

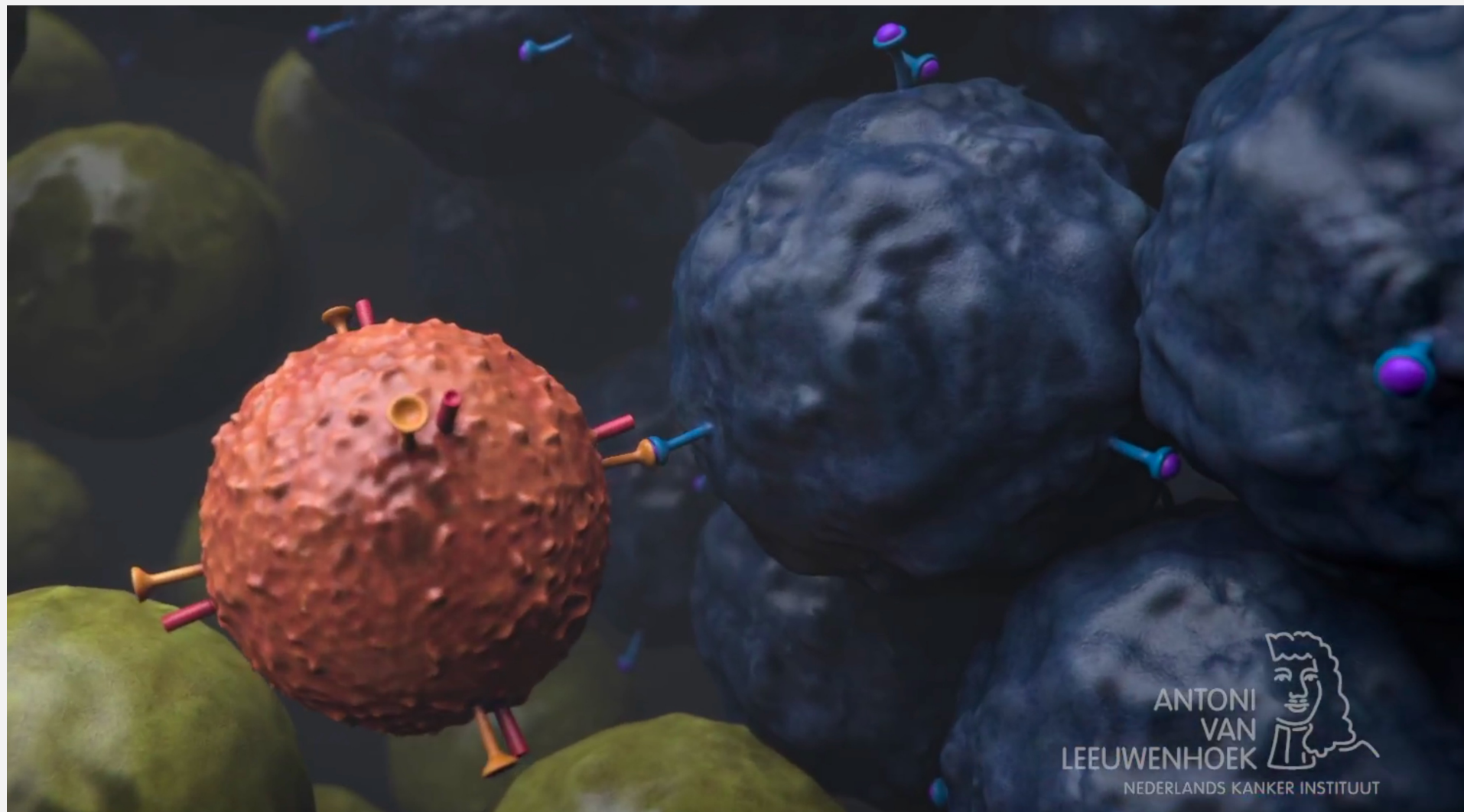
IS VACCINATIE TEGEN KANKER STRAKS MOGELIJK?

John Haanen

Internist-oncoloog



IMMUUNTHERAPIE ALS BEHANDELING VAN KANKER



Immuuntherapie in de aandacht



Immuuntherapie in de aandacht



‘Ik kan niks meer, u bent uitbehandeld’

HEIN JAMBROERS (49)
Kreeg twee keer te horen dat hij slechts drie maanden had



‘Ik voelde die knobbel kleiner worden’

SASKIA VAN DER ZEE (41)
heeft dankzij medicijnen de uitzaaiingen onder controle



‘Ze zien helemaal niks op de scans’

GER OP DE KELDER (62)
Zijn longkanker was niet te behandelen, maar lijkt nu weg

Immuuntherapie in de aandacht

Jimmy Carter says his brain cancer is gone – here's how his age may have helped him



Sharon Begley, STAT

Dec. 7, 2015, 2:44 PM 25



Carter said in a statement that a recent brain MRI indicated that the four melanoma lesions on his brain were gone and no new ones had formed. The former president said that he will continue to receive doses of Keytruda, a recently approved immunotherapy drug.



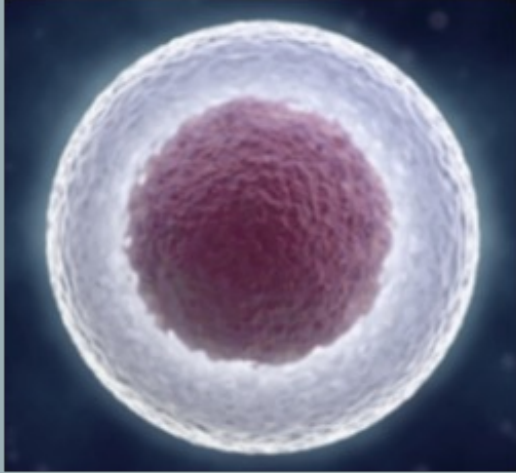
AGENDA:

- Onder welke condities kan ons afweersysteem kankercellen vernietigen?

AGENDA:

- Onder welke condities kan ons afweersysteem kankercellen vernietigen?
- Hoe kan immunotherapie deze condities creëren?
 - *‘Hulp voor de reeds aanwezige afweer’*
 - *‘Een synthetische afweerreactie’*
 - *‘Door middel van vaccinaties?’*

Kanker: een ziekte van de genen



*Veranderingen in het DNA leiden tot de productie van **afwijkende** eiwitten, dit leidt tot **afwijkend** gedrag van een kankercel*

'ik blijf continue dochtercellen maken'

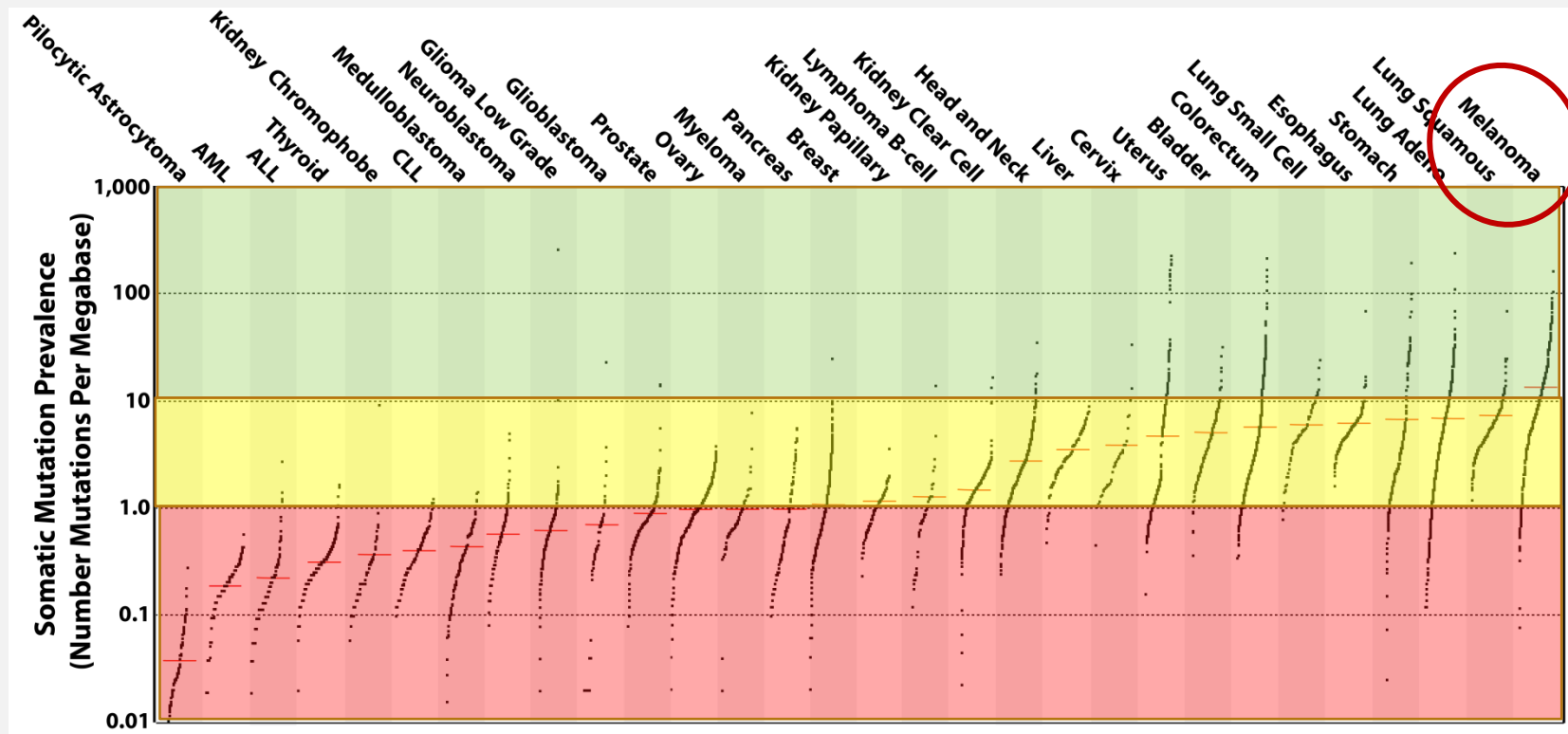
Oorzaken van DNA schade:

Chemische stoffen
Virussen
'Foutjes' bij celdeling

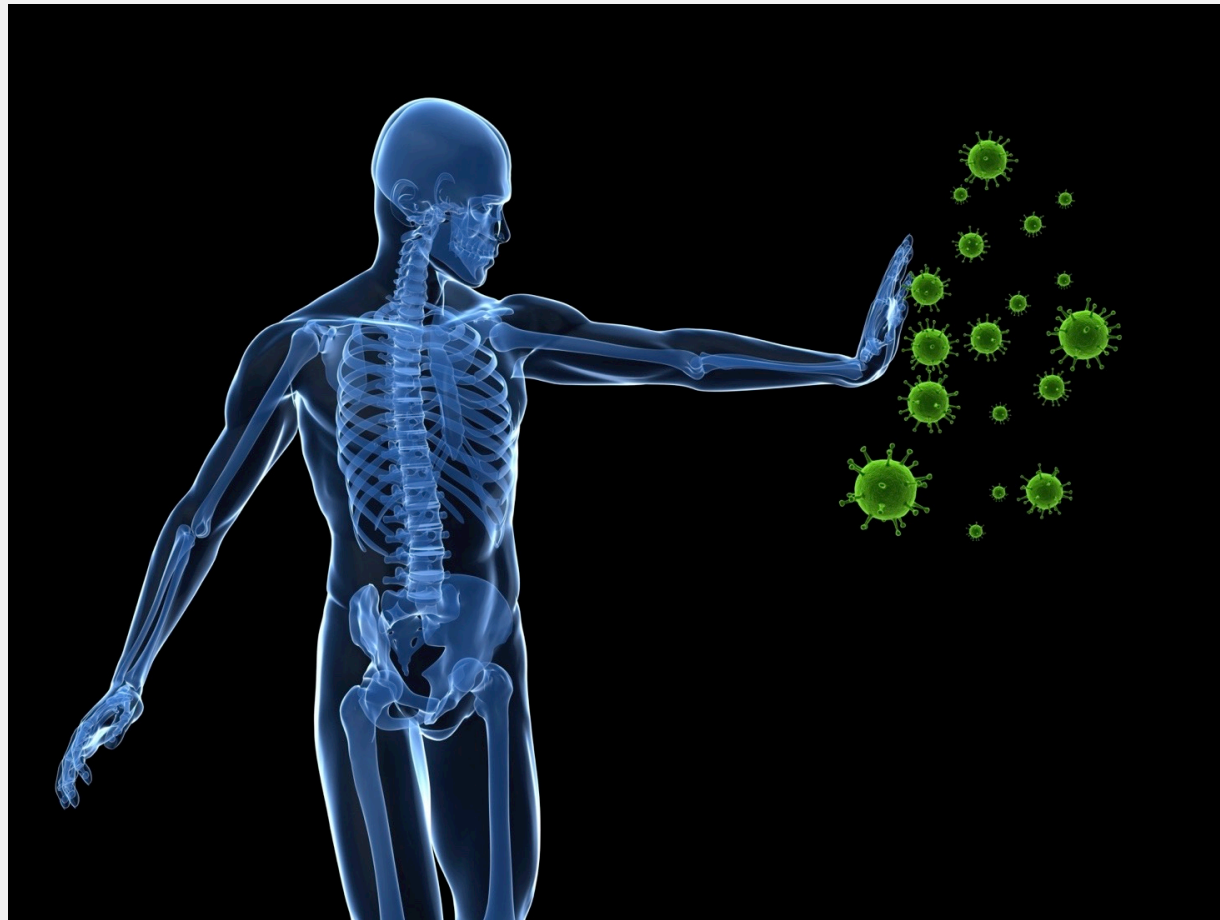
UV straling



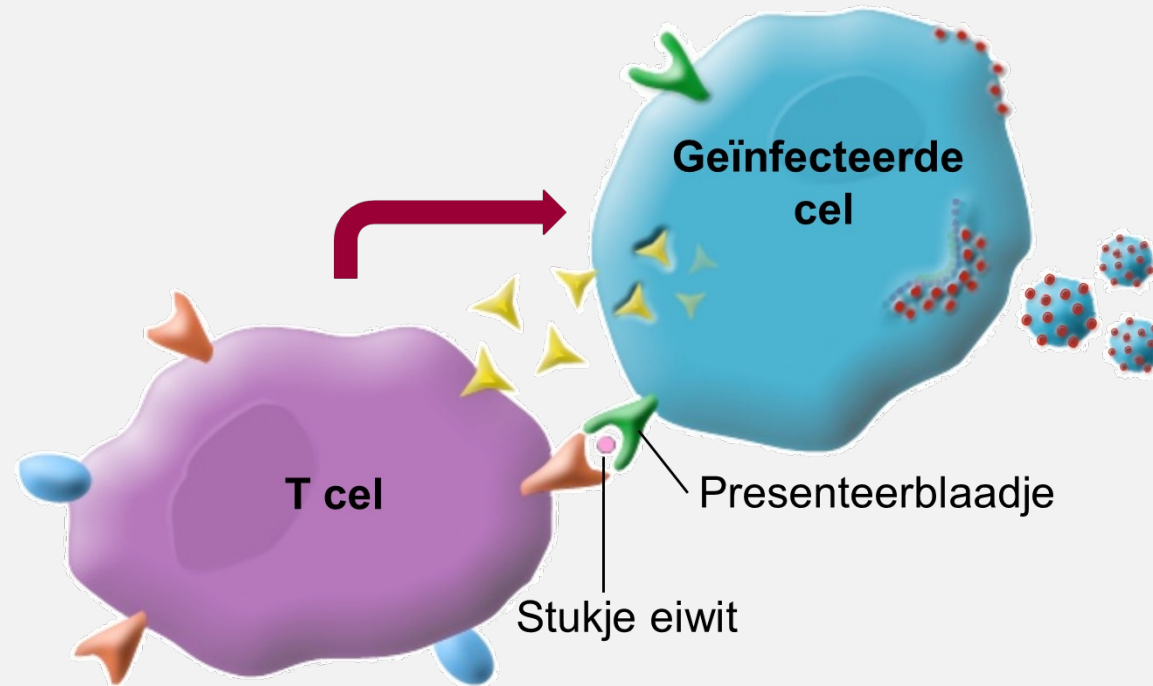
Veel vormen van kanker bevatten grote aantallen DNA afwijkingen



Ons afweersysteem beschermt ons tegen indringers van buiten, zoals virussen



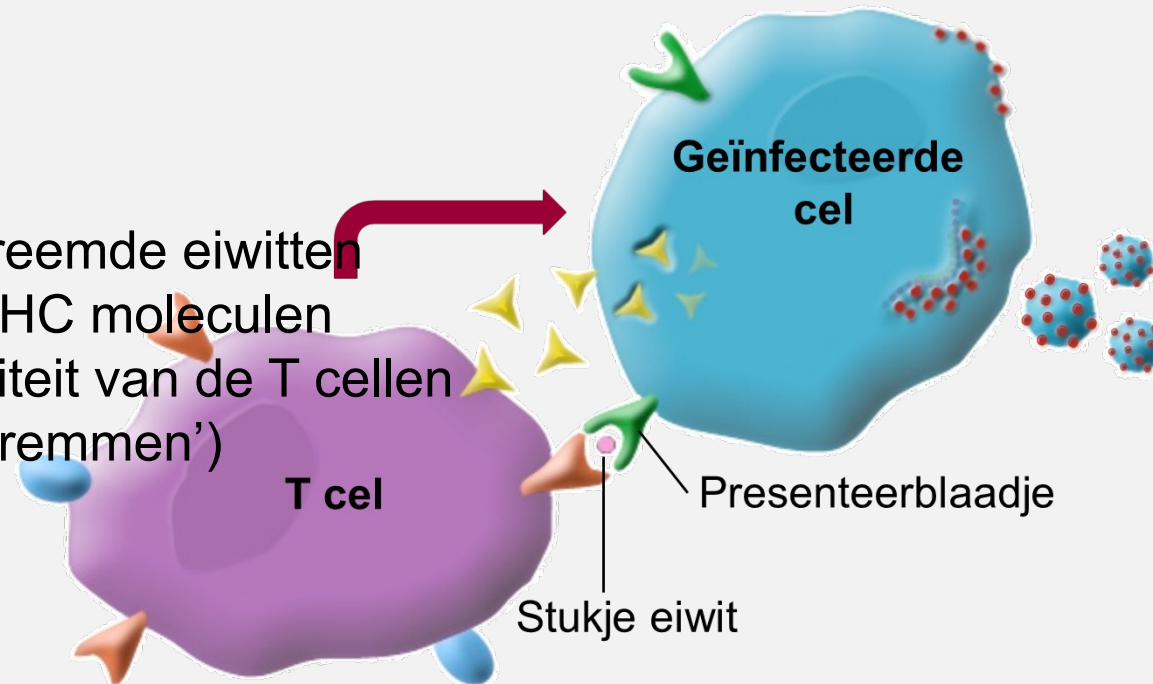
HET AFWEERSYSTEEM EN VIRUSSEN



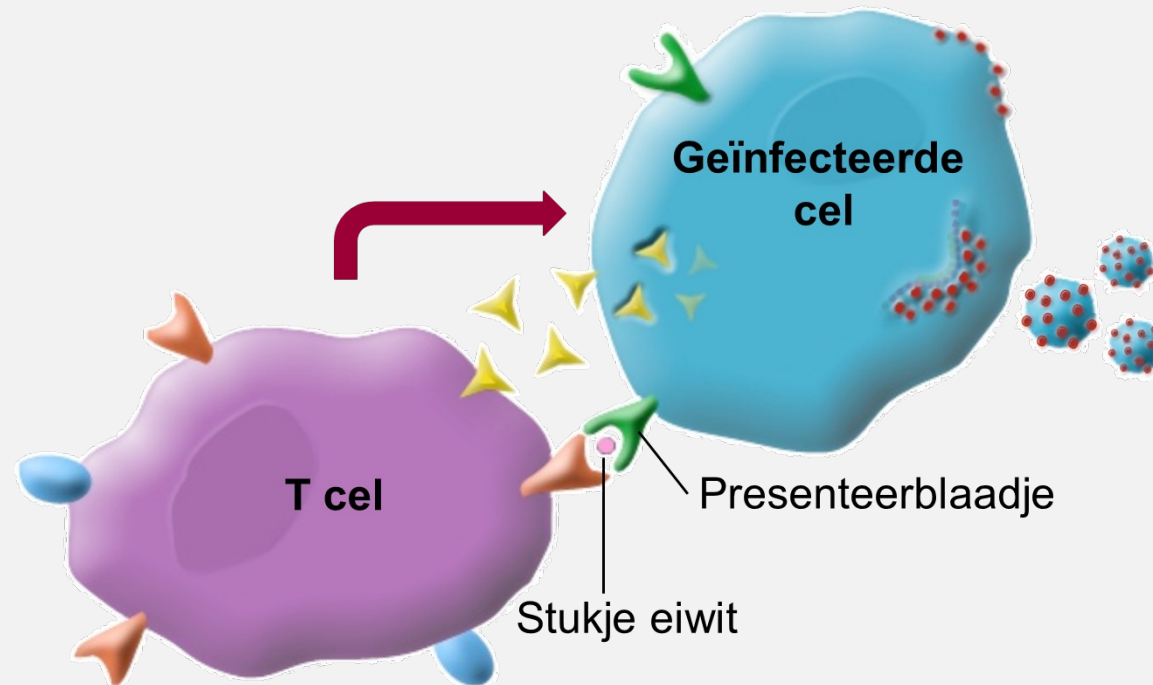
HET AFWEERSYSTEEM EN VIRUSSEN

Wat is er nodig?

1. Presentatie lichaamsvreemde eiwitten ('stukjes virus') door MHC moleculen
2. Geen 'rem' op de activiteit van de T cellen (later meer over deze 'remmen')

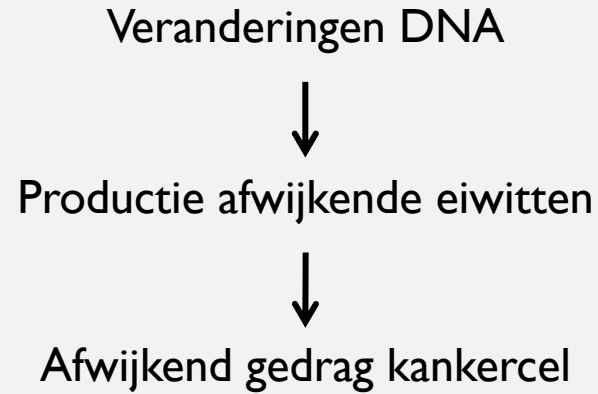


HET AFWEERSYSTEEM EN VIRUSSEN



Zijn kankercellen vreemd genoeg?

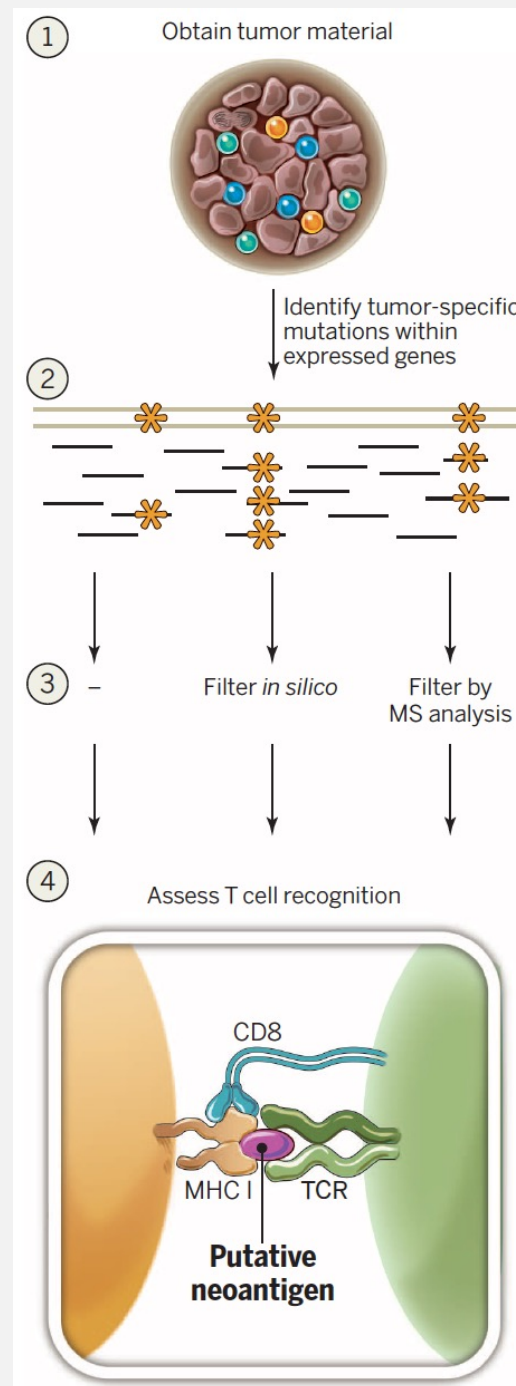
KANKER: EEN ZIEKTE VAN HET DNA



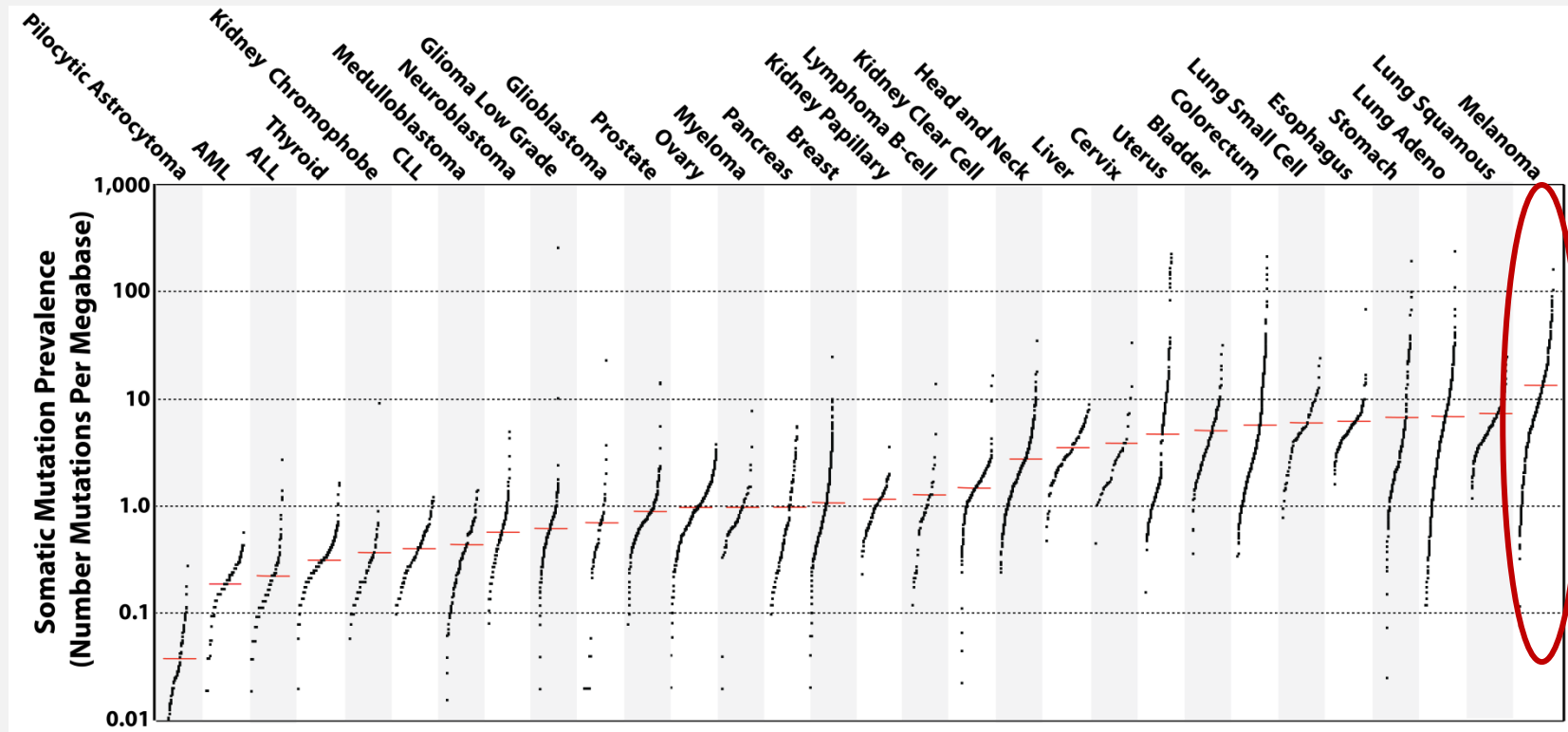
Zouden afweercellen deze afwijkende eiwitten kunnen herkennen?

Kunnen afweercellen bij –
bijvoorbeeld patiënten met
melanoom – de gevolgen van
DNA schade detecteren?

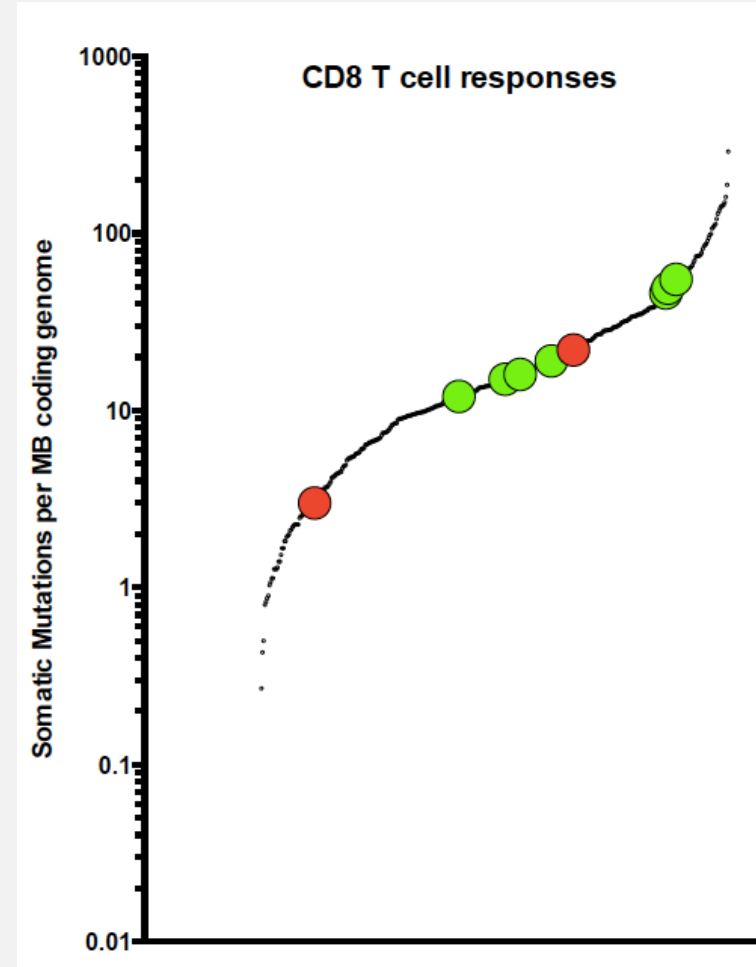
Technologie



Veel vormen van kanker bevatten grote aantallen DNA afwijkingen



Er is een duidelijke
afweerreactie tegen de
gevolgen van DNA schade
bij het merendeel van de
patiënten met melanoom



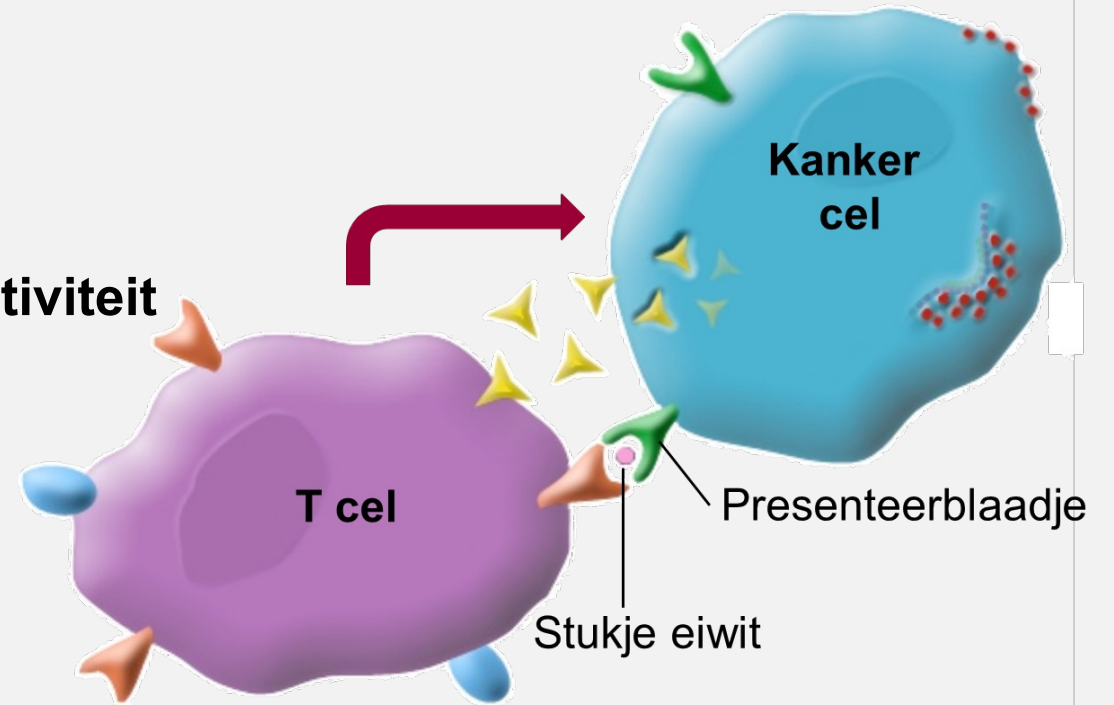
Melanoma data set from Alexandrov, *Nature* 2013 with positives ● and negatives ● superimposed

HET AFWEERSYSTEEM EN KANKER

Een aantal vormen van kanker is 'vreemd genoeg'

Kunnen we de al aanwezige afweerreactie helpen?

1. **Blokkeer de remmen ('checkpoints') op T cel activiteit**
2. Creëer een groter aantal kanker-actieve T cellen
3. Door middel van vaccinaties?





Nobelförsamlingen

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018



Ill. Niklas Elmehed. © Nobel Media

James P. Allison

Prize share: 1/2



Ill. Niklas Elmehed. © Nobel Media

Tasuku Honjo

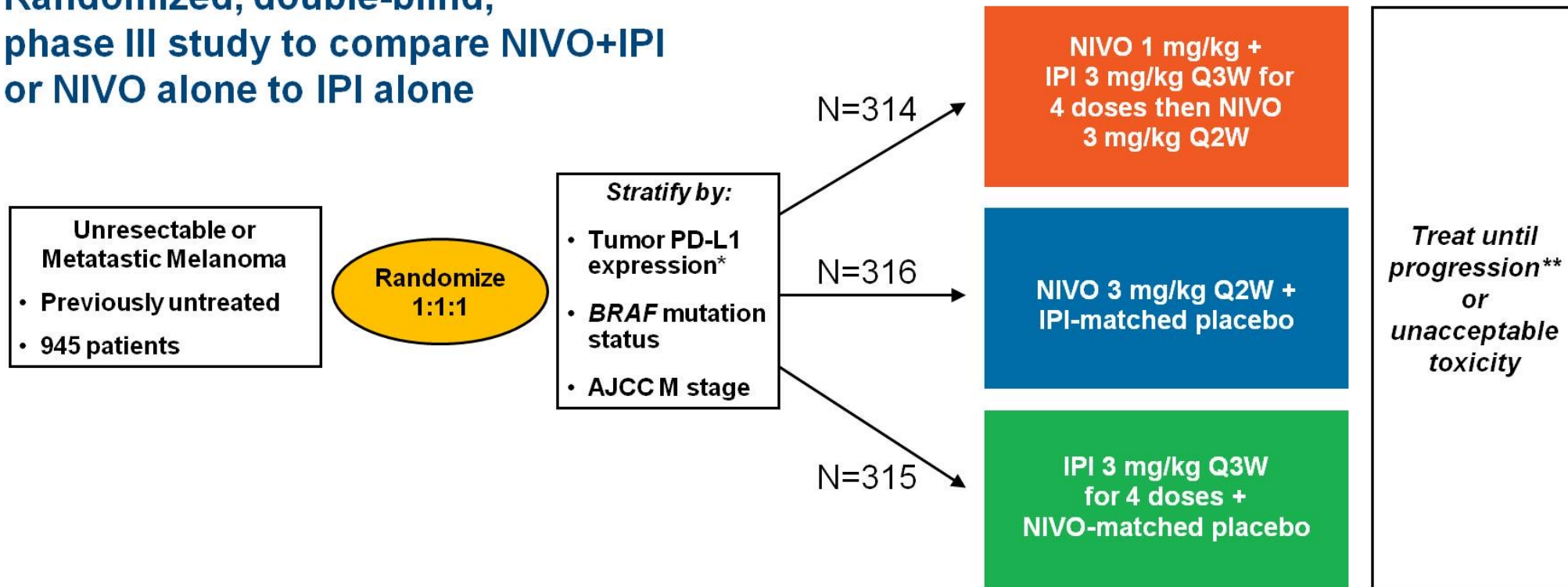
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo "for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation."

COMBINEREN VAN TWEE CHECKPOINT REMMERS

CHECKMATE 067 TRIAL

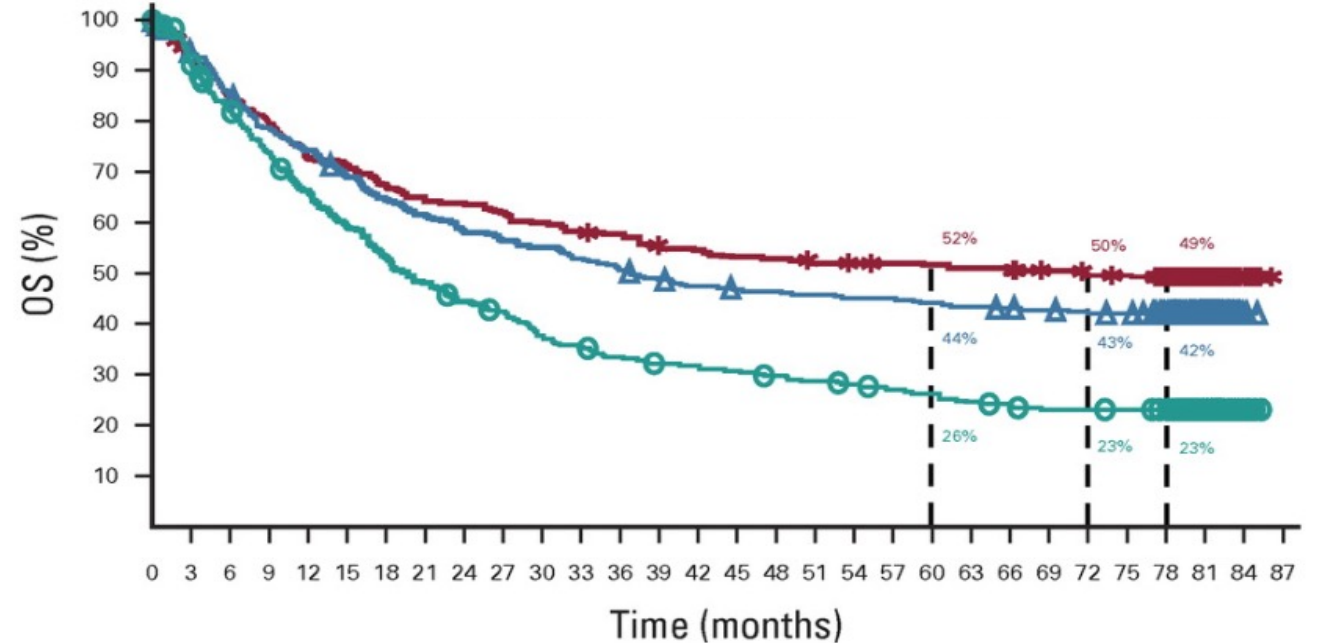
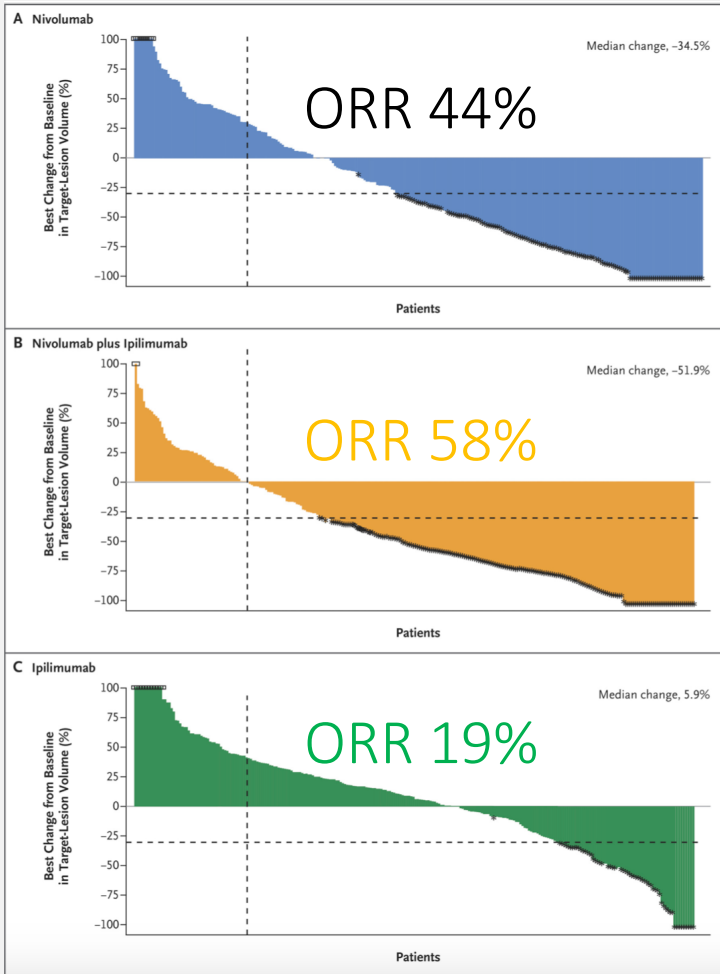
**Randomized, double-blind,
phase III study to compare NIVO+IPI
or NIVO alone to IPI alone**



*Verified PD-L1 assay with 5% expression level was used for the stratification of patients; validated PD-L1 assay was used for efficacy analyses.

**Patients could have been treated beyond progression under protocol-defined circumstances.

RESPONSKANS (6.5 JAAR) EN TOTALE OVCERLEVING



No. at risk:

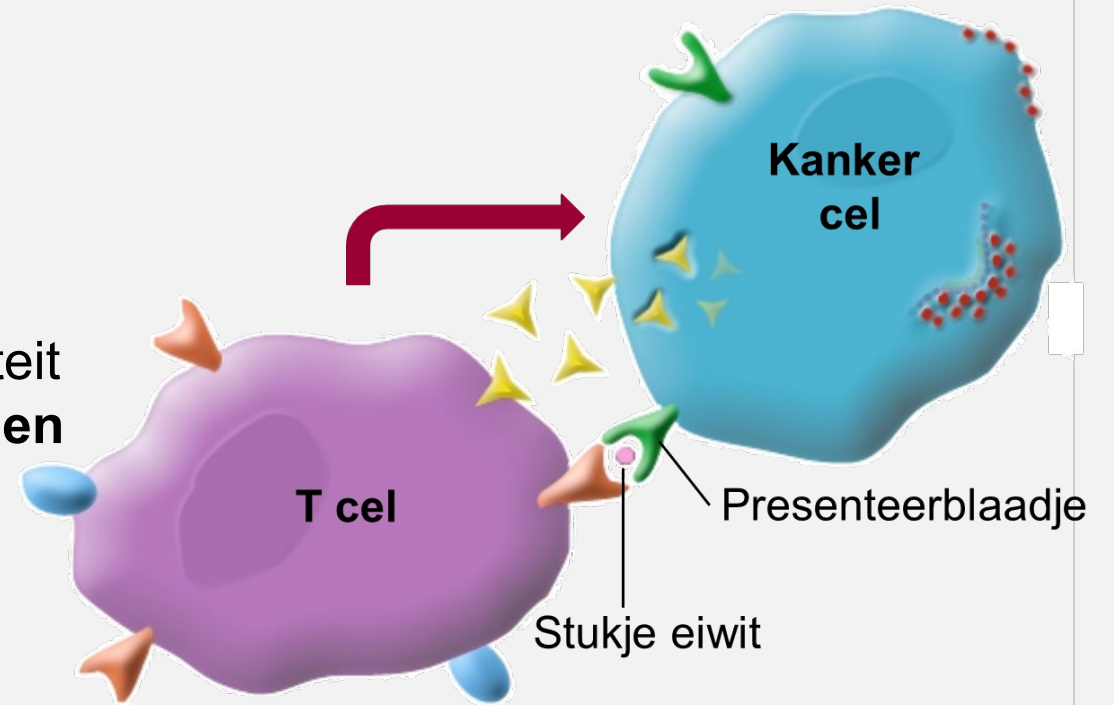
Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	138	66	10	0
Nivolumab	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	117	59	3	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	61	32	7	0

HET AFWEERSYSTEEM EN KANKER

Een aantal vormen van kanker is 'vreemd genoeg'

Kunnen we de al aanwezige afweerreactie helpen?

1. Blokkeer de remmen ('checkpoints') op T cel activiteit
2. **Creëer een groter aantal kanker-reactieve T cellen**
3. Door middel van vaccinaties?



TIL PRODUCTIE BIJ NKI BIOTHERAPEUTICS UNIT



Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) behandeling
versterkt de afweerreactie tegen de tumor



VOORBEELD VAN TIL THERAPIE



‘Ik kan niks meer, u bent uitbehandeld’

HEIN JAMBROERS (49)
Kreeg twee keer te horen dat hij slechts drie maanden had

Voor TIL



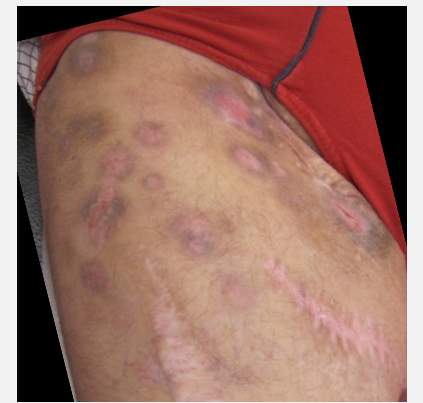
3 weken na TIL



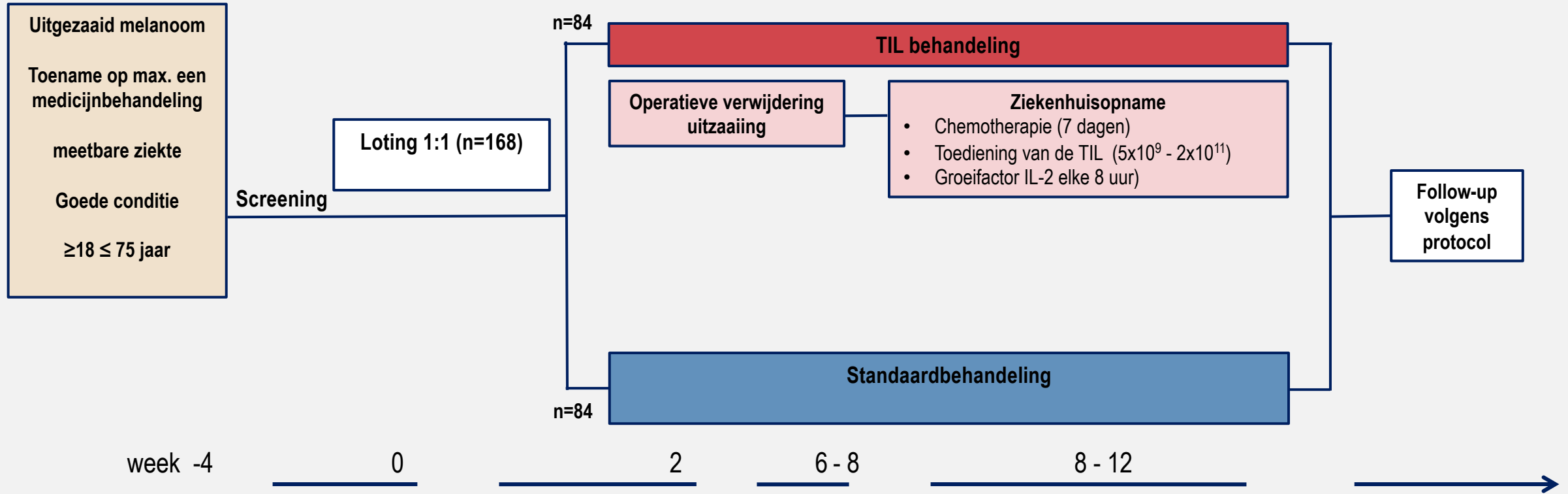
8 weken na TIL



12 weken na TIL

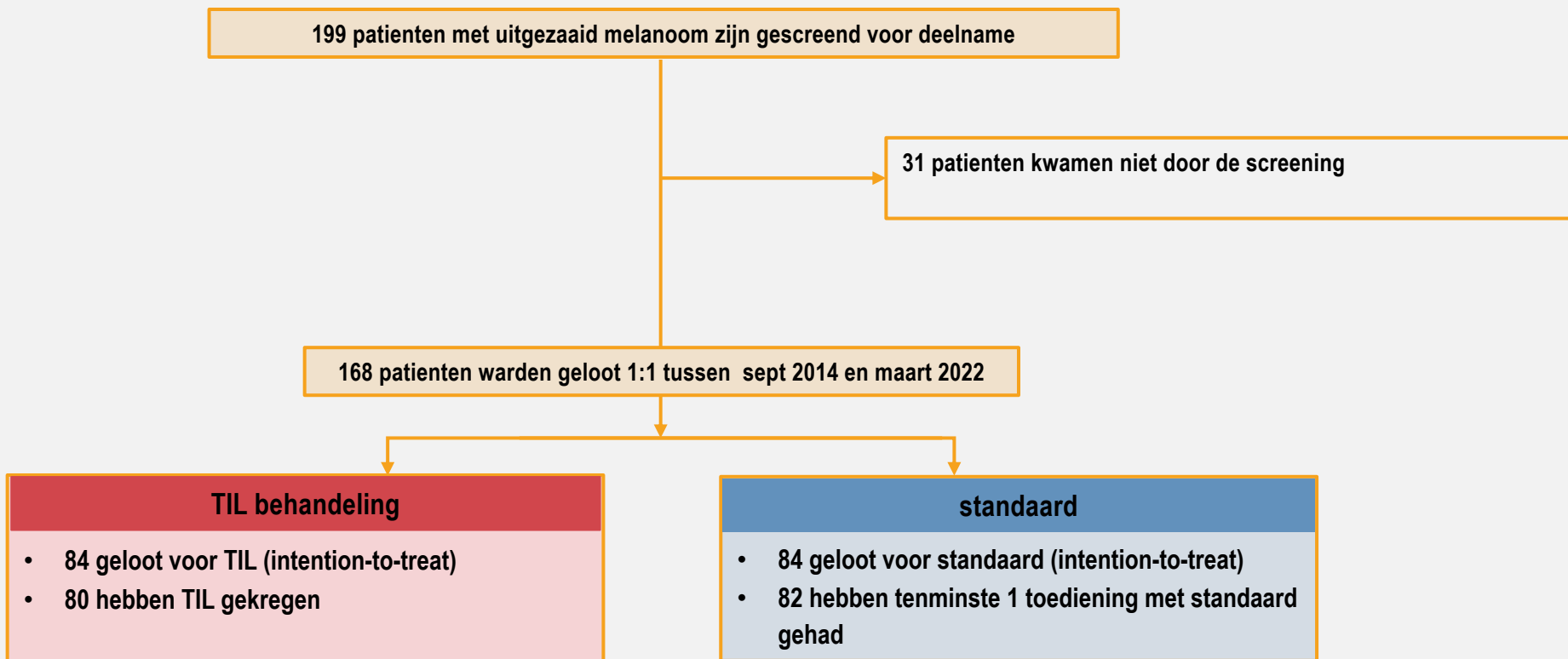


FASE III STUDIE OPZET

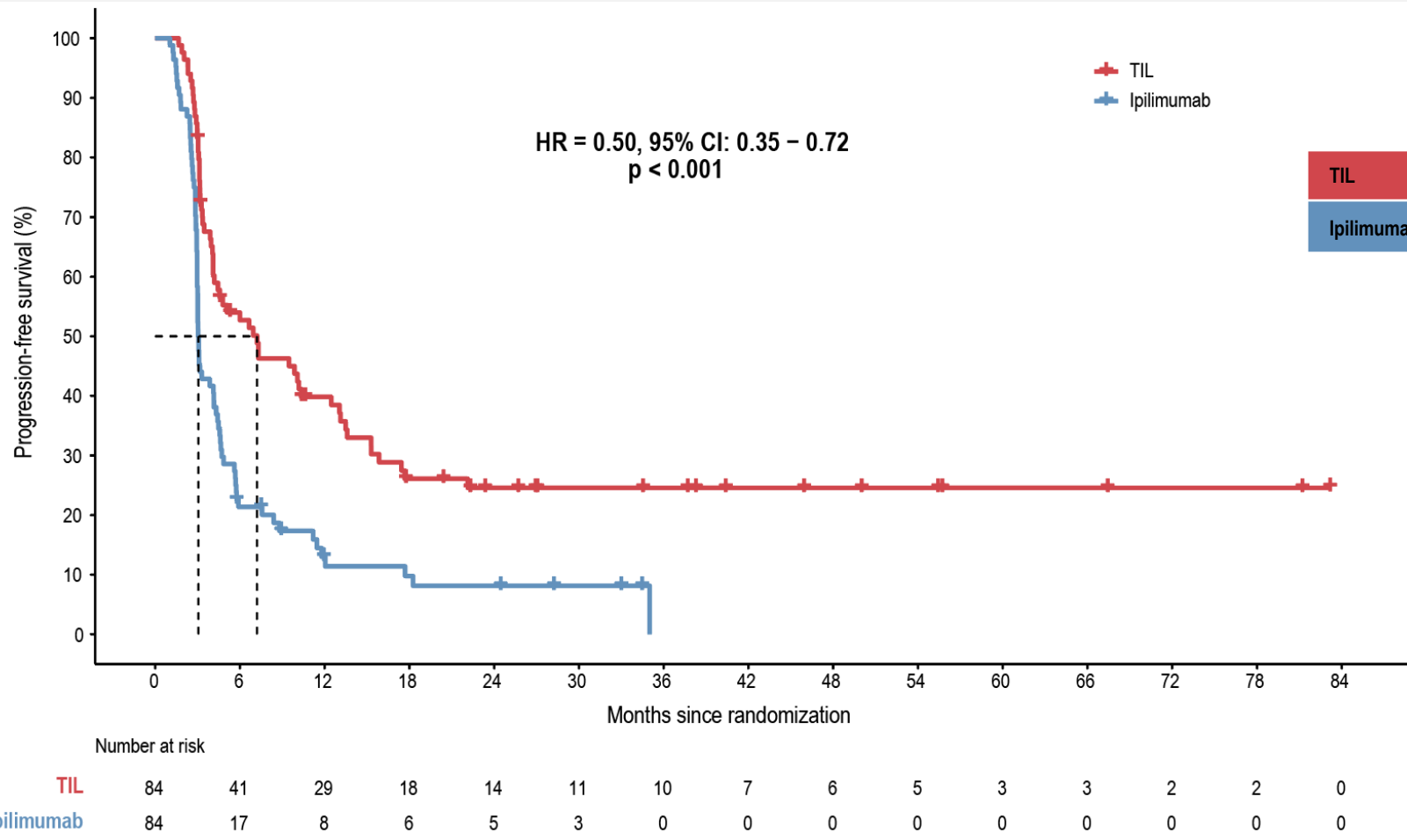


Primaire eindpunt: Progressie-vrije overleving (PFS) gemeten in alle patienten

PATIËNTEN



Uitkomst: betere overleving zonder toename van het uitgezaaide melanoom



	Median follow-up (months)	Median PFS (months)	95% CI	6 month PFS (%)	95% CI
TIL	33.5	7.2	4.2 - 13.1	52.7	42.9 - 64.7
Ipilimumab	33.0	3.1	3.0 - 4.3	21.4	14.2 - 32.2

Hogere kans op een effect met TIL

	TIL (n=84)	Ipilimumab (n=84)
Best overall response	n (%)	n (%)
Complete response	17 (20.2)	6 (7.1)
Partial response	24 (28.6)	12 (14.3)
Stable disease	16 (19.1)	15 (17.9)
Progressive disease	24 (28.6)	40 (47.6)
Not evaluable/done [#]	3 (3.6)	11 (13.1)
Overall response[†]	41 (48.8)	18 (21.4)
Clinical benefit[‡]	57 (67.9)	33 (39.3)

*In the intention-to-treat population. [#]In 3 (3.6%) and 11 (13.1%) of TIL and ipilimumab treated patients, respectively, best radiologic response could not be evaluated or was not done due to an event (death or need to start subsequent anticancer therapy) before the moment of first response evaluation or due to unevaluable target lesions in follow-up.

[†]Defined as CR plus PR and [‡]CR, PR plus SD according to RECIST 1.1.

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2022

VOL. 387 NO. 23

Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab
in Advanced Melanoma

M.W. Rohaan, T.H. Borch, J.H. van den Berg, Ö. Met, R. Kessels, M.H. Geukes Foppen, J. Stoltenborg Granhøj, B. Nuijen, C. Nijenhuis, I. Jedema, M. van Zon, S. Scheij, J.H. Beijnen, M. Hansen, C. Voermans, I.M. Noringriis, T.J. Monberg, R.B. Holmstroem, L.D.V. Wever, M. van Dijk, L.G. Grijpink-Ongering, L.H.M. Valkenet, A. Torres Acosta, M. Karger, J.S.W. Borgers, R.M.T. ten Ham, V.P. Retèl, W.H. van Harten, F. Lalezari, H. van Tinteren, A.A.M. van der Veldt, G.A.P. Hospers, M.A.M. Stevense-den Boer, K.P.M. Suijkerbuijk, M.J.B. Aarts, D. Piersma, A.J.M. van den Eertwegh, J.-W.B. de Groot, G. Vreugdenhil, E. Kapiteijn, M.J. Boers-Sonderen, W.E. Fiets, F.W.P.J. van den Berkmortel, E. Ellebaek, L.R. Hölmich, A.C.J. van Akkooi, W.J. van Houdt, M.W.J.M. Wouters, J.V. van Thienen, C.U. Blank, A. Meerveld-Eggink, S. Klobuch, S. Wilgenhof, T.N. Schumacher, M. Donia, I.M. Svane, and J.B.A.G. Haanen



Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland > Actueel > Nieuws >

Zorginstituut: vergoed TIL-therapie voor mensen met uitgezaaid melanoom

Nieuwsbericht | 21-12-2022 | 13:00

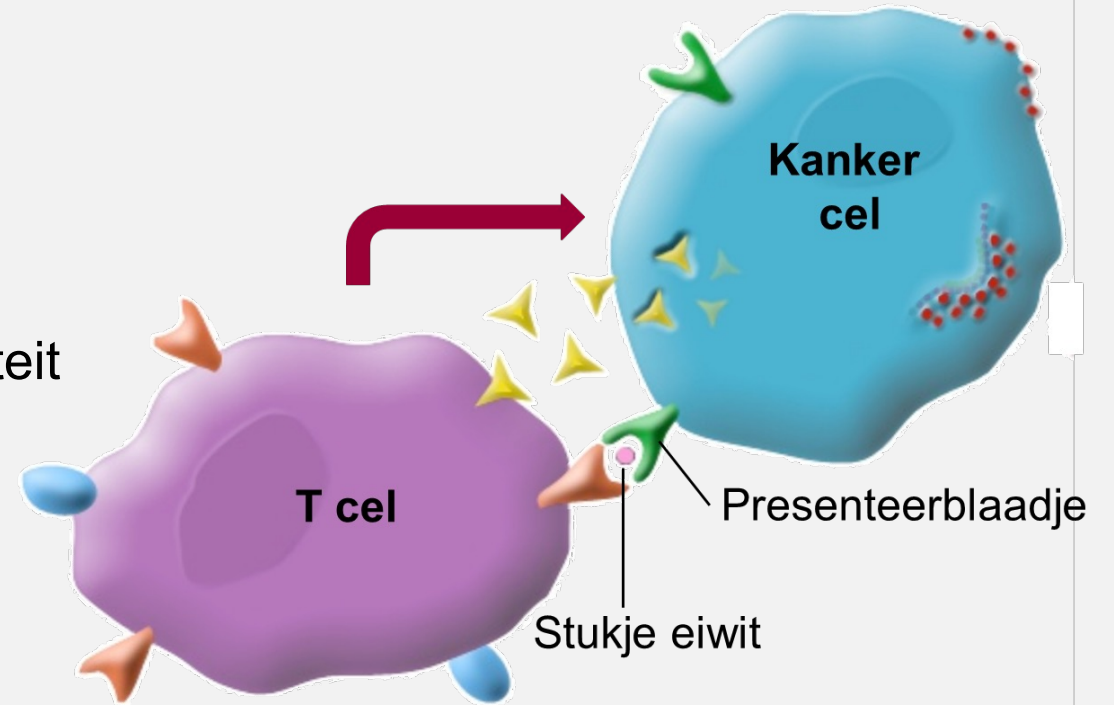
TIL-therapie is net zo effectief als de standaardbehandeling en kan worden vergoed uit het basispakket. Dat is de conclusie in het standpunt dat Zorginstituut Nederland op 21 december 2022 heeft gepubliceerd. Hierdoor komt een geavanceerde en persoonlijke behandeling beschikbaar voor mensen met een bepaald type melanoom. Voor deze agressieve vorm van huidkanker is TIL-therapie een extra behandelmogelijkheid. De vergoeding gaat in op 15 januari 2023.

HET AFWEERSYSTEEM EN KANKER

Een aantal vormen van kanker is 'vreemd genoeg'

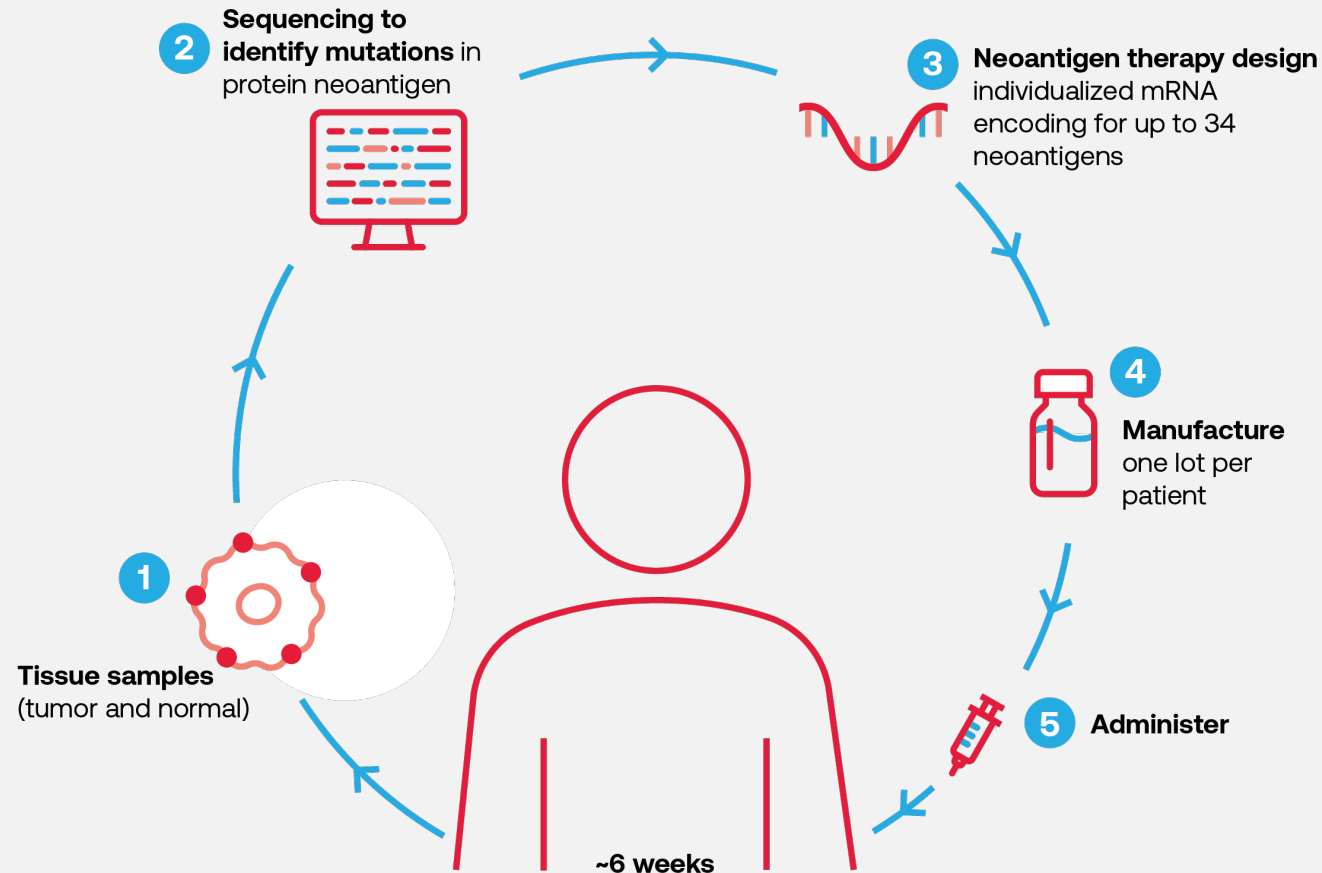
Kunnen we de al aanwezige afweerreactie helpen?

1. Blokkeer de remmen ('checkpoints') op T cel activiteit
2. Creëer een groter aantal kanker-reactieve T cellen
3. **Door middel van vaccinaties?**

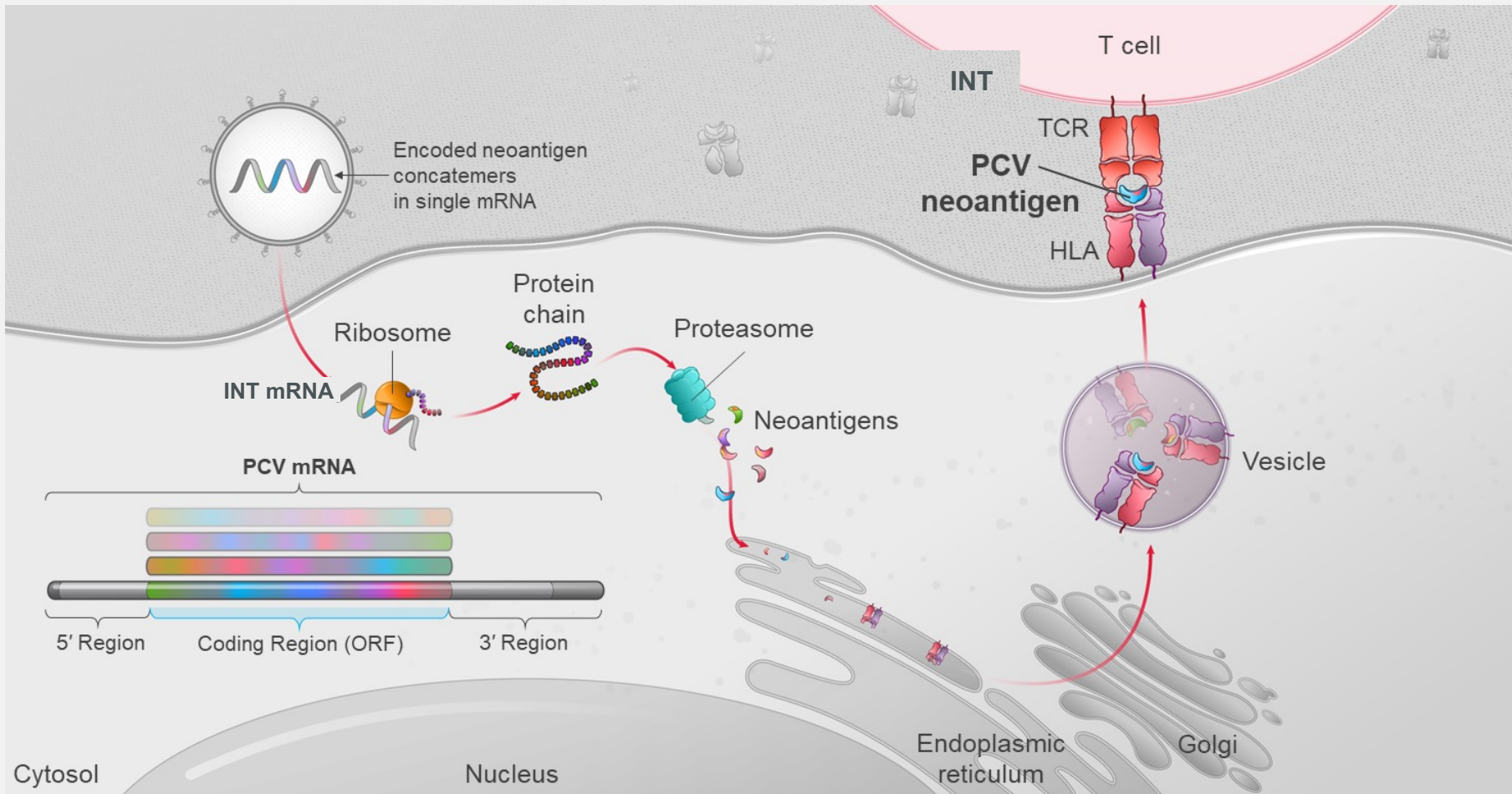


MRNA VACCIN STUDIE: EEN PERSOONLIJKE NEOANTIGEEN BEHANDELING

Ontworpen om aan te grijpen op unieke tumor DNA mutaties voor elke individuele patient



WERKING VAN MRNA VACCIN



mRNA-4157 (V940) is a **customizable** individualized neoantigen therapy encoding up to 34 neoantigens

Targeting of neoantigens by T-cells has been demonstrated to **drive antitumor responses**¹

The modified mRNA **platform** was implemented for the COVID-19 vaccine (mRNA-1273), demonstrating **utility and adaptability**²

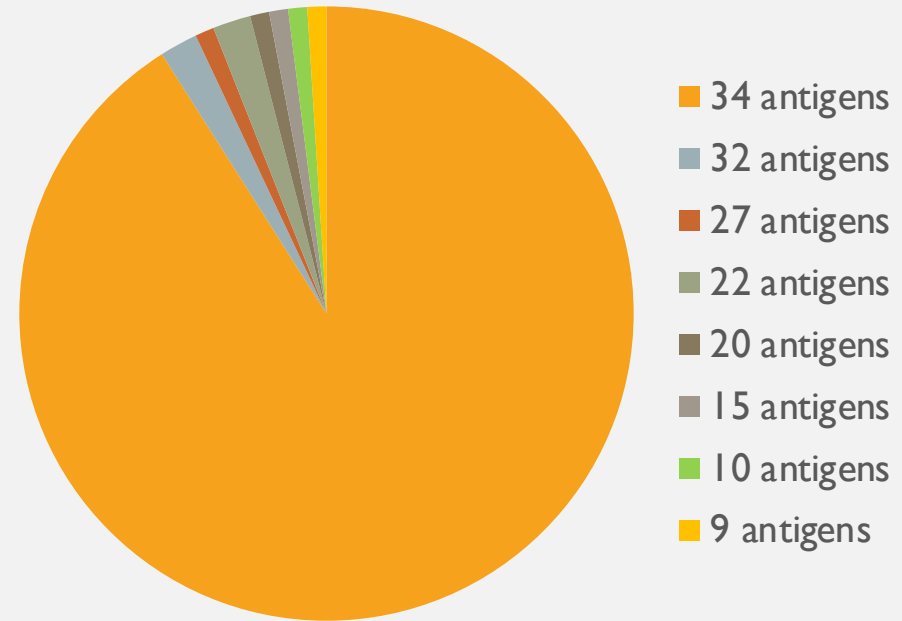
PERSOONLIJK NEOANTIGEEN VACCIN

> 90% patients screened had tissue of sufficient quality/quantity for mRNA-4157 (V940) manufacture

mRNA-4157 (V940) was successfully prepared for > 99% patients in the combination arm

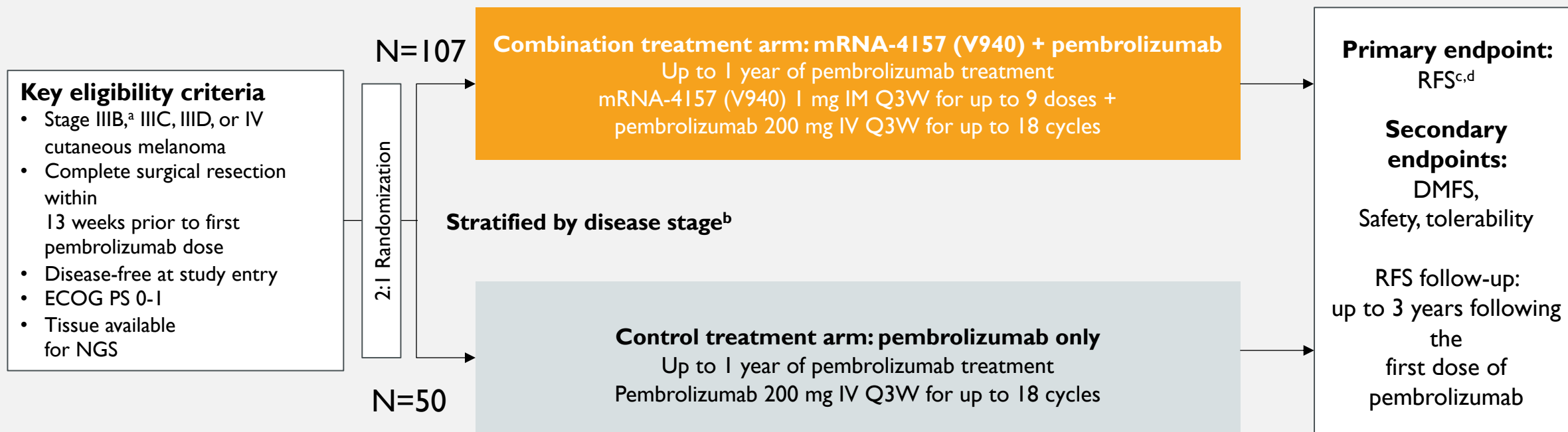
91% of patients in the combination arm had an INT with 34 neoantigens

The median number of neoantigens was
34 (range: 9-34)



MRNA VACCIN STUDIE OPZET

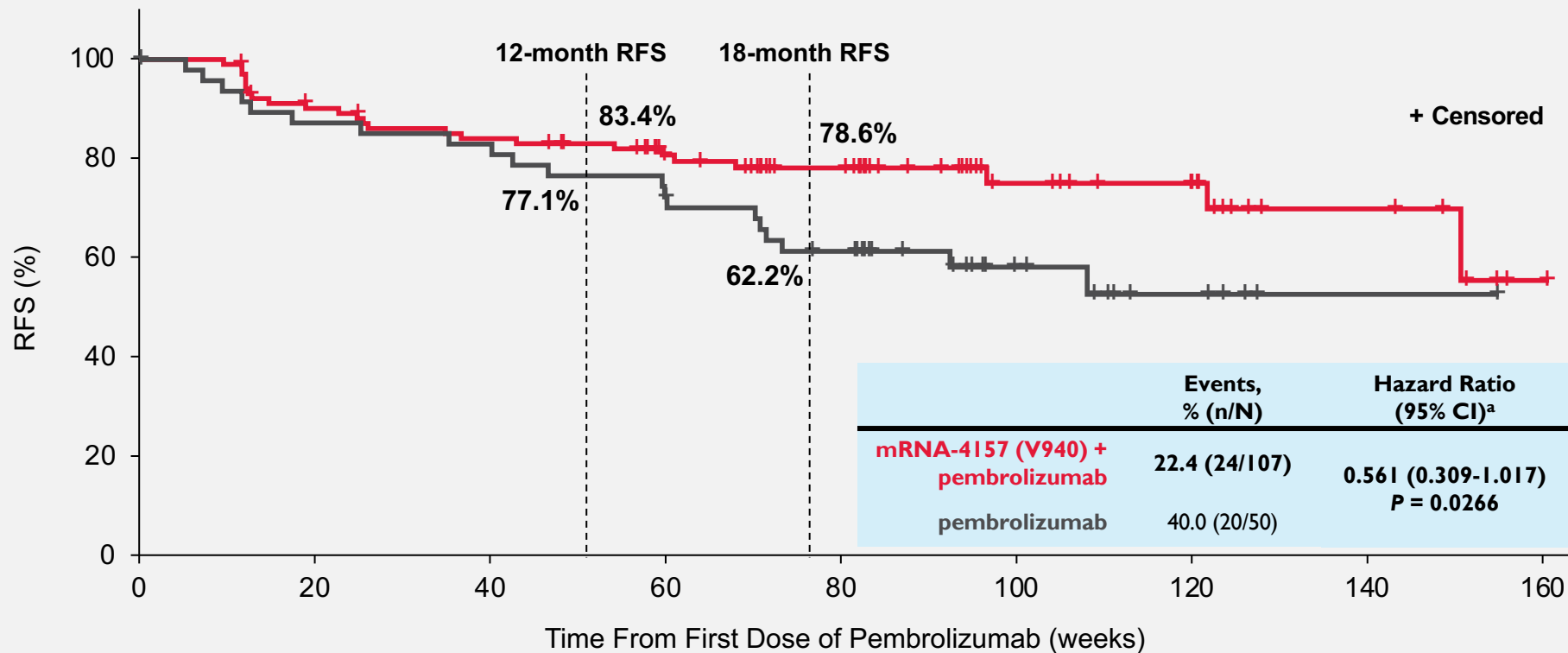
Randomized, phase 2, open-label study in adjuvant resected melanoma patients at high risk of recurrence



Designed with 80% power to detect an HR of 0.5 with ≥ 40 RFS events (with 1-sided alpha of 0.1)

Median follow-up^e: 23 months for mRNA-4157 (V940) + pembrolizumab
24 months for pembrolizumab only

PRIMAIRE EINDPUNT: TERUGKEER VRIJE OVERLEVING



mRNA-4157 (V940) +
pembrolizumab
pembrolizumab

Number at Risk

107	92	85	73	49	24	20	8	1
50	42	40	37	28	13	6	1	0

CONCLUSIES

Immuuntherapie werkt omdat kankercellen vaak voldoende anders zijn dan normale cellen voor onze afweercellen

Toch faalt de eigen afweer omdat kanker zich kan wapenen tegen de eigen afweer

Twee oplossingen:

- De rem die kanker op de afweer zet weghalen: checkpointremmers (Nobelprijs 2018)
- Het aantal cellen en hun activiteit aanzienlijk verhogen zodat er een leger van sterk actieve afweercellen tegen de kanker kan worden toegediend (TIL)

De kennis vergaard met mRNA vaccins (Nobelprijs 2023) (ooit ontwikkeld in de strijd tegen kanker, maar massaal gebruikt bij COVID-19) kan nu worden ingezet om voor elke patient een uniek vaccin te maken!

DANK U VOOR UW AANDACHT!

