

Webinar
KANKERIMMUNITEITSCYCLUS
EN TUMORFENOTYPEN

OP WEG NAAR EEN
GEPERSONALISEERDE BEHANDELING

Dit webinar is financieel mogelijk
gemaakt door Roche Nederland

Discussiepanel

- prof. dr. Joachim Aerts, longarts, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam
- dr. Niven Mehra, internist-oncoloog, Radboudumc, Nijmegen

Moderator

drs. Tom van 't Hek

Disclosures prof. dr. Joachim Aerts

Advisory board, speakers fee: BMS, MSD, Roche, Eli-Lilly, Boehringer Ingelheim, Amphera
Patent op tumorcellysaat en SNP-analyses bij immunotherapie (beide eigendom Erasmus MC)

Disclosures dr. Niven Mehra

Advisory board, speakers fee : Astellas, Bayer, Janssen, Roche, Sanofi, BMS, MSD
Research grants: Astellas, Janssen

Vooraf

- Webinar player
- Technische vragen
- On demand terugkijken
- Interactief
 - Vragen van de kijkers (live)
 - Vragen aan de kijkers
 - Toets

Toets

- Het webinar wordt afgesloten met 10 vragen over dit webinar
- Om voor accreditatie in aanmerking te komen dient u minimaal 7 van de 10 vragen goed te hebben en tijdens het webinar de drie vragen aan de kijkers te beantwoorden
- U mag de toets twee keer herkansen

Onderwerpen

- Introductie kankerimmuuntherapie en de kankerimmunitescyclus
- Immuuntherapie long- en blaaskanker
 - geregistreerde behandelingen
 - bijwerkingen
 - biomarkers
- Nieuwe behandelstrategieën

Poll 1

Bij welke maligniteit(en) kan immunotherapie met immuuncheckpointremmers een behandeloptie zijn?

- gevorderd melanoom
- gevorderd NSCLC
- gevorderd urotheelcarcinoom
- recidiverend/refractair hodgkinlymfoom
- alle bovenstaande maligniteiten

Immunotherapie bij kanker

- Het doel van immunotherapie bij kanker is om een afweerreactie tegen kankercellen op te wekken of te versterken
- Veel immunotherapieën remmen immuunsuppressieve mechanismen zoals de interactie tussen PD-1 en PD-L1

Immunotherapie bij kanker

- Immuuncheckpointblokkade is effectief in een breed scala aan maligniteiten¹⁻⁴
- De bijwerkingen zijn vaak milder en beter beheersbaar dan die van traditionele therapieën⁵⁻⁸

