Der „Siegeszug“ der Immuntherapie.

Das Ende der Misteltherapie ?

Ralf Hofheinz
Interdisziplinäres Tumorzentrum, Universitätsmedizin Mannheim
Universität Heidelberg

Wie wirkt eine Immuntherapie ?

Bei welchen Patienten / Tumorerkrankungen ist sie zugelassen ?

Wann hilft die Immuntherapie besonders ?

„A word of caution …“

Immuntherapie und Misteltherapie ?

Wie wirkt eine Immuntherapie ?

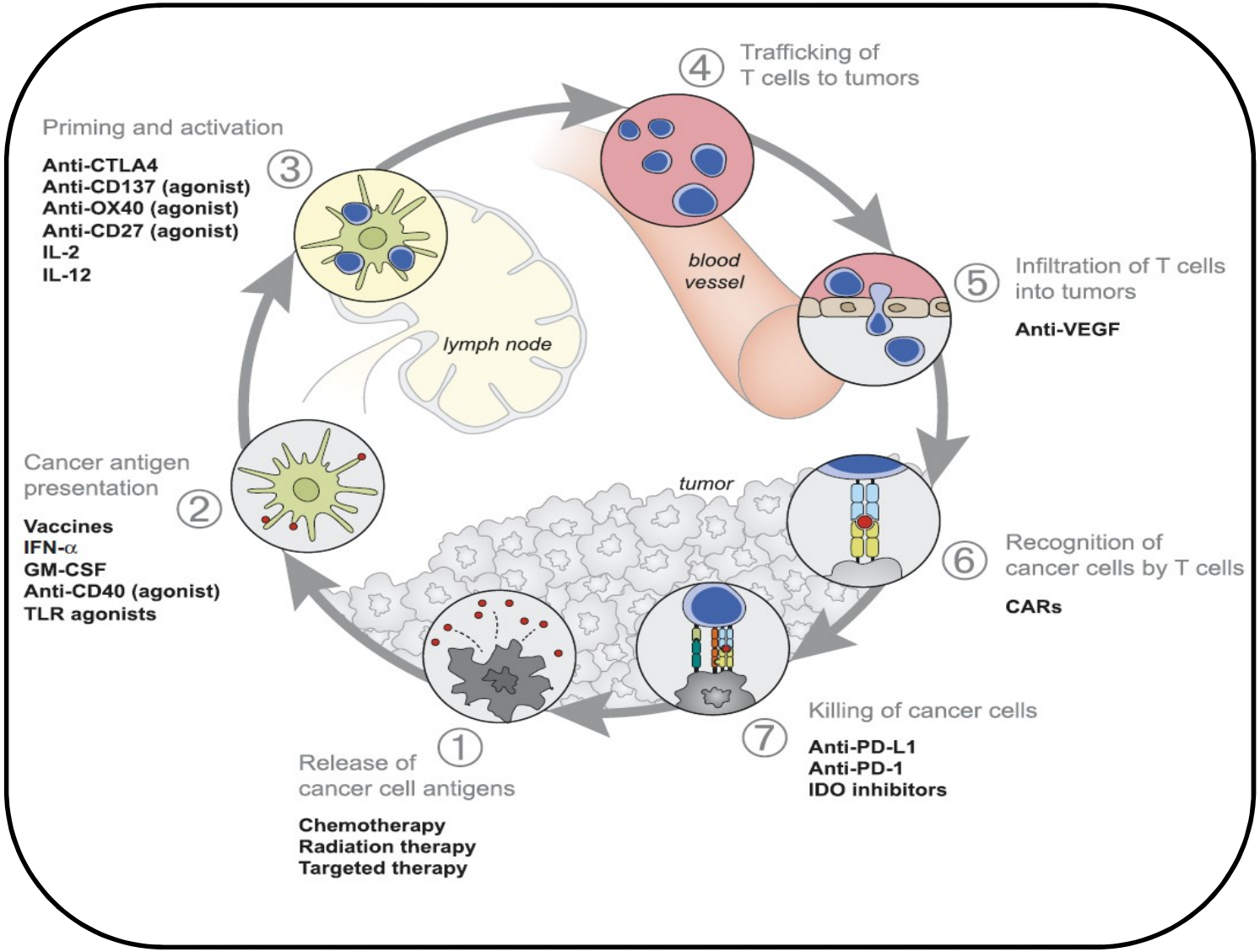
Bei welchen Patienten / Tumorerkrankungen ist sie zugelassen ?

Wann hilft die Immuntherapie besonders ?

„A word of caution …“

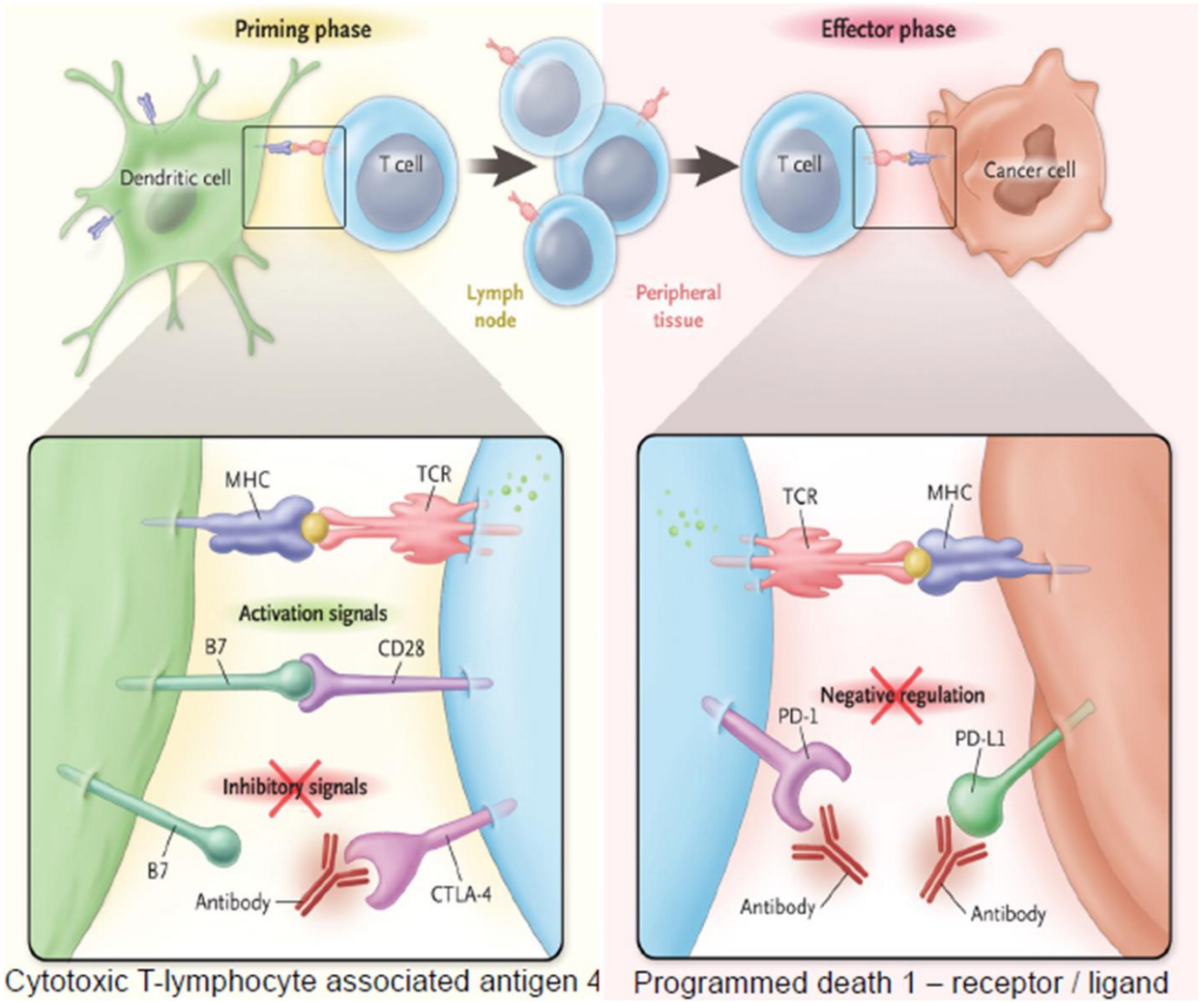
Immuntherapie und Misteltherapie ?

