



T-celleengagerende antistoffer - nye måder at tænke systemisk kræftbehandling på

Danske Kræftforskningsdage
Odense, 30. august 2024

Martin Hutchings
Afdeling for Blodsygdomme og Fase 1 Enheden
Rigshospitalet og Københavns Universitet



Monoklonale antistoffer
med ADCC-virkning

Immunchekpoint
hæmmere

De vigtigste klasser af
cancer immunterapi

Adoptive cellulære
terapi (CART)

T-celleengagerende
(bispecifikke) antistoffer





Monoklonale antistoffer
med ADCC-virkning

Immunchekpoint
hæmmere

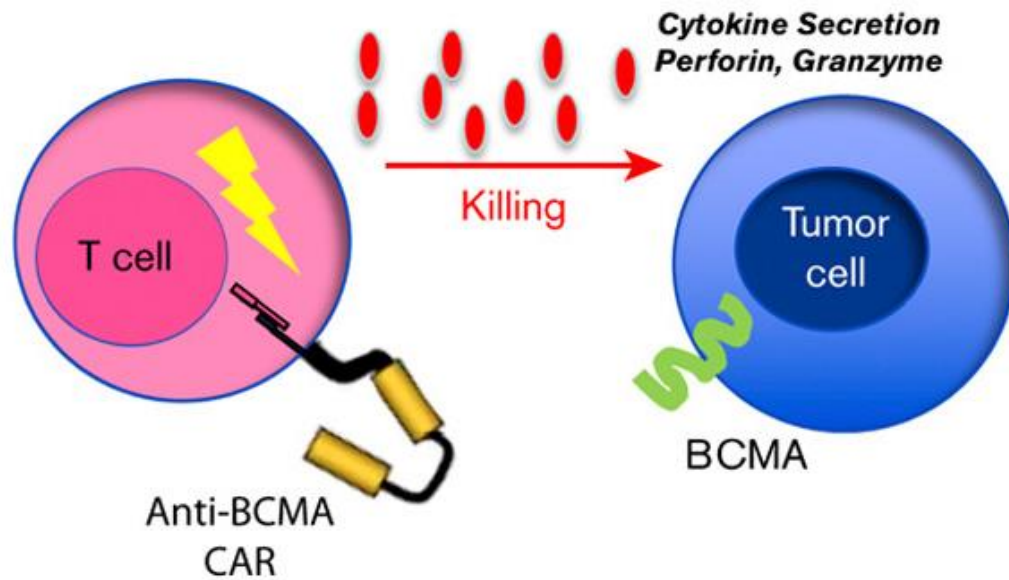
De vigtigste klasser af
cancer immunterapi

Adoptive cellulære
terapier (CART)

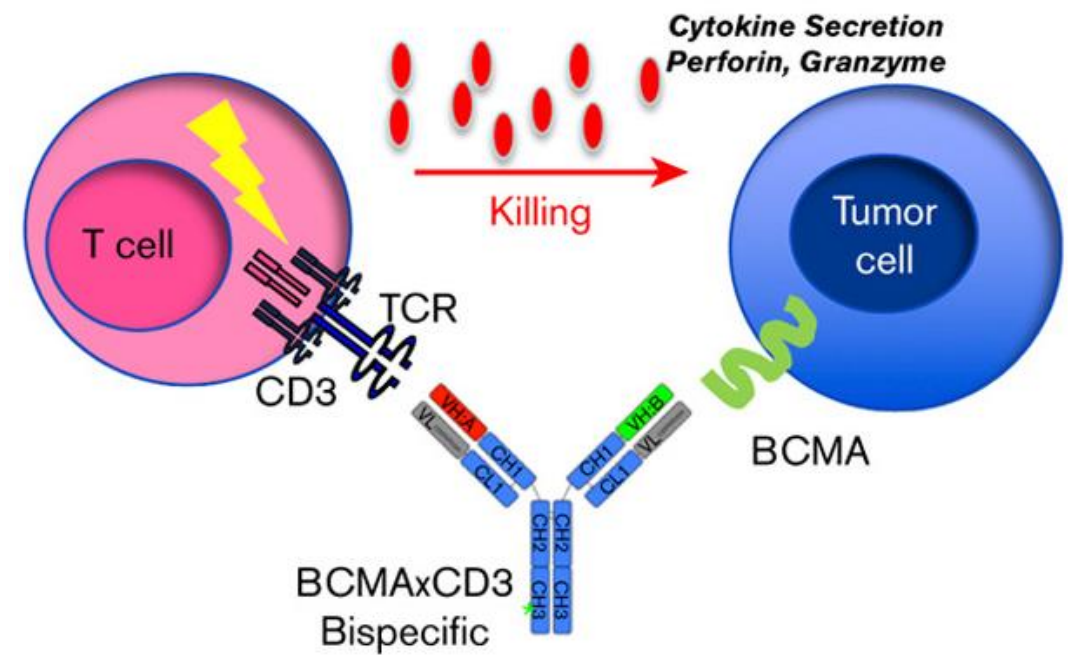
**T-celleengagerende
(bispecifikke) antistoffer**



