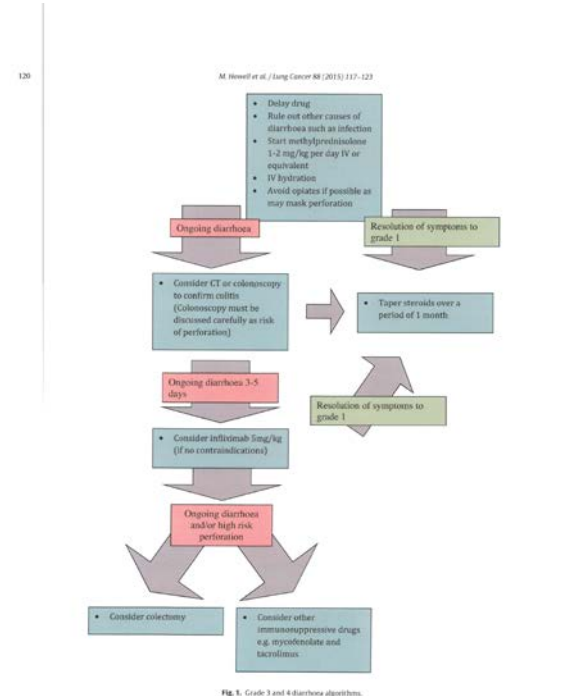
CAVE Tinctura opii

besser:

➔ Infliximab

➔ Mycophenolat

➔ Tacrolimus



and cortisol replacement therapy are needed. Replacement of sex hormones, prolactin and growth hormone should be assessed dependent on symptoms. Hypophysitis is usually irreversible, requiring lifelong hormone replacement [36]. Once a patient's hormone replacement needs are addressed, immunotherapy can be resumed.

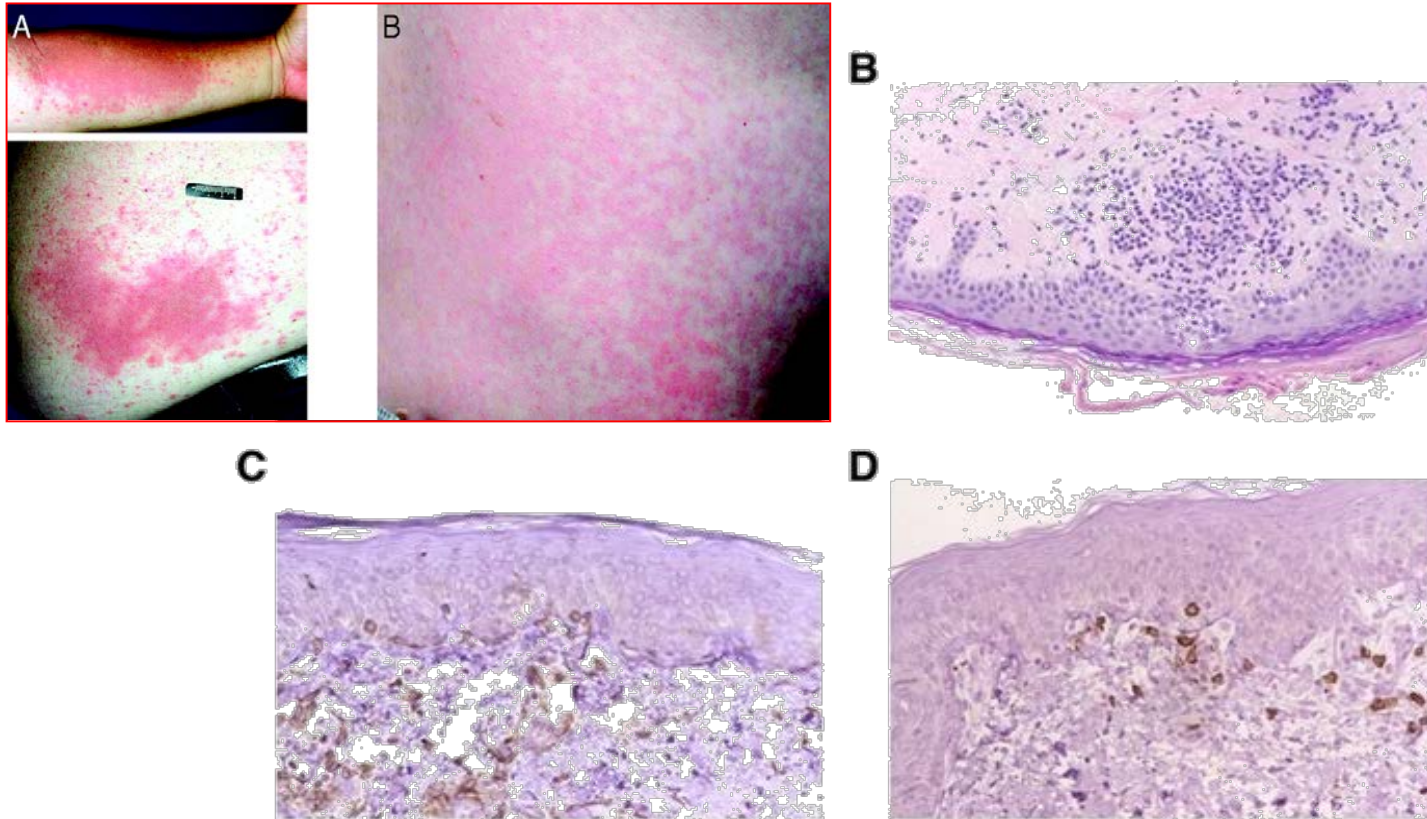
Immunotherapy may cause an adrenal crisis either by direct adrenal toxicity or secondary to pituitary damage; in addition, where high dose steroids have been used to treat iAEs and are tapered too quickly, an adrenal crisis may be precipitated.

