



Uitkomsten van een gerandomiseerde fase III-studie naar TIL-behandeling versus ipilimumab bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom

Sofie Wilgenhof, MD PhD

Maartje Rohaan, MD

Studiedag Melanoom

28 januari 2023



1

Huidige behandelopties gemetastaseerd melanoom

- Immuun checkpointremmers en doelgerichte therapie hebben de 5-jaars overleving van stadium IV melanoom patiënten enorm verbeterd
- Behandeling met anti-PD-1 antilichamen (nivolumab of pembrolizumab) tegenwoordig vaak eerstelijnsbehandeling voor patiënten met gemetastaseerd melanoom
- Adjuvant anti-PD-1 (1 jaar) is ook standaardbehandeling voor patiënten met stadium III melanoom
- Echter, ongeveer 50% van de patiënten komt nog steeds binnen 5 jaar na diagnose van stadium IV ziekte te overlijden

Hamid et al. Ann Oncol 2019; Robert et al. J Clin Oncol 2020; Robert et al., Lancet Oncol 2019; Michielin et al., Ann Oncol 2019; Eggermont et al. NEJM. 2018; Ascierto et al., Lancet Oncol. 2020; Larkin et al. NEJM 2019; Hodi et al. JCO 2022, presented at ASCO 2022

2

Behandelopties na falen eerstelijns anti-PD-1

- **Ipilimumab**
→ ORR 4.2 - 56%^{1,3}

- **Combinatie ipilimumab + nivolumab**
→ ORR 15.5 - 58%^{4,5}

- **Combinatie met BRAF/MEK-remmers**
→ ORR tot 16%⁶

- **BRAF/MEK-remmers**
→ ORR 22.2 - 57%^{1,6}

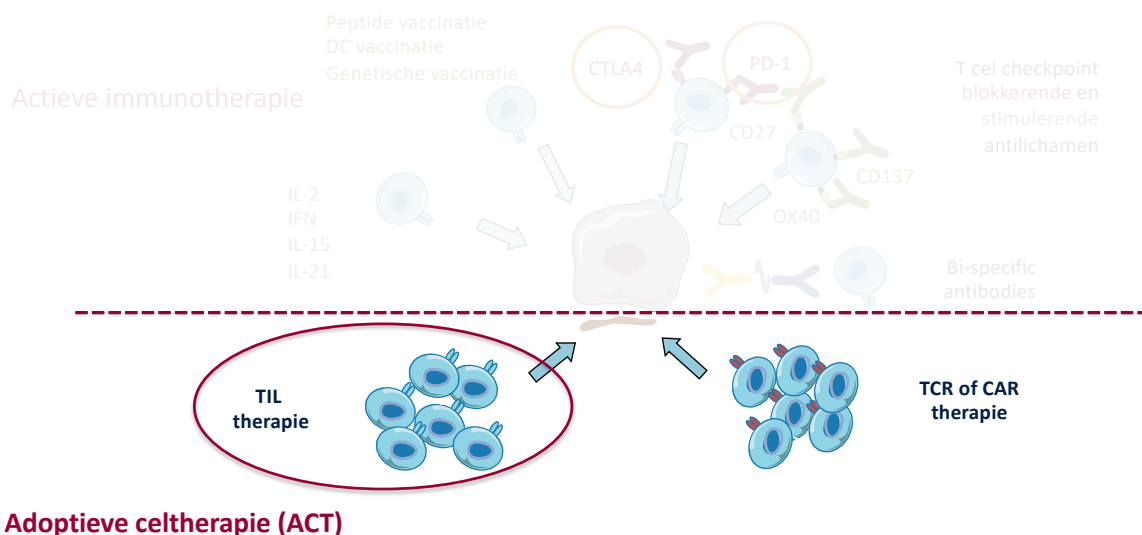
- **Studiebehandeling**

Noodzaak voor nieuwe, effectieve behandelingen voor deze patiëntenpopulatie

¹Weichenthal et al. JCO, presented at ASCO 2019; ²Zimmer et al. Eur J Cancer. 2017; ³Pires da Silva et al., Lancet Oncol 2021; ⁴Vanderwalle et al. S1616 trial, abstract CT013, presented at AACR 2022; ⁵Ascierto PA et al. JCO abstract 2017; ⁶Ackerman et al. Cancer 2014