CART: Kimær antigenreceptor T-celleterapi



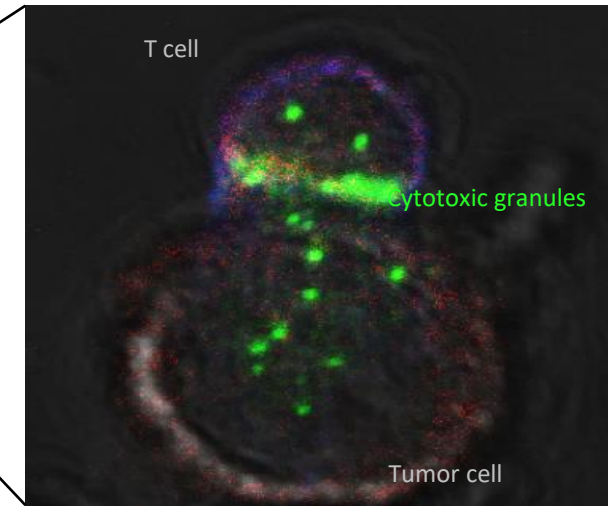
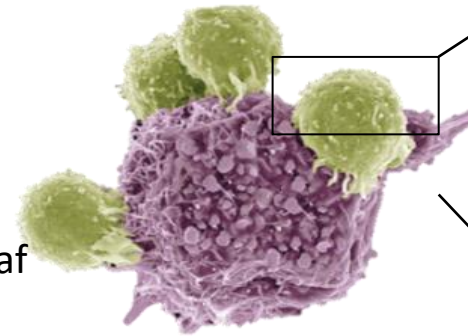
T-celleengagerende (bispecifikke) antistoffer



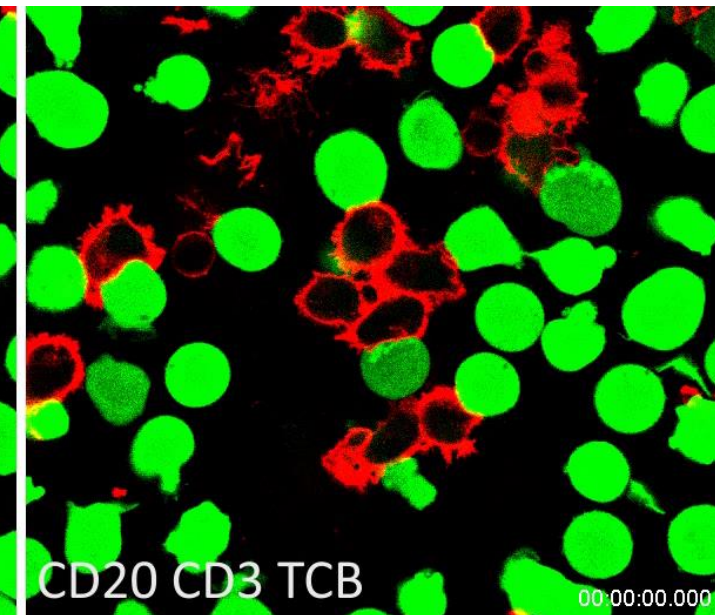
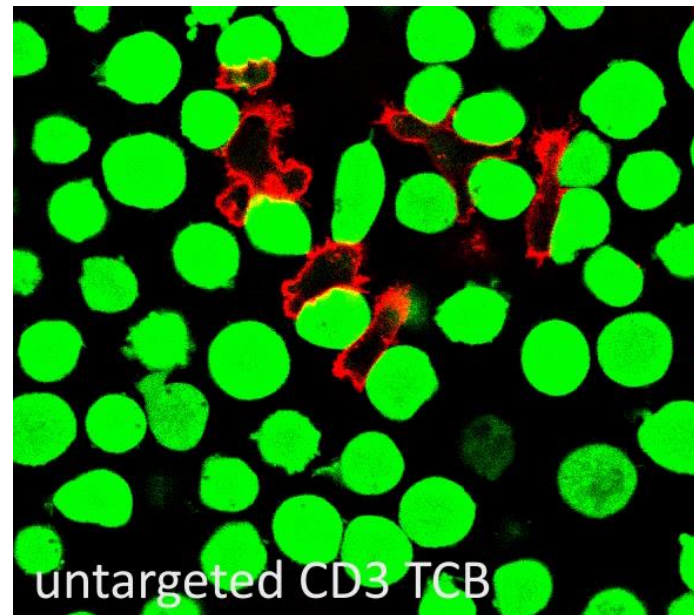
Hvad er et bispecikt antistof?

Et antistof, der på same tid binder til tumorcelle og T-celle (eller NK-celle), hvilket fører til:

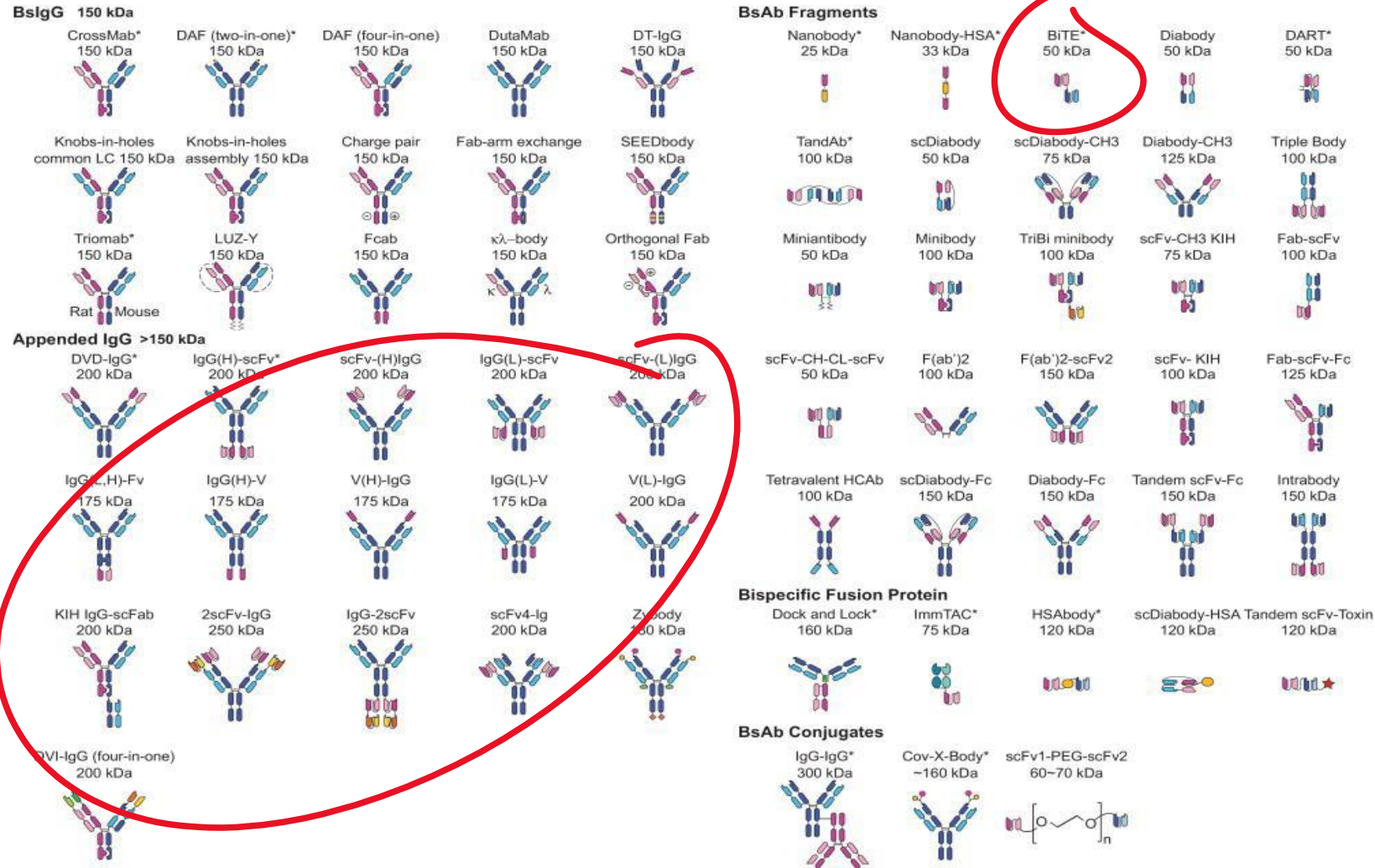
- T-celle aktivering og drab på tumorceller ved hjælp af cytotoxicke granula (**grønne**)
- Lokal **T celleproliferation** & frigivelse af cytokiner/chemokiner, som tiltrækker flere T-celler



T-celler (**røde**) dræber CD20 positive tumorceller (**grønne**) når de udsættes for det aktive CD20/CD3 bispecifikke antistof (højre), men ikke når de udsættes for et inaktivt antistof (venstre)



Hvordan ser sådan et antistof ud?



Targets for bispecific antibodies in oncology/hematology

Targets på effektorcellerne

- CD3
- CD16A
- CD28
- CD47
- 4-1BB

Solide tumortargets

- *PSMA*
- *HER2*
- *HER3*
- *EGFR*
- *DLL1*
- *ANG-2*
- *CEA*
- *EpCAM*

Hæmatologiske tumortargets

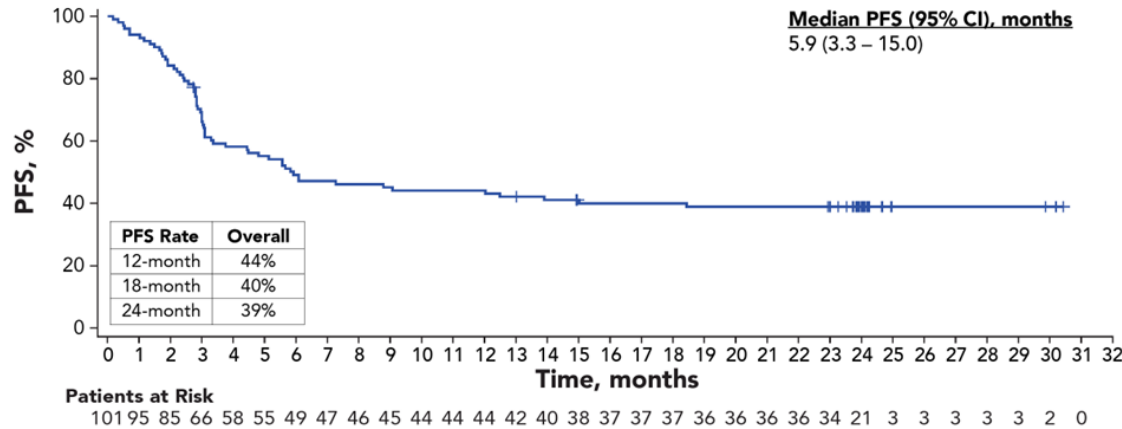
- CD19
- CD20
- CD22
- CD37
- CD79b
- CD33
- HLA-WT1
- CD123
- FLT-3
- GPRC5D
- BCMA
- CD38
- FcRH5
- etc.

Lidt om diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

- Det hyppigste maligne lymfom – 3-400 nye patienter årligt I DK
- Vi helbreder ca. 60% med konventionel kemoterapi
- For yngre patienter med relaps eller refraktær sygdom har højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation i årtier været standardbehandlingen
 - Det virker ok til patienter med sene relaps (helbreder ca. 25%)
 - Det virker elendigt til patienter med refraktær sygdom og tidlige relaps (< 1 år)
- En lang række nye og effektive behandlinger er de seneste 5 år blevet godkendt til 3. linjebehandling af DLBCL
 - Polatuzumab vedotin + rituximab-bendamustin: 40% CR rate
 - Tafasitamab + lenalidomide: 40% CR rate
 - Loncastuximab tesirine: 25% CR rate
 - CART (Axicabtagene Ciloleucel, lisocabtagene maraleucel, Tisagenlecleucel): 60% CR rate, 40% cure
- Ingen af dem er indtil videre tilgængelige i DK
- CART er dog nu godkendt til 2. linjebehandling af ptt. med r/r DLBCL (< 1 år)

