

Immunterapi vid matstrups- och magsäckscancer

Vägen framåt
2021-10-15

David Borg
Överläkare Onk klin, SUS Lund

Arsenalen

- Kirurgi
- Strålbehandling
- Läkemedel
 - Cytostatika (fluorouracil, oxaliplatin, irinotekan, docetaxel, paklitaxel m fl)
 - Målriktad antikroppsbehandling (trastuzumab, ramucirumab)
- Immunterapi
 - Checkpointhämmare

Immunterapi

- Behandling som syftar till att kroppens eget immunförsvar ska bekämpa cancerceller

Olika typer av immunterapi

I kliniskt bruk

- Checkpointhämmare

Experimentellt

- *CAR-T-celler*
- *Cancervaccin*
- *Onkolytiska virus*
- *Mm mm*

Checkpointhämmare

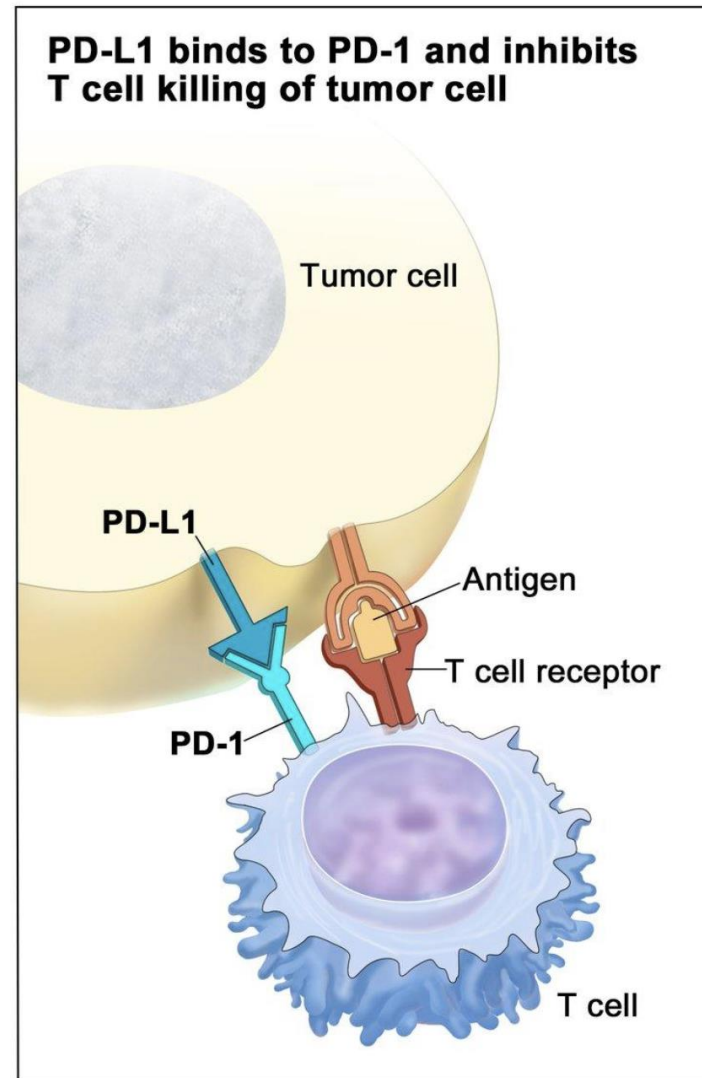
- CTLA-4-hämmare
 - ipililumab (Yervoy®)
- PD-1-hämmare
 - nivolumab (Opdivo®)
 - pembrolizumab (Keytruda®)
- PD-L1-hämmare

Immune checkpoint

- Kroppens immunförsvar måste hållas i schack för att inte överreagera eller reagera på kroppens normala celler
- Autoimmuna sjukdomar
 - Typ 1-diabetes, MS, reumatisk sjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom, giftstruma, autoimmun hepatit, psoriasis, mfl mfl
- Cancerceller kan utnyttja immuncellers inbyggda broms (checkpoint)