3

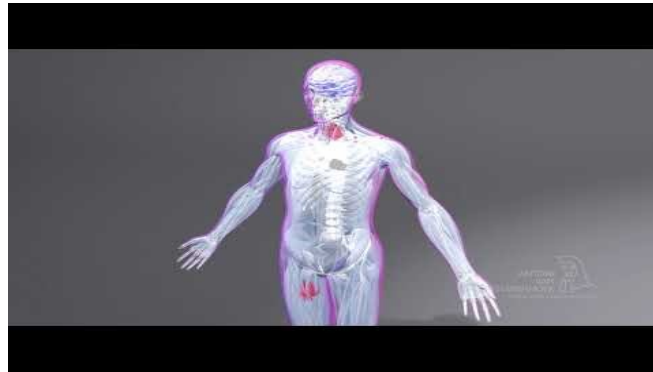
Overzicht Immunotherapie



Aangepast van Antoni Ribas & Christian Blank

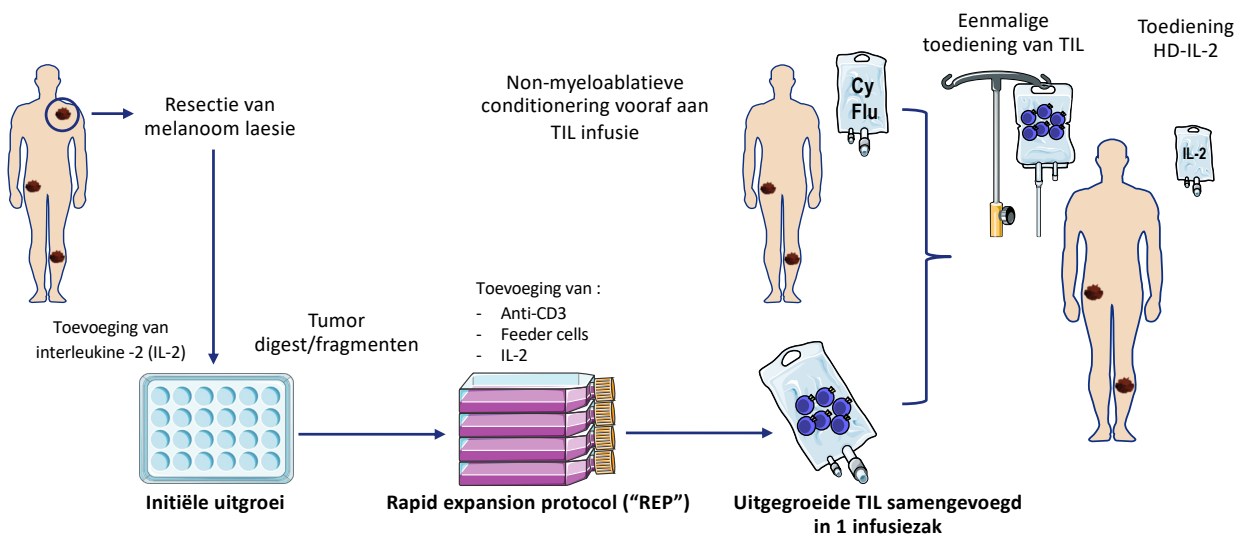
4

TIL bereiding en behandeling



5

TIL bereiding en behandeling



6

Bewijs voor TIL Therapie

- Eind jaren '90 eerste duidelijke klinische effect aangetoond door dr. S. Rosenberg
- Fase 1/2 studies
 - 40%
 - 10%
 - 40%
- Ook in patiënten die progressie vertoonden na meerdere lijnen voorbehandeling

De positie van TIL in het huidige behandellandschap voor patiënten met gemetastaseerd melanoom was nog onduidelijk zonder data van een fase 3 studie