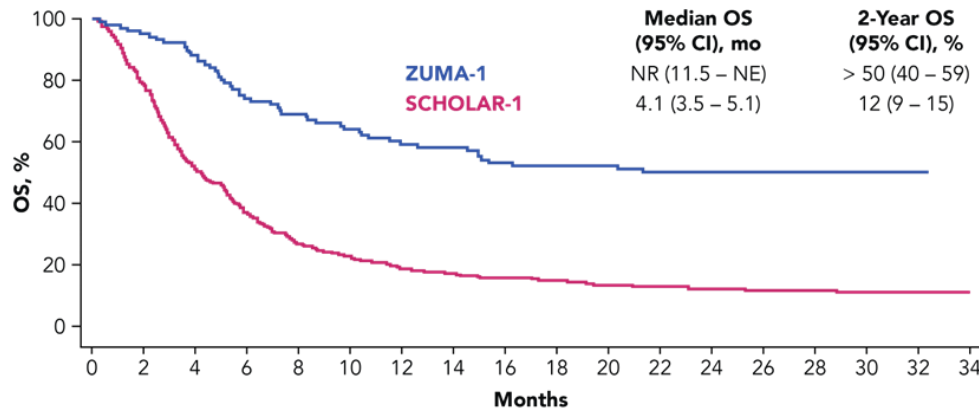
ZUMA-1: Phase 1-2 study of Axicabtagene Ciloleucel in r/r DLBCL

PFS: 39% progression-free at 27.1 mo



N= 145
70% with ≥ 3 prior therapies
65% refractory to most recent therapy

Standardized OS Comparison: ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1



Similar results were seen in:

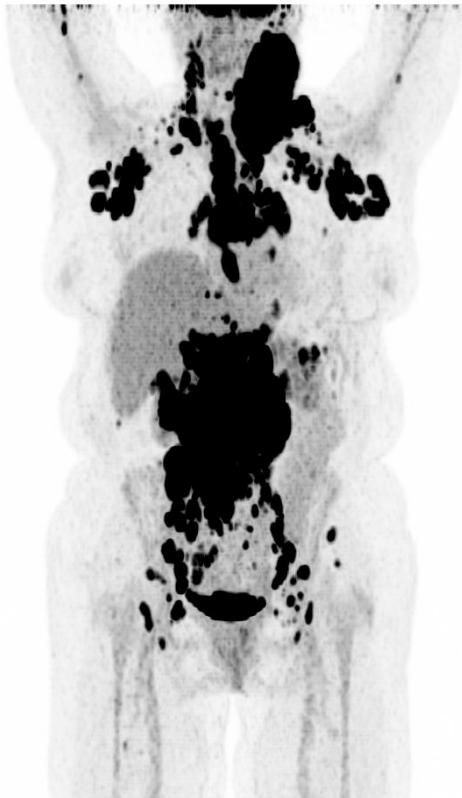
TRANSCEND² (Lisocabtagene maraleucel in r/r DLBCL with ≥ 3 prior therapies)

JULIET³ (Tisagenlecleucel in r/r DLBCL with ≥ 3 prior therapies)

1. Neelapu S, et al. N Eng J Med 2017;377(26):2531-2544.
2. Abramson JS, et al. Lancet 2020; 396(10254): 839-852.
3. Schuster SJ, et al. N Engl J Med 2019; 380(1):45-56.

Eksempler på virkningen af glofitamab på patienter med tilbagefald af aggressivt B-cellelymfom

Før behandling



Efter 2 behandlinger



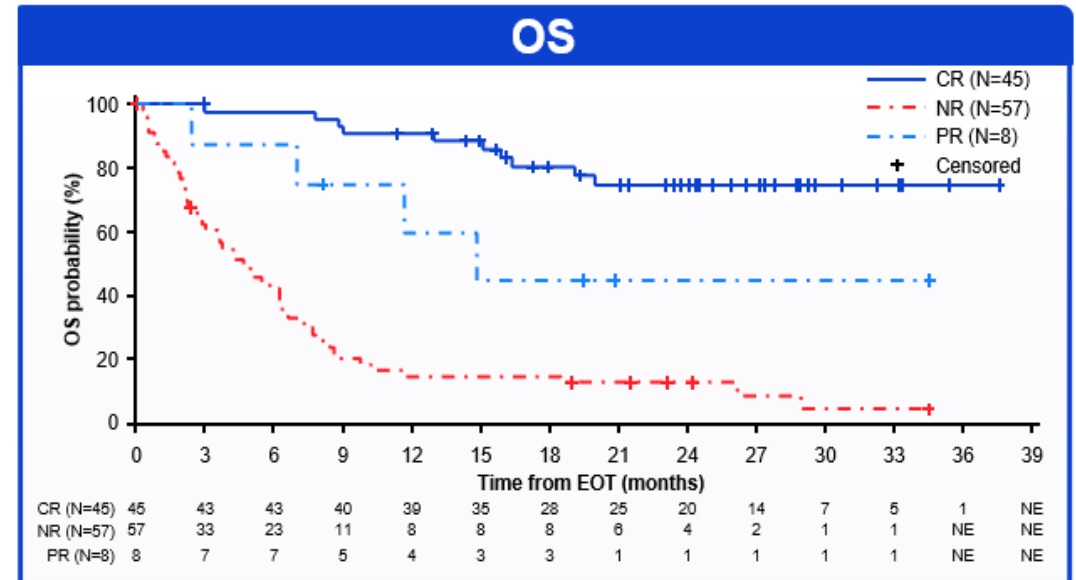
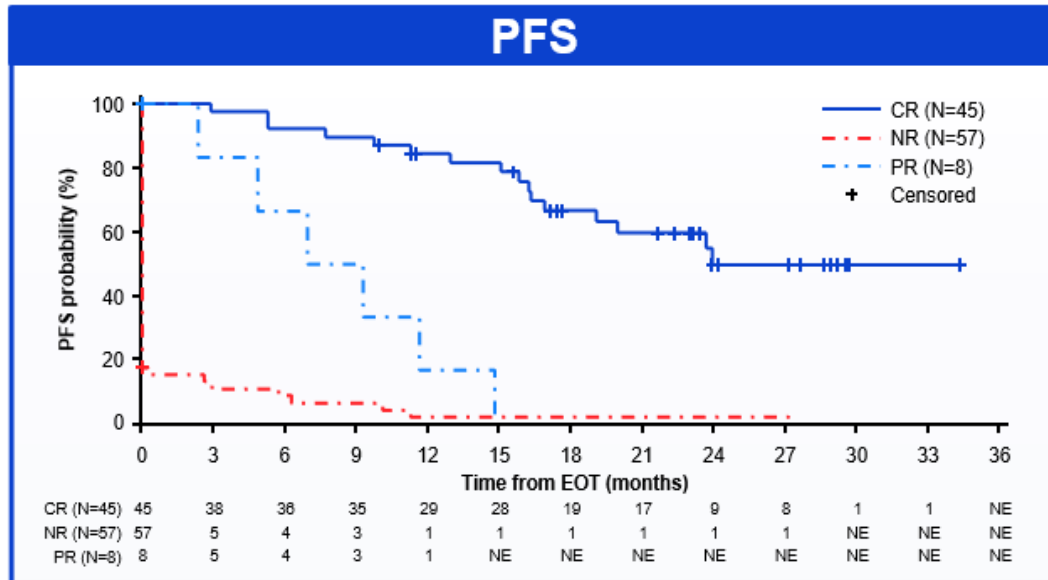
Før behandling



