

Immuuntherapie: a never ending story?

De toekomst van multidimensionale kankerbehandeling: Lag-3 remmers

dr. Ines Deleu
VITAZ Sint-Niklaas



10 JAAR HOOP

Melanoompunt is een volledig onafhankelijke patiëntenvereniging voor en door melanoompatiënten en hun naastbetrokkenen. Met de gewaardeerde steun van :



MSD



Bristol Myers Squibb™



NOVARTIS



sanofi

VITAZ

STERK IN ZORG

Behandeling Melanoma: Lag-3 antilichamen



Dr. Ines Deleu



Immuuntherapie

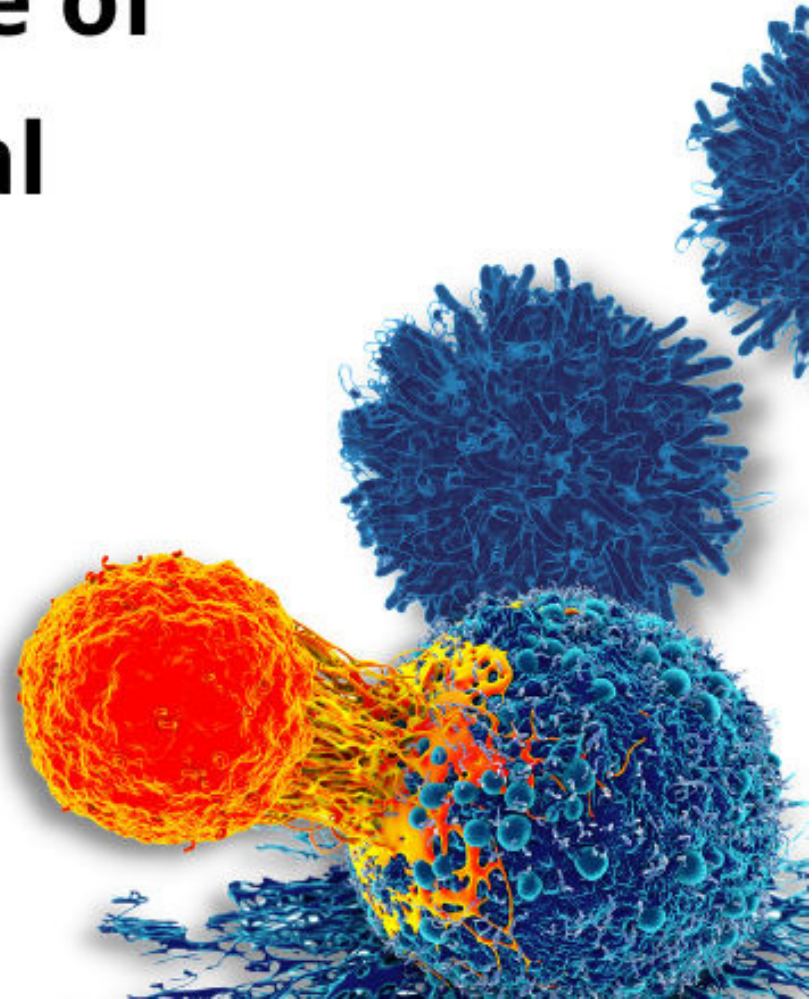
- **Persartikel 2018: De immunotheapie kan in ons land na twee jaar indrukwekkende resultaten voorleggen: de behandeling zorgt voor ongeveer 11.000 extra levensjaren in vergelijking met de standaardbehandelingen, en ze zorgt voor een ongeëvenaarde levenskwaliteit, omdat de behandeling veel beter wordt verdragen.**

Melanoom: het
verhaal van
immunotherapie:
“a never ending
story?”

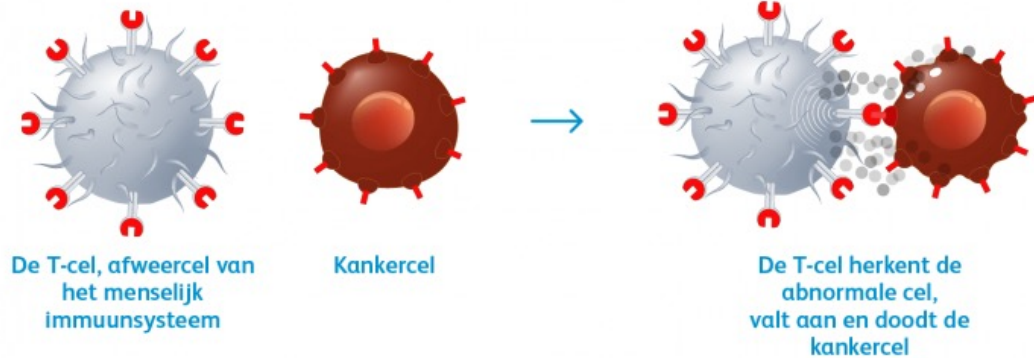


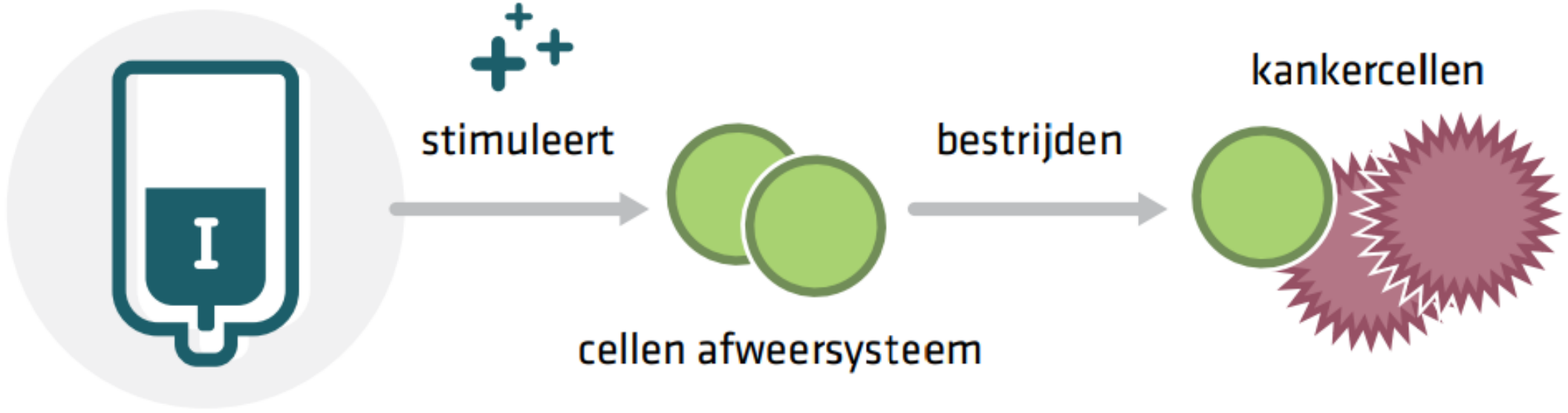
LAG 3 - The Future of Multi-Dimensional Cancer Immunotherapy

Insight Research



Immuunsysteem eenvoudig uitgelegd





WERKING KANKERCEL

TUMOR



KANKER
CEL

Kankercel legt
immuunsysteem
lam door misleiden
van checkpoint



T-CEL

IMMUUNSYSTEEM

IMMUUNTHERAPIE

TUMOR



KANKER
CEL

Door geneesmiddelen
wordt de misleider
weggenomen en werkt
het immuunsysteem terug



T-CEL

IMMUUNSYSTEEM

Hoe reageert het immuunsysteem op kanker?

Veel kankers worden voorkomen door surveillance van het **immuunsysteem** en vernietiging van abnormale cellen, zonder dat de persoon zich daarvan bewust is.

Maar kankercellen zijn slim en hebben het vermogen ontwikkeld om het **immuunsysteem** te slim af te zijn of zich ervoor te verbergen. Dit kan op een of meer manieren, zoals:

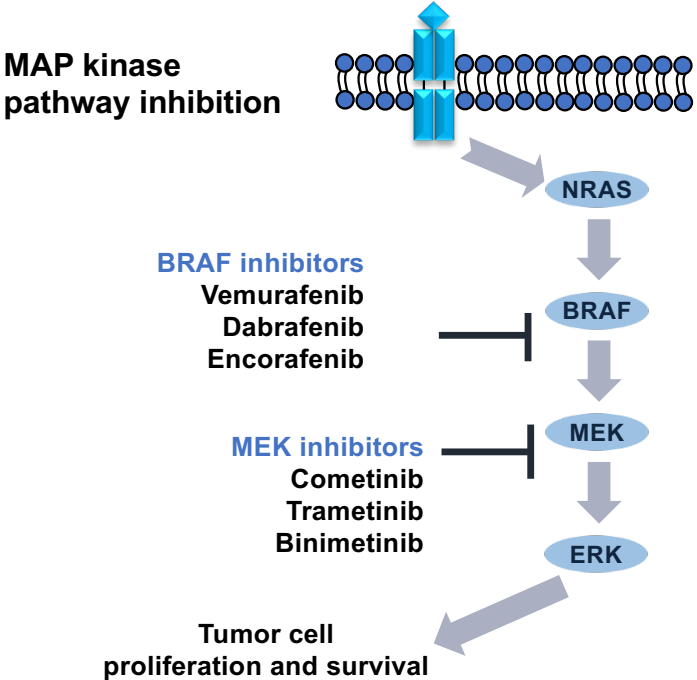
Hun identiteit verbergen: een kankercel kan de expressie van **tumorantigenen** op zijn oppervlak verminderen, waardoor het voor het **immuunsysteem** moeilijker wordt om hem als abnormaal te identificeren.

Een barrière opwerpen: een kankercel kan **eiwitten** op zijn oppervlak tot expressie brengen die een **immuuncel** inactiveren.

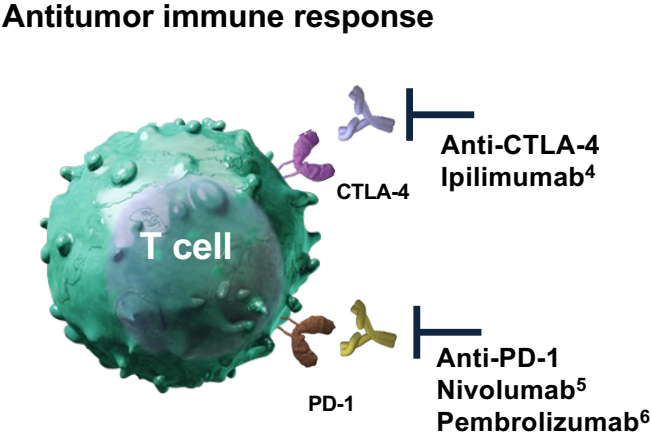
Andere cellen beïnvloeden: een kankercel kan cellen in de buurt beïnvloeden zodat ze stoffen afgeven die de **immuunreactie** onderdrukken (en zo de deling en overleving van kankercellen mogelijk maken).

Eerste behandelingsstrategiën

Targeted Therapy



Immuno-Oncology



Initial Patient Work-up

Patient history
(eg, autoimmune disease)

Performance status

Disease at
key anatomical sites

Organ system function,
especially cardiac function



LDH level

Tumor *BRAF* status

Patient's wishes and
lifestyle factors

Evolutie immuuntherapie

TYPE GENEESMIDDEL

VOORBEELDEN

CTLA-4-remmers

Ipilimumab

PD-1-remmers (gericht op het 'slot')

Nivolumab

Pembrolizumab

Atezolizumab

PD-L1-remmers (gericht op de 'sleutel')

