

Resultaten en het concept van de klinische studie met het dendritisch cel vaccin

dr. Jens Tijtgat, UZ Brussel



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



RESULTATEN EN HET CONCEPT VAN DE KLINISCHE STUDIE
MET HET DENDRITISCHE CEL VACCIN

Dr. Jens Tijtgat

MD/PhD Candidate UZ Brussel



CONFLICTS OF INTEREST

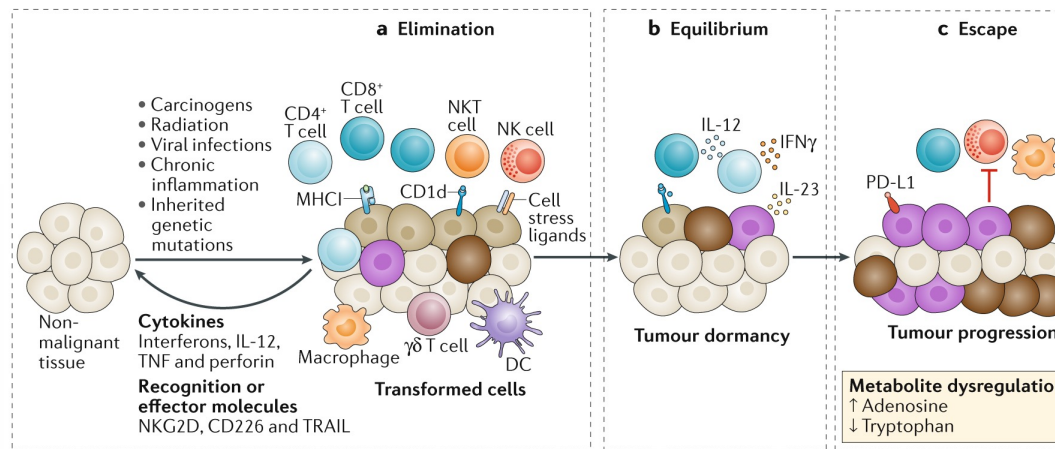
Geen relevante COI met betrekking op huidige presentatie

All figures are my own (*created in BioRender.com*), except if otherwise referenced

Note: since 15/1/2024 employee of Bristol Myers Squibb®, not applicable to this presentation

ACHTERGROND - RATIONALE

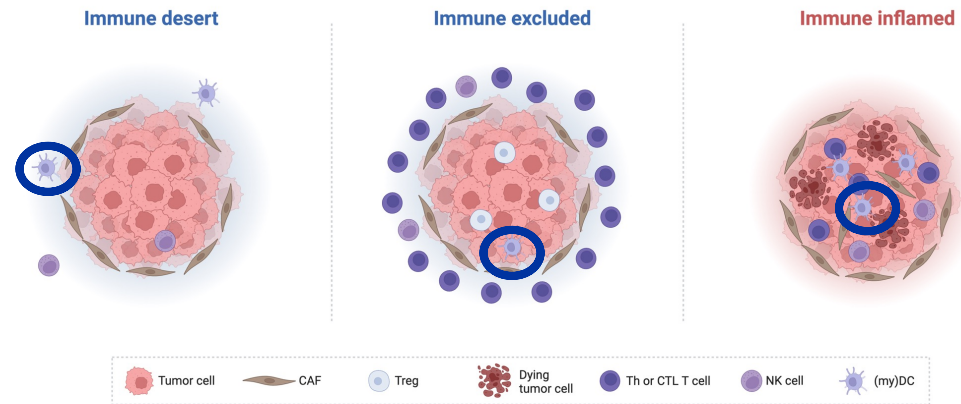
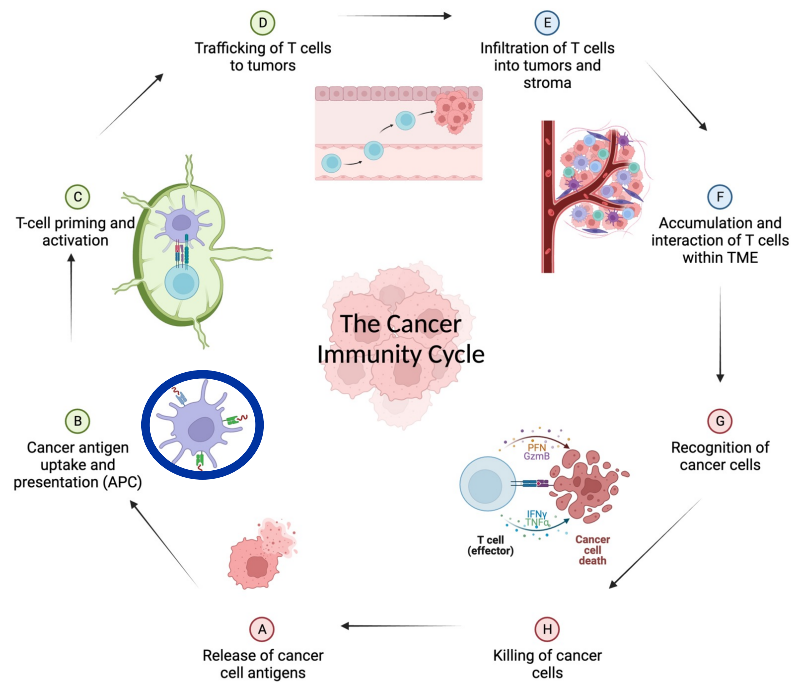
Hoe ontstaat een tumor en hoe ontwijkt deze het immuunsysteem?



O'Donnell, J.S., Teng, M.W.L. & Smyth, M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* **16**, 151–167 (2019).