Efter 2 behandlinger



Effekt af glofitamab som monoterapi til r/r DLBCL

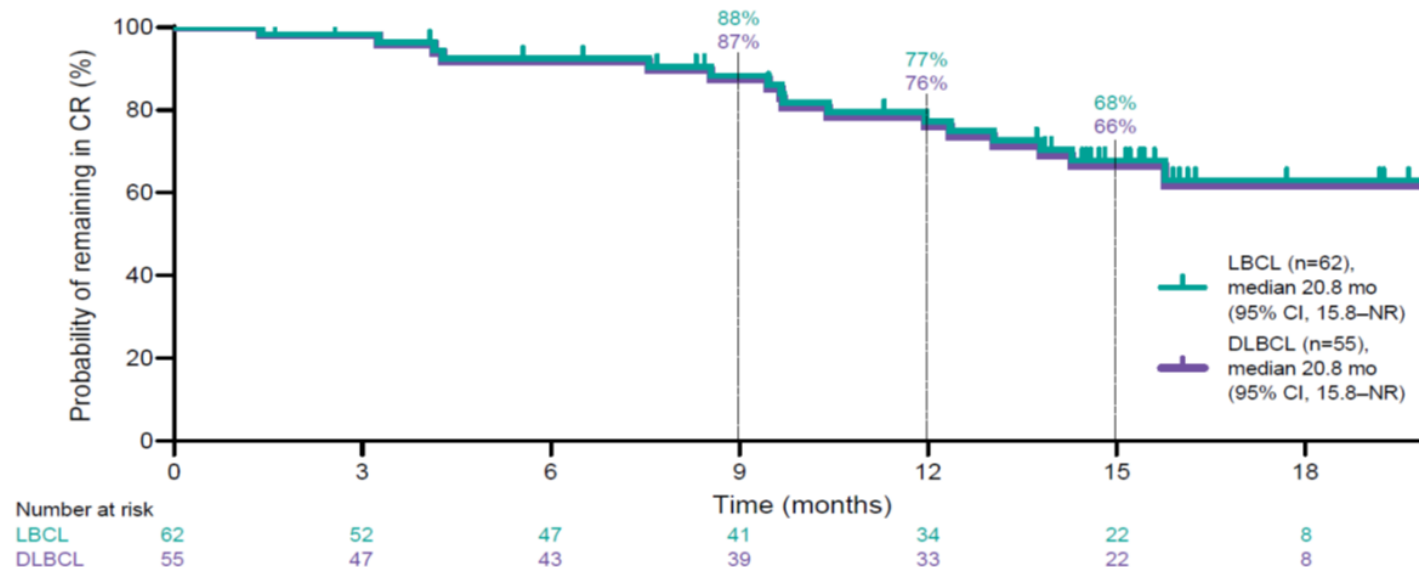


	All patients (N=155)*	R/R DLBCL/ trFL (N=132) ^{††}	Prior CAR-T (N=52) [†]
ORR, n (%) [95% CI]	80 (52) [43.5–59.7]	74 (56) [47.2–64.7]	26 (50) [35.8–64.2]
CR rate, n (%) [95% CI]	62 (40) [32.2–48.2]	58 (44) [35.3–52.8]	19 (37) [23.6–51.0]
Median DoCR, months (95% CI)	26.9 (19.8–NR)	28.3 (19.8–NR)	22.0 (6.7–NR)