Rosenberg et al. J Natl Cancer Inst 1994; Dudley et al. Science 2002; Rosenberg et al. Clin Cancer Res 2011; Andersen et al. Clin Cancer Res 2016; van den Berg et al. JTC 2020; Sarnaik et al. JCO 2021

7

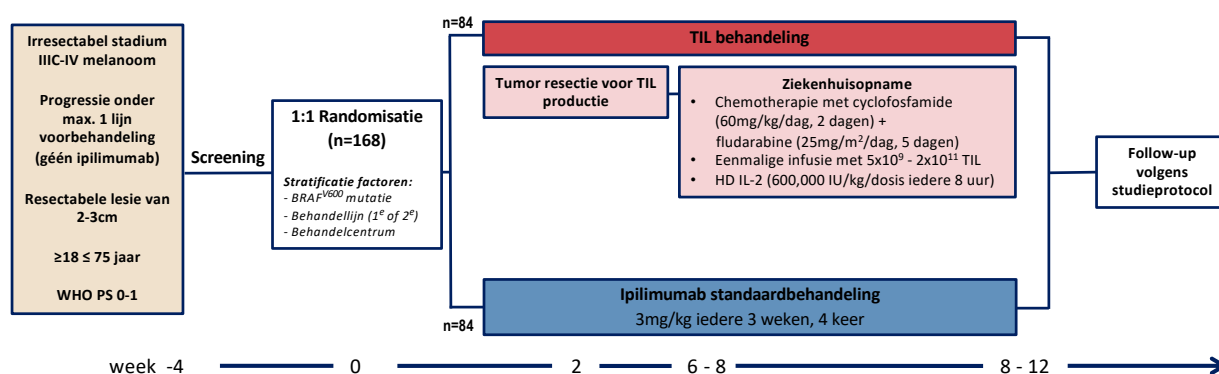
Fase 3 TIL Studie AvL - NCT02278887

- Internationale, multicenter, open-label, gerandomiseerde fase 3 studie
 - NKI + Herlev Hospital, Denemarken
 - 2014
- Studie opgenomen binnen het Voorlopig Toelatingstraject (VT)
 - TIL behandeling binnen de studie (tijdelijk) vergoed vanuit basisverzekering
 - Behandeling ook beschikbaar in Denemarken



8

Studie Ontwerp



9

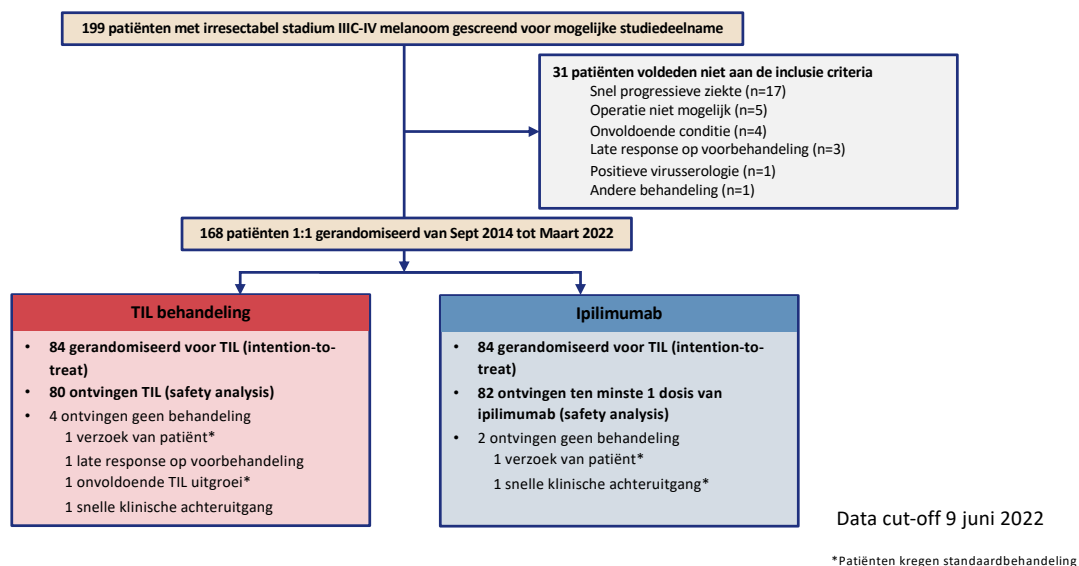
Eindpunten

- **Primair:**
 - Progressie-vrije overleving (PFS) van TIL vergeleken met standaard ipilimumab volgens RECIST 1.1 per investigator review in de intention-to-treat (ITT) populatie*
- **Secundair:**
 - Overleving
 - Veiligheid
 - Kwaliteit van leven

*Volgens de stratified (unweighted) log-rank test en het gestratificeerde cox regressie model. De studie werd positief bevonden indien PFS na TIL significant langer was dan na ipilimumab, gebaseerd op de log-rank test met een tweezijdige p-waarde onder 0.05.

10

Resultaten - Patiënten



11

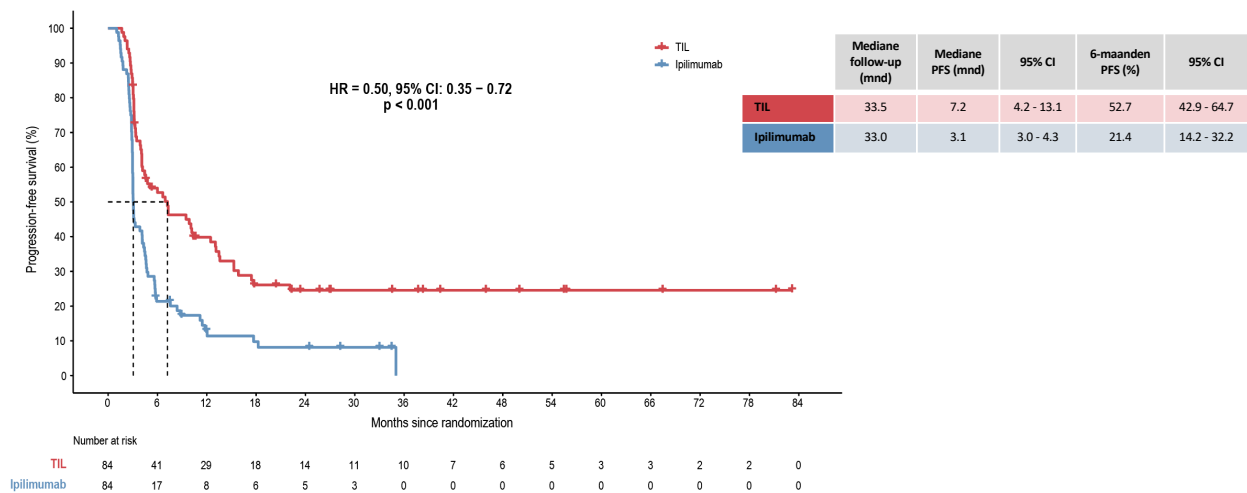
Demografische gegevens gelijk in beide groepen

Characteristic	TIL (n=84)	Ipilimumab (n=84)
Geslacht – n (%)		
Man	47 (56.0)	53 (63.1)
Vrouw	37 (44.1)	31 (36.9)
Leeftijd, jaren		
Mediaan (range)	59 (26 - 74)	58 (30 - 77)*
WHO performance status – n (%)		
0	69 (82.1)	70 (83.3)
1	15 (17.9)	14 (16.7)
BRAF mutatie status– n (%)		
V600 mutatie	37 (44.1)	36 (42.9)
Wild type	47 (56.0)	48 (57.1)
Behandelcentrum – n (%)		
NKI	66 (78.6)	66 (78.6)
CCIT	18 (21.4)	18 (21.4)
Ziektestadium– n (%)		
Irresectabel stadium IIIC	2 (2.4)	2 (2.4)
Stadium IV	82 (97.6)	82 (97.6)
Hersenmetastasen	6 (7.1)	7 (8.3)
Lever metastasen	20 (23.8)	9 (10.7)
LDH – n (%)		
≤ ULN	67 (79.8)	70 (83.3)
1-2 x ULN	17 (20.2)	14 (16.7)
Voorgaande behandeling – n (%)		
Geen	9 (10.7)	10 (11.9)
Adjuvant anti-PD-1	17 (20.2)	23 (27.4)
Eerstelijns anti-PD-1	56 (66.7)	49 (58.3)
Anders	2 (2.4)	2 (2.4)

*Twee patiënten ≥75 jaar waren geïncludeerd in de studie omdat zij in uiterst goede klinische verkeerden zoals ingeschat door de hoofdonderzoeker

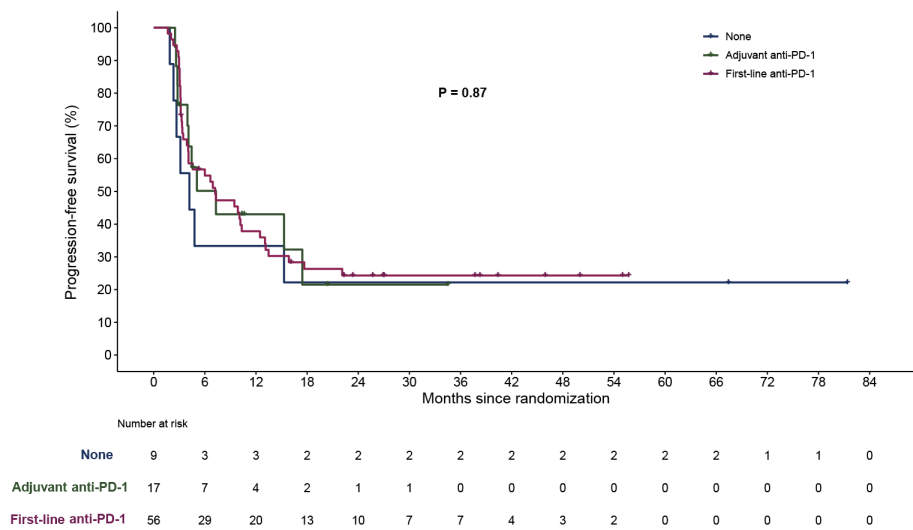
12

Verbetering van PFS met TIL vergeleken met ipilimumab
Volgens RECIST 1.1 in de ITT populatie



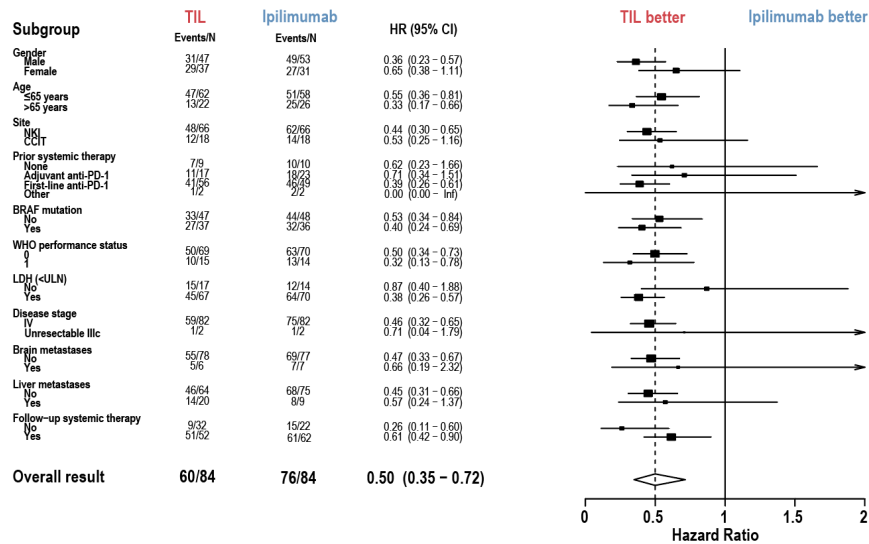
13

PFS voordeel TIL patiënten onafhankelijk van voorbehandeling



14

In PFS sugbroepanalyse TIL ook beter



15

Beste overall respons

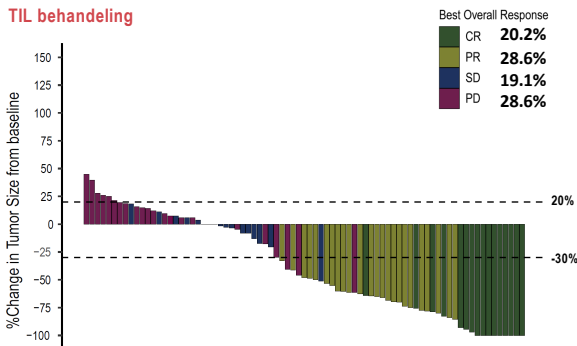
	TIL (n=84)	Ipilimumab (n=84)	p-waarde
Beste overall respons*	n (%)	n (%)	0.001
Complete respons	17 (20.2)	6 (7.1)	
Partiele respons	24 (28.6)	12 (14.3)	
Stabiele ziekte	16 (19.1)	15 (17.9)	
Progressieve ziekte	24 (28.6)	40 (47.6)	
Niet evalueerbaar /gedaan [#]	3 (3.6)	11 (13.1)	
Overall respons[†]	41 (48.8)	18 (21.4)	<0.001
Clinical benefit[‡]	57 (67.9)	33 (39.3)	<0.001

*In de intention-to-treat populatie. [#]In 3 (3.6%) en 11 (13.1%) respectievelijk TIL en ipilimumab behandelde patiënten, was beste radiologische respons niet te evalueren of niet gedaan door een event (overlijden of start vervolgbehandeling) voor eerste moment van respons evaluatie of door onevalueerbare target lesies tijdens follow-up. [†]CR plus PR en [‡]CR, PR plus SD volgens RECIST 1.1.

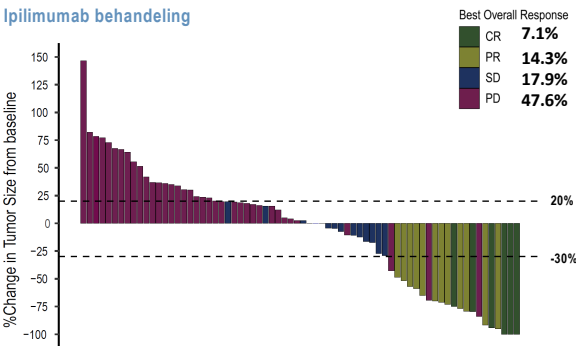
16

Beste verandering in tumor grootte

TIL behandelng

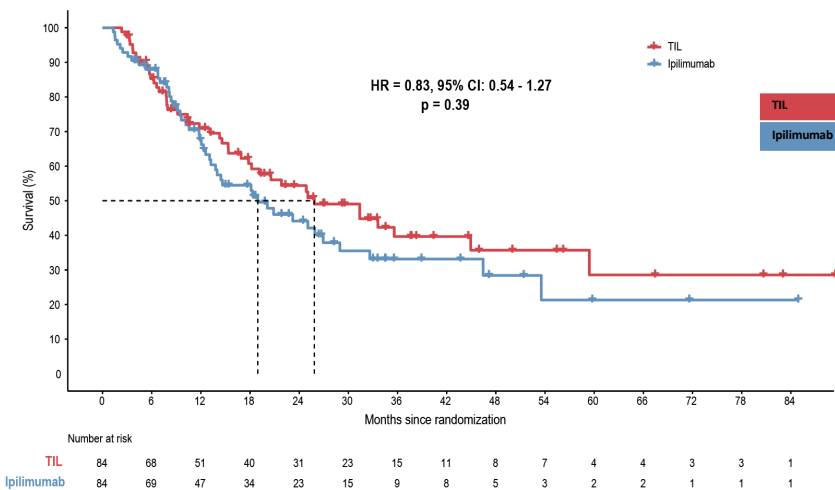


Ipilimumab behandelng



17

Overleving In de ITT populatie



	Mediane overleving (mnd)	95% CI	2-jaars overleving (%)	95% CI
TIL	25.8	18.2 – NR	54.3	43.9 – 67.2
Ipilimumab	18.9	13.8 – 32.6	44.1	33.6 – 57.8

18

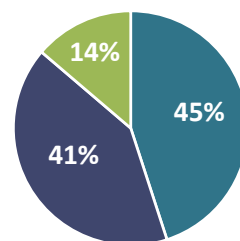
Eigenschappen TIL behandeling (n=80)

- In 82/83 (98.8%) patiënten succesvolle TIL productie*
- Mediane ligduur 17 dagen (12 – 38)
- Mediane aantal TIL teruggegeven 40.9×10^9 (range 4.9 – 110.4)

- Locatie van tumor resectie voor TIL geen invloed op:

- Klinische respons ($p=0.84$)
- Cel aantal ($p=0.54$)

■ Lymfeklier ■ (Sub) cutaan ■ Visceraal orgaan



Long n= 6
Lever n= 1
Bijnier n= 1
Darm n= 1
Milt n= 1
Peritoneum n= 1

*Bij patiënten voor wie een TIL productie was gestart. Voor 10 patiënten was het noodzakelijk een 2e lesie te verwijderen wegens initieel onvoldoende uitgroei.

19

Geen nieuwe bevindingen veiligheid

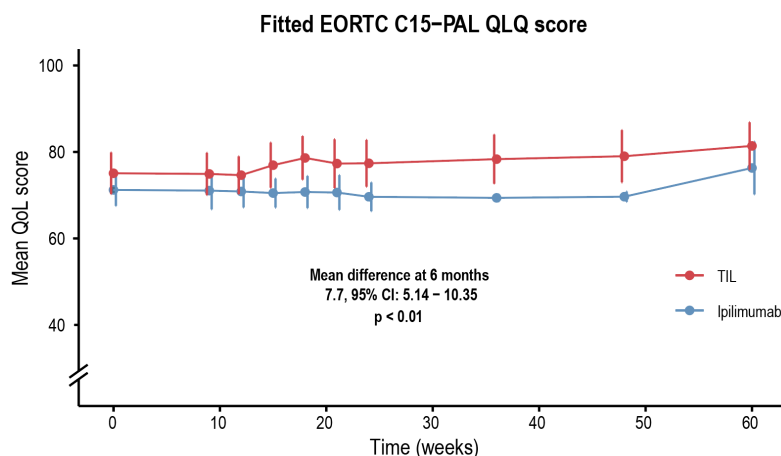
Graad ≥ 3 treatment-related adverse events volgens CTCAEv4.03*

TIL (n=80)				Ipilimumab (n=82)	
Chemotherapy		TIL plus IL-2		Adverse event	n (%)
Adverse event	n (%)	Adverse event	n (%)	Adverse event	n (%)
Total	80 (100)	Total	77 (96.3)	Total	47 (57.3)
Neutropenia	80 (100)	Febrile neutropenia	58 (72.5)	Colitis	16 (19.5)
Thrombocytopenia	71 (88.8)	Hypophosphatemia	48 (60.0)	Diarrhea	12 (14.6)
Febrile neutropenia	67 (83.8)	Fever	36 (45.0)	Elevated ALT	8 (9.8)
Lymphopenia	57 (71.3)	Dyspnea	15 (18.8)	Elevated AST	7 (8.5)
Hypophosphatemia	20 (25.0)	Hypertension	11 (13.8)	GGT increased	7 (8.5)
Anemia	16 (20.0)	CPK increased	9 (11.3)		
Elevated ALT	7 (8.8)	Rash	9 (11.3)		
GGT increased	6 (7.5)	Elevated ALT	8 (10.0)		
Elevated AST	4 (5.0)	Elevated AST	8 (10.0)		
Fatigue	4 (5.0)	Fatigue	7 (8.8)		
		Chills	6 (7.5)		
		GGT increased	6 (7.5)		
		Hypotension	6 (7.5)		
		Hypoxia	5 (6.3)		

*Meest voorkomende graad ≥ 3 treatment-related adverse events volgens CTCAE 4.03, optredend in $\geq 5\%$ van de patiënten die minimal 1 dosis behandeling hebben gekregen (safety analysis set), per behandelarm. Meerdere adverse events konden optreden in dezelfde patiënt.

20

Algemene kwaliteit van leven beter in TIL patiënten



21

Samenvatting

- Eerste **gerandomiseerde studie met celtherapie in solide tumoren**, waarbij TIL werd vergeleken met ipilimumab, een standaard tweedelijsbehandeloptie voor patiënten met gemetastaseerd melanoom
- **TIL** toonde een significant **beter PFS** (HR 0.50, P<0.001) vergeleken met ipilimumab, als eerste- of tweedelijsbehandeling in anti-PD-1 refractaire patiënten
- **Betere responsen met TIL** –
 - TIL 49% objectieve respons en 20% complete respons
 - Ipilimumab 21% objectieve respons en 7% complete respons
- **Geen nieuwe bevindingen** in de **veiligheid** van de behandeling
- **TIL patiënten** scoorden **hoger in kwaliteit van leven**
- **TIL** zou **mogelijk een nieuwe behandeloptie** kunnen worden voor patiënten met gemetastaseerd melanoom als tweedelijsbehandeling

22

Toekomst

1. TIL + checkpointremming

- Gerandomiseerde fase 3 studie (Iovance): TIL + pembrolizumab versus pembrolizumab

2. TIL bij andere kankers (bvb longkanker)

3. Gepersonaliseerde (immuno)/celtherapie op basis van neo-antigenen

23

Met dank aan Patiënten en familie

Medische Oncologie

Maartje Rohaan

John Haanen
Sebastian Klobuch
Hans van Thienen
Christian Blank
Aafke Meerveld-Eggink
Jessica Borgers
Marnix Geukes Foppen
Lisette Rozeman
Henk Mallo
Sandra Adriaansz
Judith Lijnsveldt
Wilma Uytendinck
Liselotte Tas
Judith Westra
Sandra Visser
Marjolein Delfos
Matthias Karger
Verpleegafdeling 4B

Radiologie

Ferry Lalezari

Chirurgische Oncologie

Alexander van Akkooi
Winan van Houdt
Michel Wouters
Anne Miek Koenen

BioTherapeutics Unit/Apotheek

Joost van den Berg
Cynthia Nijenhuis
Maaike van Zon
Inge Jedema
Raween Kalicharan
Matthijs Linssen
Saskia Scheij
Josje Heuvelmans
Annemijn Manger
Raquel Gomez-Eerland
Sanne Pattiwael
Noor Bakker
Renate de Boer
Karina Scheiner
Wouter Scheper
Bastiaan Nuijen
Jos Beijnen
Ton Schumacher

Pathologie

Bart van de Wiel

CRA and WA

Marloes van Dijk
Alex Torres
Lidwina Weaver
Rob Kessels
Harm van Tinteren
Lidwina Weaver
Ludy Valkenet
Aysegül Sari
Lindsay Grijpink-Ongering
Michelle de Haan

Kwaliteit van leven

Valesca Retel
Renske ten ham
Inge Eekhout
Annelies Boekhout
Mees Egeler

Verwijzende centra

Financiële ondersteuning

Dutch Cancer Association
The Netherlands Organization for Health Research and Development
The Dutch Ministry of Health
Stichting Avento
AVL Foundation
The Danish Cancer Society and Capital Region of Denmark Research Foundation

Sanguin

Carlijn Voermans
Marten Hansen
Marijke Thiel-Valkhof

CCIT Herlev, Denmark

Inge Marie Svane
Marco Donia
Troels Holz Borch
Özcan Met
Tine Monberg



24



Dank voor uw aandacht