ACHTERGROND - RATIONALE

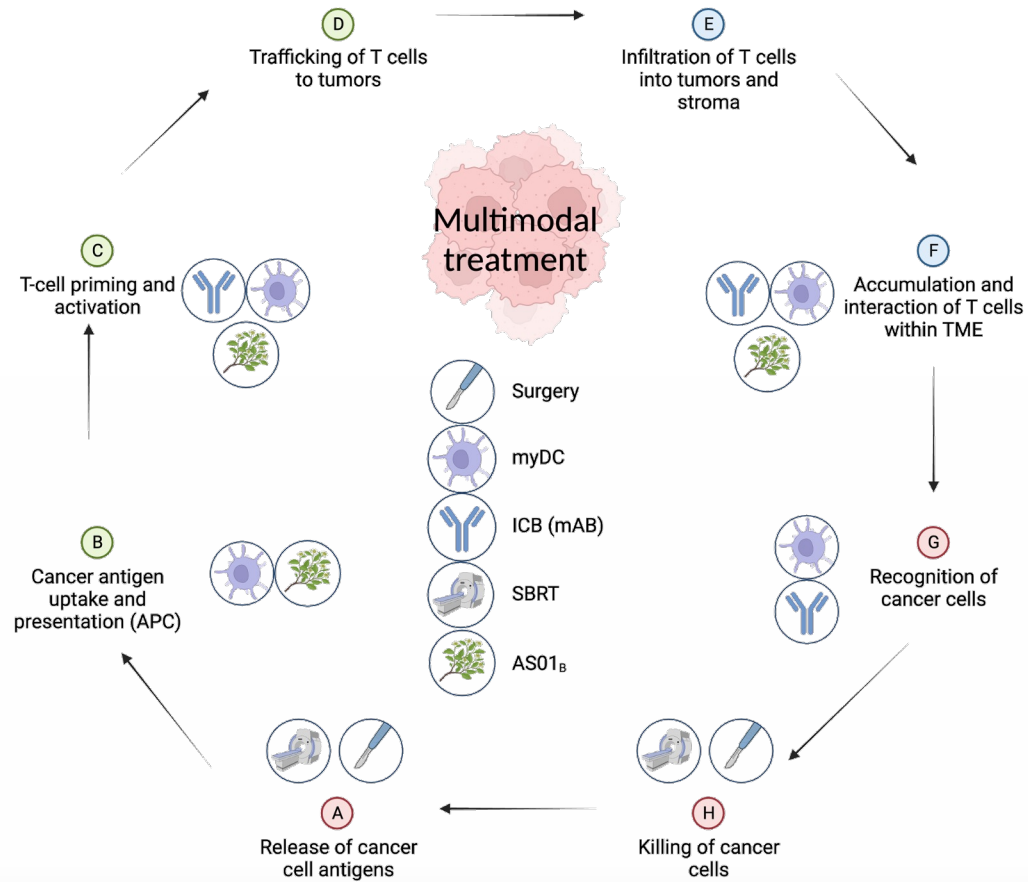
Hoe kan het immuunsysteem kanker opruimen?

