

# Nyheter inom cancerbehandlingen. Fokus på immunterapi

Nils Wilking leg läk Docent KI

Strategisk rådgivare cancer,

Region Skåne och Skånes universitetssjukvård, SUS.

Onkologkonsult i Region Halland sedan april 2016.

# Min bakgrund

- Leg läk KI 1977
- Disputation om tamoxifen och bröstcancer 1982
- Kirurgi (cancerinriktning) 1977-1987
  - Roswell Park Cancer Institute 1984-85
- Radiumhemmet
  - Ansvarig bröst-, GI cancer och melanom 1987-1998
  - Startade klinisk prövningsenhet 1995
- Lilly oncology/ BMS oncology 1998-2003
- KI/ SLL/ EU 2003-2010
  - Diverse EU projekt samt projekt SLL, Stockholm
- SUS 2010-
  - Div onk/hemat
  - Verksamhetschef 2012-16
  - Strategisk rådgivare cancer 2016-
- KI/EU projekt (IHE 2016 4 Cancer Report)
  - [http://www.ihe.se/filearchive/2/2651/IHE%20Report%202016\\_4\\_.pdf](http://www.ihe.se/filearchive/2/2651/IHE%20Report%202016_4_.pdf)
- Ansökningar om ackreditering som Comprehensive Cancer Center (CCC)

Allmänt om cancer.

# Bakgrund

Varannan individ kommer drabbas av cancer.

Stigande medelålder

Andra sjukdomar minskar (hjärtkärl sjd ffa)

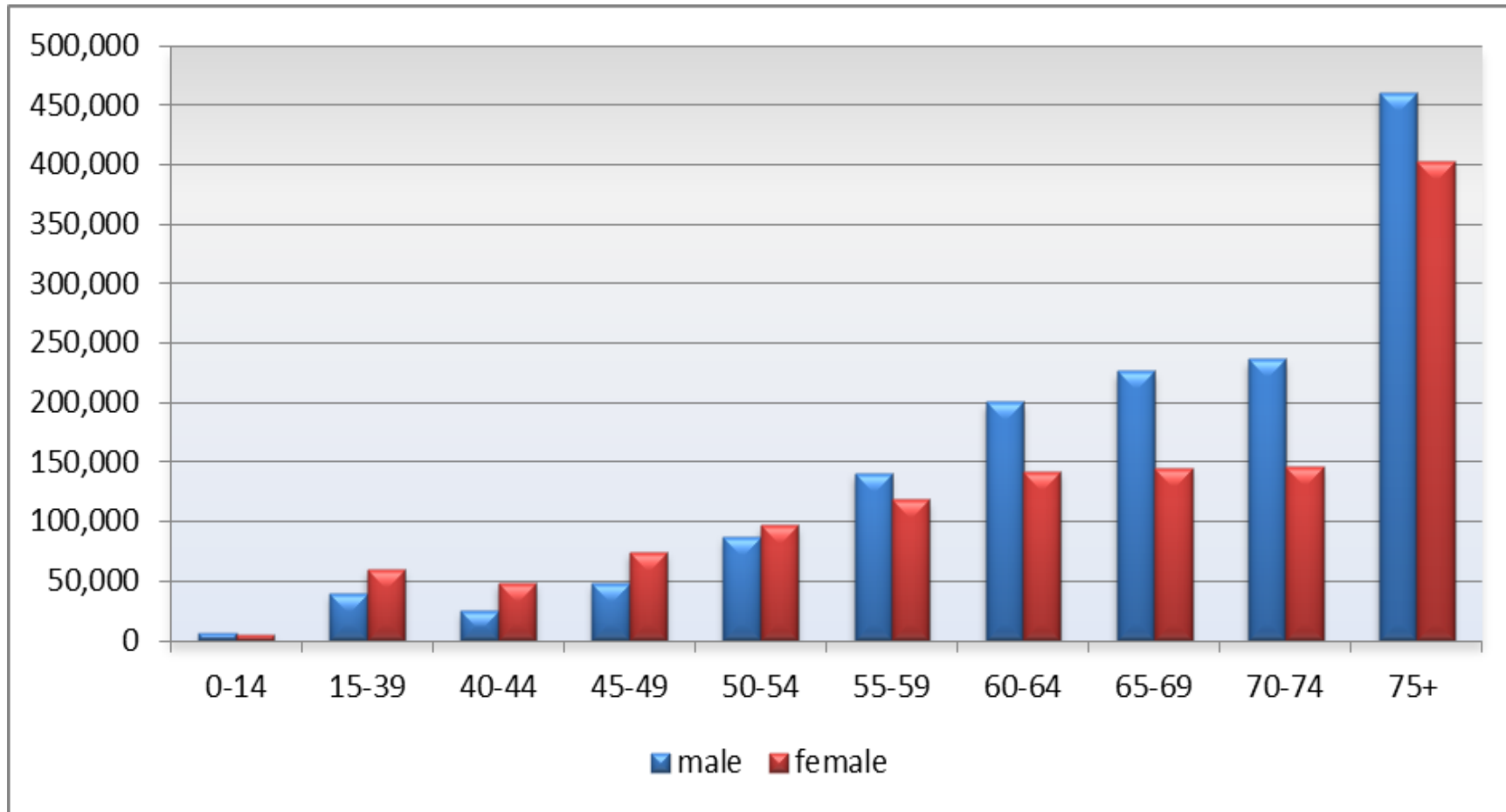
Cancer är den vanligaste orsaken till förlorad tid av "gott liv" (DALYs)

Igår överlevde 1/2. Idag 2/3.

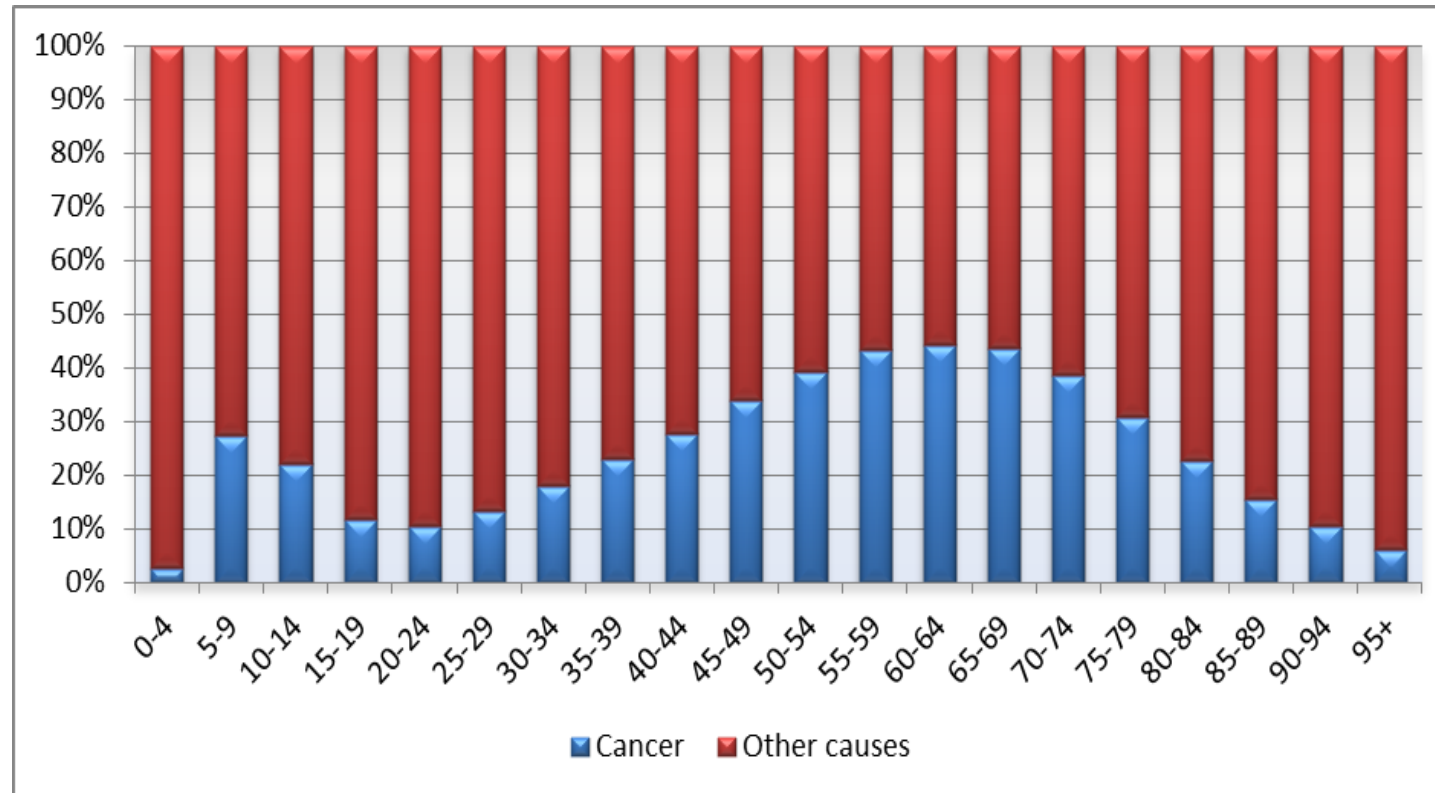
# Cancer är en åldrandets sjukdom. 1/3 > 75 år vid diagnos.

The burden and direct cost of cancer in Europe (EU-28).

Nils Wilking <sup>1)4)</sup> Thomas Hofmarcher <sup>2)</sup> Peter Lindgren <sup>2)</sup> Bengt Jönsson <sup>3)</sup>



## Cancer är en åldrandets sjukdom, men tar mycket av yrkesproduktivt liv.



SHARE OF DEATHS DUE TO CANCER OF ALL DEATHS BY AGE GROUP IN EUROPE, 2012

# 5årsövelevnad cancer

(diagnoser 1995-99, 1999-2007)

Eurocare 4/5 och SEER data 2004-10.

	<b>Eurocare-4/5 mean</b>	<b>Danmark</b>	<b>England</b>	<b>Sverige</b>	<b>US SEER 2004-2010</b>
<b>Total (4)</b>	<b>51.5</b>	48.0	48.8	60.8	66.1
<b>Bröstca</b>	<b>81.9</b>	81.5	79.3	86.0	89.2
<b>Kolonca</b>	<b>57.0</b>	53.6	51.3	61.1	64.7
<b>Lungca</b>	<b>13.0</b>	10.3	8.8	14.7	17.1

## Multiple factors contribute to increased survival

- Stronger increase in cancer incidence ( $\approx 30\%$ ) than in mortality (11%) between 1995 and 2012
- Reflected by simultaneous **improvements in survival rates**
- Explanation: “*major advances in cancer management*” (De Angelis et al, 2014)
- **Primary prevention**: affected incidence, but **cannot** explain differential trends between incidence and mortality
- **Screening**: roll-out of mass screening programs since the 2000s; but large **improvements in survival happened even before**
- **Diagnostics**: enhanced possibilities of accurate treatment (Lichtenberg, 2014)
- **Treatment**: advances in medical treatment (e.g. novel cancer drugs)  
(Lichtenberg, 2014; Uyl-de Groot et al, 2010)



