

Liquid biopsies vanuit diagnostisch perspectief

Oncologie update 2023

Dr. D. van den Broek

Antoni van Leeuwenhoek



ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

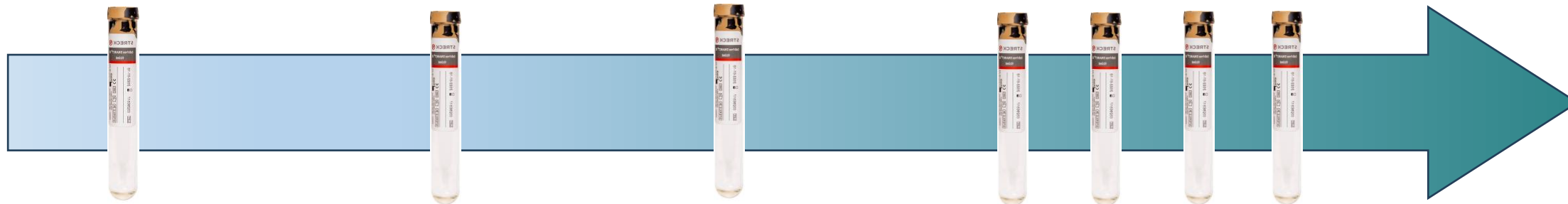
Disclosure

(Potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• geen• geen• geen• geen



ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie



Screening

Local/resectable disease

Advanced disease

Metastatic disease

Multi cancer (early) Detection
Single cancer (early) Detection

Minimal residual disease,
Monitoring (neo adjuvant)

Target detectie, monitoring, resistentie detectie
Bloed TMB



ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Mutatie detectie: primair

STAND VAN ZAKEN:

- Richtlijnen/recommendations:

- Plasma analyse wanneer geen weefsel beschikbaar (EMA,ESMO,NCCN)
- Plasma eerst aanpak als serieuze optie (NCCN, IASLC, ESMO)
- In label van geneesmiddelen beschreven
- Niet alles te bepalen in liquid biopsie

Geen significante verschillen in PFS plasma vs tissue detectie

- Er is veel data, echter gebruik in NL is toch nog beperkt in vergelijking met Europa

Studie	Aantal patienten	methode	concordantie (%)
Sugimoto et al., 2023	1062	Guardant	18 (ROS)-85 (BRAF) EGFR: 78
Raez et al 2023	170	Guardant	94,8-100
Park et al., 2021	262	Guardant	67,7
Schouten et al., 2021	200	Avenio	86,6
Gray et al., 2019	217	Cobas	79 (Exon19); 68 (L858R)
Leighl., 2019	282	Guardant	80
Li et al., 2019	127	GRAIL	75
Sabari et al., 2018	210	Amplicon	60,6
Douillard et al., 2014	652	Therascreen	94,3

studie	aantal patienten	methode	concordantie (%)
He et al., 2022	146 (7 ALK+, 2 RET+, 1ROS+)	capture based NGS	86
Mondaca et al., 2021	736 (22 ALK+)	capture based NGS	93
Horn et al., 2019	76 ALK+ (22 plasma)	capture based NGS	91
Guillard et al., 2018	46 (7 ALK+/2 ROS1+)	amplicon based NGS	89

ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Mutatie detectie: primair

STAND VAN ZAKEN:

- Richtlijnen:

- * Plasma analyse wanneer geen weefsel beschikbaar (EMA,ESMO,NCCN)
- * Plasma eerst aanpak als serieuze optie (NCCN, IASLC, ESMO)
- * In label van geneesmiddelen beschreven
- * Niet alles te bepalen in liquid biopsie

Studie	Aantal patienten	methode	concordantie (%)
Sugimoto et al., 2023	1062	Guardant	18 (ROS)-85 (BRAF) EGFR: 78
Raez et al 2023	170	Guardant	94,8-100
Park et al., 2021	262	Guardant	67,7
Schouten et al., 2021	200	Avenio	86,6
Gray et al., 2019	217	Cobas	79 (Exon19); 68 (L858R)
Leighl., 2019	282	Guardant	80
Li et al., 2019	127	GRAIL	75
Sabari et al., 2018	210	Amplicon	60,6
Douillard et al., 2014	652	Therascreen	94,3

studie	aantal patienten	methode	concordantie (%)
--------	------------------	---------	------------------

UITDAGINGEN:

- Hoe om te gaan met negatieve uitslagen (noodzaak voor bloed “tumor fractie”?)
- direct breed screenen (NGS) vs de “usual suspects” (ddPCR)
- Kosten diagnostiek (afhankelijk van plasma eerst vs weefsel eerst)
- Harmonisatie loopt, maar is nog niet volledig



ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Mutatie detectie: resistentie

STAND VAN ZAKEN:

- Bloed stroomt door alle tumor locaties: algemeen overzicht van de genetische opmaak van alle locaties
- Co-occurrence van resistentiemechanismen is veel voorkomend (AURA3: 47% MATCH-R: 45%)
- Bloed in combinatie met weefsel = breedste beeld
- Uitdagingen bijv. amplificaties.