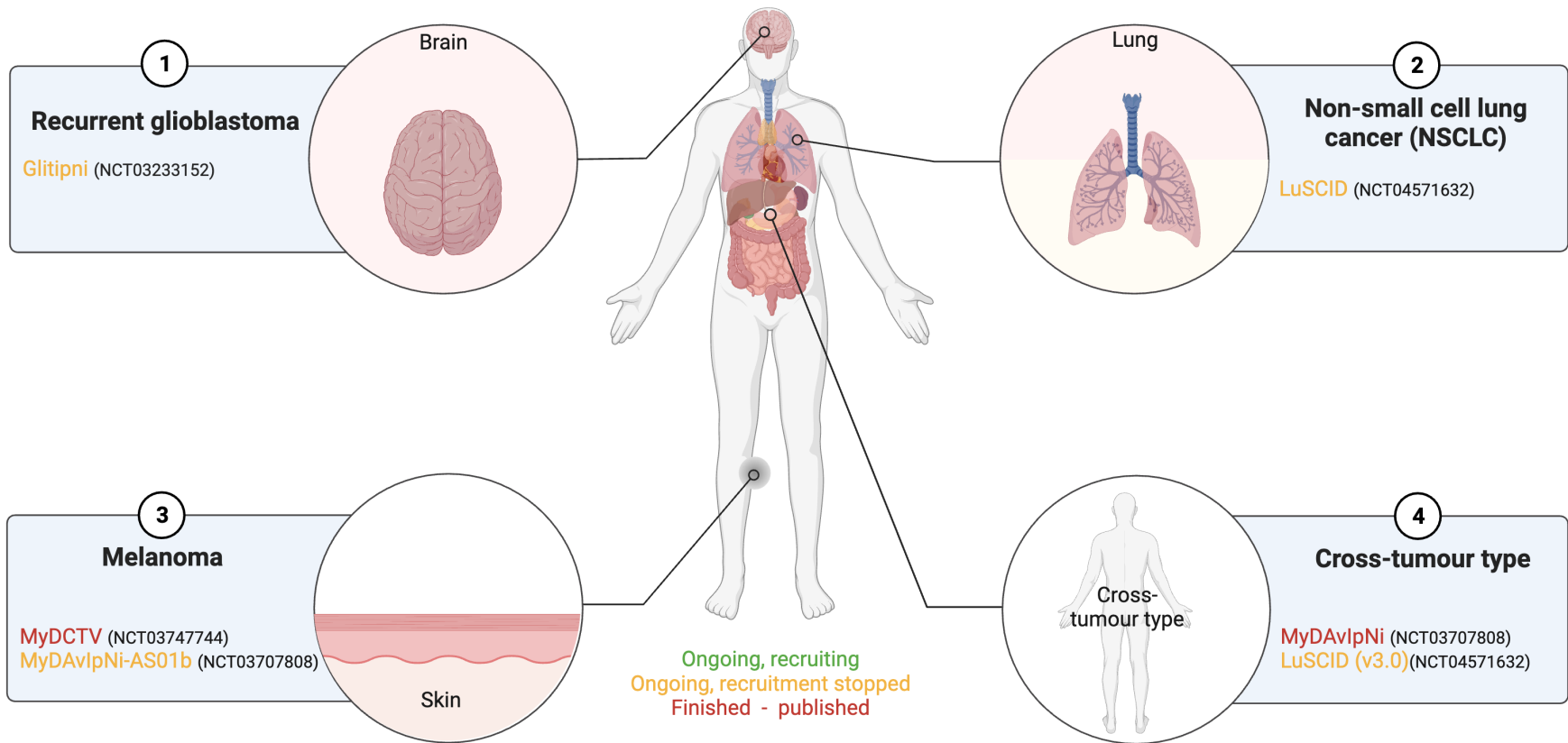


MyDAvIpNi studie

De klinische kant van de studie – wat ondergaat de patiënt

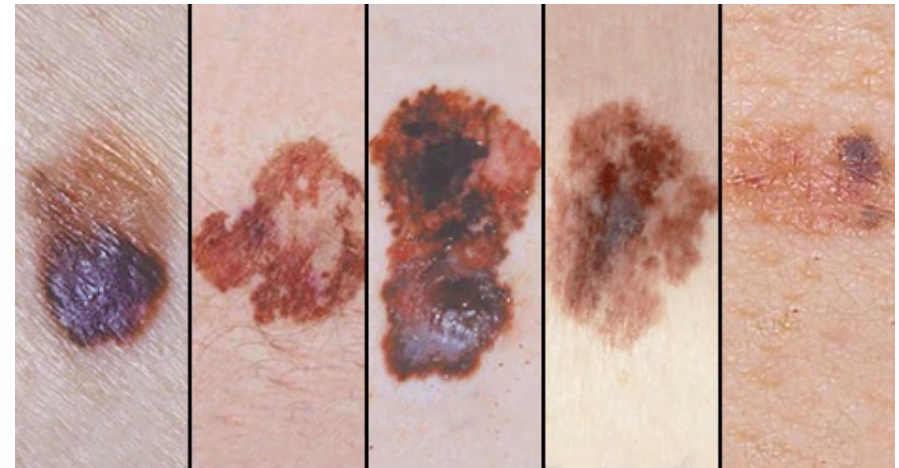






WIE KOMT IN AANMERKING?

- Patiënten met **gevorderde huidkanker (melanoom)**
 - Die ondanks voorgaande behandeling met **immuuntherapie** of **doelgerichte therapie niet genezen**
- Goede algemene toestand
- 1 of meerdere letsels **toegankelijk voor injectie** (oppervlakkig)
 - Bv. huid, spier, lymfeklier



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

VERLOOP VAN DE STUDIE

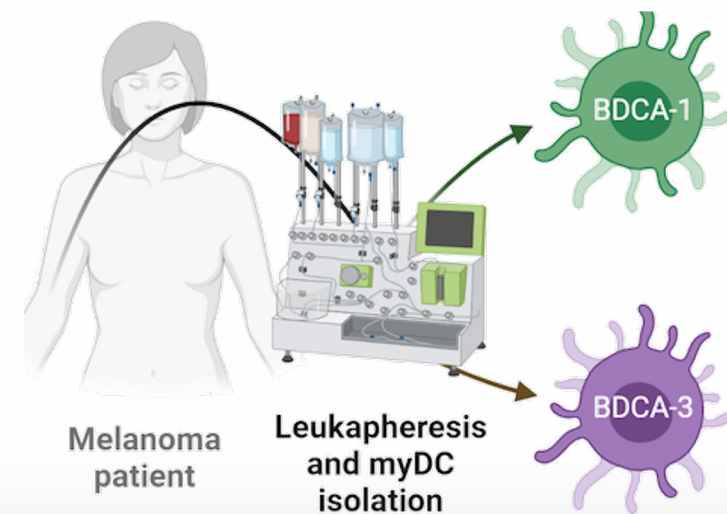
1. Leukaferese

= procedure waarbij **witte bloedcellen** uit het bloed gehaald worden

meer specifiek de zogenaamde '**poortwachtercellen**' of '**dendritische cellen**'