# Nationella jämförelser cancervård 2014

## Resultat för Halland

### **Överlevnad 5 år (Sverigemedel)**

Bröstcancer 86,3% (87,7%), 17e plats

Äggstockscancer 34,0% (45,4%), sämst

Njurcancer 69,3% (66,3%), 7e plats

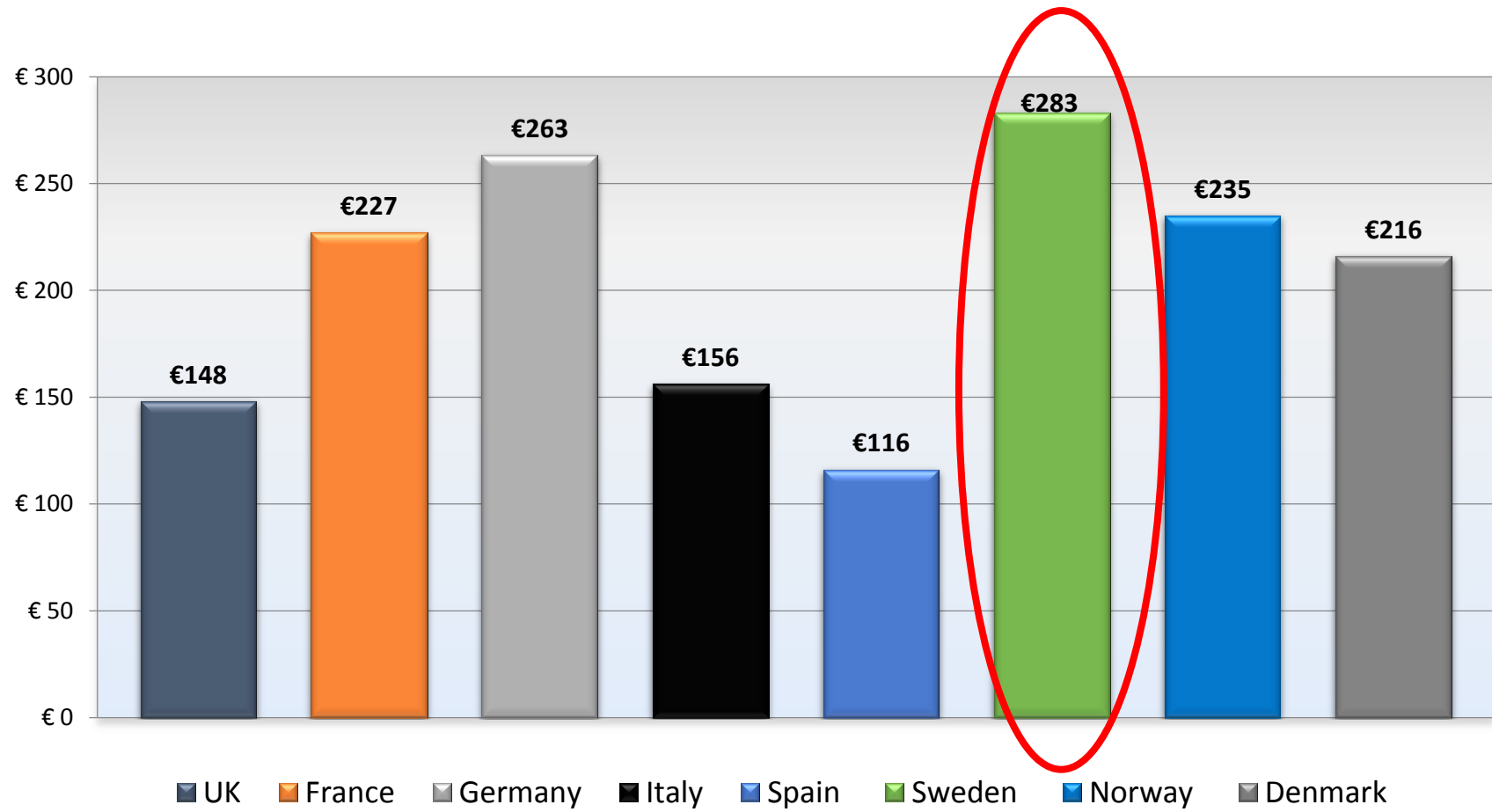
Urinblåsecancer 74,2% (74,7%), 9e plats

Ändtarmscancer 62,7% (63,3%), 13e plats

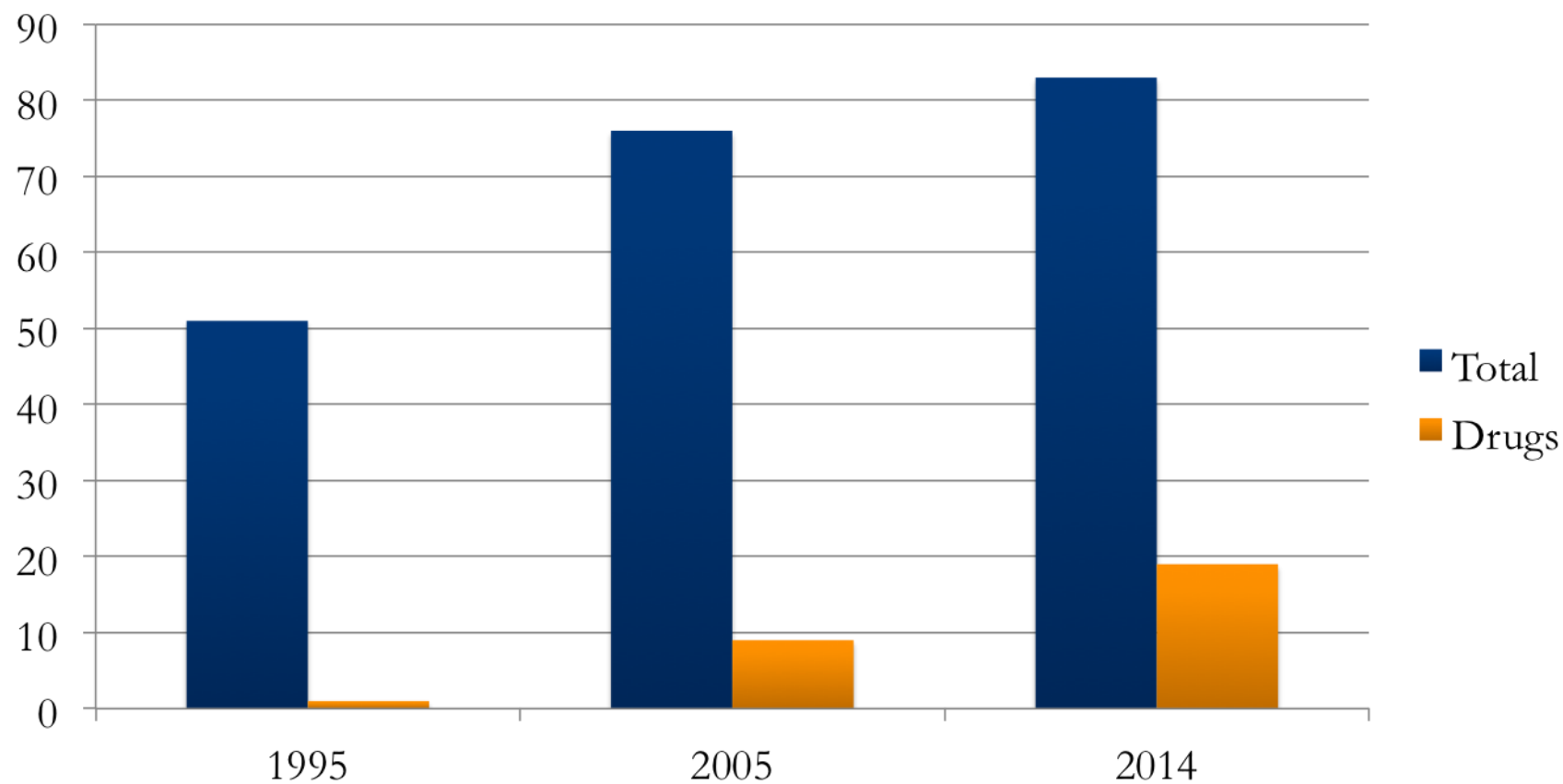
Lungcancer 1år 46,3% (41,6%), 1a plats

Malignt melanom 88,7% (90,5%), 16e plats

# Kostnader för cancervård (Euros/ capita; 2014)



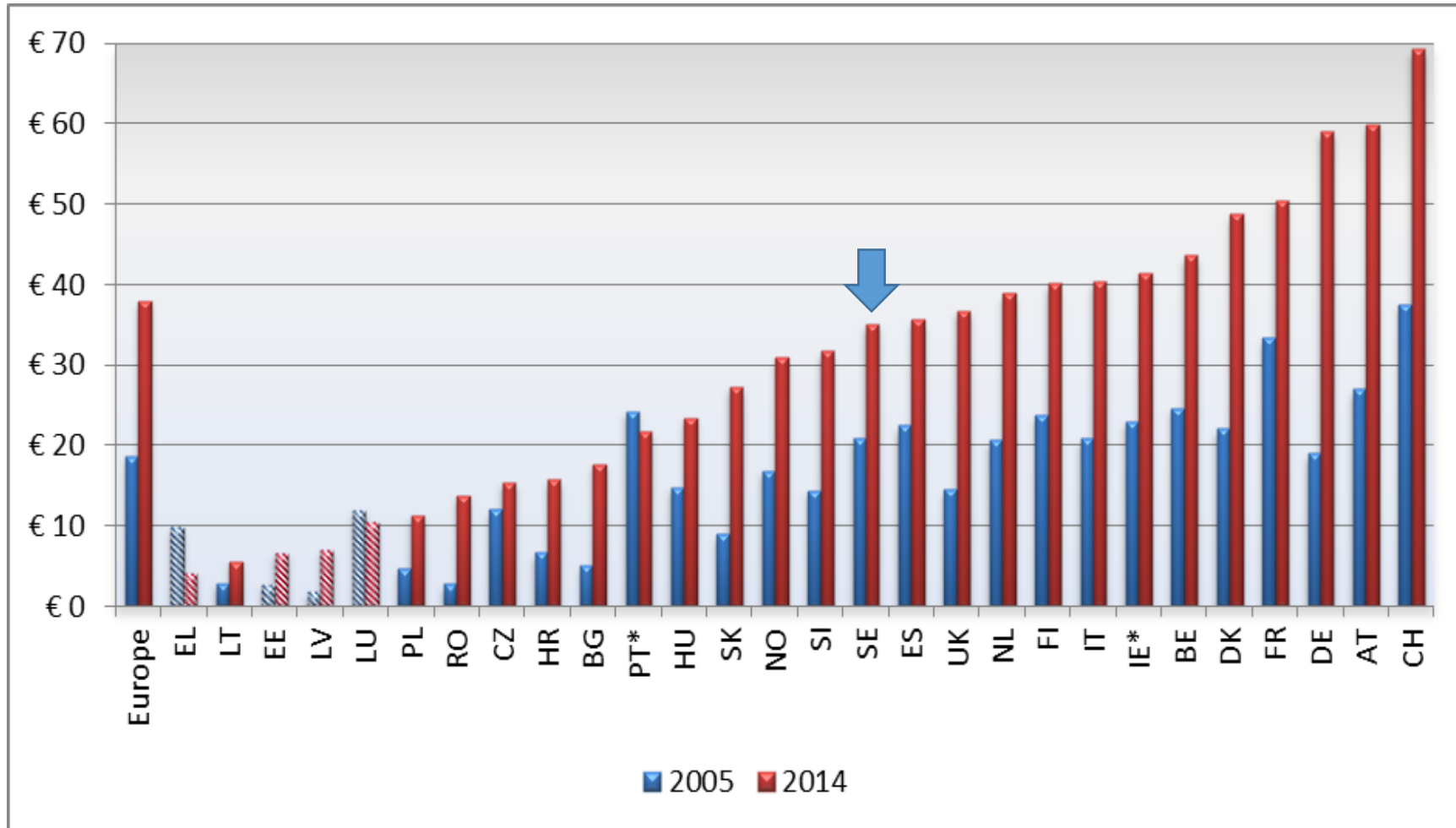
## Kostnader för cancer och cancerläkemedel 1995-2014. billion €; 2014 prices



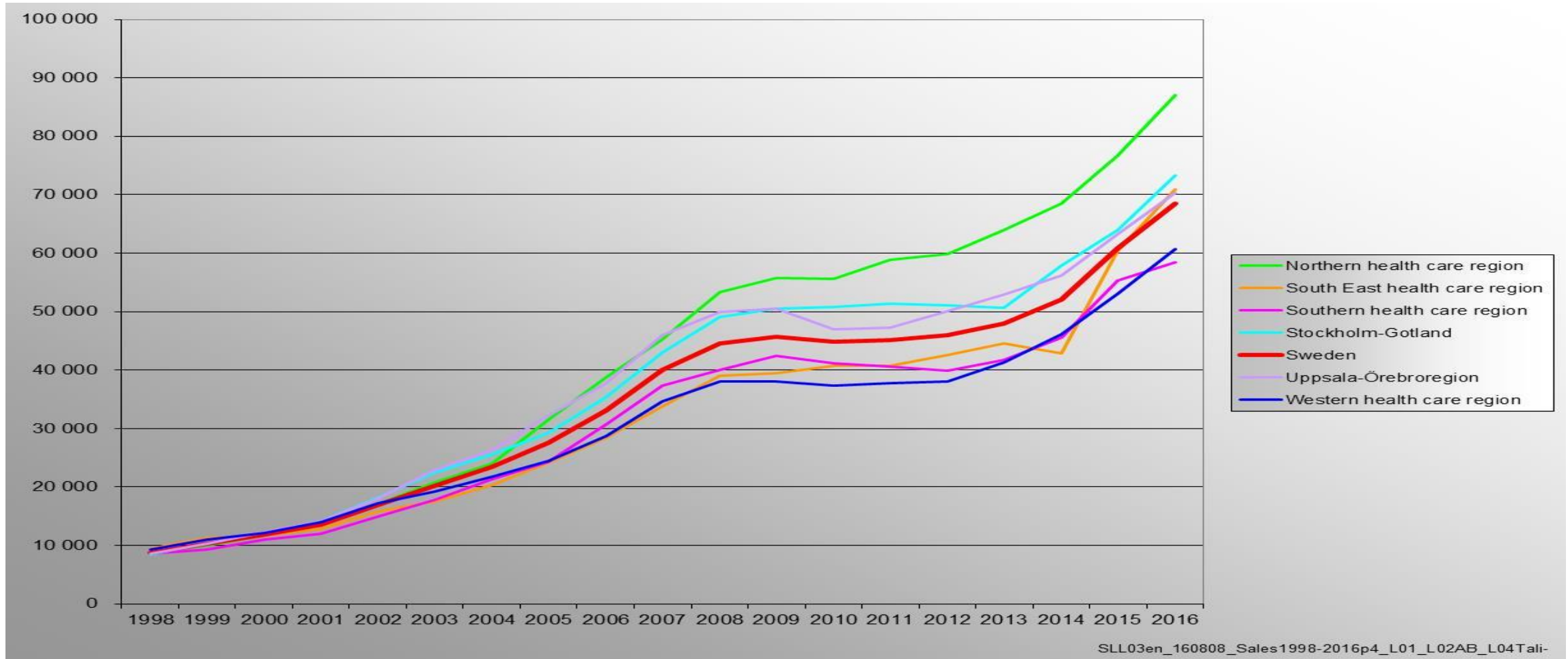
Source: European comparator report revisited, 2016

# Kostnader för cancerläkemedel.

The burden and direct cost of cancer in Europe (EU-28).  
Nils Wilking <sup>1)4)</sup> Thomas Hofmarcher <sup>2)</sup> Peter Lindgren <sup>2)</sup> Bengt Jönsson <sup>3)</sup>

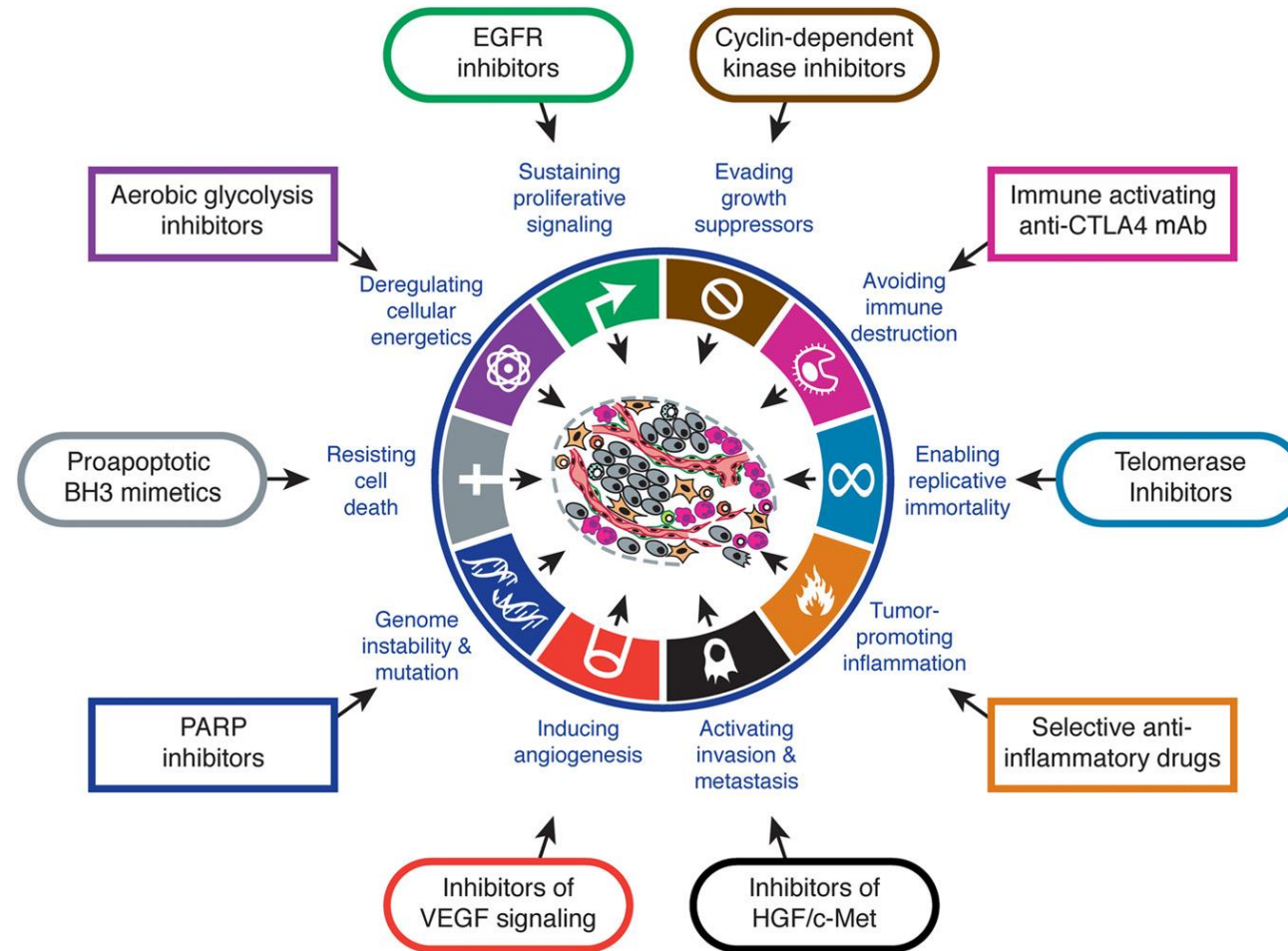


Alla läkemedel (SEK/incident cancerfall)  
OBS Jönköpings data saknas vissa lm 2013-14; Blekinge saknas 2016  
Högsta region 50% > lägsta region (norra vs södra)

