

NIEUWE ONTWIKKELINGEN – ASCO 2022



# Nieuwe ontwikkelingen in de behandelingen van solide tumoren

Dorieke van Balen

Ziekenhuisapotheker, Antoni van Leeuwenhoek



NIEUWE ONTWIKKELINGEN – ASCO 2022

## Immunotherapie

- *Double trouble - combinatietherapie*
- *Bring immunotherapy in the curative setting*

## Bispecific antibodies

- *Are two better than one*

## Antibody-Drug Conjugates

## Personalisatie

- *Doelgerichte therapie*
- *Farmacogenetische testen*



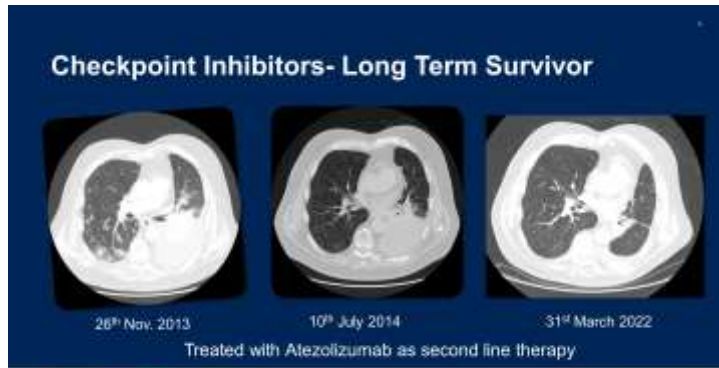
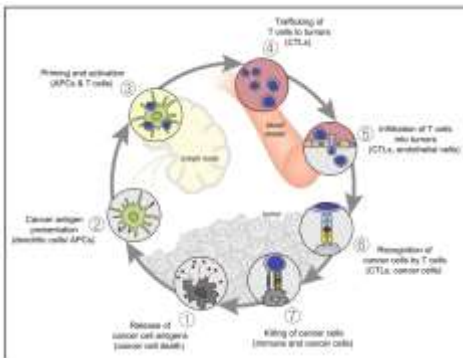
# Immunotherapie

Turning up the heat

3

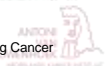


## Immunotherapie – ‘turning up the heat’



: Chen DS, Mellman I. *Immunity*. 2013;doi:10.1016

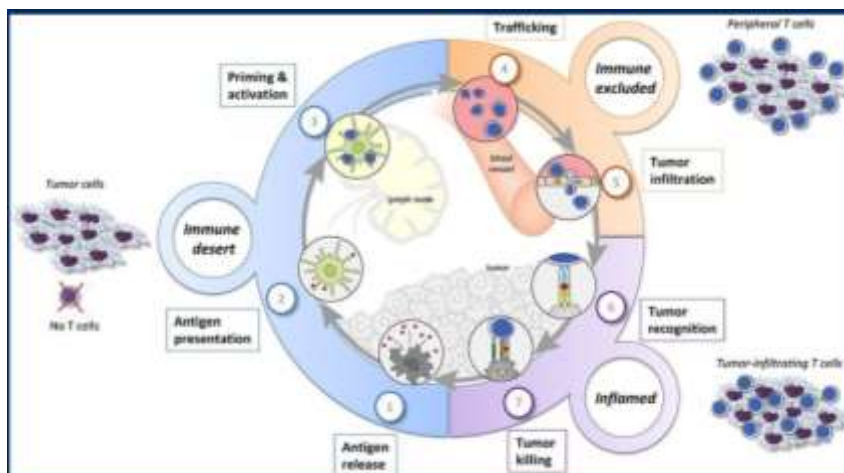
Education session , 4 juni 2022, Turning up the Heat: Immunotherapy and Cellular Therapies in Lung Cancer



## Immunotherapie

- Optimalisatie van checkpoint inhibitie
- Nieuwe combinaties
- Biomarkers
- (neo)adjuvante setting

