

HIT-Netzwerktagung - Patientenprogramm

Immuntherapie von Hirntumoren bei Kindern



Matthias Eyrich, Universitätskinderklinik Würzburg

18. Online-HIT-Netzwerktagung

01. April 2022



neue Behandlungsmöglichkeiten bei Hirntumoren

Zielgerichtete Therapien, Präzisionsonkologie

innovative Verfahren Optune[®], NovoCure

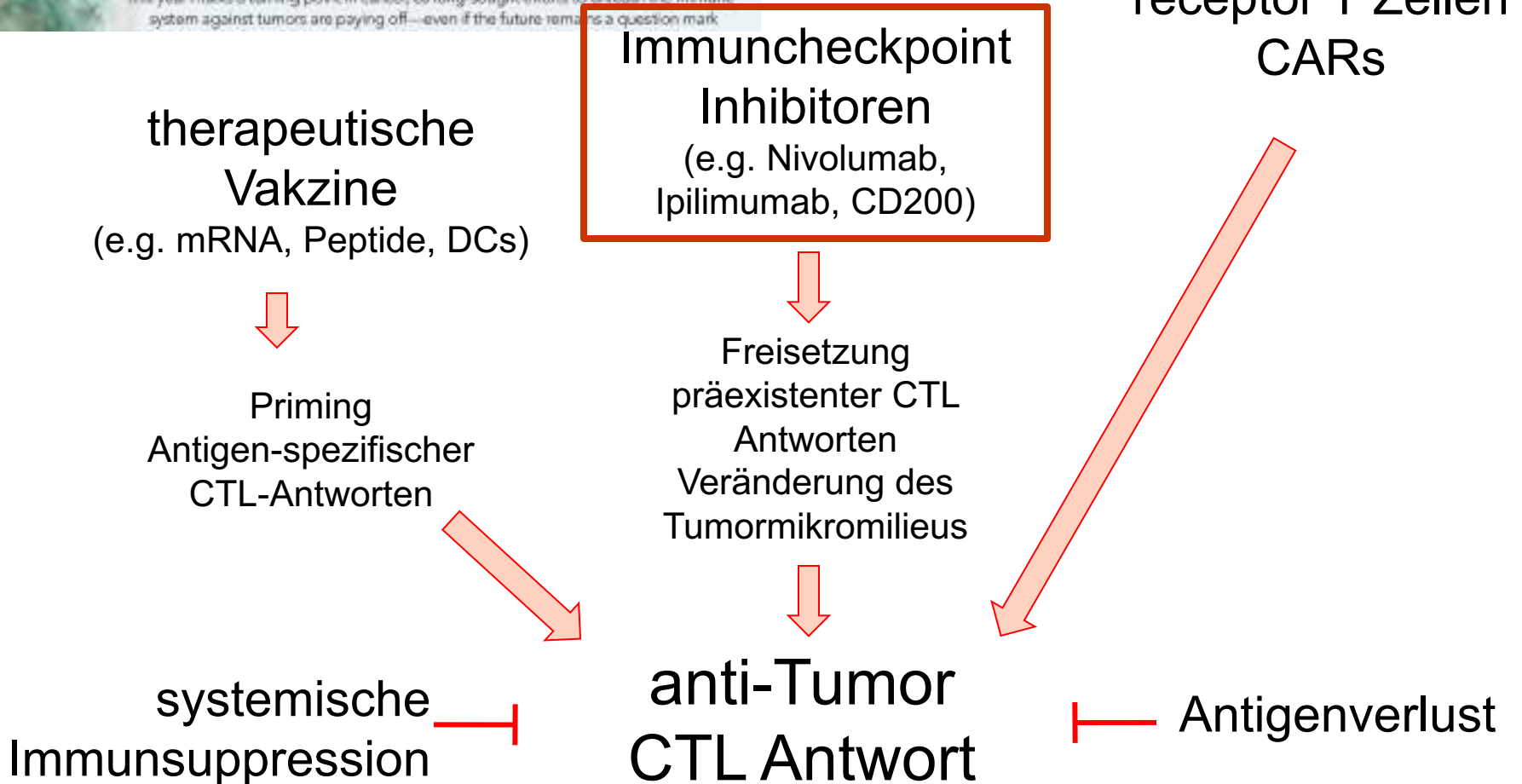
Immuntherapien





Cancer Immunotherapy

This year marks a turning point in cancer; as long-sought efforts to unleash the immune system against tumors are paying off—even if the future remains a question mark



Immuntherapie I: Checkpoint Blockade

Checkpoints:

PD-1 \leftrightarrow PD-L1 oder -L2

CTLA-4 \leftrightarrow CD28

TIGIT \leftrightarrow CD155

TIM3 \leftrightarrow Galectin-9

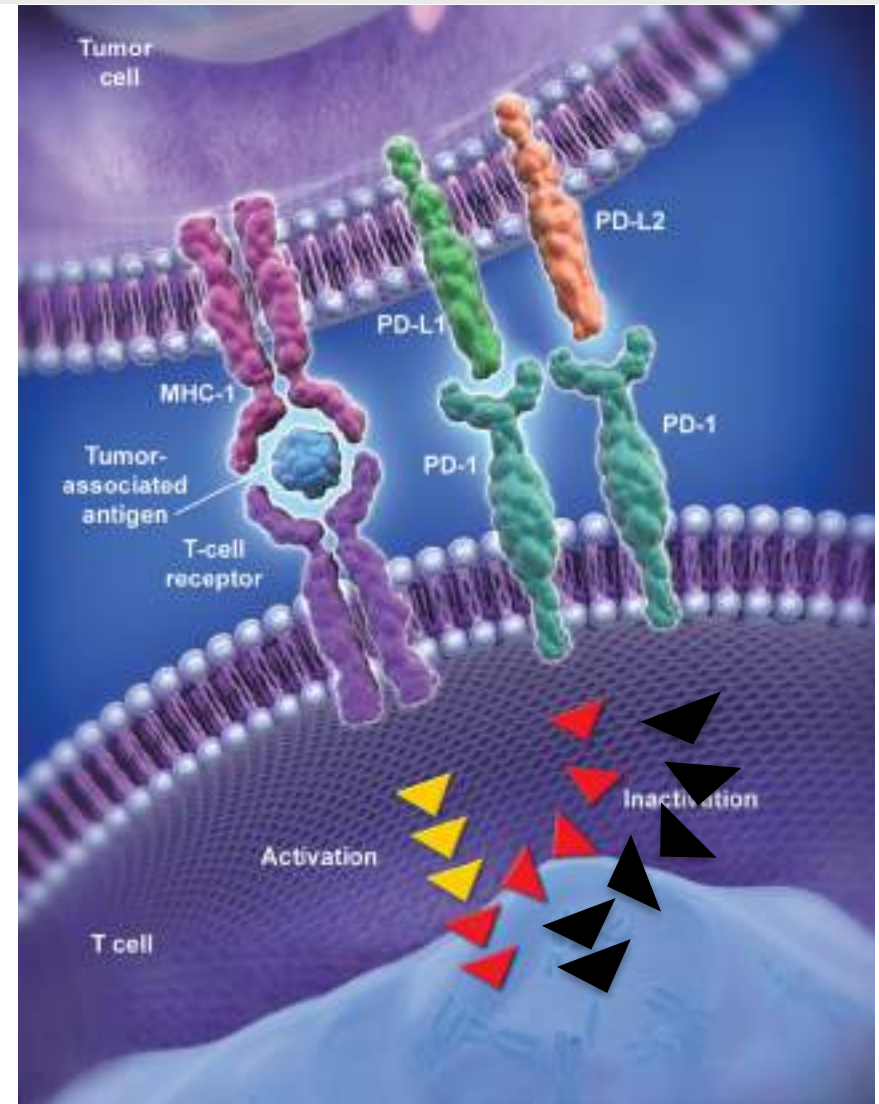
LAG3 \leftrightarrow HLA-class II

CD200 \leftrightarrow CD200R1

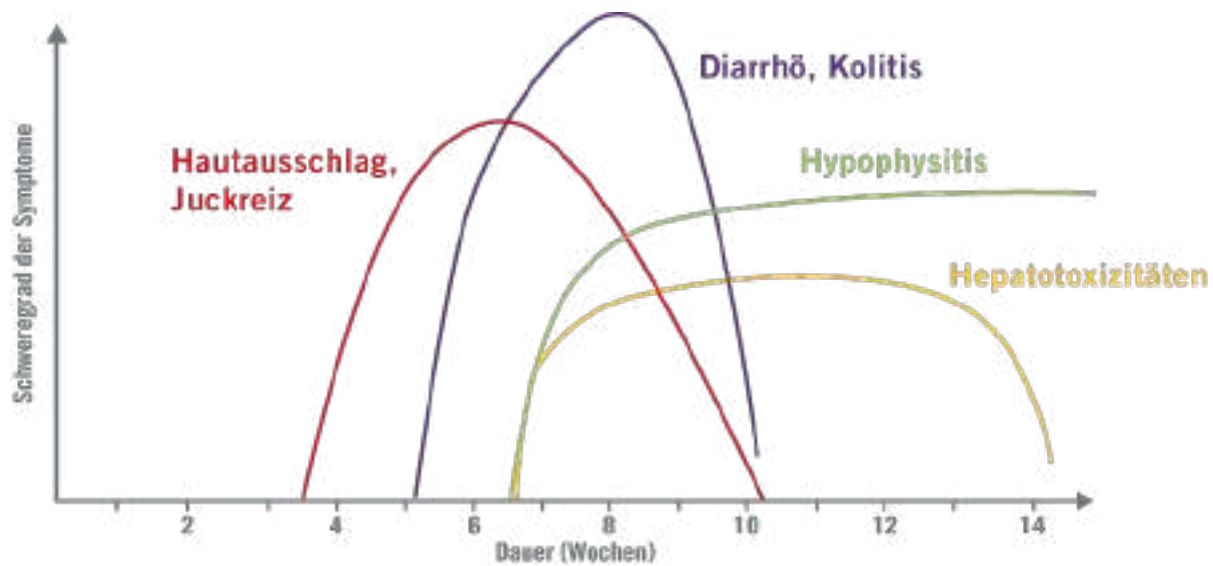
\Rightarrow begrenzen natürliche
T-Zellantworten

\Rightarrow verhindern Autoimmunität

\Rightarrow erfolgreich bei verschiedenen, soliden
Tumoren, bislang aber nicht bei HIT



Nebenwirkungen bei Checkpoint Blockade

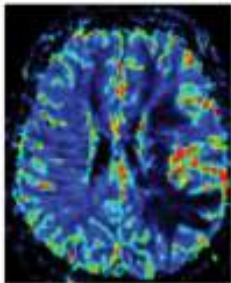
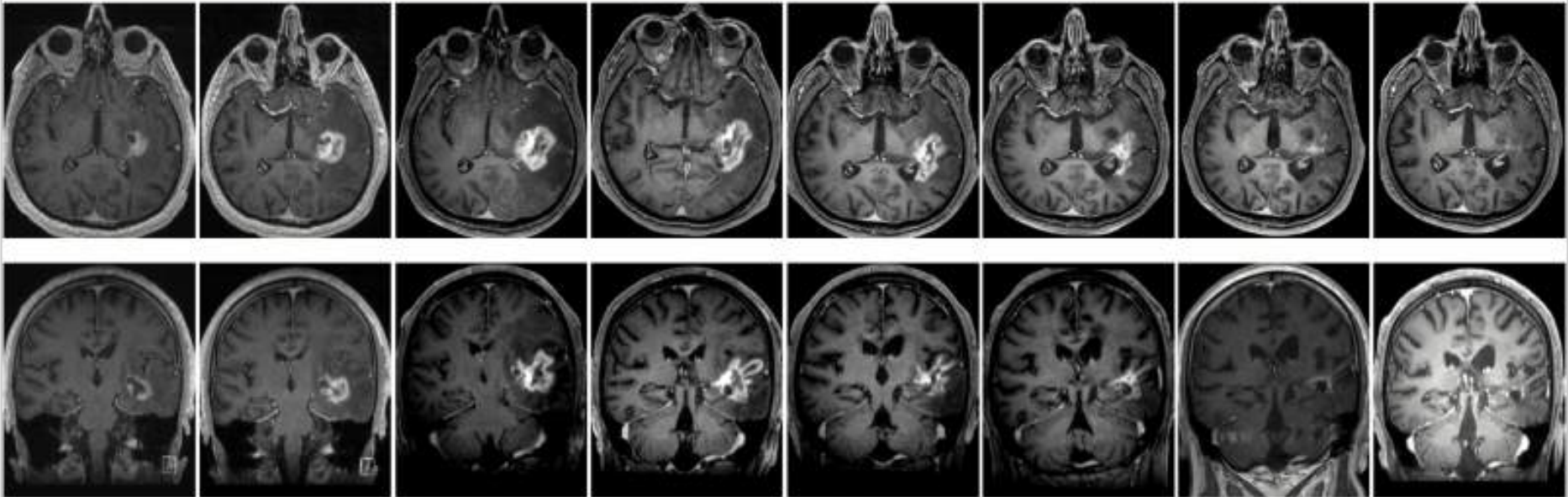


irAE	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Wochen)	Mediane Zeit vom Auftreten bis zum Abklingen (Wochen)
Haut	3	5
Diarrhö	8	4
Hepatotoxizitäten	3–9	0,7–2,0
Endokrines System	7–20	not reported

Quelle: BMS Fachinformation YVERDOY

Keine Vorteil der CI-Monotherapie bei adultem GBM

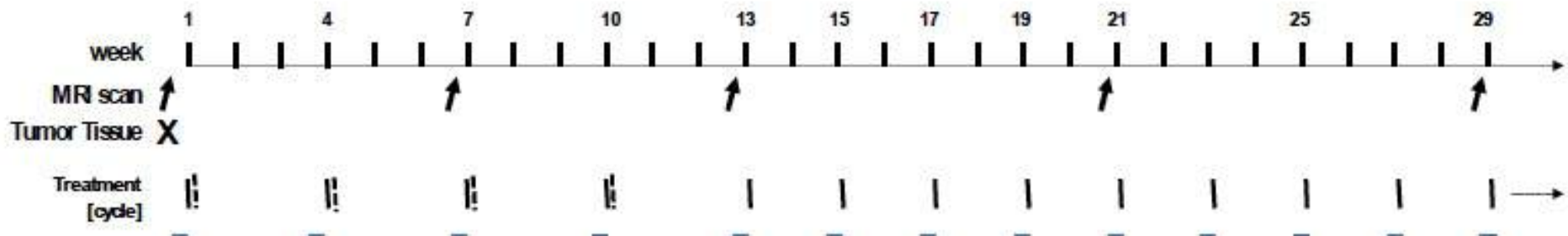
9/2014 11/2014 3/2015 6/2015 8/2015 10/2015 3/2016 9/2016



Start
nivolumab



BMS-Studie CA209-908



Kein Überlebensvorteil für HGG Patienten

Ausnahme: CI bei hypermutierten HGGs

VOLUME 34 • NUMBER 19 • JULY 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

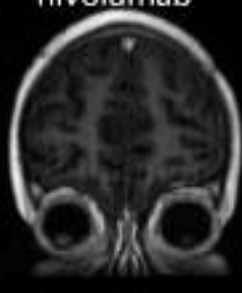
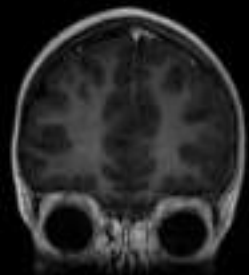
Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency

Eric Bouffet, Valérie Larouche, Brittany B. Campbell, Daniele Merico, Richard de Borja, Melyssa Aronson, Carol Durno, Joerg Krueger, Vanja Cabric, Vijay Ramaswamy, Nataliya Zhukova, Gary Mason, Roula Farah, Samina Afzal, Michal Yalon, Gideon Rechavi, Vanan Magimairajan, Michael F. Walsh, Shlomi Constantini, Rina Dvir, Ronit Elhasid, Alyssa Reddy, Michael Osborn, Michael Sullivan, Jordan Hansford, Andrew Dodgshun, Nancy Klauber-Demore, Lindsay Peterson, Sunil Patel, Scott Lindhorst, Jeffrey Atkinson, Zane Cohen, Rachel Laframboise, Peter Dirks, Michael Taylor, David Malkin, Steffen Albrecht, Roy W.R. Dudley, Nada Jabado, Cynthia E. Hawkins, Adam Shlien, and Uri Tabori

After radiotherapy

Recurrence

12 weeks of
nivolumab

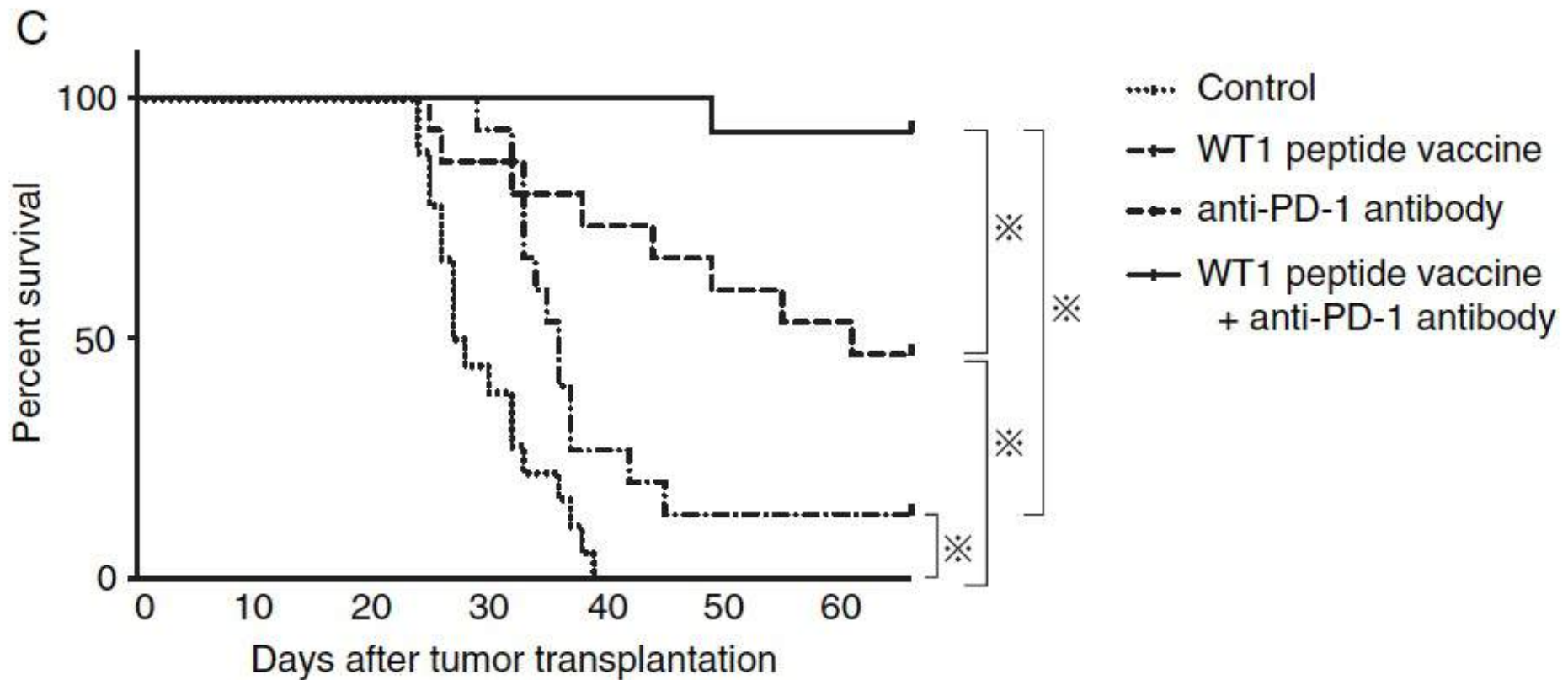


International registry for
HGGs with MMRD in Toronto

Neuro-Oncology Advances

3(1), 1–10, 2021 | <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab091> | Advance Access date 29 June 2021

Distinct difference in tumor-infiltrating immune cells between Wilms' tumor gene 1 peptide vaccine and anti-programmed cell death-1 antibody therapies





Cancer Immunotherapy

This year marks a turning point in cancer; as long-sought efforts to unleash the immune system against tumors are paying off—even if the future remains a question mark

therapeutische
Vakzine
(e.g. mRNA, Peptide, DCs)



Priming
Antigen-spezifischer
CTL-Antworten



systemische
Immunsuppression



Immuncheckpoint
Inhibitoren
(e.g. Nivolumab,
Ipilimumab, CD200)

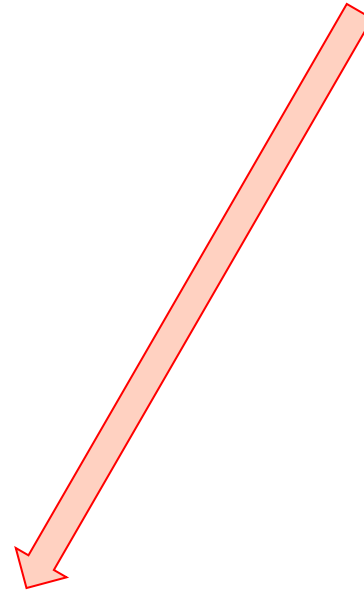


Freisetzung
präexistenter CTL
Antworten
Veränderung des
Tumormikromilieus



anti-Tumor
CTL Antwort

chimeric antigen
receptor T Zellen
CARs



Antigenverlust

Immuntherapie II: Therapeutische Vakzine

Prinzip:

Induktion spezifischer T-Zellantworten gegen patientenindividuelle Tumorantigene, idealerweise Gedächtnis-T-Zellantworten
Präsentation über "zelluläres Adjuvans", d.h. Dendritische Zellen
vermutlich am effektivsten

Ziel:

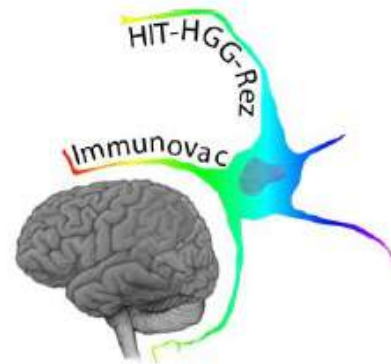
Verlängerung der Remission, Erhaltungstherapie

Nachteile:

moderate Effektivität, schwierige Target-Suche

Vorteile:

sehr niedrige Toxizität, kombinierbar mit anderen Therapien,
wahrscheinlich Synergismus mit Checkpoint-Inhibitoren



Study Protocol

HIT-HGG-Rez-Immunovac

**Autologous Dendritic Cells and Metronomic Cyclophosphamide in
Combination with Checkpoint Blockade for Relapsed High-Grade Gliomas in**

Children and Adolescents

HIT-HGG-Rez-Immunovac

- A Clinical Phase I/II Trial of the HIT-HGG Study Group -

EudraCT-No.: 2013-000419-26

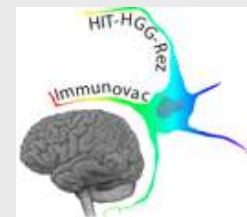
NCT03879512



Leiter der Klinischen Prüfung: Matthias Eyrich
Stellvertreter: Christof Kramm

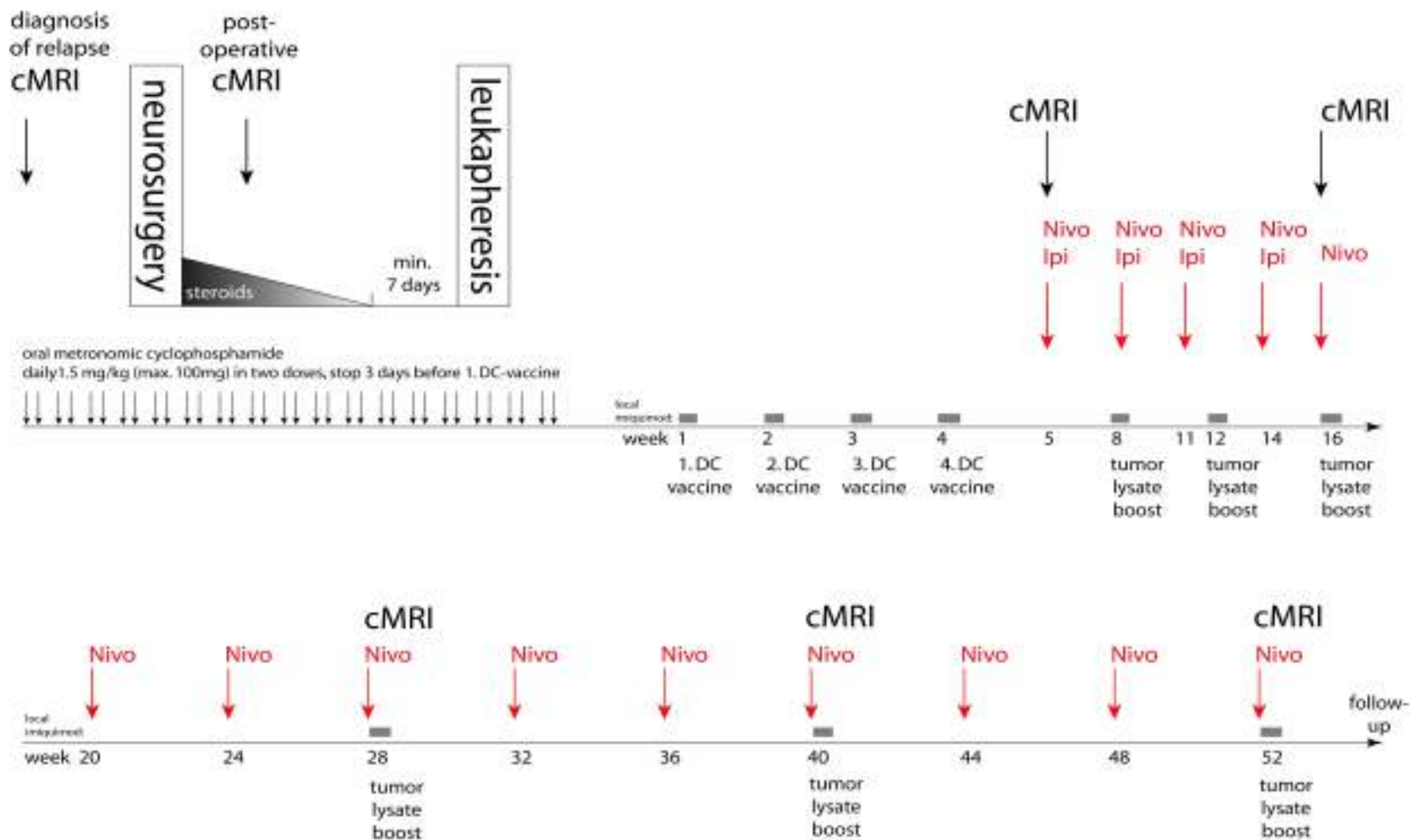
Impfzentrum: Würzburg

HIT-HGG Rez Immunovac Studie



HIT-HGG-Res Immunovac

metronomic cyclophosphamid followed by DC vaccination and checkpoint inhibition in relapsed glioblastoma



Immunovac: bisherige klinische Ergebnisse

Pilotphase (2012-2018)

8 Kinder, 6 Erwachsene davon 1 Langzeitüberleberin (HGG WHO III°)

Studienphase (seit 2018)

14 Kinder rekrutiert (3 ausgeschlossen, 1 unter Vakzinierung)

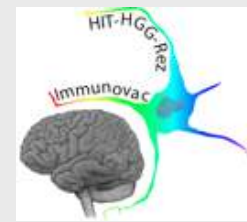
 18 auswertbare pädiatrische Patienten

Keine relevanten Nebenwirkungen der Vakzine

5 SAE in Nivo/Ipi-Gruppe, 1 möglicherweise mit CI assoziiert

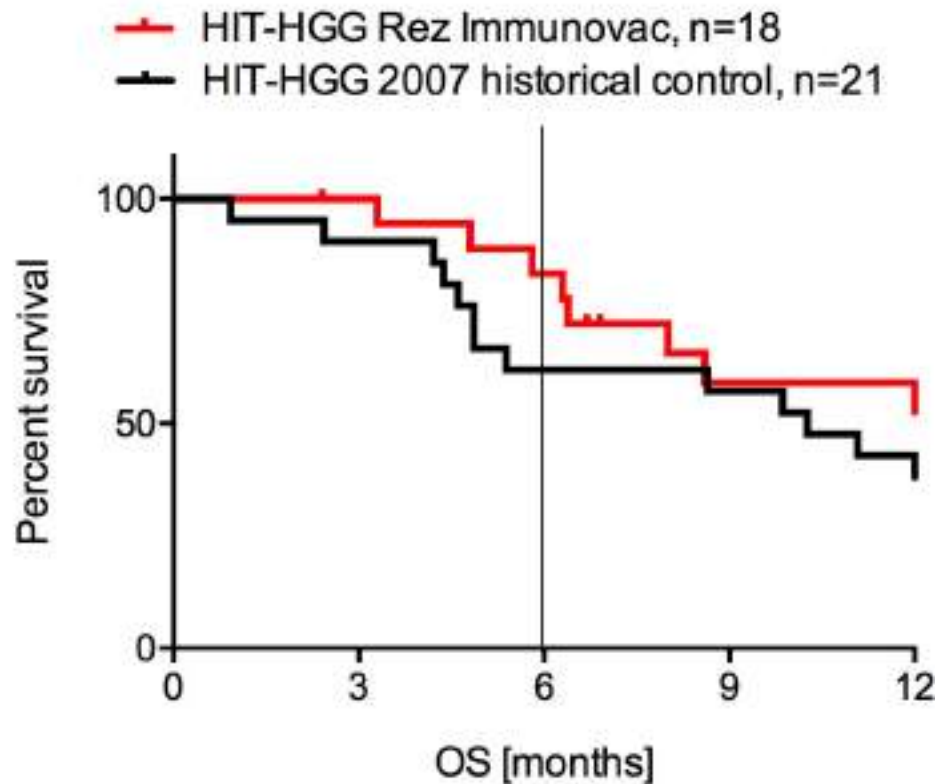
Überleben nach 6 Monaten: 83% (historische Kontrolle 62%)
mittleres OS: 15,3 ± 11,4 Monate

Immunovac: bisherige klinische Ergebnisse

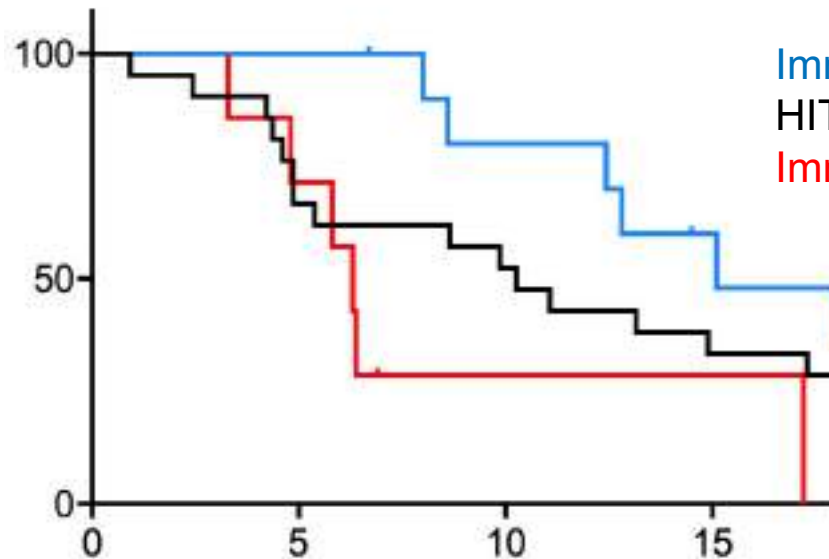
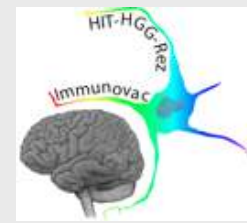


primary endpoint:

6-month OS: **83% Immunovac**
vs. **62% HIT-HGG 2007**



Immunovac: bisherige klinische Ergebnisse



Immunovac stabil an Woche 5, n=11

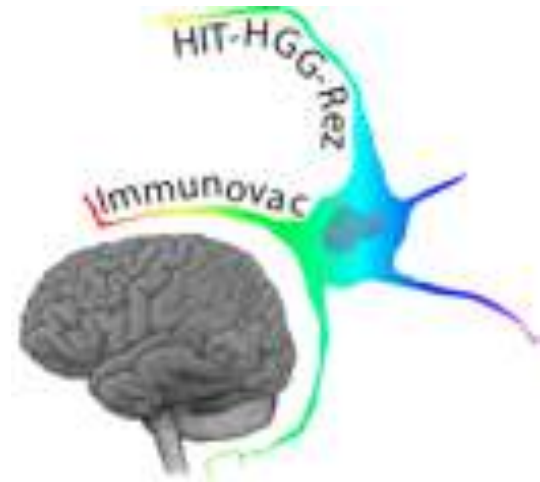
HIT-HGG 2007 Kontrollgruppe, n=21

Immunovac progredient unter Vakzine, n=7

noch keine Auswertung zu DCs (n=10) vs. DCs + Checkpoint-Inhibitoren (n=8)

Immuntherapie I: Therapeutische Vakzine

- Vakzine+CI auch bei Kindern machbar und sicher
- keine vermehrten NW nach CI-Gabe bei Kindern
- metronomisches Cyclophosphamid reduziert T_{reg} ,
viele Kinder entwickeln T-Zellantworten
- Kinder ohne extrem raschen Progress profitieren langfristig



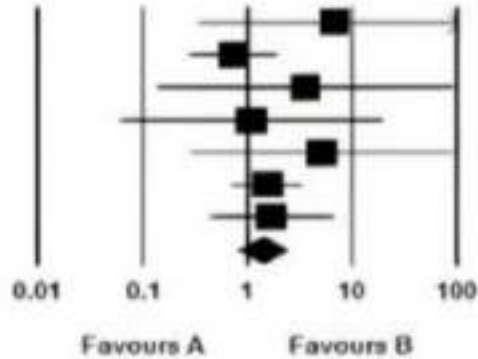
6-Mo PFS

6-Mo OS

Systemic
Del
Glic
Salvato
Massir

Study name

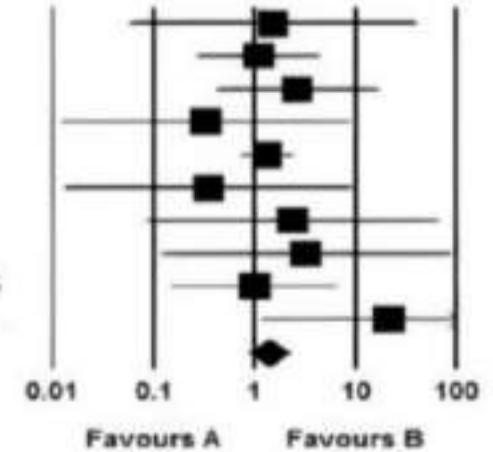
Odds ratio and 95% CI



A

Study name

Odds ratio and 95% CI



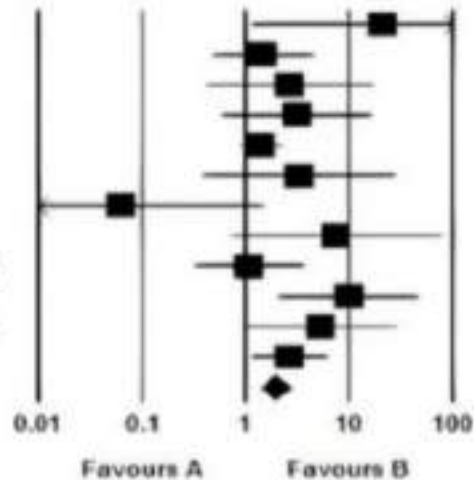
B

12-Mo OS

24-Mo OS

Study name

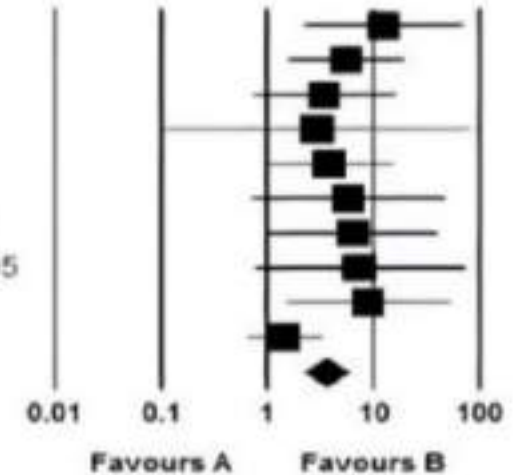
Odds ratio and 95% CI



C

Study name

Odds ratio and 95% CI

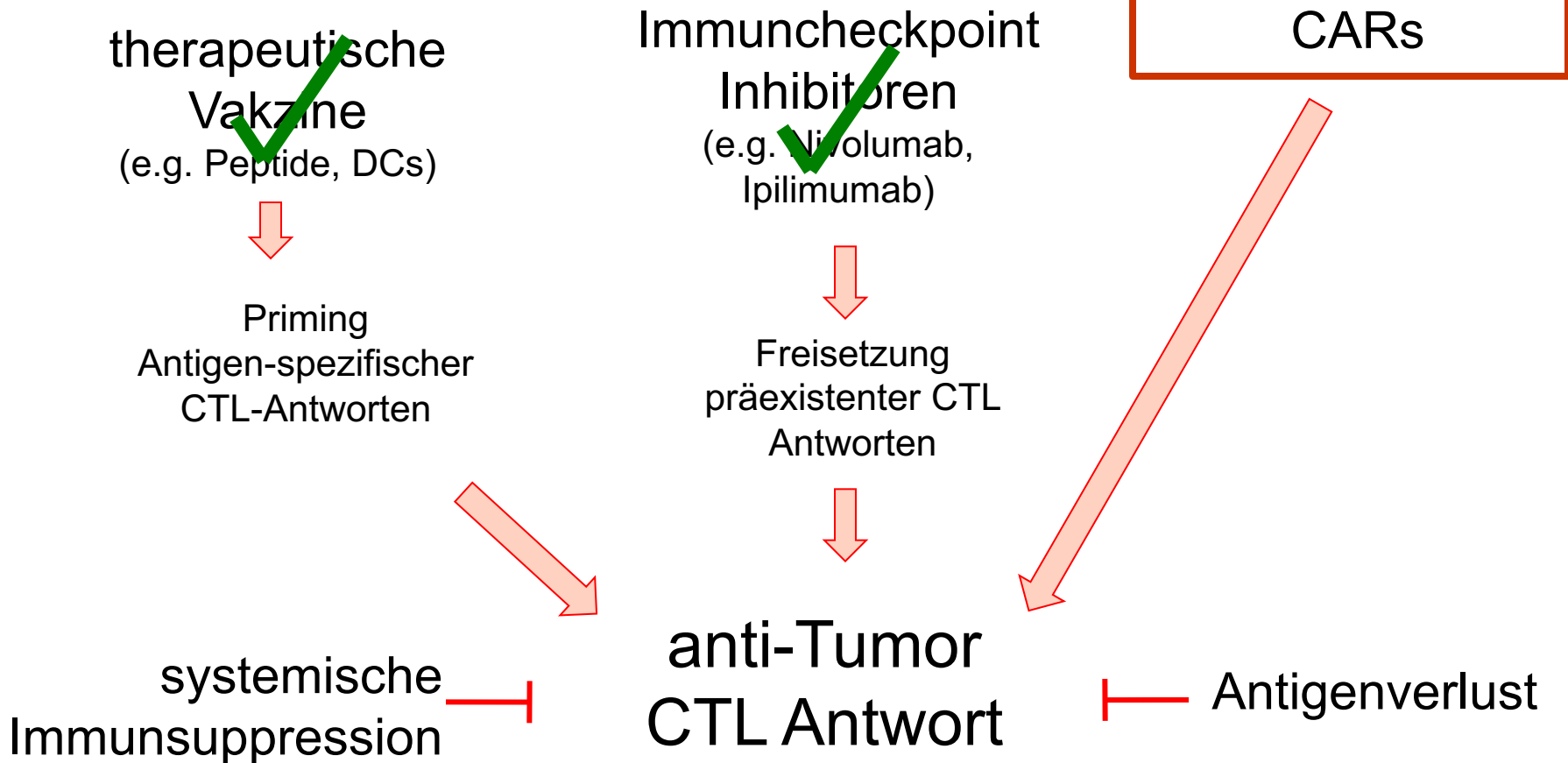


D



Cancer Immunotherapy

This year marks a turning point in cancer; as long-sought efforts to unleash the immune system against tumors are paying off—even if the future remains a question mark



Immuntherapie III: CAR T Zellen (293 Publikationen)

Wirkweise:

transfizierter, artefizieller
Rezeptor auf T-Zellen

erzwungener, unphysio-
logischer Kontakt zur
Tumorzelle

Ziel:

Proteinstruktur auf
Tumorzelle, MHC-
unabhängig

Wichtig:

off-target Effekte

CAR T-Zellen gegen folgende
HGG-Oberflächenantigene:

IL13R α 2, Her2, EGFRvIII

GD2, B7-H3, EphA2

neue Targets:

CSPG4

Claudin 6

p32

CD70

Immuntherapie III: CAR T Zellen

Brown, C. E. et al. N. Engl. J. Med. **375**, 2561–2569 (2016).

1 pat. with recurrent GBM, multiple intracavitary IL13Ra2-infusions, PR for 7.5 months

O'Rourke, D. M. et al. . Sci. Transl. Med. **9**, eaaa0984 (2017).

10 pat. with recurrent GBM , EGFRvIII CARs intravenous, 1 stable disease for 18 months

Ahmed, N. et al. JAMA Oncol. **3**, 1094–1101 (2017).

17 pat, intravenous HER2-CAR, 1x PR 9 months, 7x SD 2-29 months, 8x progressive disease

Durgin JS et al. Front. Immunol 11 e669071 (2021)

59 year old with GBM, single i.v. dose EGFRvIII CAR, OS 36 months, 29 months CAR persistence

Straathof K et al. Sci Transl Med 12:eabd6169 (2020)

12 children with neuroblastoma: in high dose cohort 3/6 tumor regression

Vitanza N et al. Nat Med 27:1544-1552 (2021)

Interim data BrainChild-01: Her2 CAR intravent., 3 children, 2 progressive after two courses,
1 stable disease

CAR T Zell-Entwicklung in HGG

Schlüsselergebnisse:

keine schwere Toxizitäten (im Gegensatz zu CD19-CAR-T-Zellen)
repetitive Gaben von CAR-T-Zellen notwendig
CAR T-Zellen können zwischen Blut und Liquor wandern
Entzündung im Liquor meßbar
einzelne klinische Antworten sichtbar

Probleme:

schlechte Expansion im Tumor
mangelnde Persistenz
Antigen-Verlust Varianten
Infiltration mit regulatorischen T-Zellen

Zusammenfassung Immuntherapie bei kindlichen Hirntumoren

Therapeutische Vakzine:

HIT-HGG Rez Immunovac offen:

Kontakt: eyrich_m@ukw.de, immunovac@ukw.de

CAR T Zellen:

in Entwicklung, erste Studien in USA und EU
in D in Planung



Danke!

Universitätskinderklinik Würzburg:

Paul G. Schlegel
Verena Wiegering
Elisabeth Miller



Elterninitiative Leukämie- und
Tumorkranker Kinder Würzburg e.V.



GMP-Labor

Johannes Rachor
Christine Öhrlein
Rose-Marie Ottohal
Heidi Tscherner
Marieke Frietsch
Judith Engert
Maryam Ghaffari