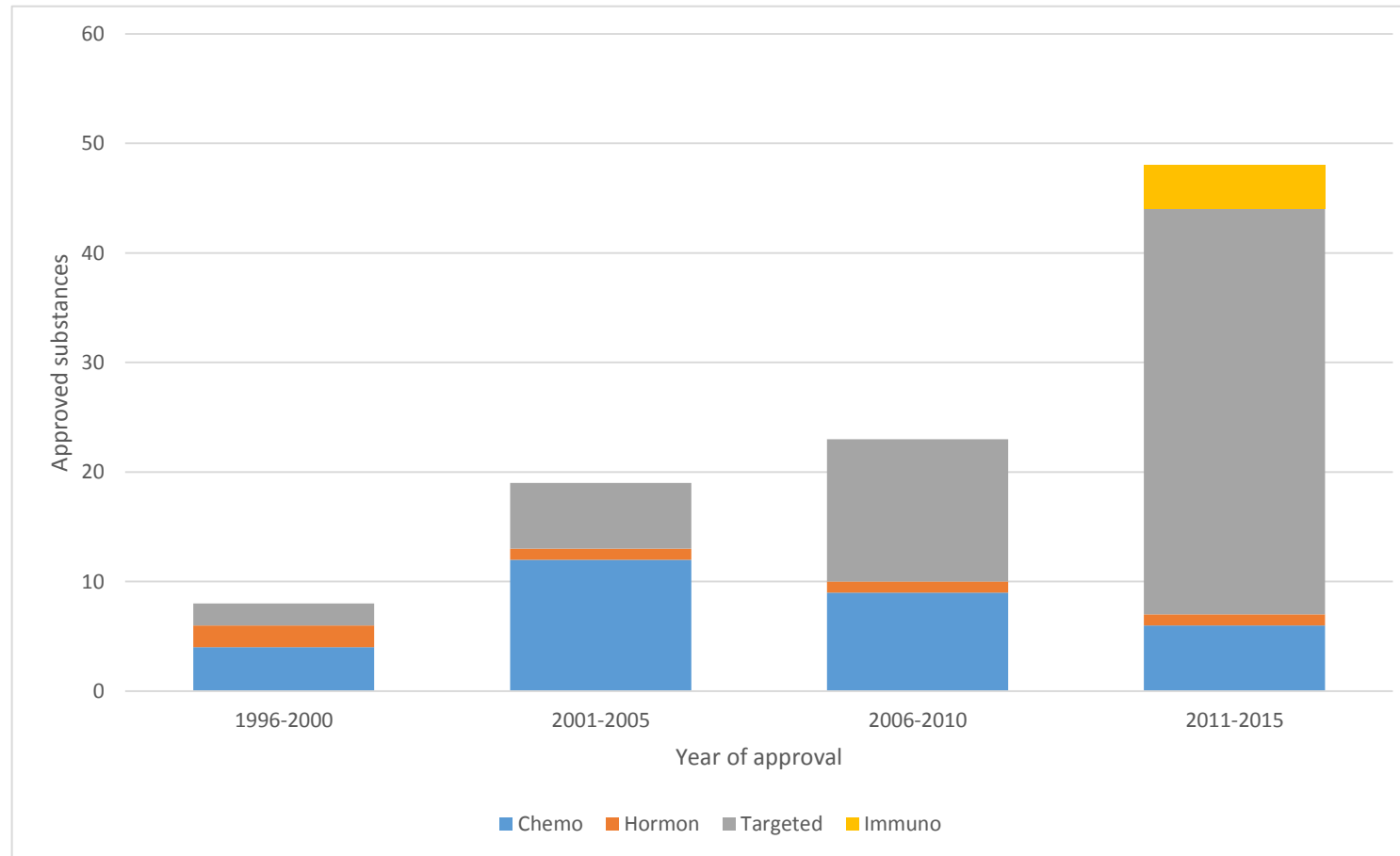


# Hallmarks of cancer

## Hanahan and Weinberg 2011

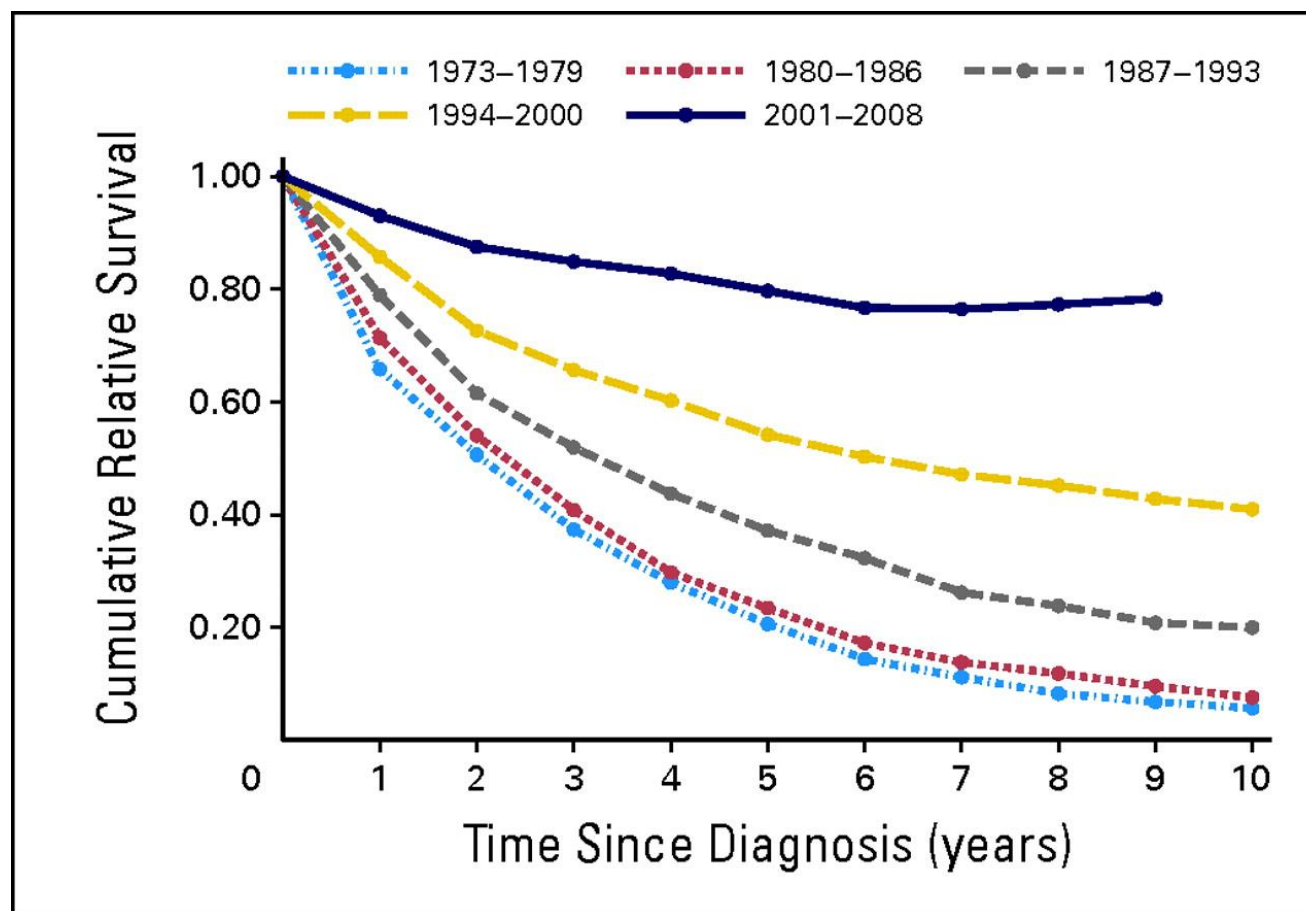


## Allt fler målriktade läkemedel godkänns och nu även immunterapier.



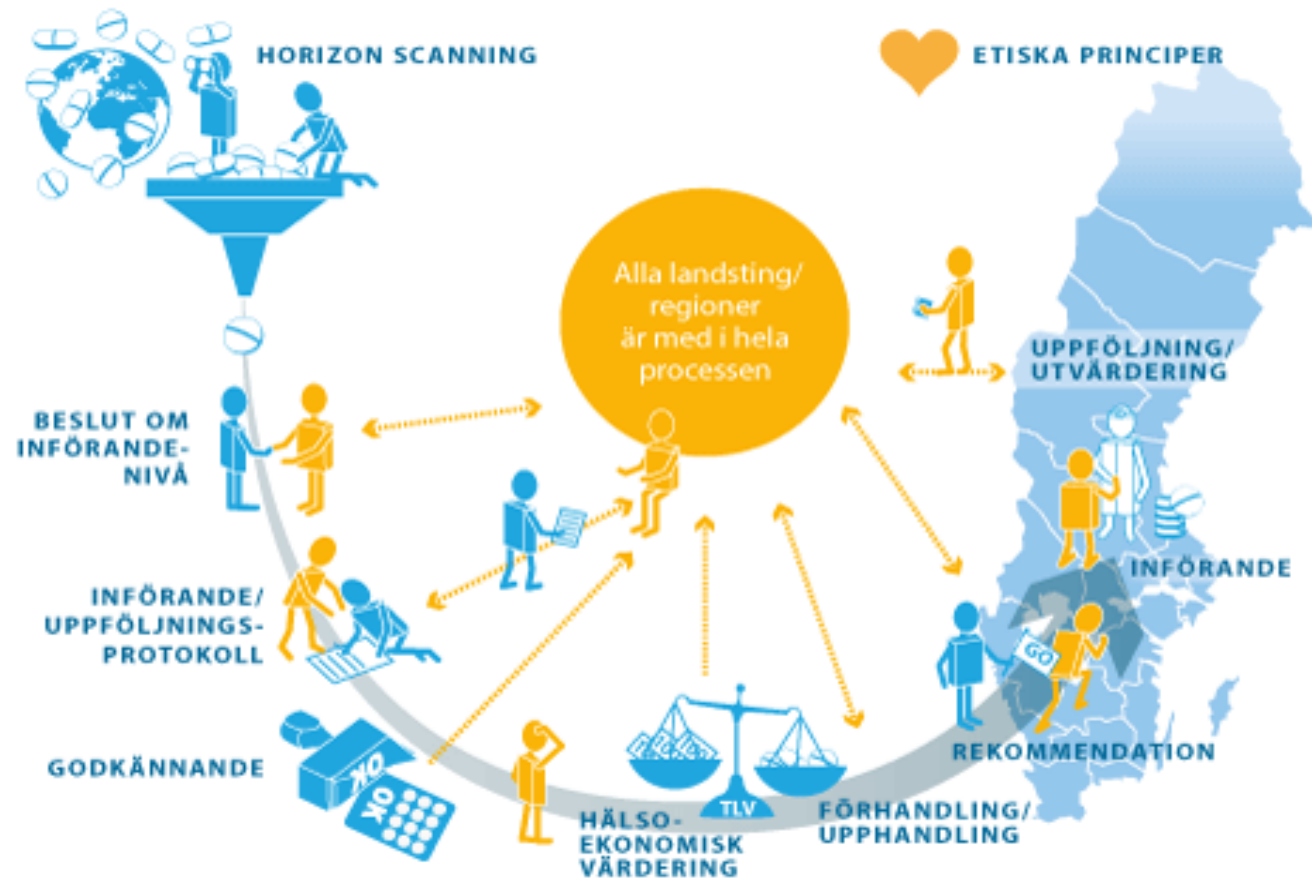
Source. EMA (2016)

Imatinib in CML. The Swedish experience  
Relative survival ratios by calendar period of diagnosis.