Immune checkpoint

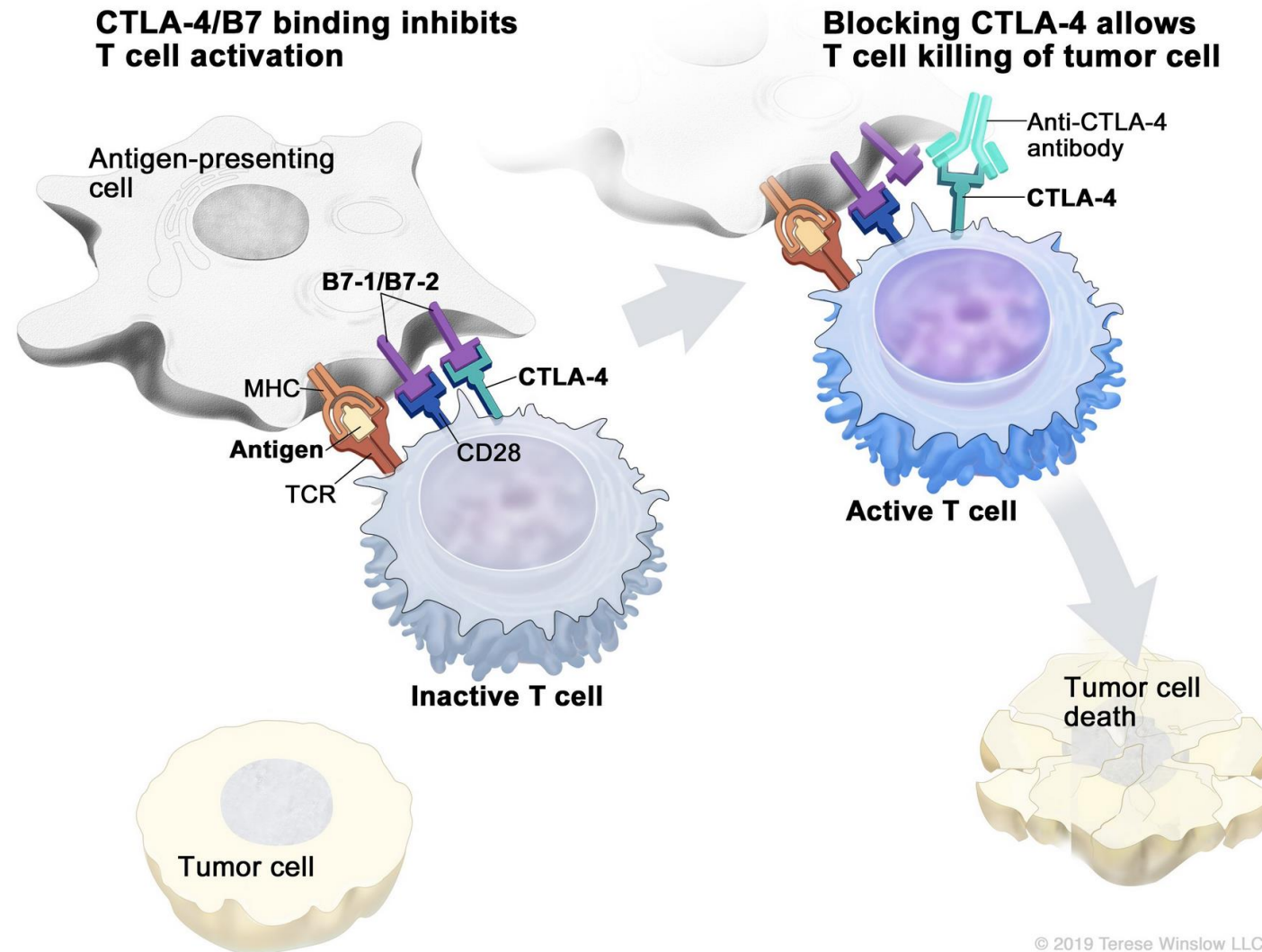
PD-L1: bromsfot
PD-1: bromspedal



Immune checkpoint

Makrofager och dendritiska celler kan aktivera T-celler

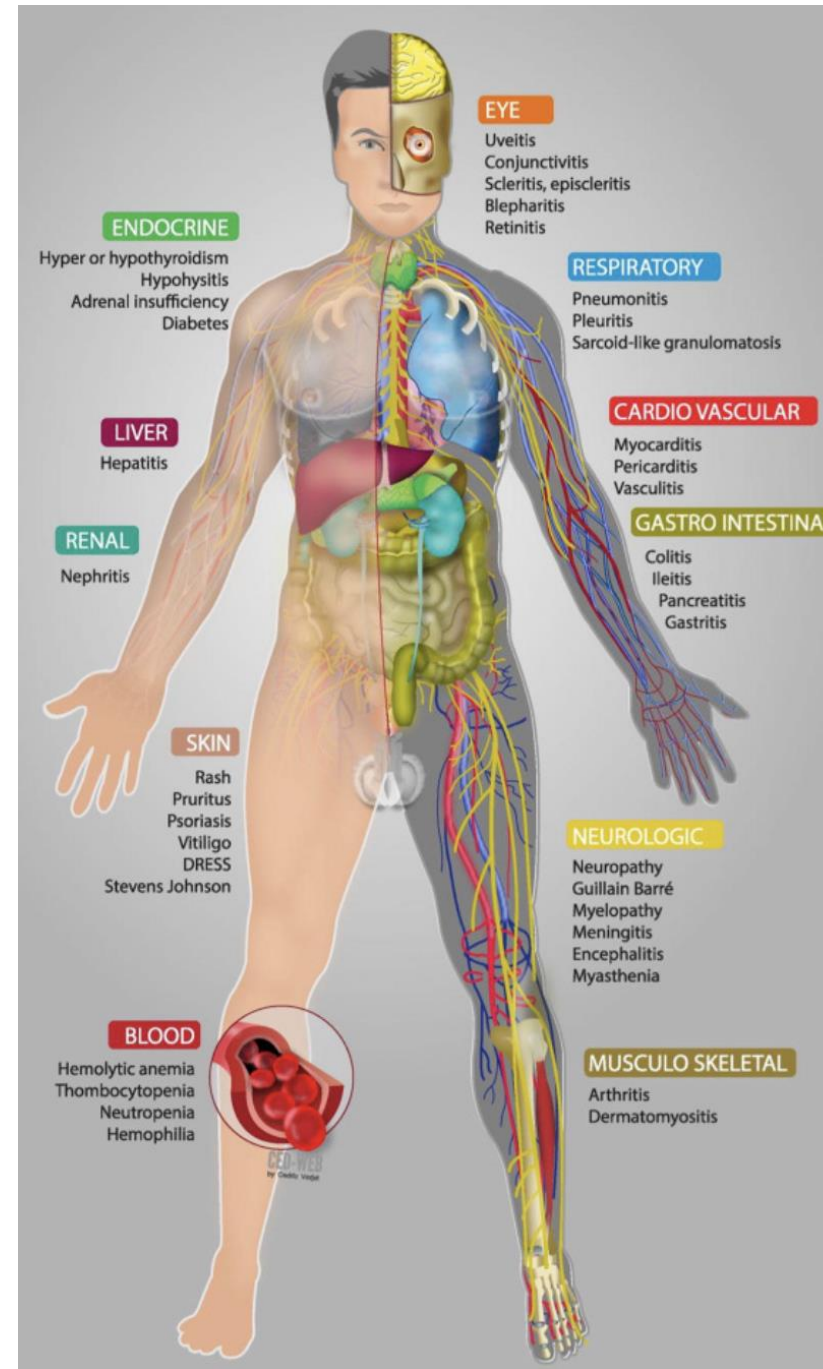
CTLA-4 är en annan sorts bromspedal på T-cellen



Biverkningar med checkpointhämmare

Inflammationer i olika organsystem

- Inte så vanligt
- Kommer efter 1-3 månader men kan komma lång tid efter avslutad behandling



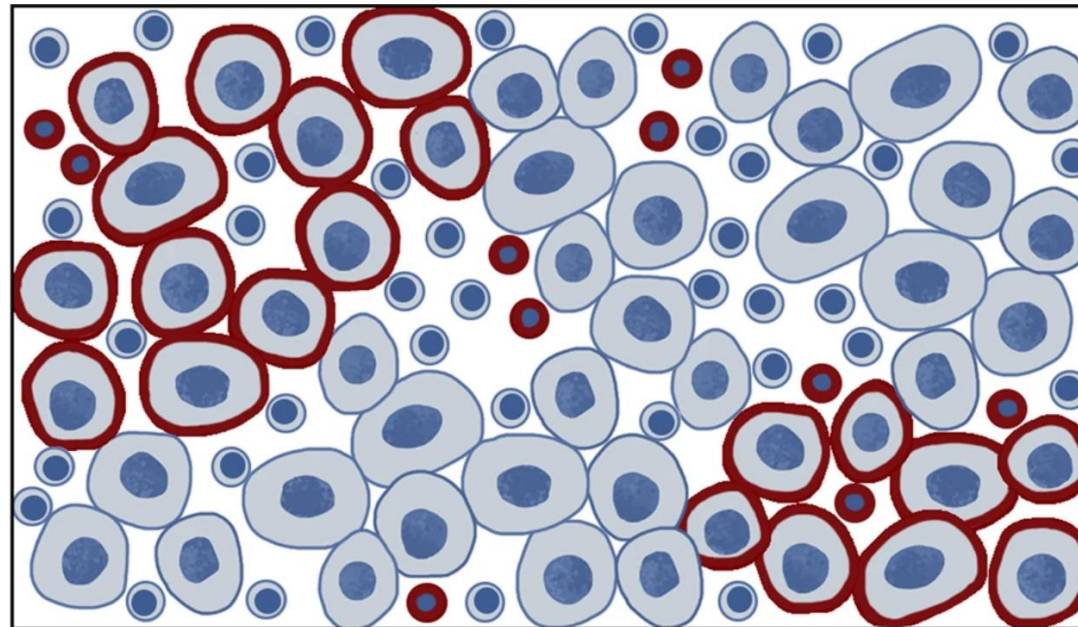
Fas 3-studier med checkpointhämmare vid matstrups- och magsäckscancer