„Cancer / Immunity cycle“ & Therapeutische Beeinflussung

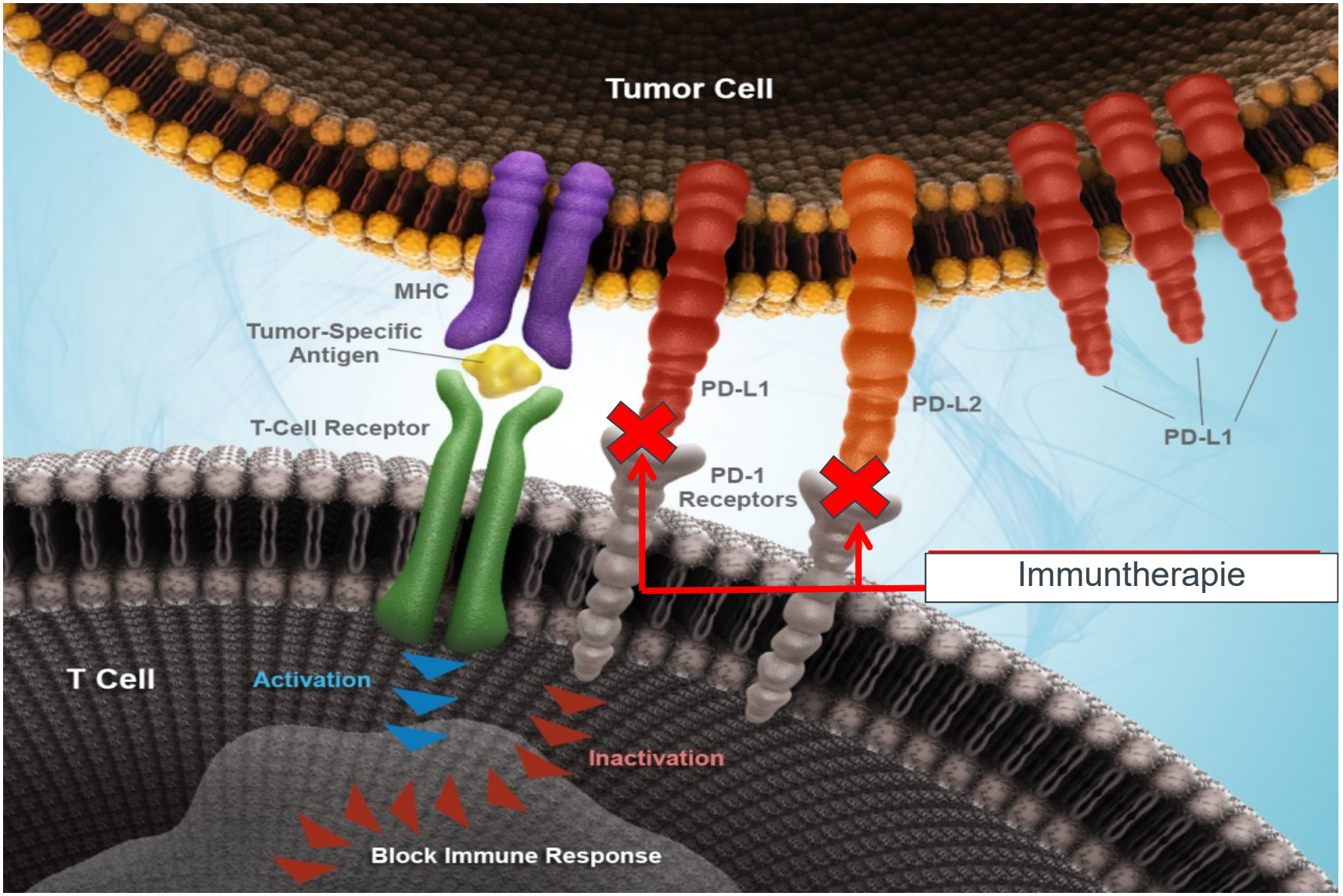


Chen & Mellmann, Immunity 2013

Interaktion von Immunzellen und Tumor



Immuntherapie – Wirkmechanismus (Zell- / Zellinteraktion)



Wie wirkt eine Immuntherapie ?

Bei welchen Patienten / Tumorerkrankungen ist sie zugelassen ?

Wann hilft die Immuntherapie besonders ?

„A word of caution …“

Immuntherapie und Misteltherapie ?

Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

- Aktuelle Übersicht zu FDA/EMA Zulassungen -

Stand: 25.09.2017

	Melanom		NSCLC		RCC	UC		SCCHN	cHL	MCC	MSI	GC	HCC
	1st	2nd	1st	2nd	2nd	1st	2nd	2nd	>3rd	2nd	>1st	>2nd	>1st
Ipilimumab (anti-CTLA-4)	+	+											
Nivolumab (anti-PD-1)	+[1]	+[1]		+	+		+	+	+[6]		+ (CRC)		+
Pembrolizumab (anti-PD-1)	+	+	+[3,7]	+[2]		+[5]	+	+	+[4,6]		+	+[8]	
Atezolizumab (anti-PD-L1)				+		+[5]	+						
Durvalumab (anti-PD-L1)							+						
Avelumab (anti-PD-L1)							+			+			

[1] = auch in Kombination mit Ipilimumab
[2] = nur für PD-L1 positive Tumore (TPS ≥ 1%)
[3] = nur für PD-L1 positive Tumore (TPS ≥ 50%)
[4] = FDA: 4. Linie oder refraktär (auch pädiatrische Pat.)
[5] = wenn nicht Cisplatin geeignet
[6] = EMA: nach BV-Behandlung + auto-SZT; Pembro auch nur nach BV-Behandlung, wenn auto-SZT nicht in Frage kommt
[7] = in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin bei non-squamous NSCLC
[8] = nur für PD-L1 positive Tumore (CPS ≥ 1)

bisher nur FDA

Wie wirkt eine Immuntherapie ?