Gelijkaardig aan 'bloed geven' bij Rode Kruis

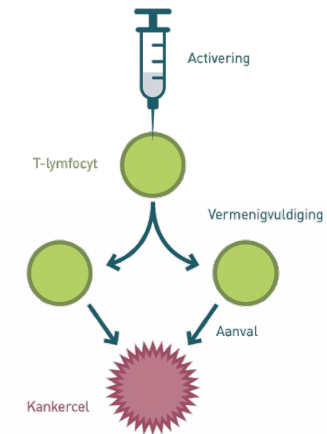
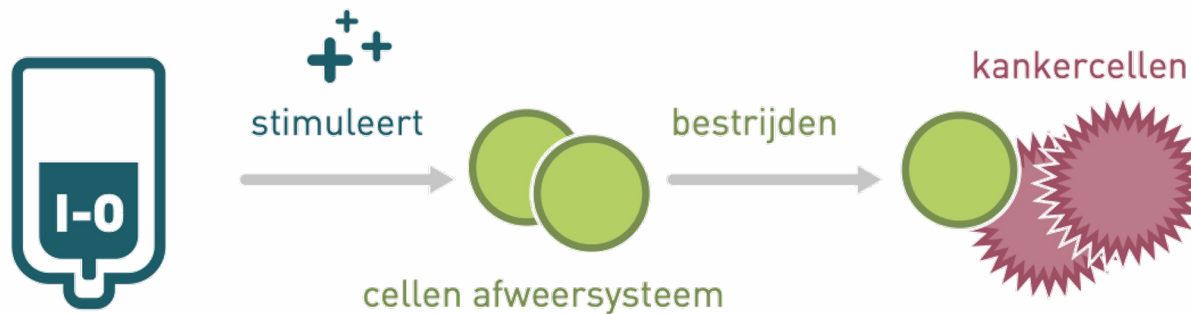
4-5u stil liggen, via de armen of via de lies (lieskatheter)



VERLOOP VAN DE STUDIE

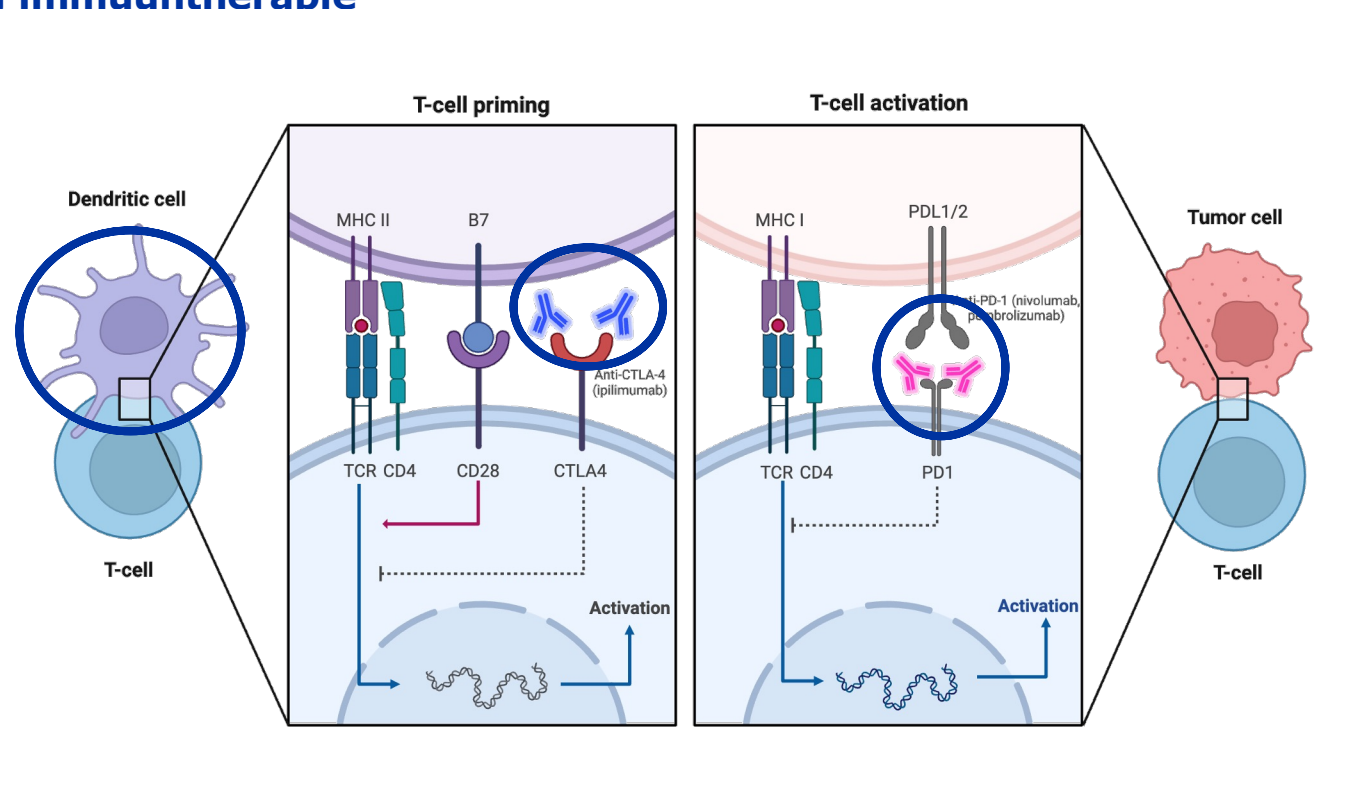
2. Toediening immunotherapie

- 'Checkpoint inhibitoren'
- Nemen **de rem** weg van het immuunsysteem
- Momenteel **1e lijn behandeling** bij patiënten met melanoom