Thyroid dysfunction similar to that seen with Hashimoto's thyroiditis may develop with immunotherapy [11,21]. Initial hyperthyroidism, due to release of T4, should be managed with beta blockade. There is no role for thionamides. Hypothyroidism invariably follows and requires thyroxine replacement therapy.

4.5. Pulmonary

There is little reported pulmonary toxicity with ipilimumab. However, pneumonitis is an uncommon but serious effect with

irAE: Haut



(A) Netzartiger erythematöser Ausschlag

(B) Perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat, das in die Epidermis reicht

(C) CD4+ T-Zellen neben sterbenden Melanozyten

(D) CD8+ T-Zellen neben sterbenden Melanozyten

irAE: Gelenke

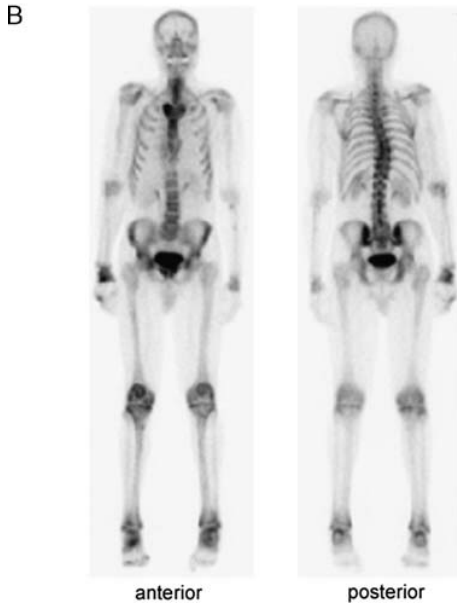
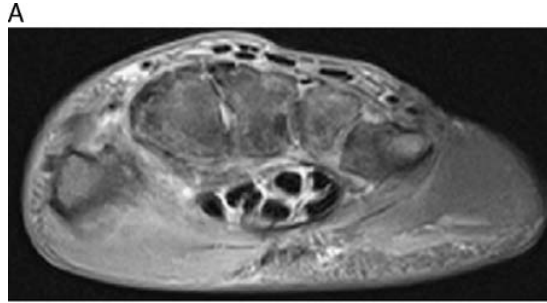


FIGURE 1. Magnetic resonance imaging (MRI) and bone scan results of case 1 taken at onset of arthritis (after 16mo of treatment).