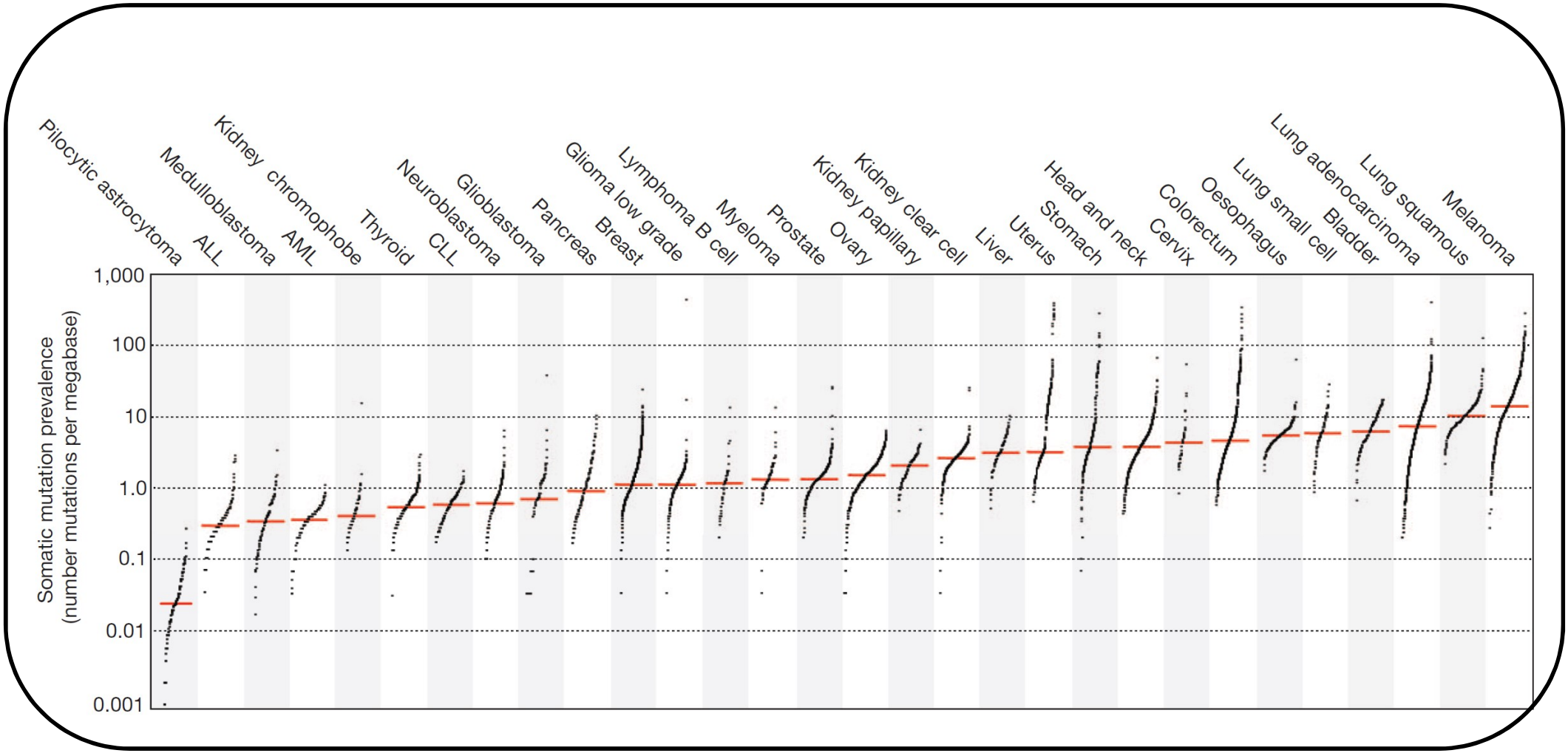
Bei welchen Patienten / Tumorerkrankungen ist sie zugelassen ?

Wann hilft die Immuntherapie besonders ? → Drei „Biomarker“

„A word of caution …“

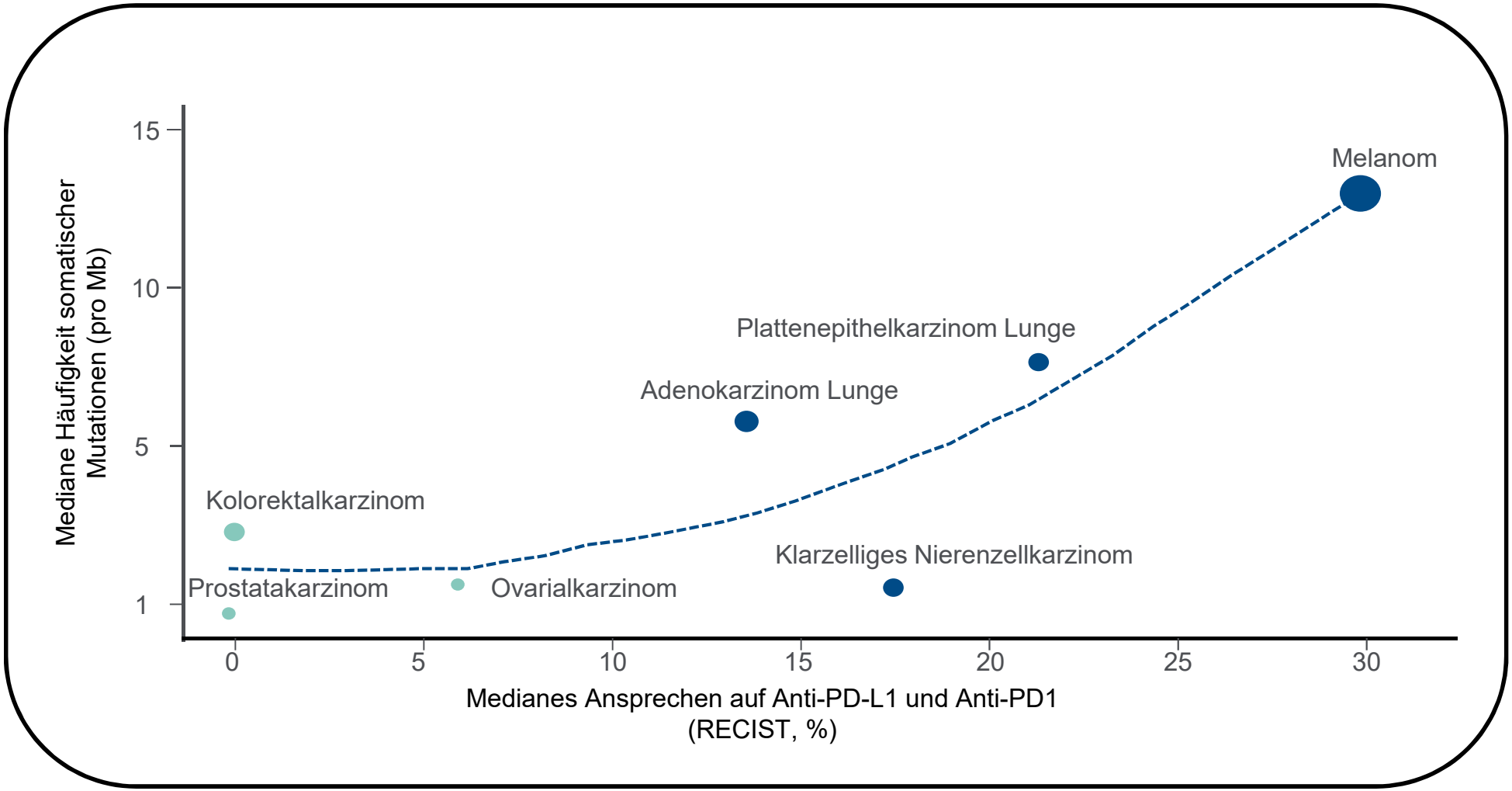
Immuntherapie und Misteltherapie ?