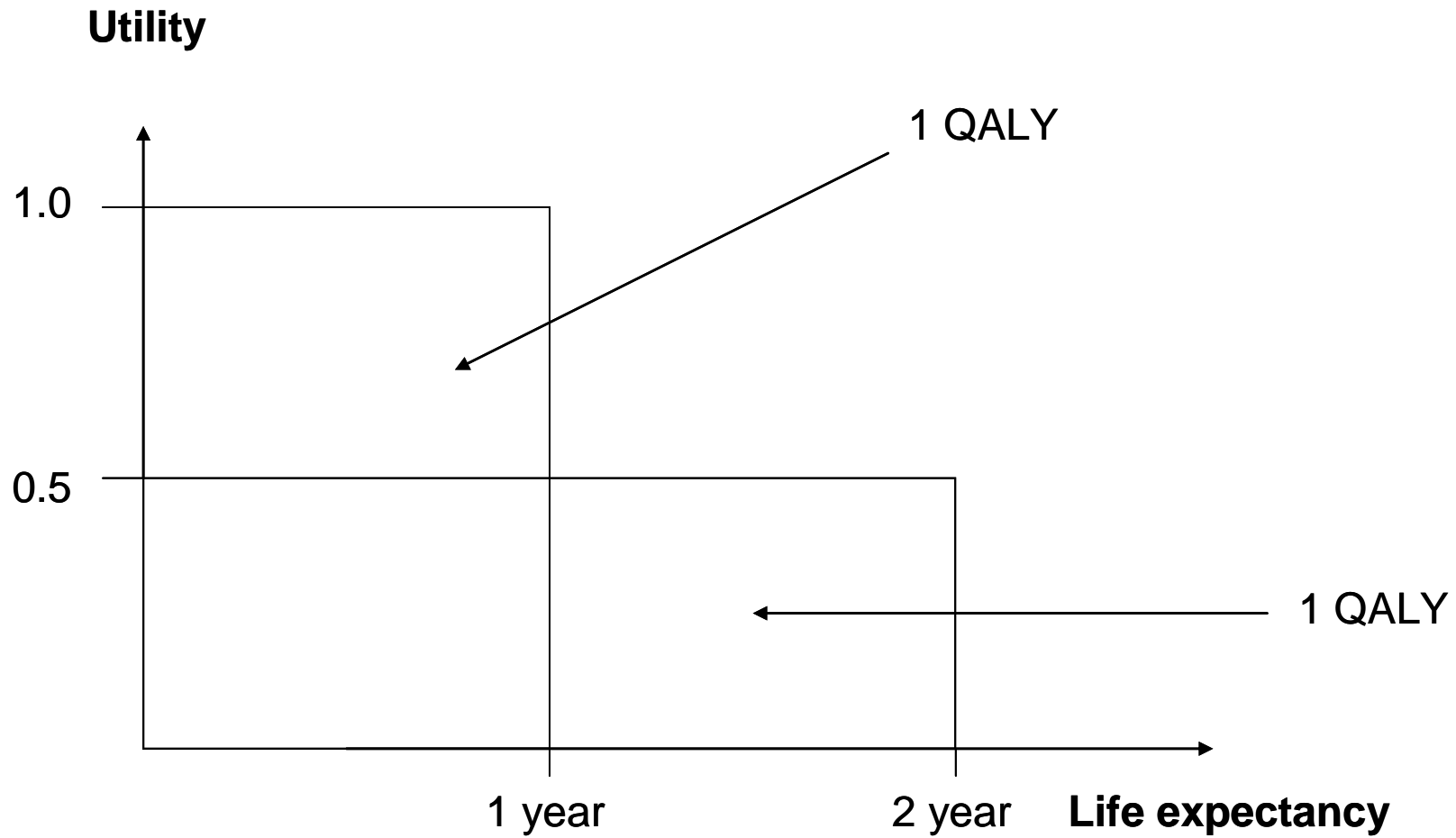




# Introduktionsprocessen i Sverige



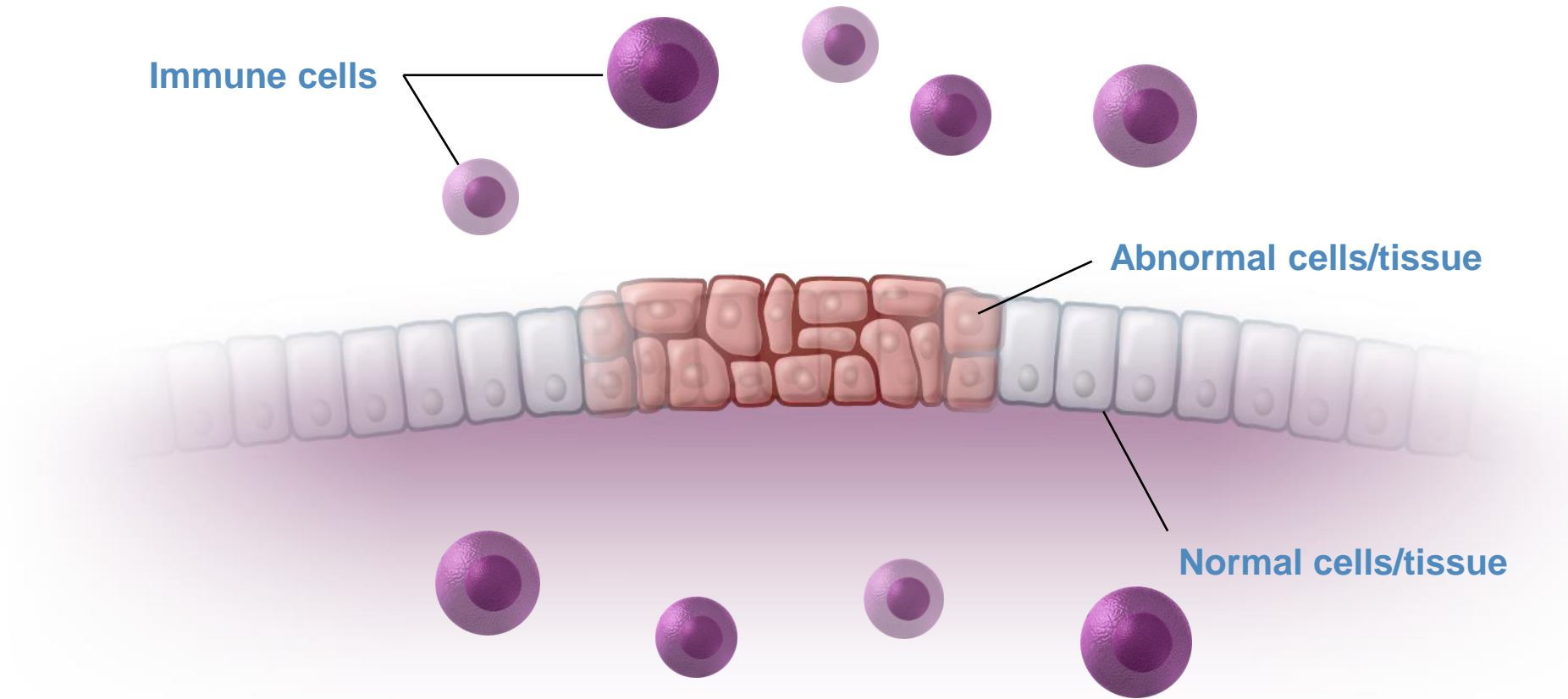
# Health economics



Immunterapi allmänt

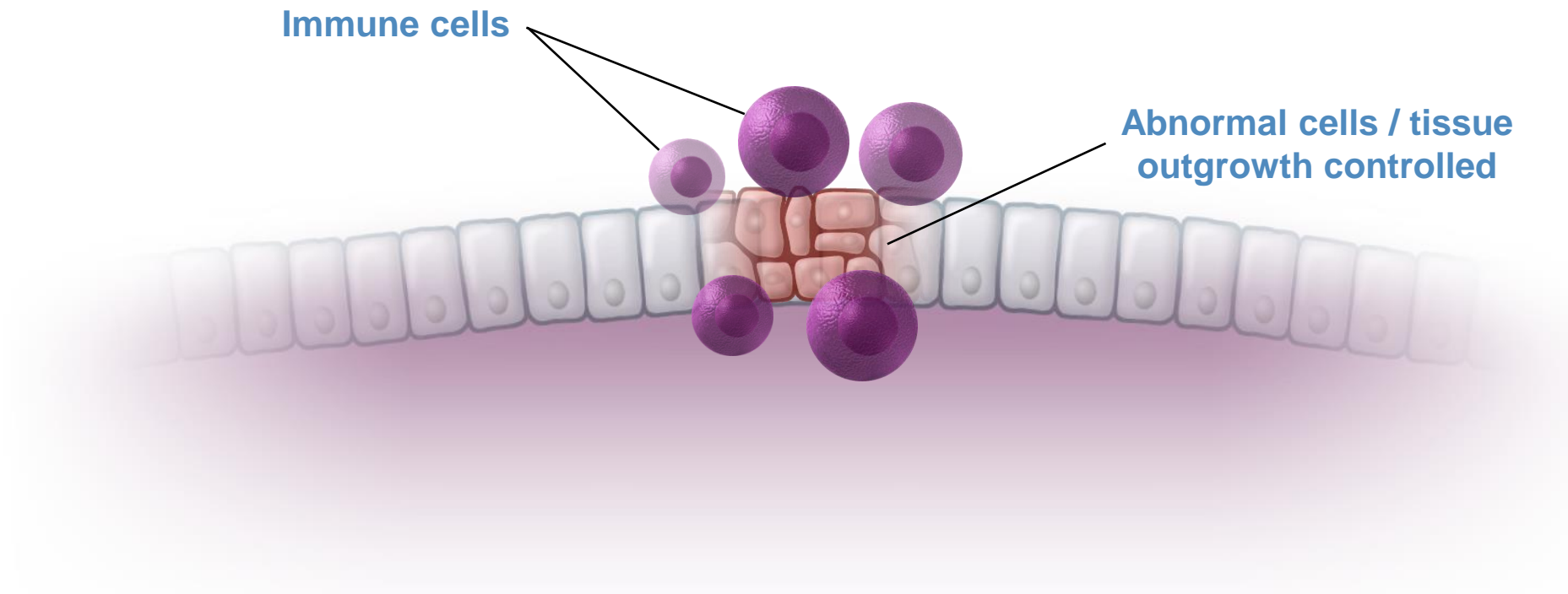
# Elimination

## Immune System Eradicates Cancer Cells



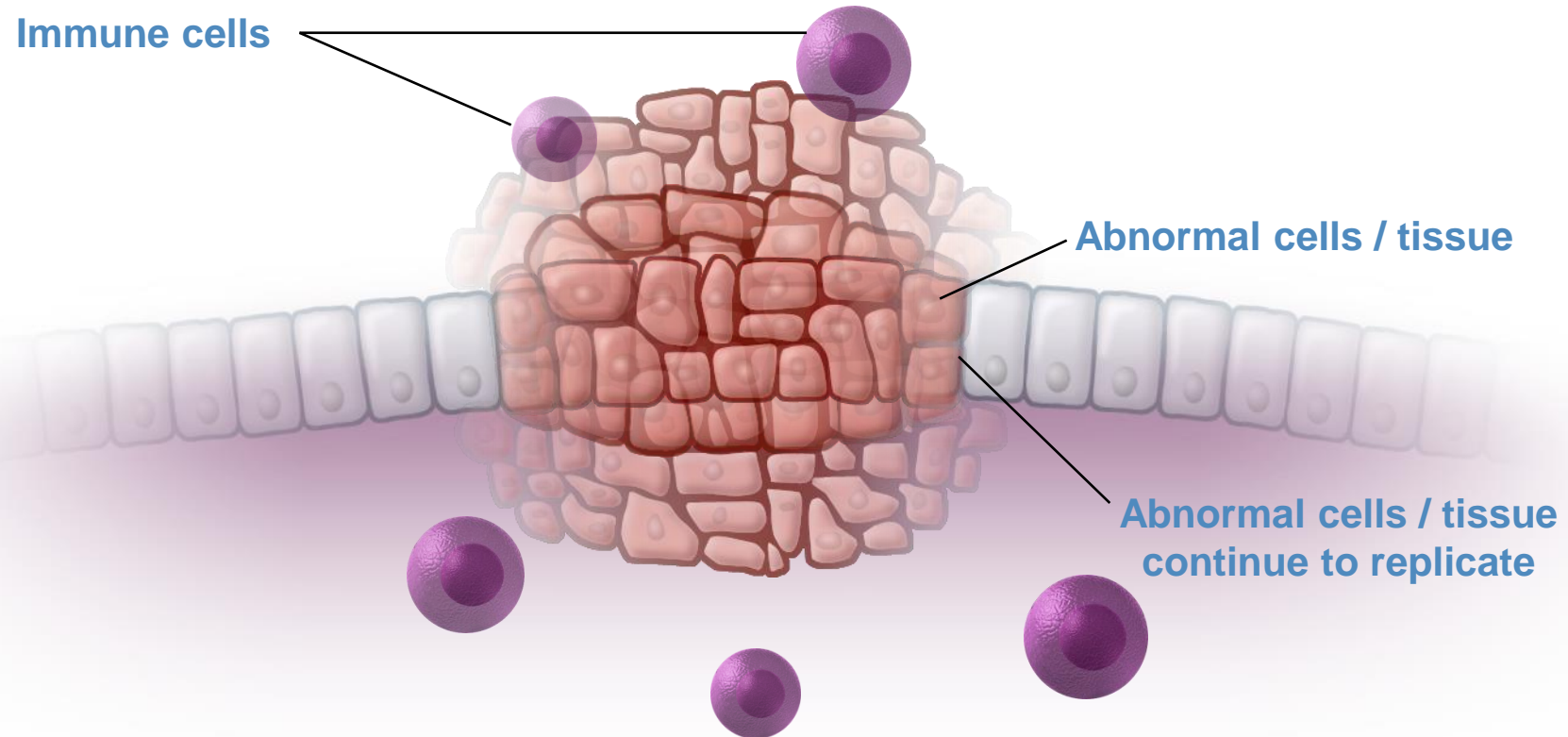
# Equilibrium

## Immune System Controls Cancer Cells

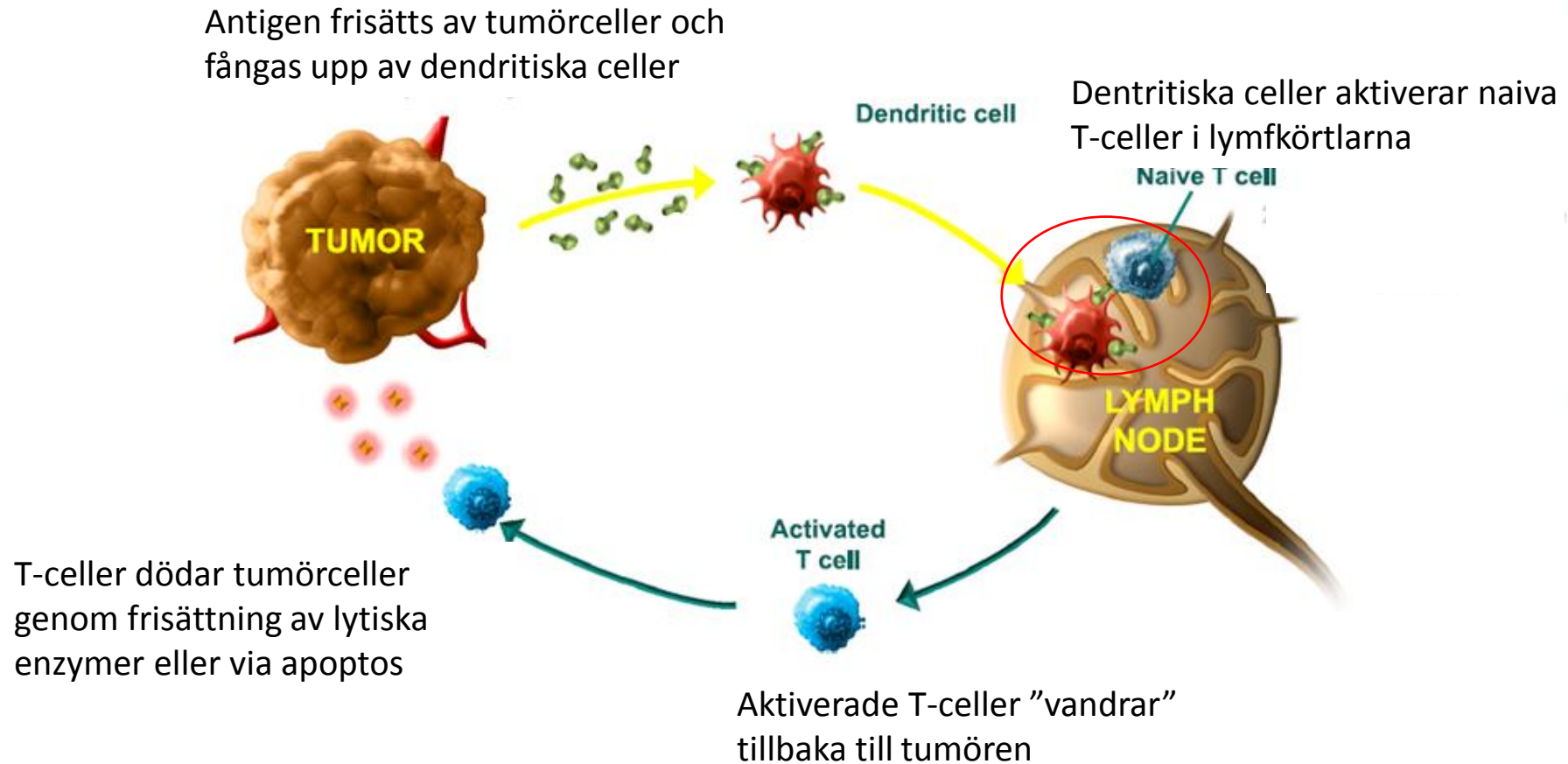


# Escape

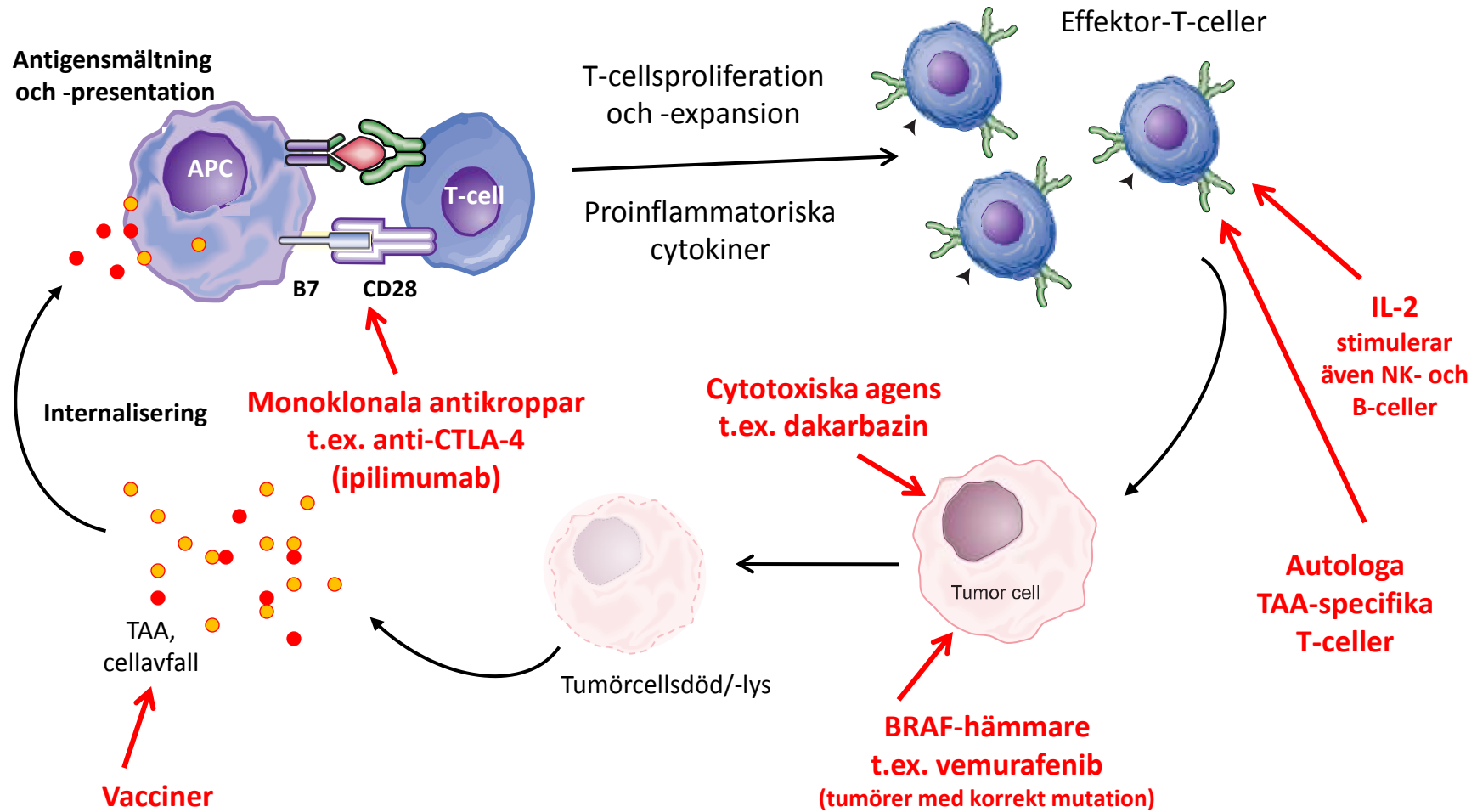
## Cancer Cells Evade Immune System



# ”Snabbkurs” i T-cells baserad tumörimmunologi

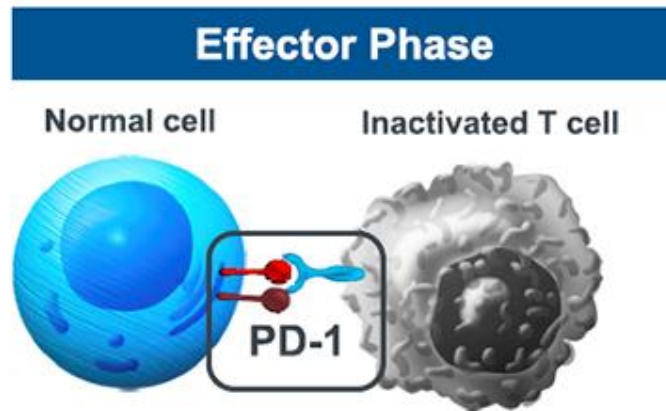


# Terapeutiska metoder vid melanom





# PD-1 tros primärt reglera effektorfasen av T-cellaktiviteten



PD-1 är aktiv främst ute i kroppens perifera vävnader, och uttrycks på effektor T-celler

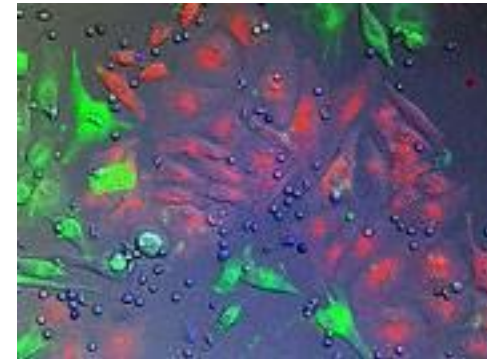
Fungerar som ett sätt att begränsa de skador som T-cellerna kan orsaka på frisk vävnad under infektioner

Cancercellerna utnyttjar denna mekanism genom att uttrycka liganden för PD-1 (PD-L1) och inaktiverar på detta sätt T-cellerna

## Evidens för ett immunsvär vid melanom

- **Antalet observationer tyder på ett immunsvär mot tumören, inklusive**
  - förekomst av spontan regression
  - närvaro av TIL i primärtumörer, vilket associeras med en bättre prognos
  - förmåga hos patientens T-celler att känna igen melanomantigener
  - närvaro av tumörspecifika cytotoxiska T-celler i perifert blod
  - närvaro av tumörspecifika antikroppar i perifert blod
  - svar på sådana immunmediatorer som IFN- $\alpha$  och IL-2 i små andelar av patienterna
  - ökad risk för att utveckla primärmelanom hos immunsupprimerade patienter

TIL = tumörinfiltrerande lymfocyt



Icke-specifika T-celler (blå) känner igen och dödar melanommålceller (röda)

Från:  
[http://www.uphs.upenn.edu/news/News\\_Releases/2010/10/melanoma-immunotherapy-trial/](http://www.uphs.upenn.edu/news/News_Releases/2010/10/melanoma-immunotherapy-trial/)

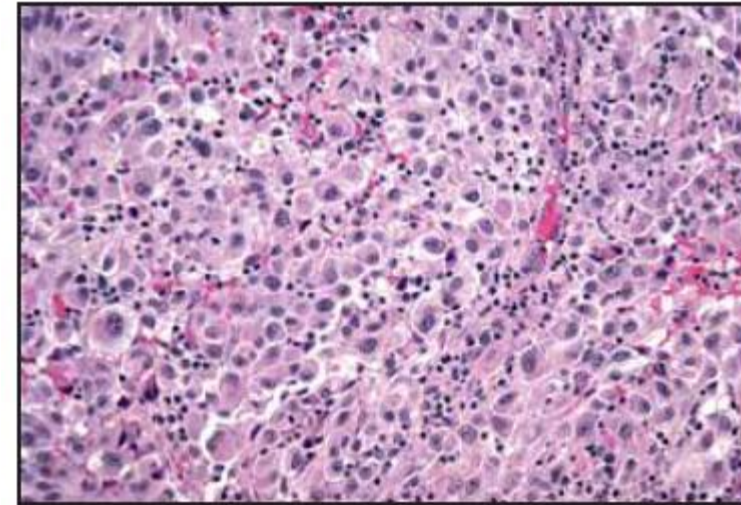
## Sällsynta spontana regressioner vid metastaserande melanom

- Förekomst av spontan regression kan indicera att melanomtumörer kan utgöra mål för en immunattack
- Spontan regression
  - Partiellt eller fullständigt försvinnande av en malign tumör utan någon behandling eller vid terapi som betraktas som otillräcklig för att ha någon signifikant påverkan på sjukdomen
  - Extremt sällsynt vid melanom
  - Associerat med avsevärt förbättrad prognos
  - Exakta mekanismer oklara



# Närvaro av TIL vid primärt melanom

- Närvaro av TIL i primära melanomtumörer tyder på ett immunsvaret
- Anses mediera ett immunologiskt svar på melanom
- Infiltratets intensitet kan associeras med kliniskt resultat
- TIL bestående av olika lymfocytindelgrupper, inklusive CD8<sup>+</sup> och CD4<sup>+</sup> T-celler
- Olika delgrupper kan bidra till immunologiskt svar på melanom



TIL (originalförstoring x200)

Från: <http://professional.cancerconsultants.com/ccj.aspx?id=36989>

# Genombrottet Melanom 2011-

IPIILIMUMAB (Rekommenderat av NT gruppen)