A, MRI (T2 FAT saturation) of the carpus showing synovitis, marked soft tissue and bone edema, and tenosynovitis.

B, 957-MBq Technetium hydroxydiphosphonate bone scan showing a diffuse increase in tracer uptake in a periarticular distribution around the knees, ankles, right wrist, right third metacarpophalangeal joint, right sternoclavicular joint, and to a lesser extent both hips.

irAE: Gelenke

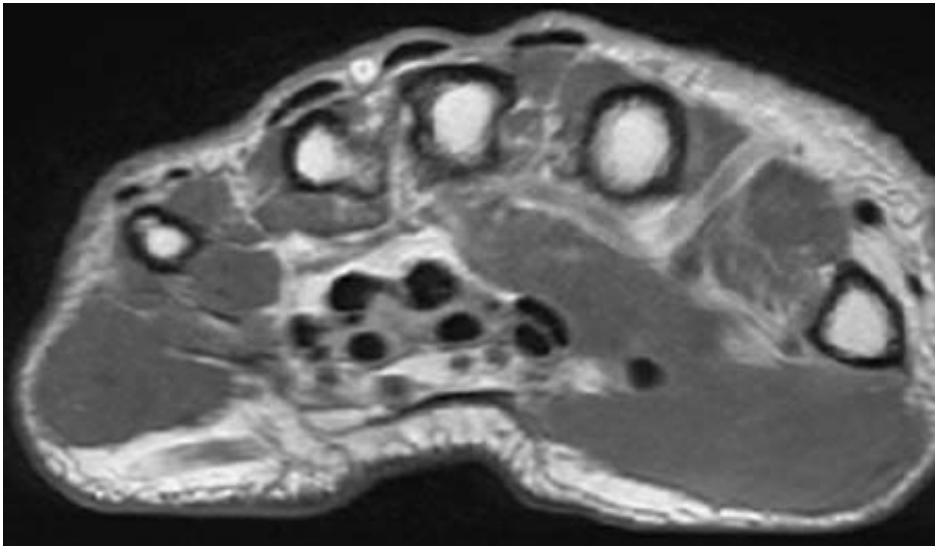


FIGURE 2. Magnetic resonance imaging (MRI) of wrist and knee at onset of arthritis (after 11mo of treatment) in case 2. MRI (proton density weighted image) of the right wrist showing extensive synovitis involving the radiocarpal and intercarpal joint spaces extending around multiple flexor and extensor tendons causing tenosynovitis.

