Virushoidot gynekologisissa syövissä - status quo

Dos Anna Kanerva
HYKS Naistenklinikka

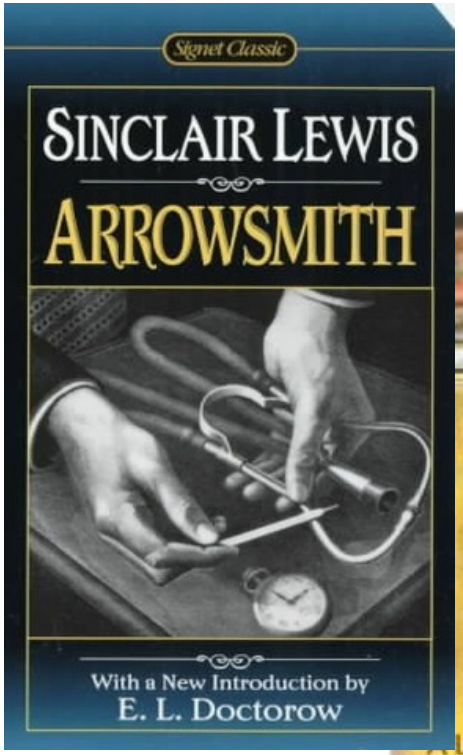
15.11.2013

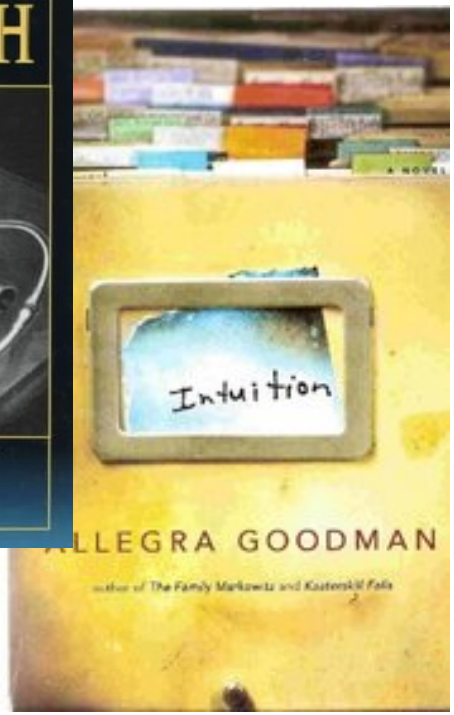
SGY:n koulutuspäivät, Helsinki

Sidonnaisuudet

- LT, kokeellisen gynekologisen onkologian dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
- Päätoimi
  - HYKS Naistenklinikka / Kätilöopiston sairaala: vs osastonlääkäri
- Sivutoimet
  - Helsingin yliopisto, Cancer Gene Therapy Group: Senioritutkija
- Ei muita sidonnaisuuksia

WILL SMITH
THE LAST MAN ON EARTH
IS NOT ALONE.
I AM
LEGEND
12/14/07


Signet Classic
SINCLAIR LEWIS
ARROWSMITH
With a New Introduction by
E. L. Doctorow

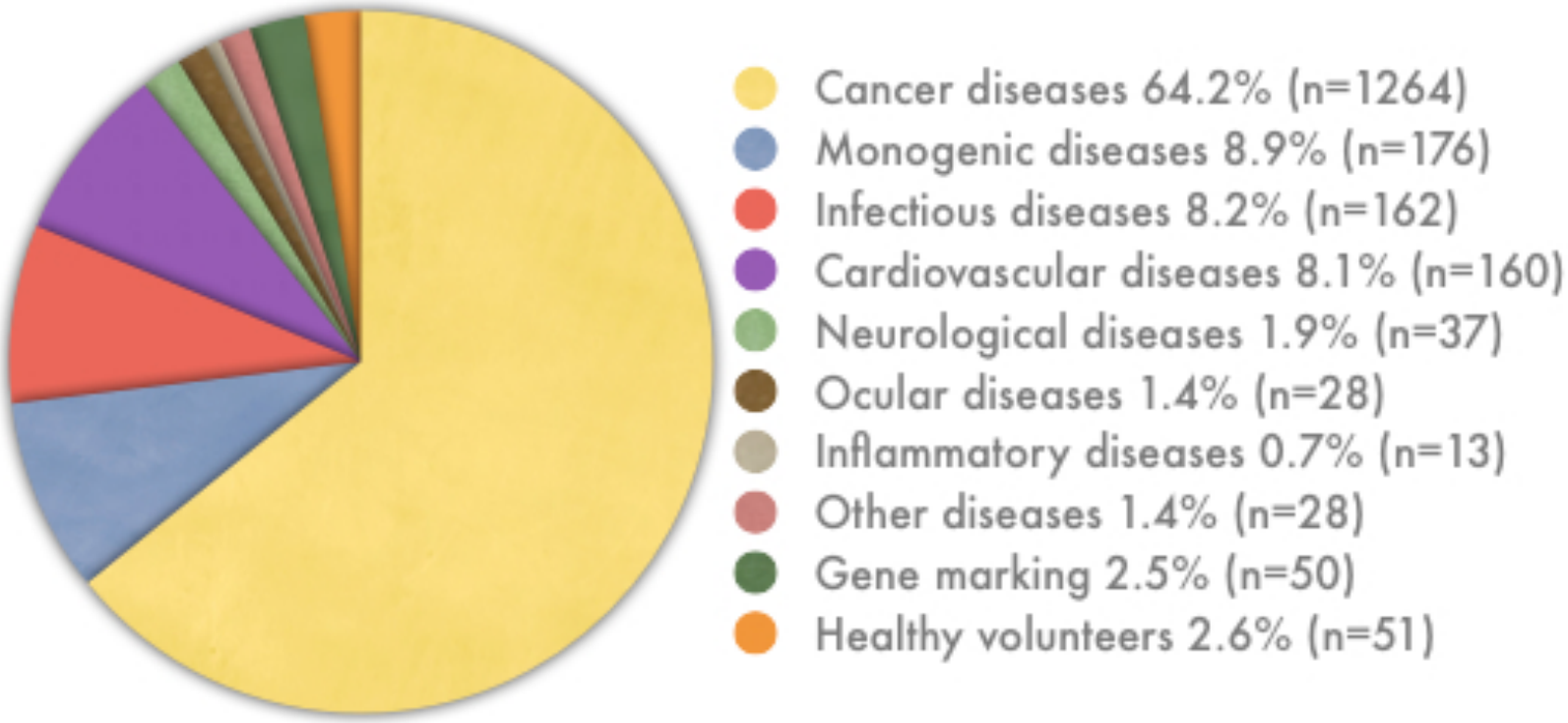

Intuition
ALLEGRA GOODMAN

Mitä geeniterapia on ?