Die Neoantigenhypothese



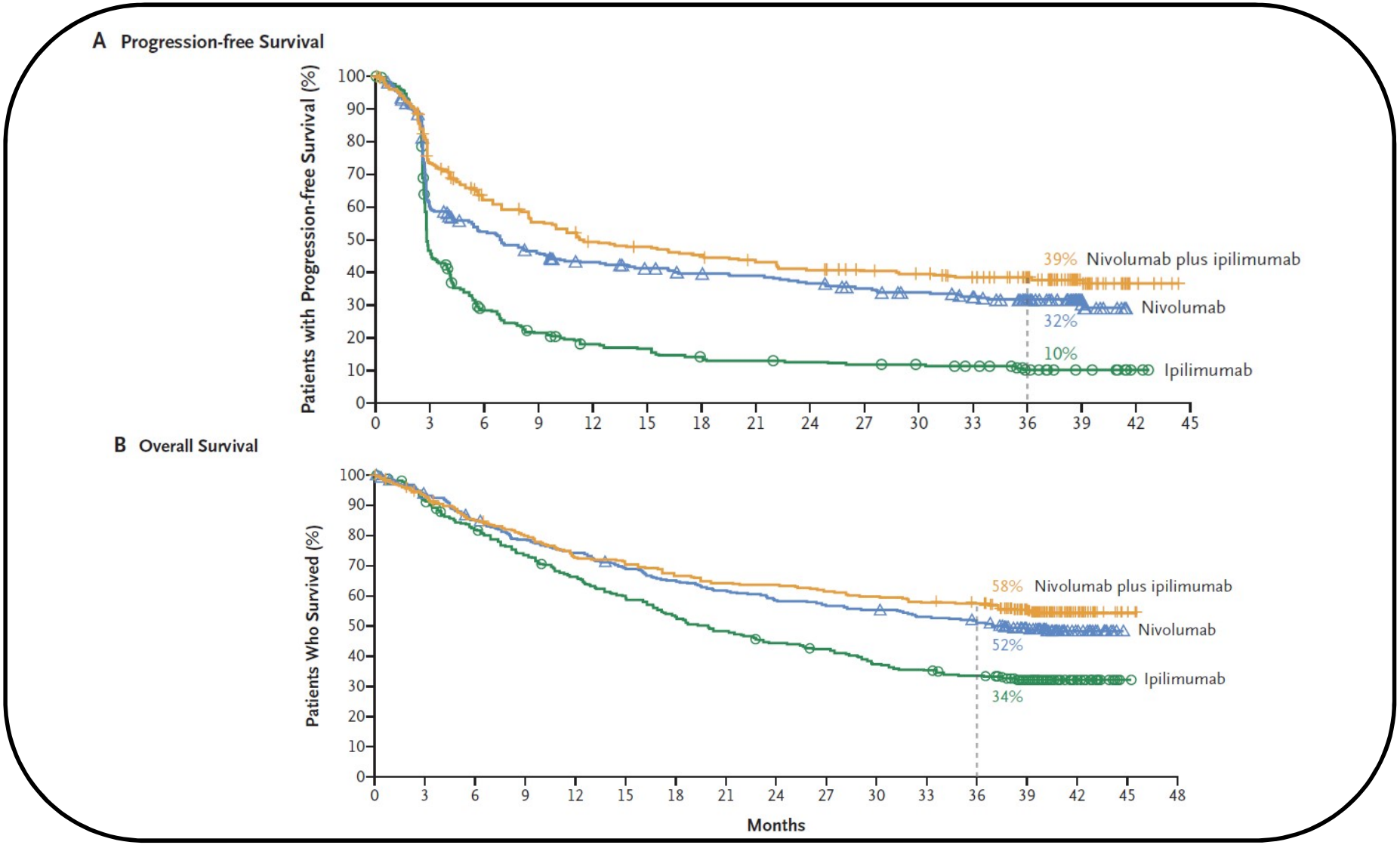
Alexandrow LB et al. Nature. 2013

Je mehr Mutationen – je höher die Ansprechraten



Alexandrow LB et al. Nature. 2013

Langzeitergebnisse Immuntherapie bei Patienten mit Melanom

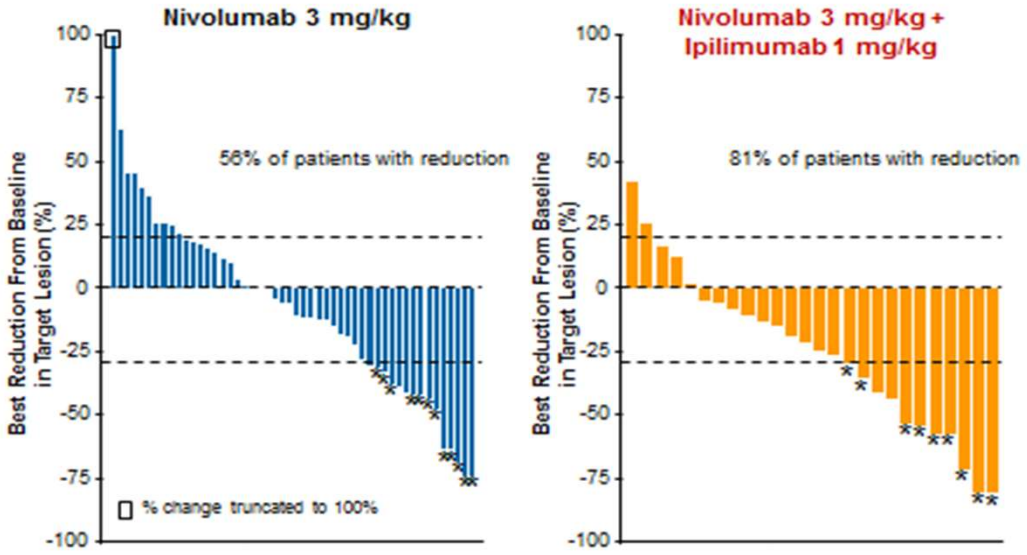


Wolchok JD et al. N Engl J Med 2017

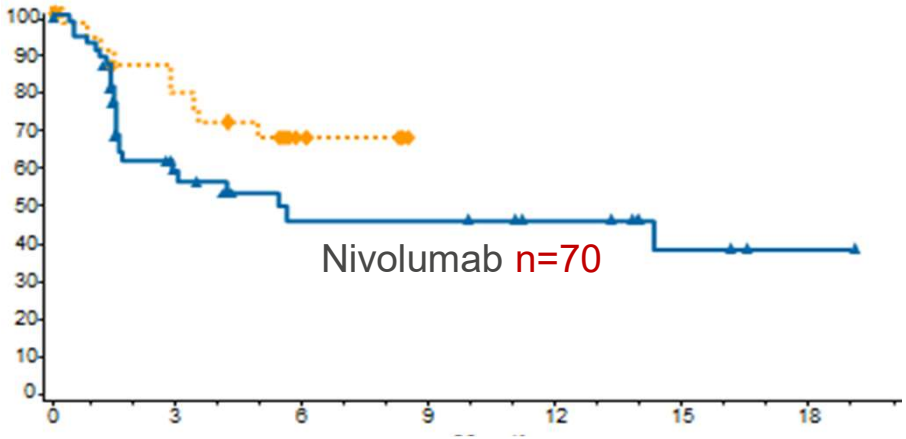
Therapie Kolonkarzinom (MSI) mit Nivolumab +/- Ipilimumab