## Immunotherapie – ‘turning up the heat’



Tumor karakteristieken  
 Immune desert  
 Immune excluded  
 Inflamed

# Immunotherapie

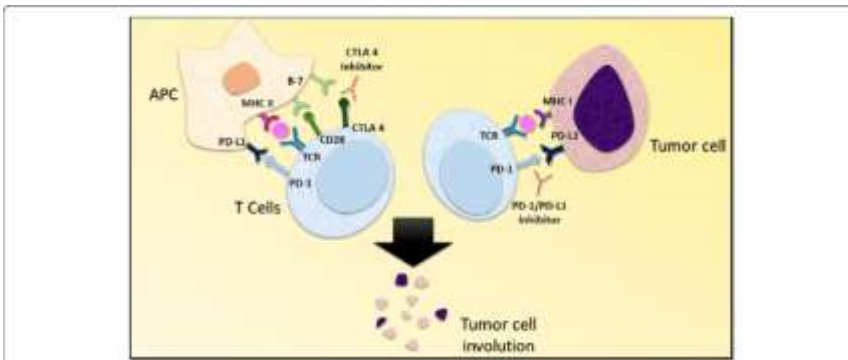
Double trouble

7



# Immunotherapy doublets

Huidig: PD(L)1 en CTLA4

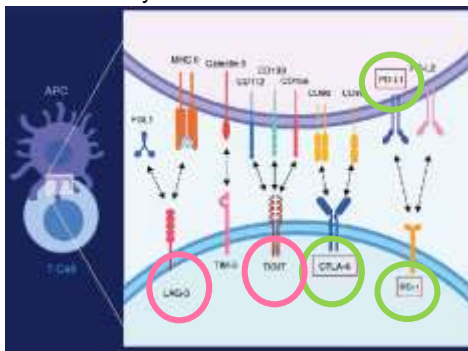


Chae et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2018) 6:39

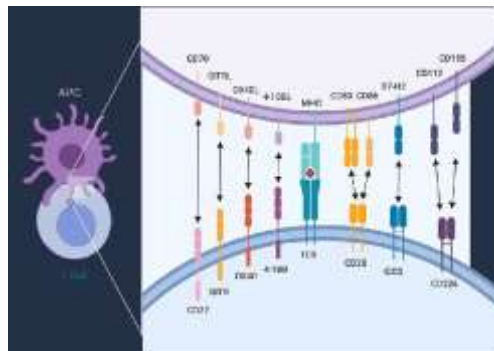


## Immunotherapy doublets

Co-inhibitory



Co-stimulatory



9

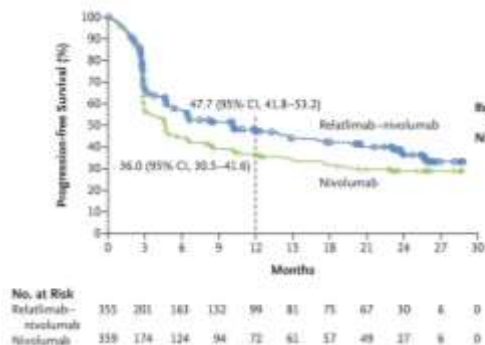
Saibil et al, Curr Oncol 2020 April; 27(S2)98-105

## Immunotherapie doublets

- Lymphocyte Activated Gene-3 (LAG-3)
- Uppereguleerd op een geactiveerde CD4 en CD8 T cel.
- Normale fysiologische functie: remmen immuunrespons
- Anti-LAG3 → combinatietherapie met PD-1/PD-L1

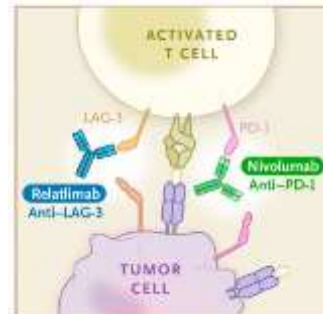
## Immunotherapie doublets

- LAG-3 blokkade door relatlimab – RELATIVY-047 (fase 2-3)
- Onresecteerbaar melanoom - onbehandeld



	No. of Patients	Median Progression-Free Survival (95% CI) mo
Relatlimab-Nivolumab	355	47.7 (41.8–53.2)
Nivolumab	359	36.0 (30.5–41.6)

Hazard ratio for progression or death, 0.75 (95% CI, 0.62–0.92)  
P=0.006



Tawbi et al, N Engl J Med 2022; 386:24-34



## Immunotherapie doublets

- Lymphocyte Activated Gene-3 (LAG-3)

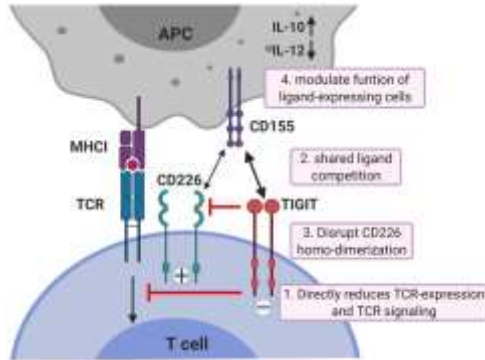
Name	Description	Target disease	Clinical trial*	Combination†
Relatlimab	Antagonistic Ab	Tumors	I (5), I/II (6), II (13)	PD-1
LAG525	Antagonistic Ab	Tumors	I (1), I/II (1), II (3)	PD-1, M-CSF, IL-1 $\beta$ , A2AR
BI754111	Antagonistic Ab	Tumors	I (3), Ia/Ib (1), II (1)	PD-1
MK-4280	Antagonistic Ab	Tumors	I (1), I/II (1), II (1)	PD-1
Sym022	Antagonistic Ab	Tumors	I (2)	PD-1
TSR-033	Antagonistic Ab	Tumors	I (2)	PD-1, Tim3
REGN3767	Antagonistic Ab	Tumors	I (1), II (1)	PD-1
INCAGN2385-101	Antagonistic Ab	Tumors	I (1)	-
MGD013	Bispecific to LAG-3/PD-1	Tumors	I (2), I/II (1), II/III (1)	-
FS118	Bispecific to LAG-3/PD-L1	Tumors	I (1)	-
XmAb22841	Bispecific to LAG-3/CTLA-4	Tumors	I (1)	PD-1
GSK2831781	Depleting Ab	Autoimmune diseases	I (2), II (1)	-
IMP321	Soluble LAG-3-Ig	Tumors	I (8), II (2)	PD-1, PD-L1, vaccination

Education session , 4 juni 2022, Turning up the Heat: Immunotherapy and Cellular Therapies in Lung Cancer



## Immunotherapie doublets

- T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain – TIGIT
- Hoog CDD226 is geassocieerd met een grotere respons op anti-PD(L)1 en anti-TIGIT



Zhouhong et al, Front Immunol 221; 12:699895

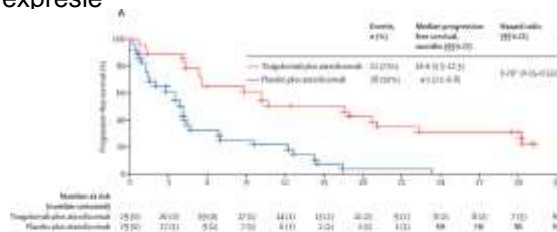


## Immunotherapie doublets

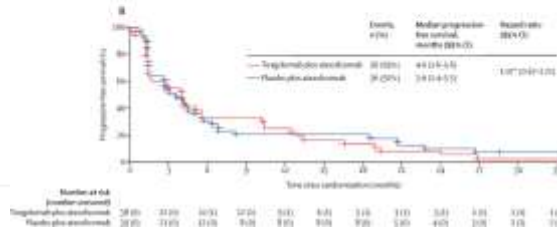
T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain – TIGIT  
 Tiragolumab – CITYSCAPE – NSCLC – fase 2

- Voornamelijk effect bij > 50% PD-L1 expressie

>50% PD-L1 expressie



<50% PDL 1 expressie



Byoung et al, Lancet Oncol 2022; 23: 781-92



- T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain – TIGIT

• Tiragolumab	• Domvanalimab
• Ociperlimab	• BMS-986207
• Etigilimab	• M6223
• IBI939	• EOS-448
• SGN-TGT	• AGEN1777 (bispecific)
• COM902	• AB308
• AGEN1327	• JS006
• Vibostolimab	

## Immunotherapie

Bring immunotherapy in the curative setting



## Neoadjuvante immunotherapie

### Neoadjuvante immunotherapie vs neoadjuvante chemotherapie

- Neoadjuvante chemotherapie in mammacarcinoom
  - Mogelijk meer sparend opereren
  - Respons informeert over prognose
  - Respons informeert over mogelijke adjuvante therapie
- Geen survivalverbetering in neoadjuvante vs adjuvante setting

17

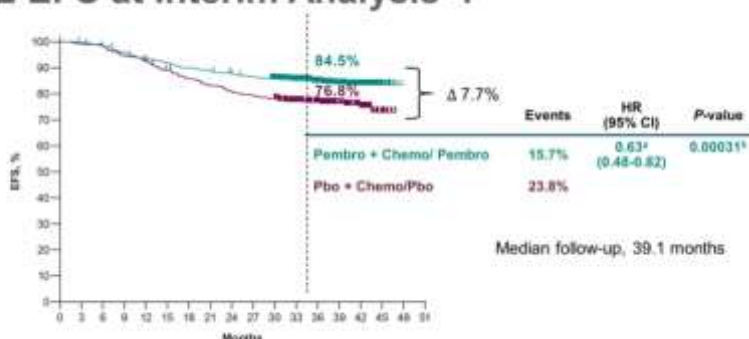


## Neoadjuvante immunotherapie

### Mammacarcinoom

- Keynote 522 – pre-operatief pembrolizumab icm chemotherapie

#### KN-522 EFS at Interim Analysis 4



18

Schmid P. et al N Eng J Med 2022; 386:556-567

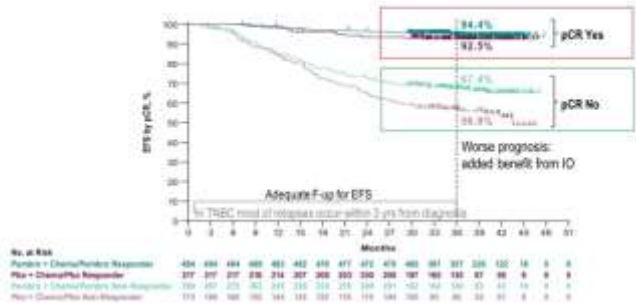


# Neoajuvante immunotherapie

## Mammacarcinoom

- Keynote 522 – pre-operatief pembrolizumab icm chemotherapie
- Pembrolizumab werkt beter wanneer er geen Complete Response is

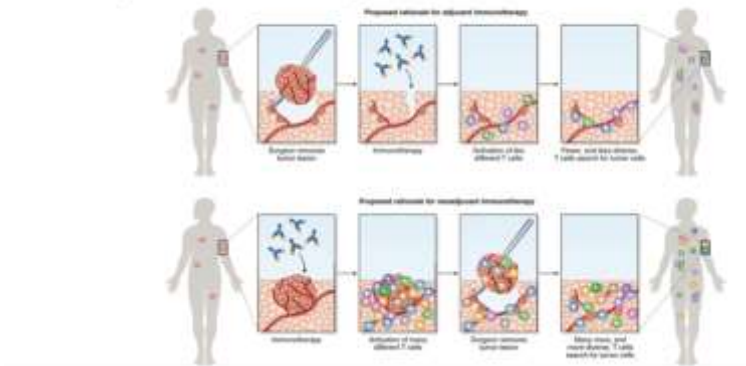
EFS by pCR (ypT0/Tis ypN0)



# Neoadjuvante immunotherapie

## Hypothese

Neoadjuvant vs Adjuvant IO

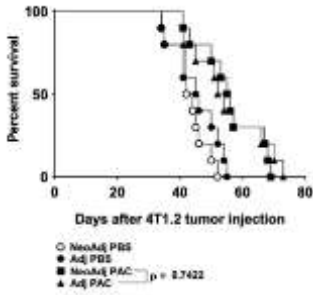


# Neoadjuvante immunotherapie

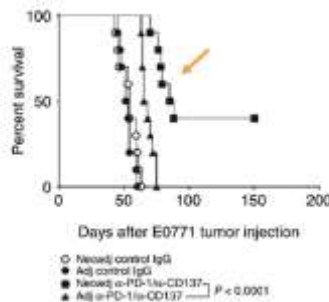
## Hypothese

- In muismodellen

### Chemotherapie



### Immuuntherapie



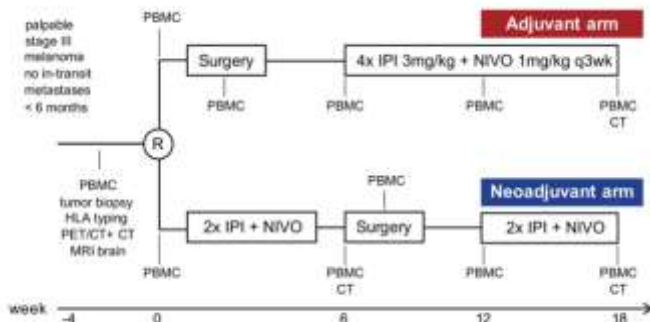
21

Sliu J et al. Cancer Discov 2016;6:1382-1399



# Neoadjuvante immunotherapie

## OPACIN trial



22

Blank CU et al; Nat Med 2018; 24:11655-1561

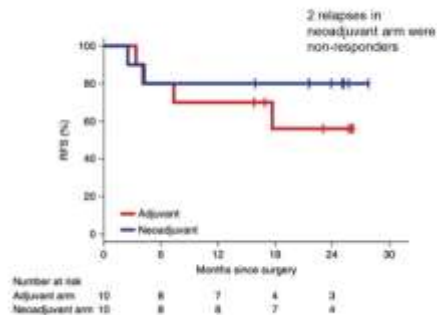


## Neoadjuvante immunotherapie

### OPACIN trial

#### OPACIN trial

- N=20, median f/u = 25.6 months
- Pathologic response evaluated in 9/10 pts in neoadjuvant arm; 7 responded
  - 3 pCR
  - 3 near pCR
  - 1 partial response
- No recurrences in the 7 responders



23

Presentatie Mittendörfer, Bringing immunotherapy into the curative setting ASCO 2022  
Blank C11 et al. Nat Med 2018; 24:11655-1561



## Neoadjuvante immunotherapie

- Preklinische studies en data van trials laten zien dat immunotherapie in de neo-adjuvante setting:
  - Aanwezige T cel klonen vermeerderd
  - Epitope spreading stimuleert
- Neoadjuvant pembrolizumab in TNBC laat zien dat immunotherapie in de pre-operatieve setting succesvol is
- Verdere onderzoeken
  - Andere tumortypes
  - Andere combinaties
  - Biomarkers voor respons → NADINA trial → adjuvante behandeling
  - Primaire eindpunt?

24

Presentatie Mittendörfer, Bringing immunotherapy into the curative setting ASCO 2022



# Bispecific antibodies

Are two better than one?

25



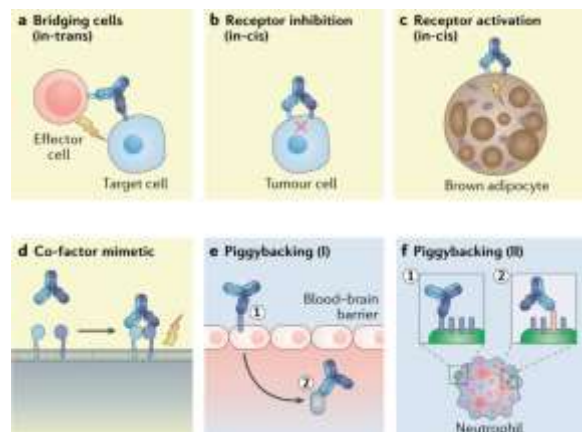
# Bispecific antibodies

Bispecific antibodies:

- 2 target bindingsplaatsen in een antilichaam

US FDA:

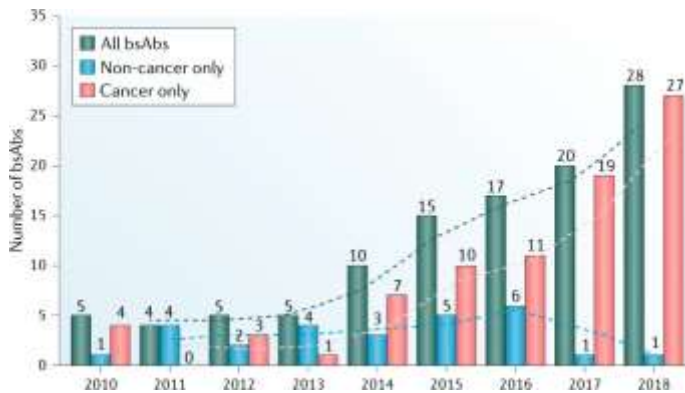
- Cell bridging BsAB
- Antigen cross linking BsAB



26



## Bispecific antibodies



27

## Bispecific antibodies

### Cell bridging

Verbinding tussen immuuncellen en kankercellen

Immuuncellen herkennen en elimineren abnormale cellen door bruggen met cytotoxische T-cellen → TCR-MHC

Maligne cellen: ontduiken deze route door minder HLA peptide en productie immuun suppressie

BSAB met CD3 of CD16 component zorgt voor een nieuwe en stabiele brug

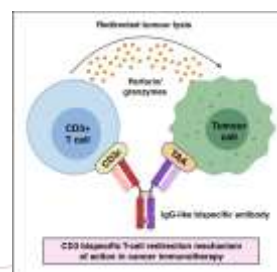
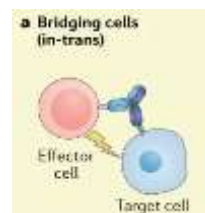
Sequential binding

- Hogere affiniteit voor tumorcel
- Verbeterde specificiteit en effectiviteit
- Minder off-target toxiciteit

MCLA-145: CD137 x PD-L1

28

Wang et al, EMBO Mol Med (2021) 13:e14291

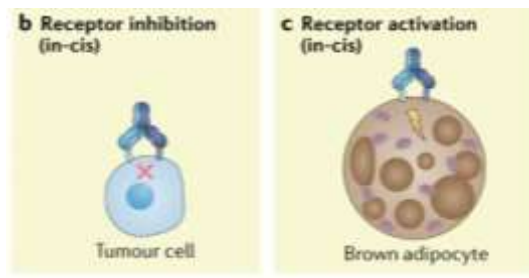


## Bispecific antibodies

### Crosslinking

Bindt aan twee antigenen/receptoren tegelijk

- Blokkeren groeisignalen
- Activatie immuuncellen
- Minder kans op resistentie



29

Wang et al, EMBO Mol Med (2021) 13:e14291



## Bispecific antibodies

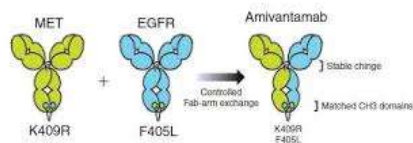
### Amivantamab

Target cMet en EGFR

Werkt bij patiënten EGFRex20mut (geen andere behandelo

Werking:

- Inhibitie binden ligand
- Receptor degradatie
- Downregulatie receptoren door trogocytose



30

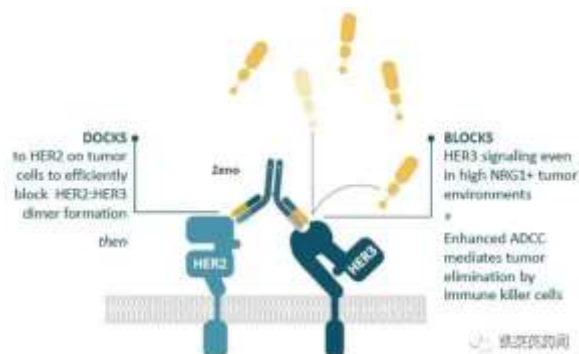
Wang et al, EMBO Mol Med (2021) 13:e14291



## Bispecific antibodies

### Zenocutuzumab (MCLA-128)

Target HER2 en HER3



31

Wang et al, EMBO Mol Med (2021) 13:e14291c



## Bispecific antibodies

### Duale immuunmodulatoren

2 checkpoint inhibitors

- PD(L)-1, CTLA-4, Lag-3, TIM-3, TGFB

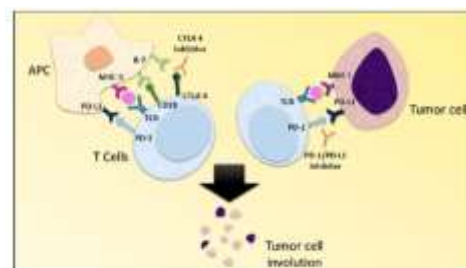
Agonist voor costimulatory targets

- CD27, CD28, OX-40

MEDI 5752 - PD-1 en CTLA-4

GEN1046 – PD-L1 en 4-1BB

CDX527 – PD-L1 en CD27



Voordelen:

- Meer lokaal effect door activatie van effector T-cellen in het tumormicroenvironment
- Slechts 1 geneesmiddel toe te dienen

Voornaamste bijwerking: CRS

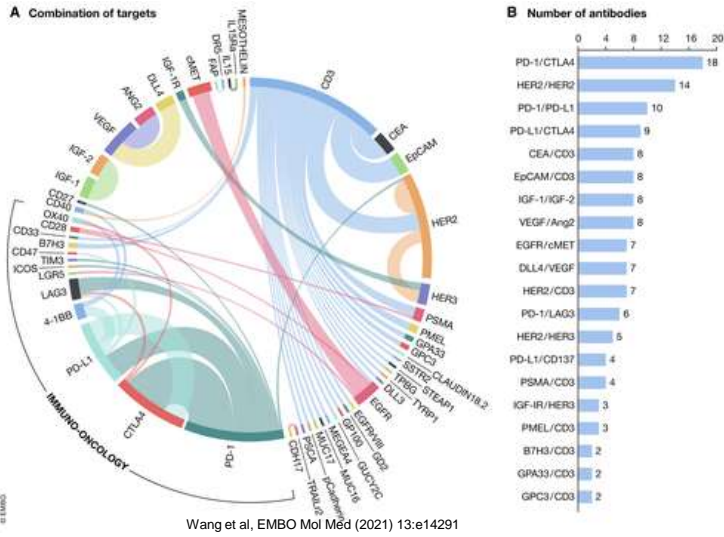
32

Wang et al, EMBO Mol Med (2021) 13:e14291





# Bispecific antibodies



# Antibody Drug conjugates

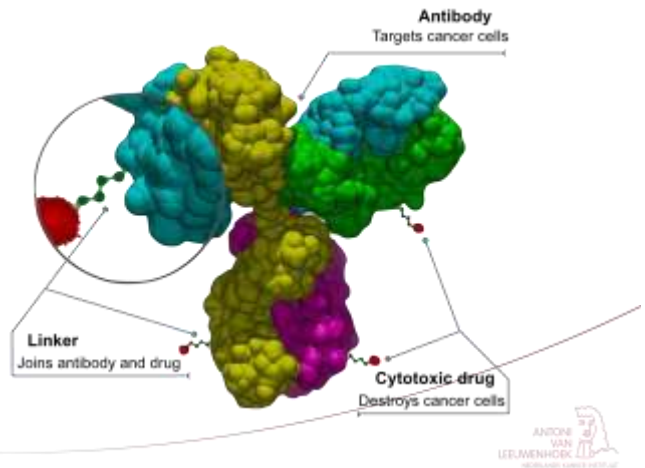
Magic Bullets



## Antibody Drug conjugates

3 key elements

- Antilichaam – gericht tegen een specifiek tumor antigeen
- Cytotoxisch geneesmiddel – ‘payload/warhead’
- Linker – verbindt payload aan het antilichaam



35

## Antibody Drug conjugates

### Target en Antilichaam

- Target liefst uitsluitend geproduceerd op tumorcel, helaas vaak niet geval bij solide tumoren.
- Vaak humanized antibodies
- Niet uitgescheiden → out of tumor binding sites
- Liefst geinternaliseerd

### Linker

- Stabiliteit in de bloedbaan
- Splitsing na internalisatie
  - Non-cleavable – stabiele verbindingen, splitsing pas na lysosome internalisatie en complete degradatie van antilichaam
- minder off target toxiciteit
  - Cleavable – gebaseerd op:
    - pH
    - specifieke lysosomale proteases (protease-cleavable linkers)
    - Glutathion reductie (disulfide linkers)

36

Criscitiello et al. J. Hematol Oncol (2021)14:20

## Antibody Drug conjugates

### Cytotoxisch geneesmiddel (payload)

Klasse cytotoxische middelen:

- Tubuline inhibitoren
- Topo-isomeraseremmers

Vaak jaren geleden ontdekt, maar ontwikkeling gestaakt vanwege smalle therapeutische breedte  
Hoge IC50, dus maar een klein beetje nodig

37

Criscitello et al. J. Hematol Oncol (2021)14:20



## Antibody Drug conjugates

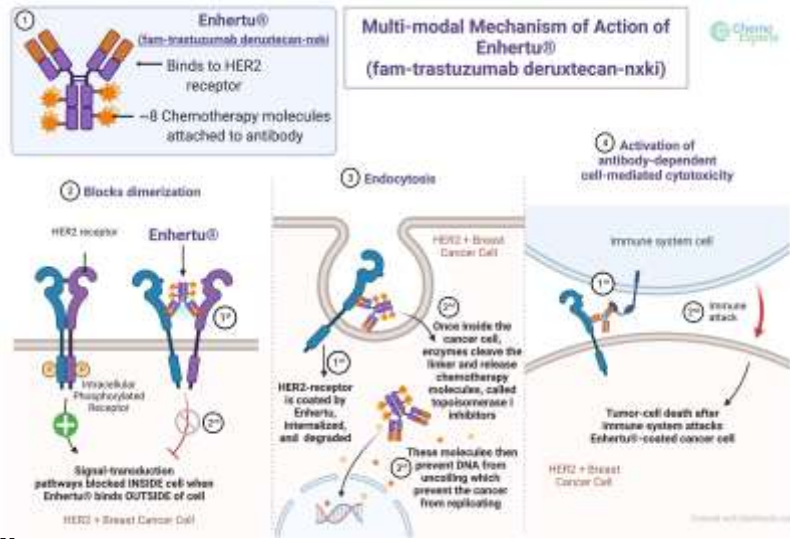
### Vergevorderd stadium van ontwikkeling

Middel	Target	Payload	Linker	DA R	Indicaties (nog niet alles in NL geregistreerd)
<b>Trastuzumab- emtansine</b>	Her2	Maytansine (microtubuline inhibitor)	Non-cleavable	3,5	HER2-positief MBC, eerder trastuzumab/taxaan of residuele ziekte na neoadjuvant trastuzumab en taxanen
Trastuzumab deruxtecan	HER2	Deruxtecan (topoisomerase inhibitor)	Protease-cleavable	8	HER2-positief MBC progressief na 2 of meerdere anti-HER2 lijnen
Enfortumab- vedotin	Nectin 4	Monomethyl auristatin E (microtubuline inhibitor)	Protease-cleavable	3,8	LA/M Urotheelcelcarcinoom, eerder behandeld met PD-1 en platinum gebaseerde chemo
Sacituzumab- govitecan	Trop-2	SN-38 (topoisomerase inhibitor)	Hydrolysable linker	7,5	TNBC, na 2 lijnen

Criscitello et al. J. Hematol Oncol (2021)14:20



# Antibody Drug conjugates



# Antibody Drug conjugates

## Nieuwe ontwikkelingen

Target		
LIV1	Eiwit wordt voornamelijk gevonden in hormonaal gevoelige tumoren	Ladiratuzumab vedotin
CEACAN	Epitheelcellen	SAR408701, Labetuzumab govitecan
HER3	Verschillende tumorsoorten, HER3 speelt mogelijk een rol in verschillende resistentiemechanismen	Patimumab deruxtecan
Mesothelin	Mesotheliale cellen	Anetumab-ravtansine

# Personalisatie

## Doelgerichte therapie

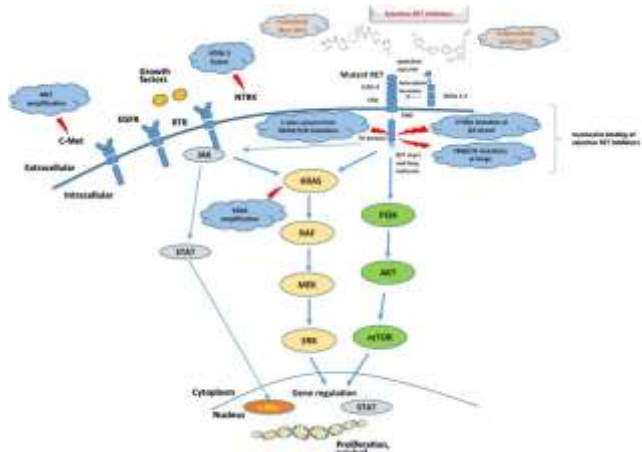
41



# Doelgerichte therapie

## Nieuwe targets - RET

- RET (Rearranged during transfection)
- NSCLC en schildklierkanker



42

Thein et al, Trends in Cancer, December 2021, vol 7, no.12



## Doelgerichte therapie

### Nieuwe targets - RET

- Selpercatinib (LOXO-292) - Retsevmo
  - Normdosering: 2 dd 160 mg (2 dd 120 mg bij lichaamsgewicht <50 kg)
  - Interacties: oplosbaarheid slechter bij hoge pH, gemetaboliseerd door CYP3A4, geen effect van voedsel, remt CYP2C8, CYP3A4, PGP
  - Bijwerking: QTc verlenging, hypertensie, leverproefstoornissen
  - 6 sessies tijdens ASCO

Pralsetinib (BLU-667) - Gavreto

- Normdosering: 1 dd 400 mg
- Interacties: gemetaboliseerd door CYP3A4, zonder maaltijd innemen (AUC neemt 122% toe bij vetrijke maaltijd)
- Bijwerking: hypertensie, pneumonitis
- 3 sessies tijdens ASCO

• Beide middelen hebben intracraniale effectiviteit

- Alle selpercatinib resistente RET mutanten waren cross-resistent voor pralsetinib

43

Chiscitello et al. J. Hematol Oncol (2021)14:20



## Doelgerichte therapie

### Nieuwe targets - KRAS

- Mutaties in RAS genen vooral bij pancreas, colorectaal en longkanker
- Tumorcellen met gemuteerd RAS responderen niet op EGFR inhibitoren

- Sotorasib - Lumykras
- KRAS G12C - voornamelijk NSCLC
  - Normdosering: 1 dd 960mg
  - Interacties: oplosbaarheid slechter bij hoge pH, gemetaboliseerd door CYP3A4, geen effect van voedsel, induceert CYP3A4, remt PGP
  - Bijwerking: anemie, leverproefstoornissen

Ontwikkelingen: pan-KRAS inhibitoren (cave: wildtype)

44



## DRUG access protocol

- Vergemakkelijken toegang tot nieuwe anti-kankerbehandelingen in afwachting van registratie of vergoeding
  - FOC
  - EAP

Verzamelen klinische data

Eventueel conditionele vergoeding (eerste 4 maanden voor kosten fabrikant, indien clinical benefit → vergoeding)

45



## Personalisatie

Farmacogenetica – Pharmacogenetic Testing to Personalize Cancer Therapy: Ready or not

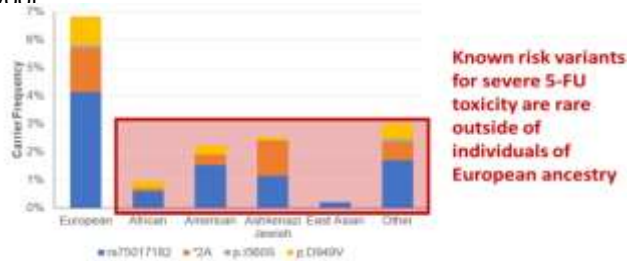
46



## DPD en UGT1a1

### DPD

- Mutaties zorgen voor veranderde kinetiek van 5-FU (DPD is verantwoordelijk voor 85% van de 5-FU)
- Potentieel levensbedreigend
- In Amerika nog niet verplicht voor start fluoropyrimidines, en Europa wel
- Grootste zorg: minder snel behandelen (in Nederland ook meest gehoorde argument), mutaties komen niet vaak voor



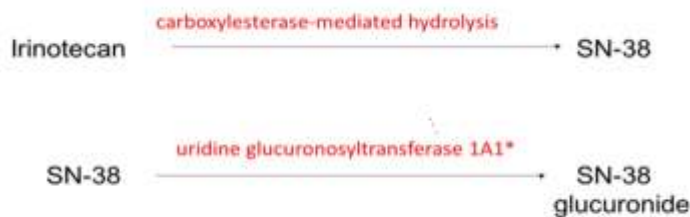
47

Pharmacogenetic testing to personalize cancer therapy: ready or not? Discussion, 6 juni 2022 ASCO

## DPD en UGT1a1

### UGT1A1

- Mutaties zorgen voor veranderde kinetiek van irinotecan
- Patienten met genotype \*28/\*28 hebben een hogere kans op ernstige neutropenie (Ramchandani et al 2007)
- Ook het \*92 (3156G>A) allel is van belang bij de toxiciteit



48

Pharmacogenetic testing to personalize cancer therapy: ready or not? Discussion, 6 juni 2022 ASCO



## DPD en UGT1a1

### Conclusie

- Voor zowel de DPYD-5FU/CAP gen-geneesmiddel interactie en voor UGT1A1-irinotecan is er een high level of evidence
- Main result: 3-voudige reductie van CTC graad 3 of hoger
- DPD testen is kosteneffectief (Henricks et al. Eur J Cancer 2019(107):60-67)
- Zorg voor goede beschikbaarheid en doorlooptijd van testen

49

Pharmacogenetic testing to personalize cancer therapy: ready or not? Discussion, 6 juni 2022 ASCO



'A lady with a clipboard stopped me in the street the other day. She said, 'Can you spare a few minutes for cancer research?' I said, 'All right, but we won't get much done.'

'Jimmy Carr

50