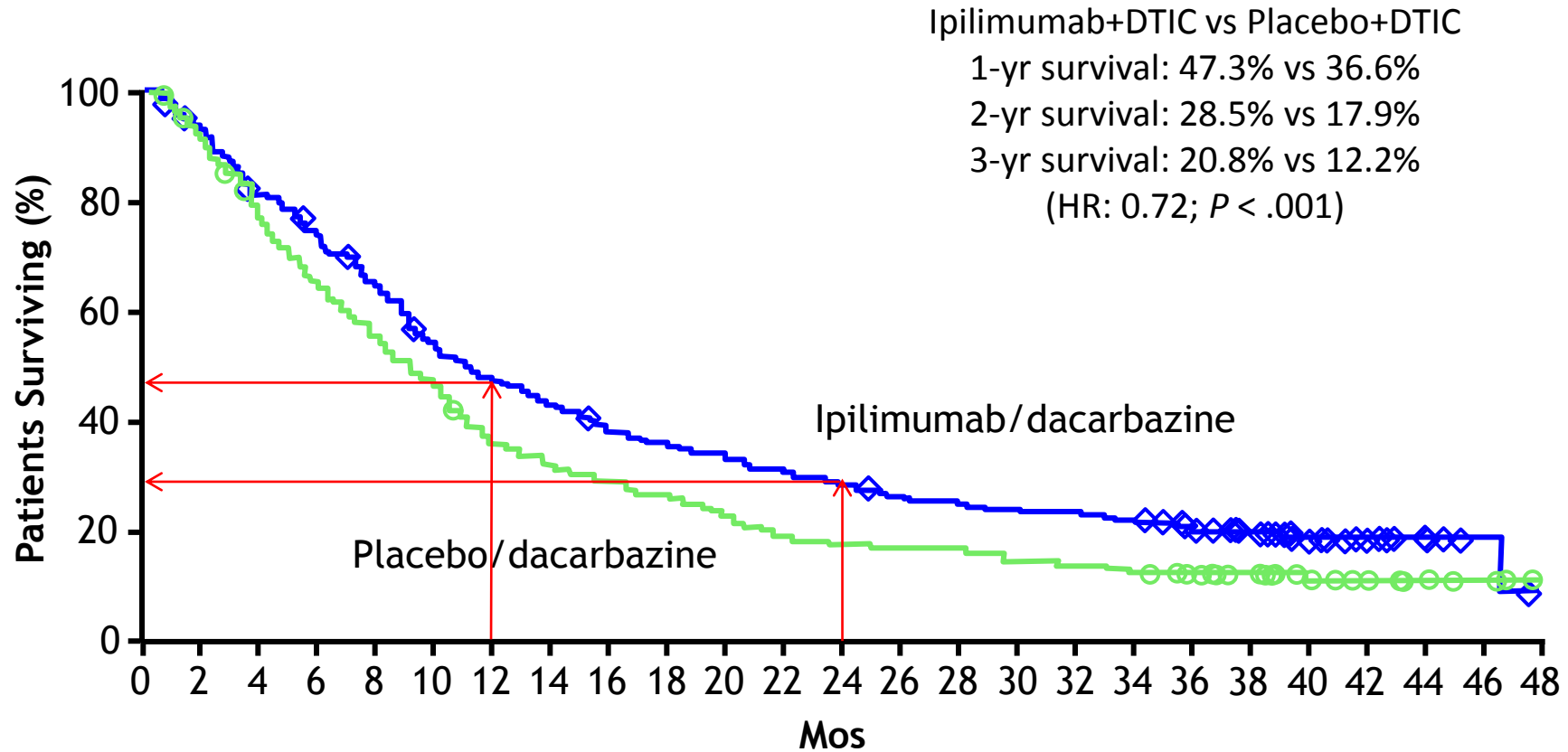
NIVOLUMAB (Rekommenderat av NT gruppen)

PEMBROLIZUMAB (Ännu ej rekommenderat av NT gruppen)

T-VEC (Regional introduktion)

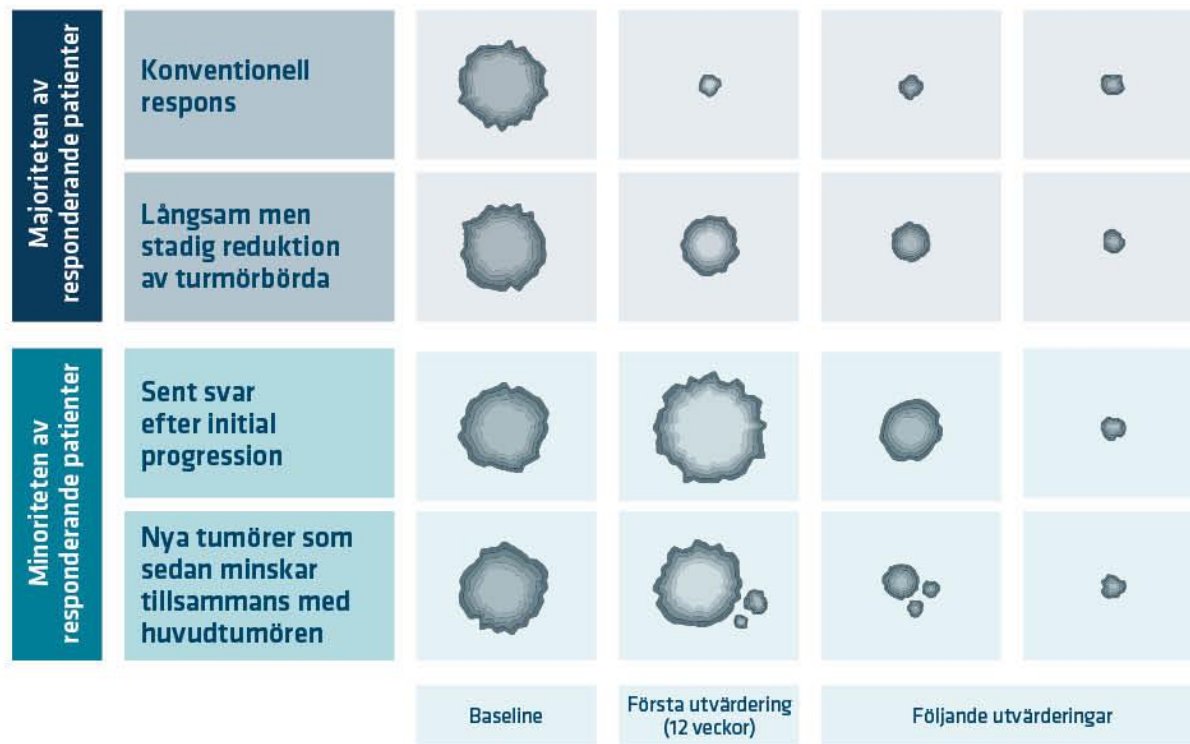
# Ipilimumab, first line

Ipilimumab+DTIC vs Placebo+DTIC, OS



# Immunonkologi – kan ibland ge okonventionella responser<sup>1</sup>

## Vanligt förekommande responsmönster vid immunonkologi<sup>1\*</sup>



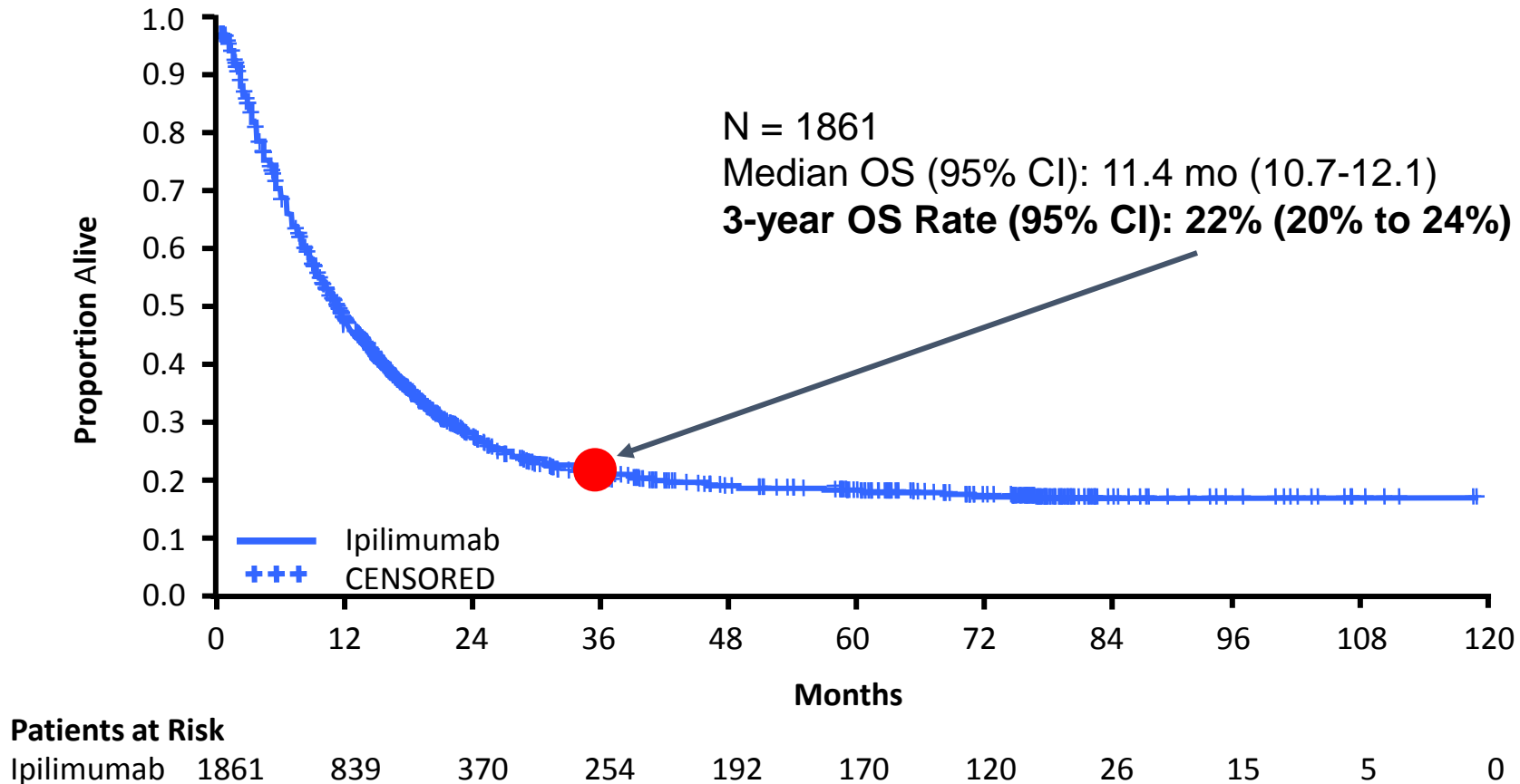
Anpassad efter Wolchok JD *et al.* 2009.

\* Baserad på responser efter behandling med YERVOY (ipilimumab).

<sup>1</sup> Wolchok JD, Hoos A, O'Day S *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20.

# Ipilimumab

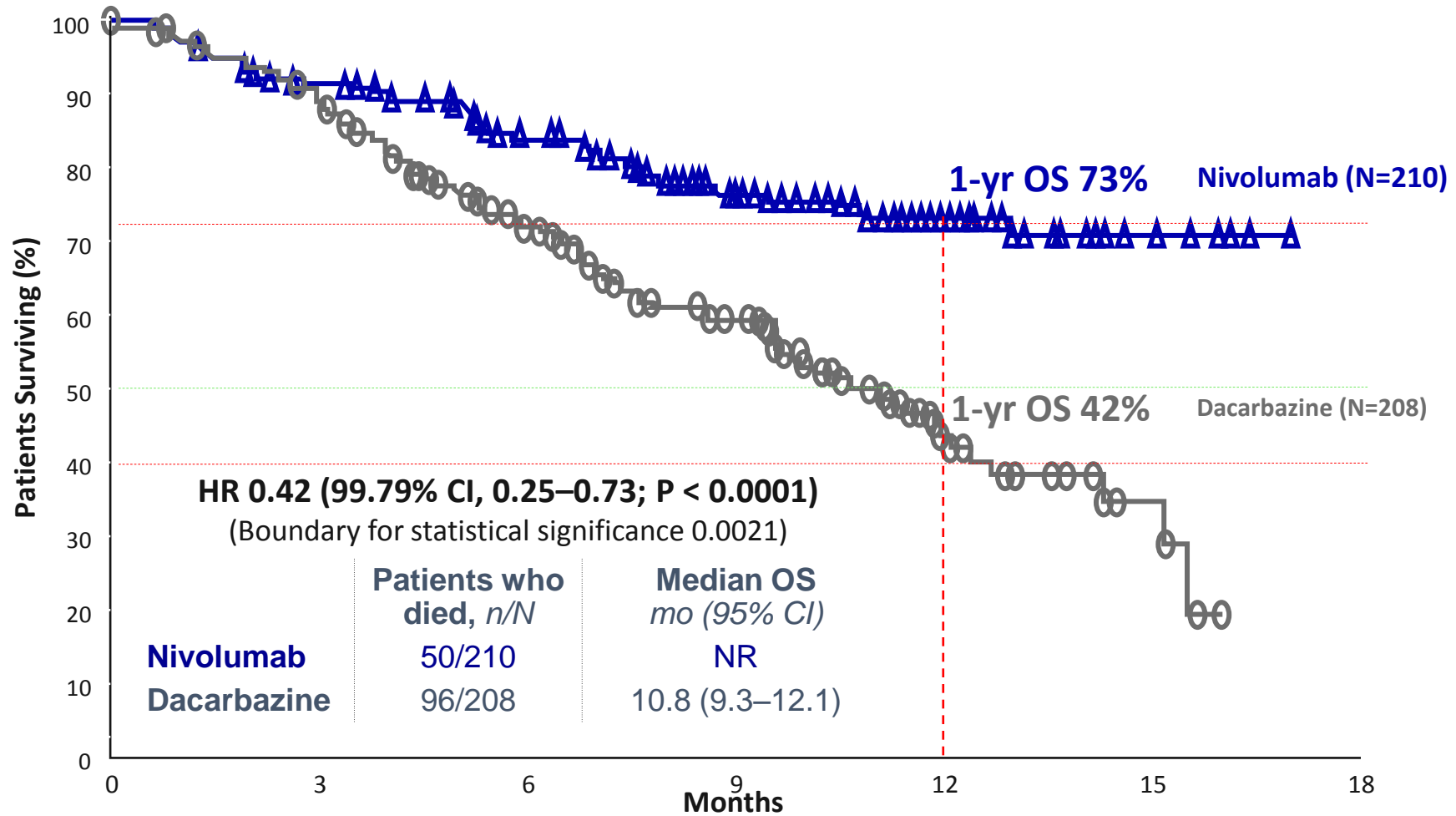
Pooled Survival Analysis from Phase II/III Trials in Melanoma





# CheckMate-066 - Phase III

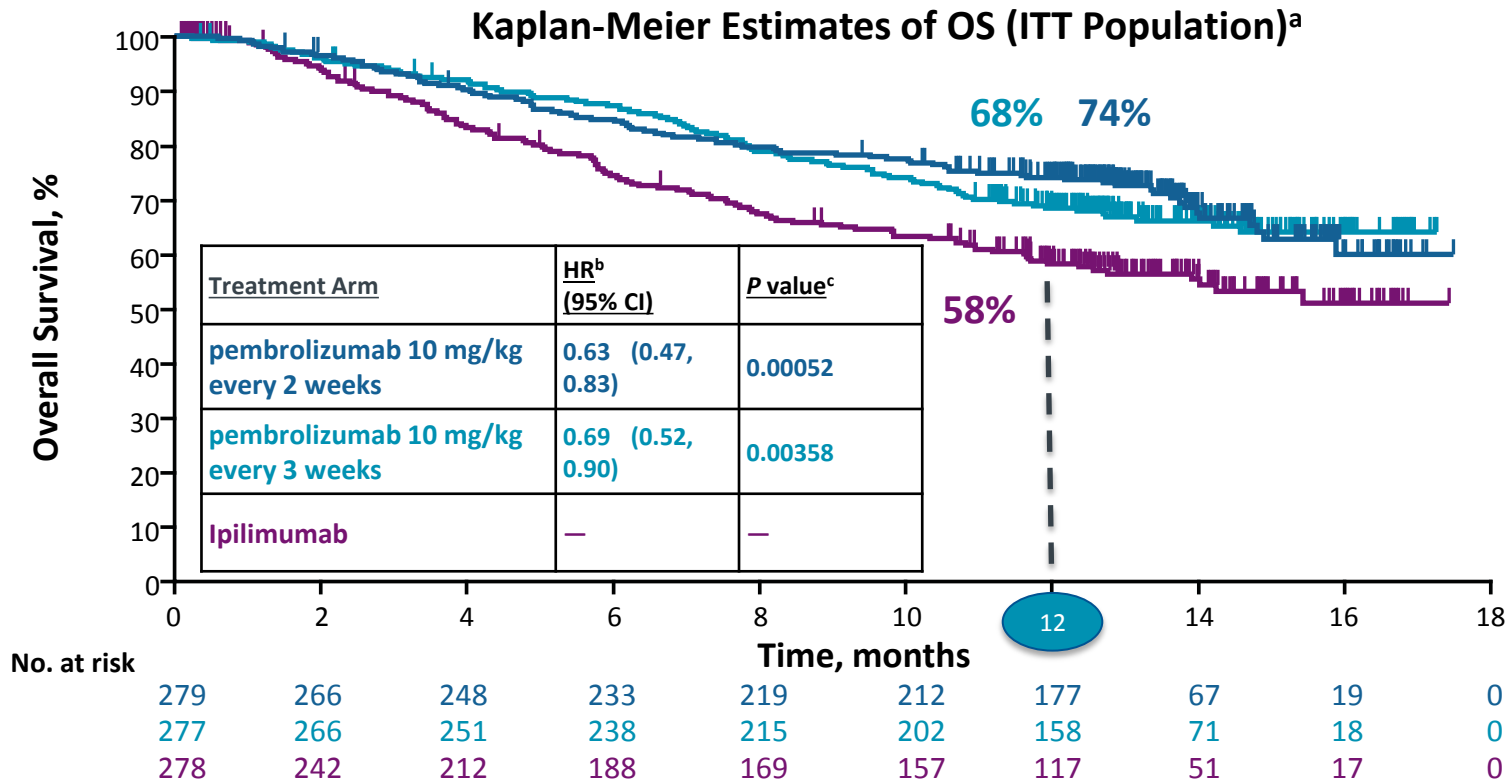
## First-line Nivolumab vs Dacarbazine, OS