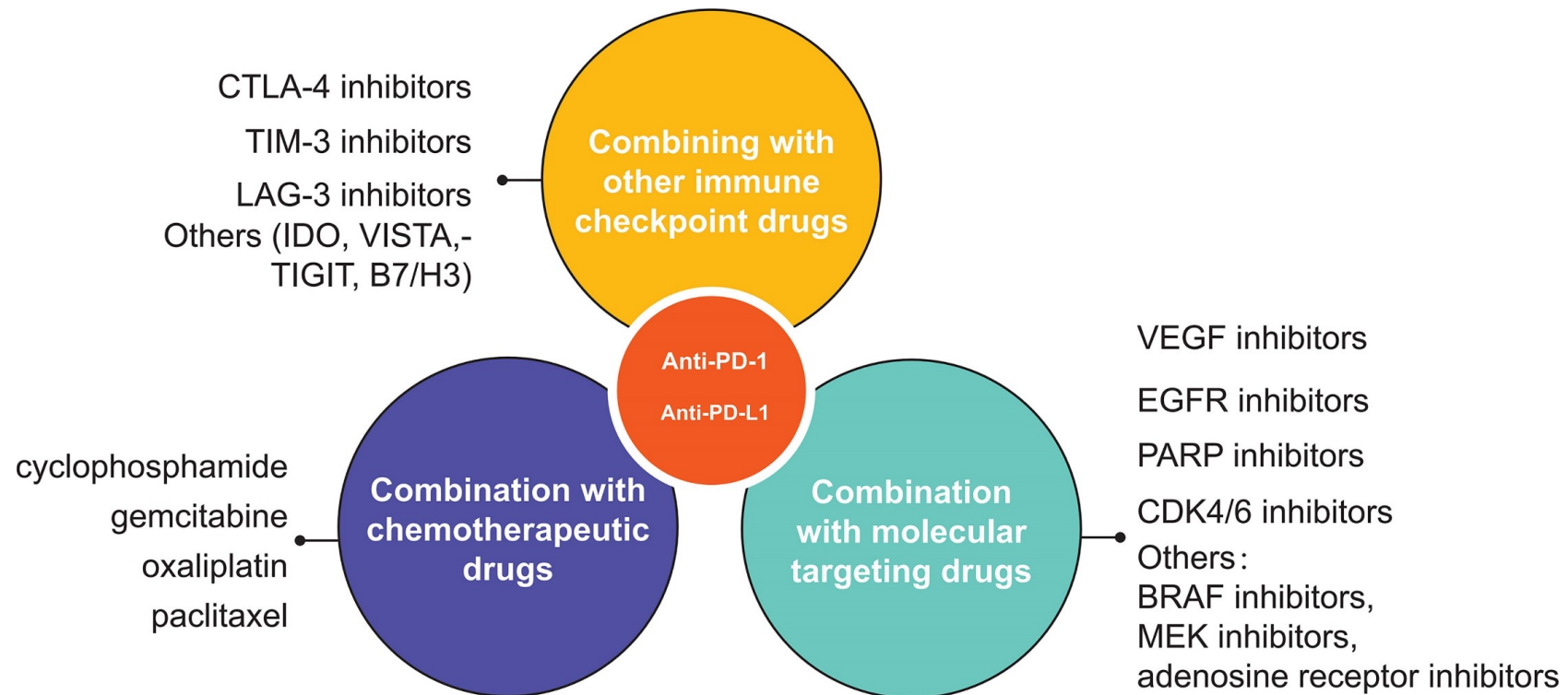
Avelumab

Durvalumab

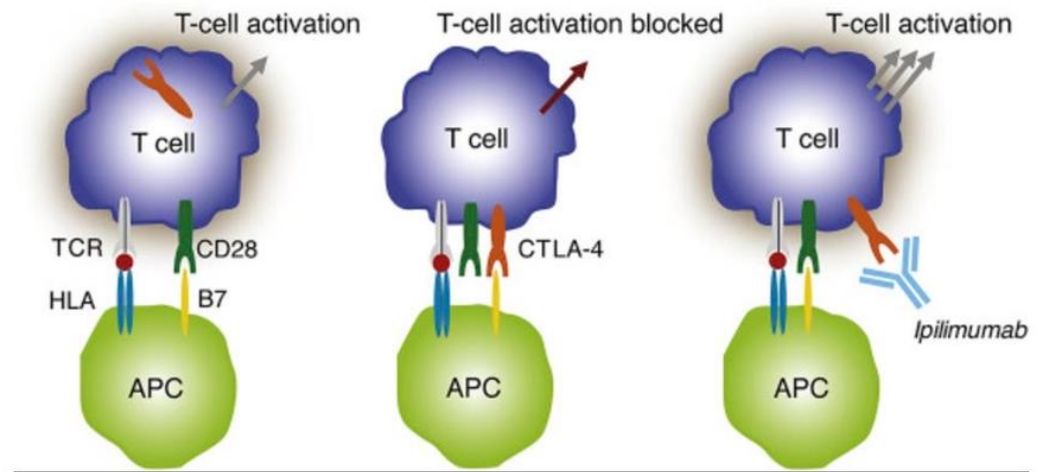
Combinatietherapie

Ipilimumab + nivolumab

Lag-3 inhibitors

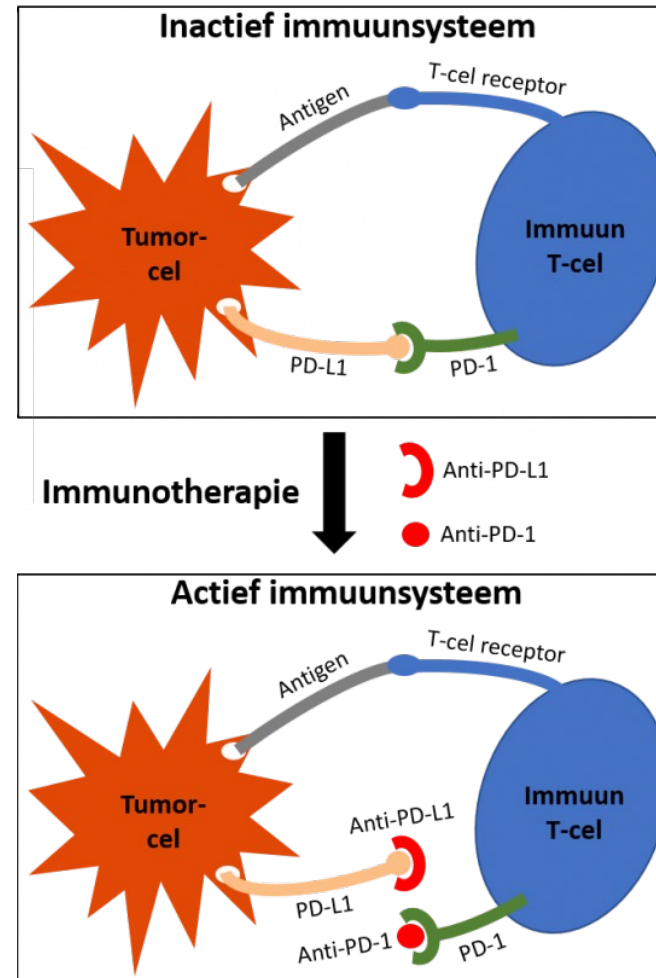


Eerste generatie
immuuntherapie
CTLA-4 remmers



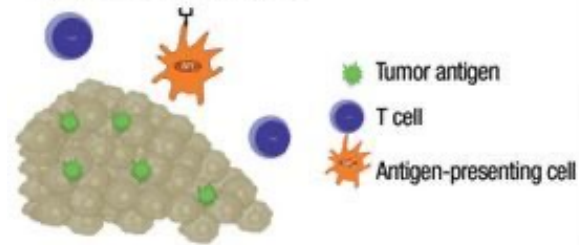
Deze figuur toont de wijze waarop een antigeen presenterende cel (APC) door binding aan de CTLA-4 receptor de T-cel weet te remmen. Ipilimumab kan door binding aan dezelfde receptor de T-cellen bijgevolg activeren.

Tweede generatie:
PD-1/PD-L1 remmers

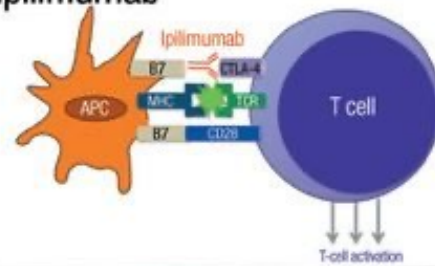


Derde generatie
immuuntherapie
Lag-3 remmers

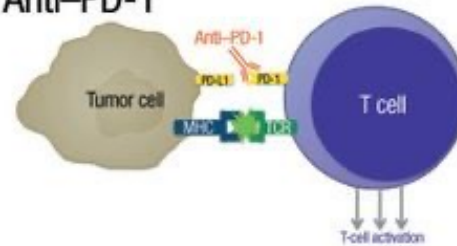
Melanoma tumor
microenvironment



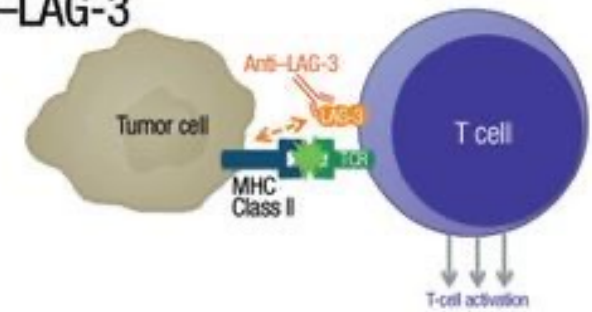
Ipilimumab



Anti-PD-1



Anti-LAG-3



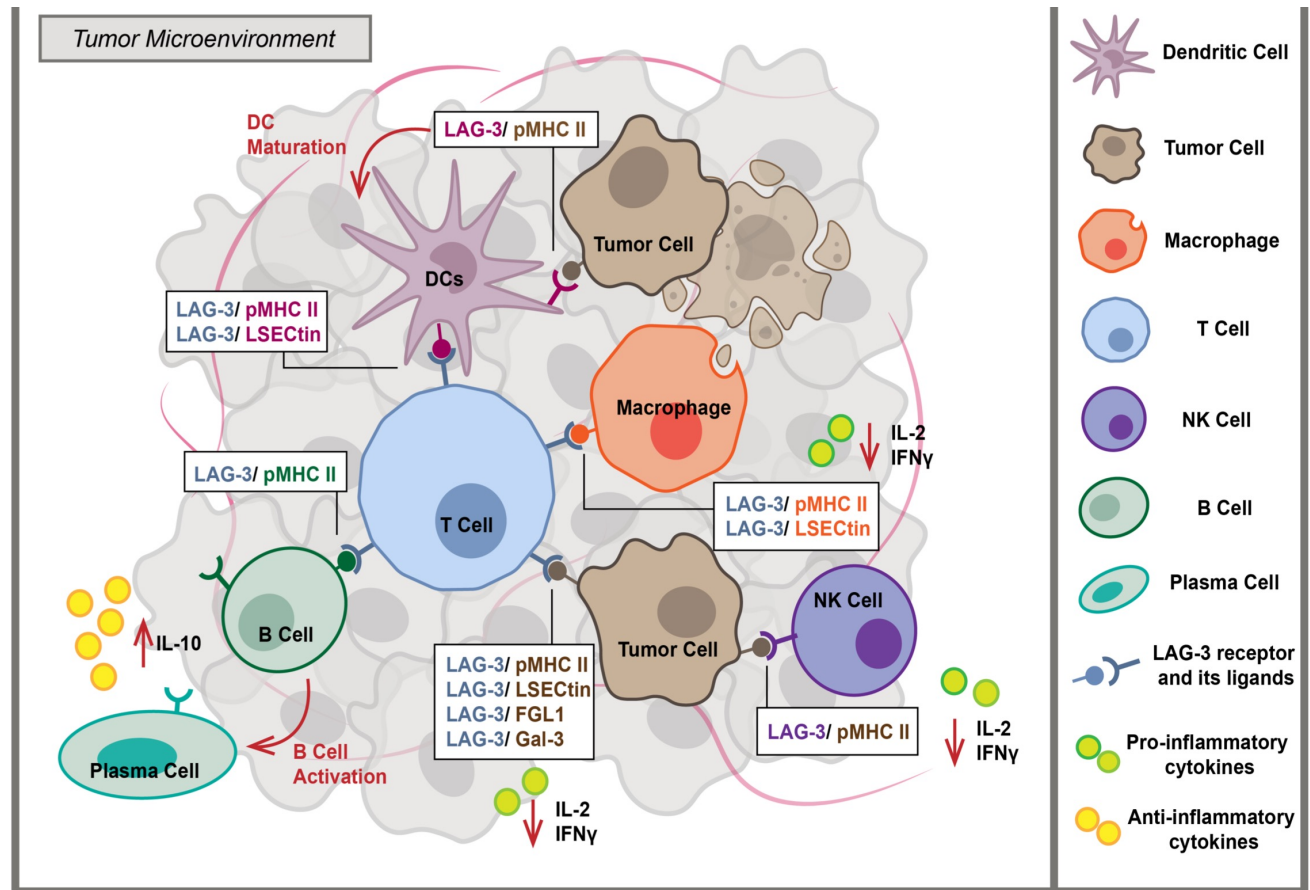
Diepgaande ontleding van het tumor-ecosysteem (Tumor Microenvironment)

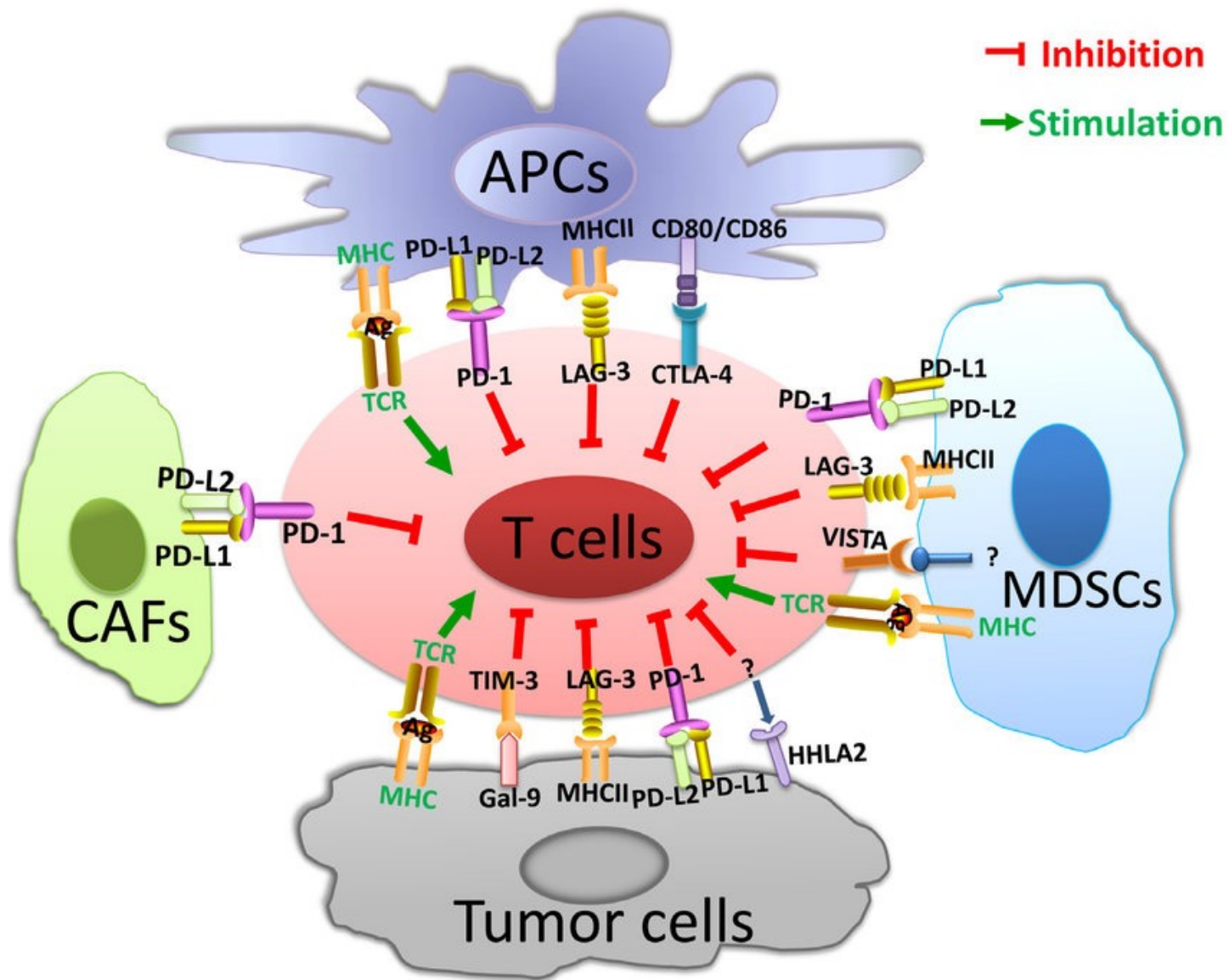
=> Immunotherapie, een behandeling waarbij het eigen immuunsysteem wordt ingezet om tumoren te bestrijden, heeft zich tot een baanbrekende methode voor de behandeling van kanker ontpopt, vooral voor patiënten met melanoom.

=> Toch staat de methode nog voor behoorlijke uitdagingen.

Minder dan 50% van melanoompatiënten reageren goed op immunotherapie.

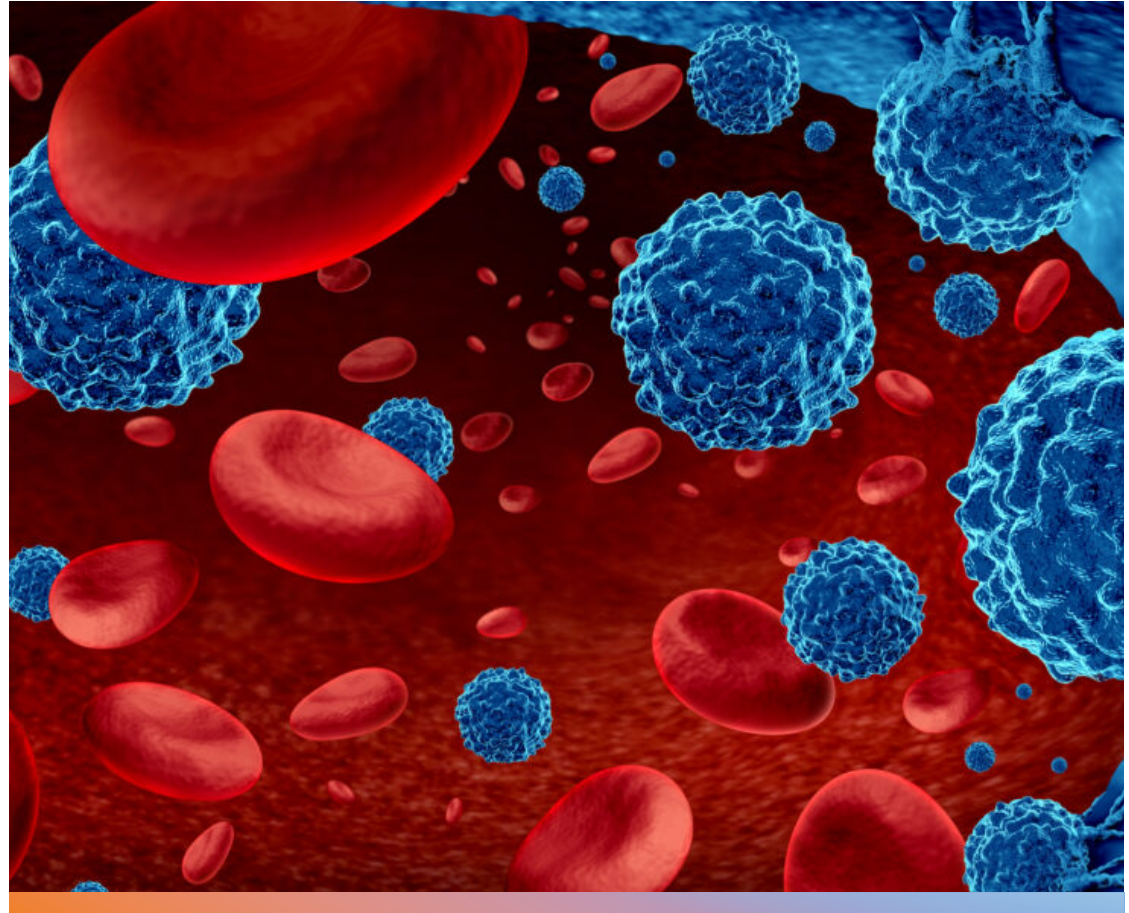
=> De onderliggende reden voor therapieresistentie is tot op heden nog niet geheel duidelijk.

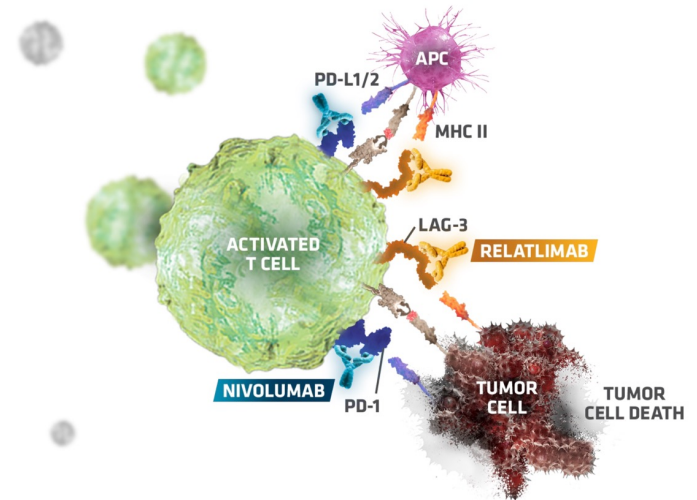
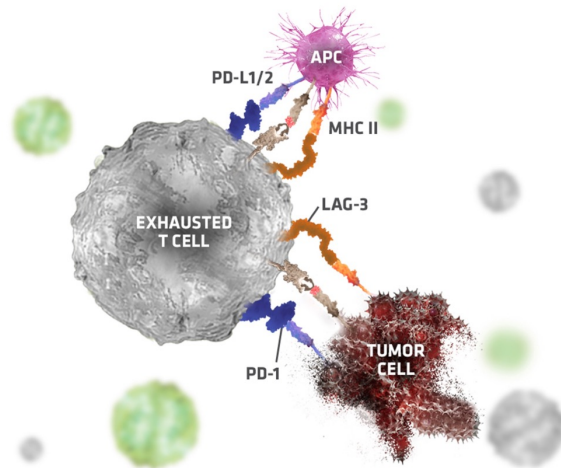
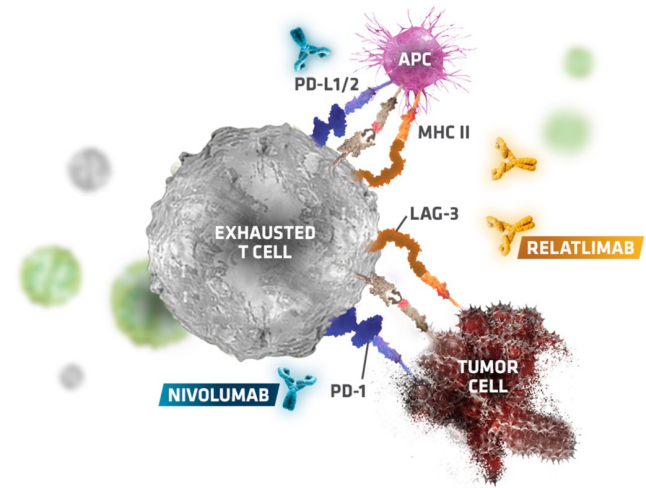
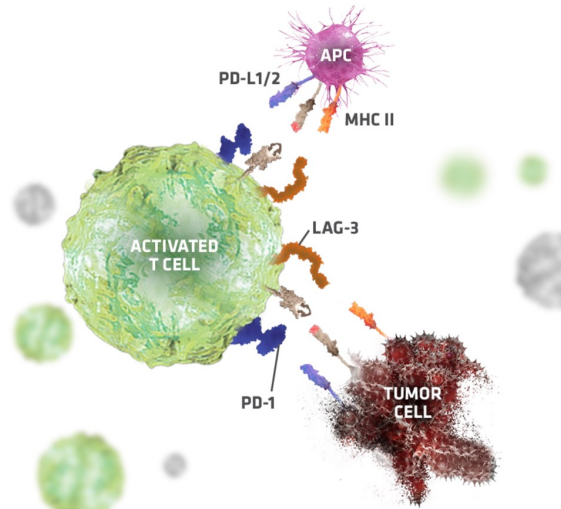










LAG-3: The next big checkpoint inhibitor target

- Lymfocyt-activerend gen (LAG-3) is een molecule op het celoppervlak van de immuuncellen zoals op de T-cellen
- Lag-3 is verhoogd aanwezig bij melanomen
- Lag-3 en PD-1 zijn verschillende aangrijpingspunten van het immuunsysteem.
- Vaak samen aanwezig op de tumorinfiltrerende lymfocyten: **partners in crime**
- Het beïnvloedt de T-cel proliferatie en de effector T-cel functie: uitputting van T-cellen
- **Lag-3 anti-lichamen binden aan LAG-3.**





Lag-3 remmers in ontwikkeling

Company	Program	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Patients
 Bristol Myers Squibb	Relatimab	7	32	2 Validation	9,509
 NOVARTIS	Ieramilimab	1	4		960
 MERCK	Favezelimab	1	5		1,066
 MACROGENICS	Tebotelimab	3	3		1,514
 Roche	RO7247669	1	2		538
 Boehringer Ingelheim	BI754111	4	1		649
 REGENERON	Fianlimab	1	1		836
 TESARO	TSR-033	1	1		139
 Incyte	INCAGN02385	1	1		74
 symphogen	SYM022	3			169
 F-star THERAPEUTICS	FS-118	2			102
 Innovent	IBI110	1			268
 xencor	XmAb-22841	1			242

LAG-3 STUDIES

Relativity -047-studie : de combinatie van Nivolumab en Relatlimab: respons rate van 44 %

NCT03005782 : combinatiebehandeling met Fianlimab, een LAG-3 remmer en de PD-1 remmer Cemiplimab met een respons rate van 64 % bij patiënten met gevorderd melanoom in eerste lijn

De werkzame stoffen in **Opdualag, nivolumab en relatlimab**, zijn monoklonale antilichamen, eiwitten die zijn ontworpen om zich te hechten aan specifieke receptoren (targets).

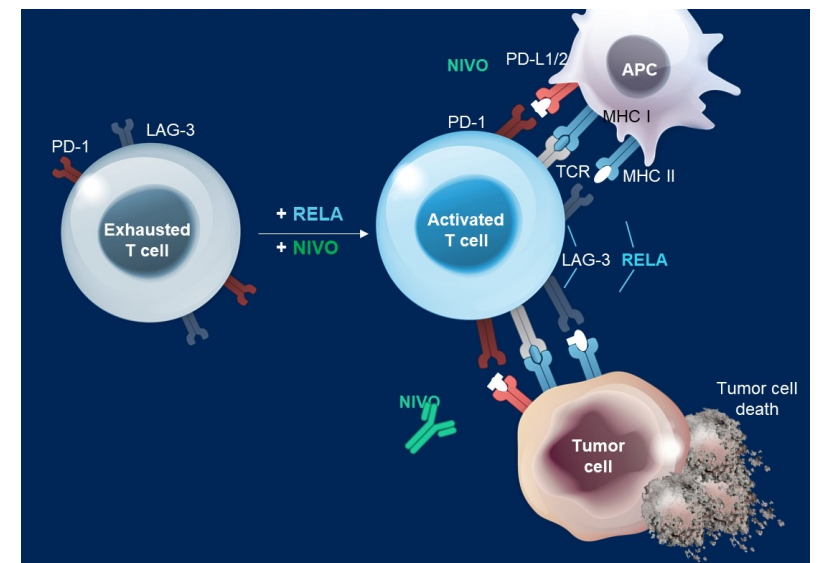
Kankercellen kunnen eiwitten (PD-L1 en PD-L2) op hun oppervlak produceren die zich hechten aan de PD-1 receptor en de activiteit van de T-cellen uitschakelen, waardoor ze de kanker niet kunnen aanvallen.

Nivolumab hecht zich de PD-1 receptor PD-1 op de T-cellen van het immuunsysteem. Door zich aan de receptor te hechten, voorkomt nivolumab dat PD-L1 en PD-L2 de T-cellen uitschakelen, waardoor het immuunsysteem beter in staat is om kankercellen te doden.

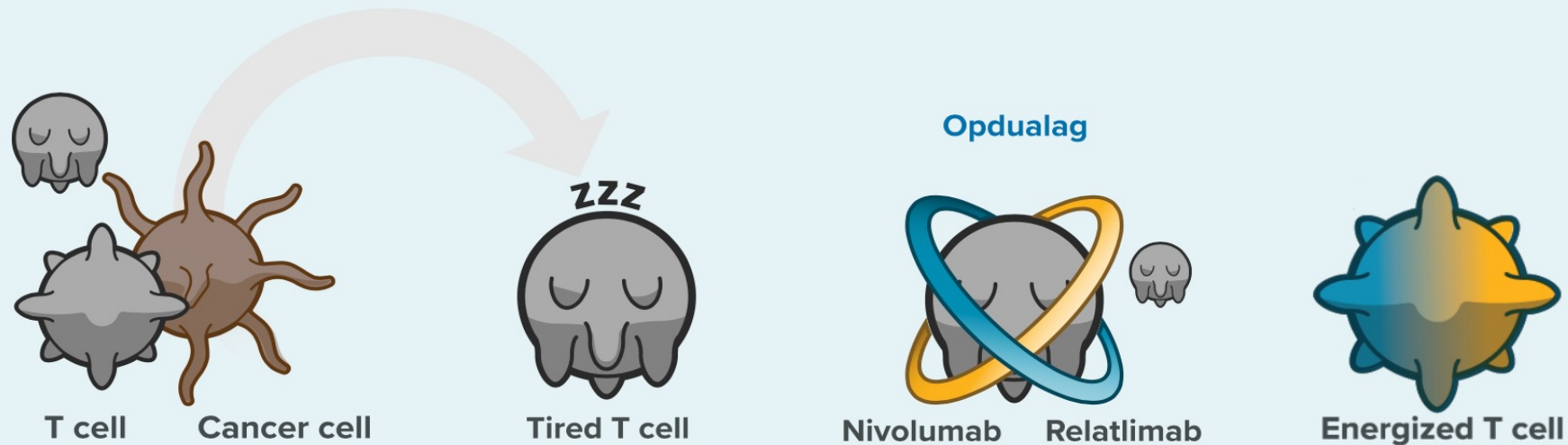
Relatlimab hecht zich aan een andere receptor die bekend staat als LAG-3 en blokkeert deze.

LAG-3 is betrokken bij het verminderen van de immunrespons. Door LAG-3 te blokkeren veroorzaakt relatlimab de activatie van meer T-cellen, waardoor het immuunsysteem beter in staat is om de kankercellen aan te vallen en te doden.

Het gebruik van nivolumab en relatlimab samen is effectiever in het doden van de kankercellen dan wanneer ze alleen worden



Of simple....



T cell Cancer cell

Tired T cell

Nivolumab Relatlimab

Energized T cell

Your immune system has T cells that attack cancer cells.

But T cells can get tired.

Two immunotherapies connect to some T cells and **work in sync to energize them.**

Energized T cells can help get your immune system **ready to attack cancer.**

Melanoma

RELATIVITY-047

RELATIVITY-047/CheckMate 067 ITC

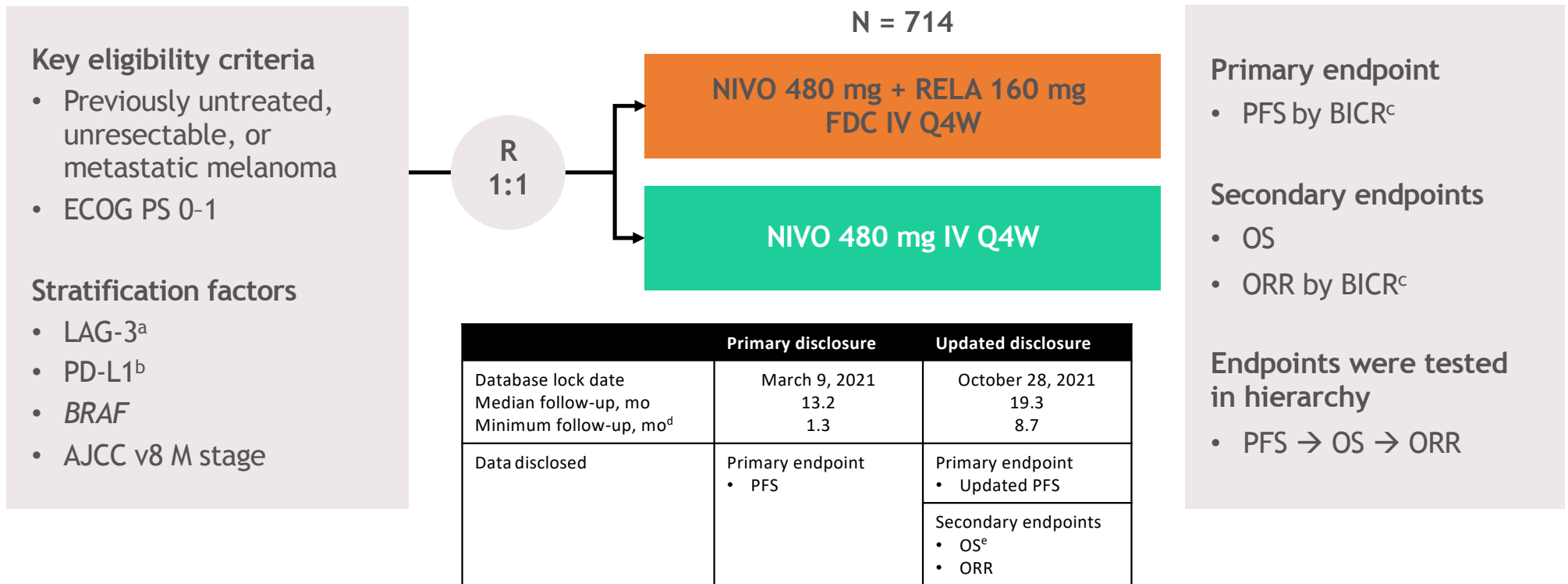
RELATIVITY-020

RELATIVITY-048

RELATIVITY-098

Study design (RELATIVITY – ANTI-LAG3 + Nivo vs Nivo monotherapie)

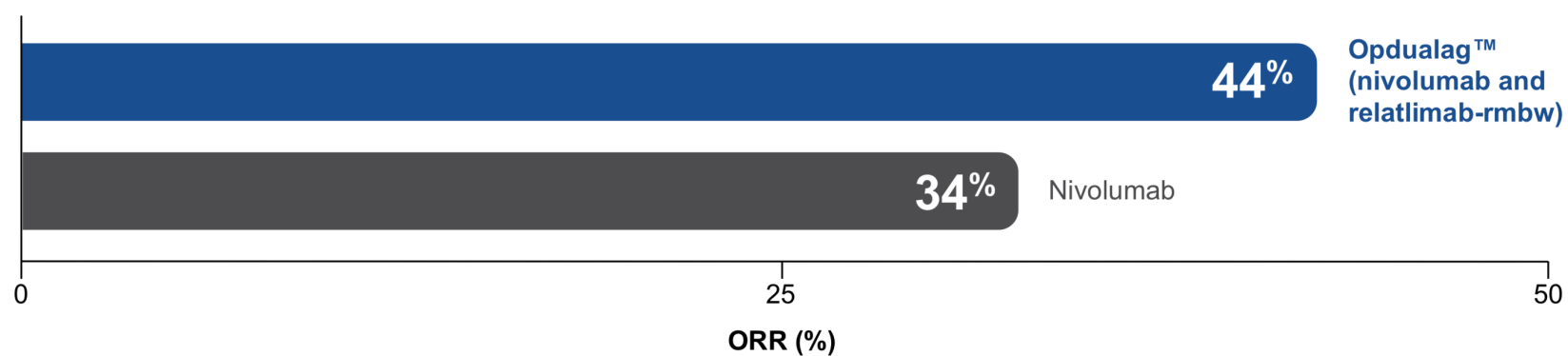
- RELATIVITY-047 is a global, randomized, double-blind, gated, phase 2/3 study



^aLAG-3 expression on immune cells (1%) determined by analytically validated IHC assay (Labcorp, Burlington, NC, USA); ^bPD-L1 expression on tumor cells (1%) determined by validated Agilent Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx test (Agilent, Santa Clara, CA, USA); ^cFirst tumor assessment (RECIST v1.1) performed 12 weeks after randomization, every 8 weeks up to 52 weeks, and then every 12 weeks; ^dMinimum potential follow-up (time from last patient randomized to last patient, last visit); ^eOS boundary for statistical significance was $P < 0.04302$ (2-sided) analyzed at 69% power; target HR, 0.75. [NCT03470922](#); Tawbi HA, et al. *N Engl J Med* 2022;386:24-34.

Higher overall response rates were observed vs nivolumab monotherapy^{1,5}

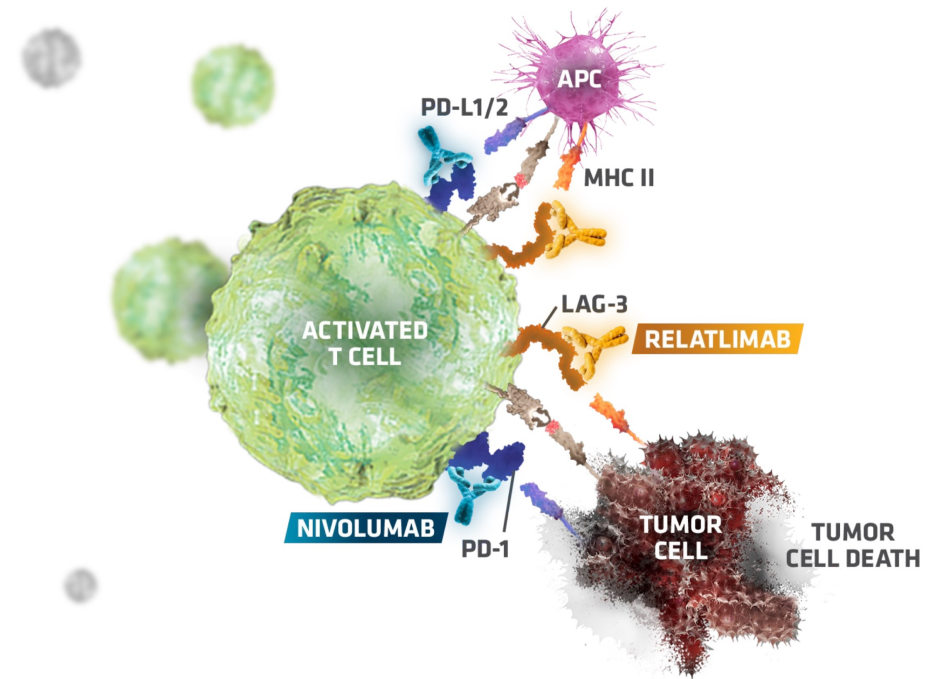
Overall response rate per BICR at the 25.3-month median follow-up



10%
increase in ORR
for Opdualag

Results of the RELATIVITY-047 trial

	Relatimab plus nivolumab	Nivolumab alone
MEDIAN PFS	10.2 MONTHS	4.6 MONTHS
MEDIAN OS	NOT REACHED	34.1 MONTHS



OPDUALAG VERSUS IPI/NIVO?

TABLE 2 Efficacy of approved immune checkpoint inhibitors in unresectable or metastatic melanoma.

FDA-approved medicine	Opdualag	Yervoy	Opdivo	Yervoy plus Opdivo
Key Cargo	Combination of Nivolumab (anti-PD-1) and relatlimab (anti-LAG-3)	Ipilimumab (anti-CTLA-4)	Nivolumab (anti-PD-1)	Combination of Nivolumab (anti-PD-1) and Ipilimumab(anti-CTLA-4)
<i>Progression-free survival</i>				
Disease progression or death	51%	74%	59%	48%
Median	10.1 months	2.9 months	4.6 months	11.5 months
Hazard ratio	0.41	/	0.55	0.42
<i>Overall survival</i>				
Death	39%	63%	45%	41%
OS rate at 12 months	77%	64.9%	71.6%	72%
OS rate at 24 months	63.7%	43.2%	58.3%	63%
Hazard ratio	0.504	/	0.63	0.55
Overall response rate	43%	14%	33%	50%
Completed response rate	16%	1.9%	14%	8.9%
Partial response rate	27%	12%	18%	41%
References	NCT03470922	NCT01844505	NCT03470922	NCT01844505

Note: All the above information is achieved from [Clinicaltrial.gov](https://clinicaltrials.gov) and U.S. FDA Drugs Databases. In the condition of multiple data publishing, only data extracted from the most recent publication is presented. Hazard ratio "/" is normalized to Ipilimumab.



Toevoegen relatlimab aan nivolumab verbetert PFS bij gevorderd melanoom

- Relatlimab is een immuuncheckpoinremmer die is gericht tegen lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3), dat een rol speelt in een immune checkpoint pathway die T-cel-activiteit vermindert. LAG-3 komt bij diverse tumoren verhoogd tot expressie, waaronder bij melanoom.
- Eerstelijns combinatiebehandeling met de nieuwe immuuncheckpoinremmer relatlimab en nivolumab verdubbelde de progressievrije overleving van patiënten met gevorderd melanoom in vergelijking met monotherapie nivolumab.
- De RELATIVITY-047-studie werd gepresenteerd tijdens 2021 ASCO Virtual Annual Meeting.

NEVENWERKINGEN?

Adverse reactions occurring in ≥15% of patients in RELATIVITY-047^{1,4}

Adverse reaction*	Opdualag™ (nivolumab and relatlimab-rmbw) (n=355)	Nivolumab (n=359)	Opdualag (n=355)	Nivolumab (n=359)
	All Grades (%)	All Grades (%)	Grades 3/4 (%)	Grades 3/4 (%)
Musculoskeletal and connective tissue				
Musculoskeletal pain [†]	45	31	4.2	1.7
General				
Fatigue [†]	39	29	2	0.6
Skin and subcutaneous tissue				
Rash [†]	28	21	1.4	1.9
Pruritus	25	17	0	0.6
Gastrointestinal				
Diarrhea [†]	24	17	2	1.4
Nausea	17	14	0.6	0
Nervous system				
Headache [†]	18	12	0.3	0.3
Endocrine				
Hypothyroidism [†]	17	14	0	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	15	7	0.6	0.3
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough [†]	15	11	0.3	0

- Grade 3/4 increases greater than 1% vs nivolumab monotherapy were fatigue (1.4%) and musculoskeletal pain (2.5%)[†]
- Treatment-related discontinuation rates were 14.6% with Opdualag vs 6.7% with nivolumab⁷
 - Grade 1/2 discontinuation rate was 5.8% with Opdualag vs 3.6% with nivolumab
 - Grade 3/4 discontinuation rate was 8.5% with Opdualag vs 3.1% with nivolumab
- With 19.3 months median follow-up, there were no new or unexpected safety events observed with the combination of nivolumab plus relatlimab. The safety profile of nivolumab plus relatlimab remains consistent and in line with the analyses previously presented and included within the Opdualag PI⁶

RELATIVITY-047 Update at 2 Yr: Safety Summary

AE, n (%)	Nivolumab + Relatlimab (n = 355)		Nivolumab (n = 359)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Any	352 (99)	161 (45)	344 (96)	139 (39)
TRAE	301 (85)	78 (22)	262 (73)	43 (12)
TRAE leading to discontinuation	61 (17)	34 (10)	31 (9)	14 (4)

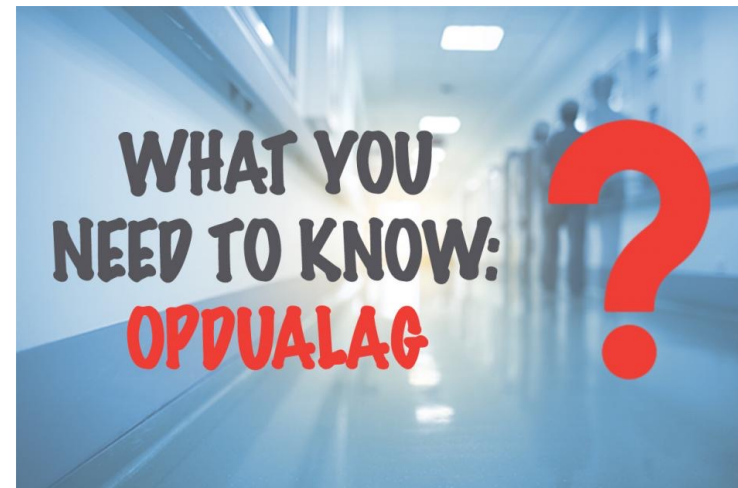
- Treatment-related deaths:
 - Nivolumab + relatlimab: n = 4 (1%)
 - HLH, acute edema of the lung, pneumonitis, multiorgan failure
 - Nivolumab: n = 2 (1%)
 - Sepsis and myocarditis, worsening pneumonia

RELATIVITY-047 Update at 2 Yr: Subgroup Analyses of PFS, OS, and ORR

Subgroup by Stratification Factor	Patients, n		Unstratified HR for PFS (95% CI)	Unstratified HR for OS (95% CI)	ORR, %		Unweighted ORR Diff. (95% CI)
	Nivolumab + Relatlimab	Nivolumab			Nivolumab + Relatlimab	Nivolumab	
Overall	355	359	0.81 (0.67-0.97)	0.83 (0.67-1.02)	43.7	33.7	10.0 (2.8-17.0)
LAG-3							
▪ ≥1%	268	269	0.85 (0.69-1.05)	0.82 (0.64-1.05)	47.4	36.8	10.6 (2.2-18.7)
▪ <1%	87	90	0.71 (0.50-1.00)	0.86 (0.58-1.28)	32.2	24.4	7.7 (-5.5 to 20.7)
PD-L1							
▪ ≥1%	146	147	1.04 (0.77-1.41)	0.82 (0.58-1.16)	52.7	46.3	6.5 (-4.9 to 17.6)
▪ <1%	209	212	0.68 (0.54-0.86)	0.83 (0.63-1.08)	37.3	25.0	12.3 (3.5-20.9)
<i>BRAF</i> mutation status							
▪ Mutant	136	139	0.78 (0.58-1.04)	0.77 (0.54-1.11)	43.4	30.9	12.4 (1.0-23.4)
▪ Wild type	219	220	0.82 (0.65-1.04)	0.86 (0.66-1.11)	43.8	35.5	8.4 (-0.8 to 17.3)
AJCC stage							
▪ M0/M1 any[0]	233	237	0.80 (0.64-1.01)	0.83 (0.62-1.11)	50.2	36.7	13.5 (4.5-22.2)
▪ M1 any[1]	122	122	0.78 (0.58-1.06)	0.80 (0.59-1.09)	31.1	27.9	3.3 (-8.1 to 14.6)

Resultaten

- Eerstelijnsbehandeling met relatlimab toegevoegd aan nivolumab leidt tot een significante ziekte-vrije overleving in vergelijking met Nivolumab alleen: mediane PFS 10,1 versus 4,6 maanden
- De subgroep van patiënten met een PDL-1 expressie < 1 procent was de overleving beter dan in de nivolumab –groep. Voorwaarde voor terugbetaling
- De verbeterde overleving gaat wel gepaard met meer bijwerkingen en het frequenter staken van de behandeling.
- Vergelijkbare resultaten als Ipi/Nivo



BREAKING NEWS

***FDA APPROVES OPDUALAG (NIVOLUMAB AND
RELATLIMAB-RMBW) FIXED-DOSE COMBINATION AS
TREATMENT FOR PATIENTS WITH UNRESECTABLE OR
METASTATIC MELANOMA***



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Registratie relatlimab in combinatie met nivolumab voor de subgroep van patiënten met een PDL-1 expressie $< 1\%$. Bij deze subgroep was de ziektevrije overleving beter dan met nivolumab.

RELATIVITY-098 (CA224-098): NIVO + RELA adjuvant therapy in stage III-IV resected melanoma

Phase 3: NIVO + RELA adjuvant therapy in patients with completely resected stage III-IV melanoma (NCT05002569)

Key inclusion/exclusion criteria

- Histologic confirmed melanoma that is completely resected 12 weeks prior to randomization
- Disease free status within 14 days and imaging studies within 35 days prior to randomization
- Tumor tissue available
- ECOG PS 0-1
- **Exclude:** CNS metastases or interstitial lung disease; prior neoadjuvant or adjuvant therapy^a



Primary endpoint

- Recurrence-free survival

Secondary endpoints

- DMFS; OS; safety, duration of treatment on next line of therapies; PFS2

N = 1050

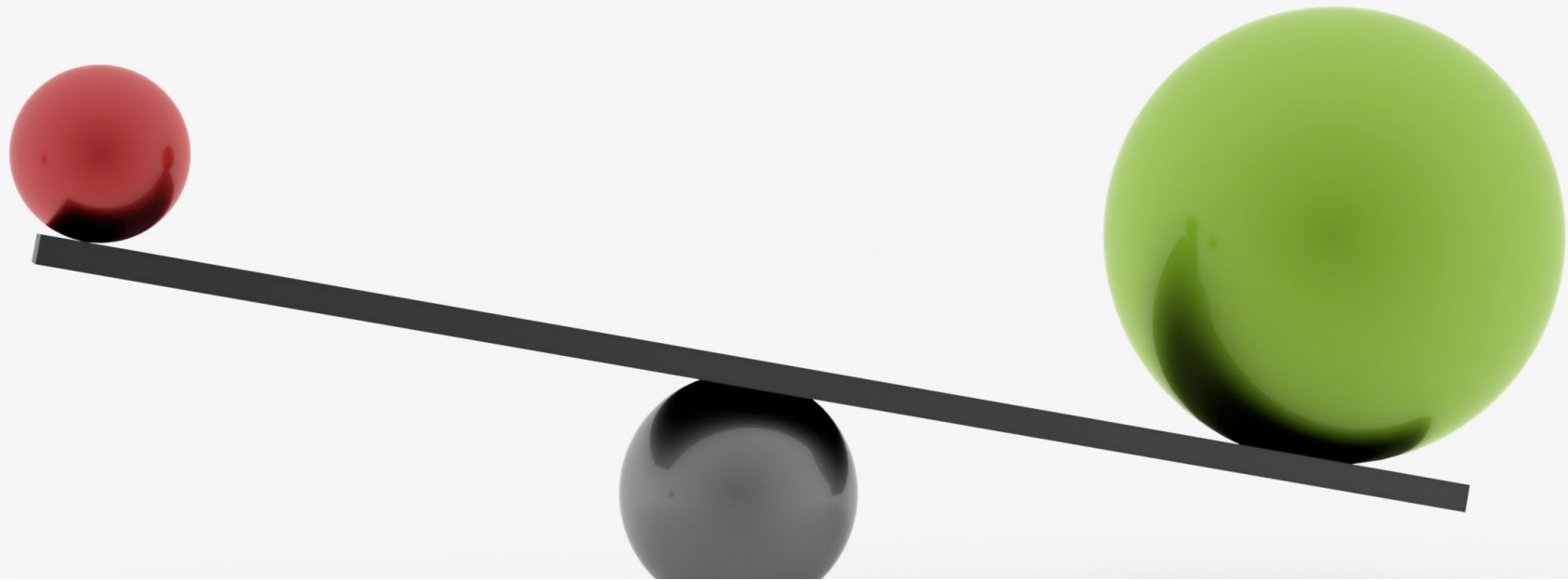
- Start date: October 19, 2021
- Estimated study completion date: December 15, 2025
- Estimated primary completion date: December 14, 2025
- Status: Active, not recruiting

^aPrior neoadjuvant or adjuvant therapy allowed if therapy was completed at least 6 months prior to enrollment; ^bIndoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor. DMFS, distant metastasis-free survival; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; PFS2, progression-free survival after subsequent therapy; PS, performance status; R, randomization; RELA, relatlimab. ClinicalTrials.gov. NCT05002569. Updated March 9, 2022. Accessed March 16, 2022. Study Connect-BMS.net. NCT05002569.

Toxicity

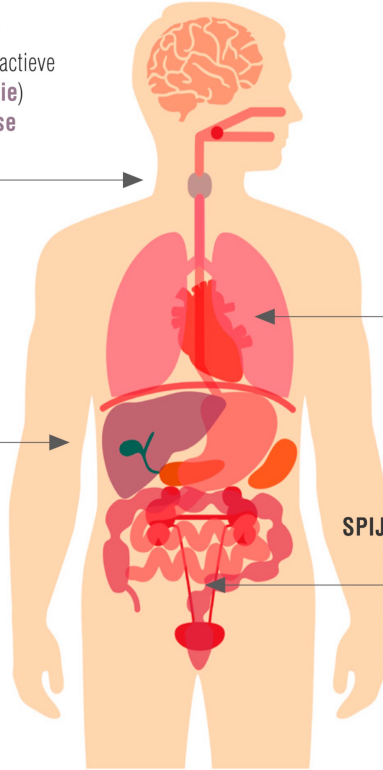
versus

Activity



ENDOCRIENE ORGANEN

Bijv. overactieve schildklier (**hyperthyreoïdie**) of onderactieve schildklier (**hypothyreoïdie**) of ontsteking van de hypofyse (**hypofysitis**)



LONGEN
Bijv. longontsteking (**pneumonitis**)

LEVER

Bijv. leverontsteking (**hepatitis**)

HUDitslag, jeuk (**pruritus**), Iverlies van pigment (**vitiligo**)

SPIJSVERTERINGSKANAAL
Bijv. diarree, colitis

MOGELIJKE BIJWERKINGEN VAN IMMUUNTHERAPIE

ALGEMEEN

- Koorts (temperatuur boven 38,5 °C), koude rillingen
- Vermoeidheid of zwak voelen
- Verminderde eetlust
- Droge mond
- Vocht vasthouden
- Griepachtige klachten, hoofdpijn

OGEN

- Droge ogen
- Wazig of minder goed zicht
- Ontsteking van het oog (pijn en roodheid)
- Dubbelzien

HORMOONPRODUCERENDE KLIEREN

(zoals hypofyse, schildklier, bijnieren, afveesklier, testikels en eierstokken)

- Gejaagdheid of traagheid
- Hoofdpijn
- Pijnlijke hals
- Hartkloppingen
- (overmatig) transpireren
- Gewichtsveranderingen
- Dorst
- Veel plassen
- Extreme vermoeidheid
- Verminderde zin in seks

MAAG- EN DARMKANAAL

- Ontsteking van de darmen of afveesklier
- Diarree (waterige of dunne ontlasting)
- Bloed of slijm bij ontlasting
- Buikpijn
- Misselijkheid
- Braken

ZENUWSTELSEL

- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Doof gevoel, zwakte of tinteling, brandende pijn van de armen en/of benen
- Hangend ooglid

LONGEN

- Ontsteking van de longen
- Kortademigheid
- Hoesten
- Pijn bij het ademen

HUD

- Droge huid
- Huiduitslag, mild tot ernstig (soms zelfs blaren)
- Dunner worden van het haar
- Witte verkleuring van de huid (vitiligo)

HART

- Kortademigheid
- Vocht vasthouden

LEVER

- Ontsteking van de lever of de galwegen (te meten in het bloed)
- Geelzucht (gele huid en oogwit)

NIEREN

- Ontsteking van de nieren (te meten in het bloed)
- Bloed bij urine

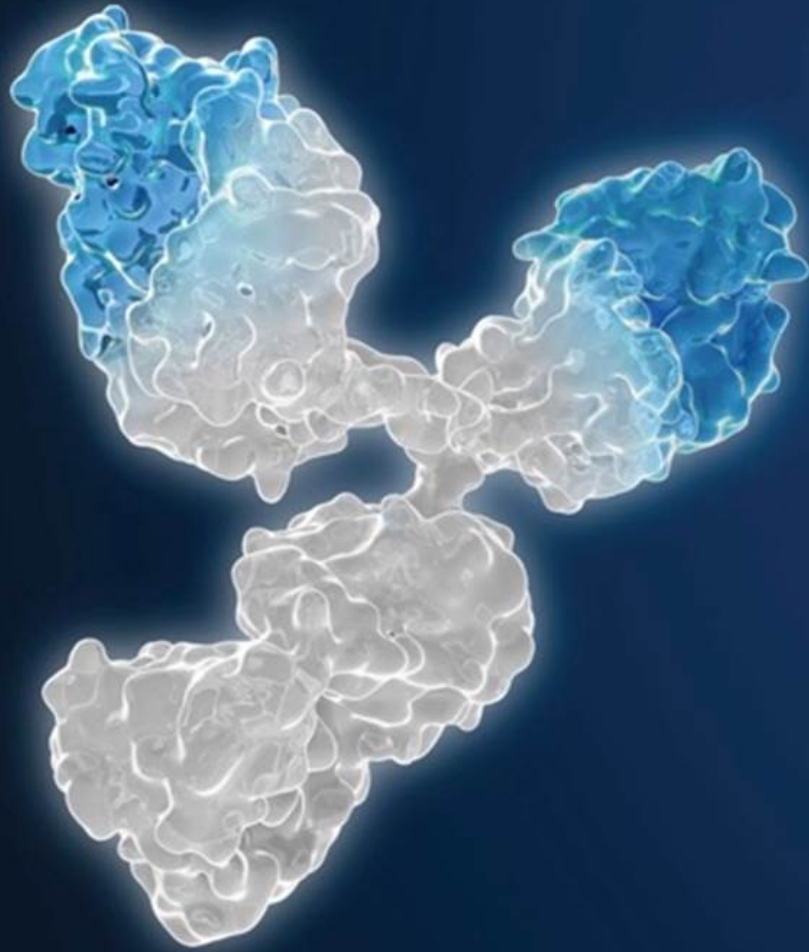
BEENMERG

- Lage bloedplaatjes (bloedingen of blauwe plekken)
- Lage rode bloedcellen (vermoeidheid en/of kortademigheid bij inspanning)

SPIEREN EN GEWRICHTEN

- Spierpijn
- Pijn in gewrichten
- Spierzwakte
- Dikke, rode, warme en pijnlijke gewrichten

Dit zijn de meest voorkomende bijwerkingen, andere zeldzamere bijwerkingen zijn ook mogelijk. Neem contact op met de oncologie-verpleegkundige via het verpleegkundig spreekuur (volg de belinstructies), ook als u twijfelt of de klacht bij de behandeling hoort.



FIANLIMAB BACKGROUND

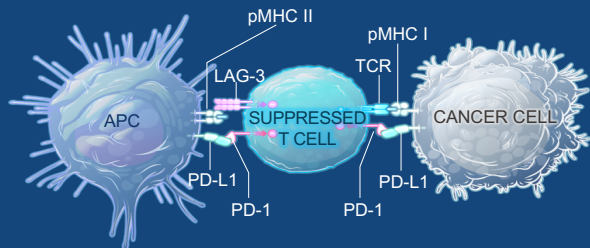
REGENERON
SCIENCE TO MEDICINE®



Werkingsmechanisme Fianlimab

LAG-3 and PD-1 Biology Overview

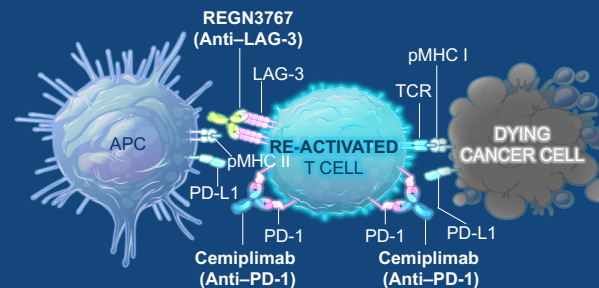
- LAG-3 is an immune checkpoint receptor that delivers an inhibitory signal to activated T cells upon MHC class II binding.¹ Alternative LAG-3 suppressive ligands have been reported²⁻⁴
- LAG-3 is upregulated on infiltrating T cells in many cancer types⁵
- LAG-3 expression in melanoma biopsies is significantly associated with therapeutic resistance to anti-PD-1,⁶ suggesting that LAG-3 immunosuppressive activity may be complimentary to PD-1



APC, antigen-presenting cell; IgG, immunoglobulin G; LAG, lymphocyte activation gene; mAb, monoclonal antibody; MHC, major histocompatibility complex; pMHC, peptide-MHC; PD, programmed cell death; PD-L, programmed cell death-ligand; TCR, T cell receptor.
 1. Huard B et al. *PNAS*. 1997;94:5744-5749. 2. Andrews LP et al. *Immunity Rev*. 2017;278:80-96. 3. Wang J et al. *Cell*. 2019;176:334-347. 4. Maruhashi T et al. *Nature Immunology*. 2018;19:1415-1426. 5. Thommen DS et al. *Cancer Immunol Res*. 2015;3:1344-1355. 6. Chen PL et al. *Cancer Discov*. 2016;6:827-837.

LAG-3 and PD-1 Biology Overview

- REGN3767 and cemiplimab are both high affinity, human, hinge-stabilized IgG4 mAbs to LAG-3 and PD-1 receptor, respectively
 - REGN3767 blocks LAG-3/MHC class II-driven T cell inhibition
 - Cemiplimab blocks the interactions of PD-1 with PD-L1 and PD-L2¹



APC, antigen-presenting cell; IgG, immunoglobulin G; LAG, lymphocyte activation gene; mAb, monoclonal antibody; MHC, major histocompatibility complex; PD, programmed cell death; PD-L, programmed cell death-ligand; pMHC, peptide MHC; TCR, T cell receptor.
 1. Burova E et al. *Mol Cancer Ther*. 2017;16:861-870.

Regeneron Reports Fianlimab plus Libtayo Showed Above 60% Response Rate in Patients with Advanced Melanoma Naïve to PD-1 or PD-L1 Inhibitors



Phase I Trial of Fianlimab + Cemiplimab: Study Design

Multicenter, nonrandomized, open-label trial with 3 serial expansion cohorts of combination of anti-LAG-3 (fianlimab) and anti-PD-1 (cemiplimab) inhibitors in PD-1/PD-L1-naïve or previously treated melanoma

Patients aged ≥ 18 yr with metastatic or inoperable locally advanced nonuveal melanoma with ≥ 1 measurable lesion per RECIST 1.1; no prior LAG-3-targeting agents; ECOG PS 0-1 (N = 98)

Initial Cohort
1L/2L setting, naïve to anti-PD-1/PD-L1 (n = 40)

Confirmatory Cohort
1L setting, naïve to anti-PD-1/PD-L1 (n = 40)

PD-1-Experienced Cohort
1L setting, prior (neo)adjuvant systemic therapy, including possible anti-PD-1/PD-L1* (n = 18)

Data cutoff: November 1, 2022

Fianlimab 1600 mg +
Cemiplimab 350 mg
IV Q3W for up to 51 wk[†]

*Recurrence >6 mo after adjuvant therapy.
[†]Responding patients could continue treatment for additional 51 wk if deemed clinically appropriate by investigator.

- Primary endpoint: ORR (per RECIST v 1.1)
- Post hoc subgroup analyses in patients with characteristics of poor prognosis and PD-1/PDL1-naïve status

- Secondary endpoints: PFS, DoR, DCR, safety, PK

Phase I Trial of Fianlimab + Cemiplimab: Efficacy Compared With Historical Controls

Efficacy Outcome	Fianlimab + Cemiplimab Combined Cohorts ¹ (N = 98)	Nivolumab Relativity-047 ² (N = 359)	Relatlimab + Nivolumab Relativity-047 ² (N = 355)	Ipilimumab + Nivolumab CheckMate-067 ^{3,4} (N = 314)
Median follow-up, mo	12.6	19.3	19.3	57.5
ORR, % (95% CI)	61 (51-71)	33 (28-38)	43 (38-48)	58 (53-64)
DCR, %	78	51	63	71
Median DoR, mo (95% CI)	NR (23-NE)	NR (30-NR)	NR (30-NR)	NR (62-NR)
Median PFS, mo (95% CI)	15 (9-NE)	5 (3-6)	10 (7-15)	12 (9-19)

1. Hamid. ASCO 2023. Abstr 9501. 2. Long. NEJM Evid. 2023;2(4).
3. Larkin. NEJM. 2019;381:1535. 4. Wolchok. JCO. 2022;40:127.

Phase I Trial of Fianlimab + Cemiplimab: Efficacy After Prior (Neo)adjuvant Treatment, Including Anti-PD-1 Therapy

Efficacy Outcome	Any Prior (Neo)adjuvant Therapy* (n = 23)	Prior Adjuvant Anti-PD-1 Therapy*† (n = 13)
ORR, % (95% CI)	61 (39-80)	62 (32-86)
Median DoR, mo (95% CI)	NR (9-NE)	NR (6-NE)
Best overall response, n (%)		
▪ CR	1 (4)	1 (8)
▪ PR	13 (57)	7 (54)
▪ SD	3 (13)	1 (8)
▪ PD	5 (22)	3 (23)
▪ NE	1 (4)	1 (8)
Median PFS, mo (95% CI)	13 (1-NE)	12 (1-NE)

*All patients had disease- and treatment-free intervals of at least 6 mo after adjuvant therapy.

†Had received previous adjuvant nivolumab or pembrolizumab.

Phase I Trial of Fianlimab + Cemiplimab: Efficacy According to LAG-3 and PD-L1 Tumor Expression

Subgroup	N	ORR, n (%)	Median DoR, Mo (95% CI)	Median PFS, Mo (95% CI)
Combined cohorts	98	60 (61)	NR (22.6-NE)	15.3 (9.4-NE)
LAG-3 expression				
▪ ≥1%	55	35 (64)	NR (11.9-NE)	15.3 (7.5-NE)
▪ <1%	14	8 (57)	NR (6.6-NE)	NR (1.4-NE)
▪ Unknown	29	17 (59)	NR (NE-NE)	NR (2.8-NE)
PD-L1 expression				
▪ ≥1%	26	19 (73)	NR (22.6-NE)	24.0 (9.9-NE)
▪ <1%	41	23 (56)	NR (7.3-NE)	9.9 (4.2-NE)
▪ Unknown	31	18 (58)	NR (NE-NE)	15.3 (2.8-NE)

- 26 patients with ≥1% PD-L1 expression also had ≥1% LAG-3 expression; potential indirect association of LAG-3 expression with clinical efficacy due to enrichment for PD-L1 expression is possible

Phase I Trial of Fianlimab + Cemiplimab: Investigators' Conclusions

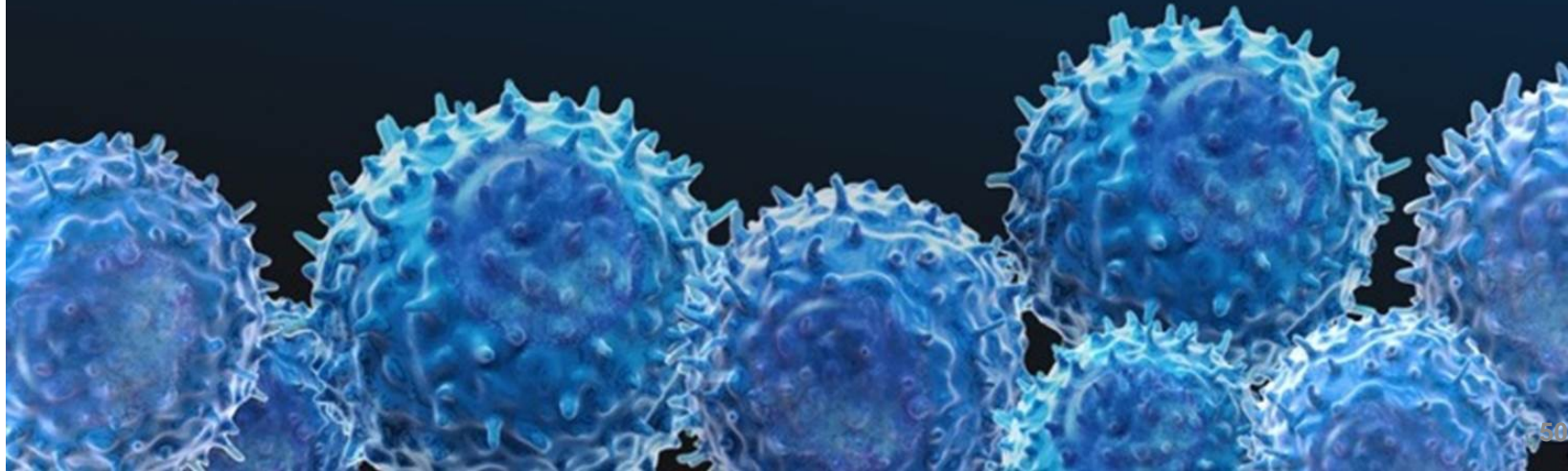
- Results from this phase I trial suggest consistent, reproducible activity of fianlimab + cemiplimab in patients with PD-1/PD-L1–naïve advanced melanoma
 - In the combined cohorts, ORR was 61% and median PFS was 15 mo in patients with and without prior exposure to PD-1/PD-L1 inhibitors
 - Similar clinical activity was observed in patients previously treated with adjuvant therapy, including PD-1/PD-L1 inhibitors, and across all LAG-3 and PD-L1 expression levels
 - Activity observed in poor-prognosis subgroups
- Safety profile of fianlimab + cemiplimab generally consistent with safety profiles of individual agents
- Phase III trials are underway evaluating fianlimab + cemiplimab in advanced melanoma (NCT05352672) and in the adjuvant setting (NCT05608291)



PHASE 1 FIANLIMAB EFFICACY SUMMARY IN MELANOMA

SUMMARY

- The fianlimab-cemiplimab combination has shown promising efficacy in anti-PD-1 naïve melanoma patients.
- The fianlimab-cemiplimab combination safety profile is similar to anti-PD-1 therapies
 - exception of adrenal insufficiency



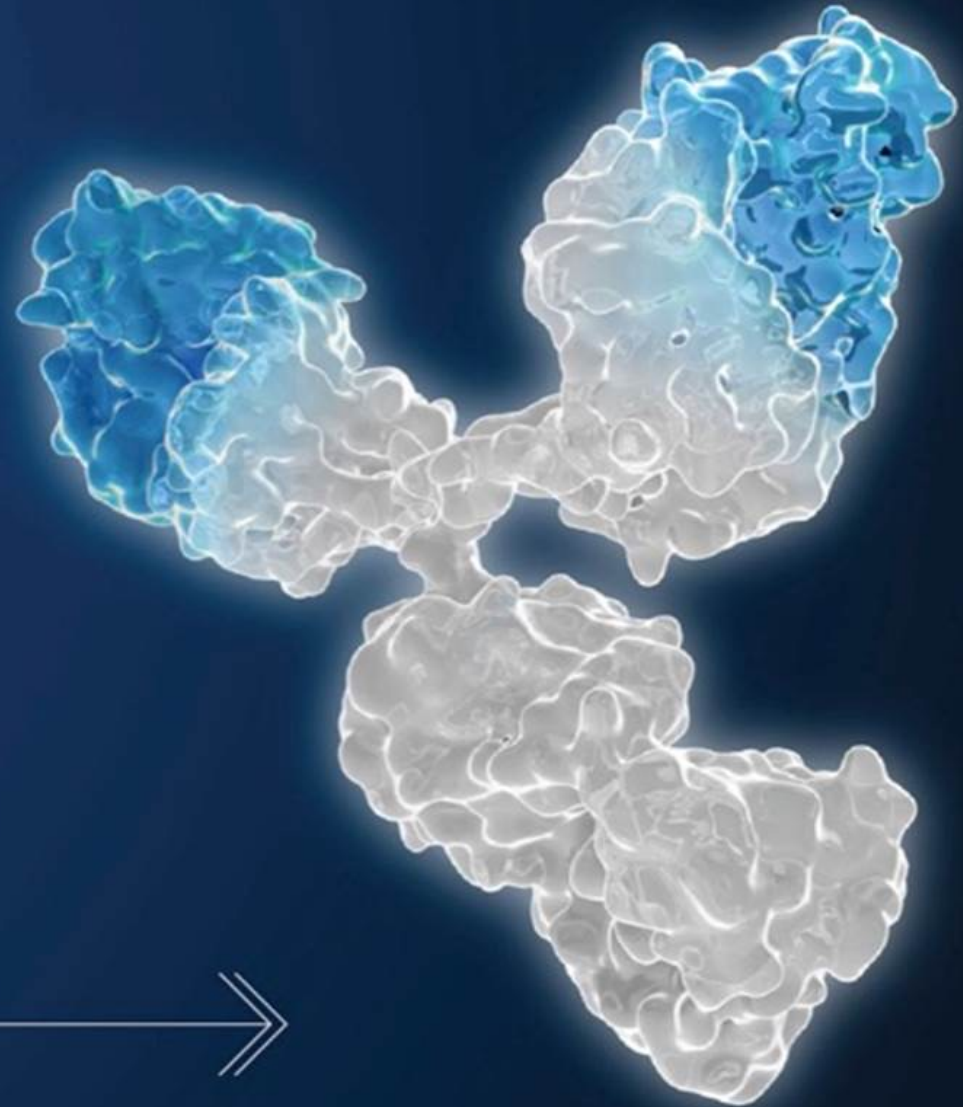
Cross-trial comparison in 1st-line melanoma

Project	Trial	ORR*	mPFS	Grade ≥3 AEs^	AE-related discontinuation
Opdualag vs Opdivo	Relativity-047	43% vs 33%	10.1mth vs 4.6mth (HR=0.75)	40%	18%
Fianlimab + Libtayo	NCT03005782	64%	24mth**	20%	15%

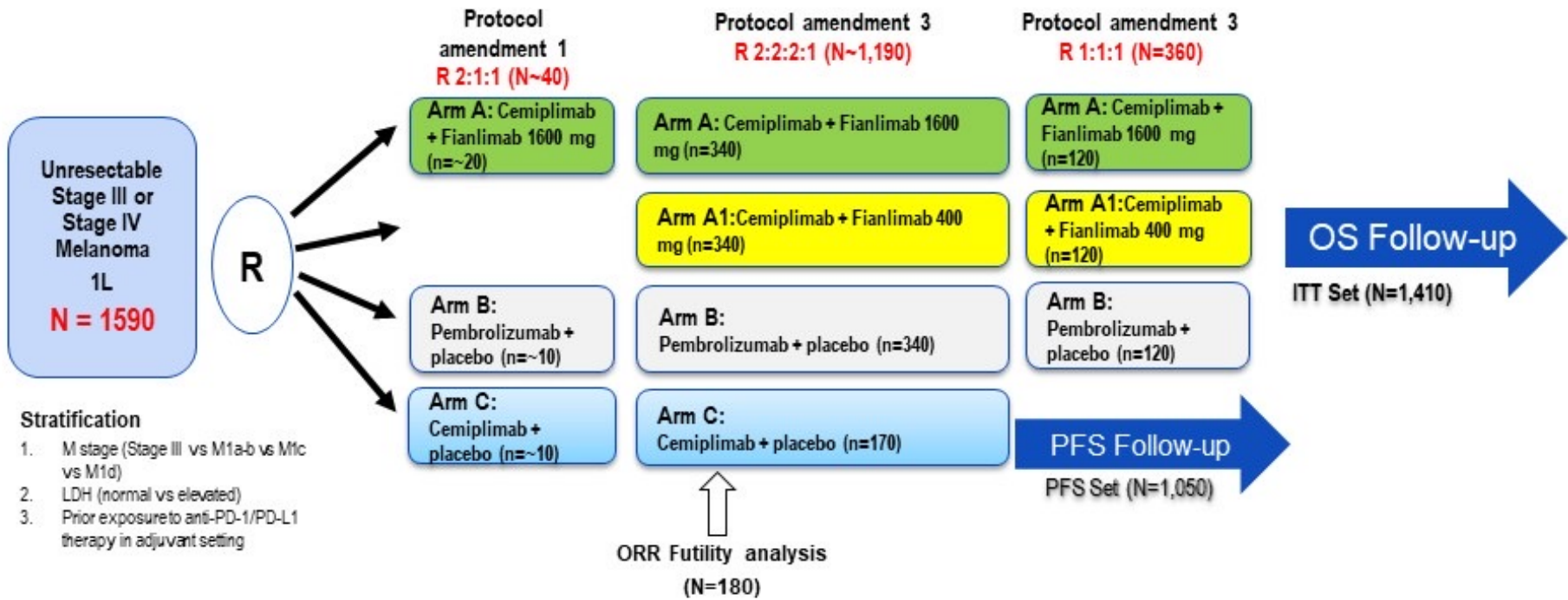
*Notes: *by independent review for Opdualag, and investigator-assessed for fianlimab; **cross-trial comparison not appropriate owing to extensive censoring of PFS curve; ^rate of treatment-related AEs leading to death was 0.8% for Opdualag, and 2.5% for fianlimab. Source: prescribing information & Esmo.*