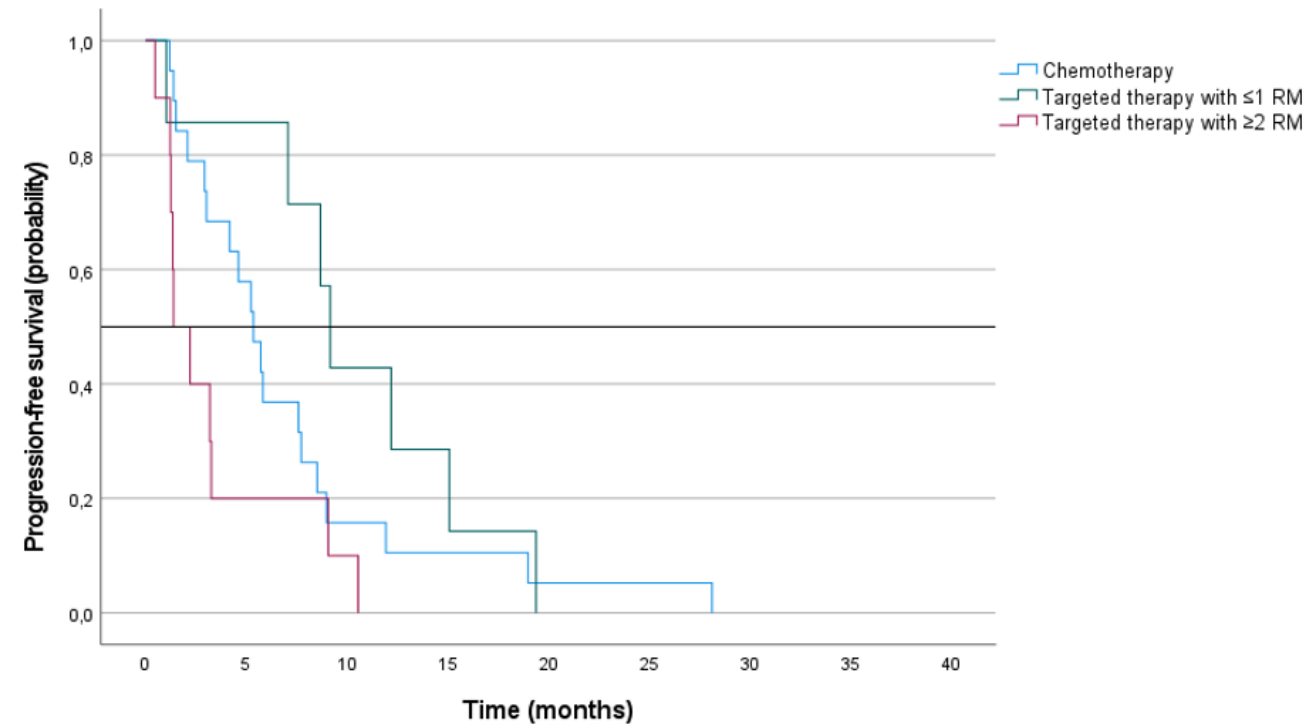
	AP83	AP26	AP60	AP02	AP06	AP46
clinical progression:	*	*	*	*	*	*
ALK-EML4						
ALK p.Gly1128Ala						
ALK p.Cys1156Tyr						
ALK p.Ile1171Asn						
ALK p.Ile1171Thr						
ALK p.Phe1174Leu						
ALK p.Phe1174Cys						
ALK p.Phe1174Ile						
ALK p.Arg1192Pro						
ALK p.Leu1196Met						
ALK p.Leu1198Phe						
ALK p.Gly1202Arg						
ALK p.Gly1202Arg						
ALK p. Gly1269Ala						
ALK c.2356-1G>C						
Amplification						
MET						
EGFR						
Other VAF >0,5%						
TP53						

- Gevonden in plasma
- concordant
- Gevonden in weefsel

Mutatie detectie: resistentie

STAND VAN ZAKEN:

- Bloed stroomt door alle tumor locaties: algemeen overzicht van de genetische opmaak van alle locaties
- Co-occurrence van resistentiemechanismen is veel voorkomend (AURA3: 47%)
- Bloed in combinatie met weefsel = breedste beeld
- Uitdagingen bijv. amplificaties.



51 patienten met progressie onder osimertinib, 23 patienten kregen targeted therapy (11 met meerdere RM, 12 met 1 RM), 19 patienten chemotherapie.