- Matstrupscancer - skivepitelcancer
- Matstrupscancer - adenocarcinom
- Magsäckscancer - adenocarcinom

- Asiatisk vs västerländsk population

- PD-L1-uttryck på tumörceller +/- immunceller

PD-L1 CPS (Combined Positive Score)



- PD-L1 negative tumor cell
- PD-L1 positive tumor cell
- PD-L1 negative immune cell
- PD-L1 positive immune cell

$$\text{CPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

Fas 3-studier med checkpointhämmare vid matstrups- och magsäckscancer

- Palliativt i 1:a linjen
- Palliativt i 2:a linjen
- Adjuvant efter kurativ kemoradioterapi + kirurgi
- *Pågående*

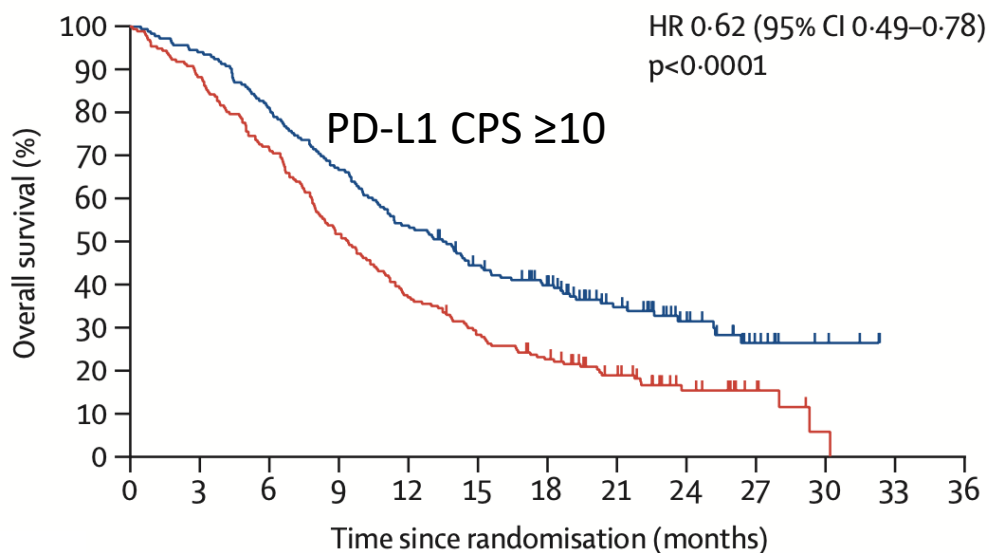
Palliativt i 1:a linjen

KEYNOTE-590

- Matstrupscancer, pall 1L

- skivepitelcancer, adenocarcinom
- PD-L1 CPS ≥ 10 hos ca 50%

- Pembrolizumab plus chemotherapy group
- Placebo plus chemotherapy group



Medianöverlevnad 13,5 vs 9,4 mån

**Pembrolizumab + kemoterapi ny standardbehandling vid PD-L1 CPS ≥ 10 .
Godkänt av EMA och NT-rådet (210830).**

CheckMate 649

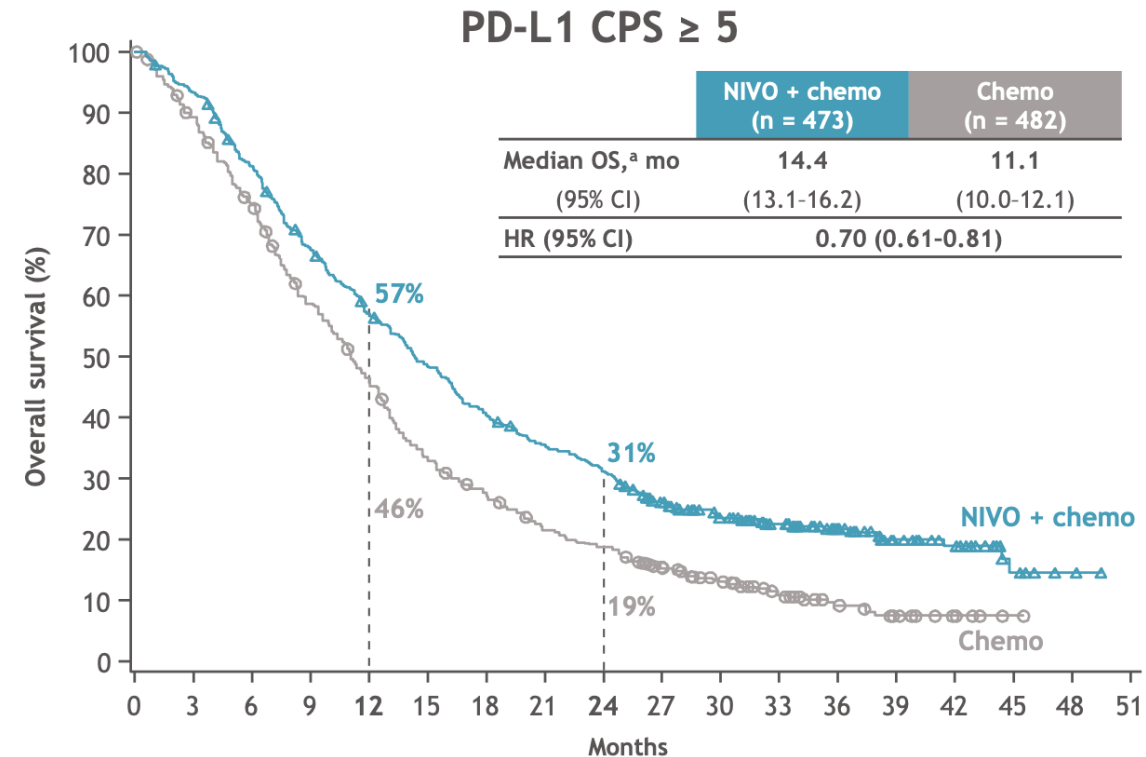
- Adenocarcinom (matstrupe, magsäck), pall 1L
- 3-armar
 - kemo
 - nivolumab + kemo
 - nivolumab + ipililumab

- PD-L1 CPS ≥ 5 hos ca 60%

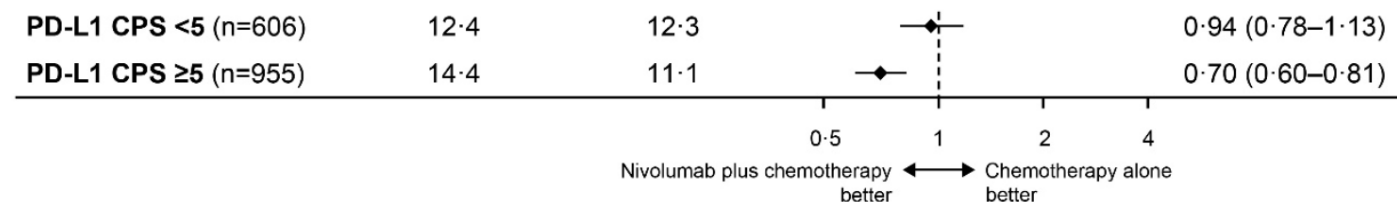
Nivolumab + kemoterapi
potentiell ny standardbehandling
vid PD-L1 CPS ≥ 5 .