irAE: Herz



irAE: Herz

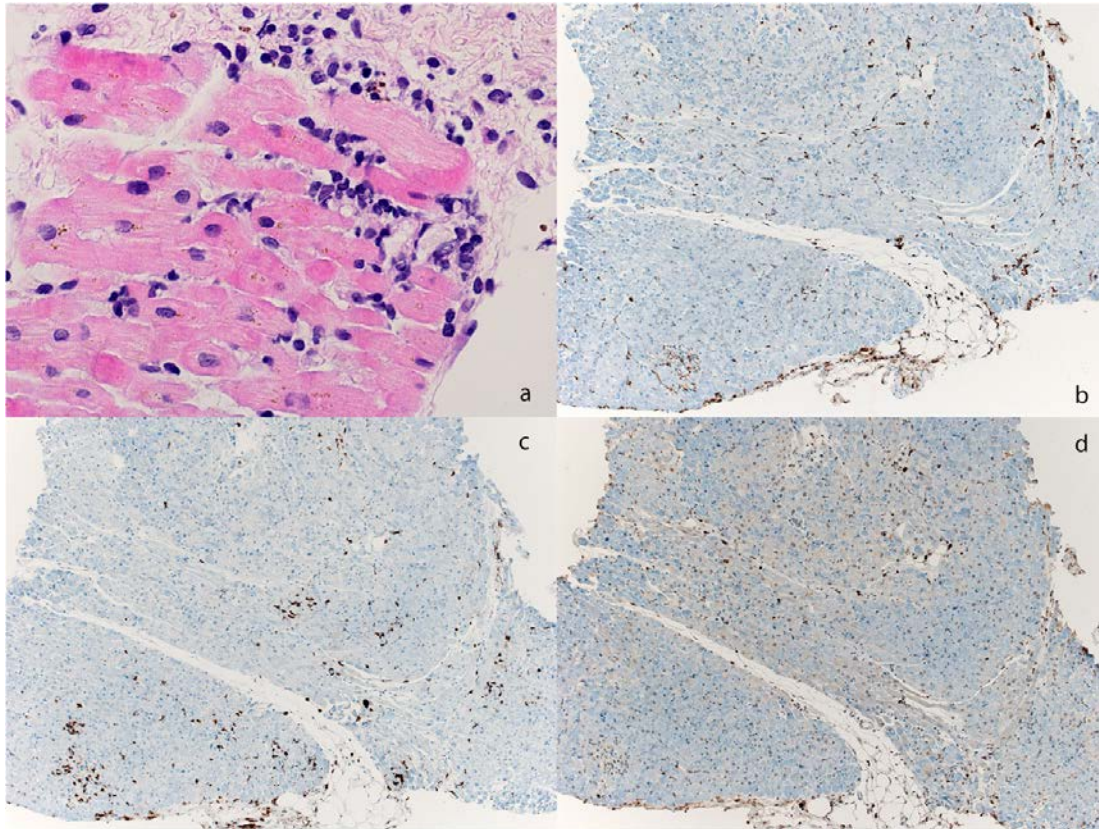


Figure 3 Histological analysis of endomyocardial biopsy.
(a) Hematoxylin and eosin staining of the myocardial biopsy with focal mononuclear infiltrates.
(b) Immunohistochemical analysis of CD68 macrophages.
(c) Staining for CD8 positive T cells
(d) and FOXP3 positive cells within the myocardium of the patient

Noch fraglich: Hämatotoxizität?

Insgesamt 956 Einzelfallberichte, die den bekannten unerwünschten Reaktionen entsprechen

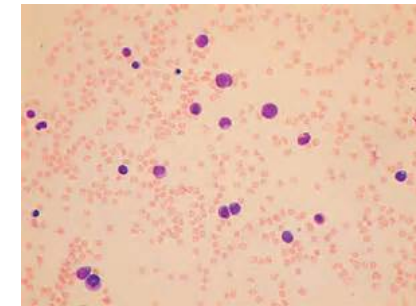
Deutschland: 10 Meldungen zu Agranulozytose und Panzytopenie

Eudravigilance Datenbank der EMA:

4x Agranulozytose, 13x Panzytopenie unter Ipilimumab

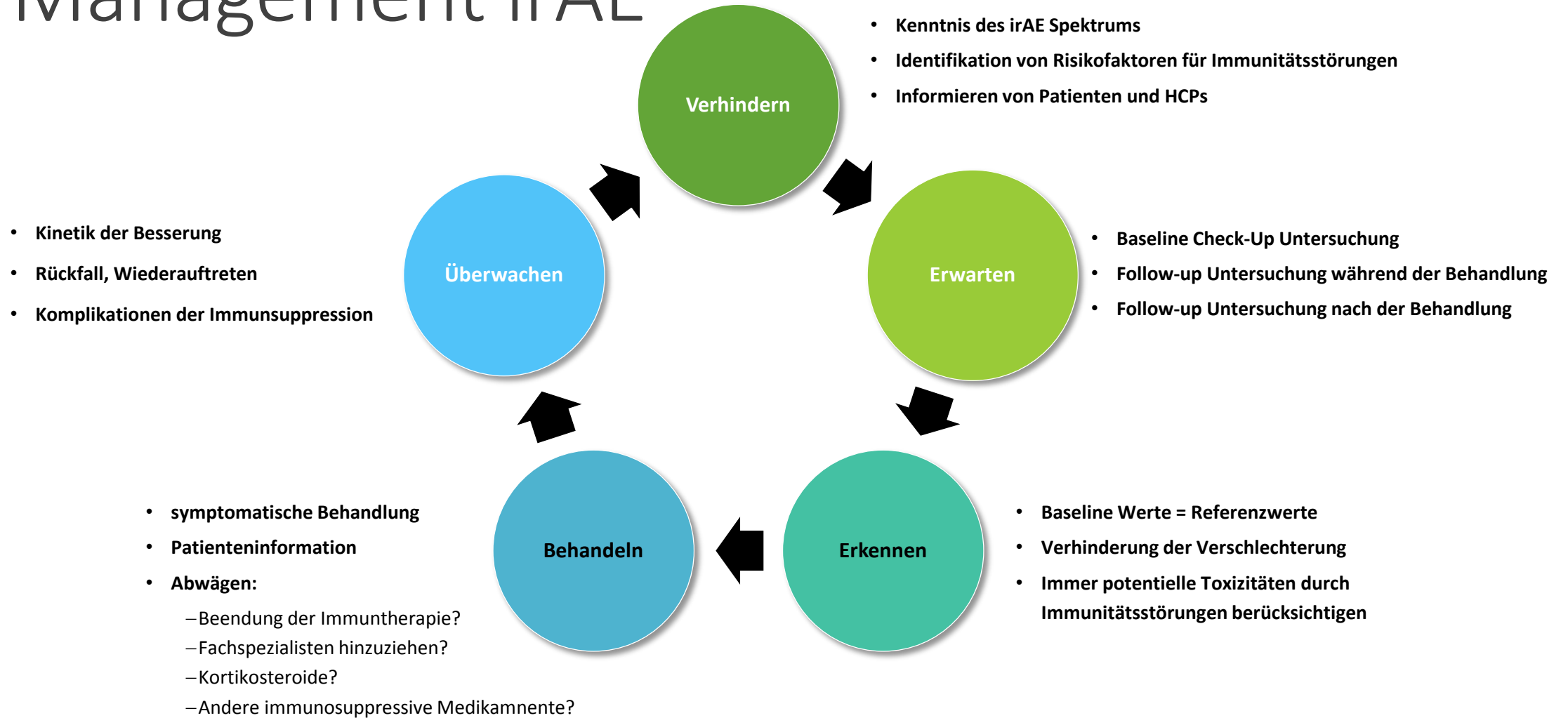
3x Agranulozytose, 5x Panzytopenie unter Nivolumab

8x Panzytopenie unter Pembrolizumab



Kausalzusammenhang bisher noch nicht gesichert, Berichte aber als neue potentielle Risikesignale bewertet

Management irAE



Management irAE

CTCAE Grad	ambulant / stationär	Kortikosteroide	Andere immunsuppressive Medikamente	Immuntherapie
1	ambulant	nicht empfohlen	nicht empfohlen	Fortführen
2	ambulant	topische oder systemische Steroide oral 0,5 – 1mg/kg/Tag	nicht empfohlen	temporäre Unterbrechung ^a
3	Hospitalisierung	systemische Steroide oral oder intravenös 1-2 mg/kg/Tag für 3 Tage, dann Reduktion auf 1 mg/kg/Tag	In Erwägung ziehen für Patienten ohne Symptomverbesserung nach 3-5 Tagen Steroidgabe Hinzuziehung eines Organ-Spezialisten / Facharztes	Abbruch und Wiederaufnahme basierend auf Gespräch zum Risiko/Nutzen Verhältnis mit dem Patienten
4	Hospitalisierung und ggf. Intensivstation	systemische Steroide intravenös Methylprednisolone 1-2 mg/kg/Tag	In Erwägung ziehen für Patienten ohne Symptomverbesserung nach 3-5 Tagen Steroidgabe Hinzuziehung eines Organ-Spezialisten / Facharztes	permanent abbrechen

Bei einigen irAEs sollte gegebenenfalls ein spezifisches Behandlungsmanagement erfolgen. Dies sollte ggf. mit einem Organ-Spezialisten besprochen werden.