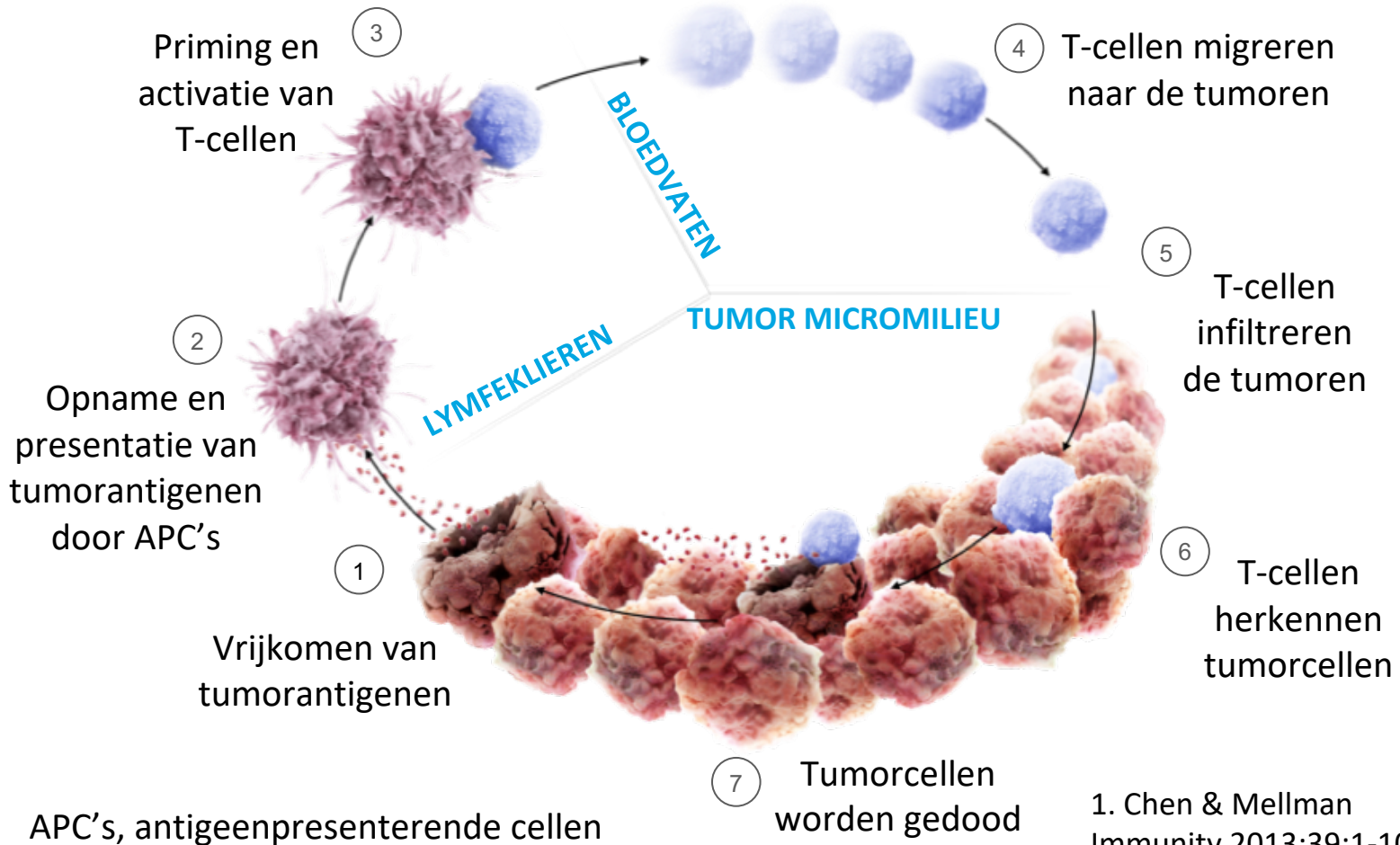
1. Bousiotis. *N Engl J Med* 2016;375:1767-78. 2. Buchbinder and Hodi. *J Clin Invest* 2015; 125:3377-83. 3. Malhotra et al. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:196-211. 4. Merryman et al. *Blood Adv.* 2017;1:2643-54. 5. Bellmunt et al. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26. 6. Borghaei et al. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39. 7. Gangadhar and Vonderheide. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:91-9. 8. Rittmeyer et al. *Lancet* 2017;389:255–65.

Poll 1 - Uitslag

Bij welke maligniteit(en) kan immunotherapie met immuuncheckpointremmers een behandeloptie zijn?

- gevorderd melanoom
- gevorderd NSCLC
- gevorderd urotheelcarcinoom
- recidiverend/refractair Hodgkinlymfoom
- alle bovenstaande maligniteiten