EMA positive opinion 210917

NT-rådet...?



Janjigian et al.
ESMO 2021

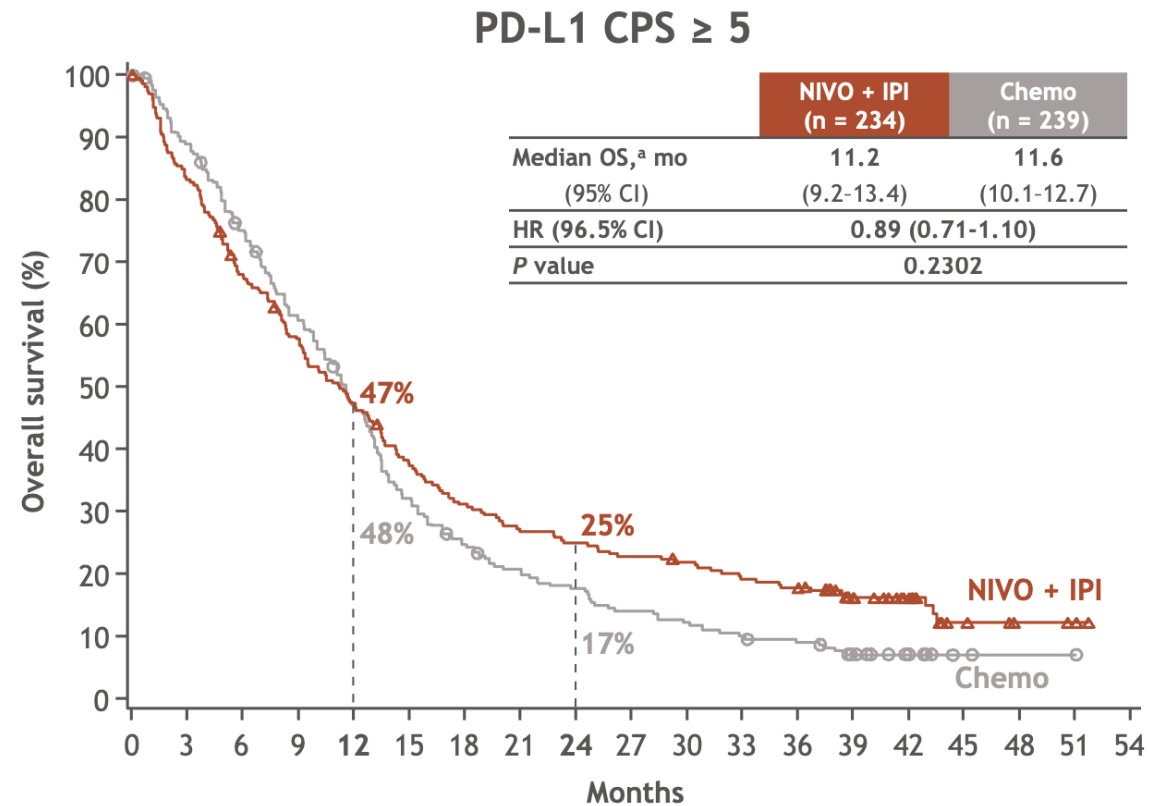


Moehler et al.
Lancet 2021.

CheckMate 649

- Adenocarcinom (matstrupe, magsäck), pall 1L
- 3-armar
 - kemo
 - nivolumab + kemo
 - nivolumab + ipililumab

Ingen signifikant överlevnadsvinst med nivo + ipi vs kemo



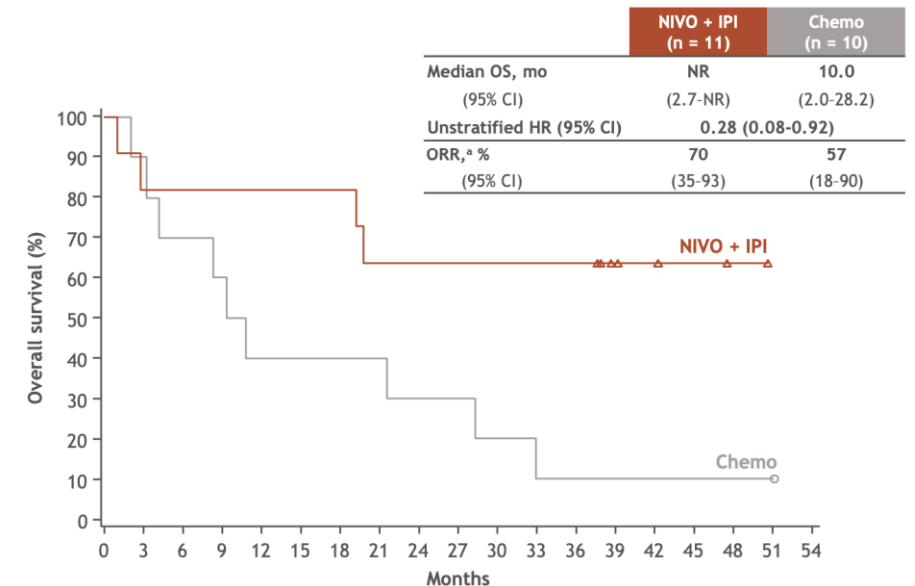
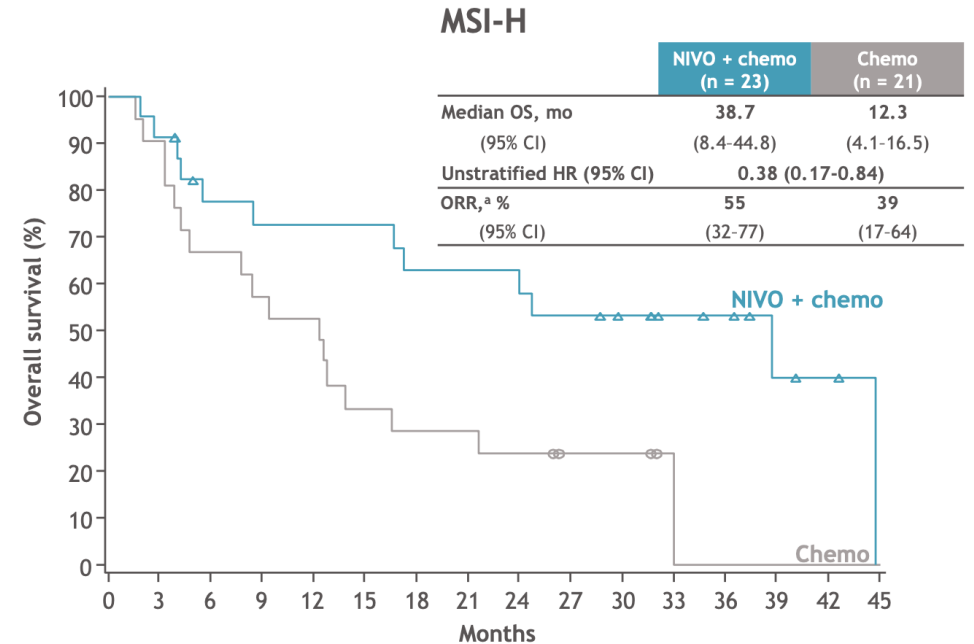
Janjigian et al.
ESMO 2021