Overman et al., J Clin Oncol 2016 (ASCO abstr. 3500)

Waterfall plot

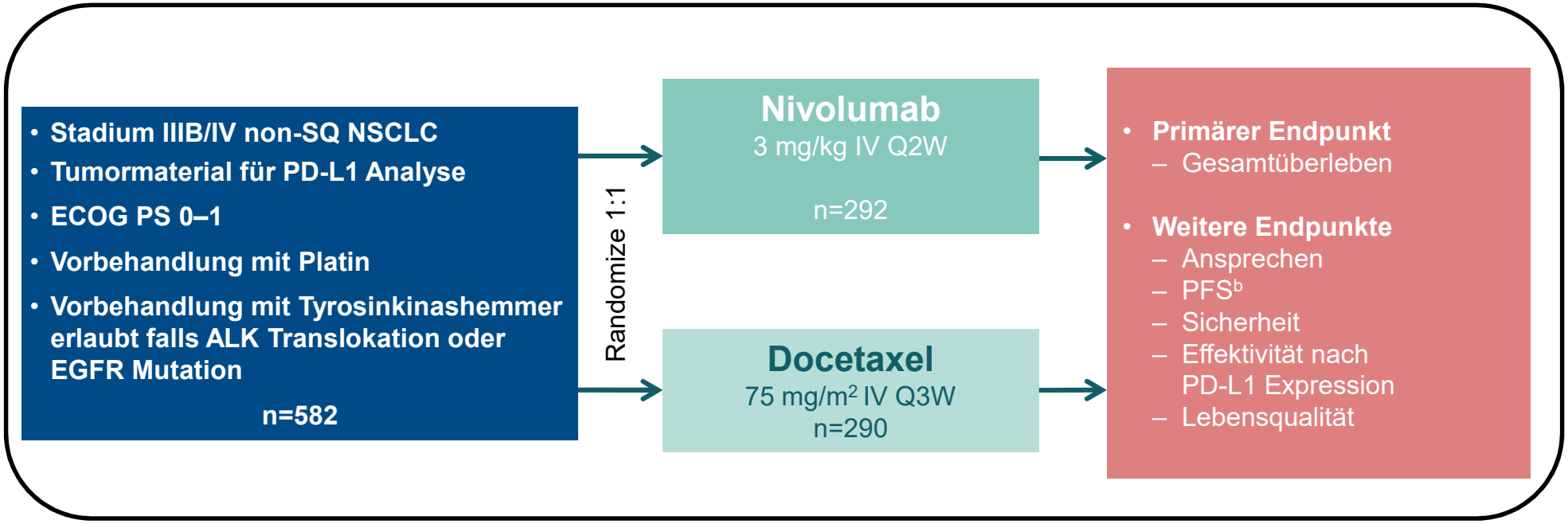


Progressions-freies Überleben



Tumorkontrollrate ca. 60%

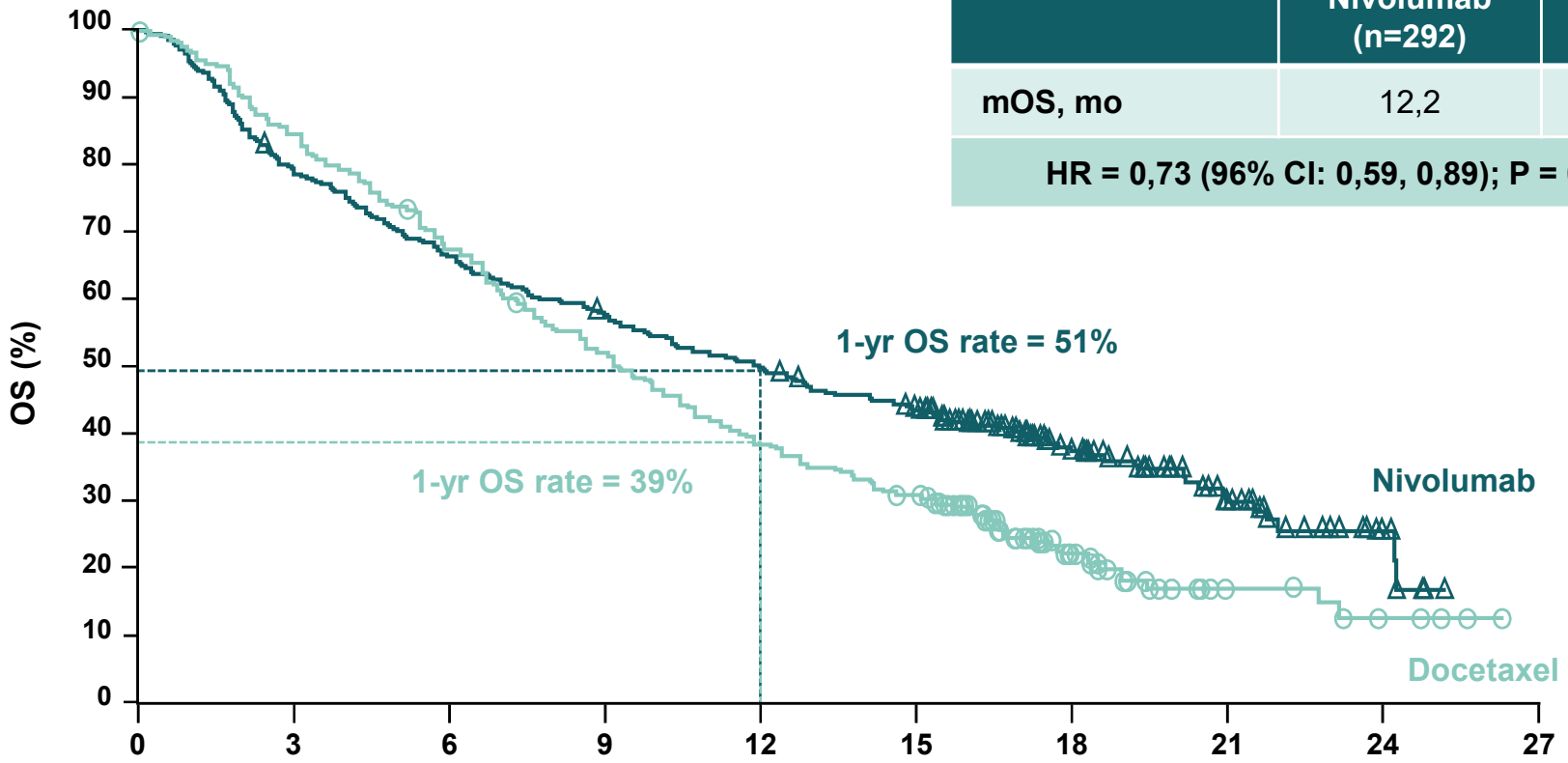
Vergleichsstudie Nivolumab versus Docetaxel bei Patienten mit NSCLC



Borghaei H et al, N Engl J Med 2015

Gesamtüberleben

	Nivolumab (n=292)	Docetaxel (n=290)
mOS, mo	12,2	9,4
HR = 0,73 (96% CI: 0,59, 0,89); P = 0,0015		