Mutatie detectie: Neo-adjuvante setting

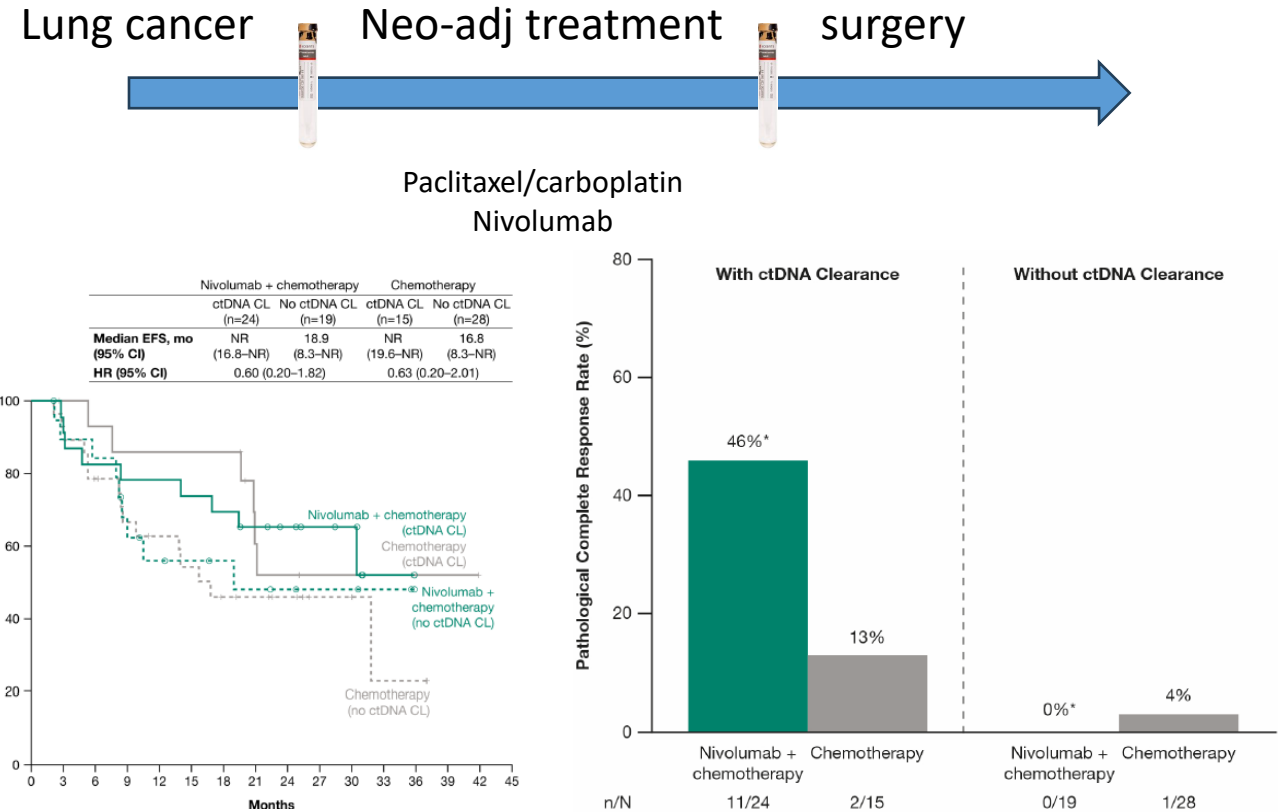
STAND VAN ZAKEN:

- NADIM trial:

- TMB/PDL1/RESISCT1.1 niet voorspellend voor overleving
- lage pre-treatment cfDNA predicted improved PFS and OS
- undetectable cfDNA after neo-adj was predictive for PFS and OS

- Checkmate816:

- ctDNA clearance predicts better event free survival and pathological complete response



Provencio et al., 2022; Forde et al., 2022

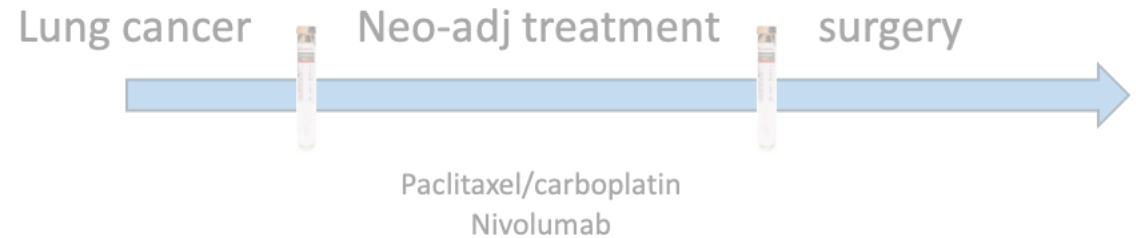
ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Mutatie detectie: Neo-adjuvante setting

STAND VAN ZAKEN:

- NADIM trial:
 - TMB/PDL1/RESISCT1.1 niet voorspellend voor overleving
 - lage pre-treatment cfDNA predicted improved PFS and OS
 - undetectable cfDNA after neo-adj was predictive for PFS and OS



	Nivolumab + chemotherapy		Chemotherapy	
	ctDNA CL (n=24)	No ctDNA CL (n=19)	ctDNA CL (n=15)	No ctDNA CL (n=28)
Median EFS, mo (95% CI)	NR (16.8–NR)	18.9 (8.3–NR)	NR (19.6–NR)	16.8 (8.3–NR)
HR (95% CI)		0.60 (0.20–1.82)		0.63 (0.20–2.01)



UITDAGINGEN:

- In deze studies brede analyses (WES gebaseerde assays of NGS)
- Nog geen prospectieve/interventie data
- Welke mate van clearance kan dan vervolg beleid gaan sturen?
- Toepasbaar op meerdere typen therapie bijv. immuuntherapie als “early evaluation”