^aausgenommen Hauterkrankungen oder endokrine Erkrankungen bei denen die Fortführung der Immuntherapie möglich ist

Management

irAE

- Fortführung der Immuntherapie
- Unterbrechung der Immuntherapie; symptomorientierte Therapie;
- Beendigung der Immuntherapie, symptomorientierte Diagnostik und Therapie (s. Fachinformation)

- Kortisontherapie:
- Topische Steroide (z.B. Hydrocortison-Salbe 1%-Salbe oder Betamethason 0,1%-Salbe) u./o. bei Juckreiz topische/orale H1-Antihistaminika
- 0,5-1,0mg/kg/Tag Methylprednisolon – bei Diarrhoe, Colitis, Hepatitis bei anhaltenden Beschwerden bzw. Laborwertveränderungen
- 1,0-2,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon – bei Endokrinopathien bei V.a akute Entzündung
- 2,0-4,0 mg/kg/Tag Methylprednisolon

	irAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	Hautausschlag	Papula/Macula <10% KOF, ± Symptome (z.B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl)	Papula/Macula >10%-<30% KOF, + Symptome ↓instrumentelle Aktivität	Papula/macula >30% KOF, ± Symptome ↓Basisaktivität	
Renal	Nephritis	Kreatinin >1-1,5 x Ausgangswert	Kreatinin >1,5-3,0x Ausgangswert	Kreatinin >3,0-6,0x Ausgangswert	Kreatinin >6,0x Ausgangswert
Gastrointestinal	Diarrhoe	<4 Stühle/Tag	4-6 Stühle/Tag	>=7 Stühle/Tag; Inkontinenz; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Kolitis	Asymptomatisch, lediglich bildmorph./endoskop. Nachweis	Abdominalschmerz, Blut- oder Schleimbeimengung im Stuhl	Starker Abdominalschmerz; Stuhlunregelmäßigkeiten; peritoneale Reizung	Lebensbedrohliche Folgen, Perforation
Hepatisch	Hepatitis	ASAT/ALAT bis 3x ULN u./o. Bilirubin bis 1,5 x ULN	ASAT/ALAT 3-5 x ULN u./o. Bilirubin 1,5-3 x ULN	ASAT/ALAT 5-20 x ULN u./o. Bilirubin 3-5 x ULN	ASAT/ALAT >20 x ULN u./o. Bilirubin >5x ULN
Endokrin	Hypophysitis	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch (z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Sehstörung, Hypotonie); Substitution, ↓instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hypothyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
	Hyperthyreose	Asymptomatisch	Moderat symptomatisch; Substitution erforderlich; ↓instrumentelle Aktivität	Schwer symptomatisch; ↓Basisaktivität	Lebensbedrohliche Folgen
Pulmonal	Pneumonitis	Asymptomatisch, nur bildmorphologischer Nachweis	Moderat symptomatisch (Husten u./o. Dyspnoe); instrumentelle ADL	Schwer symptomatisch; Einschränkung der ↓Basisaktivität; O ₂ -pflichtig	Lebensbedrohliche Einschränkung der Atemfunktion; intubationspflichtig
	irAE	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4

Auf einen Blick

Eine **frühzeitige** Erkennung von Nebenwirkungen und eine adäquate Behandlung gehören zu einem sicheren Einsatz immunonkologischer Wirkstoffe.

Immunvermittelte Nebenwirkungen sollten nach Ausschluss anderer Ursachen **immunsuppressiv** behandelt werden.

Nebenwirkungen bei der Immuntherapie können jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten, daher sollten Patienten mindestens **5 Monate** lang nach der letzten Dosis **überwacht** werden.

Der Großteil der behandlungsbedingten Nebenwirkungen ist mit Arzneimittel-Unterbrechung ± Kortikosteroid beherrschbar und reversibel.

Algorithmen für das Nebenwirkungsmanagement in den **verschiedenen Organsystemen** sind verfügbar.

Herzlichen Dank!

overkamp@oncoconsult.hamburg