VERLOOP VAN DE STUDIE

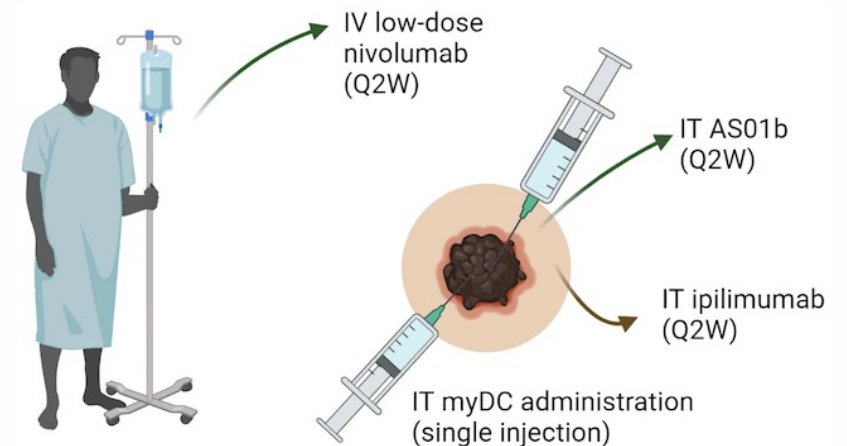
2. Toediening immuuntherapie



VERLOOP VAN DE STUDIE

3. Intratumorale injectie van immuuntherapie – poortwachtercellen

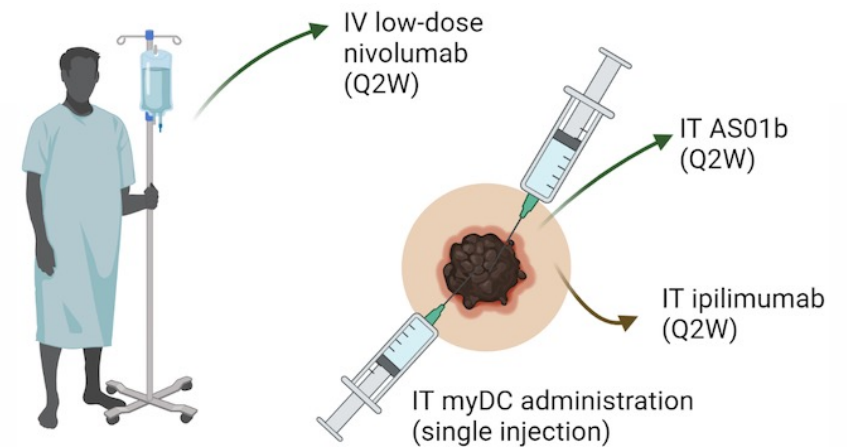
- Gebruik van echografie toestel 'bedside'
- Voor angstige patiënten, of als pijnstilling: gebruik van **VR (virtual reality) bril**
- Cellen enkel bij 1e injectie
- Immuuntherapie: 'checkpoint inhibitoren'
- **AS01B**: Stofje dat immuunsysteem stimuleert, ook deel van vaccin zoals 'Shingrix' tegen herpes zoster ('gordelroos')



VERLOOP VAN DE STUDIE

3. Intratumorale injectie van immuuntherapie – poortwachtercellen

- Waarom intratumorale immuuntherapie?
 - Hypothese
 - Minder bijwerkingen (ipilimumab)
 - Hogere dosis op plaats waar het moet werken
 - Vaccinatie-effect
 - Waarom worden cellen niet bewerkt/'geladen' ?
 - Lichaam kiest zelf tegen welke 'antigenen' het reageert



VERLOOP VAN DE STUDIE

3. Intratumorale injectie van immuuntherapie – poortwachtercellen

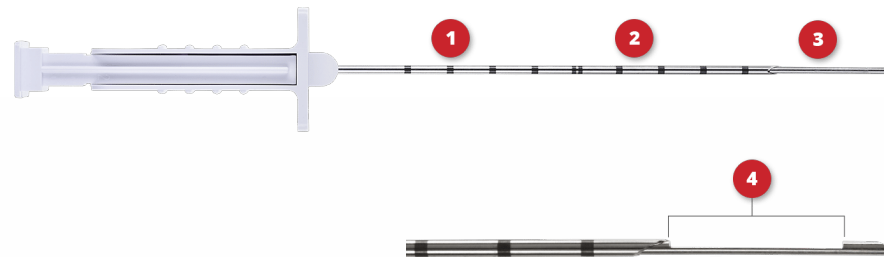
- Wat is AS01B juist?
 - QS-21: 'Saponine' - *Quillaja saponaria*
 - Zeepschorsboom, oorspronkelijk uit Chili
 - In 2007 ontdekt als potent immuunstimulerend
 - Zorgt voor productie van zowel antilichamen als T cellen (ongekend mechanisme)
 - Verpakt in cholesterol
 - MPL-A
 - Stof afkomstig uit kapsel van *Salmonella* bacterie
 - Gaat receptoren op immuuncellen stimuleren