CheckMate 649

- Adenocarcinom (matstrupe, magsäck),
- 3-armar
 - kemo
 - nivolumab + kemo
 - nivolumab + ipilimumab

- Mikrosatellitinstabila (MSI-H) tumörer
 - ca 3% av pat

Stor överlevnadsvinst med checkpointhämmare vid MSI-H!



CheckMate 648

- Skivepitelcancer i matstrupe, pall 1L

- 3-armar

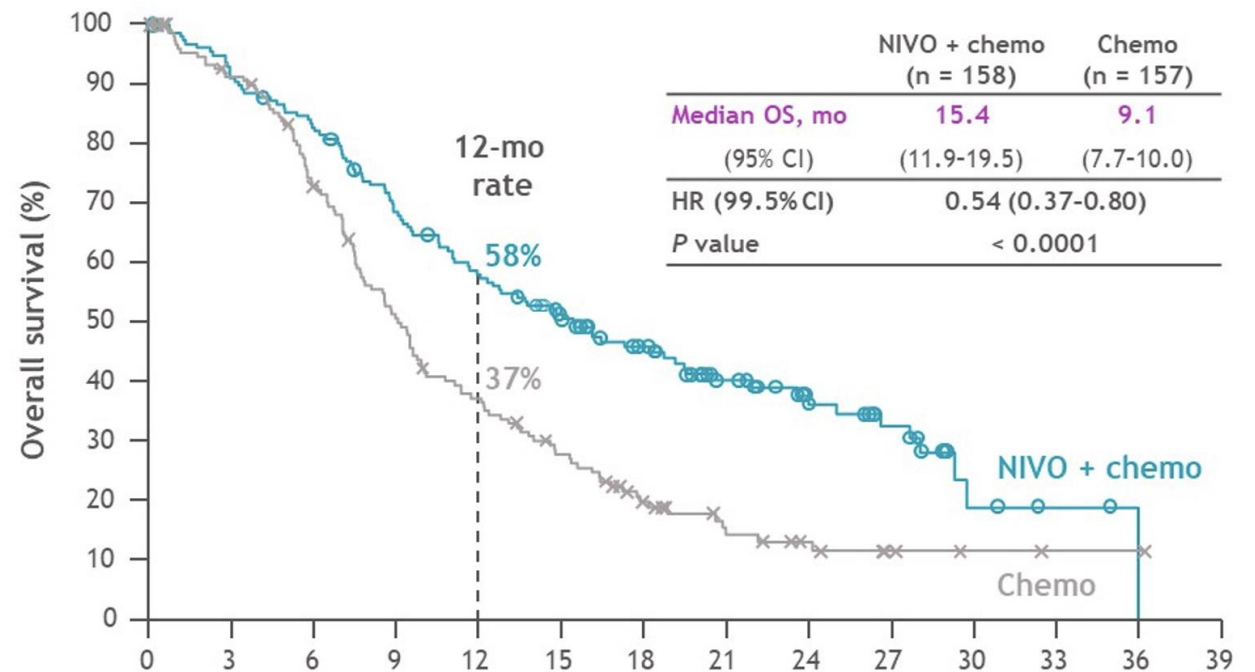
- kemo
- nivolumab + kemo
- nivolumab + ipililumab

- Tumörcells PD-L1 $\geq 1\%$ hos ca 50%

Nivolumab + kemoterapi
potentiell ny standardbehandling
vid tumörcells PD-L1 $\geq 1\%$.

EMA positive opinion mars 2022?

Primary endpoint (tumor cell PD-L1 $\geq 1\%$)^a



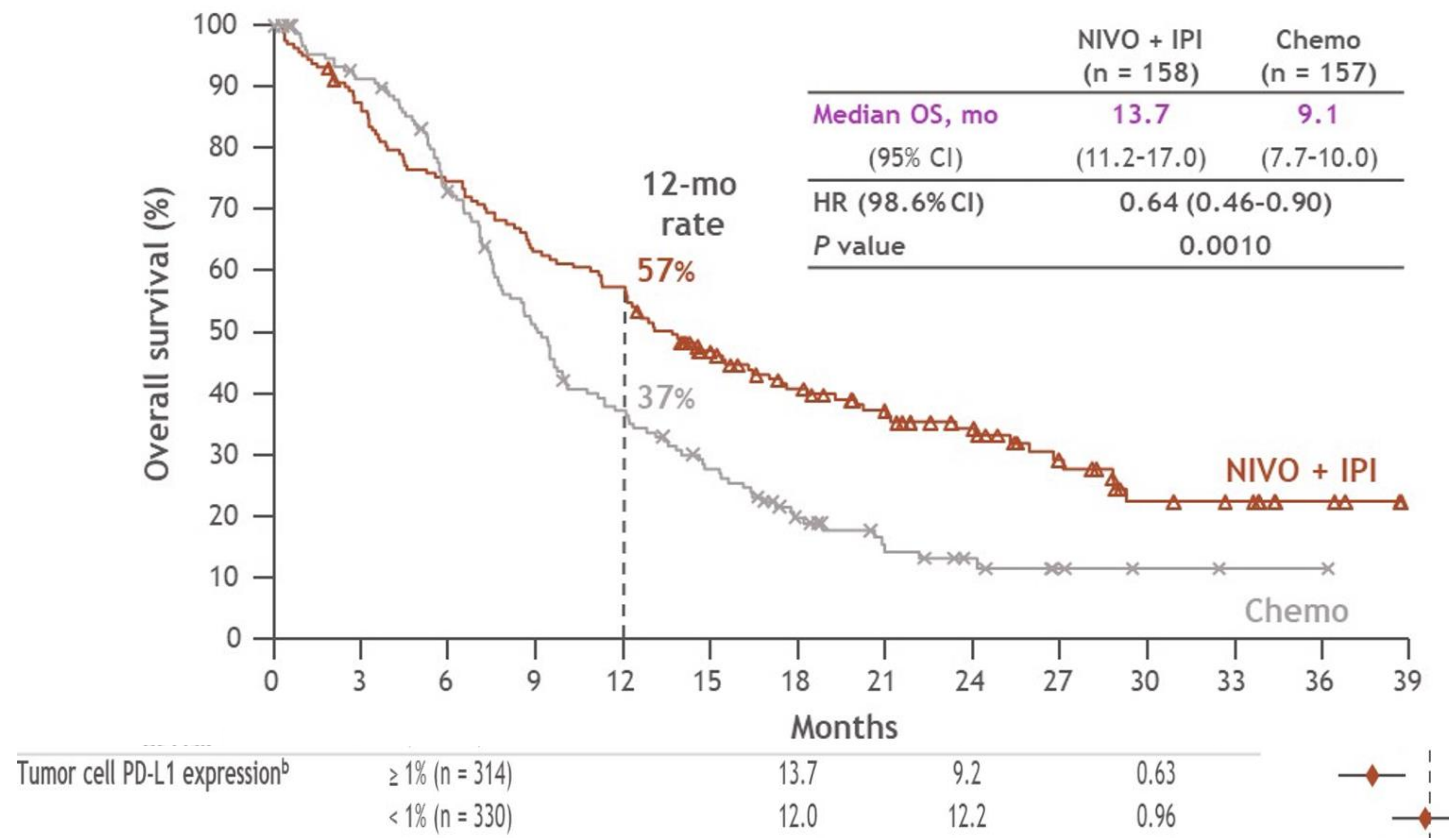
Tumor cell PD-L1 expression ^b	$\geq 1\%$ (n = 314)	15.4	9.2	0.55	
< 1% (n = 329)	12.0	12.2	0.98		

CheckMate 648

- Skivepitelcancer i matstrupe, pall 1L
- 3-armar
 - kemo
 - nivolumab + kemo
 - nivolumab + ipililumab

Nivolumab + ipililumab vid tumörcells PD-L1 $\geq 1\%$ är bättre än enbart kemoterapi men numeriskt sämre än nivo + kemo avseende överlevnad och respons.

Primary endpoint (tumor cell PD-L1 $\geq 1\%$)^a

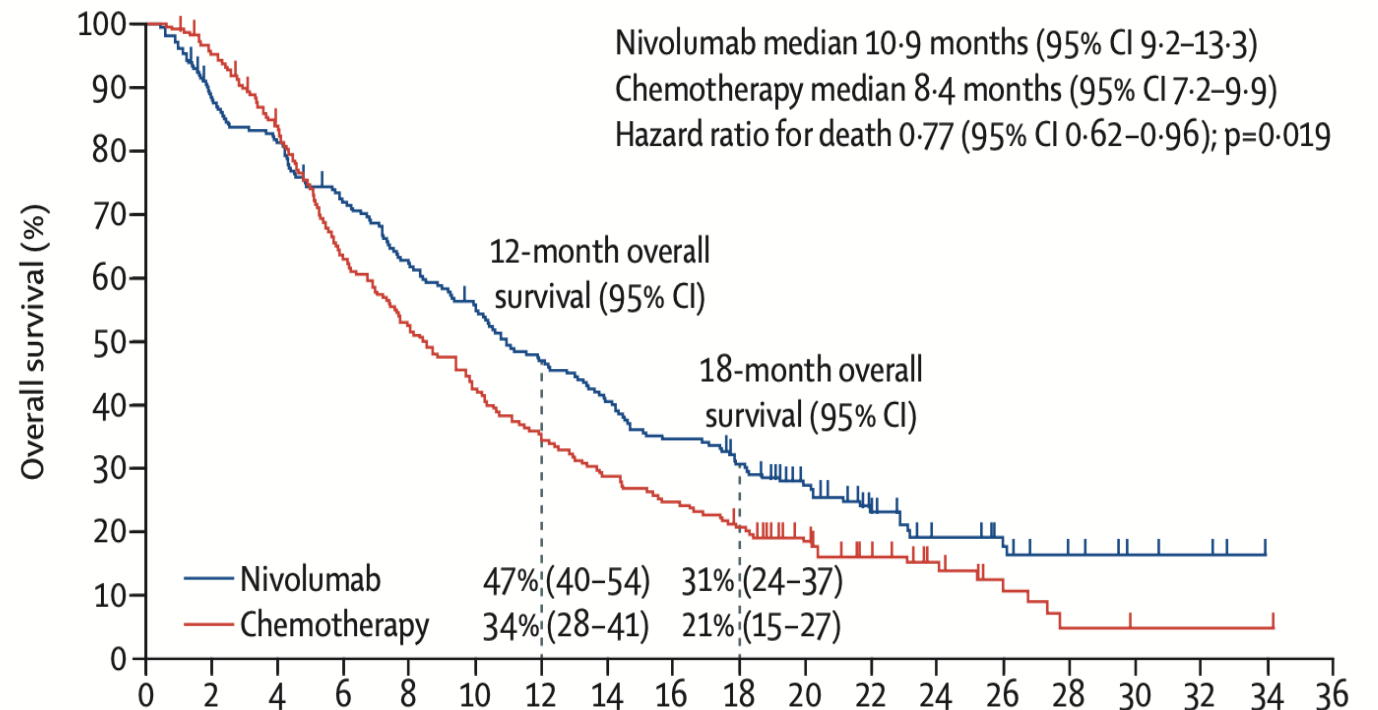


Palliativt i 2:a linjen

ATTRACTION-3

- Skivepitelcancer i matstrupe, 2L

Viss överlevnadsvinst (2,5 mån) med nivolumab.
Godkänt av EMA och NT-rådet (210524).



PD-L1 expression

<1%	83/109	84/107	◆	0.84 (0.62-1.14)
≥1%	77/101	89/102	◆	0.69 (0.51-0.94)

KEYNOTE-061

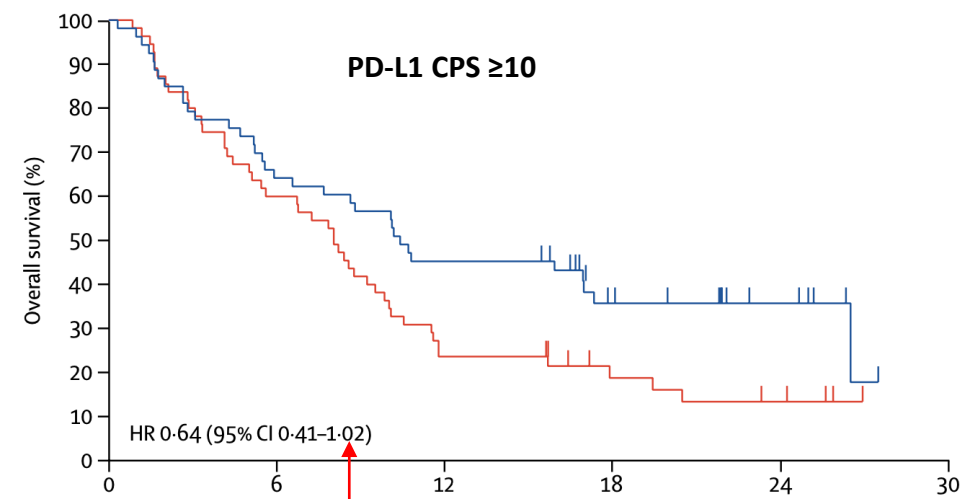
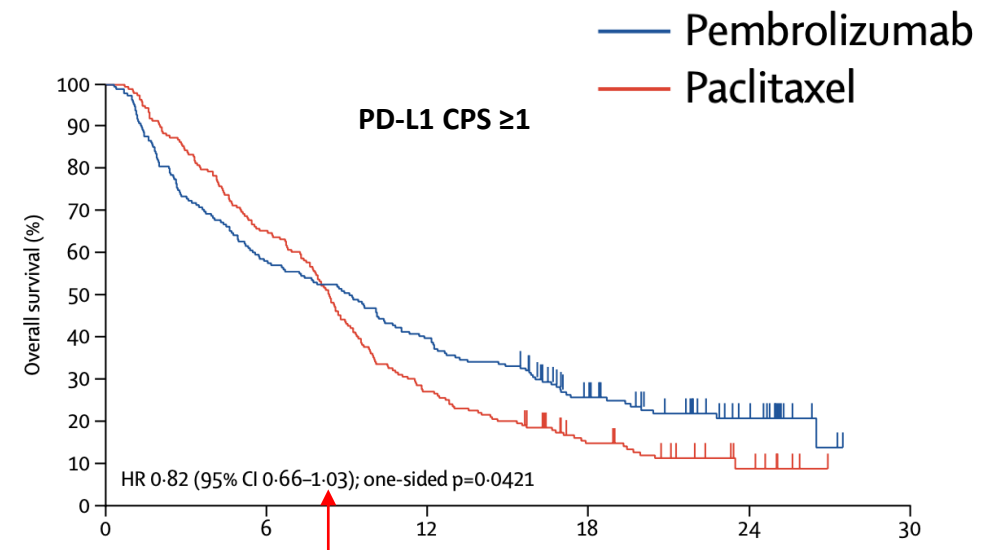
- Adenocarcinom i magsäck/matstrupe, 2L

Ingen signifikant överlevnadsvinst med pembrolizumab

Suboptimal kontrollarm

Standard sedan 2017: paklitaxel + ramucirumab

Ej godkänt av FDA eller EMA



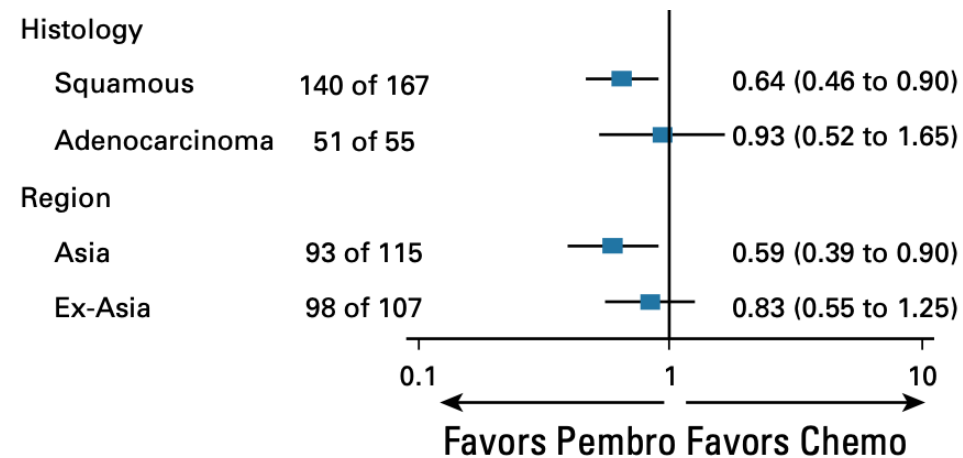
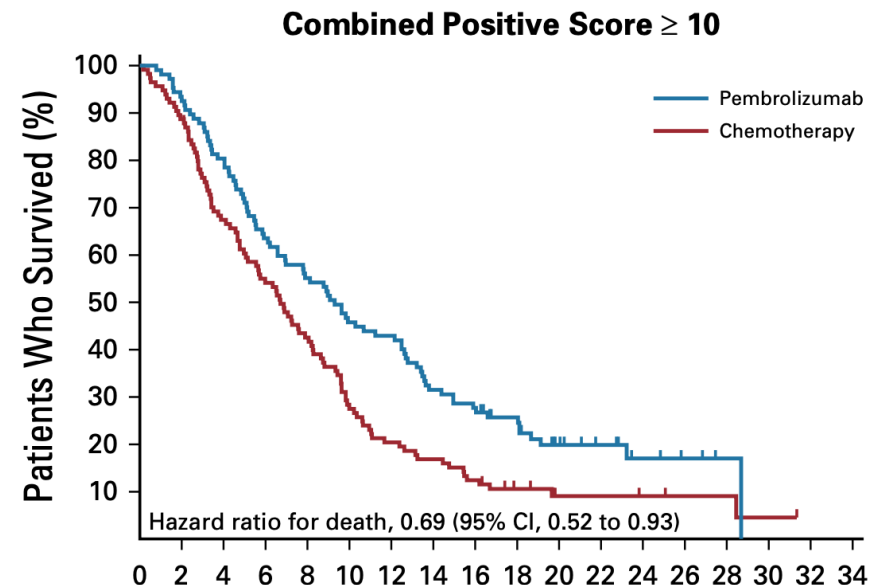
KEYNOTE-181

- Matstrupscancer, pall 2L
 - skivepitelcancer, adenocarcinom

Överlevnadsvinst med pembro vs kemo vid PD-L1 CPS ≥ 10 .

Nytta vid skivepitelcancer och i asiatisk population.

Företaget drog tillbaka sin ansökan till EMA.