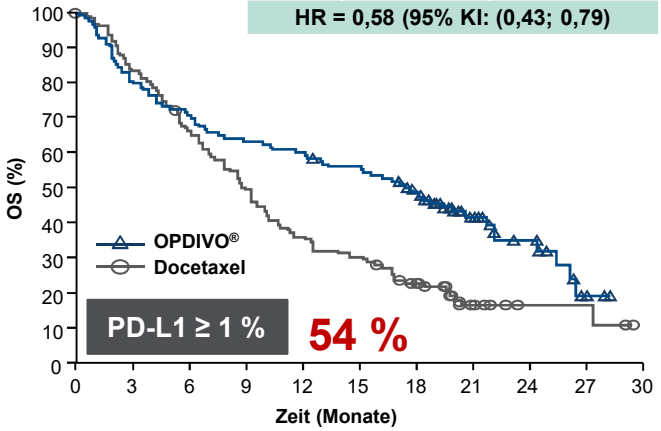


Number of Patients at Risk										
Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

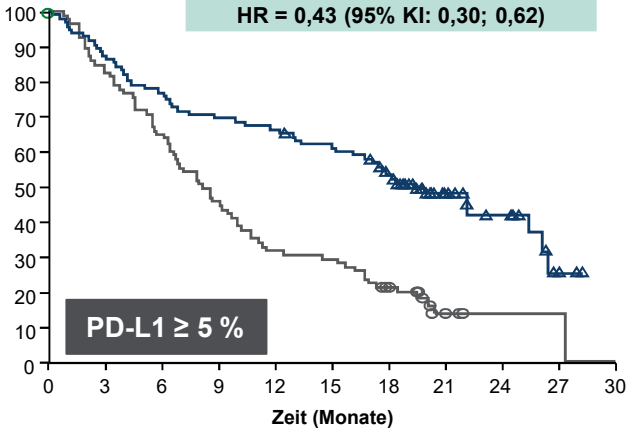
Borghaei H et al, N Engl J Med 2016

Gesamtüberleben und PD-L1 Expressionslevel

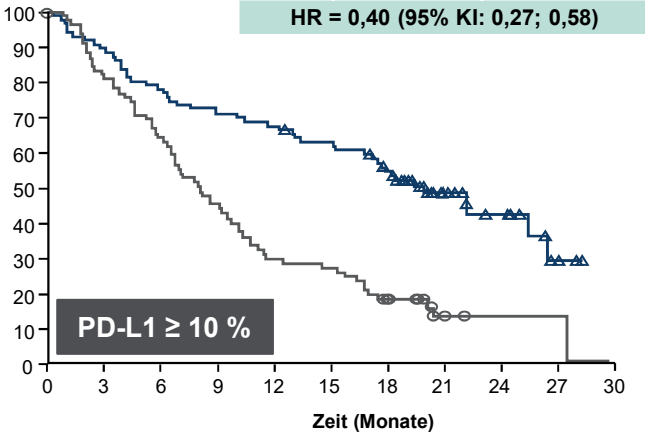
	Nivo	Docetaxel
mOS	17,7	9,0
HR = 0,58 (95% KI: (0,43; 0,79)		



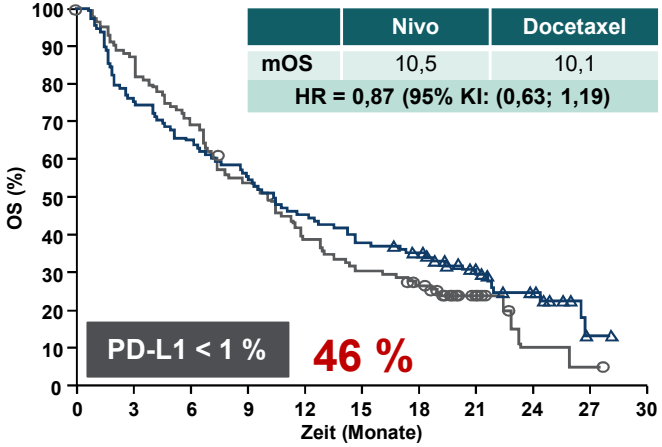
	Nivo	Docetaxel
mOS	19,4	8,1
HR = 0,43 (95% KI: 0,30; 0,62)		



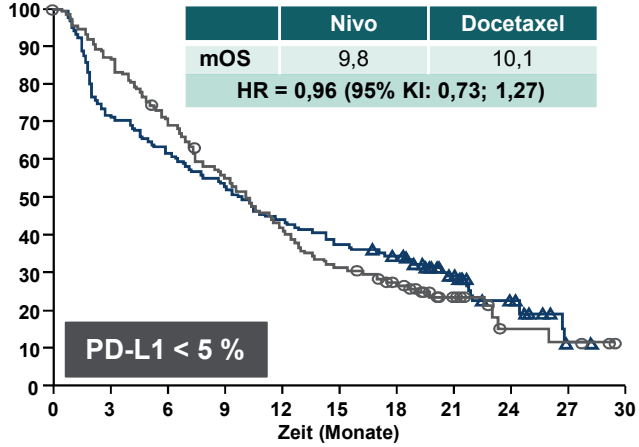
	Nivo	Docetaxel
mOS	19,9	8,0
HR = 0,40 (95% KI: 0,27; 0,58)		



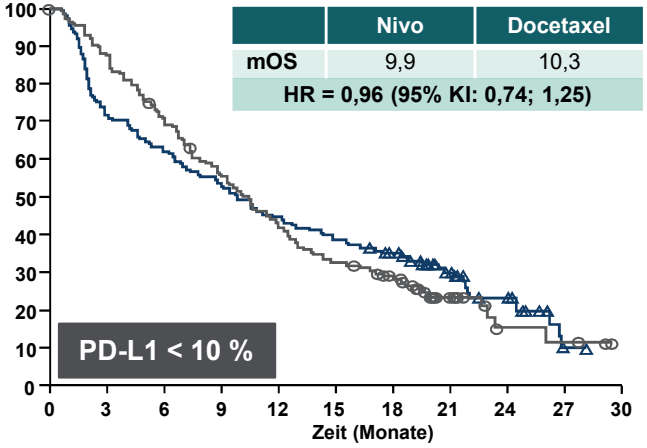
	Nivo	Docetaxel
mOS	10,5	10,1
HR = 0,87 (95% KI: (0,63; 1,19)		



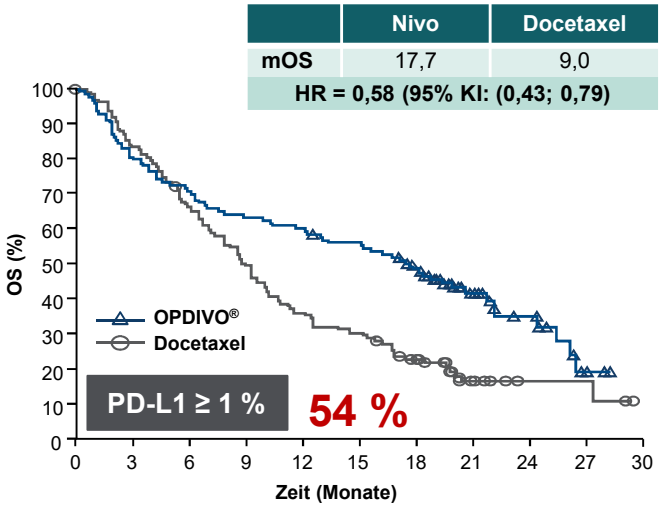
	Nivo	Docetaxel
mOS	9,8	10,1
HR = 0,96 (95% KI: 0,73; 1,27)		