Provencio et al., 2022; Forde et al., 2022

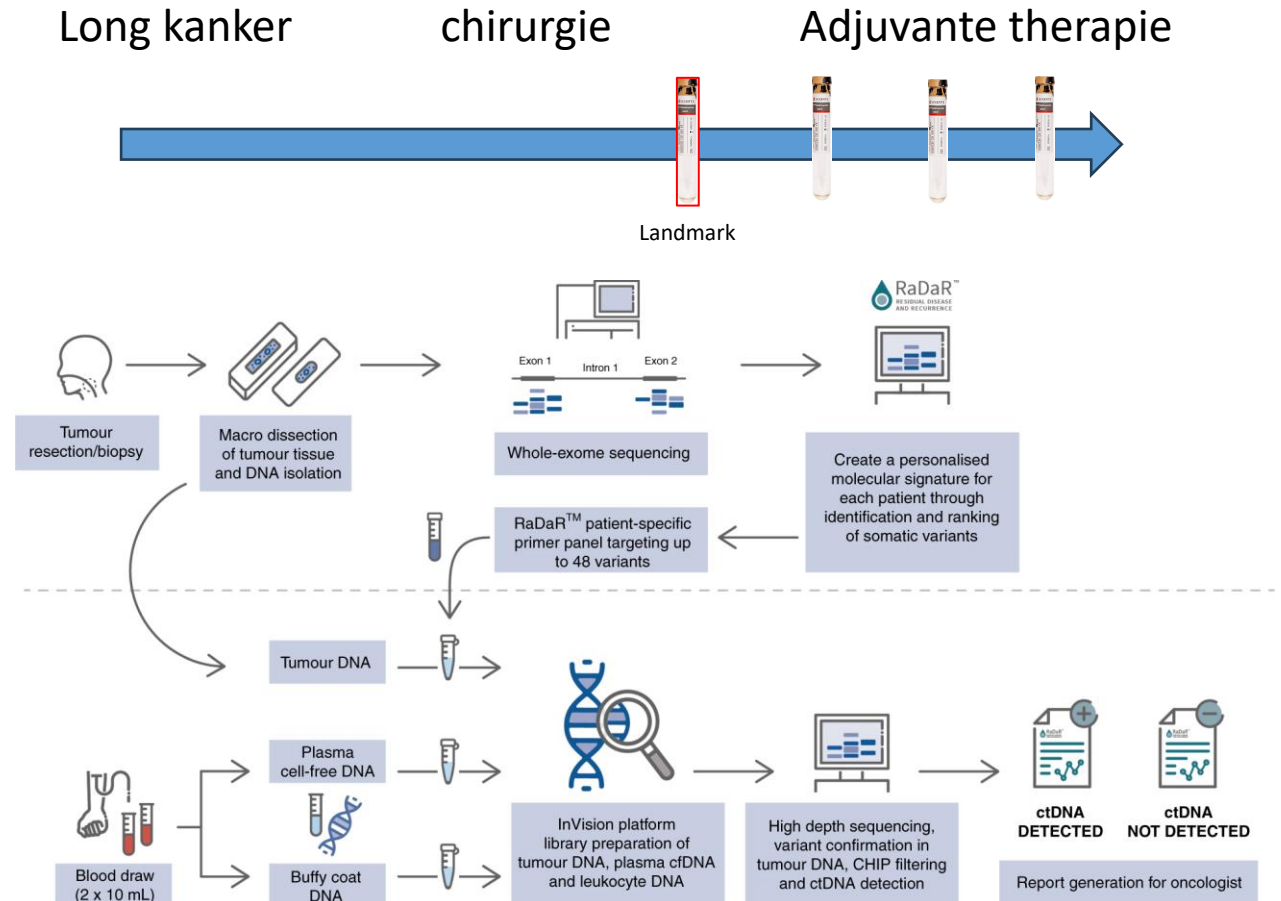
ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Minimal Residual Disease

STAND VAN ZAKEN:

- Identificatie van patienten met verhoogd risico op recurrence via tissue-informed patient specifieke panels



Flach et al., 2022

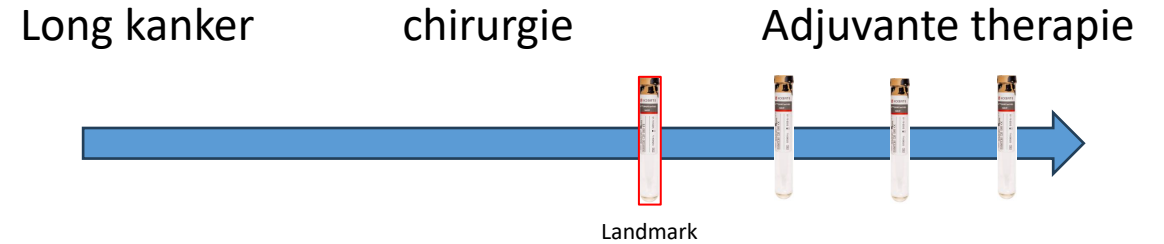
ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

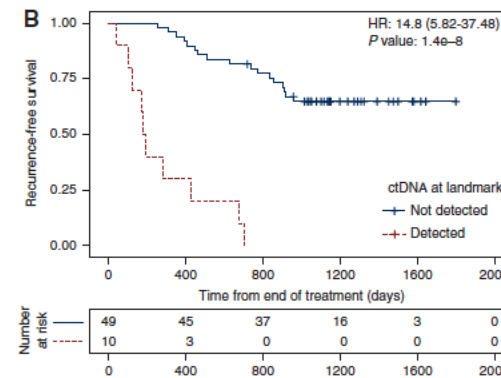
Minimal Residual Disease

STAND VAN ZAKEN:

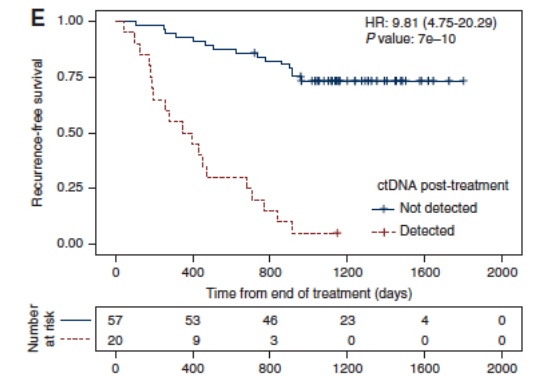
- Identificatie van patienten met verhoogd risico op recurrence via tissue-informed patient specifieke panels
- Landmark: keuze adjuvante therapie of niet, vervolgen van ctDNA vergroot sensitiviteit
- lead-time tot klinische detectie mediaan 5,5 maanden
- lopende interventiestudies: Stanford (adjuvant durvalumab, Guangdong adjuvant Icotinib)