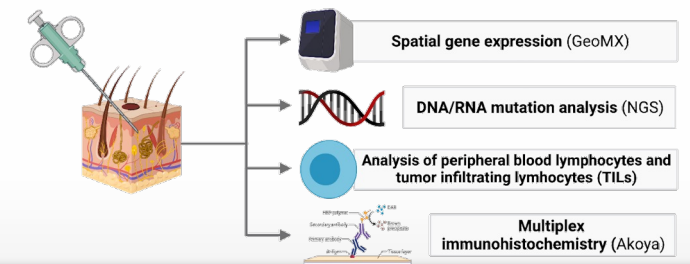
VERLOOP VAN DE STUDIE

4. Nemen van weefselstaal – ‘biopsie’ uit de tumor

- Door middel van ‘tru-cut’ naald



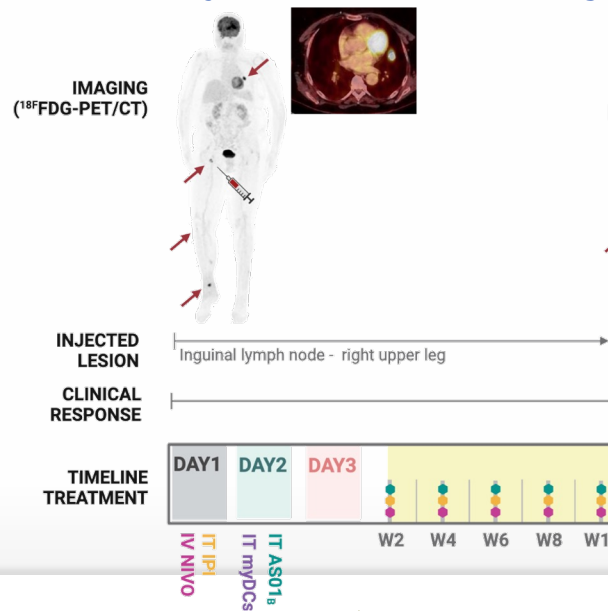
- Verdere analyse zie later



WAT ZIJN DE RESULTATEN

Deel 1 van de studie (2-wekelijks)

- Testen van veiligheid en haalbaarheid
- 8 patiënten
 - ✓ 2 patiënten volledig ziektevrij
 - ✓ 1 patiënt nog steeds afname
 - >1j sinds start behandeling



Open access Original research

Journal for ImmunoTherapy of Cancer

Intratumoral administration of the immunologic adjuvant AS01_B in combination with autologous CD1c (BDCA-1)⁺/CD141 (BDCA-3)⁺ myeloid dendritic cells plus ipilimumab and intravenous nivolumab in patients with refractory advanced melanoma

Jens Tijtgat¹, Xenia Geeraerts,¹ Anais Boisson,² Latoya Stevens,¹ Manon Voucnckx,¹ Iris Dirven,¹ Julia Katharina Schwarze,¹ Steven Raeymaeckers,³ Ramses Forsyth,⁴ Ivan Van Riet,⁵ Sandra Tuyaeys,¹ Karen Willard-Gallo,² Bart Neyns¹

To cite: Tijtgat J, Geeraerts X, Boisson A, et al. Intratumoral administration of the immunologic adjuvant AS01_B in combination with autologous CD1c (BDCA-1)⁺/CD141 (BDCA-3)⁺ myeloid dendritic cells plus ipilimumab and intravenous nivolumab in patients with refractory advanced melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2024;12:e008148. doi:10.1136/jitc-2023-008148

Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2023-008148>).

Accepted 13 December 2023

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: Dr Bart Neyns; bart.neyns@uzbrussel.be

ABSTRACT
Background Patients with advanced melanoma who progress after treatment with immune checkpoint-inhibitors (ICI) and BRAF-/MEK-inhibitors (if BRAF^{V600} mutated) have no remaining effective treatment options. The presence of CD1c (BDCA-1)⁺ and CD141 (BDCA-3)⁺ myeloid dendritic cells (myDC) in the tumor microenvironment correlates with pre-existing immune recognition and responsiveness to immune checkpoint blockade. The synthetic saponin-based immune adjuvant AS01_B enhances adaptive immunity through the involvement of myDC.

Methods In this first-in-human phase I clinical trial, patients with metastatic melanoma refractory to ICI and BRAF-/MEK inhibitors (when indicated) were recruited. Patients received an intravenous administration of low-dose nivolumab (10 mg, every 2 weeks) plus an intratumoral (IT) administration of 10 mg ipilimumab and 50 µg (0.5 mL) AS01_B (every 2 weeks). All myDC, isolated from blood, were injected on day 2 into the same metastatic lesion. Tumor biopsies and blood samples were collected at baseline and repeatedly on treatment. Multiplex immunohistochemistry (mIHC) was performed on biopsy sections to characterize and quantify the IT and peritumoral immune cell composition.

Results Study treatment was feasible and well tolerated without the occurrence of unexpected adverse events in all eight patients. Four patients (50%) obtained a complete response (CR) in the injected lesions. Of these, two patients obtained an overall CR, and one patient a partial response. All responses are ongoing after more than 1 year of follow-up. One additional patient had a stable disease as best response. The disease control rate was 50%. Median progression-free survival and overall survival were 24.1 and 41.9 weeks, respectively. Baseline tumor biopsies from patients who responded to treatment

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Patients with advanced melanoma who progress after treatment with immune checkpoint-inhibitors and BRAF-/MEK-inhibitors (if BRAF^{V600} mutated) have no remaining effective treatment options. The presence of myeloid dendritic cells (myDC) in the tumor microenvironment is essential for the effectiveness of immune checkpoint blockade (ICB). The synthetic saponin-based adjuvant AS01_B induces adaptive immune responses by recruiting and activating myDC.

had features of T-cell exclusion. During treatment, there was an increased T-cell infiltration, with a reduced mean distance between T cells and tumor cells. Peripheral blood immune cell composition did not significantly change during study treatment.

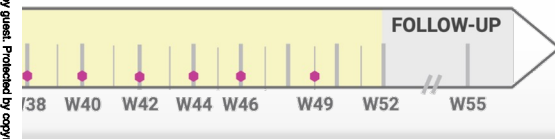
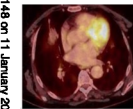
Conclusions Combining an intratumoral injection of CD1c (BDCA-1)⁺ and CD141 (BDCA-3)⁺ myDC with repeated IT administration of ipilimumab and AS01_B and systemic low-dose nivolumab is safe, feasible with promising early results, worthy of further clinical investigation.

Trial registration number ClinicalTrials.gov identifier NCT03707808.