De kankerimmuuniteitscyclus¹



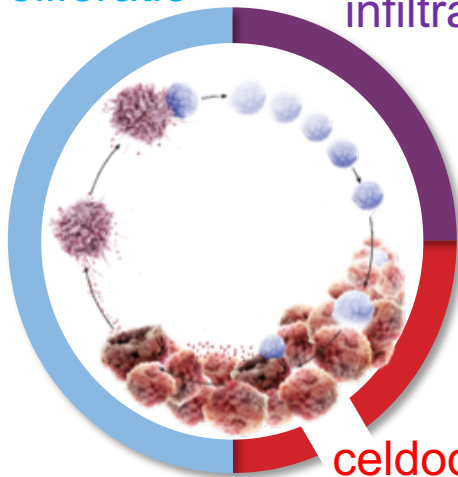
Ontregeling van de cyclus¹

De tumor kan het immuunsysteem ontlopen door een of meerdere stappen in de cyclus te ontregelen

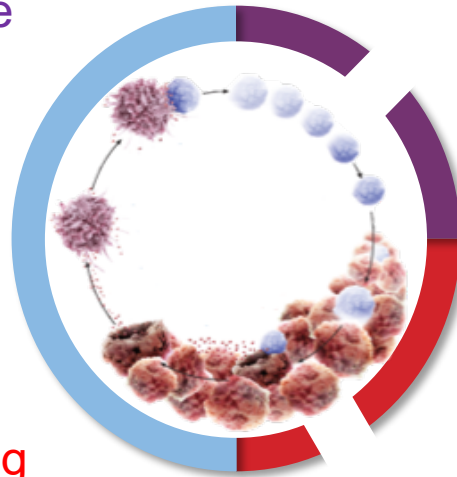
activatie en
proliferatie

infiltratie

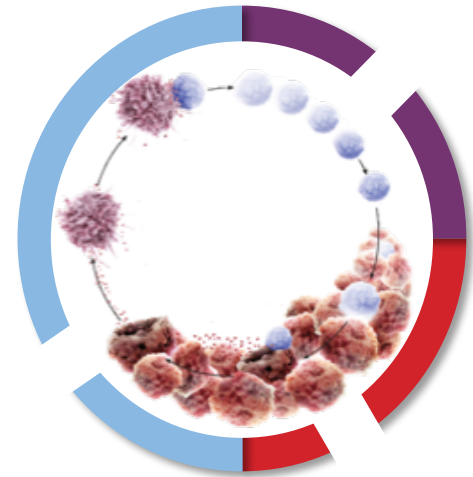
celdodding



CELDODING ONTREGELD

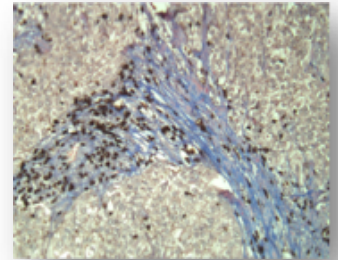


**INFILTRATIE EN
CELDODING ONTREGELD**



**ACTVATIE, PROLIFERATIE,
INFILTRATIE EN
CELDODING ONTREGELD**

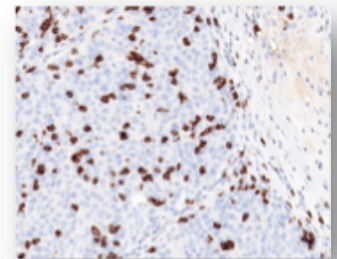
Drie immuunfenotypen¹



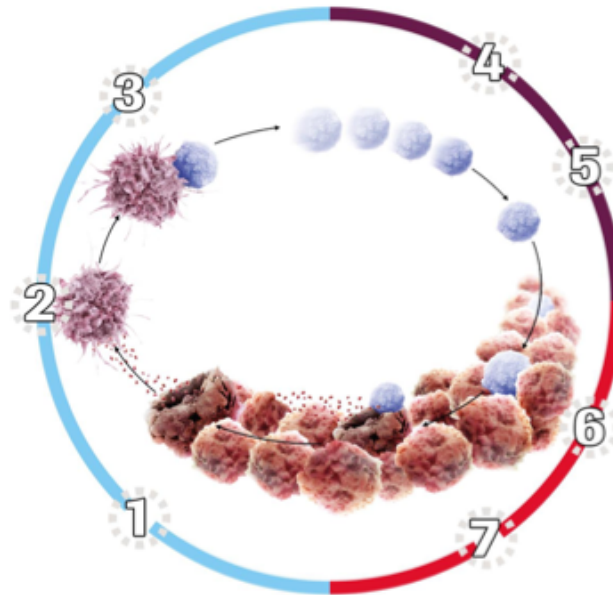
'Immune-excluded'
fenotype

Niet-ontstoken
tumoren en
T-cellen alleen in de
periferie aanwezig

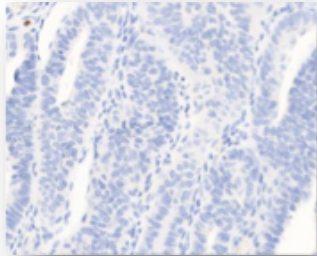
'Inflamed'
fenotype



CD8+ T-cellen
infiltreren in de tumor



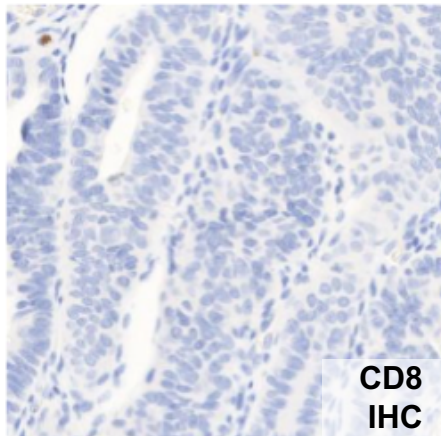
'Immune-desert'
fenotype



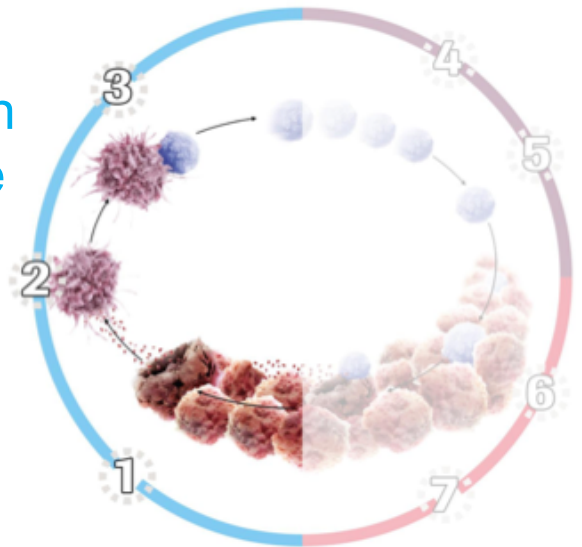
Niet-ontstoken
tumoren

Immune-desert fenotype¹

- Niet-ontstoken tumor
- Vroege ontregeling: geen tumorspecifieke T-cellen
- Weinig tot geen T-cellen in de tumor
- Nauwelijks respons op PD-1-/PD-L1-remmers²



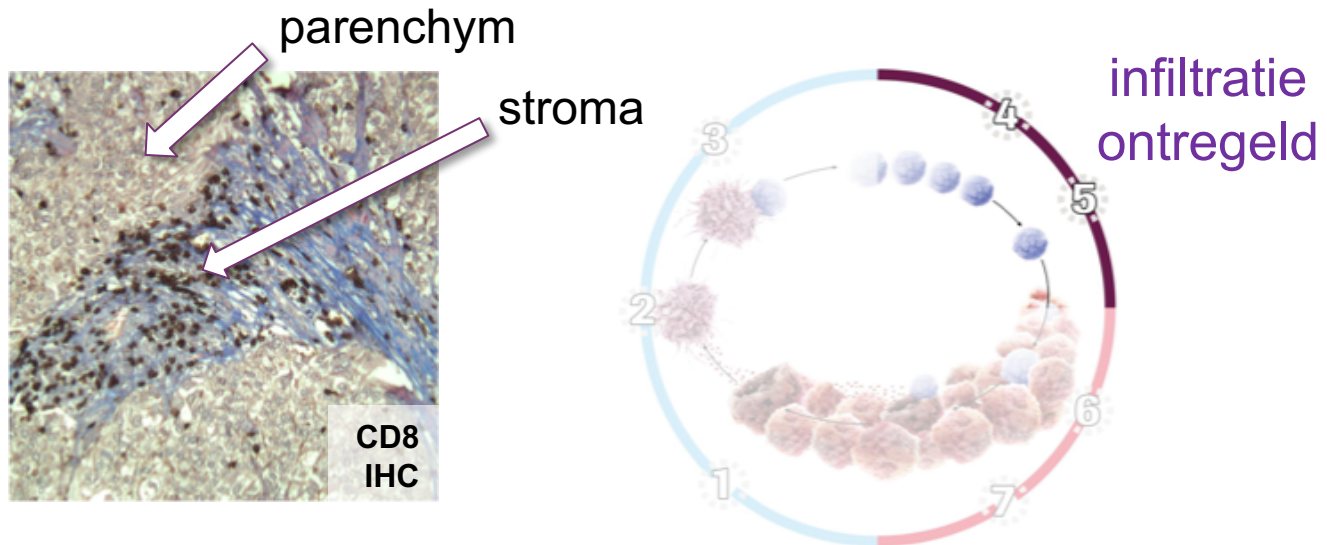
activatie en
proliferatie
ontregeld



1. Chen & Mellman Nature 2017;541:321-30
2. Herbst et al. Nature 2014;515:563-7

Immune-excluded fenotype¹

- Niet-ontstoken tumor
- Wel activatie tumorspecifieke T-cellen
- T-cellen in tumorstroma, amper in het parenchym
- Nauwelijks respons op PD-1-/PD-L1-remmers²

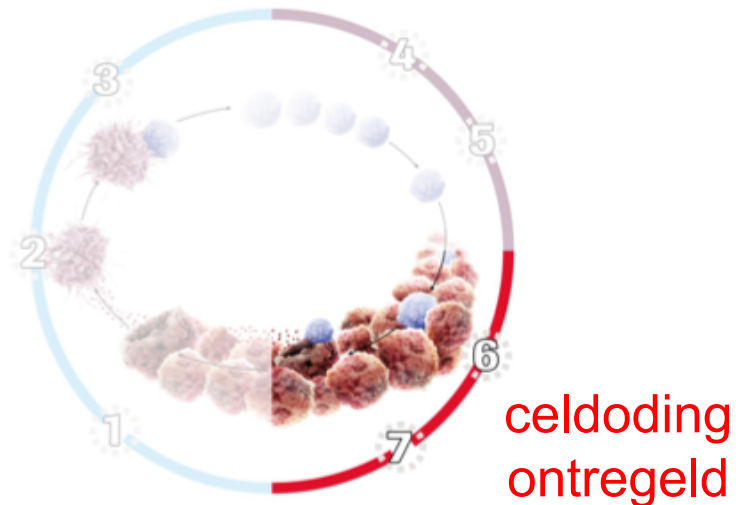
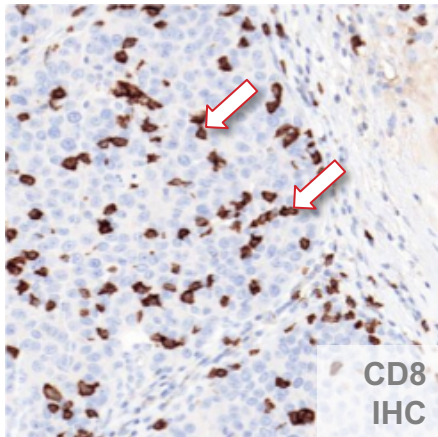


1. Chen & Mellman Nature 2017;541:321-30

2. Herbst et al. Nature 2014;515:563-7

Inflamed phenotype¹

- Tumorspecifieke T-cellen in het tumorparenchym
- T-cellen doden de tumorcellen amper door suppressieve mechanismen zoals expressie van PD-L1
- Beste respons op anti-PD-1-/PD-L1-monotherapie²



1. Chen & Mellman Nature 2017;541:321-30
2. Herbst et al. Nature 2014;515:563-7

Nieuwe behandelstrategieën^{1,2}

Immune-desert
fenotype

**activatie & proliferatie
tumorspecifieke T-cellen**

CTLA4-remmers
OX40-agonisten
CD27-agonisten
IL-12
CAR-T-cellen

**presentatie
tumorantigenen**

vaccins
IFN- α
GM-CSF

**vrijkomen van
tumorantigenen**
chemotherapie
radiotherapie
doelgerichte therapie

Immune-excluded
fenotype

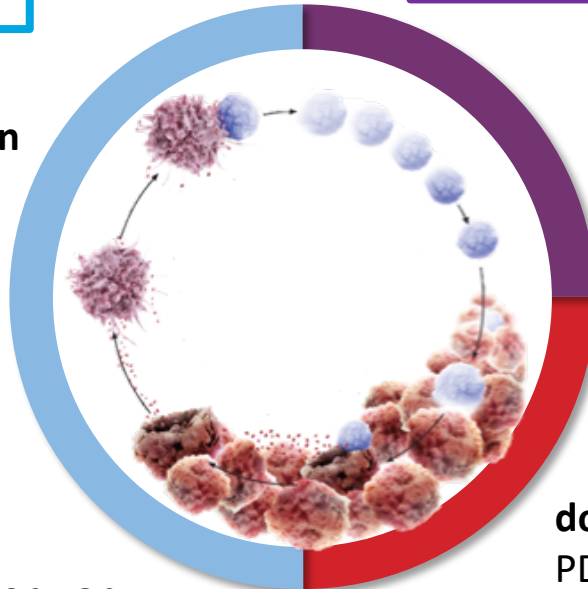
**tumorinfiltratie door T-
cellen**

VEGF-remmers

Inflamed
fenotype

doding tumorcellen

PD-L1-remmers
PD-1-remmers
IDO-remmers



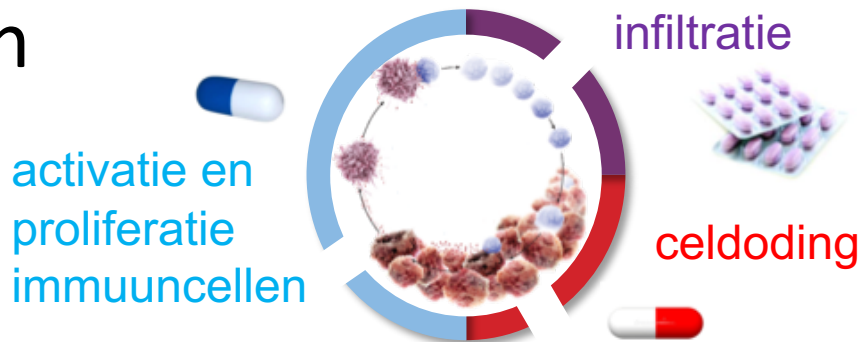
1. Chen & Mellman Nature 2017;541:321-30
2. Herbst et al. Nature 2014;515:563-7

Implicaties

- Het doorlopen van de kankerimmunitetscyclus is cruciaal voor een effectieve immunrespons
- Ontregeling van de kankerimmunitetscyclus uit zich in verschillende immunofenotypen

Implicaties

- De cyclus biedt verschillende punten waarop therapeutisch ingegrepen kan worden
- Het combineren van (immuun) therapieën maakt het mogelijk tegelijkertijd op verschillende stappen in te grijpen



Casus 1

- man van 60 jaar oud
- diagnose stadium IV NSCLC
(plaveiselcelcarcinoom)
- geen *EGFR*- of *ALK*-mutaties
- behandeling met chemotherapie
- partiële respons

Casus 1

- progressieve ziekte na 5 maanden
- PD-L1-expressie in tumor is 8%
- patiënt heeft geen autoimmuunziekte

Poll 2 (Casus 1)

Welke behandeling stelt u voor?

- docetaxel
- docetaxel plus nintedanib
- nivolumab
- pembrolizumab
- atezolizumab

Immuuntherapie longkanker

- bij volwassenen met gevorderd NSCLC zonder *EGFR*- of *ALK*-mutatie
- ECOG-PS 0-1
- eerstelijnsbehandeling:
pembrolizumab bij tumoren met een PD-L1 *tumor proportion score* (TPS) van $\geq 50\%$ (positief advies cieBOM en NVALT)

Immuuntherapie longkanker

- tweede lijn na chemotherapie:
 - **nivolumab** (positief advies cieBOM en NVALT)
 - **pembrolizumab** bij PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (positief advies cieBOM en NVALT bij TPS uitsluitend $\geq 50\%$)
 - **atezolizumab** (geen uitspraak cieBOM en NVALT)

Poll 2 (Casus 1) - Uitslag

Welke behandeling stelt u voor?

- docetaxel
- docetaxel plus nintedanib
- nivolumab
- pembrolizumab
- atezolizumab

Casus 2

- vrouw van 56 jaar oud
- diagnose stadium IV
urotheelcarcinoom
- behandeling met platinumbevattende
chemotherapie
- partiële respons

Casus 2

- progressieve ziekte na 13 maanden
- PD-L1-expressie in tumor is 47%
- patiënt heeft geen autoimmuunziekte
- performance status is 1

Poll 3 (Casus 2)

Welke behandeling stelt u voor?

- nivolumab
- pembrolizumab
- atezolizumab
- cisplatinebevattende chemotherapie

Immuuntherapie blaaskanker

- bij volwassenen met gevorderd urotheelcarcinoom
- eerste lijn indien cisplatinumbevattende chemotherapie geen optie is:
 - atezolizumab (geen uitspraak cieBOM)
 - pembrolizumab (geen uitspraak cieBOM)

Immuuntherapie blaaskanker

- tweede lijn na chemotherapie:
 - pembrolizumab
 - nivolumab (geen uitspraak cieBOM)
 - atezolizumab (geen uitspraak cieBOM)

Poll 3 (Casus 2) - Uitslag

Welke behandeling stelt u voor?

- nivolumab
- pembrolizumab
- atezolizumab
- cisplatinebevattende chemotherapie

Bijwerkingen immuuntherapie

veelal immuungerelateerde bijwerkingen:

- dermatitis
- diarree en colitis
- pneumonitis
- endocrinopathieën

Bijwerkingen immuuntherapie

behandeling bijwerkingen:

- lokale therapie
- glucocorticoiden
- hormoonsuppletie
- infliximab (TNF-alfa)
- behandeling onderbreken

Biomarkers immuuntherapie

- PD-L1
- tumor mutational load
- (moleculair) immuunfenotype
 - primaire tumor en metastasen
 - immuuncellen (liquid biopsy)
 - circulerende tumorcellen of -blaasjes (liquid biopsy)

Verbetering van de behandeling

- (verbeterde) patiëntselectie
 - PD-L1-expressie in de tijd meten
 - meerdere biomarkers tegelijk meten
- (delen van) kennis en expertise
- verbeterde *disease awareness*

Verbetering van de behandeling

- combinatiebehandeling
 - immuuntherapie – immuuntherapie
 - immuuntherapie – chemotherapie
 - immuuntherapie – radiotherapie
 - immuuntherapie – doelgerichte therapie

Nieuwe behandelstrategieën^{1,2}

Immune-desert
fenotype

activatie T-cellen

CTLA4-remmers
OX40-agonisten
CD27-agonisten
IL-12

**presentatie
tumorantigenen**

vaccins
IFN- α
GM-CSF

**vrijkomen van
tumorantigenen**

chemotherapie
radiotherapie
doelgerichte therapie

Immune-excluded
fenotype

**tumorinfiltratie door T-
cellen**

VEGF-remmers

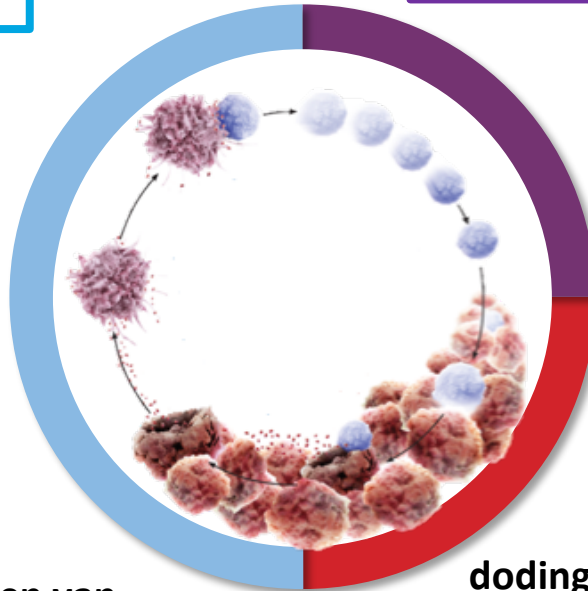
Inflamed
fenotype

herkenning tumorcellen

CAR-T-cellen

doding tumorcellen

PD-L1-remmers
PD-1-remmers
IDO-remmers



1. Chen & Mellman Nature 2017;541:321-30
2. Herbst et al. Nature 2014;515:563-7

Casus 3

- vrouw van 55 jaar oud
- diagnose stadium IV NSCLC
- geen *EGFR*- of *ALK*-mutaties
- behandeling met chemotherapie
- partiële respons

Casus 3

- progressieve ziekte na 8 maanden
- PD-L1-expressie in tumor is 17%
- patiënt heeft geen autoimmuunziekte
- de primaire tumor blijkt een *immune-desert* fenotype te hebben

Poll 4 (Casus 3)

Welke experimentele behandeling zou een goede optie kunnen zijn?

- PD-1/PD-L1-remmer plus ipilimumab
- PD-1/PD-L1-remmer plus chemotherapie
- PD-1/PD-L1-remmer plus VEGF-remmer
- PD-1/PD-L1-remmer plus tumorvaccin

Poll 4 (Casus 3) - Uitslag

Welke experimentele behandeling zou een goede optie kunnen zijn?

- PD-1/PD-L1-remmer plus ipilimumab
- PD-1/PD-L1-remmer plus chemotherapie
- PD-1/PD-L1-remmer plus VEGF-remmer
- PD-1/PD-L1-remmer plus tumorvaccin

Take home messages

- Immunotherapie met immuuncheck-pointremmers is een nieuwe behandeloptie bij een groeiend aantal maligniteiten, waaronder long- en blaaskanker
- Deze remmers hebben een gunstig toxiciteitsprofiel

Take home messages

- Het goed doorlopen van de kanker-immuniteitscyclus is cruciaal voor effectieve immunotherapie
- Ontregeling van de kankerimmuniteitscyclus uit zich in verschillende immunofenotypen

Take home messages

- De kankerimmunitetscyclus biedt verschillende aangrijpingspunten voor gepersonaliseerde (combinatie) therapie

Tot slot

- Onbeantwoorde vragen
- On demand terugkijken
- Toets
- Enquête webinar per e-mail

Bedankt voor uw deelname!