### Patients at Risk

Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

# KEYNOTE-006, Phase III Pembrolizumab vs Ipilimumab, First line, OS



- 37% reduction in the risk of death with Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks vs ipilimumab
- 31% reduction in the risk of death with Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks vs ipilimumab
- The recommended dose of pembrolizumab is 2 mg/kg every 3 weeks

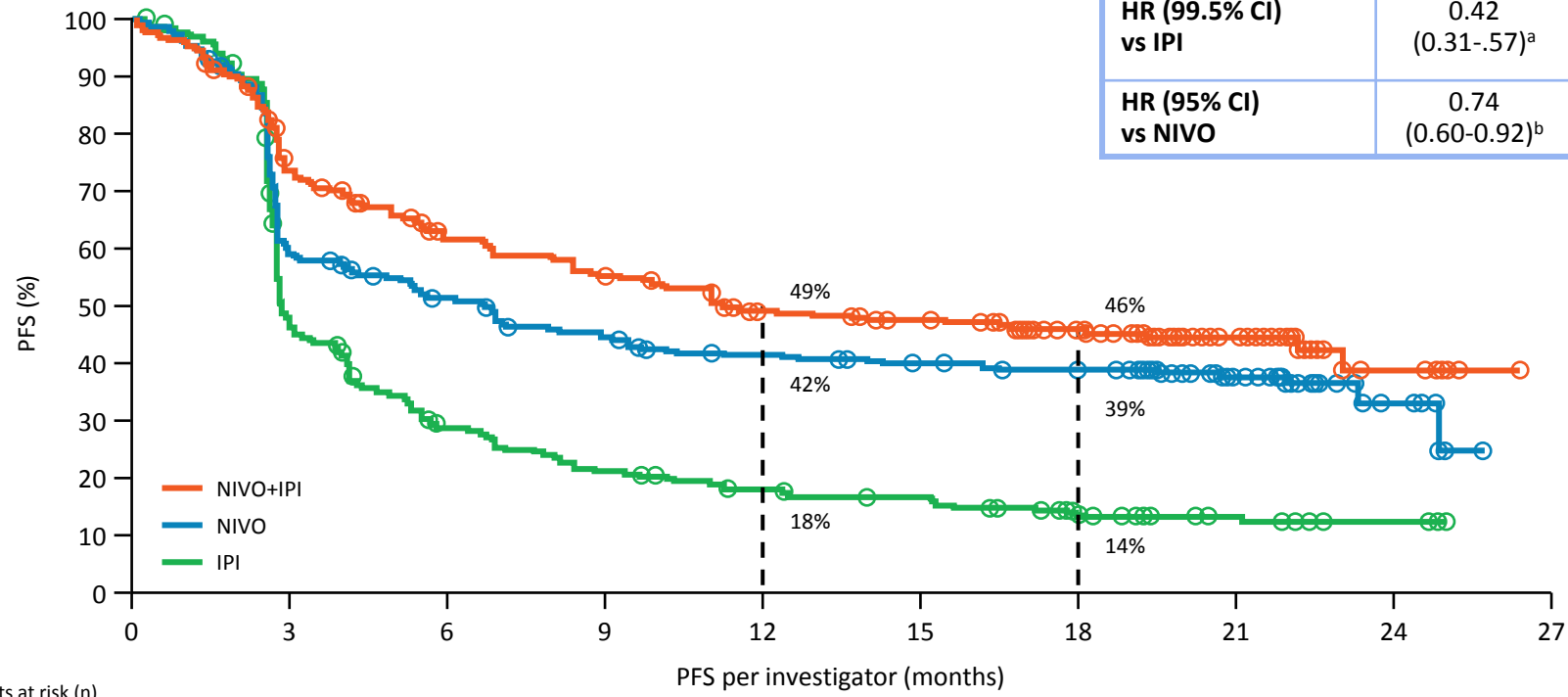
Analysis cut-off date: 3 March 2015.

<sup>a</sup>As assessed by IRO using RECIST version 1.1. <sup>b</sup>Hazard ratio (pembrolizumab compared to chemotherapy) based on the stratified Cox proportional hazard model. <sup>c</sup>Based on stratified Log rank test.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; mo = month(s); IRO = Integrated Radiology and Oncologist Assessment; ITT = intent to treat; NA = not available; NR = not reached; OS = overall survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

# Progressions-Fri överlevnad: (Intent-to-Treat)

	NIVO + IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
Median PFS, months (95% CI)	11.5 (8.9-16.7)	6.9 (4.3-9.5)	2.9 (2.8-3.4)
HR (99.5% CI) vs IPI	0.42 (0.31-.57) <sup>a</sup>	0.57 (0.43-0.76) <sup>a</sup>	–
HR (95% CI) vs NIVO	0.74 (0.60-0.92) <sup>b</sup>	--	--



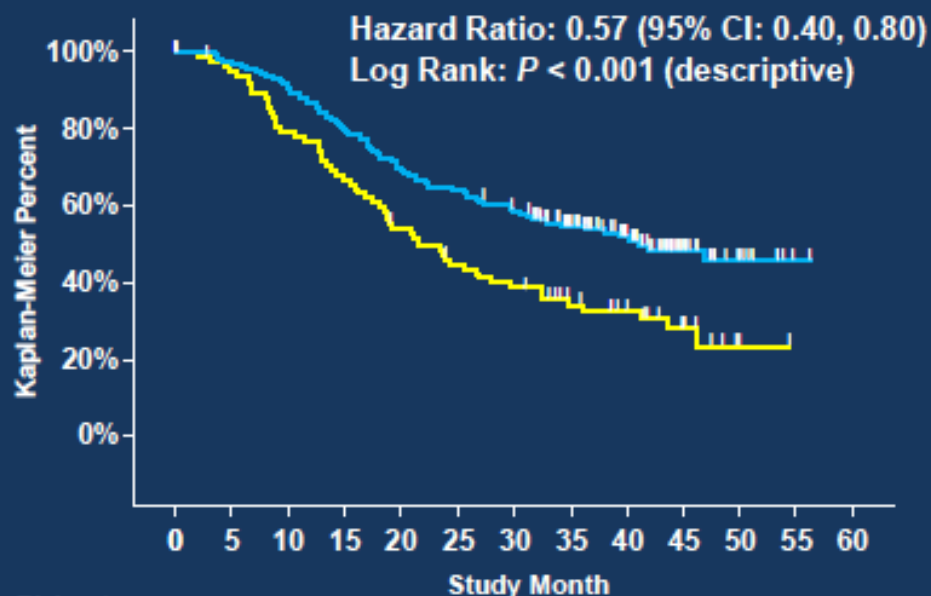
Patients at risk (n)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
NIVO + IPI	314	219	174	156	133	126	103	48	8	0	0
NIVO	316	177	148	127	114	104	94	46	8	0	0
IPI	315	137	78	58	46	40	25	15	3	0	0

<sup>a</sup>Stratified log-rank  $P < 0.00001$  vs IPI. <sup>b</sup>Exploratory endpoint. Database lock November 2015.

IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; PFS, progression-free survival.

# Exploratory OS Subgroup Analysis By Disease Stage

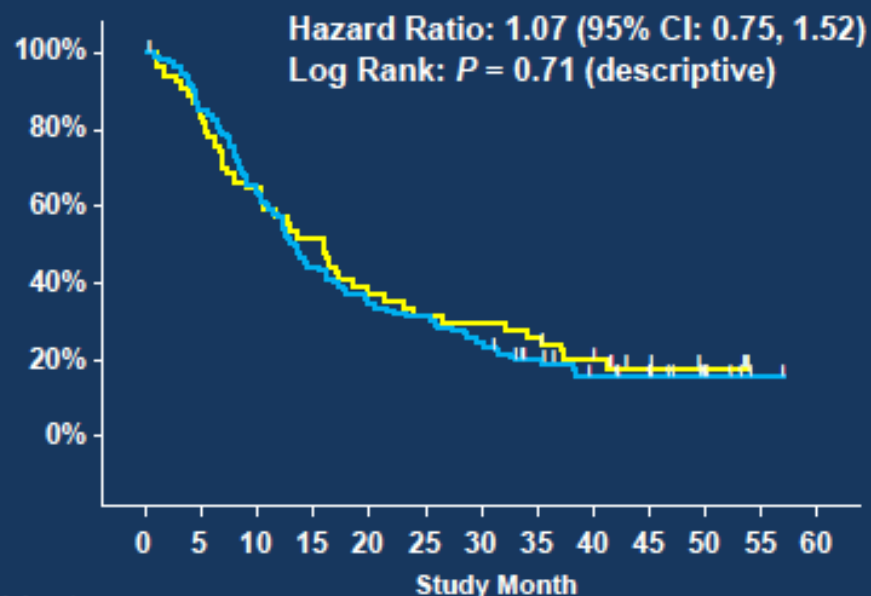
Stage IIIB/C, IVM1a



Risk set, n	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
T-VEC	163	157	146	129	113	104	93	73	51	23	10	1	0
GM-CSF	86	78	65	55	43	35	30	22	17	10	2	0	0

	Events / N (%)	Median (95% CI), mo
T-VEC	80 / 163 (49)	41.1 (30.6, NE)
GM-CSF	57 / 86 (66)	21.5 (17.4, 29.6)

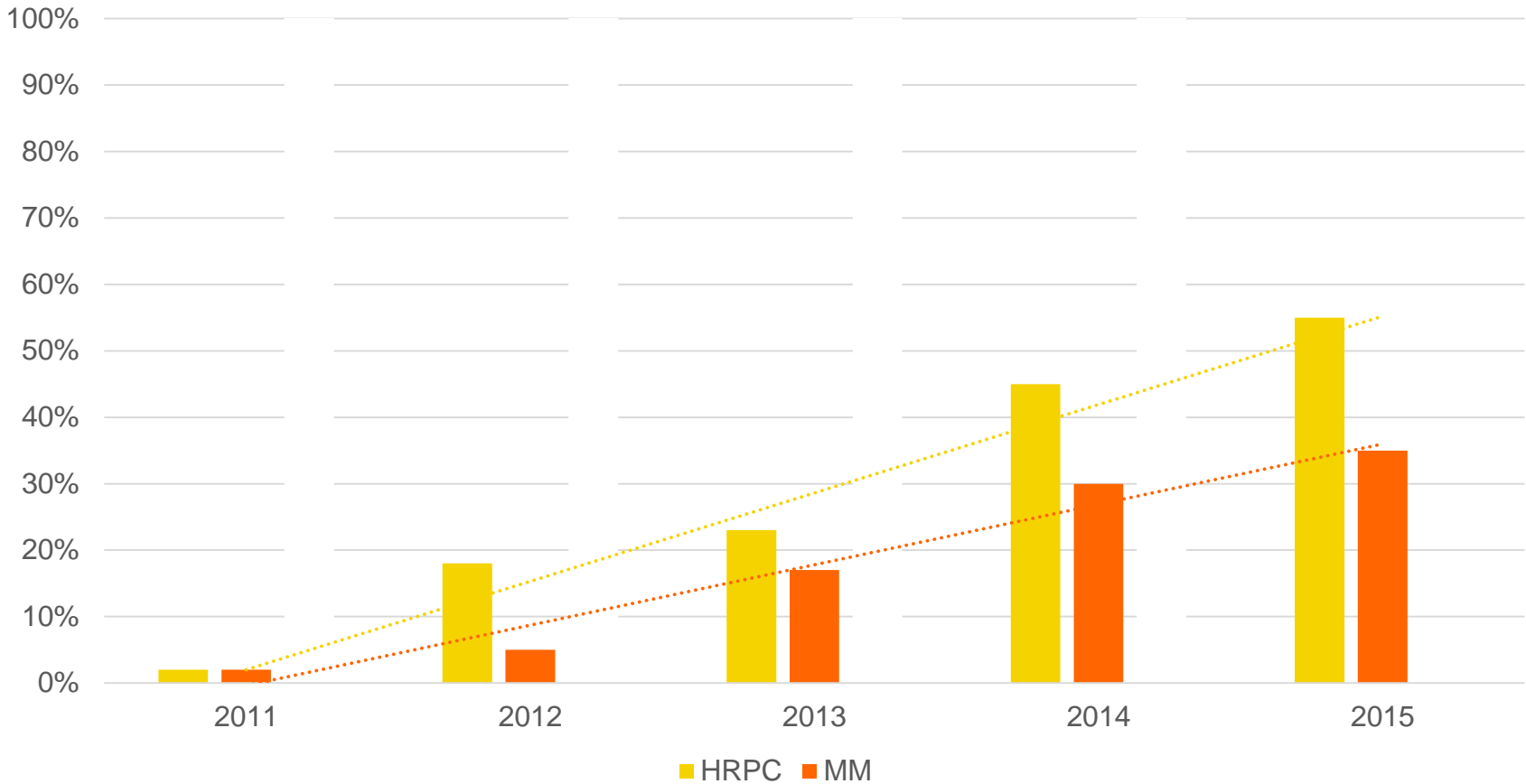
Stage IVM1b/c



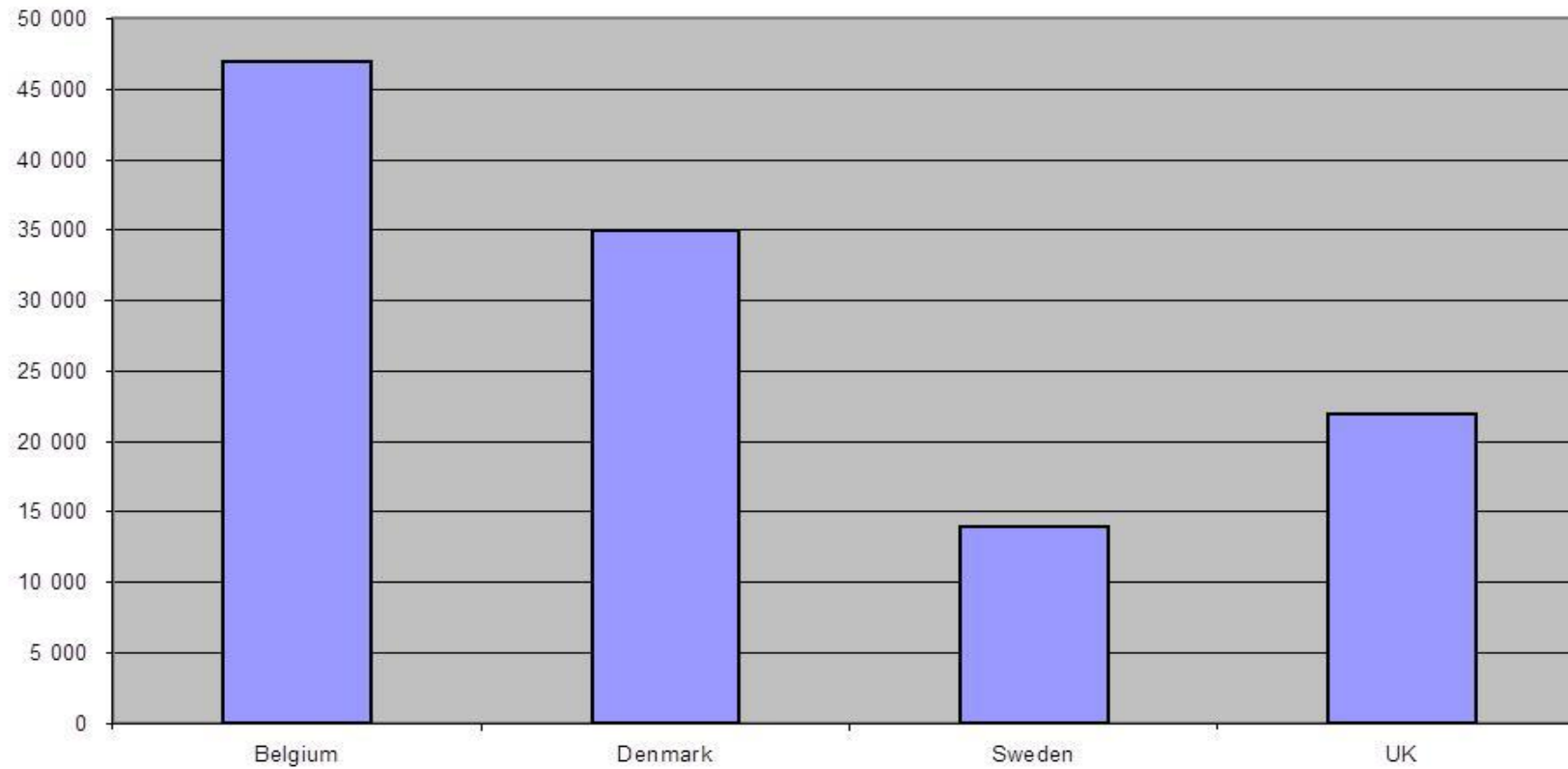
Risk set, n	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
T-VEC	131	112	84	58	46	41	32	22	15	13	6	1	0
GM-CSF	55	46	35	28	20	17	16	14	10	5	3	0	0

	Events / N (%)	Median (95% CI), mo
T-VEC	109 / 131 (83)	13.4 (11.4, 16.2)
GM-CSF	44 / 55 (80)	15.9 (10.2, 19.7)

# Share of patients with access to new prostate cancer drugs (abiraterone and enzalutamide; HRPC) and ipilimumab (MM) in Sweden 2011-2015