BACKGROUND

Only a minority (25–30%) of patients with advanced melanoma treated with programmed cell death protein-1 (PD-1) and cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4) immune checkpoint blockade (ICB) and BRAF-/MEK-targeted therapy (in case of BRAF^{V600} mutant melanoma) obtain

J Immunother Cancer: first published as 10.1136/jitc-2023-008148 on 11 January 2024. Downloaded from <http://jitc.bmj.com/> on January 17, 2024 by guest. Protected by copyright.



WAT ZIJN DE RESULTATEN?

Deel 2 van de studie (**wekelijkse** injectie)

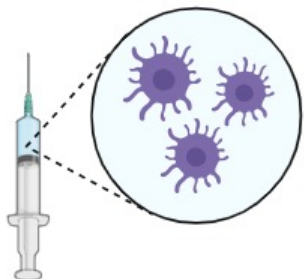
- ✓ 6 patiënten reeds geïncludeerd
- Verdere uitbreiding binnenkort: fase II
 - Gerandomiseerd, met en zonder dendritische cellen
 - Testen van effectiviteit en vergelijking met/zonder cellen
 - Belangrijk effect op kostprijs behandeling!

MyDAvIpNi studie

De labo-kant van de studie – hoe worden we slimmer uit wat de patiënten ondergaan

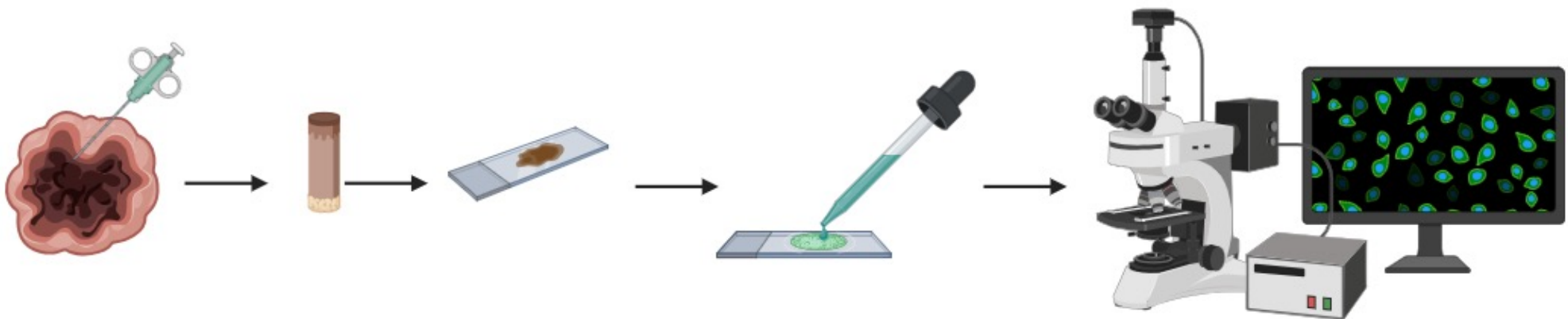


ANALYSE VAN DE STALEN



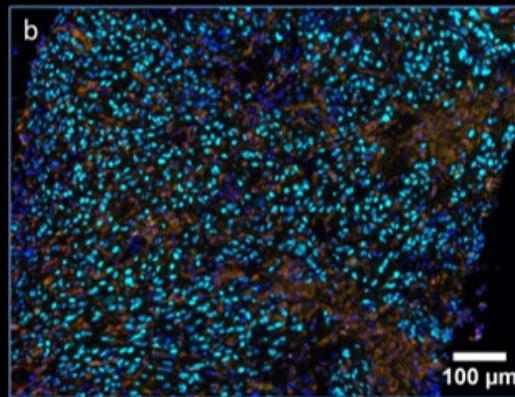
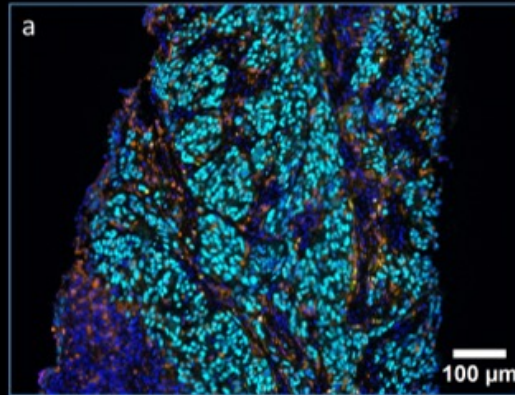
ANALYSE VAN DE STALEN

Multiplex immunohistochemie op tumorweefsel



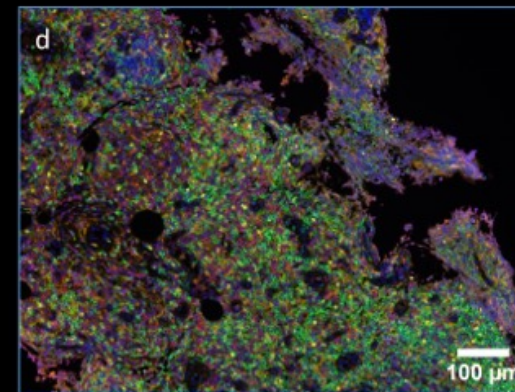
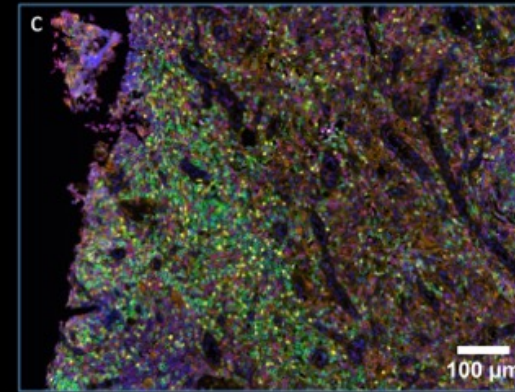


VOOR behandeling

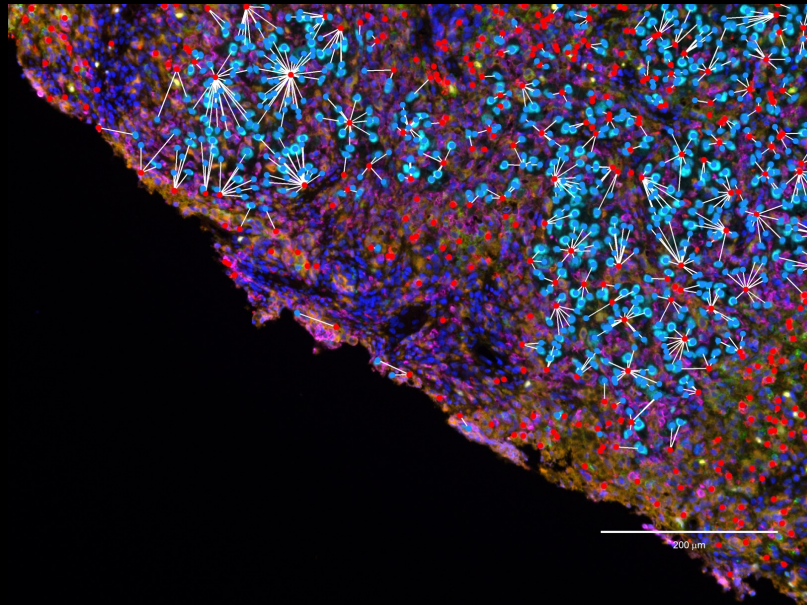


Veel kankercellen

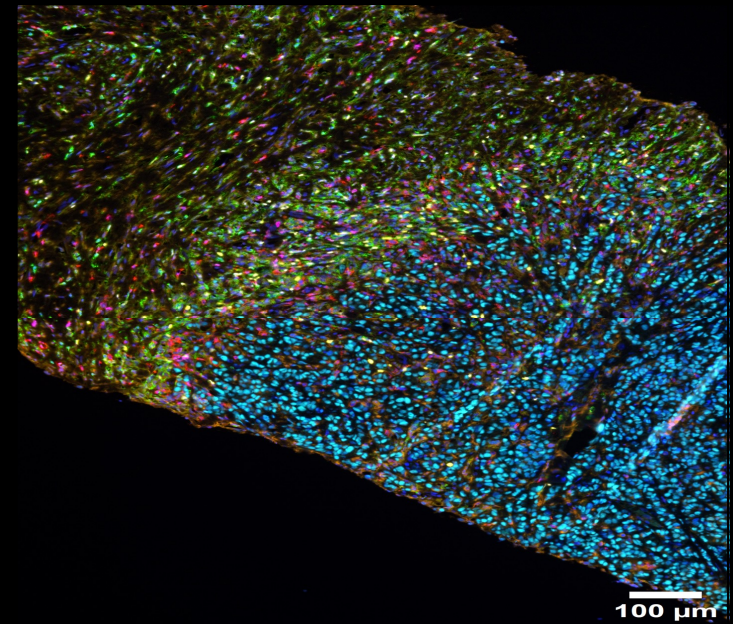
NA behandeling



Kankercellen ↓
T cellen ↑



T cellen TUSSEN de kankercellen



T cellen NAAST de kankercellen

ANALYSE VAN DE STALEN

Doel?

- Voorspellen wie zal reageren op de behandeling
- Leren uit de mensen die niet reageren
- Verschil tussen letsels die wel en niet reageren
- Voor de toekomst: bepalen van mogelijks nieuwe interessante combinatie therapieën



DANKWOORD

Alle patiënten die toestemden om deel te nemen aan deze klinische studie, hun familie en hun zorgverleners

Departement Medische Oncologie - UZ Brussel

- ▶ Prof. Dr. Bart Neyns (PI)
- ▶ dr. Julia Katharina Schwarze, dr. Manon Vounckx, dr. An-Sofie Vander Mijnsbrugge, dr. Iris Dirven, dr. Gil Awada
- ▶ Katrien van den Bossche, Katrien Van Peteghem, Evelien Vandeurzen

Laboratorium voor Medische en Moleculaire Oncologie (LMMO) – VUB

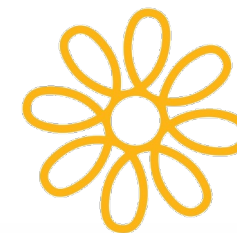
- ▶ Dr. ir. Xenia Geeraerts, dr. Latoya Stevens, Hugo Vandenplas, Prof. dr. Sandra Tuyaerts

Departement Anatomopathologie – UZ Brussel

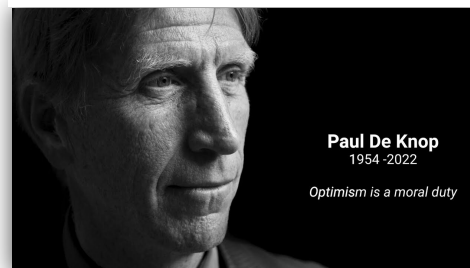
- ▶ Prof. dr. Forsyth & Team

Stamcellabo – UZ Brussel

- ▶ Prof. dr. Van Riet & Team



Kom op
tegen
Kanker



DANK U



VRIJE
UNIVERSITEIT
BRUSSEL



Universitair
Ziekenhuis
Brussel

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



sanofi