- Geenien hyödyntämistä hoidossa
- Yleensä vektori vie geenit kohteeseen
  - Korkea pitoisuus kohteessa
- Ei muokata solun omia geenejä, vaan soluihin siirretään hoitogeenejä
- Potilaan geneettiset ominaisuudet (= germline) tai jälkeläiset eivät muutu
- Hoitoteho välittyy geenituotteiden eli proteiinien välityksellä

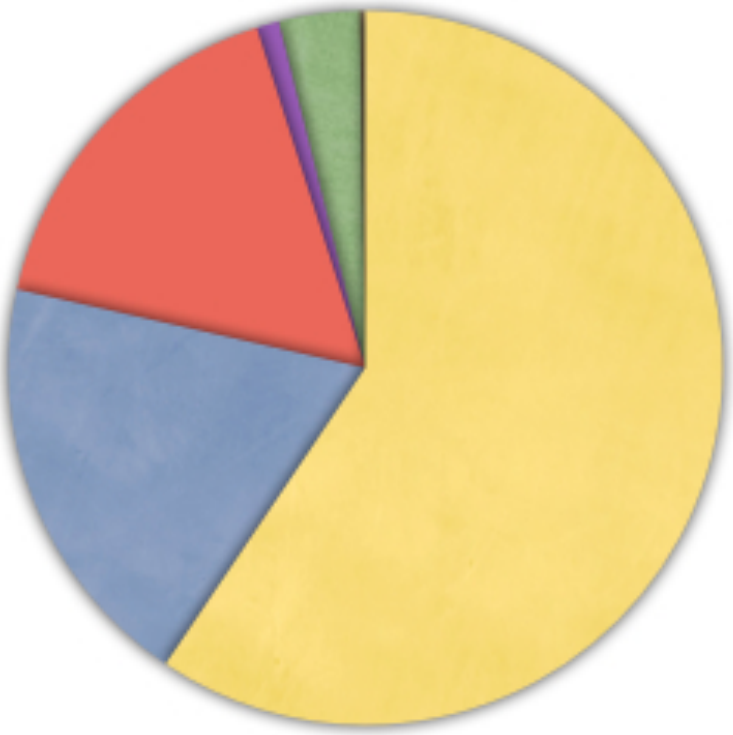
Indications Addressed by Gene Therapy Clinical Trials

WILEY



The Journal of Gene Medicine, © 2013 John Wiley and Sons Ltd www.wiley.co.uk/genmed/clinical

Phases of Gene Therapy Clinical Trials



- Phase I 59.4% (n=1171)
- Phase I/II 19.1% (n=376)
- Phase II 16.5% (n=326)
- Phase II/III 1% (n=20)
- Phase III 3.7% (n=72)
- Phase IV 0.1% (n=2)
- Single subject 0.2% (n=3)

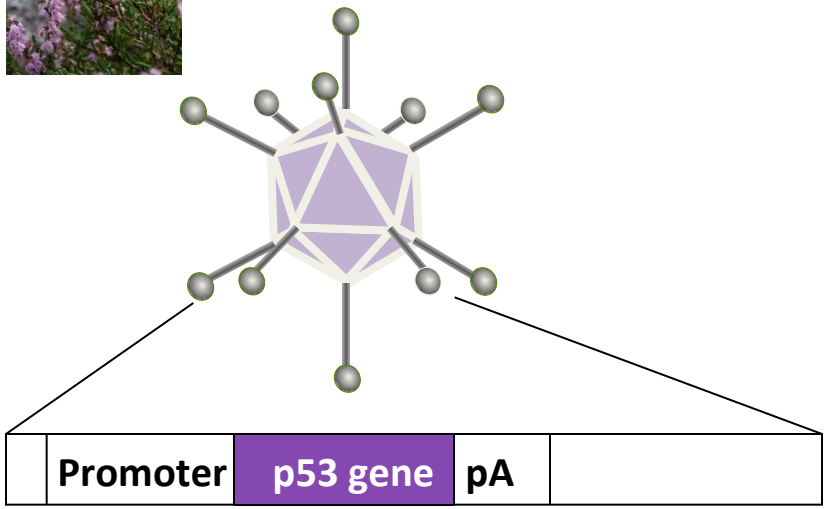
The Journal of Gene Medicine, © 2013 John Wiley and Sons Ltd

www.wiley.co.uk/genmed/clinical

Geeniterapian lähestymistapoja syövän hoidossa

- Kasvurajoitegeenin korvaaminen
- Molekulaarinen kemoterapia
- Antiangiogeeninen geeniterapia
- Immunoterapia
- Kasvutekijäreseptorien estäminen
- Onkolyyttiset virukset

Mutatoituneen kasvurajoitegeenin korvaaminen



Normaali solu
terve *p53*

Ei solukuolemaa

Syöpäsolu
***p53* mutaatio**

- p53 geenin vieminen soluun ja sen ilmentyminen siellä
  → apoptoosi

- Lisää solujen herkkyyttä sytostaateille ja sädehoidolle

A phase I/II trial of rAd/*p53* gene replacement in recurrent ovarian cancer

Long term follow-up pf patients with recurrent ovarian cancer after Ad*p53* gene replacement

Buller et al Cancer Gene Ther 2002

- N = 36
  - N = 17: virus kerta-annoksena i.p.
  - N = 9: 3 sykliä: virus hp1-2(3) + sykleissä 2-3: i.p. sisplatiini / i.v PK
  - N = 15: 3 sykliä: virus hp1-5 + sykleissä 2-3: i.v. PK
- Ad*p53* geeninsiirto sekä biologinen aktiivisuus osoitettiin
- 8/16 saavutti >50% CA12-5 tason laskun
- 4/36: SD
- Mediaani elossaoloaika 12-13kk
- G3-4 haittatapahtumia 17/36

p53 geeniterapia ei tehonnut munasarjasyöpään

- Kansainvälinen sokkoutettu faasin II/III tutkimus
- Primaarileikkauksen ja 1. PK-hoidon jälkeen randomisaatio
  - PK-hoito jatkui ad 6x
  - PK-hoito + i.p. Ad*p53* hp1-5
- Välianalyysi: ei hyötyä, mutta morbiditeetti lisääntyi
  - Keskeytettiin
    - Zeimat et al Lancet Oncol 2003

Immunoterapia

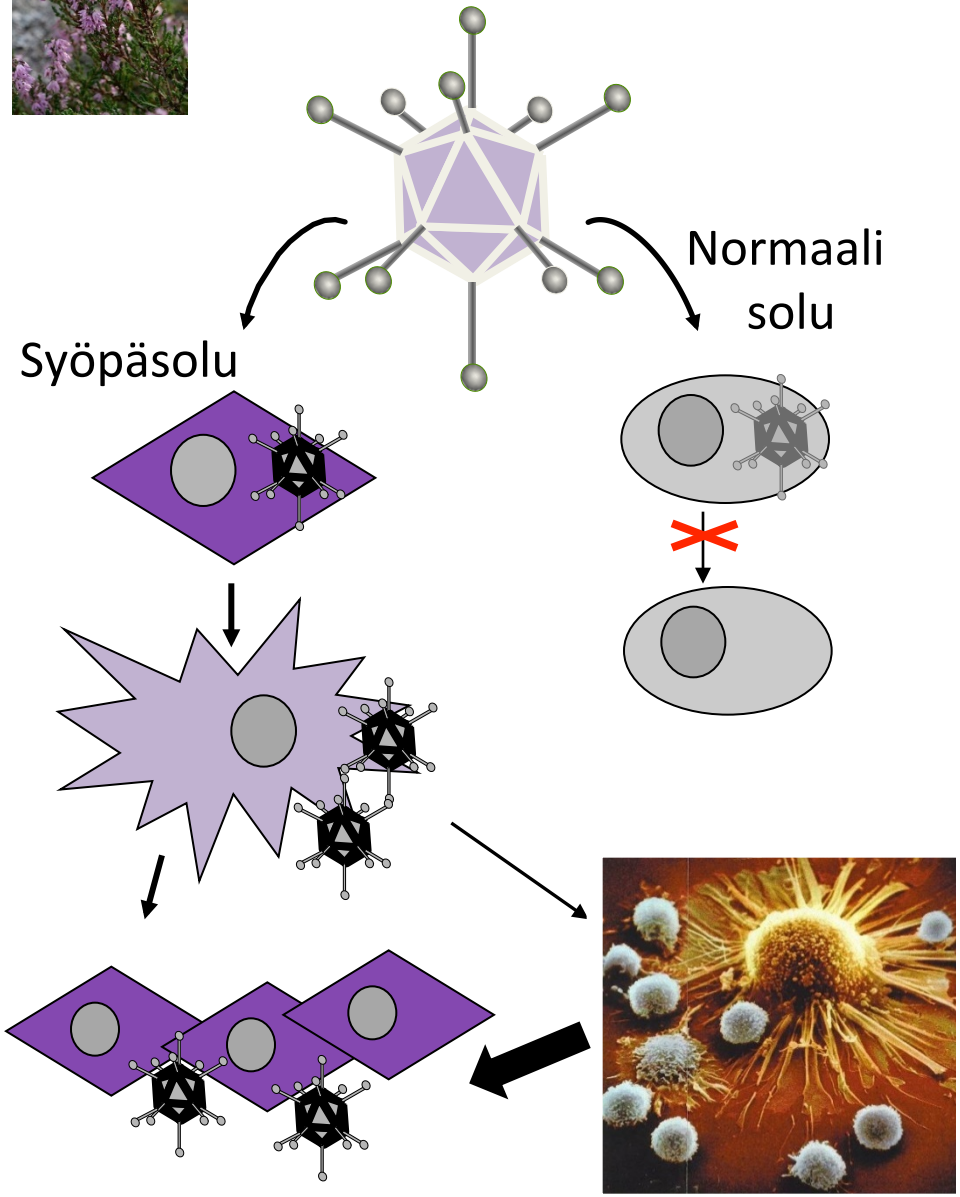
- Immuunijärjestelmää muokataan tunnistamaan kasvainsolut
  - Sytokiinin vieminen vektorilla kasvainsoluihin *in situ* → kasvaimen immunologinen tunnistus
  - Potilaan kasvainsoluja infektoidaan *ex vivo* esim adenovirusvektorilla, jossa on sytokiini hoitogeeninä. Solut palautetaan potilaan elimistöön, jolloin ne herättävät immuunivasteen kasvainta kohtaan

Phase I Clinical Trial of IL-12 Plasmid/ Lipopolymer Complexes for the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

Anwer et al Gene Therapy 2010

- IL-12 immunosytokiini aktivoi T-soluja ja NK-soluja sekä lisää IFN-Y-eritystä
  - Antituumorivaikutus sekä antiangiogeeninen vaikutus
- IL-12 plasmidi + synteettinen PEG-PEI-kolesteroli-kuljetin
  - N = 13
  - Annostelu kerran viikossa i.p., yhteensä 4 annosta
  - Askitesnäytteissä IL-12 ja IFN-Y koholla
  - Haittavaikutuksena yleensä lievää kuumetta ja vatsakipua, 5/13 SAE
  - 4/13: SD
  - 6/13: CA12-5 stabiili tai laskeva

Onkolyyttinen viroterapia



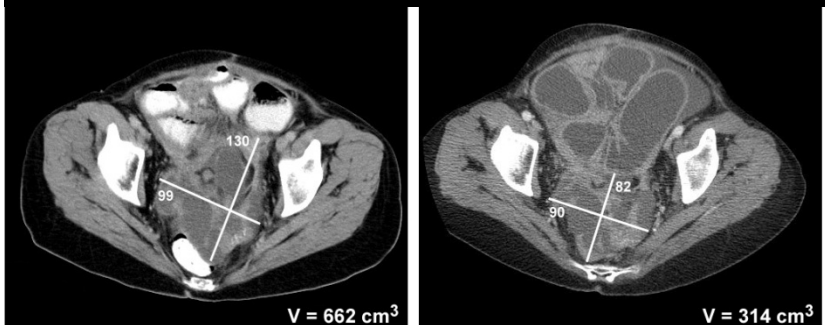
Kasvainsolujen infektoituminen
→ viruksen lisääntymiseen
→ **onkolyysi**

→ virusjälkeläisten vapautumiseen
→ **leviäminen** ympäröiviin soluihin tai veriteitse etäpesäkkeisiin

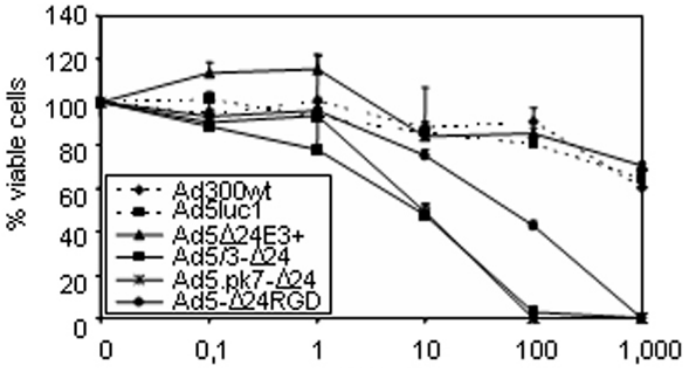
→ antiviraali- ja antituumori-**immuunireaktion** aktivoituminen
→ **onkolyysi**

Virushoidon vaikutukset potilaissa

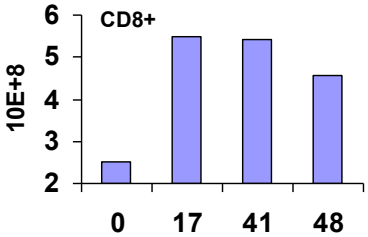
1. Kasvainsolujen tuhoaminen



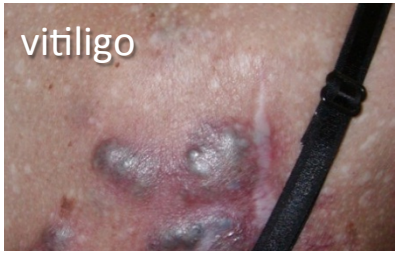
2. Kasvainkantasolujen tuhoaminen



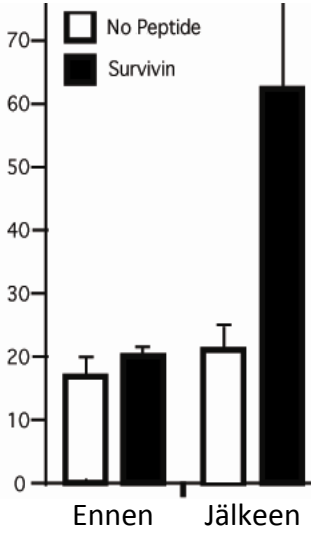
Eriksson Mol Ther 2007, Bauerschmitz Cancer Res 2008



3. Sytotoksisten T-solujen aktivoitumien



4. Kasvaimeen kohdistuvan immuniteetin aktivoituminen

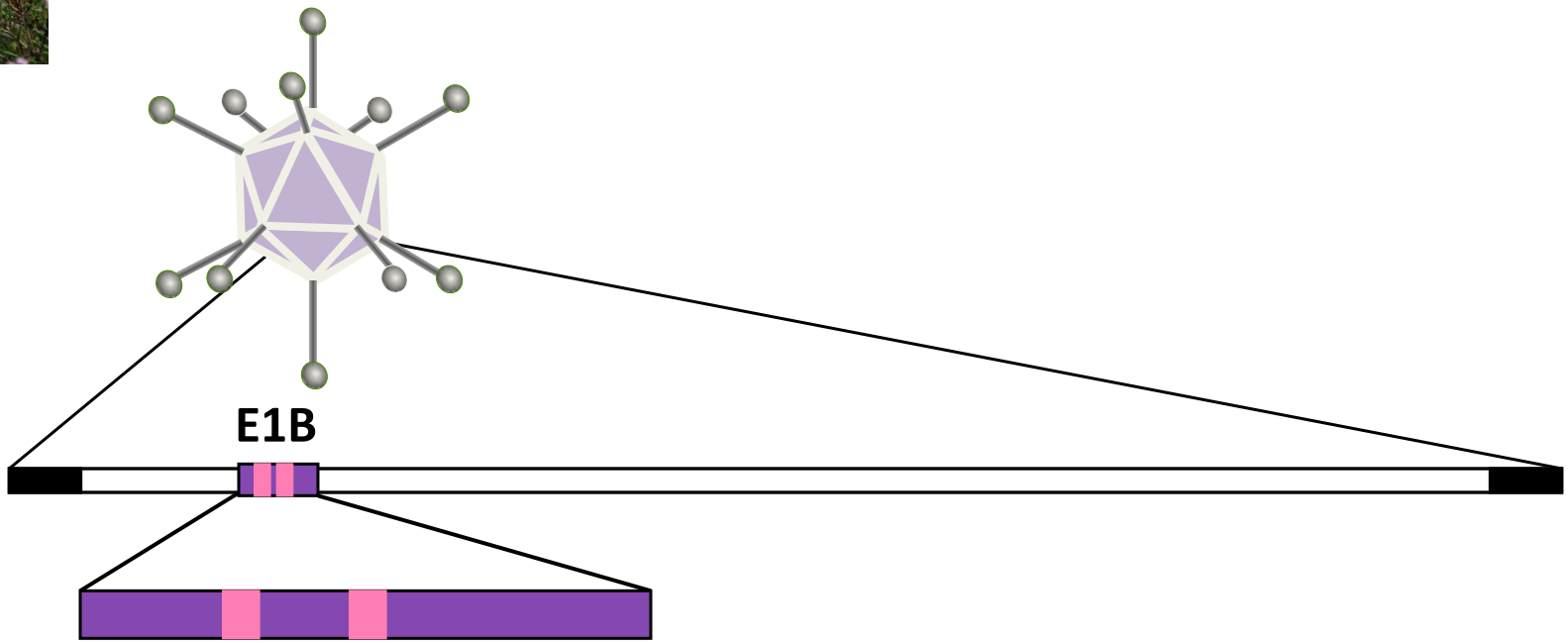


Cerullo Cancer Res 2010

Onkolyyttiset virukset: vanha keksintö

- 1896: 1. raportti tehosta (”influenza”, Dock Am J Med Sci 1904)
- 1940-luku: 1. systemaattinen kliininen tutkimus (”Egypt 101”, Hoster Cancer Res 1949)
- 1950-luku: Adenovirus kohdunkaulansyövässä (Smith Cancer 1956)
- 1991 & 1996: Molekyylitason tiedon hyödyntäminen: virusten kohdentaminen kasvainsoluihin (Martuza Science 1991, Bischoff Science 1996)
- 2004: 1. faasin III kliininen tutkimus valmis (”H101”, Curr Cancer Drug Targets 2007)

Kasvainsoluihin rajoittuva lisääntyminen: ONYX-015



Kaksi inaktivoivaa mutaatiota E1B geenissä
→ mutatoitunut 55kDa proteiini

55kDa proteiini sitoutuu ja inaktivoi solujen p53 proteiinin adenovirusreplikaation aikana

ONYX-015 replikoituu *p53*-mutatoituneissa syöpäsoluissa

Bischoff et al Science 1996

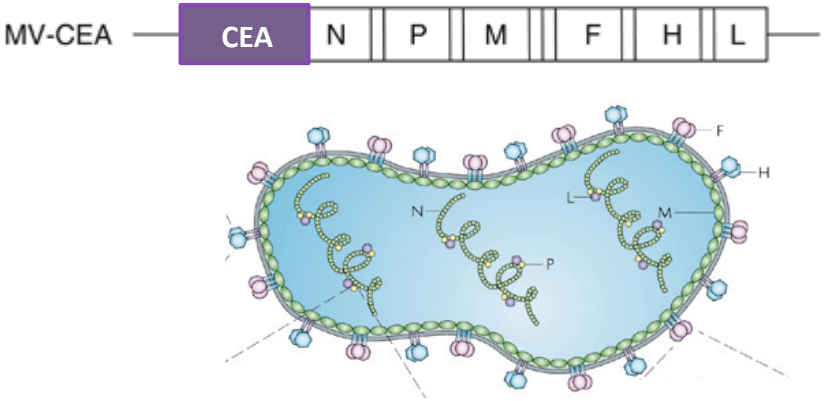
"Phase I Trial of i.p. Injection of ONYX-015 in Patients with Recurrent/Refractory Epithelial Ovarian Cancer"

Vasey et al. J Clin Oncol 2002

- Faasi I, n = 16
- Laparoskopia, Port-a-Cath-katetrin laitto
- i.p. ONYX-015 hp 1-5, sykli 21 vrk, max 4 hoitosykli
- Yhdelle potilaalle G3 vatsakipu ja ripuli, mutta suurinta siedettyä annosta ei saavutettu
- Virusgenomi osoitettiin PCR:llä askiteksesta
- 4/16: SD

Phase I Trial of i.p. Administration of an Oncolytic Measles Virus Strain Engineered to Express CEA for Recurrent Ovarian Cancer

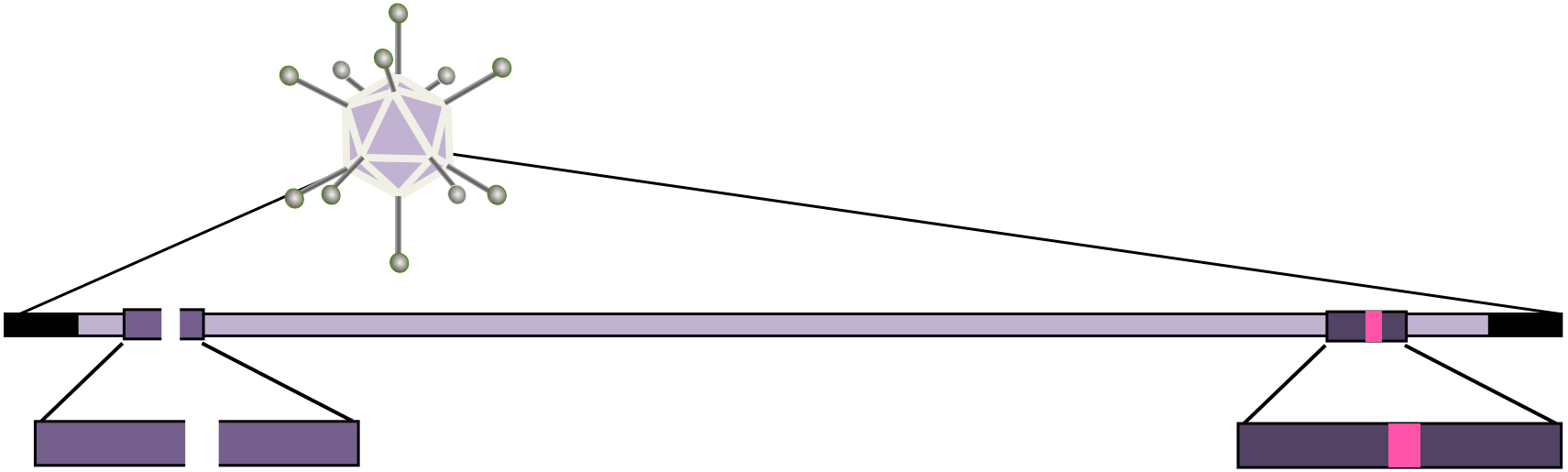
Galanis et al Cancer Res 2010



Cattaneo et al
Nat Rev Microbiol 2008

- Tuhkarokon Edmonston rokotekanta
  - genomiin lisätty CEA markkeripeptidi
- N = 21
- i.p. annostelu 4 viikon välein, yhteensä 6 kertaa
  - CEA mitattavissa seerumista ja askiteksesta, annoskorrelaatio
  - Ei G3-4 toksisuutta
  - 14/21: SD
  - 5/21: >30% CA12-5 tason lasku
  - Mediaani elossaoloaika 12.5 kk (2x aikaisemmin hoidettuihin vastaaviin potilaihin verrattuna)

Ad5-D24-RGD: Onkolyyttinen adenovirus, jonka infektiivisyyttä on lisätty



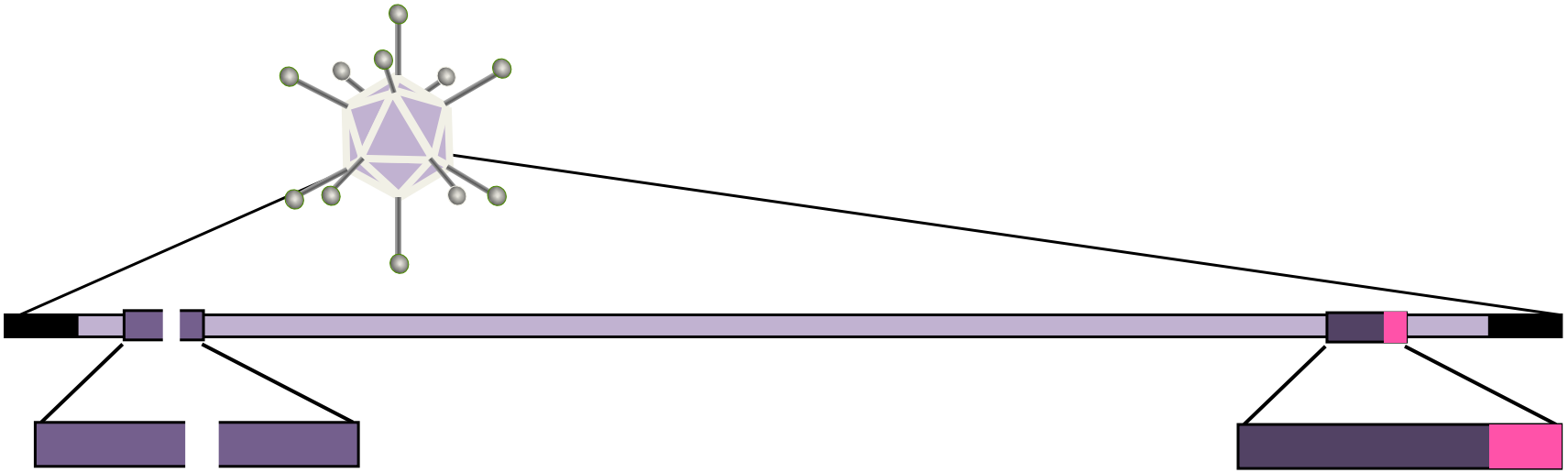
- *E1A* geeni, jossa 24 bp deleetio
  - E1A proteiini ei pysty sitoutumaan Retinoblastooma proteiiniin (Rb)
  - Virus lisääntyy vain sellaisissa soluissa, joissa Rb-reitti inaktiivinen
- Reseptoriin sitoutuvassa knob-proteiinissa RGD-modifikaatio
  - Lisää viruksen infektiivisyyttä
    - Dmitriev et al J Virol 1999

A Phase I Study of Tropism-Modified Conditionally Replicative Adenovirus of Recurrent Malignant Gynecologic Diseases

Kimball et al 2010

- N = 21
  - 18 munasarjasyöpää
    - 15 seroosia
    - 2 endometrioidia
    - 1 kirkassolu
  - 1 peritoneaalinen seroosi
  - 2 endometrioidia endometrium Ca
- i.p. annostelu hp 1-3, Tenckhoff-katetri
  - Ei G3-4 toksisuutta
  - 15/21: SD
  - 7/20: CA12-5 tason lasku
  - Virusgenomi ja replikaatio osoitettiin askiteksesta, seerumista, virtsasta ja syljestä

Ad5/3-D24: onkolyyttinen adenovirus, joka sitoutuu syöpäsoluissa runsaana ilmentyvään reseptoriin



- *E1A* geeni, jossa 24 bp deleetio
- Kimeerinen reseptoriin sitoutuva osa
  - Kanerva et al Mol Ther 2003

A Phase I Clinical Trial of Ad5/3-D24, a Novel Serotype-Chimeric, Infectivity-Enhanced, Conditionally-Replicative Adenovirus, in Patients with Recurrent Ovarian Cancer

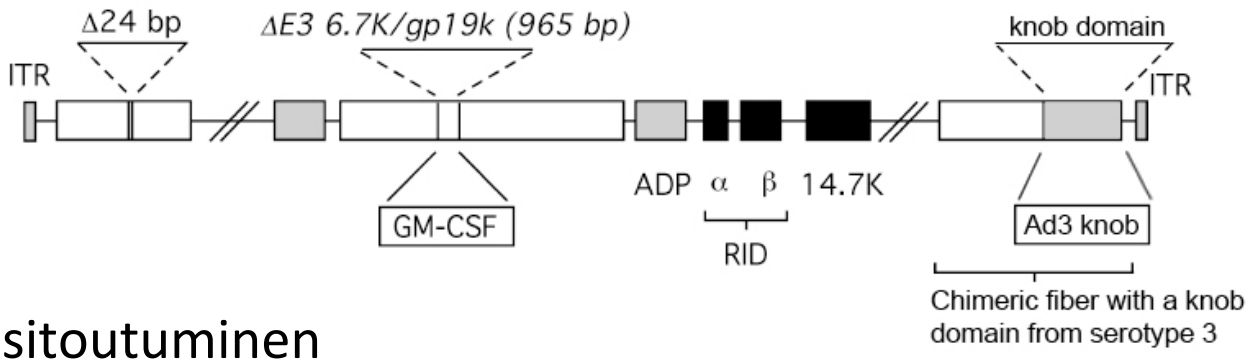
Kim et al Gynecol Oncol 2013

- N = 9
- i.p. annostelu hp 1-3
  - Ei G3-4 toksisuutta
  - 6/8: SD
  - 3/8: CA12-5 tason lasku
  - Askites- ja kasvainnäytteissä osoitettavissa viruksen lisääntyminen
  - Leviämistä seerumiin, sylkeen ja virtsaan

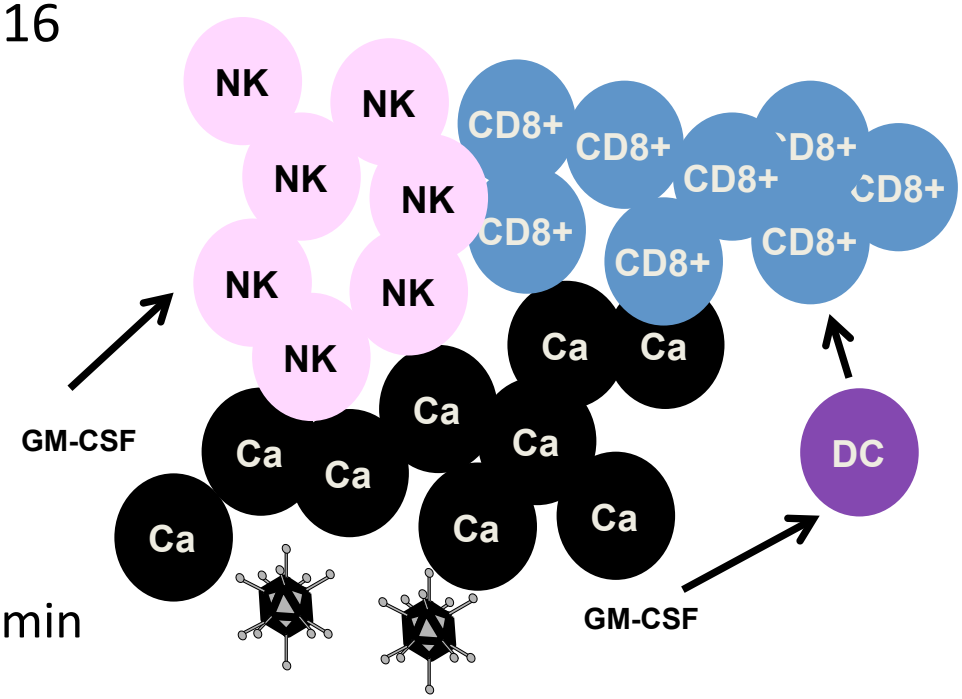
Yksilöllinen virushoito, Advanced Therapy Access Program = ATAP

- 290 potilasta aikavälillä 11/2007 – 4/2012
- 10 erilaista adenovirusta
- 819 hoitokertaa
- Potilailla oli levinnyt kiinteä kasvain, joka persistoiva tai progredioiva rutiinihoidoista huolimatta
- Kirjallinen tietoinen suostumus (informed consent)
- Annostelu i.v., i.p., intrapleuraalisesti tai UÄ tai CT-ohjattuna kasvaimeen
- Täysi GCP
- Haittavaikutukset: G1-2 flunssaoireet, kipu
- SAE n. 10%:lla (mm kipu, keuhkoembolia, venatrombi, tulehdus, ileus)

Ad5/3-D24-GMCSF = CGTG-102



- Muokattu reseptoriin sitoutuminen
- Lisääntyy syöpäsoluissa, joissa Rb-p16 reitti mutatoitunut
- GM-CSF-sytokiini voimistaa immuunivastetta
  - Antigeenien esittely
  - NK-soluaktivaatio
  - Sytotoksisten CD8+ T-solujen aktivaatio
  - Ilmentyy samaan tahtiin virusgenomin jakautumisen kanssa



Koski et al Mol Ther 2010

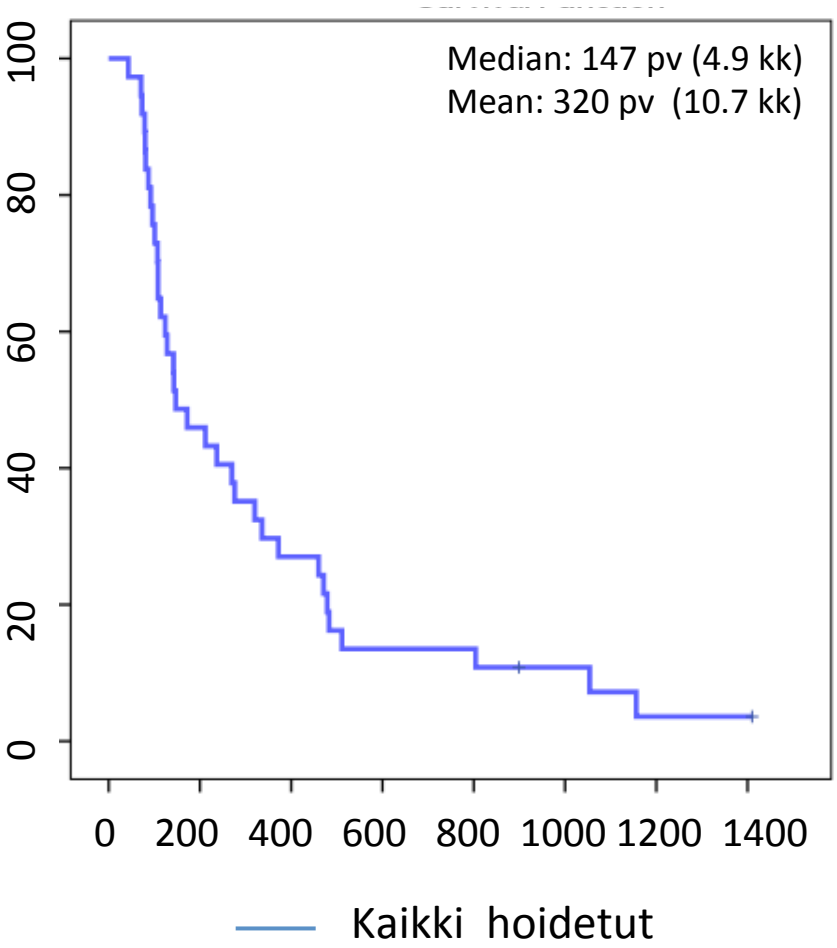
Munasarja-, tuba- ja peritoneaali-karsinooma: ATAP

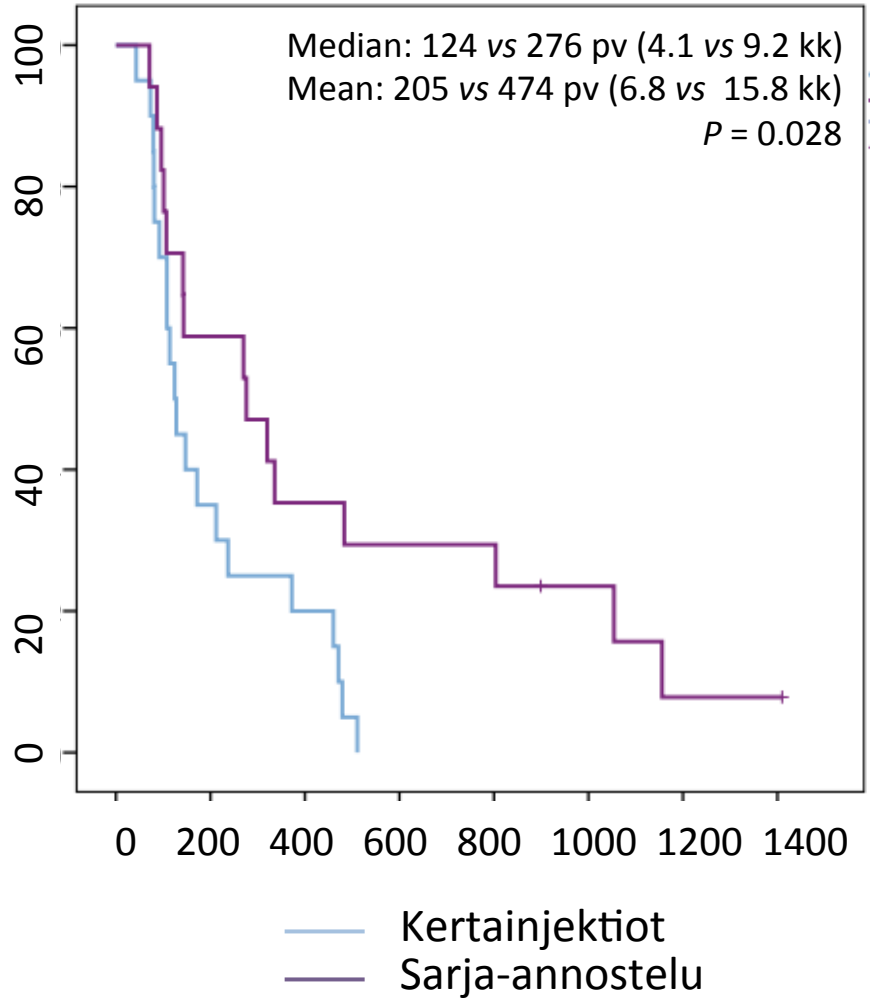
- 39 potilasta
  - Munasarja 30
  - Tuuba 6
  - Peritoneum 3
    - 31 seroosia
    - 1 endometrioidi
    - 1 GCT
    - 1 musinoosi
    - 5 tarkka histologia ei tiedossa
- Stage:
  - I: 2
  - II: 2
  - III: 26
  - IV: 4
    - 5 levinneisyys ei tiedossa
- Yhteensä 98 hoitoa (1-8 / potilas)
- Gradus 3 haittavaikutukset 14/39:
  - leukopenia, lymfopenia, kipu, Hb:n lasku, ileus, infektio, ripuli

Munasarja-, tuba- ja peritoneaali-karsinooma: vastearvio

- RECIST/PERCIST 25 potilaasta
  - 2/25: CR
  - 1/25: PR
  - 10/25: SD
  - 12/25: PD
    - 13/25 kliininen vaste = 52%
- CA12-5 taso 32 potilaasta
  - 4/32: PR
  - 14/32: SD
  - 14/32: PD
    - 18/32 kliininen vaste = 56%

Munasarja-, tuba- ja peritoneaalikarsinooma: Overall Survival*





* GCT ja musinoosi ei mukana, tilanne 8/2013

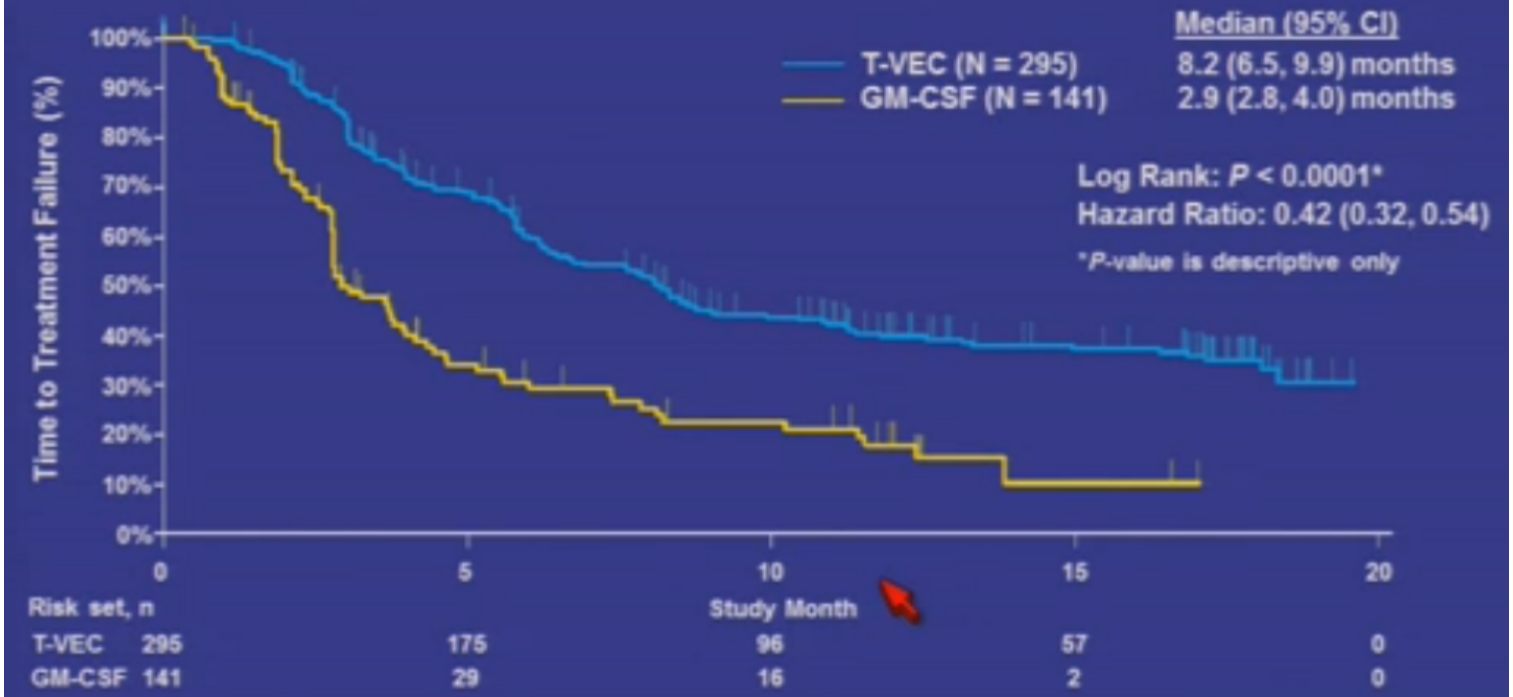
Faasin III tutkimuksen onkolyyttisillä viruksilla

- Onkolyyttinen adenovirus H101 (Oncorine®, lähes identtinen ONYX-015:n kanssa)
  - n = 105, kiinteitä kasvaimia
  - H101 injektio kasvaimeen ja sisplatiini + 5-FU *vs*. sisplatiini + 5-FU
  - CR + PR = 79% *vs.* 38%, $p > 0.0001$
  - Toksisuus: flunssaoireet, kipu
  - Rekisteröity lääke Kiinassa 2006
    - Yu et al Cur Cancer Drug Targets 2007

T-Vec: faasin III tutkimus

- Onkolyyttinen HSV, virusgenomissa myös GM-CSF
  - N = 439
  - Inoperaabeli st IIIB, IIIC tai IV melanooma
  - T-Vec kasvaimeen kahden viikon välein *vs.* GM-CSF s.c.
  - Merkittävä ero pysyvässä vasteessa (CR/PR > 6 kk): 16% *vs*. 2%
  - Väliarvio viittaa parantuneeseen kokonaiselossaoloaikaan
  - Haittavaikutukset: väsymys, vilunväristykset ja kuume
    - Amgen lehdistötiedote 19.3.2013

Secondary Endpoint: Time to Treatment Failure

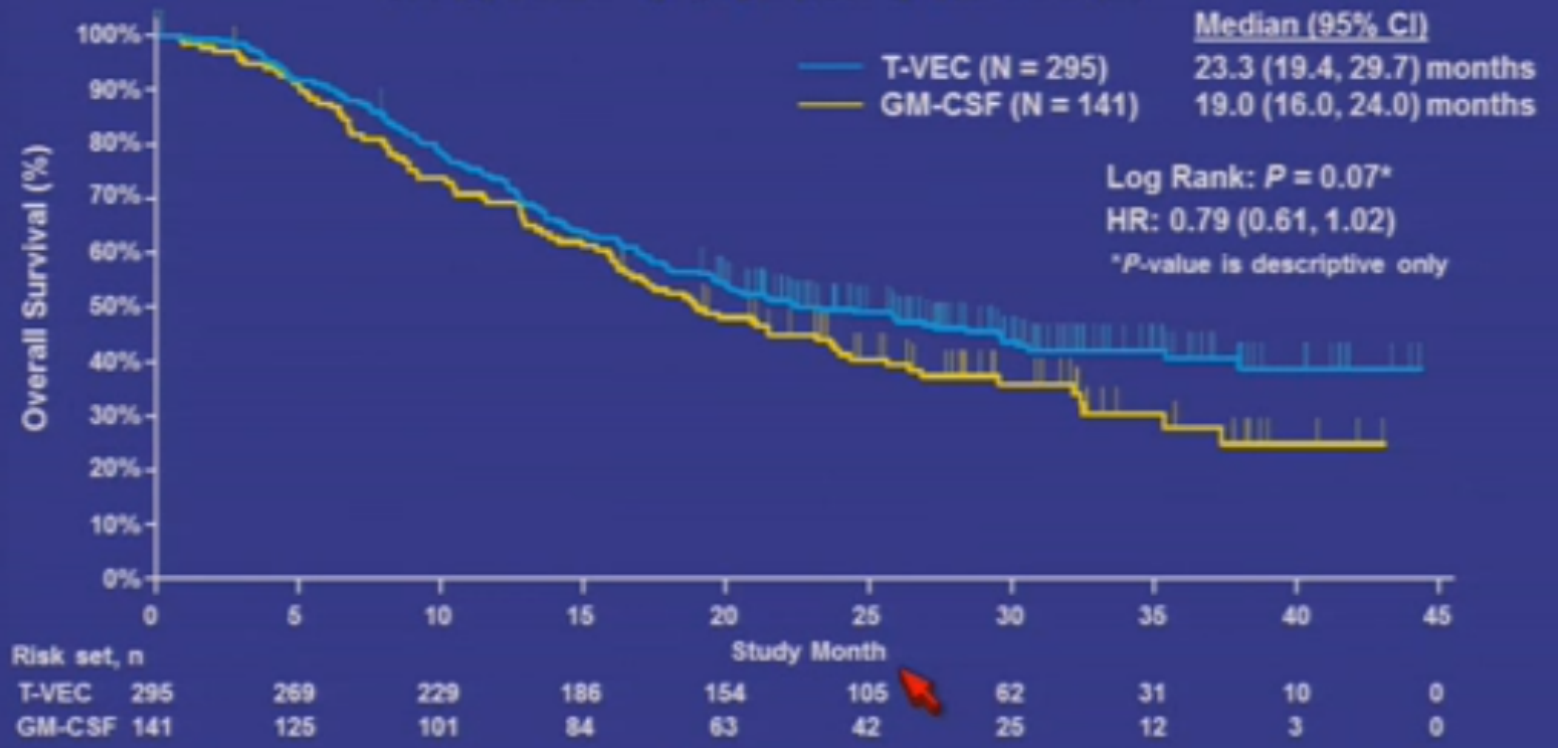


- Time to treatment failure was defined as time from the first dose of study treatment until death or development of clinically significant progressive disease (PD) per investigator for which no objective response was subsequently achieved
- Patients who withdrew prior to development of clinically significant PD were censored at the time of the last assessment

16

PRESENTED AT: ASCO Annual '13 Meeting

Interim Overall Survival



Survival	T-VEC	GM-CSF	Difference % (95% CI)
12-month	73.7%	69.4%	4.3 (-4.9, 13.5)
24-month	49.6%	41.3%	8.3 (-1.9, 18.5)
36-month	40.6%	27.8%	12.8 (1.0, 24.6)

- Interim OS data represent >85% (250 of 290) of the required events for the primary analysis of OS
- 290 events required to demonstrate a OS HR of 0.67 with 90% power

Ydinasiat

- Geeniterapian turvallisuus syövän hoidossa on ollut erinomainen
- Gynekologisessa syövässä selvää näyttöä hoidon tehosta ei vielä ole
- Tehokas geeninsiirto tarpeeksi suureen osaan soluista on rajoittanut hoidon tehoa
  - Lisääntymiskykyiset onkolyyttiset virukset
  - Hoitogeenin lisääminen onkolyyttiseen virukseen
- Geeniterapia poikkeaa perinteisistä hoitomuodoista sekä vaikutusmekanismiltaan että sivuvaikutuksiltaan
  - Additiivinen tai synergistinen teho ilman ristiresistenssiä tai haittojen lisääntymistä