# Anv av ipilimumab 2014 (Euro/ fall av spridd/död melanomsjd) i Belgien, Danmark, Sverige och UK



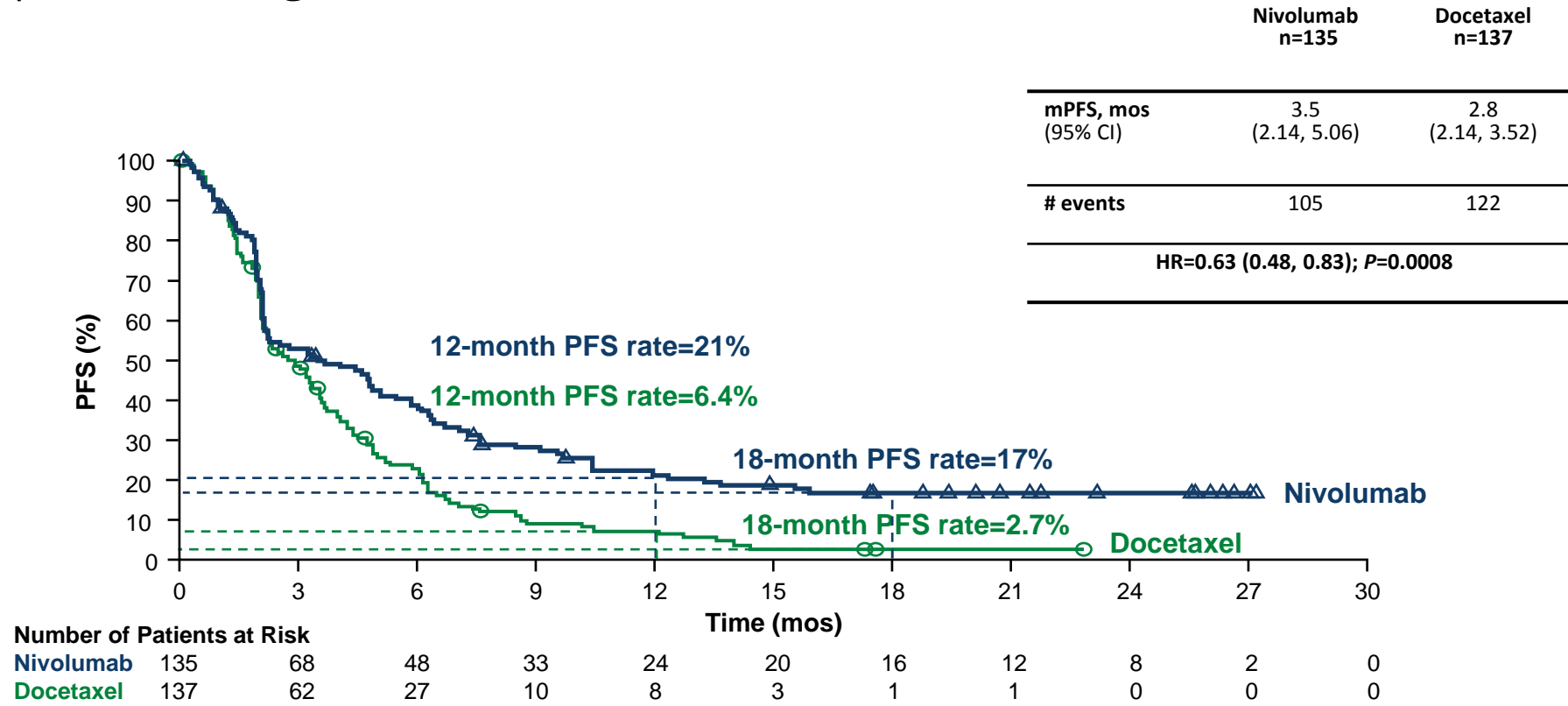
Lungcancer

# Immunterapi Lungcancer

- Två receptor-system
- **CTLA-4**: Ipilimumab (Yervoy), Tremelimumab
- **PD1**: Nivolumab (Opdivo), Pembrolizumab (Keytruda)
- **PDL1**: Durvalumab, Avelumab, Atezolizumab



# Updated Progression-free Survival



Minimum follow-up for survival: 18 months



# Målriktad behandling Lungcancer

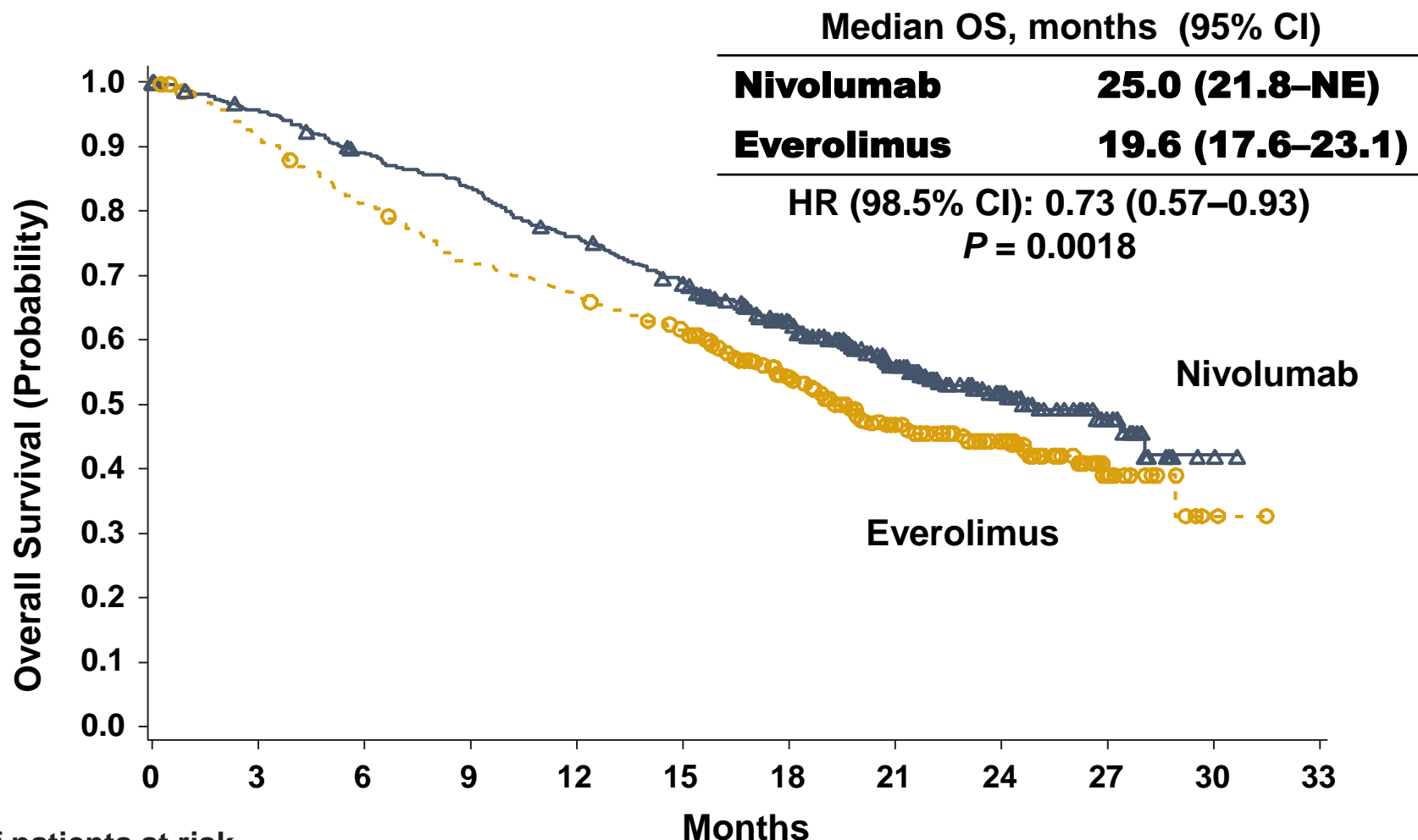
- EGFR-muterade, ca 11%
- ALK-translokation, ca 4%

# EGFR muterade

- Tre preparat
- Erlotinib, Tarceva 1:a Gen
- Gefitinib, Iressa 1:a Gen
- Afatinib, Giotrif 2:a Gen
- Lux-Lung 7 första jämförande studie
- Afatinib bättre OS för exon 19.

Njurcancer

# Primärt effektmått: Totalöverlevnad



No. of patients at risk

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

Minimum follow-up was 14 months.

NE, not estimable.

Kommande indikationer

# Kommande indikationer?

- Hodgkins sjukdom
- Uroepitelial cancer
- Huvudhalscancer
- Viss typ av bröstcancer
- Viss typ av kolorektalcancer
- M fl
- 20 preparat utvärderas i 800 studier med totalt > 160 000 pat
  - ("springer alla på samma boll??)



Biverkningar

# Diagnosis and Grading

**Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.**

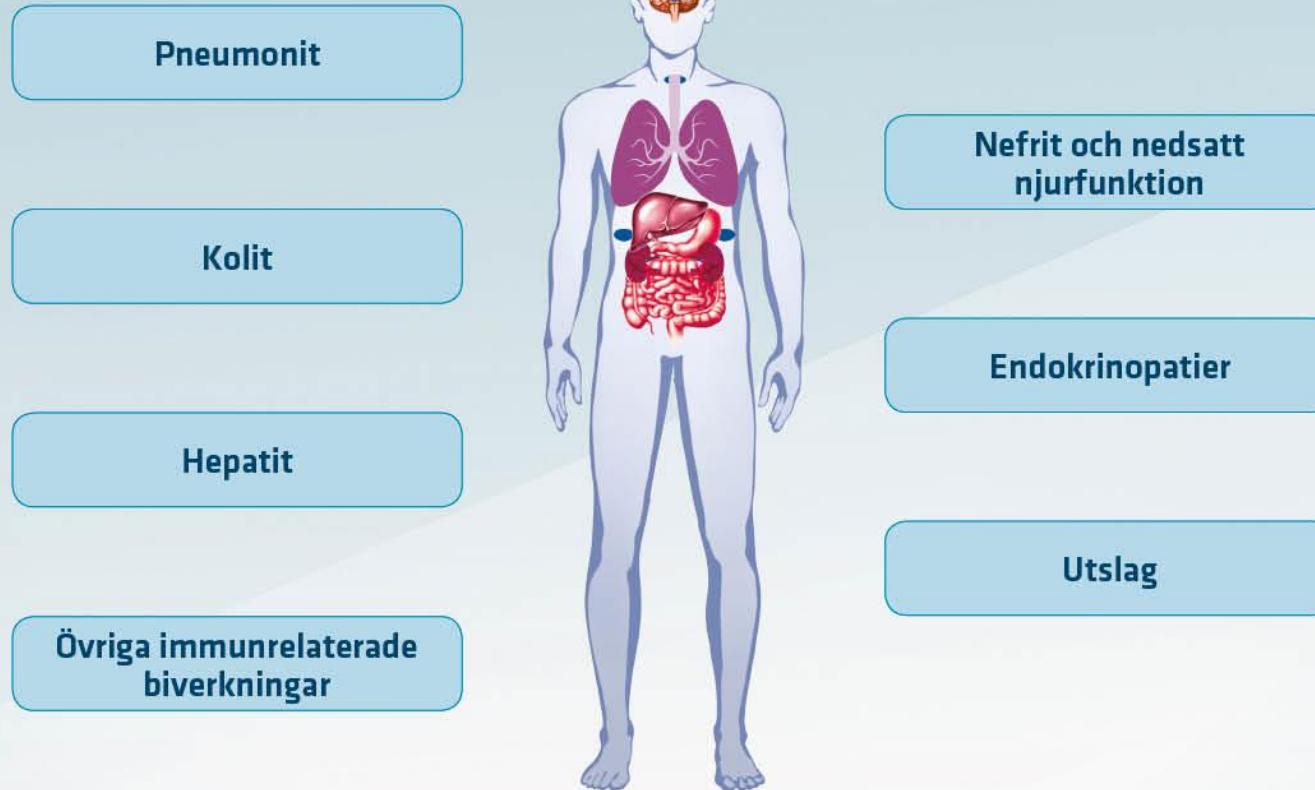
**Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL.**

**Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL.**

**Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.**

**Grade 5 Death related to AE.**

# Immunrelaterade biverkningar<sup>1,2</sup>



1 Opdivo produktresumé december 2015.  
2 Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.

# Immunrelaterade biverkningar – tecken och symtom<sup>1,2</sup>

## Pneumonit

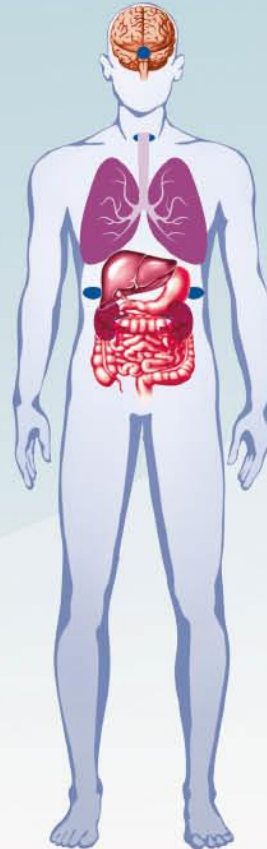
### PNEUMONIT: TECKEN OCH SYMTOM

- Andningssvårigheter eller hosta
- Röntgenförändringar (t.ex. fokala GGO (ground glass opacities), fläckiga infiltrat)
- Dyspné
- Hypoxi

## Kolit

## Hepatit

## Övriga immunrelaterade biverkningar



## Nefrit och nedsatt njurfunktion

## Endokrinopatier

## Utslag

<sup>1</sup> Opdivo produktresumé december 2015.

<sup>2</sup> Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.

# Immunrelaterade biverkningar – tecken och symtom<sup>1,2</sup>

## Pneumonit

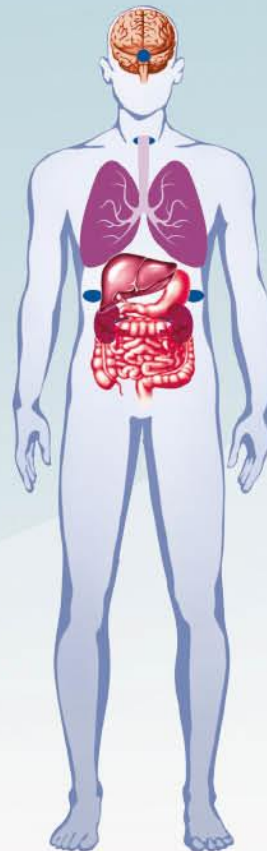
## Kolit

DIARRÉ OCH KOLIT: TECKEN OCH SYMTOM

- Vattnig, lös eller mjuk avföring
- Buksmärta
- Slem eller blod i avföring

## Hepatit

## Övriga immunrelaterade biverkningar



## Nefrit och nedsatt njurfunktion

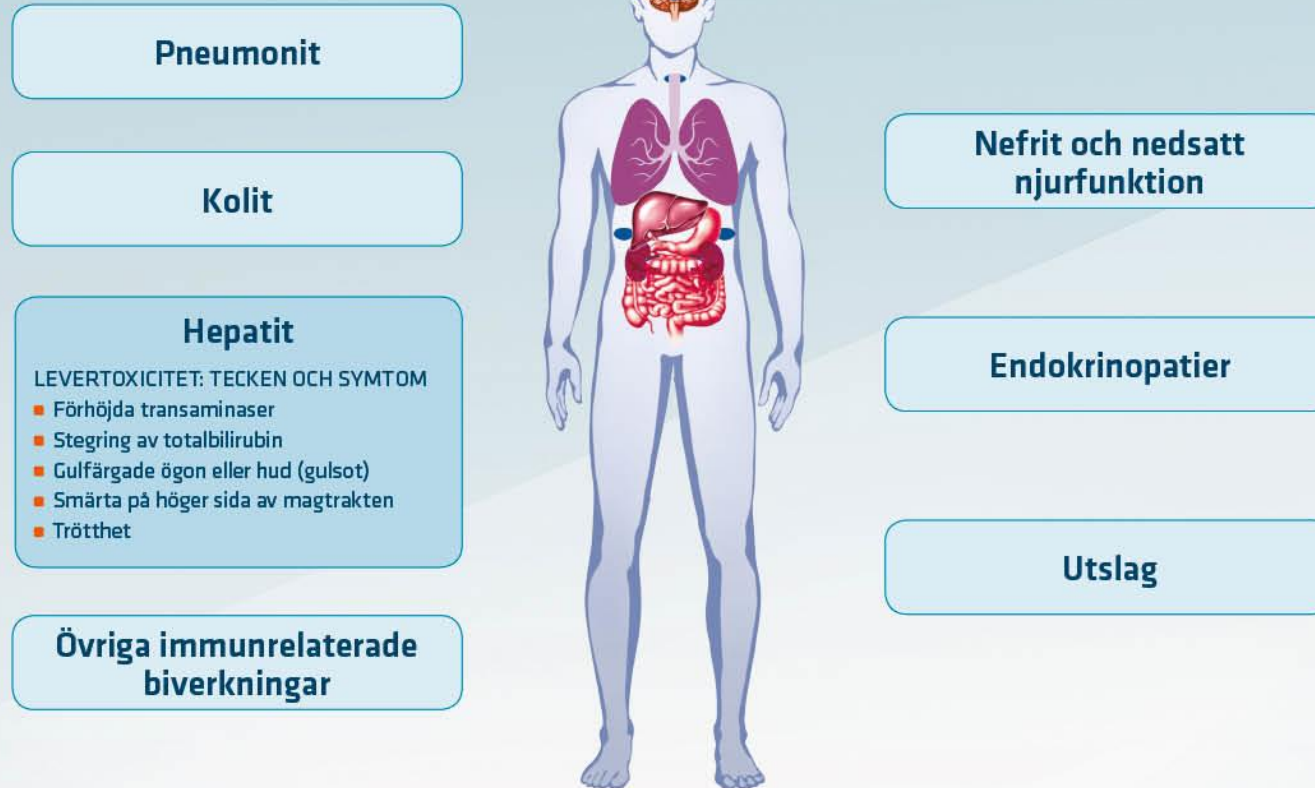
## Endokrinopatier

## Utslag

<sup>1</sup> Opdivo produktresumé december 2015.