Kurativ behandling

CheckMate 577

- Matstrupscancer
 - skivepitelcancer, adenocarcinom
 - neoadjuvant kemoradioterapi följt av operation

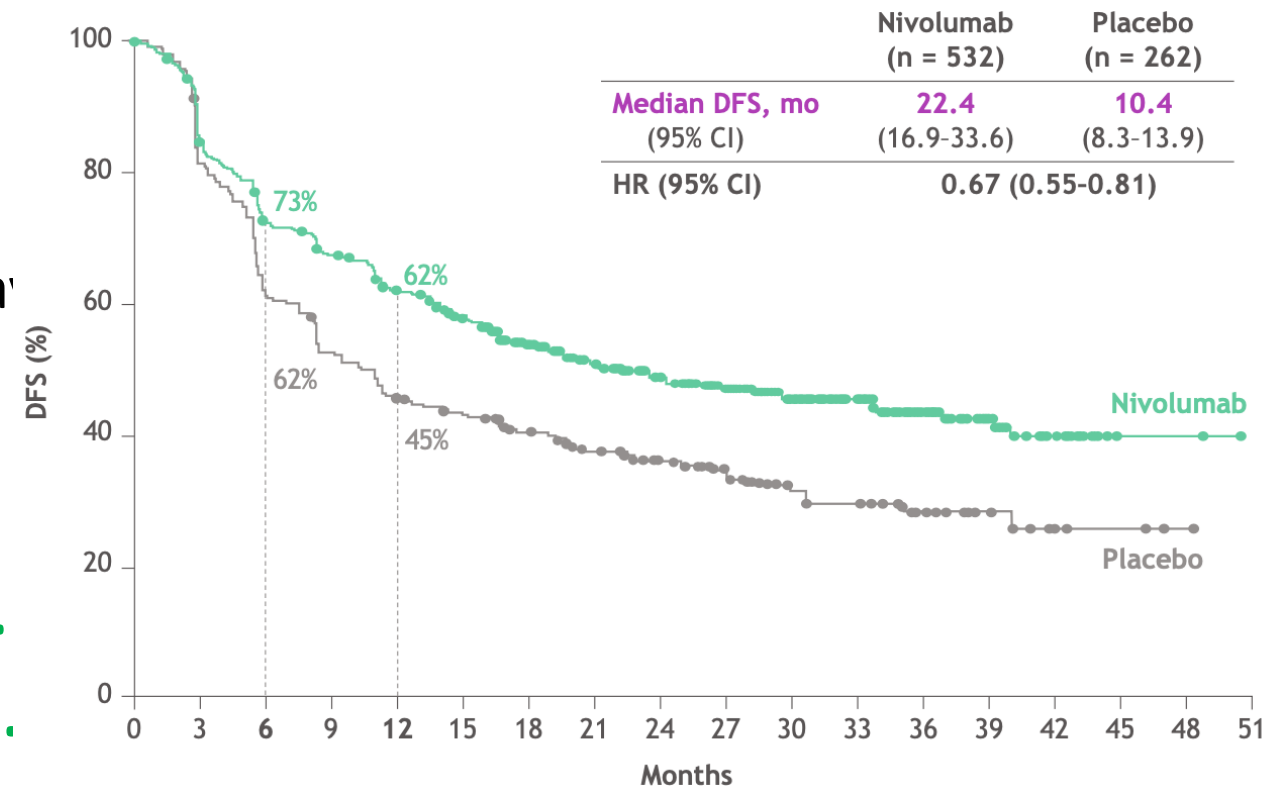
Signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad med adjuvant nivolumab.

Total överlevnad ej ännu rapporterad.

Potentiell ny standardbehandling.

Nyligen godkänt av EMA.

TLV och NT-rådet...?



Pågående fas 3-immunterapistudier

Massvis...

- Fler behandlingssituationer
 - perioperativ kemoterapi
 - definitiv kemoradioterapi
- Nya läkemedel
- Nya kombinationer

Biverkningar – CheckMate 648

Grad 1: lindrig
 Grad 2: måttlig
 Grad 3: svår
 Grad 4: livshotande

All treated, ^a n (%)	NIVO + chemo (n = 310)		NIVO + IPI (n = 322)		Chemo (n = 304)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any TRAEs ^b	297 (96)	147 (47)	256 (80)	102 (32)	275 (90)	108 (36)
Serious TRAEs ^b	74 (24)	57 (18)	103 (32)	73 (23)	49 (16)	38 (13)
TRAEs leading to discontinuation ^{b,c}	106 (34)	29 (9)	57 (18)	41 (13)	59 (19)	14 (5)
Treatment-related deaths ^d	5 (2) ^e		5 (2) ^f		4 (1) ^g	

TRAE (treatment-related adverse event)

Serious TRAE: livshotande/dödlig/sjukhusinläggning/betydande eller bestående funktionsnedsättning

Chau et al. ASCO 2021

- Lite fler grad 3-4 biverkningar med nivo + kemo
- Flest allvarliga (serious) biverkningar med nivo + ipi
- Fler som avbryter nivo + kemo pga biverkningar

Biverkningar – CheckMate 648

Immunologiska biverkningar

Select TRAEs ^a All treated, ^{b,c} n (%)	NIVO + chemo (n = 310)		NIVO + IPI (n = 322)		Chemo (n = 304)	
	Any grade	Grade 3-4 ^d	Any grade	Grade 3-4 ^d	Any grade	Grade 3-4
Endocrine	36 (12)	1 (1)	88 (27)	15 (6)	1 (< 1)	0
Gastrointestinal	64 (21)	1 (2)	38 (12)	5 (2)	47 (15)	1 (2)
Hepatic	32 (10)	1 (2)	42 (13)	14 (4)	12 (4)	2 (< 1)
Pulmonary	18 (6)	2 (< 1)	26 (8)	9 (3)	2 (< 1)	0
Renal	74 (24)	1 (2)	8 (2)	2 (< 1)	57 (19)	1 (2)
Skin	54 (17)	1 (< 1)	110 (34)	11 (4)	11 (4)	0

Mycket få grad 3-4 immunologiska biverkningar

Biverkningar – CheckMate 577

Patients, n (%)	Nivolumab ^a n = 532		Placebo ^a n = 260	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any AEs ^b	510 (96)	183 (34)	243 (93)	84 (32)
Serious AEs	158 (30)	107 (20)	78 (30)	53 (20)
AEs leading to discontinuation	68 (13)	38 (7)	20 (8)	16 (6)
Any TRAEs ^{b,c}	376 (71)	71 (13)	119 (46)	15 (6)
Serious TRAEs ^c	40 (8)	29 (5)	7 (3)	3 (1)
TRAEs leading to discontinuation ^c	48 (9)	26 (5)	8 (3)	7 (3)
TRAEs in ≥10% of treated patients in either arm ^b				
Fatigue	90 (17)	6 (1)	29 (11)	1 (< 1)
Diarrhea	88 (17)	2 (< 1)	39 (15)	2 (< 1)
Pruritus	53 (10)	2 (< 1)	9 (3)	0
Rash	52 (10)	4 (< 1)	10 (4)	1 (< 1)

Lindriga biverkningar med nivolumab, de flesta grad 1-2

Sammanfattning

- Tillägg av checkpointhämmare (pembrolizumab eller nivolumab) till palliativ kemoterapi i 1:a linjen ger förlängd överlevnad med 3-6 mån förutsatt högt uttryck av PD-L1 i tumören
- Häften av patienterna har lågt/inget uttryck av PD-L1 i tumören och här behövs andra angreppssätt
- Adjuvant nivolumab efter kurativ kemoradioterapi och kirurgi vid matstrupscancer ger förbättrad sjukdomsfri överlevnad
- NT-rådet har godkänt eller förväntas godkänna checkpointhämmare vid flera indikationer vid matstrups- och magsäckscancer