2018 Nobel Prize
Jim Allison on Cancer Immunotherapy

Inleiding

- Behandeling van kanker
  - Heelkunde
  - Chemotherapie
  - Radiotherapie

  - Immuuntherapie en gerichte therapieën

Radiotherapie jarenlang belangrijkste therapie

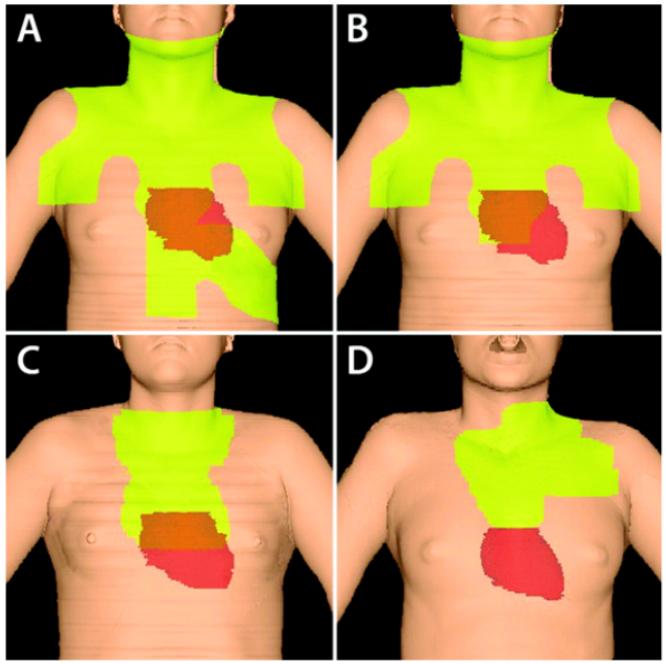
HODGKIN LYMFOMA: RADIOTHERAPIE

Belangrijk onderdeel van behandeling
- Vroege ziektestadia
- Grote massa's ("bulky")
- Bij herval

Evolutie in bestralingsprotocol
- Afname grootte bestralingsveld
- Aanpassing dosis bestralingsveld

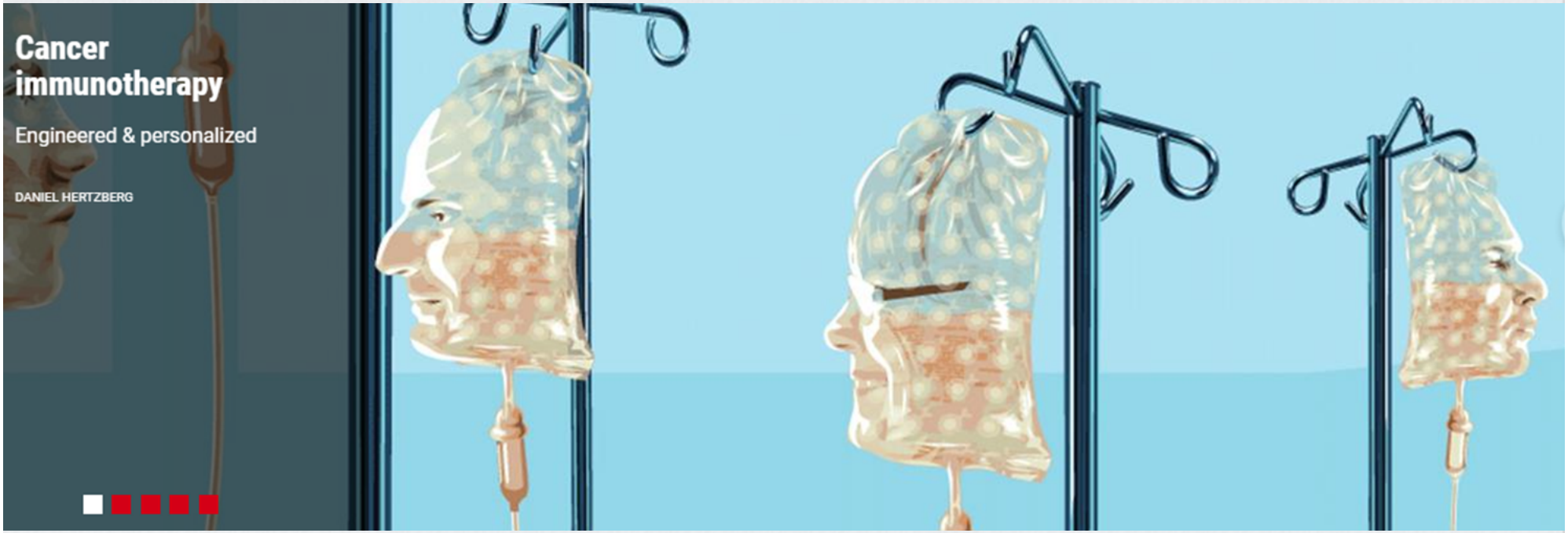
→

nevenwerkingen beperken
- Hart- en vaatziekten
- Longaantasting
- Secundaire tumoren: borstkanker, longkanker



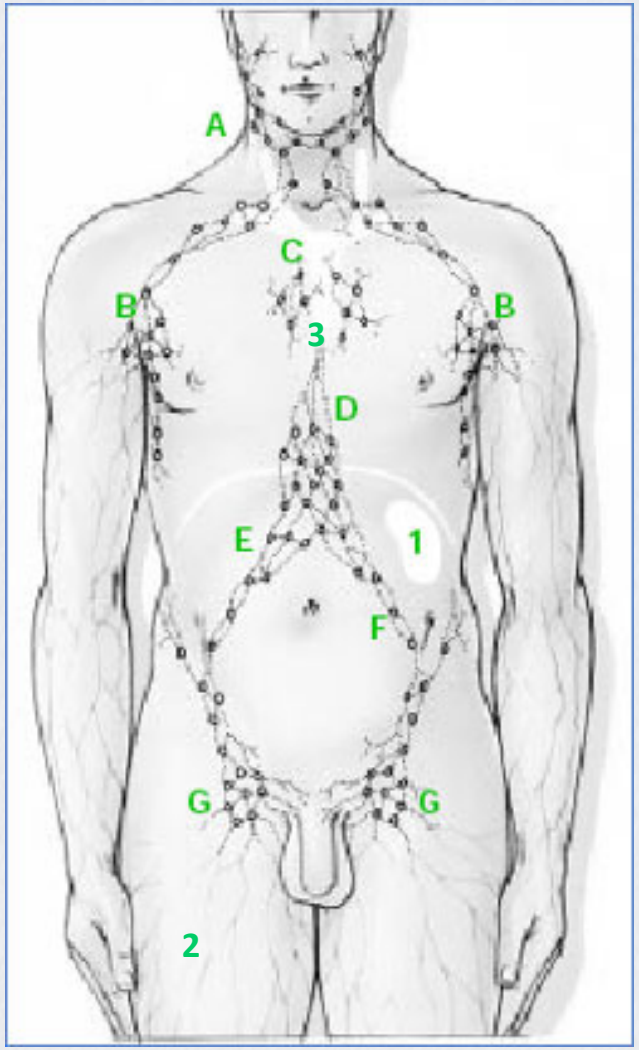
Chemotherapie werd belangrijker

Science 2018



Emily Whitehead – Carl June – Pennsylvania 2011

Lymfeklieren en lymfeklierstations (groepen lymfklieren) en lymfoïde organen



A. in de hals
B. in de oksels
C. langs de luchtpijp
D. bij de longen
E. bij de darmen en achter in de buikholte
F. in de bekkenstreek
G. in de liezen

1. milt
2. beenmerg (in de botten)
3. zwezerik (thymus)

Tumorcel in een omgeving van immuuncellen vb

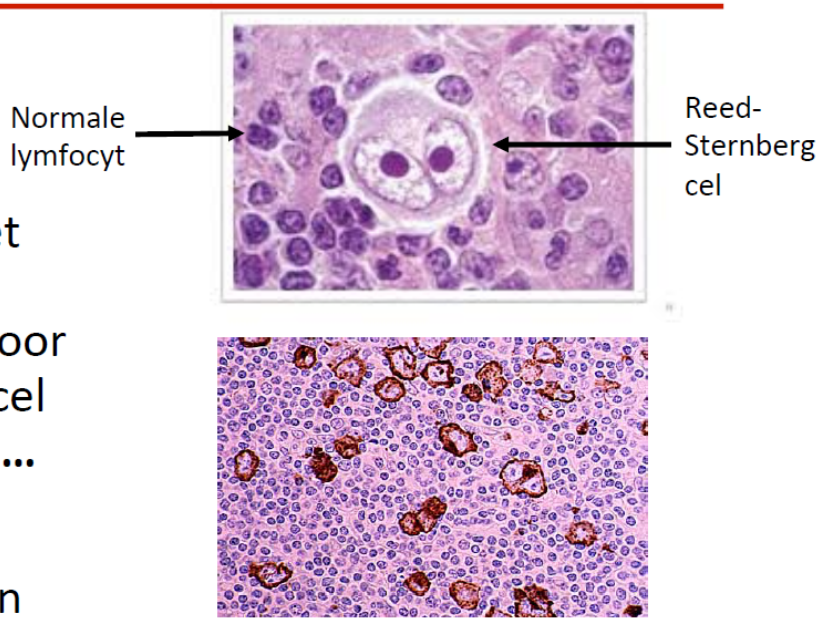
HOGKIN LYMFOMA

Reed-Sternbergcellen :

typische kenmerken aantoonbaar met speciale labo technieken (immuunhistochemie) met kleuring voor kenmerken op het oppervlak van de cel waaronder CD15, **CD30**, PAX5, **PDL1, …**

→

belangrijk voor nieuwe behandelingen (immuuntherapie)