Studie	Aantal patienten	Stadium	Methode	mutatie panel	landmark sens	landmark spec	PPV	NPV
Chaudhuri et al., 2017	37	IB-IIIB	CAPP-Seq	16	94	100	100	100
Moding et al., 2020	12	IB-IIIB	CAPP-Seq	8	100	100		
Gale et al., 2022	88	I-III	RaDar	48	64	>98,5	95	82
Abbosh et al., 2023	108	IA-III	Signatera	126	49	NE	93	68



Landmark



+ longitudinaal

Verze et al., 2023

ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Minimal Residual Disease

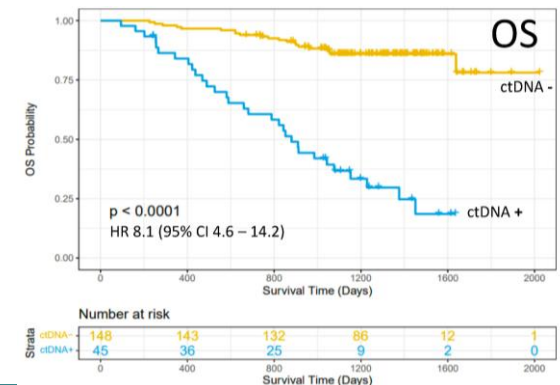
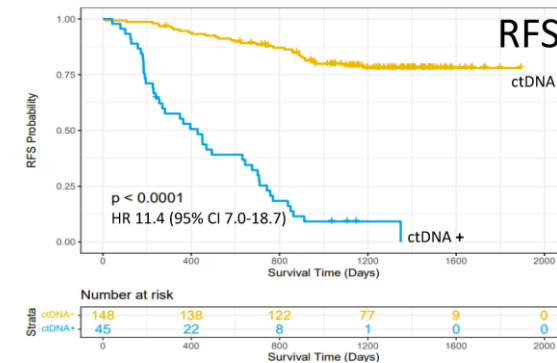
STAND VAN ZAKEN:

- Nederlandse LEMA cohort (n=116) gebruikt voor validatie van RaDaR assay (Inivata/Neogenomics)
- Ook hier consistent PPV > 90%
- MRD een onafhankelijke voorspeller van risico op recurrence (onafhankelijk van stadium, tumor size, etc.)
- Negatief en toch recurrence: locatie tumor/metastase? Type tumor?

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Total cohort (n=193)	63	97	91	84
Stage I (n= 102)	53	99	91	90
Stage II and III (n= 91)	67	93	91	74
• LEMA cohort (n=116)	62	97	92	85
Stage I (n= 62)	50	100	100	89
Stage II and III (n= 54)	68	93	89	77
• LUCID cohort* (n=77)	64	96	90	82
Stage I (n= 40)	57	97	80	91
Stage II and III (n= 37)	65	94	93	68

* Patient was regarded as ctDNA-positive if at least one sample ≥14 days after end of treatment was positive for ctDNA. PPV = Positive Predictive Value, NPV = Negative Predictive Value. LUCID; Gale et al. Annals Oncol 2022