<sup>2</sup> Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.

# Immunrelaterade biverkningar – tecken och symtom<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup> Opdivo produktresumé december 2015.

<sup>2</sup> Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.

# Immunrelaterade biverkningar – tecken och symtom<sup>1,2</sup>

Pneumonit

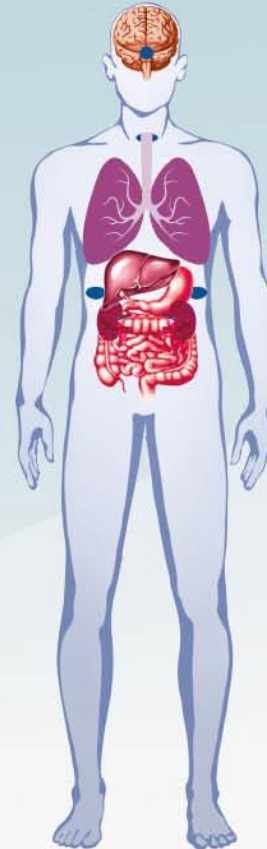
Kolit

Hepatit

## Övriga immunrelaterade biverkningar

Följande immunrelaterade biverkningar rapporterades hos färre än 1% av patienterna behandlade med Opdivo i kliniska studier oavsett dos eller tumörtyp:

- Pankreatit
- Uveit
- Demyelinisering
- Autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducensparet)
- Guillain-Barrés syndrom
- Hypopituitarism
- Myasteniskt syndrom



Nefrit och nedsatt njurfunktion

Endokrinopatier

Utslag

<sup>1</sup> Opdivo produktresumé december 2015.

<sup>2</sup> Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.

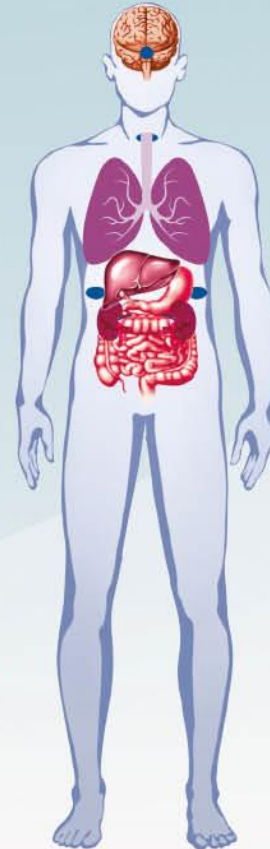
# Immunrelaterade biverkningar – tecken och symtom<sup>1,2</sup>

**Pneumonit**

**Kolit**

**Hepatit**

**Övriga immunrelaterade biverkningar**



**Nefrit och nedsatt njurfunktion**

NEFROTOXICITET: TECKEN OCH SYMTOM

- Asymtomatisk ökning av serumkreatinin
- Andra onormala njurfunktionstester
- Minskad urinvoly

**Endokrinopatier**

**Utslag**

<sup>1</sup> Opdivo produktresumé december 2015.  
<sup>2</sup> Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.



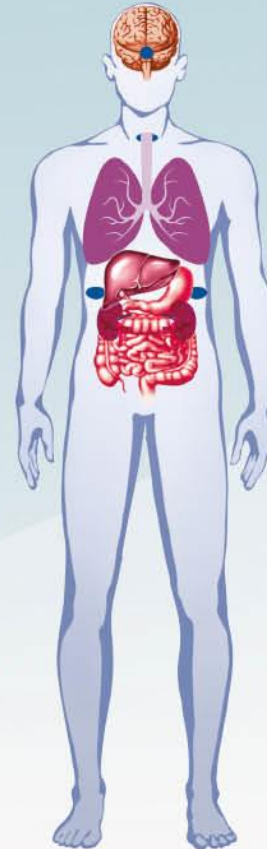
# Immunrelaterade biverkningar – tecken och symtom<sup>1,2</sup>

Pneumonit

Kolit

Hepatit

Övriga immunrelaterade  
biverkningar



Nefrit och nedsatt  
njurfunktion

Endokrinopater

ENDOKRINOPATIER: TECKEN OCH SYMTOM

- Trötthet
- Huvudvärk
- Ändrad mental status
- Buksmärtor
- Ovanliga tarmvanor
- Hypotension
- Synrubbingar
- Viktförändring
- Överdriven törst
- Ökad urinmängd
- Ökad aptit med samtidig viktnedgång
- Känsla av dåsighet, svaghet, nedstämdhet, irritation eller allmän sjukdomskänsla
- Andra icke-specifika symtom

Utslag

<sup>1</sup> Opdivo produktresumé december 2015.

<sup>2</sup> Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.

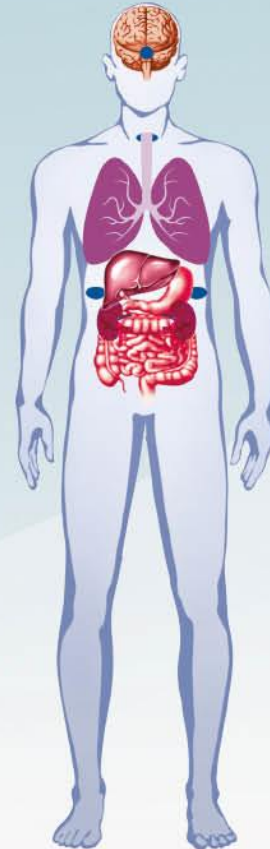
# Immunrelaterade biverkningar – tecken och symtom<sup>1,2</sup>

**Pneumonit**

**Kolit**

**Hepatit**

**Övriga immunrelaterade biverkningar**



**Nefrit och nedsatt njurfunktion**

**Endokrinopatier**

**Utslag**  
UTSLAG: TECKEN OCH SYMTOM  
■ Inflammation i huden som kan leda till utslag och klåda, blåsor, sår, hudfjällning (inklusive sällsynta fall av toxisk epiderman nekrolys [TEN])

<sup>1</sup> OPDIVO Produktresumé.

<sup>2</sup> Opdivo Hanteringsguide för immunrelaterade biverkningar.

# Treatment-related IrAEs (Nivolumab)

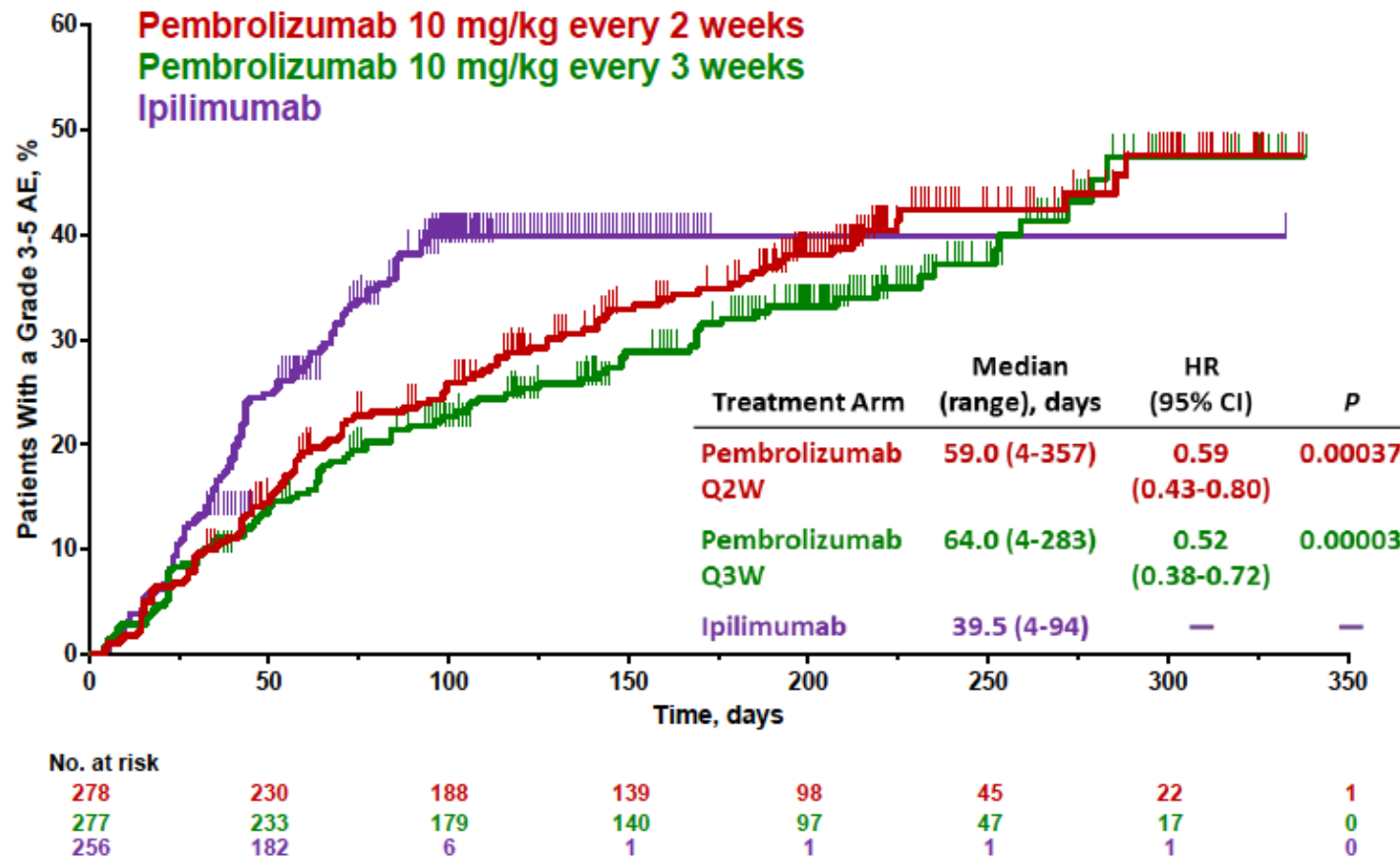
Patients reporting immune-mediated AE (organ category), n (%)	Nivolumab (N = 206)	
	Any Grade %	Grade 3–4 %
<b>Skin</b>	<b>37</b>	<b>2</b>
Pruritus	17	1
Rash	15	1
Vitiligo	11	0
<b>Gastrointestinal</b>	<b>17</b>	<b>2</b>
Diarrhea	16	1
<b>Endocrine</b>	<b>7</b>	<b>1</b>
Hypothyroidism	4	0
Hyperthyroidism	3	0
Hypophysitis	1	1
<b>Hepatic</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Pulmonary</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Pneumonitis	2	0
<b>Renal</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

# Treatment-related IrAEs (Pembrolizumab)

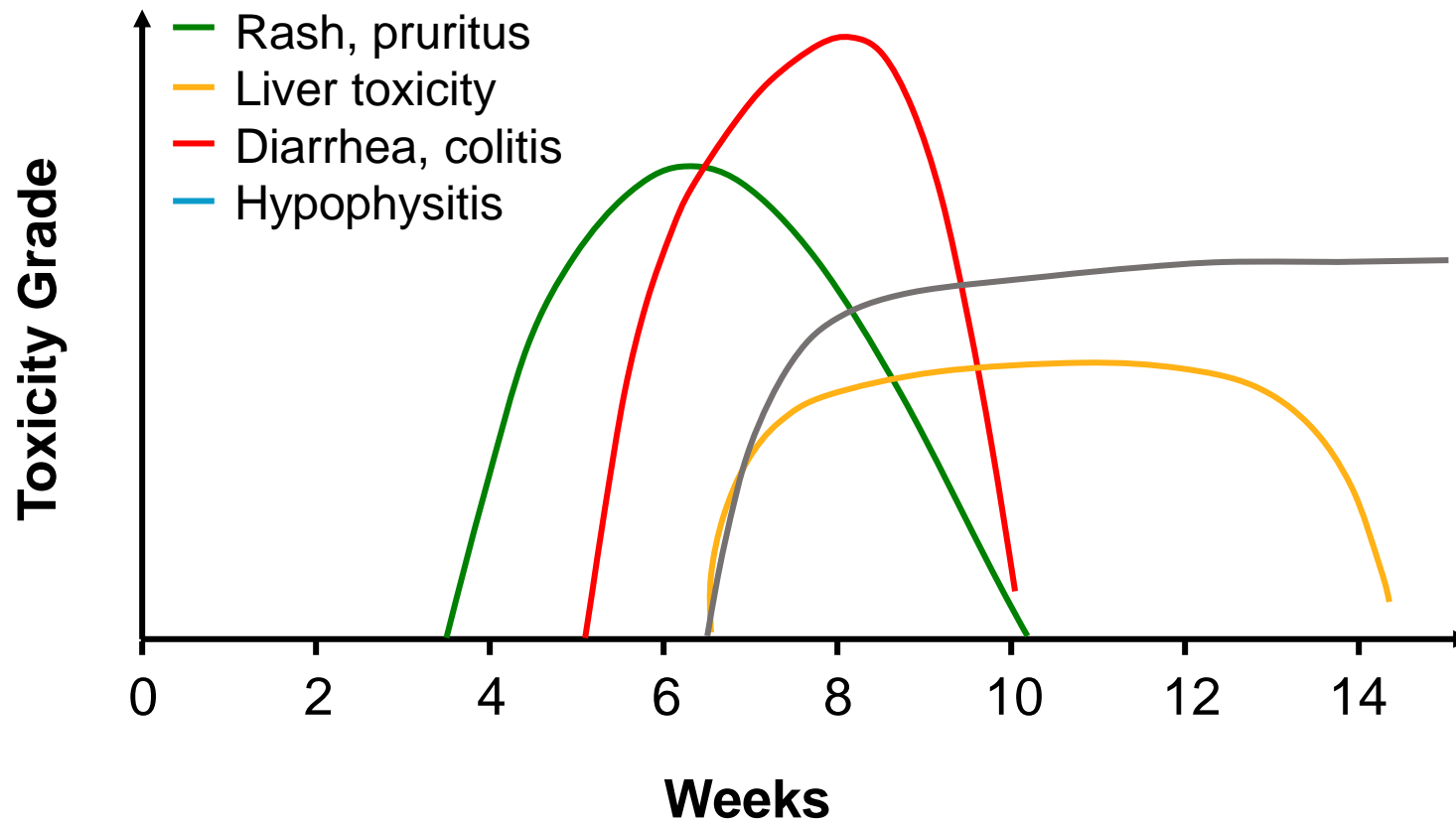
Total N = 411			Total N = 411		
Adverse Event, %	Any Grade	Grade 3/4	Adverse Event, n (%)	Any Grade	Grade 3/4
Fatigue	36	2	Myalgia	9	0
Pruritus	24	<1	Headache	8	<1
Rash	20	<1	Hypothyroidism	8	<1
Diarrhea	16	<1	Decreased appetite	7	<1
Arthralgia	16	0	Dyspnea	7	<1
Nausea	12	<1	Chills	6	0
Vitiligo	11	0	Pyrexia	6	0
Asthenia	9	0	ALT increased	5	<1
Cough	9	0	<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>12</b>

# Time to onset of Grade 3-4 IrAEs

## Pembrolizumab



# Time to onset IrAEs, Ipilimumab



# Team work

## Patients and family

Educate, inform

- Patient brochures
- Cancer nurse

## Other specialities

Endocrinologist, Gastroenterologist

Neurologist, pneumologist, dermatologist

# Team work, Team work, Team work!

Specially if ....

- Very symptomatic patient
- Difficult diagnosis / complex cases
- Rare IrAEs
- Steroid resistant (need of second line immunosuppression)
- Steroid dependent
- Follow-up



# Management

In general irAEs require interruption of the checkpoint inhibitor and the use of corticosteroid immunosuppression.

**Grade 2 (moderate) - withheld and should not be resumed until symptoms or toxicity is grade 1 or less. Corticosteroids ( prednisolone 0,5 mg/kg/day or equivalent) should be started if symptoms do not resolve within 5-7 days.**

**Grade 3 or 4 (severe or life-threatening) - permanently discontinued. High doses of corticosteroids (prednisolone 1 to 2 mg/kg/day or equivalent). Higher doses may be needed (pneumonia, neuropathies). When symptom subside to grade 1 or less, steroids should be tapered over at least 4 weeks.\*\*\***

Patients who do not respond within days, particularly after 3-5 days intravenous steroids, should be evaluated for second line immunosuppression (infliximab 5mg/kg).

# Sammanfattning

- Cancer är en åldrandets sjukdom, men medför också förlust av arbetsför tid i hög grad.
- Överlevnaden ökar; mkt tack var ny behandling.
- Kostnaderna ffa för cancerläkemedel ökar snabbt och utgör 15-20% av de direkta sjukvårdskostnaderna.
- Ett stort antal nya cancerläkemedel har godkänts sedan 2000.
- Vi får allt fler målriktade läkemedel och färre nya cellgifter.
- Hälsoekonomiska utvärderingar allt viktigare då många läkemedel godkänns baserat på relativt små studier.
- Sedan 2011 har flera immunologiskt verkande läkemedel godkänts.

# Sammanfattning

- I nuläget är de godkända indikationerna
  - Spridd melanomsjukdom
  - Spridd lungcancer
  - Spridd njurcancer
  - Hodgkins sjd
- Biverkningsprofilen är mycket annorlunda för immunterapi jämfört med cellgifter.
- Ffa dominera immunologiska biverkningar från hud, tarm, lever mm.
- Viktigt att få kännedom om en patient får immunterapi. Symtomen kan komma sent (upp till 6 mån).
- OBS Om misstanke på biverkan: Kontakta behandlade enhet (Göteborg, Lund) alt onkologiska enheterna i Halmstad eller Varberg.