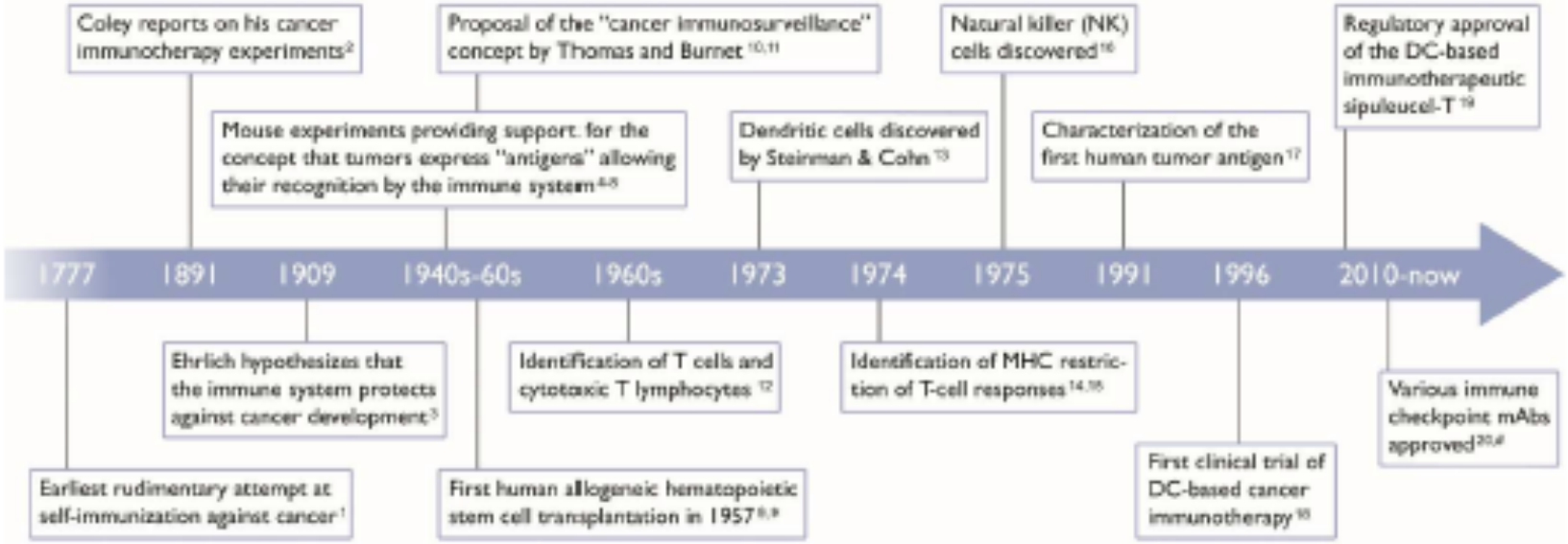


Kleuring anti-CD30

Wat denken jullie?

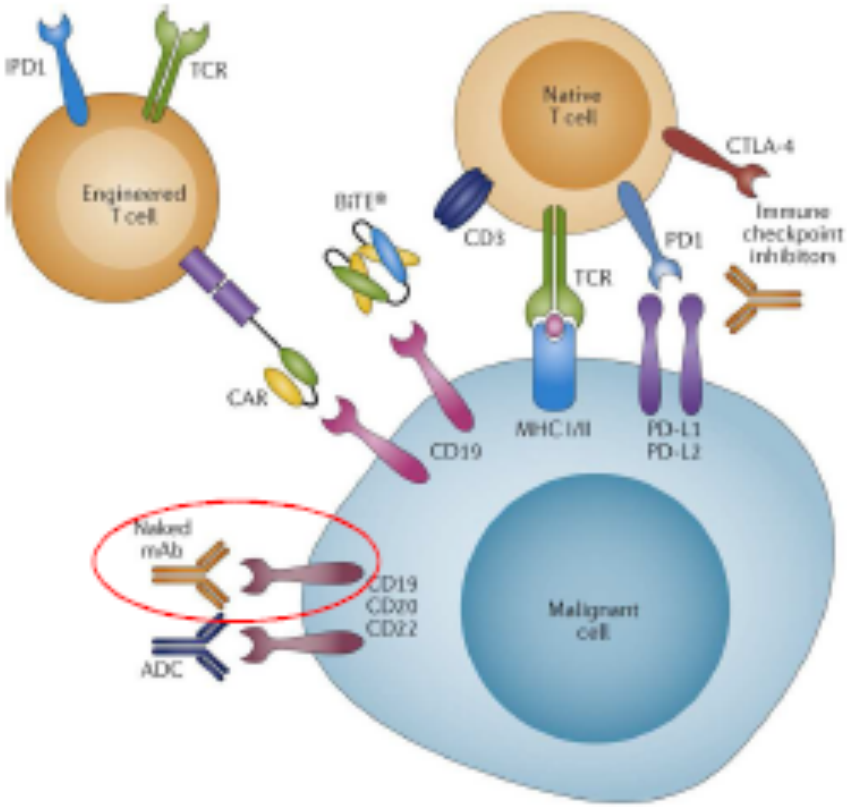
- Immuuntherapie is…
  - lets van de laatste 10 jaar
  - lets van de laatste 20 jaar
  - lets van de laatste 50 jaar
  - lets van de laatste 100 jaar
  - lets van de laatste 200 jaar

- Hoe OUD is immuuntherapie?



Anguille et al. *Pharm Rev* (2015)

Vormen van immuuntherapie



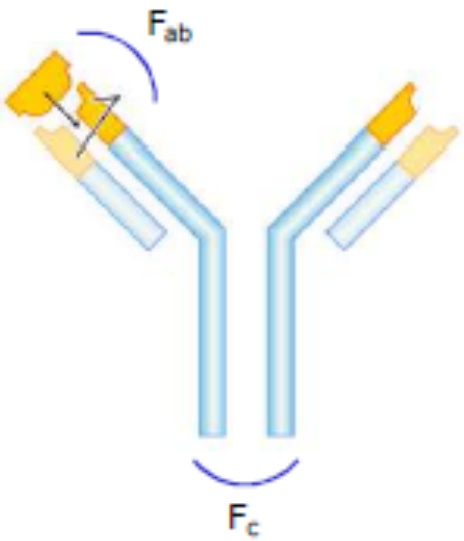
Nature Reviews | Clinical Oncology

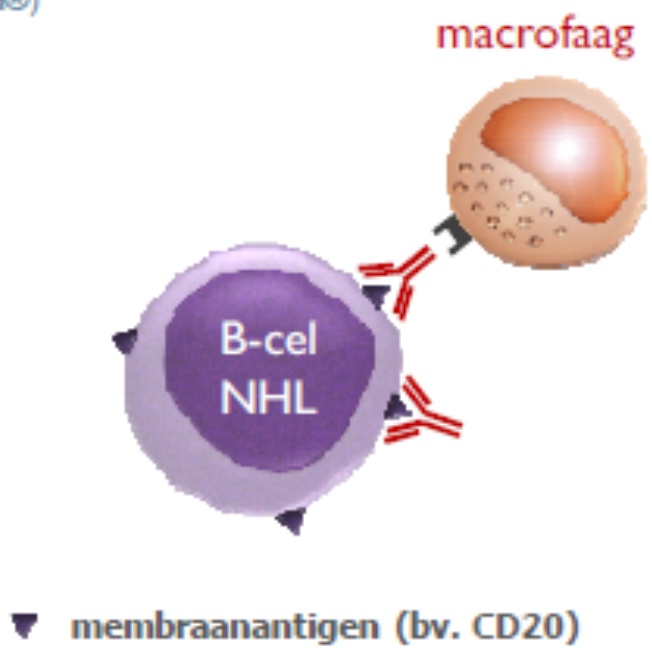
Monoclonale antilichamen

- Rituximab (MabThera®, Truxima®)
  - Anti-CD20 monoclonaal antilichaam
  - Gebruikt bij o.a. folliculair lymfoom en DLBCL in combinatie met chemotherapie of alleen (als onderhoudsbehandeling)
  - Oud?
    - Reeds rond de eeuwwisseling geïntroduceerd
  - Nieuw?
    - Subcutane (=onderhoudse) toedieningsvorm in plaats van toediening via infuus

Monoclonale antilichamen

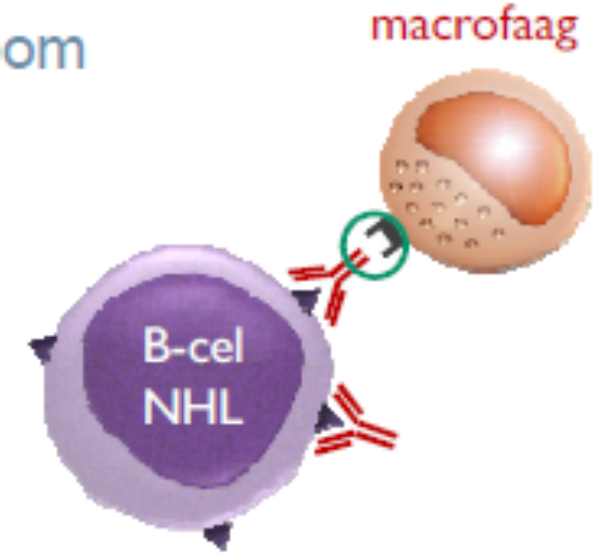
- Rituximab (MabThera®, Truxima®)





Monoclonale antilichamen

- Obinutuzumab (Gazyvaro®)
  - Anti-CD20 monoclonaal antilichaam
  - Gebruikt bij folliculair lymfoom
  - Verschil met Rituximab?