PH3 STUDY OF
FIANLIMAB IN ADVANCED
MELANOMA

REGENERON



1)STUDY DESIGN 2011, PROTOCOL AMENDMENT 3



Dosing

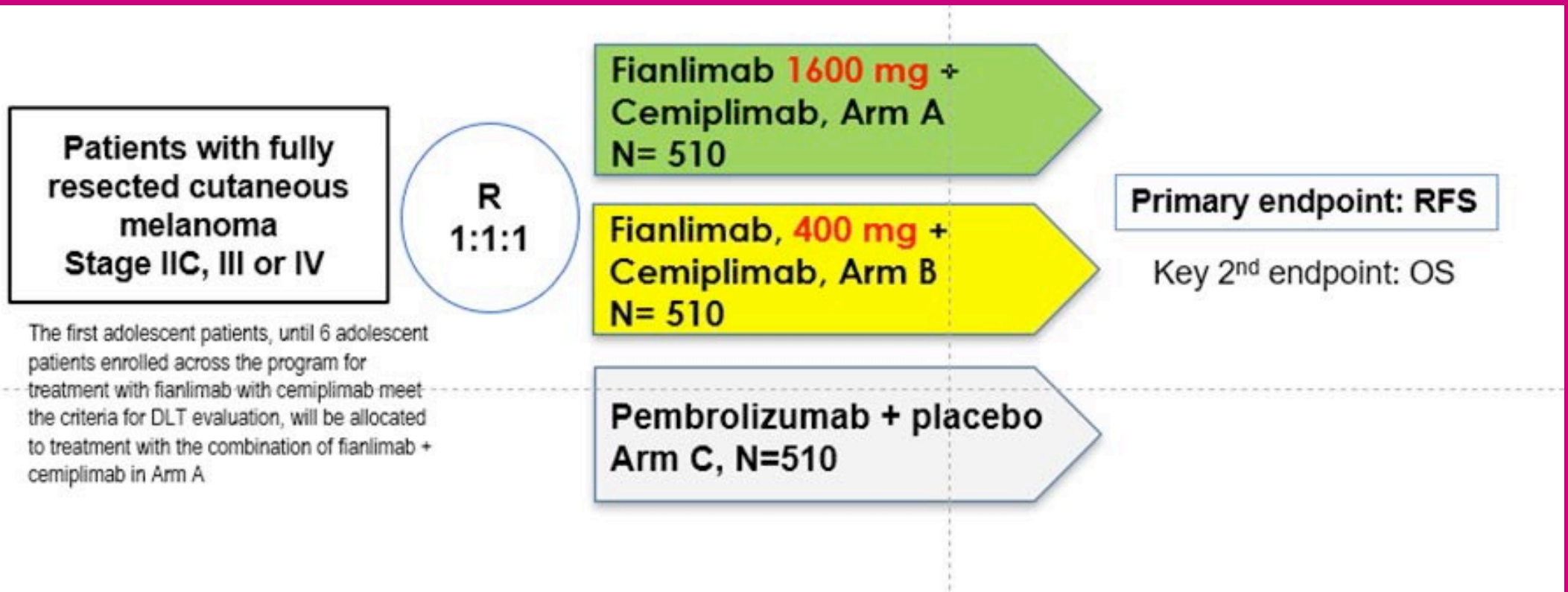
- A: 350 mg cemiplimab Q3W + 1600 mg fianlimab Q3W IV
- A1: 350 mg cemiplimab Q3W + 400 mg fianlimab Q3W IV
- B: 200 mg pembrolizumab Q3W IV
- C: 350 mg cemiplimab Q3W IV
- Adolescent dose: 350 mg cemiplimab Q3W IV; 1600 mg fianlimab Q3W IV; 2 mg/kg pembrolizumab Q3W IV

*Dosing continues until progression/discontinuation ^the first 6 adolescent patients will be randomized to Arm A, as a safety run-in, to be reviewed by the IDMC, prior to randomization of additional adolescent patients

2) Harmony-studie

Fase 3 studie met Fianlimab (anti-LAG-3) en Cemiplimab versus Pembrolizumab in de Adjuvante Setting in Patienten met High-Risk Melanoma na chirurgie

Study Design



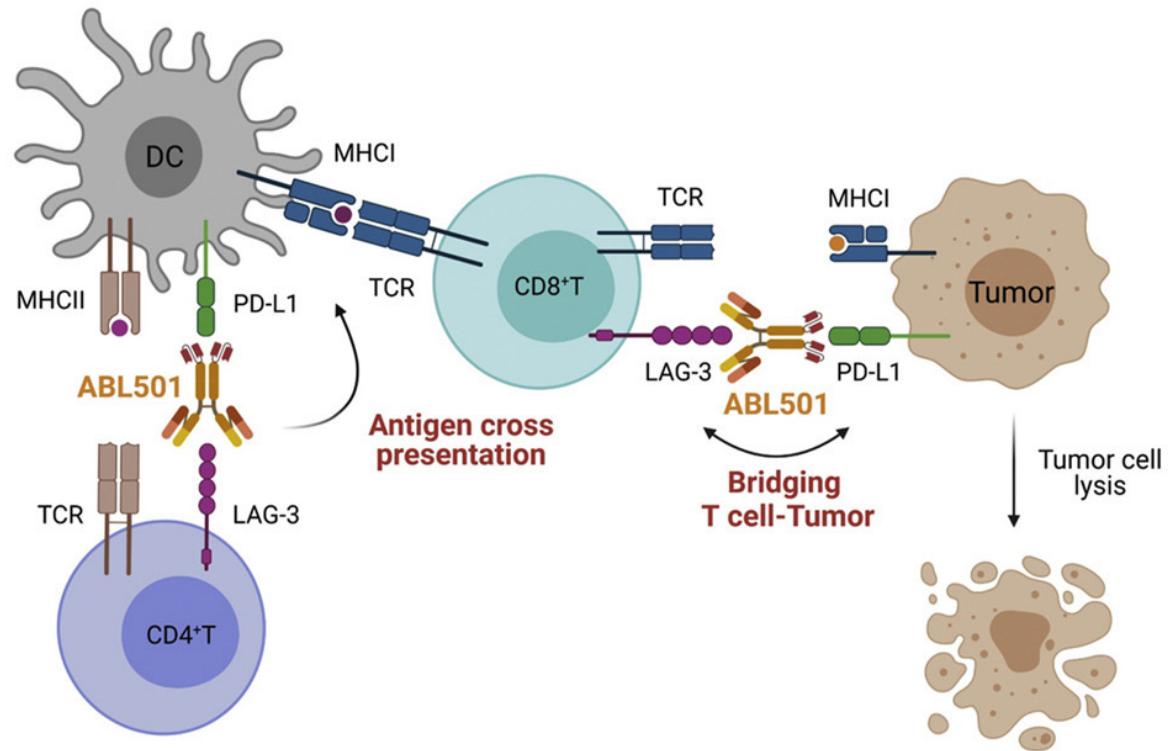



Toekomst:

Bispecific Antibody Targeting LAG-3 and PD-L1, Enhances T-Cell-Activatie: krachtige anti-tumoractiviteit

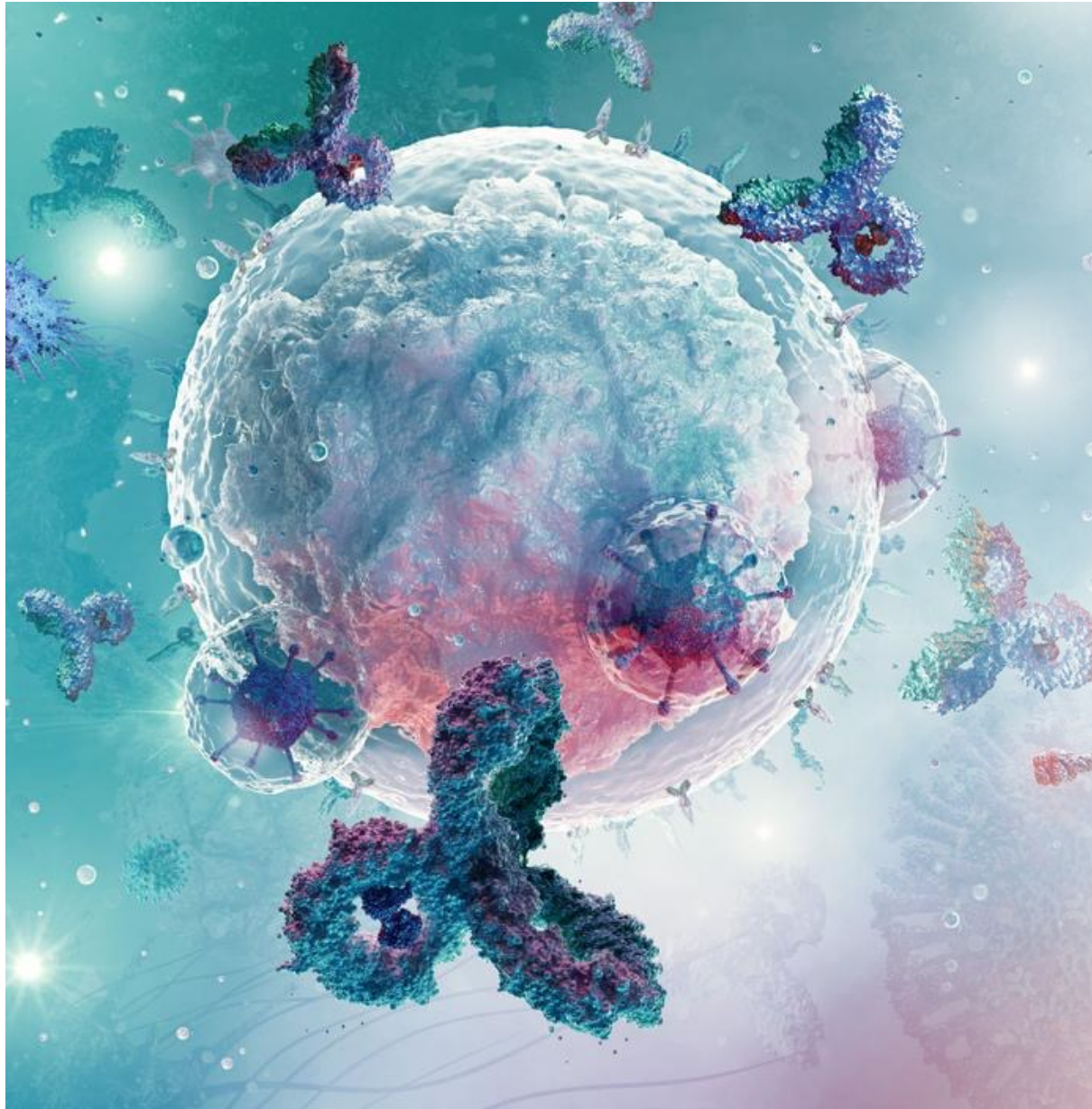
- FS118
- ABL501
- IBI323,
-

Bispecific Antibody Targeting LAG-3 and PD-L1



A grayscale photograph of two hands holding two interlocking puzzle pieces. The hands are positioned on the left and right sides of the frame, with the puzzle pieces held between them. The background is a soft, out-of-focus light gray. The text is overlaid in the center of the image.

Toekomst:
Meer inzicht in de
kankerbiologie
Slimme samenwerkingen!



Artikel UZ Leuven:

Waarom immuuntherapie niet voor iedereen werkt

13 april 2023

Door de immunologische omgeving van verschillende kankers te onderzoeken en te vergelijken met patiëntdata, konden onderzoekers enkele cruciale T-cel-merkers identificeren die de reactie op immuuntherapie voorspellen.

Onderzoekers ontwikkelen manier om immuuntherapie beter te laten aanslaan bij melanoompatiënten

9 januari 2024

Leuvense onderzoekers hebben een nieuwe manier ontwikkeld om immuuntherapie beter te laten aanslaan bij melanoompatiënten die momenteel niet op hun behandeling reageren. Door een specifiek type melanoomcellen in het vizier te nemen, kan de reactie op immuuntherapie verbeteren.

Cancer is a terrorist. It is a coward. It hides, it scares people, and it kills people. The war on cancer is not a short battle, but we will gain more tools - more insight - to continue the fight, and win.

Anthony J. Olszanski, medisch oncoloog aan het Fox Chase Cancer Center in Philadelphia, januari 2016



Dank voor uw aandacht



Melanoompunt

www.melanoompunt.be

Facebook besloten groep voor patiënten en naastbetrokkenen

informereren, ontmoeten, ondersteunen



10 JAAR HOOP

Melanoompunt is een volledig onafhankelijke patiëntenvereniging voor en door melanoompatiënten en hun naastbetrokkenen. Met de gewaardeerde steun van :



MSD



Bristol Myers Squibb™



NOVARTIS