Total cohort (LEMA and LUCID) Strata — ctDNA + — ctDNA -



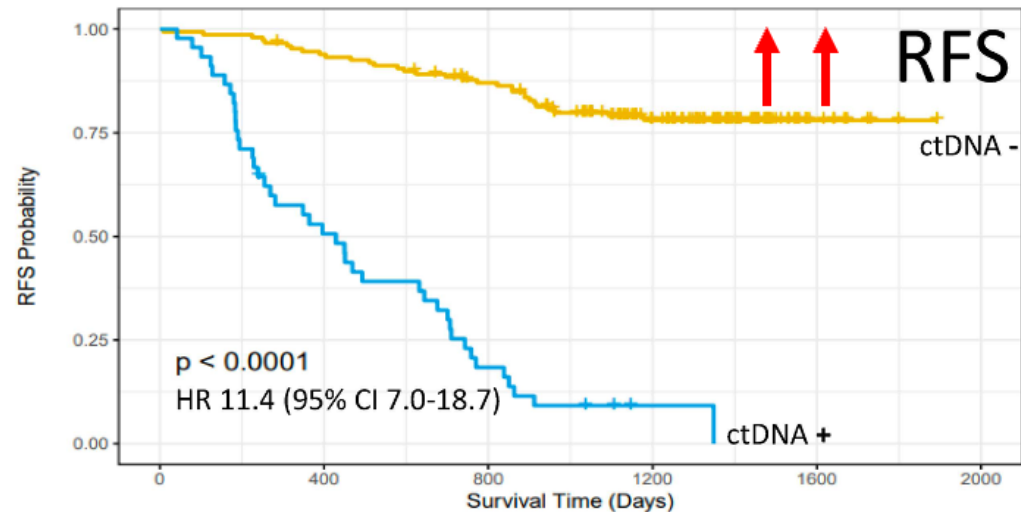
Schuurbijs et al., ASCO 2023

ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Minimal Residual Disease

Total cohort (LEMA and LUCID) Strata — ctDNA + — ctDNA -



Number at risk

Strata	0	400	800	1200	1600	2000
ctDNA-	148	138	122	77	9	0
ctDNA+	45	22	8	1	0	0

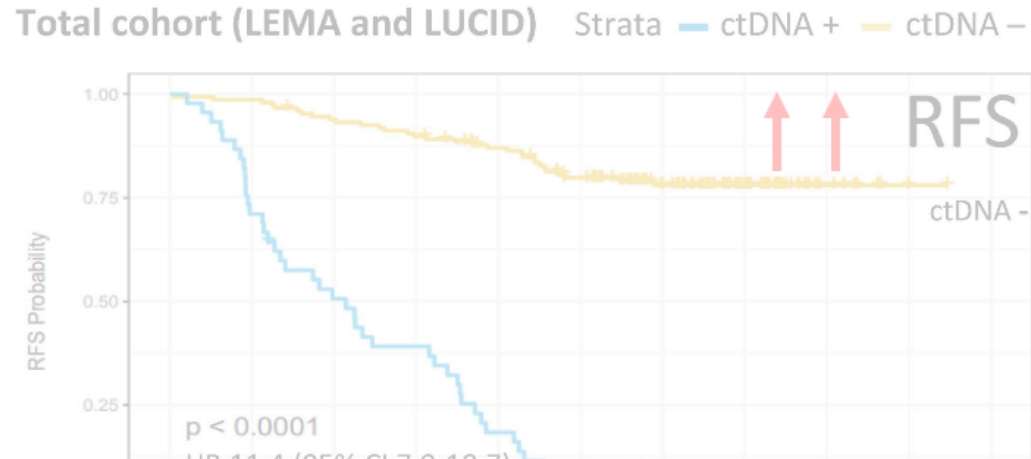
ONTWIKKELINGEN:

- Smal naar breed (16-plex naar WGS)
- Fragmentatie, methylatie als alternatieven voor mutaties of combinaties van biomarkers
- Veel bedrijven die op MRD inzetten met verschillende technische aanpak

ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Minimal Residual Disease



ONTWIKKELINGEN:

- Smal naar breed (16-ples naar WGS)
- Fragmentatie, methylatie als alternatieven voor mutaties
- Combinaties van bovenstaande markers

UITDAGINGEN:

- Sensitiviteit (deescalatie is uitdagend itt escalatie)
- Kosten en complexiteit assay
- Geen harmonisatie technieken/afname momenten/patient aantallen, etc.
- Resultaten vaak nog in diverse niet te vergelijken cohorten
- Welke aanpak gaat het redden?

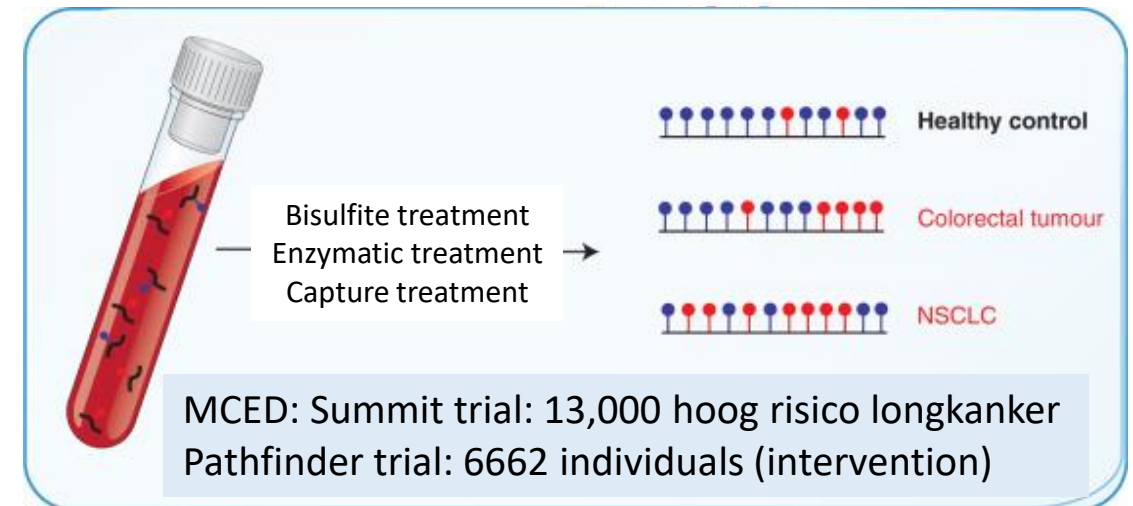
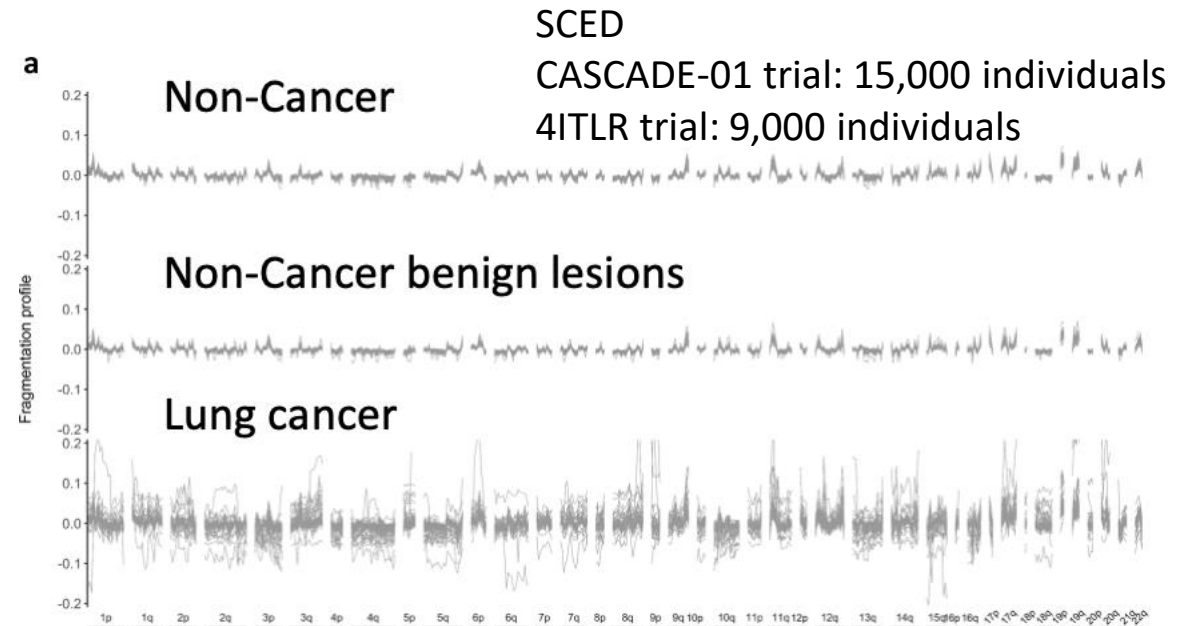
ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Long kanker screening