Epcoritamab virker lige så godt men gives indtil progression

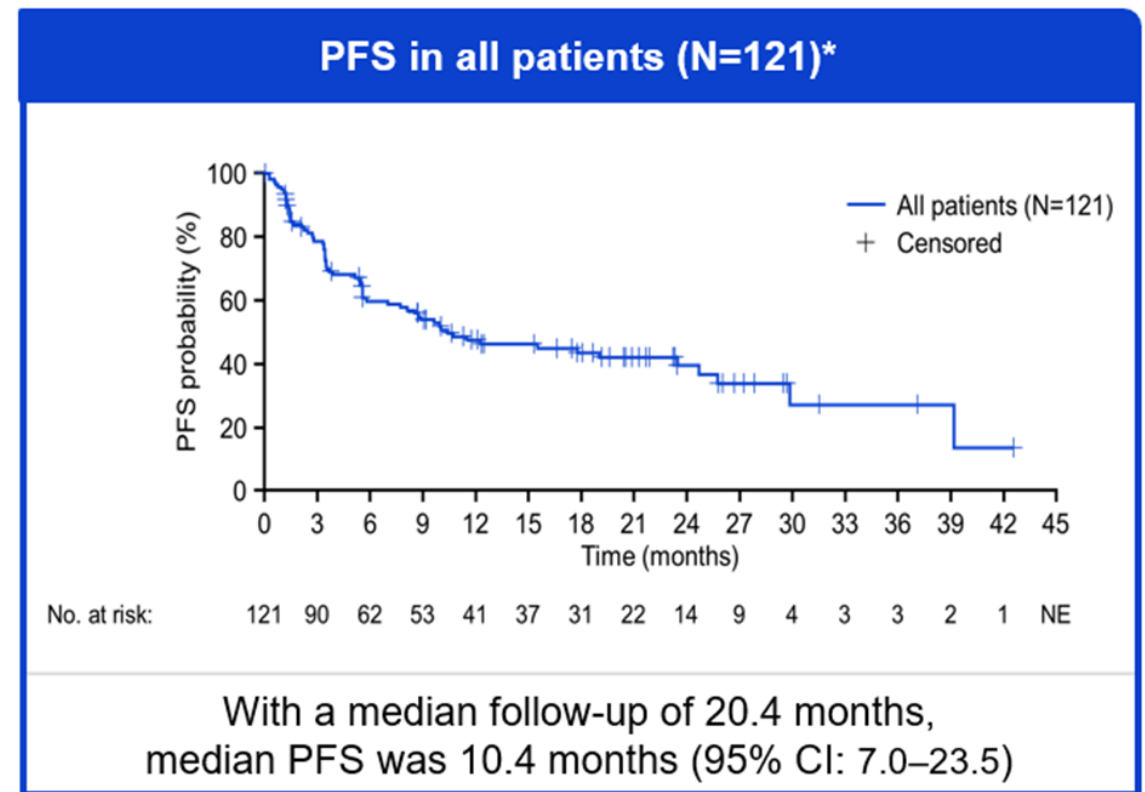
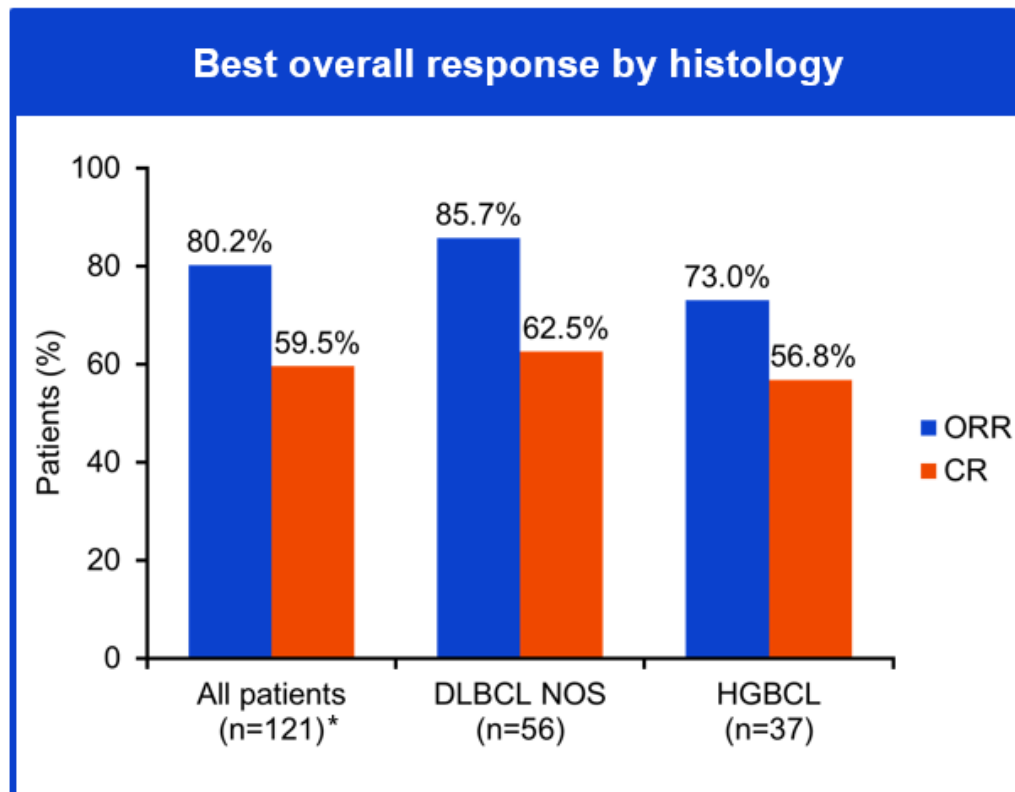
Best Overall Response, n (%)	LBCL N=157 ^a	DLBCL n=139 ^a	HGBCL n=9	PMBCL n=4	FL G3B n=5
Overall response	99 (63)	86 (62)	4 (44)	4 (100)	5 (100)
Complete response	62 (39)	55 (40)	2 (22)	2 (50)	3 (60)