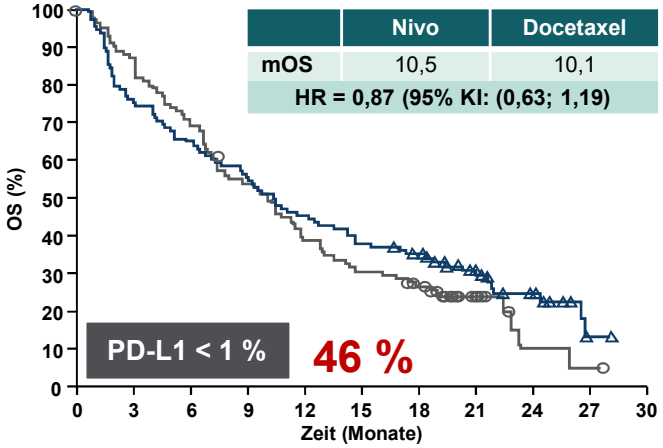


	Nivo	Docetaxel
mOS	9,9	10,3
HR = 0,96 (95% KI: 0,74; 1,25)		

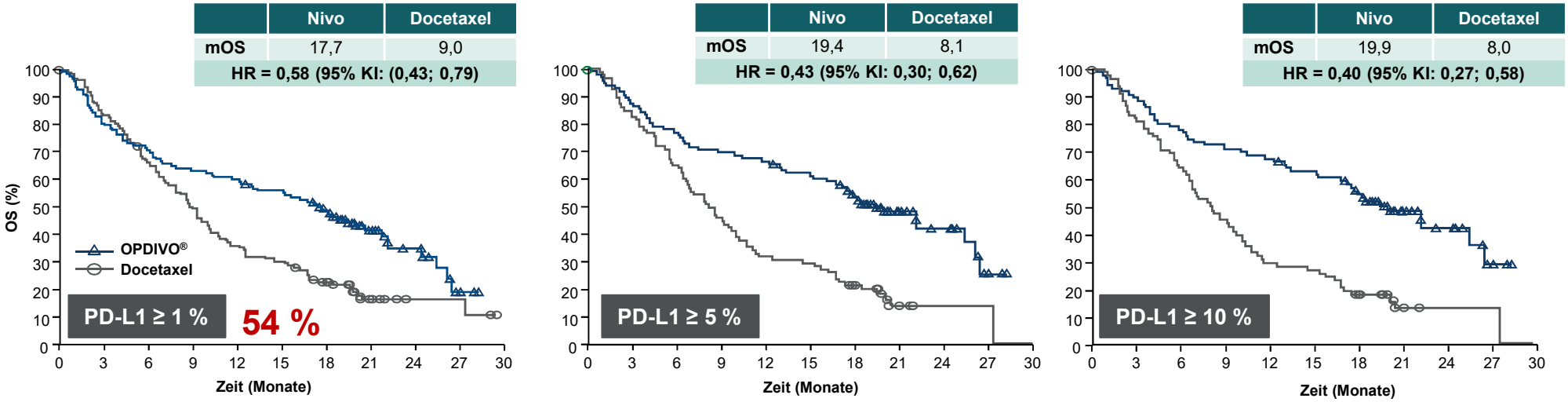


Gesamtüberleben und PD-L1 Expressionslevel





Gesamtüberleben und PD-L1 Expressionslevel

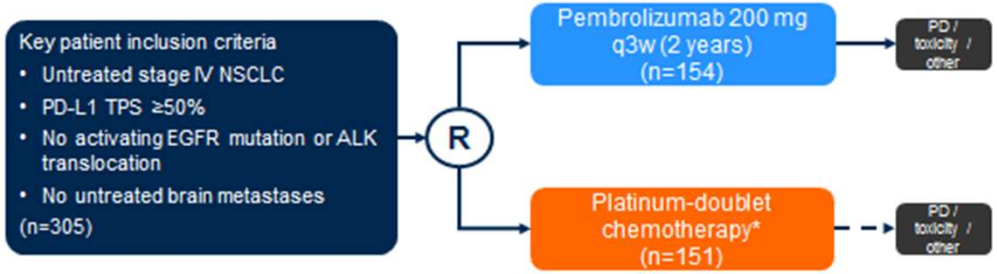


Monotherapie beim NSCLC mit Checkpoint-Inhibitoren 1st line

PD-L1 Expression >50%

KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy as first-line therapy

- **Study objective**
  - To compare pembrolizumab vs. platinum-doublet chemotherapy as first-line therapy for advanced NSCLC of PD-L1 TPS ≥50% without treatable EGFR mutations or ALK translocations



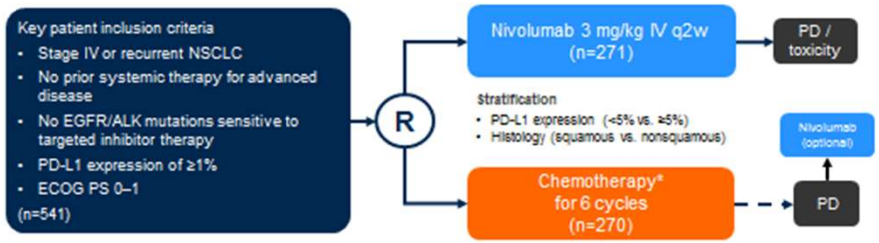
Primary endpoint
- PFS

Reck et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr LBA8_PR

PD-L1 Expression ≥1%

LBA7_PR: CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)–positive NSCLC – Socinski M, et al

- **Study objective**
  - To evaluate the efficacy of first-line nivolumab vs. investigator choice of platinum-based doublet chemotherapy in stage IV/recurrent PD-L1-positive NSCLC



Primary endpoint
- PFS (≥5% PD-L1+)

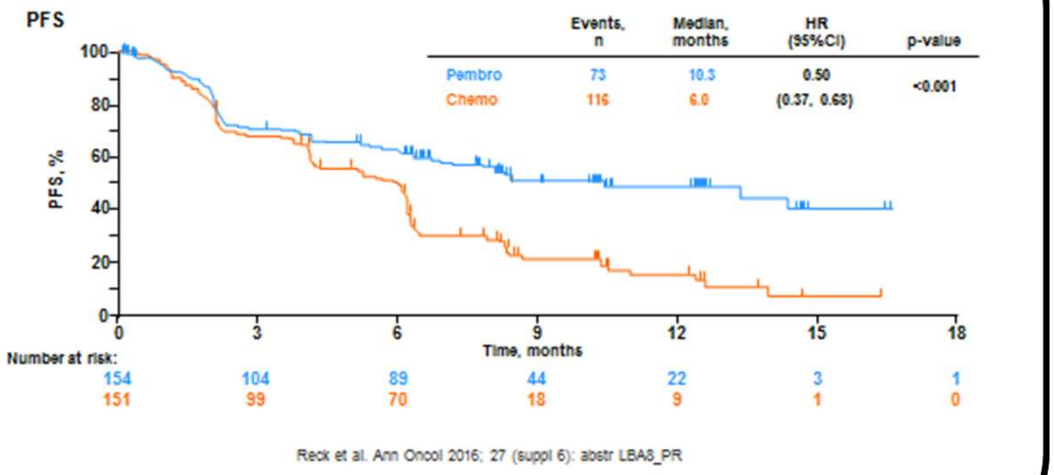
Secondary endpoints
- PFS (≥1% PD-L1+), OS, ORR

*investigator choice – histology dependent

Socinski et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr LBA7_PR

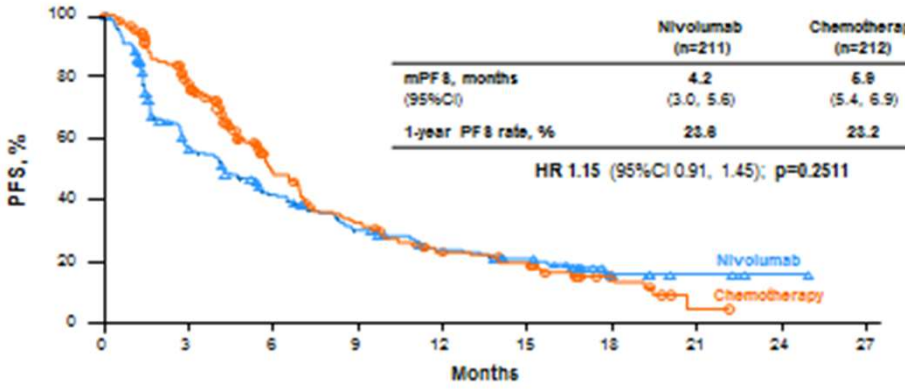
NSCLC: Checkpoint-Inhibitoren 1st line Ergebnisse

PD-L1 Expression >50%



Reck et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr LBA8_PR

PD-L1 Expression ≥5%



Socinski et al. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 6): abstr LBA7_PR

Wie wirkt eine Immuntherapie ?

Bei welchen Patienten / Tumorerkrankungen ist sie zugelassen ?

Wann hilft die Immuntherapie besonders ? → Drei „Biomarker“

„A word of caution …“

Immuntherapie und Misteltherapie ?

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Select AEs	Nivolumab (n=287)	
	Alle Grade	Grad 3-4
Endokrin, %		
Hypothyreose	7	0
Gastrointestinal, %		
Diarrhoe	8	1
Hepatisch, %		
Alanin-Aminotransferase erhöht	3	0
Aspartat-Aminotransferase erhöht	3	< 1
Pulmonal, %		
Pneumonitis	3	1
Haut, %		
Rash	9	< 1
Pruritus	8	0
Erythem	1	0
Überempfindlichkeit/Infusionsreaktionen, %		
Infusionsbedingte Reaktionen	3	0

Wie wirkt eine Immuntherapie ?

Bei welchen Patienten / Tumorerkrankungen ist sie zugelassen ?

Wann hilft die Immuntherapie besonders ? → Drei „Biomarker“

„A word of caution …“

Immuntherapie und Misteltherapie ?

Immuntherapie und Misteltherapie – Einige Gedanken

Immuntherapie → Biomarker bestimmen Wirksamkeit (keine *Panazee*)

Cave: Teils unkritischer Einsatz (und teils sogar unkritische Zulassung)

„Hype“ (35 Mrd. Dollar Umsatz pro Jahr vorhergesagt)

Immuntherapie und Misteltherapie – Einige Gedanken

JOURNAL of the NATIONAL CANCER INSTITUTE

Issues ▾ More Content ▾ Submit ▾ Purchase Alerts About ▾ All JNCI: Jou

Volume 109, Issue 12
December 2017
(In Progress)

< Previous Next >

Local Immunotherapy: A Way to Convert Tumors From "Cold" to "Hot"

Marijo Bilusic, James L. Gulley ✉

JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 109, Issue 12, 1 December 2017, djx132, https://doi.org/10.1093/jnci/djx132

Published: 18 August 2017 **Article history** ▾

❝ Cite 🔑 Permissions Share ▾

Most treatments for advanced malignancies, including immunotherapies, are administered systemically. The important question is whether we can achieve the same or better results with less toxicity by delivering treatment directly to the tumor or draining lymph nodes. In theory, local delivery should prevent high levels of the drug in systemic circulation, thus reducing toxicity. Furthermore, delivering higher concentrations of immunotherapeutic agents at the injection site should induce a more robust, systemic antitumor immune response against the most immunogenic neoantigens within the tumor (1). The goal of this approach is to eradicate the tumor at the injection site(s) and also to create a "danger signal" that

ASCO Reading Room 06.01.2017

Making 'Cold' Tumors 'Hot' in Melanoma

— Need to convert non-inflamed to inflamed tumors, which are more amenable to immunotherapy

by Mark L. Fuerst
Contributing Writer, MedPage Today

This article is a collaboration between MedPage Today® and: ASCO

Expert Critique

FROM THE ASCO READING ROOM

Amit B. Reddy, MBBS
Pathology Research Fellow
University of Mississippi Medical Center
Jackson, MS

Lately there have been new immunotherapies for melanoma, but these treatments depend on T-cell infiltration of the tumor. Such therapies, including nivolumab and pembrolizumab, work only on melanomas with an active immune response. Some melanoma tumors, known as "cold tumors," have a different mechanism of infection and don't attract T-cell infiltration and are very difficult to treat.

Dr. Jason Luke of the University of Chicago is currently investigating a new study with T-cell inflamed versus non-T-cell melanoma tumors by gene expression profiling based on interferon-gamma associated gene signature. He and his colleagues established that the lack of T-cell activation and non-T-cell inflamed tumors was caused by the inability to recruit and activate a specific group of dendritic cells. The team also found that the tumors were full of antigens, but lacked a subset of dendritic cells, called Batf3 DCs, which initiate immune reactions. Luke et al further clarified that the most robust biomarker for evaluating the quality of an immune response would be gene signatures surrounding interferon response.

Immuntherapie und Misteltherapie – Einige Gedanken

Immuntherapie → Biomarker bestimmen Wirksamkeit (keine *Panazee*)

Cave: Teils unkritischer Einsatz (und teils sogar unkritische Zulassung)

„Hype“ (35 Mrd. Dollar Umsatz pro Jahr vorhergesagt)

Konzeptionell: **Tumor → kalter, sklerotischer Herd**

- **Tumor**: „Herauslösen des Astralleibes aus dem Stoffwechselbereich“ // „Katastrophe der Form“
- Immuntherapie führt via T-Zellen den Astralleib wieder in den Tumor, macht ihn erkennbar
- Immunvermittelte Nebenwirkungen → Organe des Astralleibes oft betroffen [Lunge, Schilddrüse]
- Welche Langzeiteinfluss auf die Wesensglieder hat der Einsatz der Immuntherapie

Immuntherapie und Misteltherapie – Einige Gedanken

Immuntherapie → Biomarker bestimmen Wirksamkeit (keine *Panazee*)

Cave: Teils unkritischer Einsatz (und teils sogar unkritische Zulassung)

„Hype“ (35 Mrd. Dollar Umsatz pro Jahr vorhergesagt)

Konzeptionell: **Tumor → kalter, sklerotischer Herd**

- **Tumor**: „Herauslösen des Astralleibes aus dem Stoffwechselbereich“ // „Katastrophe der Form“
- Immuntherapie führt via T-Zellen den Astralleib wieder in den Tumor, macht ihn erkennbar
- Immunvermittelte Nebenwirkungen → Organe des Astralleibes oft betroffen [Lunge, Schilddrüse]
- Langzeitwirkungen auf die Wesensglieder durch Immuntherapie?

Wie können Mistel und Immuntherapie interagieren ?

- „Räumliche Kooperation beider Therapieprinzipien im Tumor ?“
- Langzeitremission versus Heilung → Rolle der Mistel !

Der „Siegeszug“ der Immuntherapie.

Nicht das Ende der Misteltherapie !