STAND VAN ZAKEN:

- Huidige screening op basis van LDCT: uitdagingen adherence, overdiagnoses, PPV 43%, 20% indeterminates, etc.
- Biomarkers: veel data, echter in kleine cohorten, technisch uitdagend: sensitiviteit is een uitdaging
- Oplossing: vergroten meetbare punten: cfDNA fragmentatie, methylatie, combineren van biomarkers



De la Cruz et al., 2023, Mathios et al., 2021; Bart et al., 2023; de Koning et al., 2020

ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Long kanker screening

STAND VAN ZAKEN:

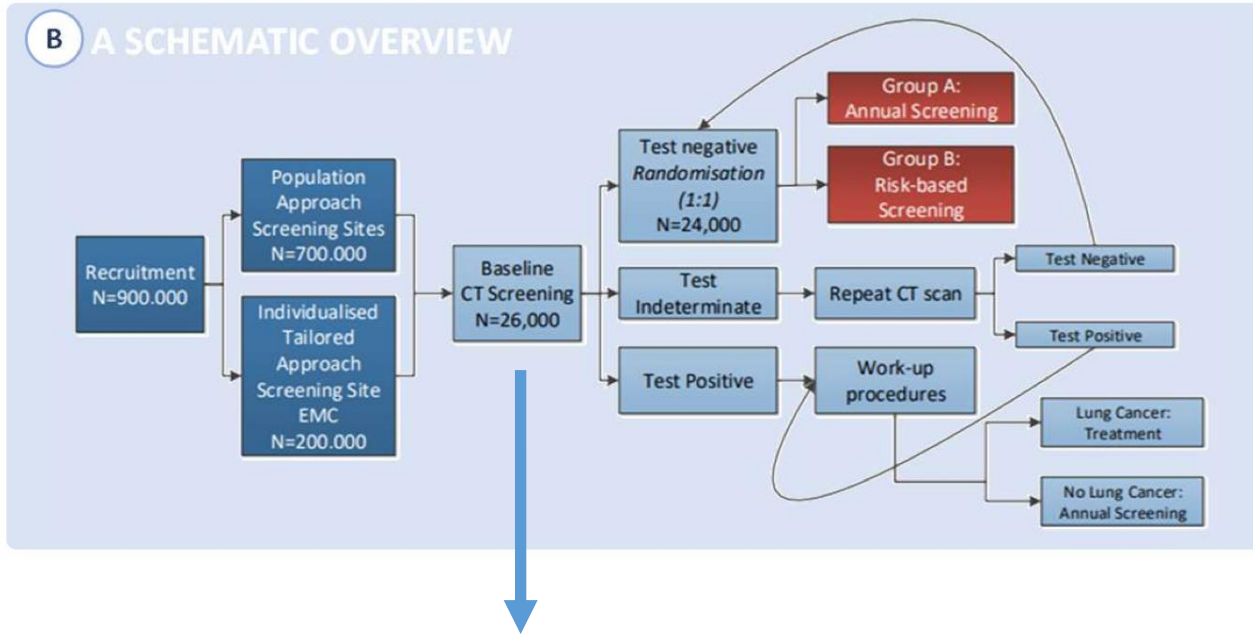
- Pathfinder trial (US):
 - MCEM methylerie
 - PPV in hoog risico populatie: 43%
 - Vals positieven: 0,9%
 - True positieven: 0,7%
- Hoe acceptabel is dit in NL/EU?
- Kosten vs. baten
- Is performance niet te verbeteren door te focussen op 1 tumortype

	Age ≥50 years with additional cancer risk (n=3681)	Age ≥50 years without additional cancer risk (n=2940)	Total (n=6621)
Resolution			
All	56 (1.5%)	36 (1.2%)	92 (1.4%)
True positive	24 (0.7%)	11 (0.4%)	35 (0.5%)
False positive	32 (0.9%)	25 (0.9%)	57 (0.9%)
Positive predictive value	24/56; 43% (30.8–55.9)	11/36; 31% (18.0–46.9)	35/92; 38% (28.8–48.3)
Negative predictive value	3449/3502; 98.5% (98.0–98.8)	2786/2819; 98.8% (98.4–99.2)	6235/6321; 98.6% (98.3–98.9)
Specificity	3449/3480; 99.1% (98.7–99.4)	2786/2810; 99.1% (98.7–99.4)	6235/6290; 99.1% (98.9–99.3)
Yield rate	24/3681; 0.65% (0.41–0.92)	11/2940; 0.37% (0.17–0.61)	35/6621; 0.53% (0.36–0.71)
Number needed to screen	3681/24; 153 (108–245)	2940/11; 267 (163–588)	6621/35; 189 (141–276)
Predicted origin accuracy*			
First CSO correct	20/23; 87% (67.9–95.5)	9/11; 82% (52.3–94.9)	29/34; 85% (69.9–93.6)
First or second CSO correct	23/23; 100% (85.7–100)	10/11; 91% (62.3–99.5)	33/34; 97% (85.1–99.8)

Data are n (%), n/N, or % (95% CI). CSO=cancer signal origin. *Excludes one participant with indeterminate CSO from the true-positive set.