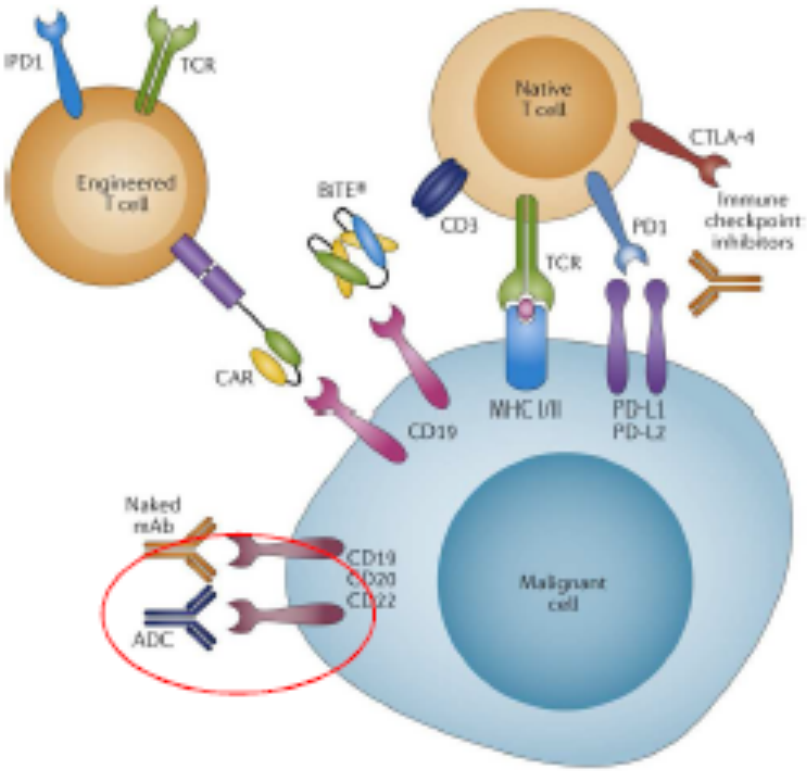


Monoclonale antilichamen (mAbs)

Daratumumab (Darzalex®)

- Anti-CD38 monoclonaal antilichaam
- Indicatie: multiple myeloom

Vormen van immuuntherapie



Nature Reviews | Clinical Oncology

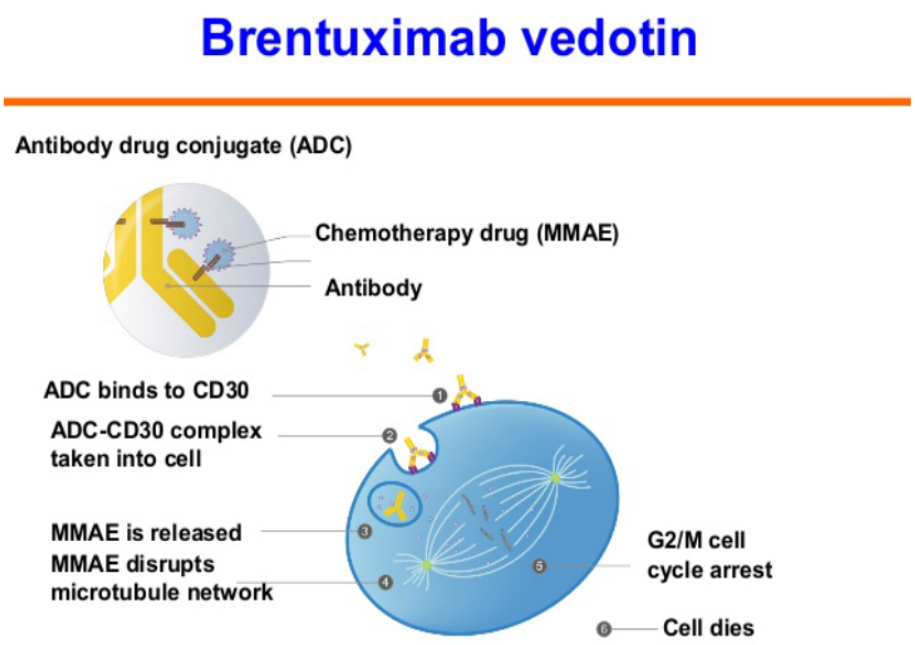
Antilichaam-drug conjugaten (ADC)

- Brentuximab vedotin
  - Anti-CD30 monoclonaal antilichaam verbonden met toxische stof
  - Terugbetaald bij Hodgkinlymfoom
  - Studies bij CD30+ non-Hodgkin lopende

▼ membraanantigen CD30

BRENTUXIMAB VEDOTIN (ADCETRIS°)

- Antistof tegen CD30
- De antistof is verbonden aan een toxische stof (chemotherapy drug MMAE)
- De antistof bindt aan het CD30 eiwit op het oppervlak van de kwaadaardige Hodgkin cel
- Het geheel wordt opgenomen in de cel en aldaar verwerkt
- De toxische stof komt vrij en remt de groei en deling van de cel waardoor de cel afsterft



BRENTUXIMAB VEDOTIN (ADCETRIS°)

- Toediening: infuus gedurende 30' om de 3 weken, 1,8 mg/m², 16 cycli
- Nevenwerkingen:
  - Een veranderd gevoel of veranderde gevoeligheid, vooral van de huid, gevoelloosheid, een tintelend of branderig gevoel, ongemak, zwakte, of pijn in handen of voeten (neuropathie; komt voor bij meer dan 1 op de 10 mensen).
  - Verlaagd aantal witte bloedcellen met verhoogde infectieneiging
  - Vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, koorts
  - Misselijkheid
  - Moeilijke stoelgang, diarree
  - Spierpijn, gewrichtspijn
  - Beklemmend gevoel op de borst
  - Zelden: pancreasontsteking, progressieve multifocale leucoencephalopathie

BRENTUXIMAB VEDOTIN (ADCETRIS°): TOEKOMST

- Onderhoudsbehandeling onmiddellijk na voorafgaandelijke stamceltransplantatie met eigen stamcellen (autologe stamceltransplantatie)
- Behandeling in combinatie met chemotherapie bij gevorderde ziekte als eerste lijnsbehandeling
- Behandeling bij herval na de eerste behandeling vóór stamceltransplantatie (in plaats van chemotherapie)
- Behandeling na allogene stamceltransplantatie

brentuximab vedotin
Sinds 1 juli 2018

BIJLAGE A: model van aanvraagformulier:
Aanvraagformulier voor vergoeding van de specialiteit op basis van brentuximab vedotin (§ 7280000 van hoofdstuk IV van het KB van 1 februari 2018)

1 - Identificatie van de rechthebbende (naam, voornaam, inschrijvingsnummer):

| | | |

brentuximab vedotin - terugbetalingsformulier

BIJLAGE A: model van aanvraagformulier:
Aanvraagformulier voor vergoeding van de specialiteit op basis van brentuximab vedotin (§ 7280000 van hoofdstuk IV van het KB van 1 februari 2018)

1 - Identificatie van de rechthebbende (naam, voornaam, inschrijvingsnummer):

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (naam)

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (voornaam)

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (aansluitingsnummer)

II – Elementen te bevestigen door een arts-specialist in de inwendige geneeskunde met bijzondere beroepsbekwaamheid in de klinische hematologie of medische oncologie:

Ik ondergetekende, doctor in de geneeskunde, erkend in de inwendige geneeskunde met bijzondere beroepsbekwaamheid in de
□ **klinische** hematologie, of
□ medische oncologie

brentuximab vedotin - terugbetalingsformulier

verklaar dat de hierboven vermelde patiënt die18 jaar of ouder is, lijdt aan:

□ een gerecidiveerd of refractair CD30-positief hodgkinlymfoom (HL) na autologe stamceltransplantatie (ASCT);

□ een gerecidiveerd of refractair CD30-positief hodgkinlymfoom na ten minste 2 eerdere therapieën en ASCT of combinatiechemotherapie is geen behandeloptie;

□ een gerecidiveerd of refractair systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom dat gerecidiveerd is na of refractair is aan combinatiechemotherapie;

brentuximab vedotin - terugbetalingsformulier

en verklaar dat het gaat over

□ een niet eerder met brentuximab vedotin behandelde patiënt, of over

□ een herbehandeling met brentuximab vedotinna een initiële behandeling met brentuximab vedotin bij een patiënt die een complete of partiële remissie bereikte met de initiële behandeling met brentuximab vedotin, die de initiële behandeling met brentuximab vedotin stopzette tijdens de periode van remissie en die vervolgens ziekteprogressie of herval ondervond;

brentuximab vedotin - terugbetalingsformulier

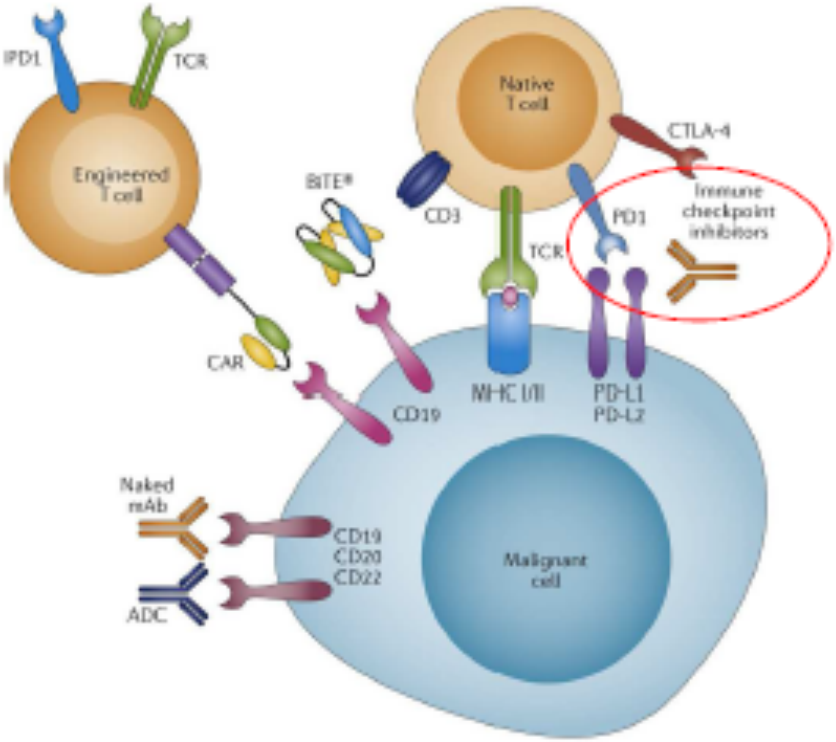
Op basis van de bovenvermelde gegevens bevestig ik dat deze patiënt een vergoeding dient te verkrijgen voor een behandeling met de betrokken specialiteit, rekening houdende met een maximale posologie van 1,8 mg/kg per 3 weken. Het maximale aantal terugbetaalbare cycli is beperkt tot 16 per behandeling.

Antilichaam-drug conjugaten (ADC)

- Polatuzumab vedotin
  - Anti-CD79b monoclonaal antilichaam verbonden met toxische stof
  - Nog niet op de markt
  - Studies bij DLBCL lopende

▼ membraanantigen CD79b

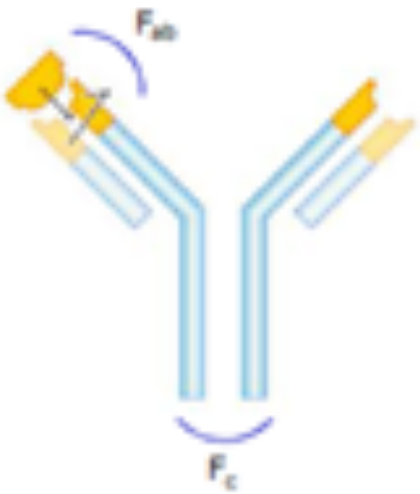
Vormen van immuuntherapie

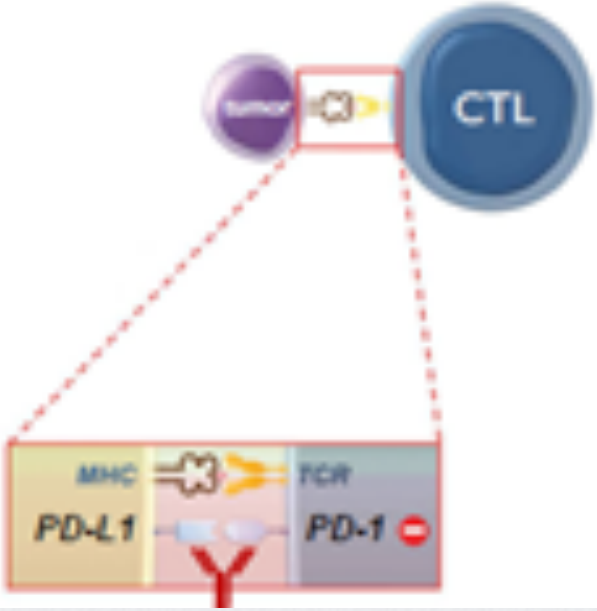


Nature Reviews | Clinical Oncology

Checkpoint inhibitoren

- Checkpoint inhibitors: monoclonale antlichamen





Checkpoint inhibitoren

- Nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®)
  - Anti-PD-1 monoclonale antilichamen
  - Terugbetaald bij Hodgkinlymfoom
  - Rol bij non-Hodgkin lymfoom is minder duidelijk; studies zijn lopende
    - bv. HOVON152 studie met nivolumab in onderhoud

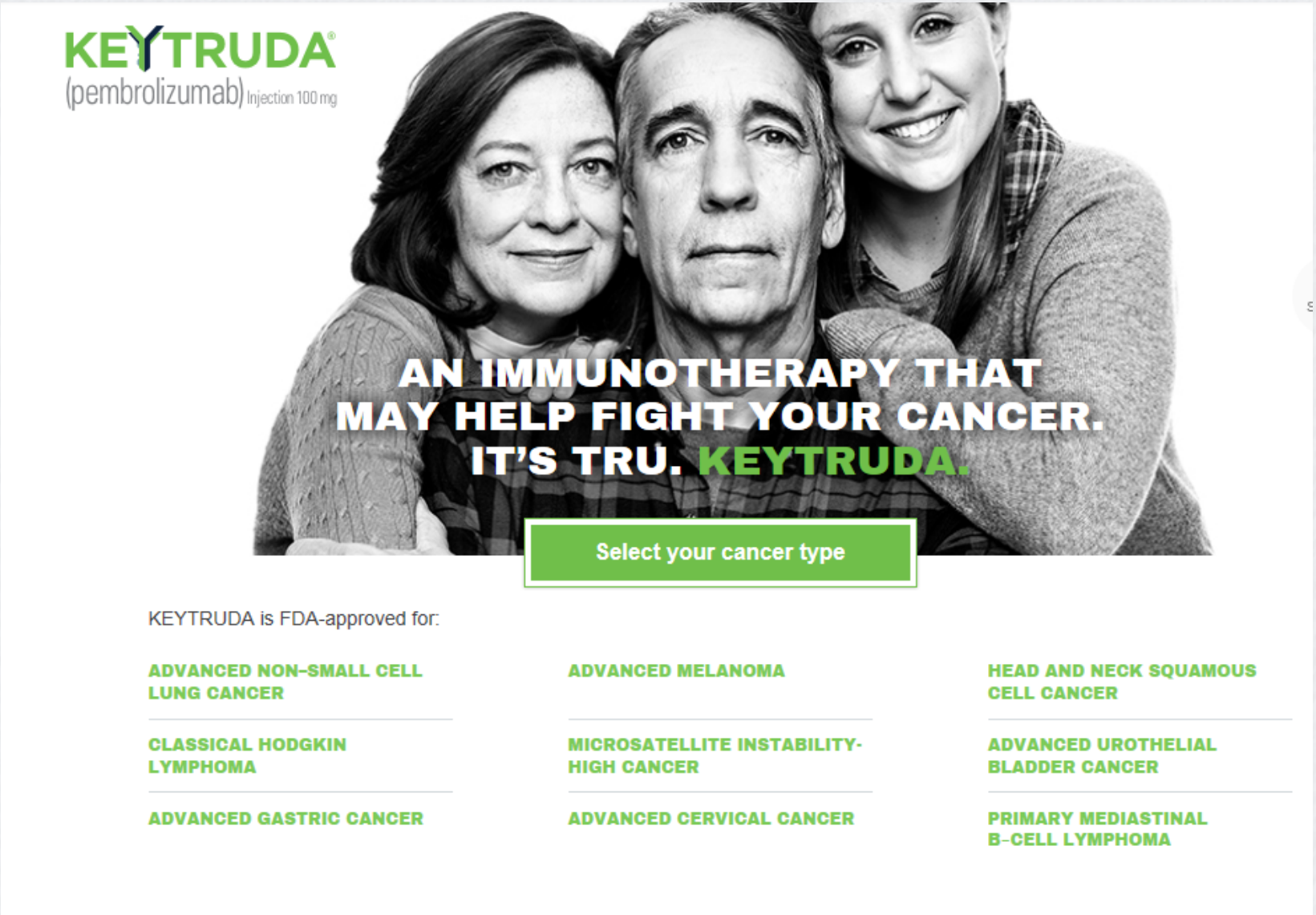
Checkpoint inhibitoren

- Atezolizumab (Tecentriq®)
  - Anti-PDL1 monoclonaal antilichaam
  - Studies zijn lopende
    - bv. HOVON151 studie met atezolizumab in onderhoud

Checkpoint inhibitoren

- Nevenwerkingen van checkpoint inhibitoren worden gezien bij:
  - nagenoeg alle patiënten
  - meer dan de helft van de patiënten
  - minder dan een kwart van de patiënten
  - minder dan 5% van de gevallen

Immunotherapie



NDC 0006-3029-01
Keytruda®
(pembrolizumab)
for Injection
50 mg/vial
For Intravenous Infusion Only
Rx only
Single-use vial. Discard unused portion.
reconstituted with Sterile Water for Injection, USP. Reconstituted solution requires further dilution prior to administration.
Store vial refrigerated at 2°C - 8°C (36°F - 46°F). See package insert for storage of reconstituted product.
Manufactured by:
Merck Sharp & Dohme Corp.,
a subsidiary of
MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

NDC 0003-3772-11
Rx only
Do not use if vial seal is broken or missing.
Opdivo®
(nivolumab)
injection
40 mg/4 mL
(10 mg/mL)
For Intravenous Infusion Only
Single-use vial; Discard unused portion.
Please provide enclosed Medication Guide to the patient.
Bristol-Myers Squibb
Opdivo®
(nivolumab)
injection
40 mg/4 mL
(10 mg/mL)

KEYTRUDA eHealth/MOC

- Volwassenen met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL) bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) en brentuximab vedotin (BV) hebben gefaald

of

- die niet in aanmerking komen voor transplantatie en bij wie BV heeft gefaald (monotherapie).

- NOOIT samen met OPDIVO.

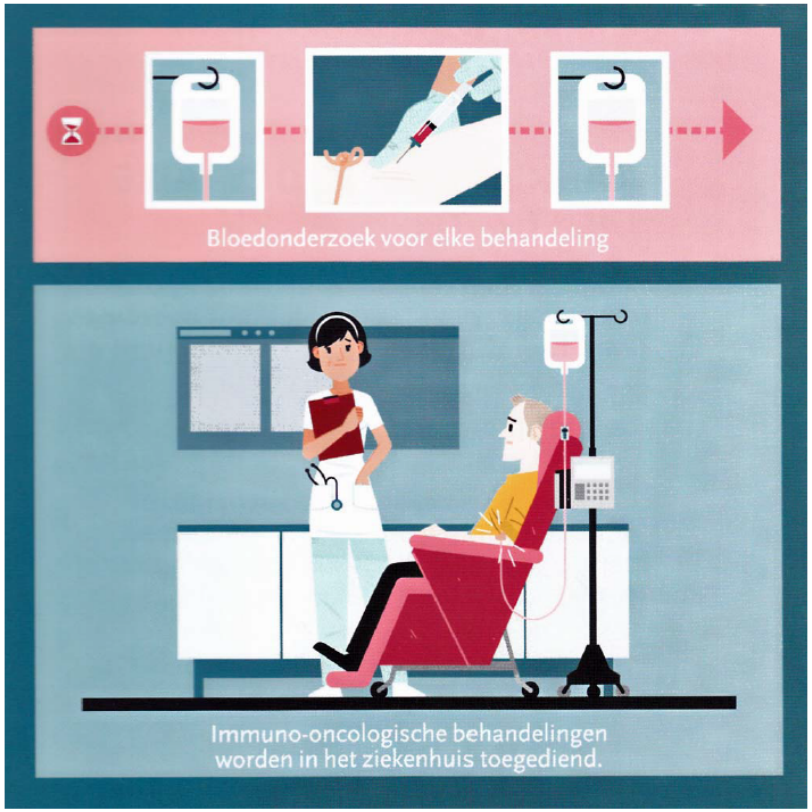
OPDIVO eHealth/MOC

- Volwassenen met recidief of refractair klassiek hodgkinlymfoom (cHL) bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) en brentuximab vedotin (BV) hebben gefaald

- NOOIT samen met KEYTRUDA.

Opdivo en Keytruda

IMMUUNTHERAPIE: TOEDIENING



Toediening via infuus in een ader

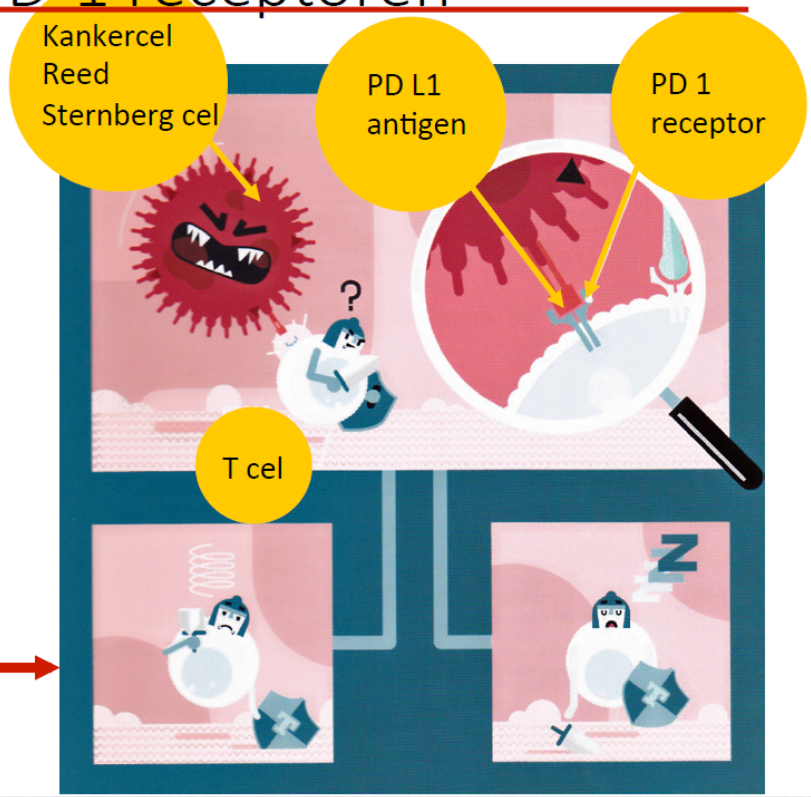
- Opdivo°: om de 2 weken, gedurende 60 min
- Keytruda°: om de 3 weken, gedurende 30 min

Duur behandeling:

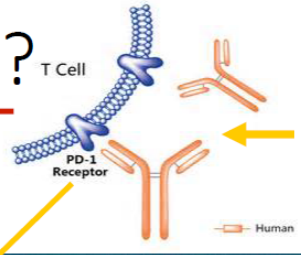
- Tot verlies antwoord
- Tot onaanvaardbare nevenwerkingen

ROL VAN IMMUUNTHERAPIE: de remmende rol van de PD-1 receptoren

- De PD-1 receptor speelt een belangrijke rol in het feit dat kankercellen ontsnappen aan het immuunsysteem
- De kankercellen zelf vertonen op het oppervlak het PD-L1 antigen waardoor de kankercel zich bindt aan de PD-1 receptor van de T lymfocyt waardoor de werking van de T-lymfocyt afneemt en de activiteit tegen de tumor afneemt



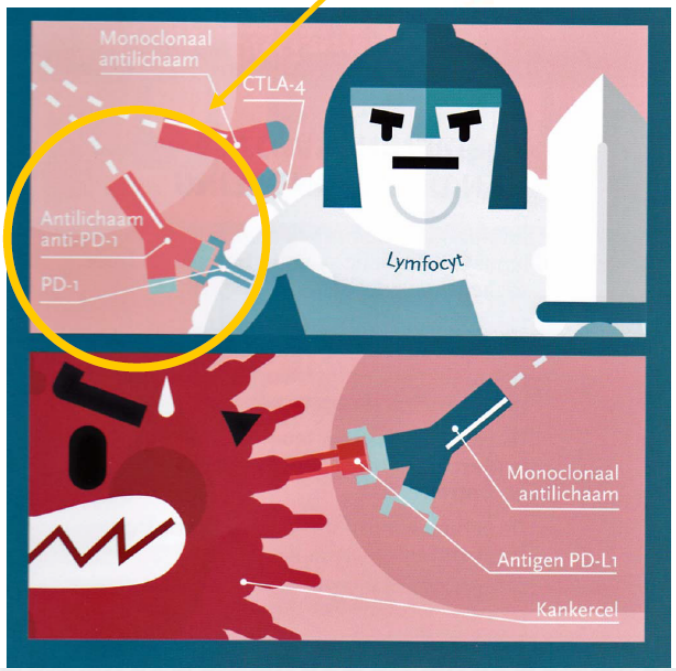
HOE WERKT DE IMMUUNTHERAPIE ?



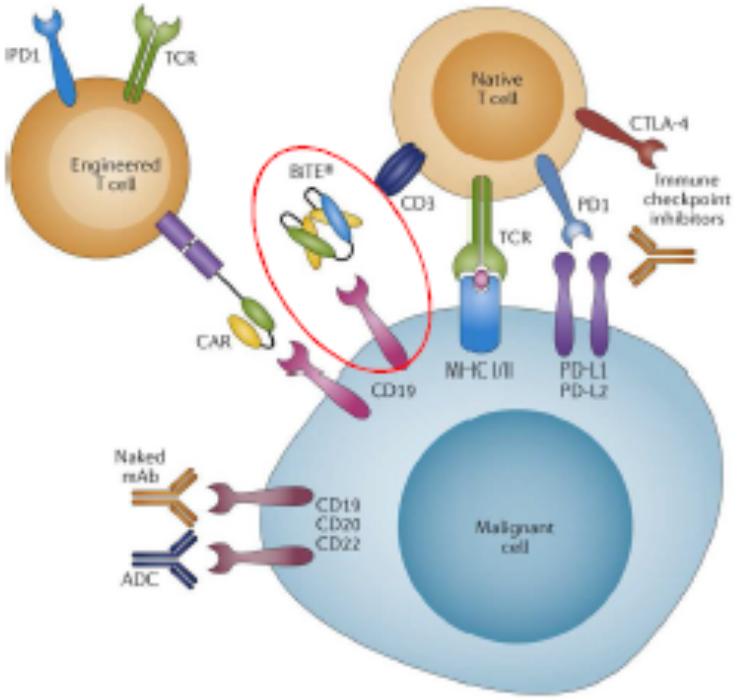
Antilichaam anti-PD-1 (Opdivo°, Keytruda°)

- Blokkering van CTLA-4 receptoren op de T-lymfocyten
- Blokkering van de PD-1 receptor op de T lymfocyten
- Blokkering van de PD-L1 antigenen op de tumorcellen

→ *Dit alles herstelt of behoudt de werking van de witte bloedcellen (T-lymfocyt) tegen de kankercellen in het lichaam*



Vormen van immuuntherapie



Nature Reviews | Clinical Oncology

BiTE en DART

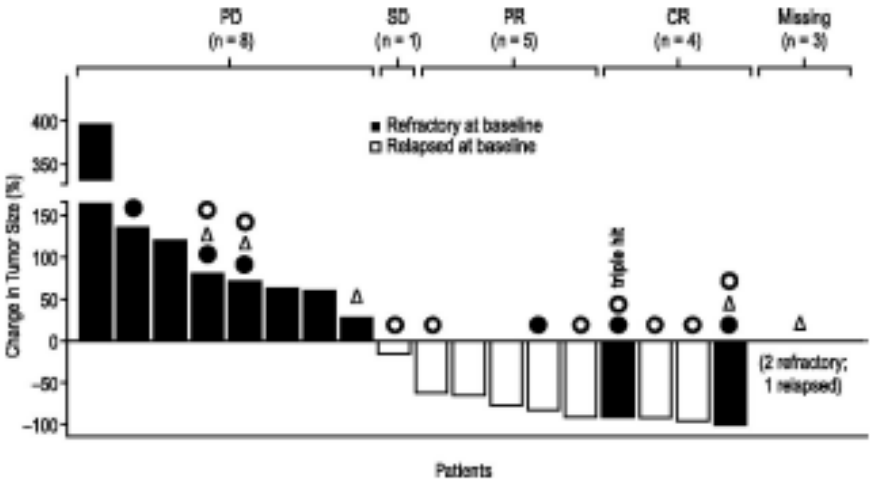
- Bispecifieke T-cell Engager (BiTE)
- Dubbele Affiniteit ReTargeting eiwitten (DART)
  - T-cel activerende mAL constructen

BiTE en DART

- Blinatumomab (Blincyto®)
  - Anti-CD19/CD3 BiTE
  - Terugbetaald bij ALL

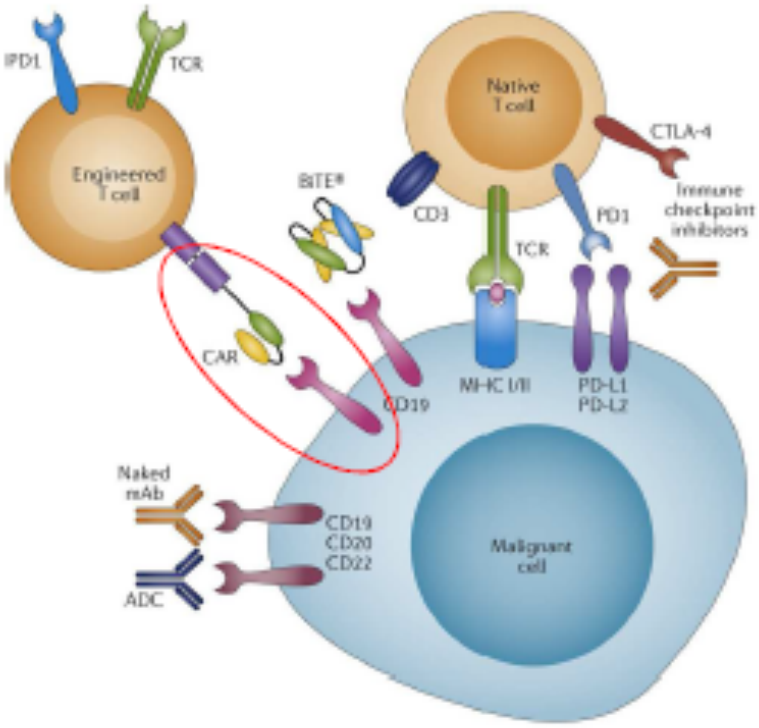
BiTE en DART

- Blinatumomab (Blincyto®)
  - In studieverband bij DLBCL



Viardot et al. Blood (201

Vormen van immuuntherapie



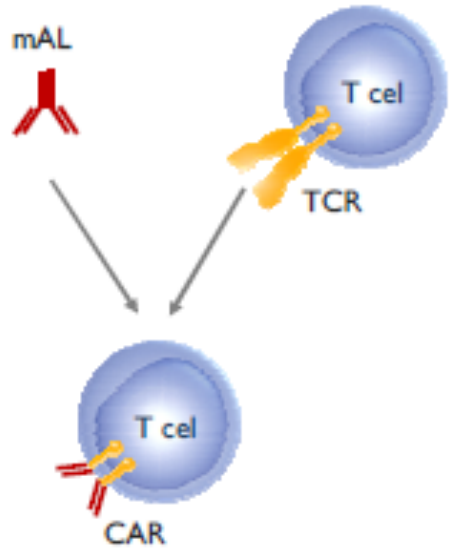
Nature Reviews | Clinical Oncology

CAR-T

- Kent u CAR-T?
  - Ja, ik heb de behandeling zelfs al gehad.
  - Ja, ik heb er al van gehoord.
  - Het zegt me vaag iets, maar ik ken er het fijne niet van.
  - Wat hebben auto's in godsnaam met lymfeklierkanker te maken?

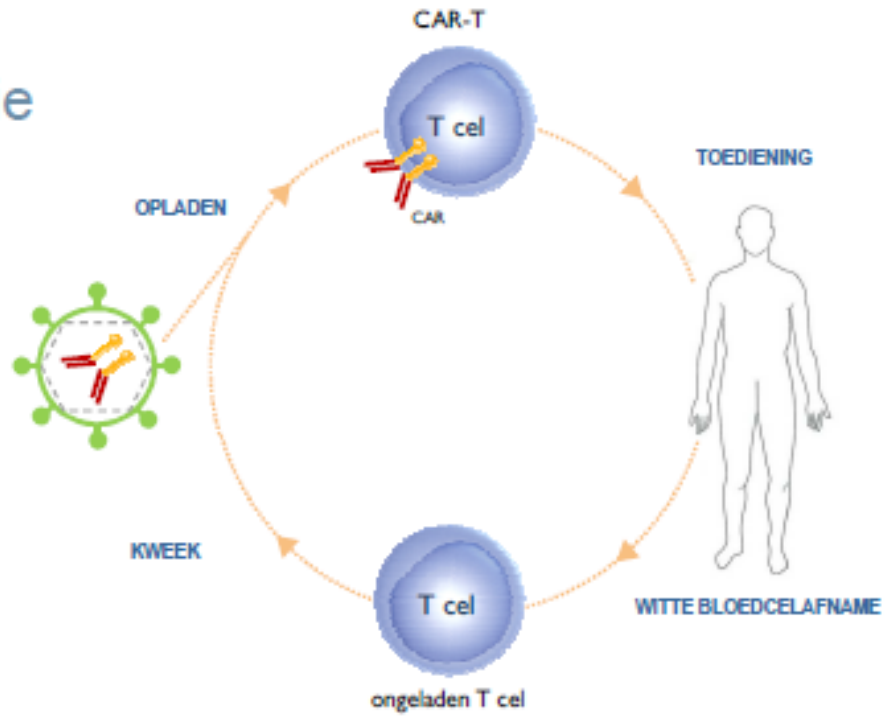
CAR-T

- Chimerische Antigeen Receptor (CAR)-T cellen
  - Gr., chimera
    - "half leeuw – half geit"
  - CAR
    - "half mAL – half TCR"



CAR-T

- CAR-T productie

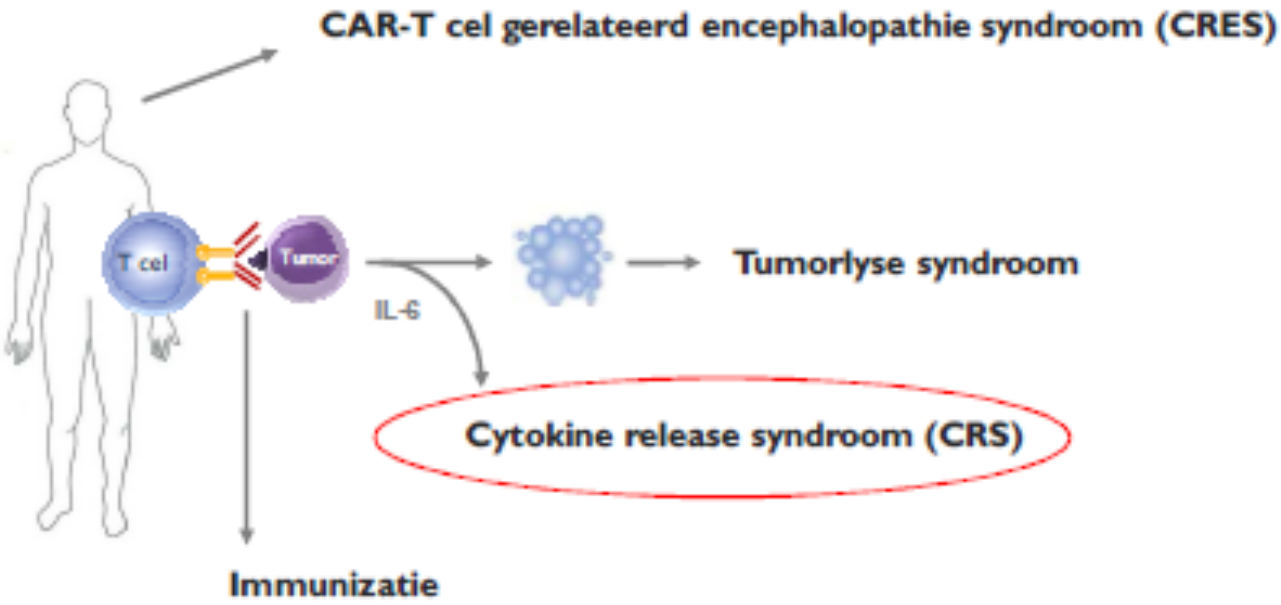


CAR-T

- Aan welke omschrijving voldoen CAR-T volgens u het meest?
  - Zeer effectief met weinig nevenwerkingen en goedkoop
  - Niet zo effectief, maar weinig nevenwerkingen en goedkoop
  - Zeer effectief met veel nevenwerkingen maar wel goedkoop
  - Zeer effectief met veel nevenwerkingen en niet goedkoop

CAR-T

- Nevenwerkingen



CAR-T

- Hoeveel kost een CAR-T op dit moment?
  - Even veel als het gemiddeld brutojaarloon (~50000 €)
  - Even veel als een Tesla ModelX (~100000 €)
  - Even veel als het brutojaarloon van onze premier (~200000 €)
  - Even veel als het weeksalaris van Kevin De Bruyne (~300000 €)
  - Even veel als een gemiddeld huis in de gemeente Brasschaat (>300000 €)

Novartis receives European Commission approval of its CAR-T cell therapy, Kymriah® (tisagenlecleucel)
Aug 27, 2018

- The EC approval is based on the first global CAR-T registration trials JULIET (r/r DLBCL) and ELIANA (r/r ALL), which included patients from eight European countries and demonstrated durable responses and a consistent safety profile in r/r pediatric B-cell ALL and r/r DLBCL.

- Novartis is the only company with an approved CAR-T cell therapy for pediatric r/r B-cell ALL and the first to receive approval in two distinct indications, both in the EU and the US.

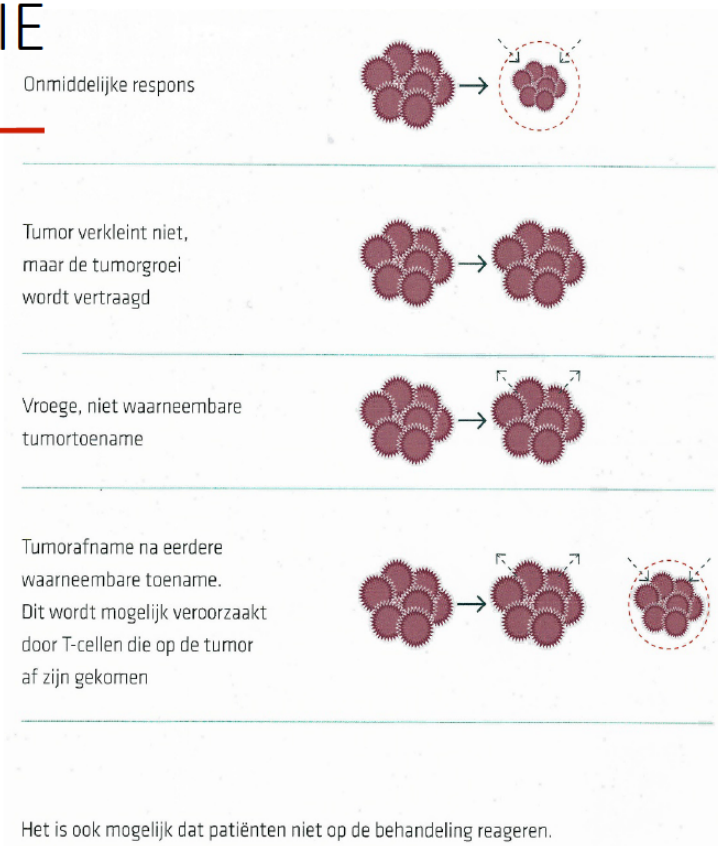
- Novartis continues its strategy to expand manufacturing facilities with agreements with external collaborators, such as CELLforCURE in France.

Efficacy and Safety Study of bb2121 in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (KarMMa) (bb2121)

BHS

ROL VAN DE IMMUUNTHERAPIE
soms laattijdige respons

- In tegenstelling tot sommige andere behandelingen tegen kanker is immunotherapie niet noodzakelijk onmiddellijk doeltreffend
- Men moet soms verschillende weken tot maanden wachten voor men de kwaliteit van de respons op de behandeling kan beoordelen
- De tijd tot antwoord is individueel verschillend en kan niet worden voorspeld



Het is ook mogelijk dat patiënten niet op de behandeling reageren.

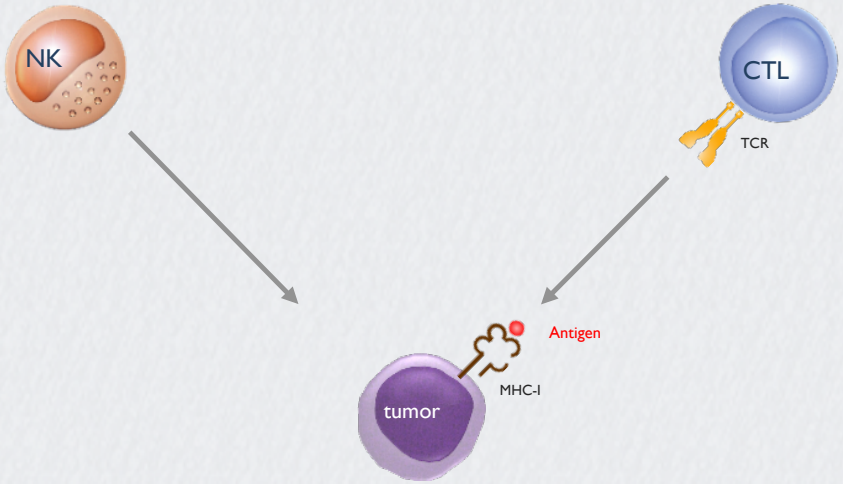
ROL VAN DE IMMUUNTHERAPIE

Soms een te sterke immuunreactie

- Meestal goed verdragen zelfs na voorafgaandelijke zware chemotherapie
- Hoewel zeldzaam, soms ongewenste gevolgen te wijten aan een te sterke immuunreactie en dus eigen aan de werkingswijze van de behandeling
- De immuunreactie kan zich richten tegen het eigen lichaam en hierdoor een " auto-immune ziekte" uitlokken
- Elk orgaan in het lichaam kan hierbij aangevallen worden
- Meestal doen de nevenwerkingen zich voor tijdens de behandeling maar ze kunnen ook tot verschillende maanden na het einde van de behandeling ontstaan
- Het is dus belangrijk elk abnormaal symptoom aan de behandelende arts in het ziekenhuis te melden
- Behandeling: (tijdelijke) onderbreking behandeling ± cortisone

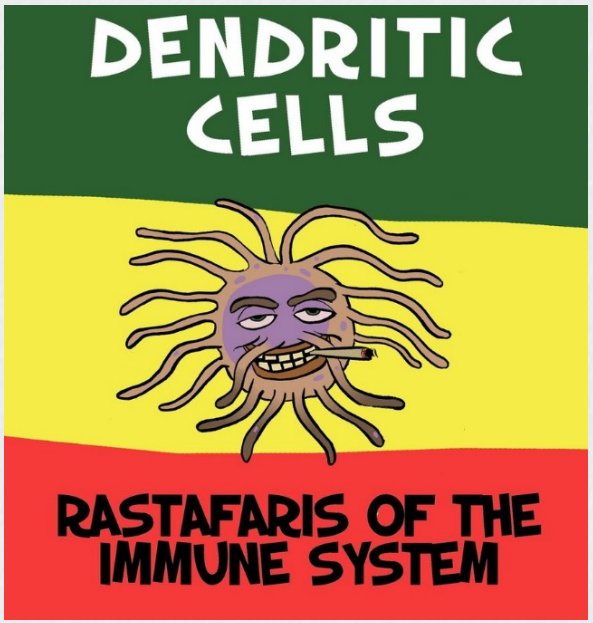
Kankervaccinatie

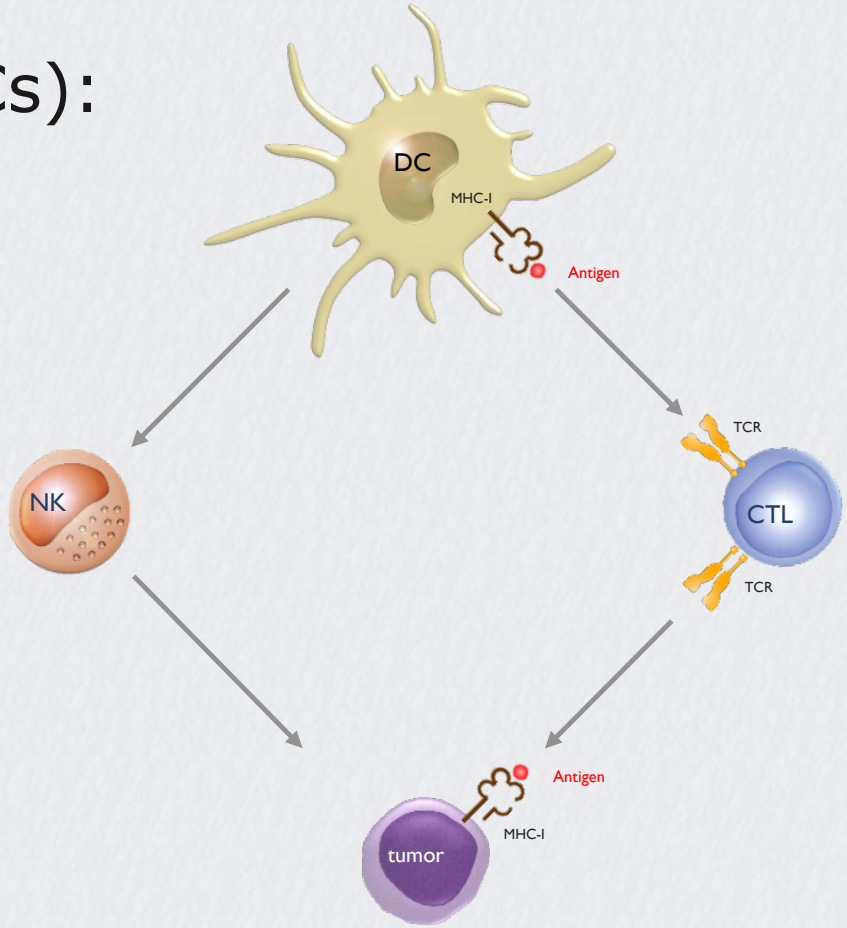
- CTL's en NK-cellen:
  de "soldaten"



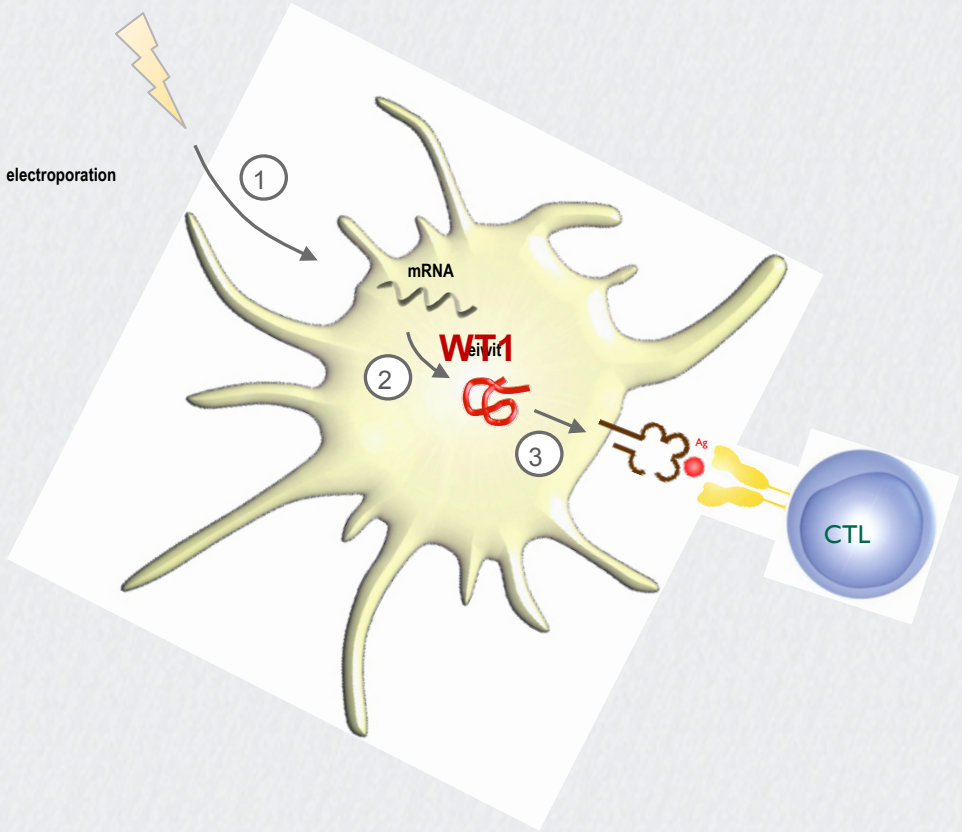
Kankervaccinatie

- Dendritische cellen (DCs): de “generaals”





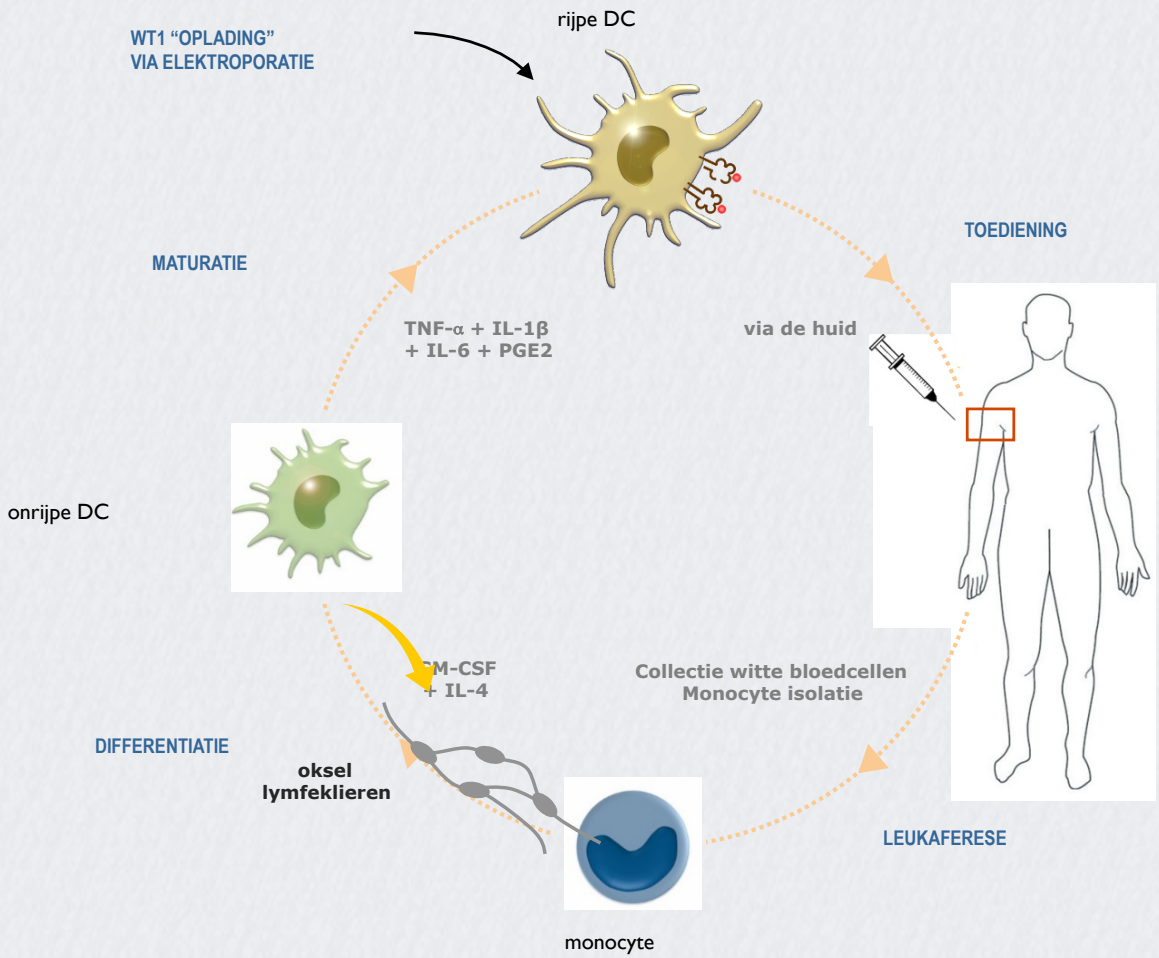
DC-gebaseerde kankervaccinatie



DC-gebaseerd **leukemievaccin**

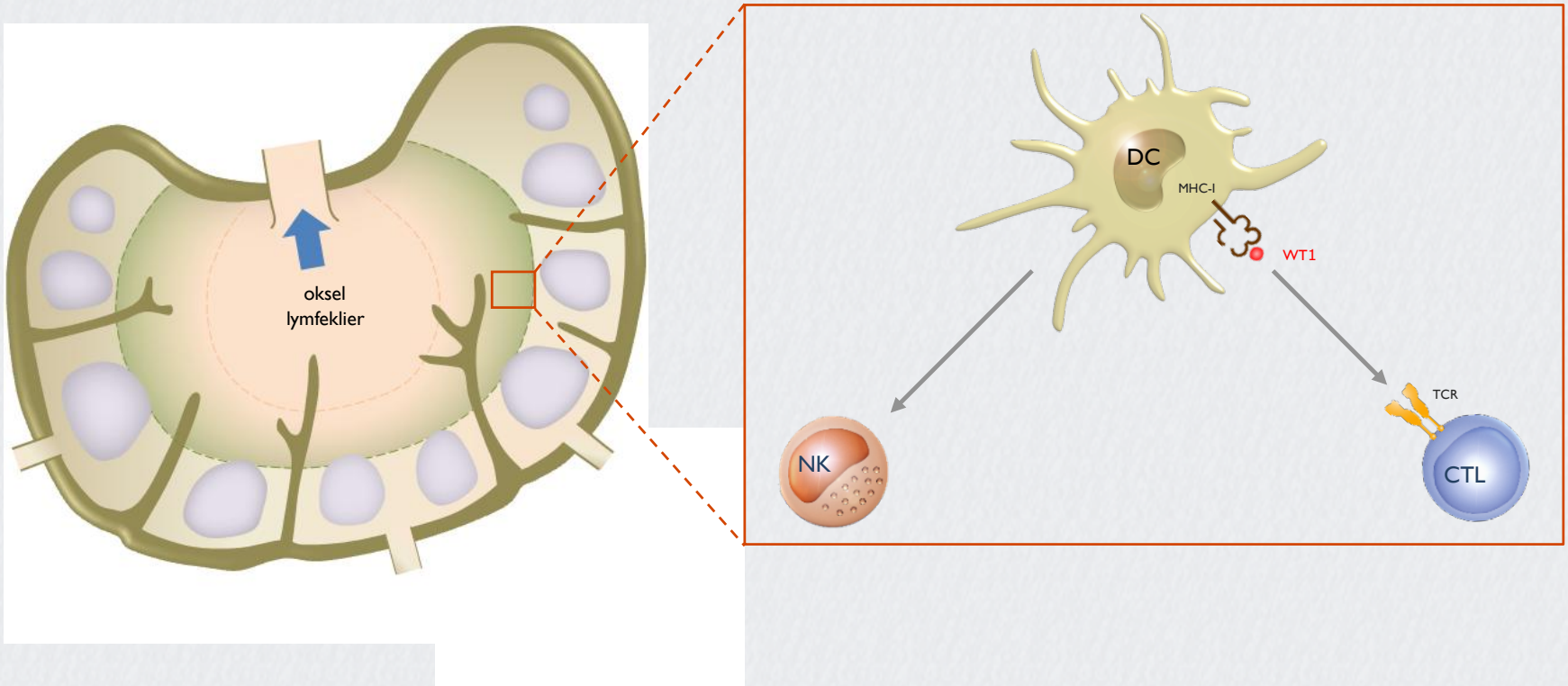
1. Elektroporatie
2. Vertaling mRNA naar tumoreiwit
   WT1 = Wilms' tumoreiwit-1
3. Presentatie eiwitfragmenten (Ag) aan CTL

DC-gebaseerde kankervaccinatie



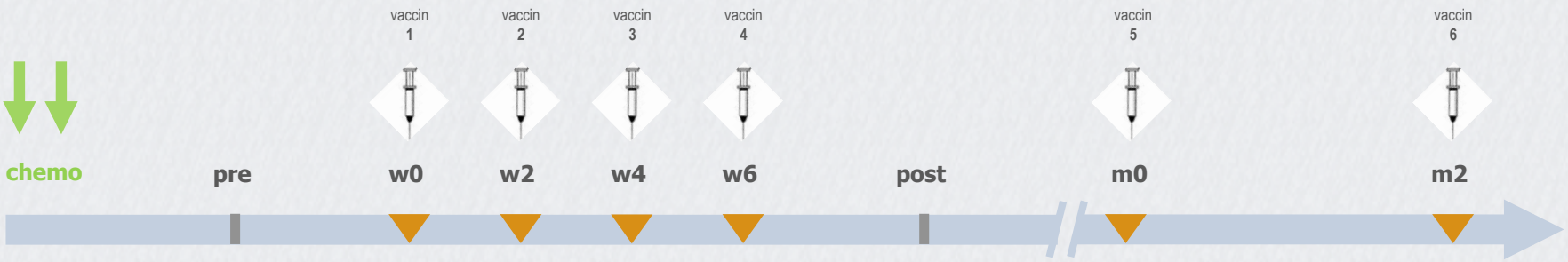
DC-gebaseerde kankervaccinatie

- WT1/DC vaccinatie



DC-gebaseerde kankervaccinatie

- Indicatie: AML
- Fase 2 studie: n=30, hoog-risico AML



Stichting tegen Kanker

fwo

Kom op tegen Kanker

Koning Boudewijnstichting
Fondation Roi Baudouin
König-Baudouin-Stiftung
King Baudouin Foundation

.be

Zwi Berneman
Diensthoofd

Wilfried Schroyens

Alain Gadisseur

Ann Van de Velde

Anke Verlinden

Sébastien Anguille

Kirsten Saevels

Hematologie UZA

Universiteit Antwerpen

UZA
knowledge/ experience/ care