Durable Complete Responses



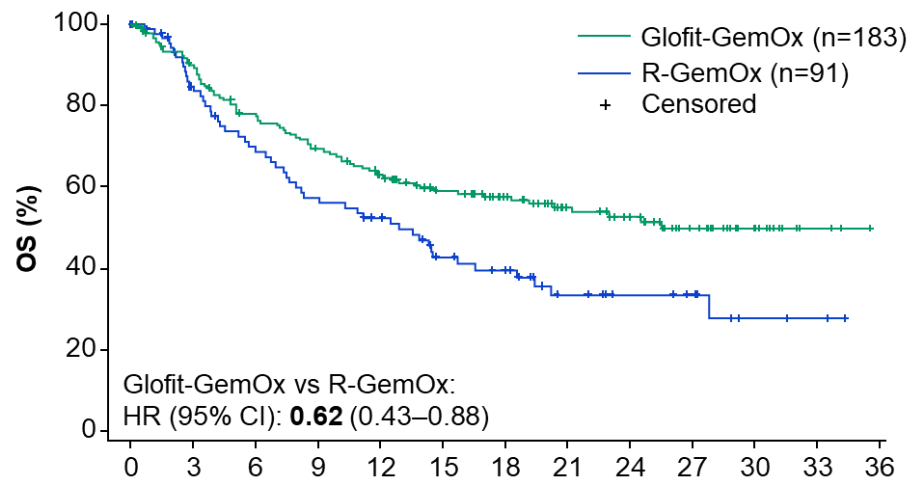
Karimu Y, et al. ASCO 2023 #7525 (poster).
Jurczak W, et al. EHA 2023 #P1118 (poster).
Thieblemont C, et al. ICML 2023 #94 (oral).

Kombinationsbehandling er vejen frem: Glofitamab + polatuzumab vedotin



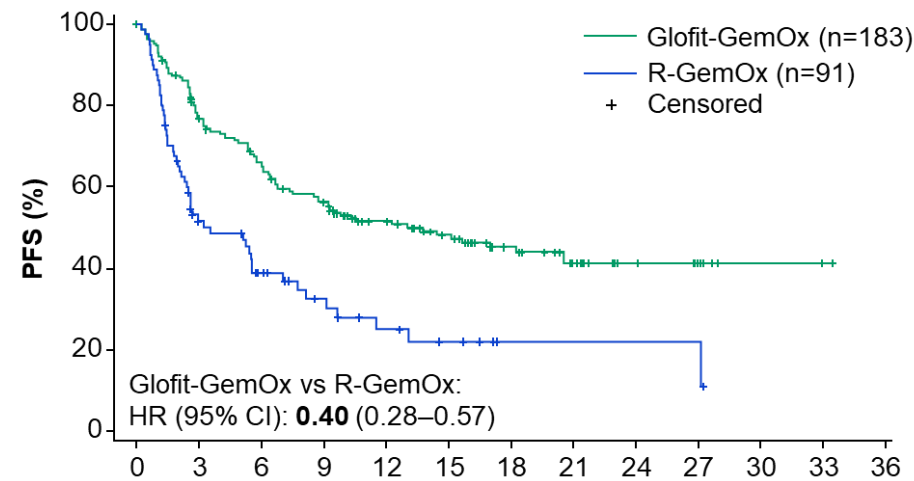
Kan også kombineres med – og forbedre effekten af – konventionel kemoterapi

Updated analysis



No. of patients at risk	Time (months)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Glofit-GemOx	183	159	135	119	104	86	71	51	40	26	11	3	NE
R-GemOx	91	68	55	46	40	29	23	14	10	8	3	2	NE

Updated analysis



No. of patients at risk	Time (months)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Glofit-GemOx	183	130	107	89	66	54	37	26	14	10	2	1	NE
R-GemOx	91	34	22	14	9	6	2	2	2	2	NE	NE	NE

Effekt af de bispecifikke antistoffer på DLBCL

Virkning på lymfomet:

- Ca. 60% har respons
- Ca. 40% har komplet respons
- Ca. 20-30 er fortsat sygdomsfri 2-3 år efter start på behandlingen

Bivirkninger:

- Cytokin release syndrom
- Påvirkning af knoglemarven
- Lymfocytdepletion
- Øget hyppighed af infektioner



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Michael J. Dickinson, M.B., B.S., D.Med.Sc., Carmelo Carlo-Stella, M.D., Franck Morschhauser, M.D., Ph.D., Emmanuel Bachy, M.D., Ph.D., Paolo Corradini, M.D., Gloria Iacoboni, M.D., Cyrus Khan, M.D., Tomasz Wróbel, M.D., Fritz Offner, M.D., Ph.D., Marek Trněný, M.D., Shang-Ju Wu, M.D., Ph.D., Guillaume Cartron, M.D., Ph.D., Mark Hertzberg, M.B., B.S., Ph.D., Anna Sureda, M.D., Ph.D., David Perez-Callejo, Ph.D., Linda Lundberg, Ph.D., James Relf, M.D., Mark Dixon, M.Sc., Emma Clark, M.Sc., Kathryn Humphrey, B.Sc., and Martin Hutchings, M.D., Ph.D.

Journal of Clinical Oncology®

Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell–Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial

Martin Hutchings, PhD¹; Franck Morschhauser, MD, PhD²; Gloria Iacoboni, MD^{3,4}; Carmelo Carlo-Stella, MD⁵; Fritz C. Offner, MD, PhD⁶; Anna Sureda, MD, PhD⁷; Gilles Salles, MD⁸; Joaquín Martínez-Lopez, MD, PhD, MBA⁹; Michael Crump, MD¹⁰; Denise N. Thomas, MSc¹¹; Peter N. Morcos, PharmD¹¹; Cristiano Ferlini, MD¹¹; Ann-Marie E. Bröske, PhD¹²; Anton Belousov, PhD¹³; Marina Bacac, PhD¹³; Natalie Dimier, PhD¹⁴; David J. Carlile, PhD¹⁴; Linda Lundberg, PhD¹⁵; David Perez-Callejo, MD, PhD¹⁵; Pablo Umaña, PhD¹³; Tom Moore, MD¹²; Martin Weisser, MD¹²; and Michael J. Dickinson, MBBS, DMedSci¹⁶

THE LANCET

Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study

Martin Hutchings, Rogier Mous, Michael Roost Clausen, Peter Johnson, Kim M Linton, Martine E D Chamuleau, David John Lewis, Anna Sureda Balari, David Cunningham, Roberto S Oliveri, Brian Elliott, Dena DeMarco, Ada Azaryan, Christopher Chiu, Tommy Li, Kuo-mei Chen, Tahamtan Ahmadi, Pieterella J Lugtenburg

Journal of Clinical Oncology®

original reports Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial

Catherine Thieblemont, MD, PhD¹; Tycel Phillips, MD²; Herve Ghesquieres, MD, PhD³; Chan Y. Cheah, MBBS, DMSc^{4,5}; Michael Roost Clausen, MD, PhD⁶; David Cunningham, MD⁷; Young Rok Do, MD, PhD⁸; Tatyana Feldman, MD⁹; Robin Gasiorowski, MBBS, PhD¹⁰; Wojciech Jurczak, MD, PhD¹¹; Tae Min Kim, MD, PhD¹²; David John Lewis, MD¹³; Marjolein van der Poel, MD, PhD¹⁴; Michelle Limei Poon, MD¹⁵; Mariana Cota Stirner, MD, PhD¹⁶; Nurgul Kilavuz, MSc¹⁷; Christopher Chiu, PhD¹⁷; Menghui Chen, PhD¹⁷; Mariana Sacchi, MD¹⁷; Brian Elliott, MD¹⁷; Tahamtan Ahmadi, MD, PhD¹⁷; Martin Hutchings, MD, PhD¹⁸; and Pieterella J. Lugtenburg, MD, PhD¹⁹

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Glofitamab

Michael J. Franks, Paolo Tomasz, Shihong Ma, David P. Karp, Mark L....



Glofitamab, a T-Cell-Engaging Disruptive Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial

Martin Hutchings, PhD¹; Franck Morschhauser, MD, PhD²; Gloria Iacoboni, MD^{3,4}; Carmelo Carlo-Stella, MD⁵; Fritz C. Offner, MD, PhD⁶; Anna Sureda, MD, PhD⁷; Gilles Salles, MD⁸; Joaquín Martínez-López, MD, PhD, MBA⁹; Michael Crump, MD¹⁰; Denise N. Thomas, MSc¹¹; Peter N. Morcos, PharmD¹¹; Cristiano Ferlini, MD¹¹; Ann-Marie E. Bröske, PhD¹²; Anton Belousov, PhD¹³; Marina Bacac, PhD¹³; Natalie Dimier, PhD¹⁴; David J. Carlile, PhD¹⁴; Linda Lundberg, PhD¹⁵; David Perez-Callejo, MD, PhD¹⁵; Pablo Umaña, PhD¹³; Tom Moore, MD¹²; Martin Weisser, MD¹²; and Michael J. Dickinson, MBBS, DMedSci¹⁶

THE LANCET



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

clinical reports

Glofitamab, a T-Cell-Engaging Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial

Catherine Thieblemont, MD, PhD¹; Tycel Phillips, MD²; Herve Ghesquieres, MD, PhD³; Chan Y. Cheah, MBBS, DMSc^{4,5}; Michael Roost Clausen, MD, PhD⁶; David Cunningham, MD⁷; Young Rok Do, MD, PhD⁸; Tatyana Feldman, MD⁹; Robin Gasiorowski, MBBS, PhD¹⁰; Wojciech Jurczak, MD, PhD¹¹; Tae Min Kim, MD, PhD¹²; David John Lewis, MD¹³; Marjolein van der Poel, MD, PhD¹⁴; Michelle Limei Poon, MD¹⁵; Mariana Cota Stirner, MD, PhD¹⁶; Nurgul Kilavuz, MSc¹⁷; Christopher Chiu, PhD¹⁷; Menghui Chen, PhD¹⁷; Mariana Sacchi, MD¹⁷; Brian Elliott, MD¹⁷; Tahamtan Ahmadi, MD, PhD¹⁷; Martin Hutchings, MD, PhD¹⁸; and Pieterella J. Lugtenburg, MD, PhD¹⁹

in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma:

by David John Lewis, Christopher Chiu, Tommy Li, Kuo-mei Chen, et al.

Clinical Oncology®

US
Journal of Clinical Oncology

Konklusioner

- De bispecifikke, T-celleengagerende antistoffer er de mest effektive lægemidler nogensinde anvendt til behandling af non-Hodgkin lymfom
- Sammenlignet med de fleste andre kræftbehandlinger er bivirkningerne oftest milde og hurtigt overstået
- Disse antistoffer kan kombineres med langt de fleste kendte anti-cancer lægemidler
- Vigtige udfordringer:
 - At finde nye targets, særligt for de solide tumorer
 - At optimere varighed af behandlingen
 - At finde de bedste kombinationer



FDA- og/eller EMA godkendte T-celleengagerende bispecifikke antistoffer indenfor hæmatologi og onkologi

B-NHL (non-Hodgkin lymfom)

- Mosunetuzumab (CD20:CD3)
- Glofitamab (CD20:CD3)
- Epcoritamab (CD20:CD3)

B-ALL (akut lymfoblastær leukæmi)

- Blinatumumab (CD19:CD3)

Myelomatose:

- Elranatamab (BCMA:CD3)
- Teclistamab (BCMA:CD3)
- Talquetamab (GPRC5D:CD3)

SCLC:

- Tarlatamab (DLL3:CD3)





Rigshospitalet

Vi tænker for livet



Cykelfri Zone



Tidlig eksperimentel kræftbehandling kan kun lade sig gøre ved at samarbejde – derfor mange tak til:

- Kolleger i Fase 1 Enheden og Afd. for Blodsygdomme, RH
- Kolleger på henvisende hæmatologiske afdelinger i hele landet
- Kolleger i andre afdelinger på Rigshospitalet:
 - Intensiv, laboratoriespecialer, billeddiagnostik, etc.
- Kliniske sygeplejersker og projektsygeplejersker
- Myndigheder
 - Videnskabetiske komitéer og Lægemiddelstyrelsen
 - Danske Regioner
- Samarbejdspartnere i udlandet
- Partnere i lægemiddelindustrien