Table 2: Multicancer early detection test performance

Screening: 4ITLR



In NL screening van 9-15,000

Visions biobank: STRECK plasma en biomarker analyses

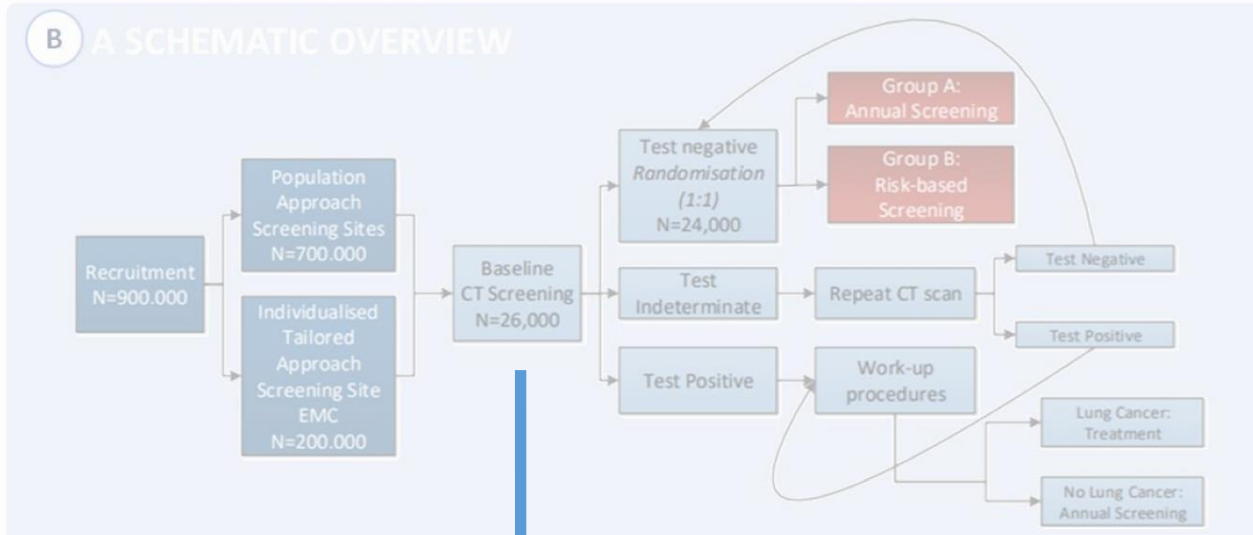
ONTWIKKELINGEN:

- Biobank/biomarker evaluatie gekoppeld aan 4ITLR LDCT screening studie
- Biomarker: selectie voor LDCT/ indeterminates/ positieve LDCT's
- Fragmentatie, methylatie als alternatieven voor mutaties, of combinatie van data
- Veel bedrijven die op screening inzetten op technisch verschillende manieren

ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Screening



ONTWIKKELINGEN:

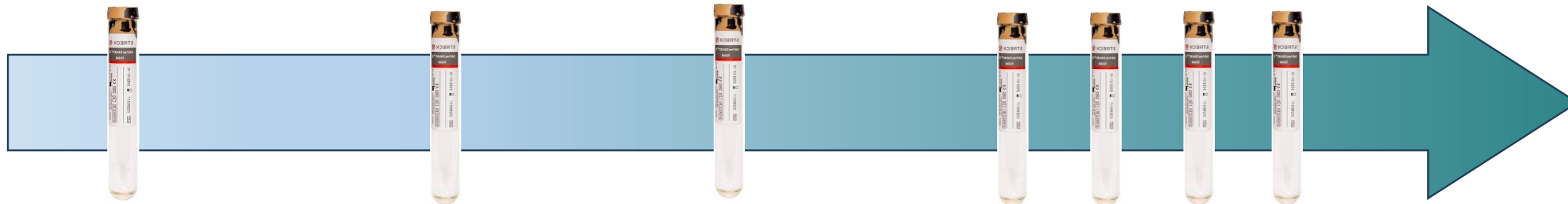
- Biobank/biomarker evaluatie gekoppeld aan 4ITLR LDCT screening studie
- Biomarker: selectie voor LDCT/ indeterminates/ positieve LDCT's

UITDAGINGEN:

- Nauwelijks overeenkomst inclusie criteria binnen de studies
- Kosten, huidige diagnostiek zit ver van acceptabele kosten voor screening
- Inzet van de biomarker: biomarker als losse screening (bijv MCED) vs biomarker als voorselectie binnen screeningsprogramma
- impact van mogelijke biomarkers in echte screeningspopulatie vaak niet bekend.

ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie



Screening

Local/resectable disease

Advanced disease

Metastatic disease

Multi cancer (early) Detection
Single cancer (early) Detection

Minimal residual disease,
Monitoring (neo adjuvant)

Target detectie, monitoring, resistentie detectie
Bloed TMB

BIOMARKER ONTWIKKELING

KLINISCHE STUDIES

IMPLEMENTATIE



ONCOLOGIE UPDATE 2023

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie