

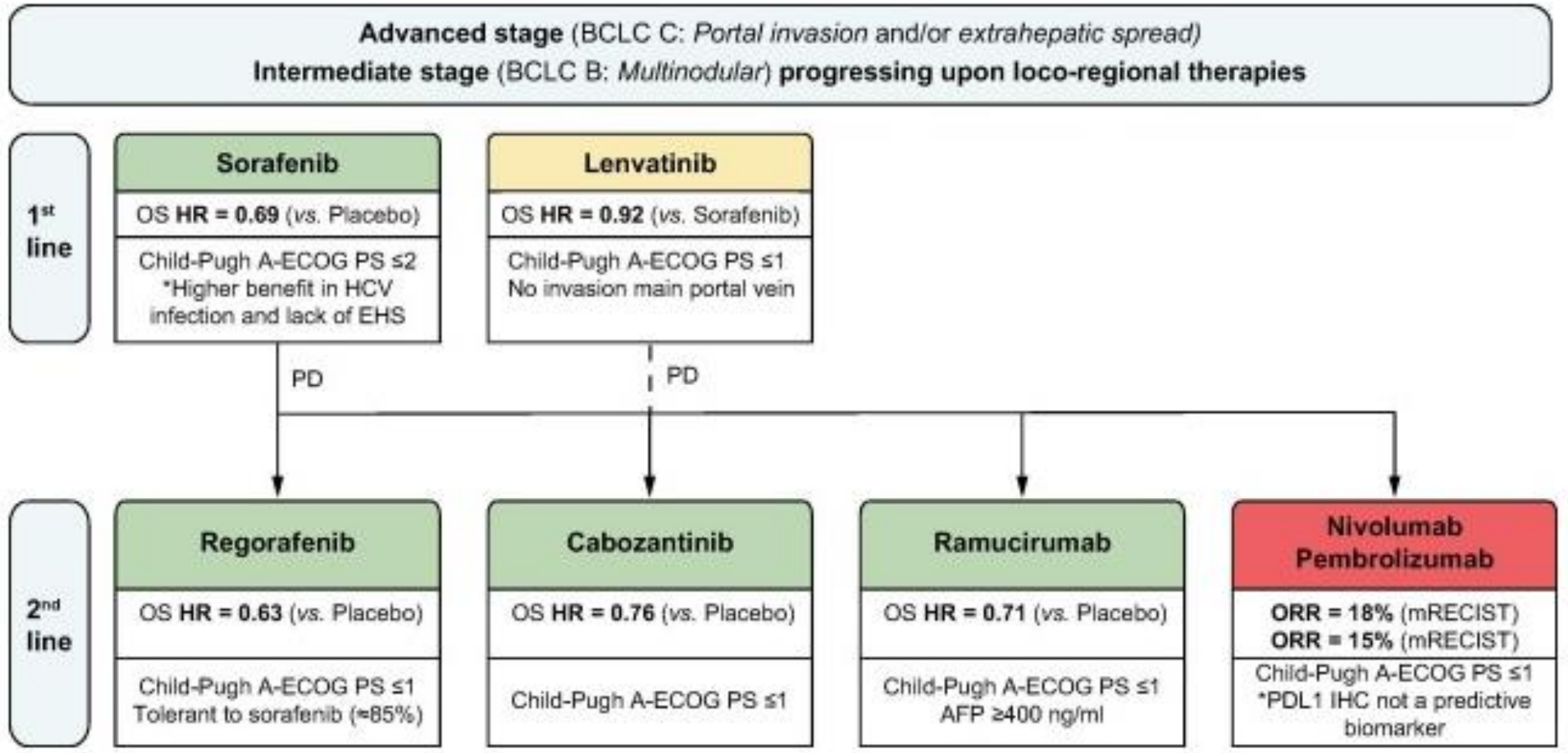
A photograph of a San Francisco cable car on Powell & Mason St. The cable car is white with green trim and has "POWELL & MASON Sts." written on its side. It is carrying several passengers. A large red text overlay is centered over the image, reading "ASCO GI 2020" and "Novinky v léčbě Hepatocelulárního karcinomu." Below the main text, there is a smaller blue text block providing contact information for Eugen Kubala.

**ASCO GI 2020**  
**Novinky v léčbě Hepatocelulárního karcinomu.**

Eugen Kubala  
Onkologická klinika 1 LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha 4  
Kolokvium PragueONCO 28.1.2020



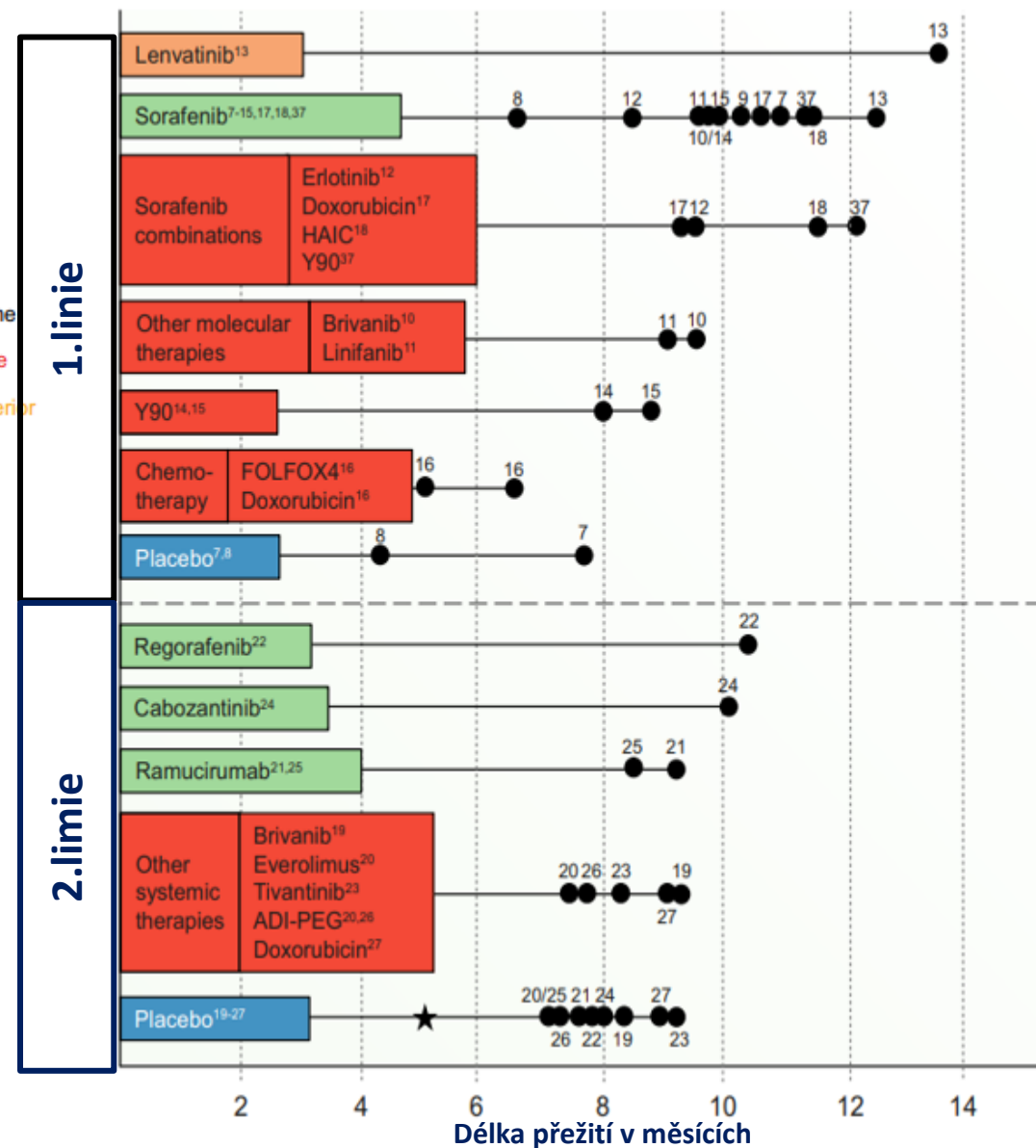
# Strategie léčby HCC stadium BCLC C a B



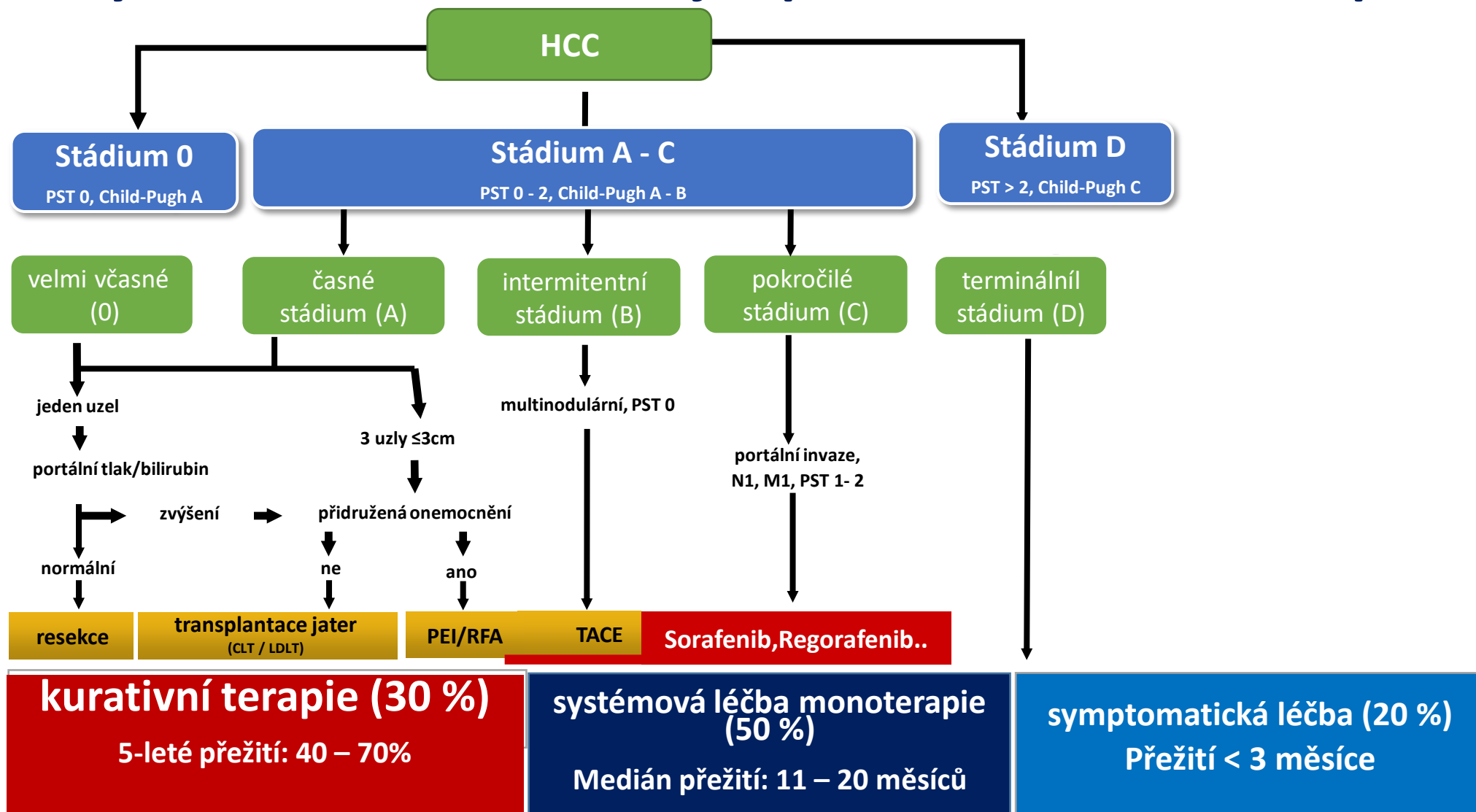
# PFS jako prediktor

# Limity monoterapie TKI

A



# Skórovací systém BCLC\* - rozhodující při rozhodování o terapii



\*Skórovací systém navržený Barcelonskou skupinou (BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer)

Pevzato od: Llovet JM, et al, Lancet 2003;362:1907–17. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 2008.

# Kombinační léčba anti VEGF a imunoterapie.

- Hledáme optimální léčbu v 1. a 2. linii pokročilého HCC.
- Monoterapie již vyčerpala možnosti.
- Hledáme partnera pro kombinaci ATEZO, NIVO+ IPI, PEMBRO.
- **Kombinace anti VEGF protilátek bevacizumabu, regorafenibu a cabozantinibu s imunoterapií antiPD-1, anti PD-L1 a antiCTLA4 protilátkami se nabízí jako optimální léčba.**
- **Inhibitory antiVEGF jsou schopny změnit studený nádor horký a tím usnadní léčbu imunoterapií.**



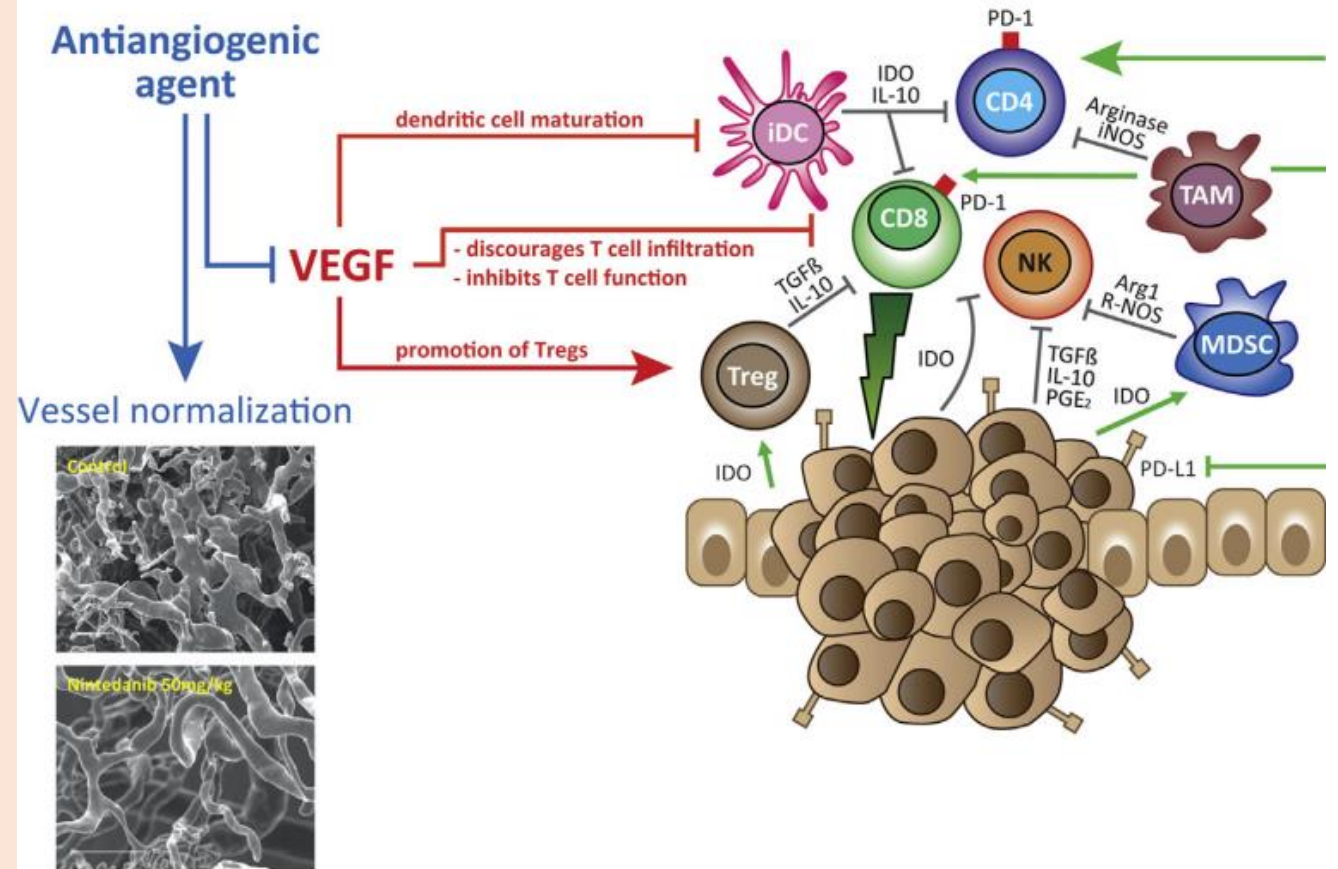
# Patient-Reported Outcomes From the Phase 3 IMbrave150 Trial of Atezolizumab + Bevacizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Peter R. Galle,<sup>1</sup> Richard S. Finn,<sup>2</sup> Shukui Qin,<sup>3</sup> Masafumi Ikeda,<sup>4</sup> Andrew X. Zhu,<sup>5</sup> Tae-You Kim,<sup>6</sup> Masatoshi Kudo,<sup>7</sup> Valeriy Breder,<sup>8</sup> Philippe Merle,<sup>9</sup> Ahmed Kaseb,<sup>10</sup> Daneng Li,<sup>11</sup> Sohail Mulla,<sup>12</sup> Wendy Verret,<sup>13</sup> Derek-Zhen Xu,<sup>14</sup> Sairy Hernandez,<sup>13</sup> Beiyong Ding,<sup>13</sup> Juan Liu,<sup>14</sup> Chen Huang,<sup>14</sup> Ho Yeong Lim,<sup>15</sup> Ann-Lii Cheng,<sup>16</sup> Michel Ducreux<sup>17</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; <sup>2</sup>Jonsson Comprehensive Cancer Center, Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA; <sup>3</sup>People's Liberation Army Cancer Center, Nanjing, People's Republic of China; <sup>4</sup>National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; <sup>5</sup>Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA; <sup>6</sup>Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; <sup>7</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; <sup>8</sup>Russian Cancer Research Center by NN Blizhin, Moscow, Russia; <sup>9</sup>Hospital La Croix-Rousse, Lyon, France; <sup>10</sup>Department of Hemopathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; <sup>11</sup>Department of Medical Oncology, City of Hope Comprehensive Cancer Center and Beckman Research Institute, Duarte, CA; <sup>12</sup>Hoffmann-La Roche Limited, Mississauga, ON, Canada; <sup>13</sup>Genentech, Inc., South San Francisco, CA; <sup>14</sup>Roche Product Development, Shanghai, People's Republic of China; <sup>15</sup>Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; <sup>16</sup>National Taiwan University Cancer Center, Taipei, Taiwan; <sup>17</sup>Gustave Roussy, Villejuif, France

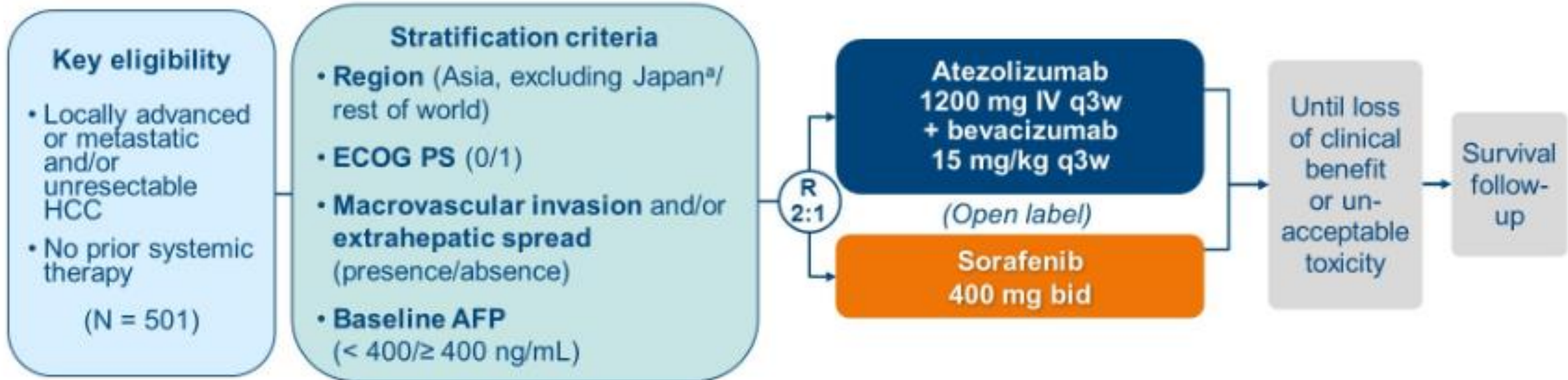
# Mechanismy synergického účinku anti VEGF a imunoterapie

- Bevacizumab a regorafenib inhibují VEGF.
- Zlepší vyžívání dendritických buněk
- Umožní zlepšení infiltraci nádoru imunokompetentními buňkami.
- Blokuje vyžívání imunosupresivních T reg. lymfocytů.
- Zvyšuje aktivitu efektorových T lymfocytů
- Snižuje imunosupresivní aktivity MDSC a TAM.
- Mění mikroprostředí nádoru ve prospěch aktivní imunitní reakce.
- **Výsledkem je změna z takzvaného chladného nádoru, který nereaguje na imunoterapii, na horký zánětlivý.**





# Design studie IMbrave 150



## Co-primary endpoints

- OS
- IRF-assessed PFS per RECIST 1.1

## Secondary endpoints include

- IRF-assessed ORR per RECIST 1.1 and HCC mRECIST
- PROs: TTD<sup>b</sup> of QOL, physical and role functioning (EORTC QLQ-C30)

## Exploratory PRO endpoints

- TTD<sup>c</sup> of symptoms (EORTC QLQ-HCC18)
- Patients (%) with clinically meaningful deterioration in QOL, physical and role functioning

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IRF, independent review facility; mRECIST, modified RECIST; TTD, time to deterioration.

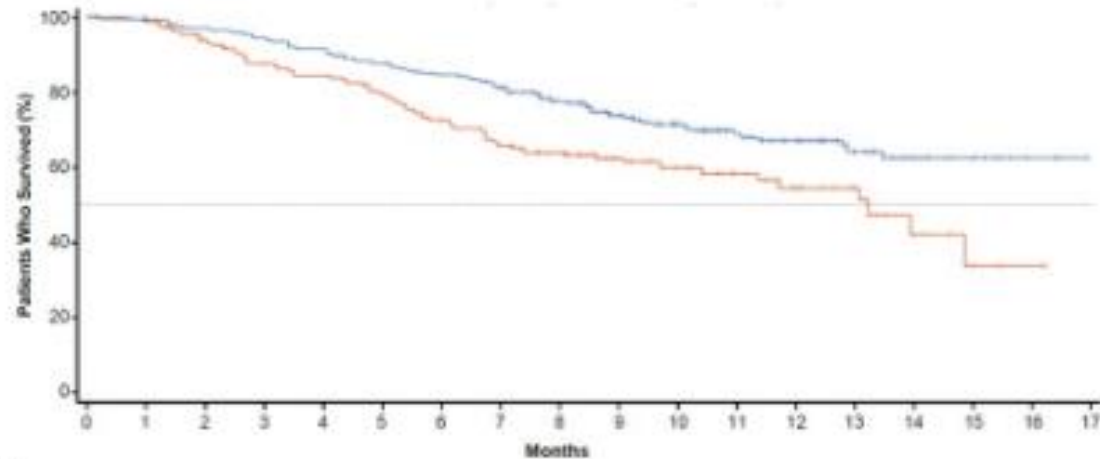
<sup>a</sup>Japan is included in rest of world. <sup>b</sup>Time from randomization to first decrease from baseline of ≥ 10 points maintained for 2 consecutive assessments or 1 assessment followed by death from any cause within 3 weeks. <sup>c</sup>Time from randomization to the first increase from baseline of ≥ 10 points in the symptom scales maintained for 2 consecutive assessments or 1 assessment followed by death from any cause within 3 weeks.



# Výsledky studie IMbrave150

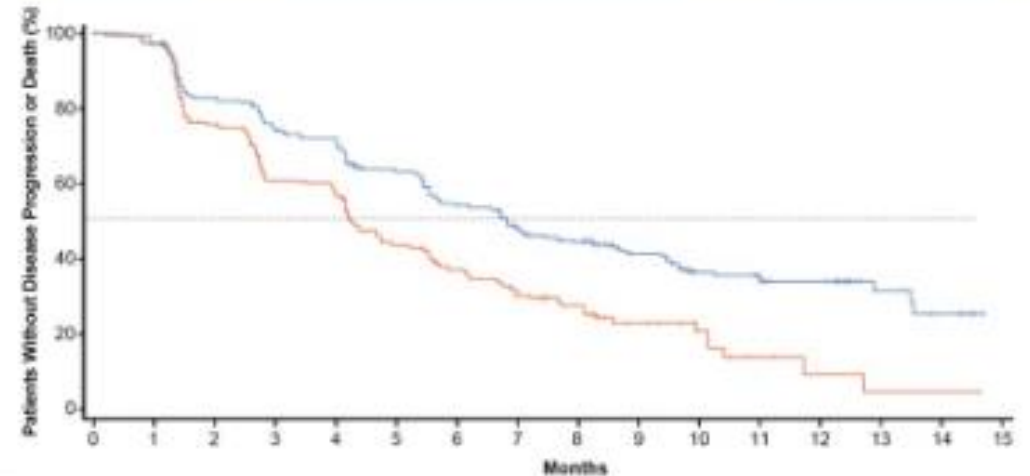
## Primární cíle: PFS a OS

	OS	
	Atezo + Bev	Sorafenib
Median (95% CI), mo	NE	13.2 (10.4, NE)
HR	0.58 (95% CI: 0.42, 0.79) <sup>a</sup>	
P value	0.0006 <sup>b</sup>	



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Atezo + Bev	336	329	320	312	302	288	275	255	222	185	118	87	64	40	20	11	5	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

	PFS (IRF assessed RECIST 1.1)	
	Atezo + Bev	Sorafenib
Median (95% CI), mo	6.8 (5.7, 8.3)	4.3 (4.0, 5.6)
HR	0.59 (95% CI: 0.47, 0.76) <sup>a</sup>	
P value	< 0.0001 <sup>c</sup>	



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Atezo + Bev	336	322	270	243	232	201	169	137	120	74	50	46	34	11	7	NE
Sorafenib	165	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE

NE, not estimable.

Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. <sup>a</sup>HR and P value were from Cox model and log-rank test and were stratified by geographic region (Asia vs rest of world, including Japan), AFP level (< 400 vs ≥ 400 ng/mL) at baseline and MWI and/or EHS (yes vs no) per IRS. <sup>b</sup>The 2-sided P value boundary based on 161 events is 0.0033. <sup>c</sup>The 2-sided P value boundary is 0.002. 1. Cheng A-L, et al. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl 9):abstract LBA31.

# Bezpečnost léčby studie IMbrave 150

Nejčastější nežádoucí účinky s výskytem nad 10% a s minimální rozdílem 5% mezi hodnocenými skupinami



\* Safety analysis population. 1. Cheng A-L, et al. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl 9) [abstract LBA3].



**PROP: Pacientem hodnocený vliv léčby na jeho zdravotní stav a kvalitu života .**

**Předem specifikovaným sekundárním cílem studie:**

- Čas do zhoršení stavu (TTD; první  $\geq 10$ -bodové snížení oproti základní hodnotě pro 2 po sobě následujících hodnocení nebo 1 hodnocení s následnou smrtí do 3 týdnů)
- **Hodnocení kvality života (QOL).**
  - Pacienti vyplnili dotazníky EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-HCC18 před léčbou, každé následující 3 týdny probíhající léčby a každé 3 měsíce po ukončení léčby nebo po progresi onemocnění po dobu jednoho roku.
- **Hodnocení fyzických schopností.**
- **Hodnocení uplatnění v běžném životě.**

# Hodnocení PROPs ve studii IMbrave 150

- PROPs vyhodnotil klíčové aspekty zkušeností pacientů s léčbou HCC s kombinací atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib

## Kvalita života

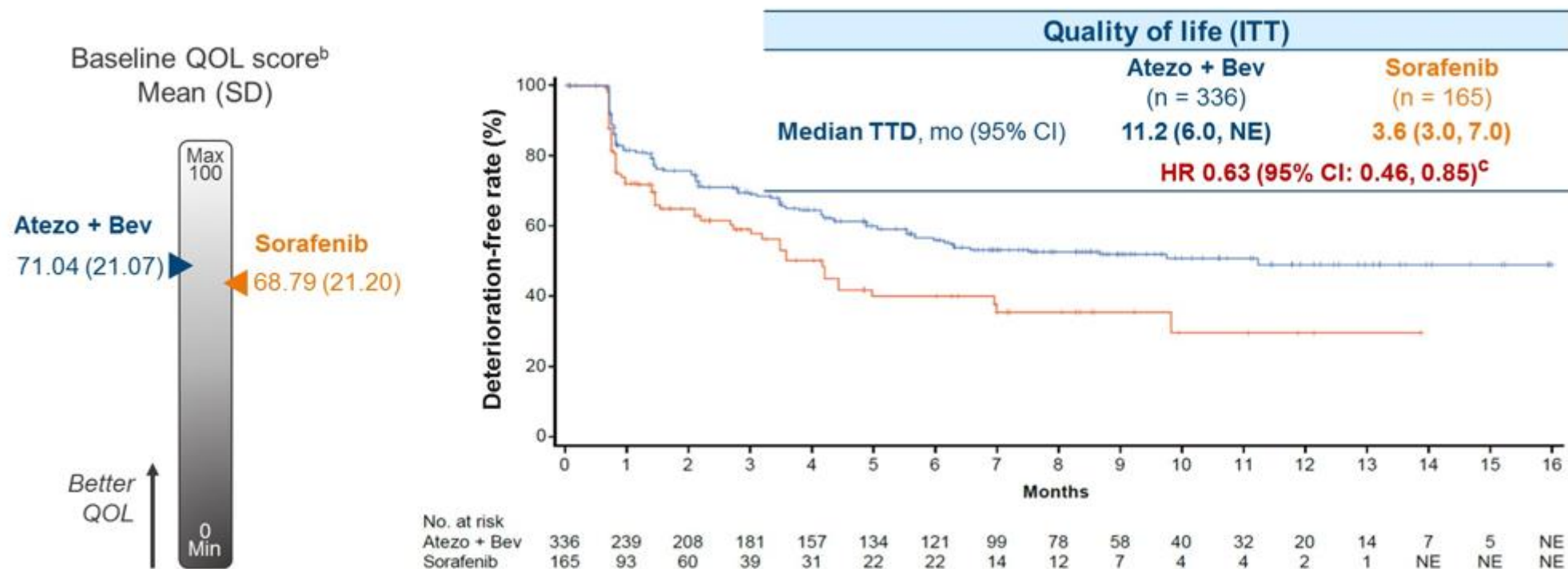
Hodnocení fyzických schopností a hodnocení uplatnění v běžném životě.

Symptomy : únava , bolest, ztráta chuti k jídlu, prujem, žloutenka

- Dotazníky byly vyplněny v průběhu léčby s vysokým zachytem odpovědí  $\geq 94.5\%$ .

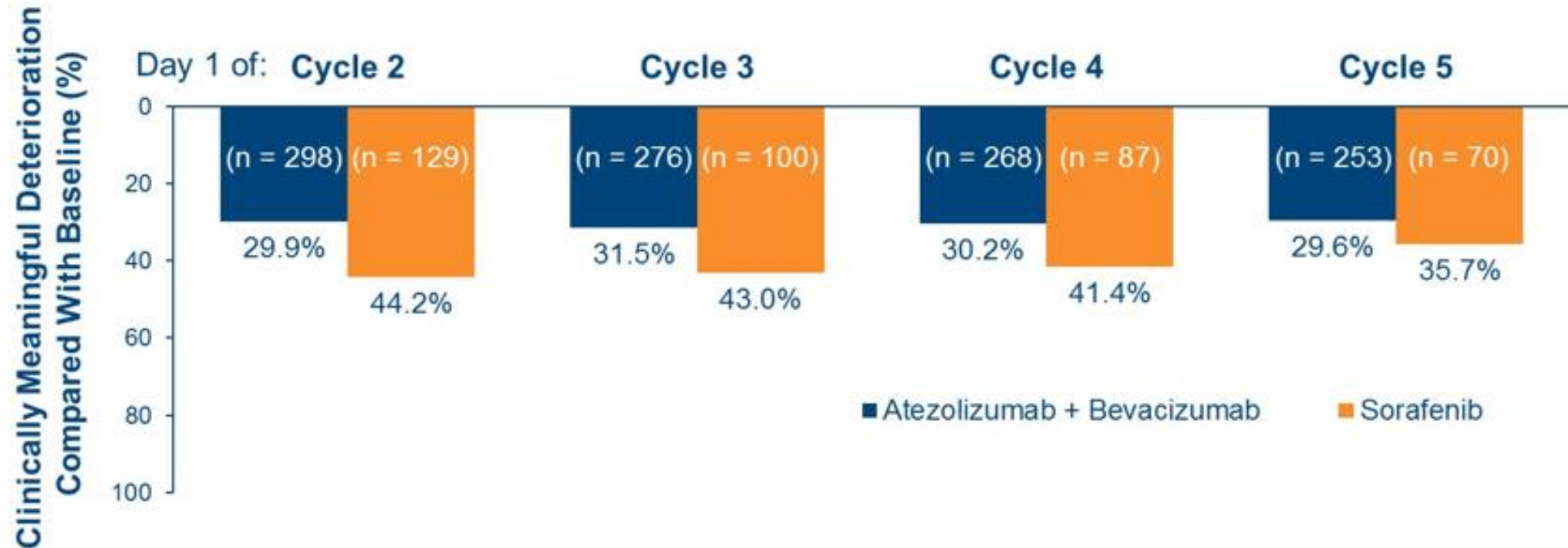


# Oddálení zhoršení kvality života



Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. \*Pre-specified secondary endpoint that was not formally tested. TTD was defined as the time from randomization to first decrease from baseline of  $\geq 10$  points in the global health status/QOL scale of EORTC QLQ-C30 maintained for 2 consecutive assessments or 1 assessment followed by death from any cause within 3 weeks. <sup>b</sup>In the PRO-evaluable population, defined as patients who had a baseline and  $\geq 1$  other PRO assessment (atezo + bev, n = 309; sorafenib, n = 145). <sup>c</sup>HR from Cox model and stratified by geographic region (Asia vs rest of world, including Japan), AFP level ( $< 400$  vs  $\geq 400$  ng/mL) at baseline and MVI and/or EHS (yes vs no) per tRS. 1. Cheng A-L, et al. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 9) [abstract LBA3].

# Klinicky významné zhoršení kvality života v průběhu léčby

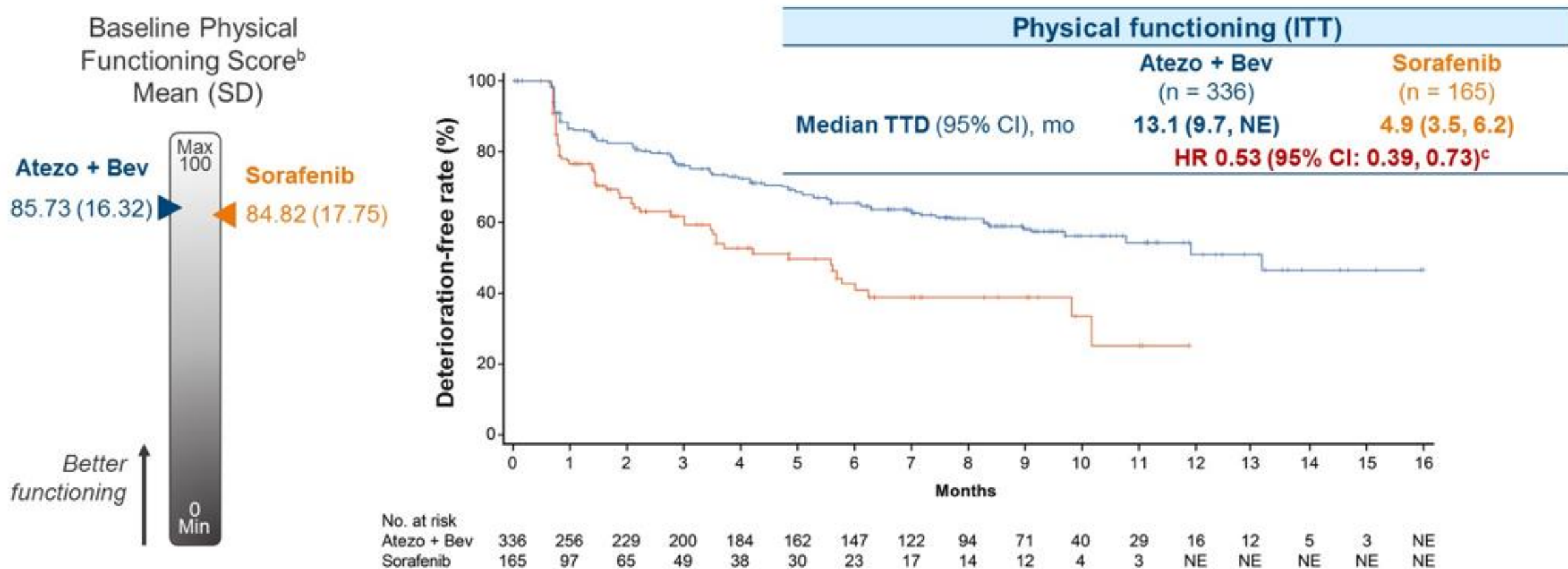


- A change in QOL from baseline of  $\geq 10$  points has been perceived by patients to be clinically meaningful<sup>1</sup>

Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. \*In the PRO-evaluable population, defined as patients who had a baseline and  $\geq 1$  other PRO assessment (atezo + bev, n = 309; sorafenib, n = 145).  
1. Osoba D, et al. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-144.

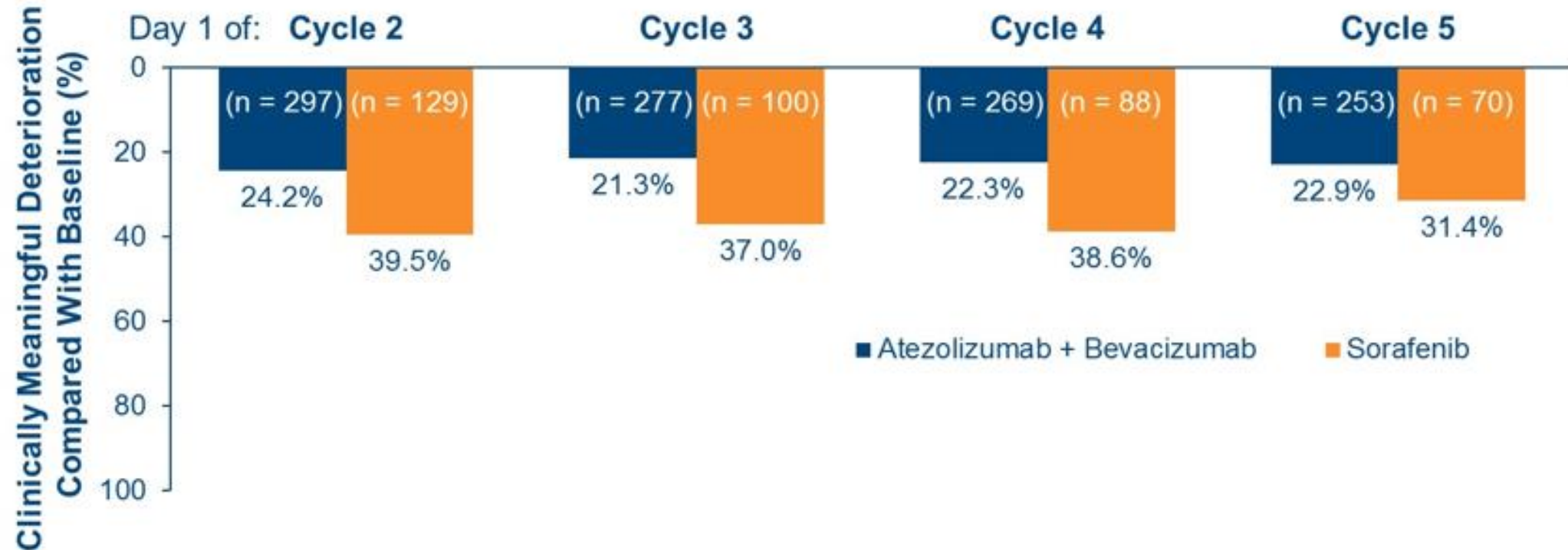


# Oddálení poklesu zhoršení fyzických schopností



Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. <sup>a</sup> Pre-specified secondary endpoint that was not formally tested. TTD was defined as the time from randomization to first decrease from baseline of  $\geq 10$  points in the physical functioning scale of the EORTC QLQ-C30 maintained for 2 consecutive assessments or 1 assessment followed by death from any cause within 3 weeks. <sup>b</sup> in the PRO-evaluable population, defined as patients who had a baseline and  $\geq 1$  other PRO assessment (atezo + bev, n = 309; sorafenib, n = 145). <sup>c</sup> HR from Cox model and stratified by geographic region (Asia vs rest of world, including Japan), AFP level (< 400 vs  $\geq 400$  ng/mL) at baseline and MVI and/or EHS (yes vs no) per IxRS.

# Klinicky významné zhoršení fyzických schopností v průběhu léčby.



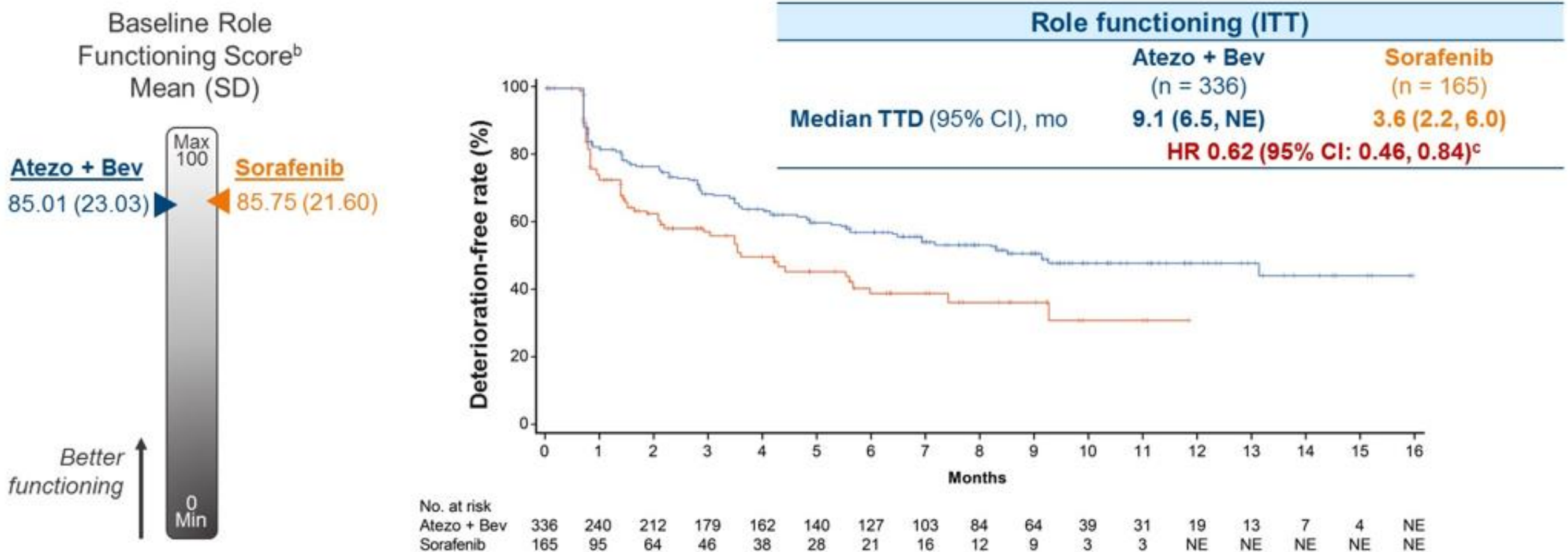
- A change in physical functioning from baseline of  $\geq 10$  points has been perceived by patients to be clinically meaningful<sup>1</sup>

Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. \*In the PRO-evaluable population, defined as patients who had a baseline and  $\geq 1$  other PRO assessment (atezo + bev, n = 309; sorafenib, n = 145).

1. Osoba D, et al. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-144.



# Oddálení poklesu zhoršení uplatnění v běžném životě.



Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. <sup>a</sup> Pre-specified secondary endpoint that was not formally tested. TTD was defined as the time from randomization to first decrease from baseline of  $\geq 10$  points in the role functioning scale of the EORTC QLQ-C30 maintained for 2 consecutive assessments or 1 assessment followed by death from any cause within 3 weeks. <sup>b</sup> In the PRO-evaluable population, defined as patients who had a baseline and  $\geq 1$  other PRO assessment (atezo + bev, n = 309; sorafenib, n = 145). <sup>c</sup> HR from Cox model and stratified by geographic region (Asia vs rest of world, including Japan), AFP level ( $< 400$  vs  $\geq 400$  ng/mL) at baseline and MVI and/or EHS (yes vs no) per txRS.

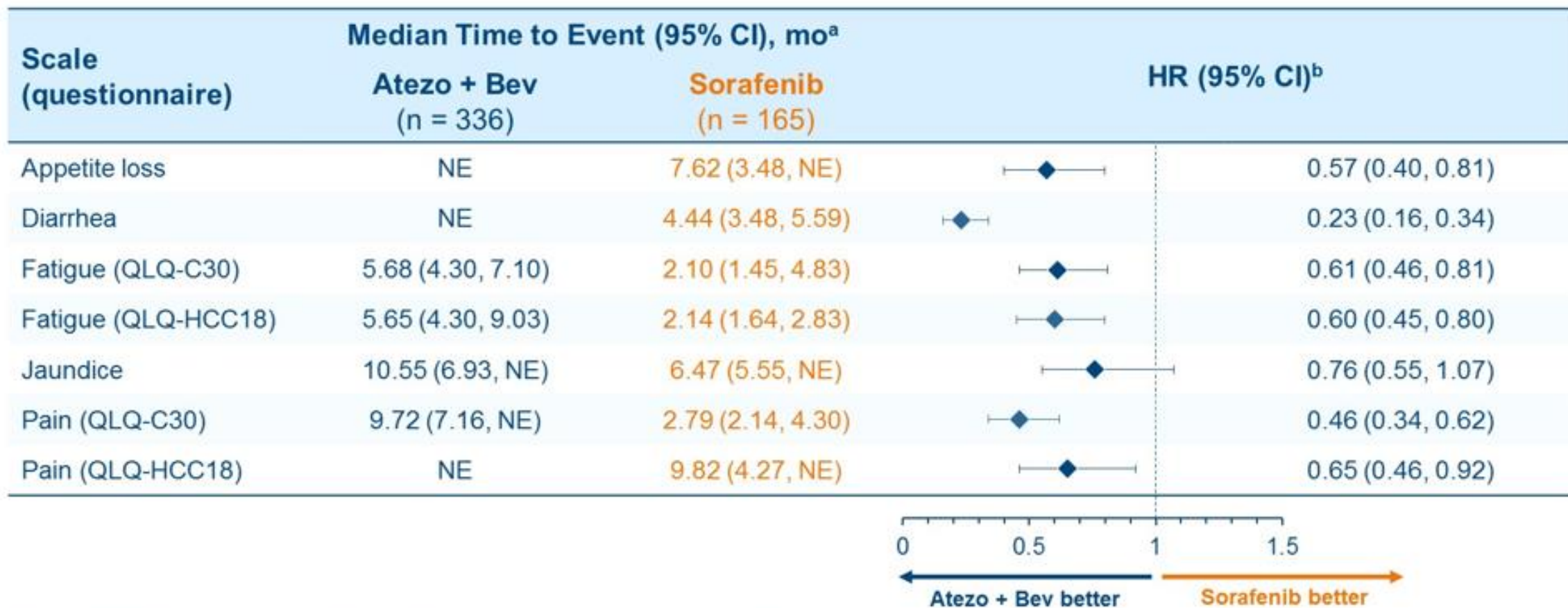
# Klinicky významné zhoršení uplatnění v běžném životě v průběhu léčby.



- A change in role functioning from baseline of  $\geq 10$  points has been perceived by patients to be clinically meaningful<sup>1</sup>

Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. \* In the PRO-evaluable population, defined as patients who had a baseline and  $\geq 1$  other PRO assessment (atezo + bev, n = 309; sorafenib, n = 145).  
1. Osoba D, et al. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-144.

# Oddálení nejčastějších vedlejších účinků léčby.



Data cutoff, August 29, 2019; median survival follow-up, 8.6 months. <sup>a</sup> Exploratory endpoint that was not formally tested. TTD was defined as the time from randomization to first increase from baseline of  $\geq 10$  points in the symptom scales maintained for 2 consecutive assessments or 1 assessment followed by death from any cause within 3 weeks. <sup>b</sup> HR from Cox model and stratified by geographic region (Asia vs rest of world, including Japan), AFP level ( $< 400$  vs  $\geq 400$  ng/mL) at baseline and MVI and/or EHS (yes vs no) per IxRS.



# Závěry studie IMbrave 150

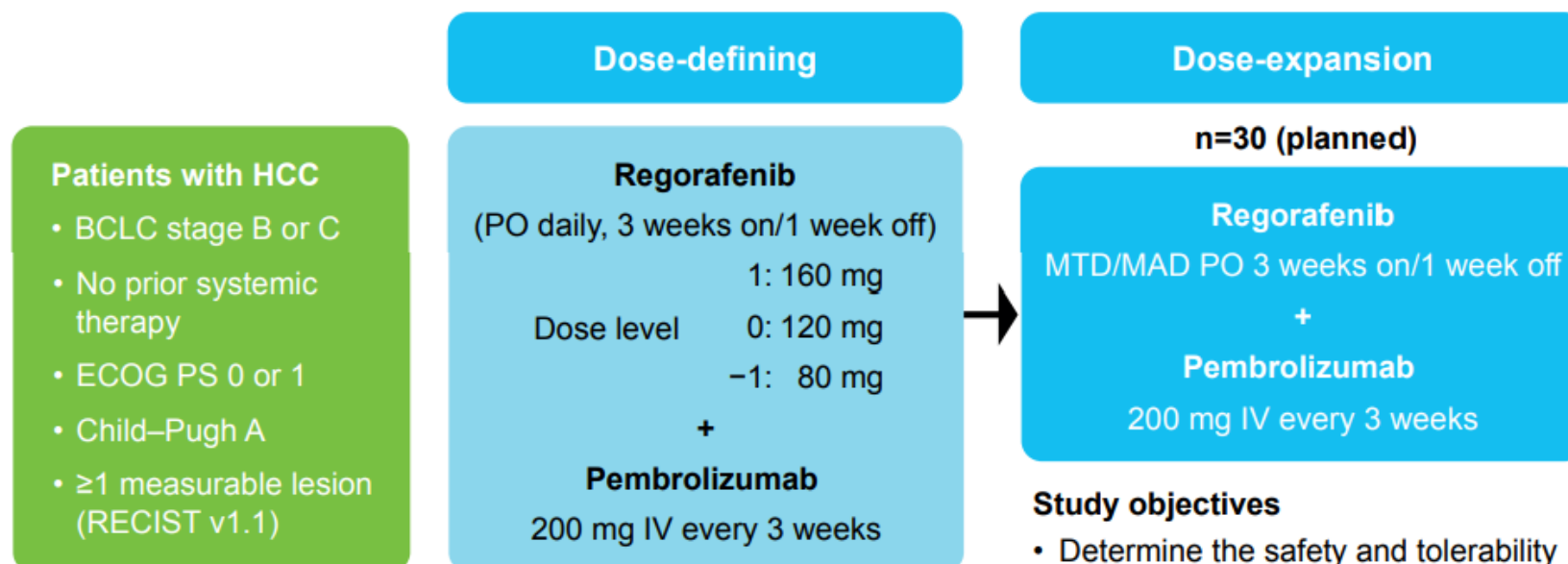
- Studie IMbrave 150 prokázala, že kombinace atezolizumabu a bevacizumabu v léčbě inoperabilního metastatického hepatocelulárního karcinomu je vysoce účinná v porovnání se sorafenibem.
- Kombinace významně prodloužila OS a PFS.
- Léčba je bezpečná a nebyly zaznamenány významné nežádoucí účinky.
- Vysoce kvalitní výsledky PROP ze studie IMbrave150 prokázaly významné a konzistentní přínosy v klíčových aspektech klinických zkušeností pacientů s kombinovanou léčbou s atezo + bev.
- Tyto výsledky podporují významný klinický přínos kombinace atezolizumab + bevacizumab u pacientů s neresekovatelným a metastatickým HCC, kteří nedostali předchozí systémovou terapii.

# Phase 1b study of regorafenib plus pembrolizumab for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma

Anthony B. El-Khoueiry<sup>1</sup>, Richard D. Kim<sup>2</sup>, William P. Harris<sup>3</sup>, Max W. Sung<sup>4</sup>, Dirk Waldschmidt<sup>5</sup>, Syma Iqbal<sup>1</sup>, Amily Zhang<sup>6</sup>, Keiko Nakajima<sup>6</sup>, Peter R. Galle<sup>7</sup>

<sup>1</sup>University of Southern California, Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA, USA; <sup>2</sup>H. Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA; <sup>3</sup>University of Washington/Seattle Cancer Care Alliance (SCCA), Seattle, WA, USA; <sup>4</sup>Tisch Cancer Institute at Mount Sinai, New York, NY, USA; <sup>5</sup>University Hospital Cologne, Cologne, Germany; <sup>6</sup>Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Whippany, NJ, USA; <sup>7</sup>University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

## Design studie



### Study objectives

- Determine the safety and tolerability of regorafenib in combination with pembrolizumab
- MTD/MAD/RP2D
- Assess preliminary efficacy (ORR, DCR, TTP, PFS, OS)
- PK, biomarker, immunogenicity

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; DCR, disease control rate; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; MAD, maximum administered dose; MTD, maximum tolerated dose; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetics; PO, orally; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RP2D, recommended phase 2 dose; TTP, time to progression.

# Charakteristika pacientů a léčby

	Regorafenib 120 mg + pembrolizumab (n=35)
Sex, male, n (%)	31 (89)
Age, years Median (range)	66 (29–81)
Race, n (%)	
White	29 (83)
Asian	4 (11)
Black or African American	2 (6)
Weight, kg Median (range)	86 (62–130)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> Median (range)	29 (20–42)
ECOG performance status, n (%)	
0	26 (74)
1	9 (26)
Child–Pugh classification*, n (%)	
A	34 (97)
Barcelona Clinic Liver Cancer stage, n (%)	
B (intermediate)	11 (31)
C (advanced)	24 (69)
Liver cirrhosis present, n (%)	24 (69)
Etiology of HCC <sup>††</sup> , n (%)	
Hepatitis C	16 (46)
NASH	4 (11)
Hepatitis B	4 (11)
Alcohol use	3 (9)
Other	3 (9)
Unknown	9 (26)
Extrahepatic disease, n (%)	15 (43)
Macrovascular invasion, n (%)	9 (26)
Extrahepatic disease and/or macrovascular invasion, n (%)	18 (51)
Time since initial HCC diagnosis <sup>§</sup> , months Median (IQR)	4.2 (1.4–20.0)

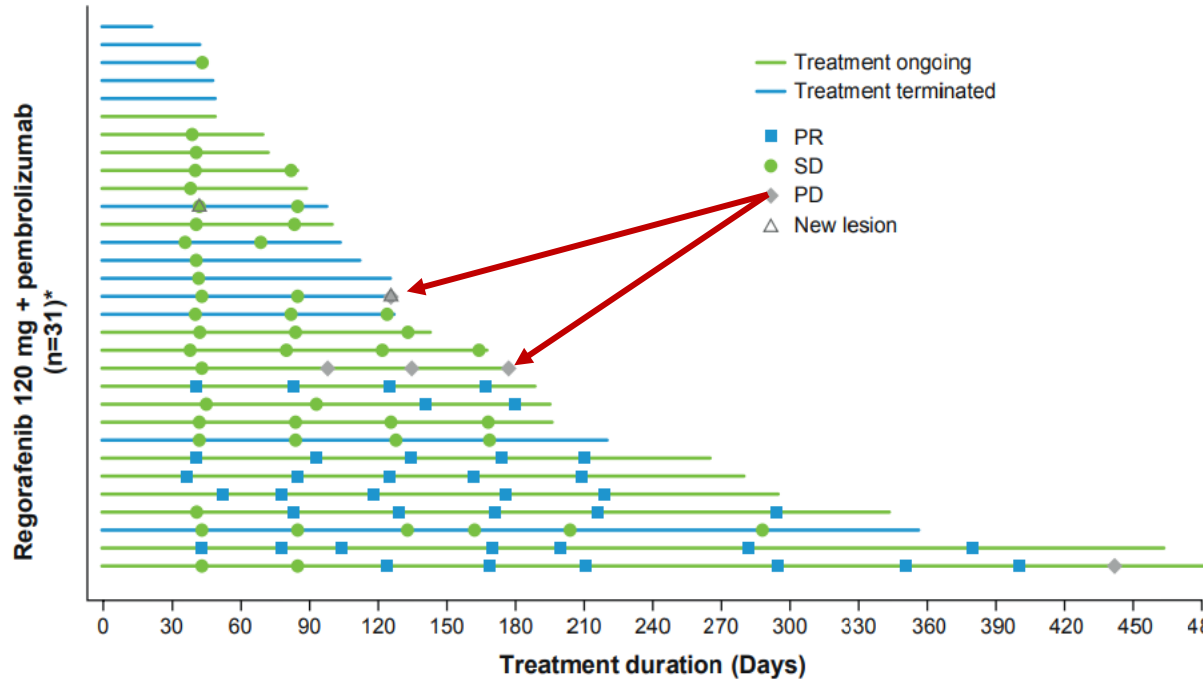
K 6. lednu 2020 bylo léčeno celkem 35 pacientů (kohorta s definovanou dávkou pac.= 29; kohorta s rozložením dávky, n = 6) celková dávka 120 mg regorafenibu

- Střední věk pacientů byl 66 let.
- Většina pacientů měla HCC stádium C (69%).
- Doba od stanovení počáteční diagnózy do zahájení léčby se pohybovala kolem 4,2 měsíce.
- K přerušení léčby došlo u 15 pacientů (43%):
  - 4 p. pro klinickou progresi,
  - 4 p. pro radiologickou progresi onemocnění,
  - 2.p nežádoucí příhoda nesouvisející s progresí klinického onemocnění
  - 2 p. nežádoucí účinky spojené s progresí onemocnění
  - 2 p. ukončili léčbu dle vlastního rozhodnutí
  - 1 p. ukončení léčby z jiného důvodu
- T.č probíhá léčba u 20 pacientů (57%)
- Průměrná denní dávka regorafenibu dosáhla 110mg
- Střední doba léčby, včetně přerušení po 3 týdnu léčby dosáhla 2,4 (0,2–15,9) měsíců pro regorafenib a 2,8 (<0,1–15,2) měsíců pro pembrolizumab byla stanovena na 200 mg každé 3 týdny



# Výsledky studie.

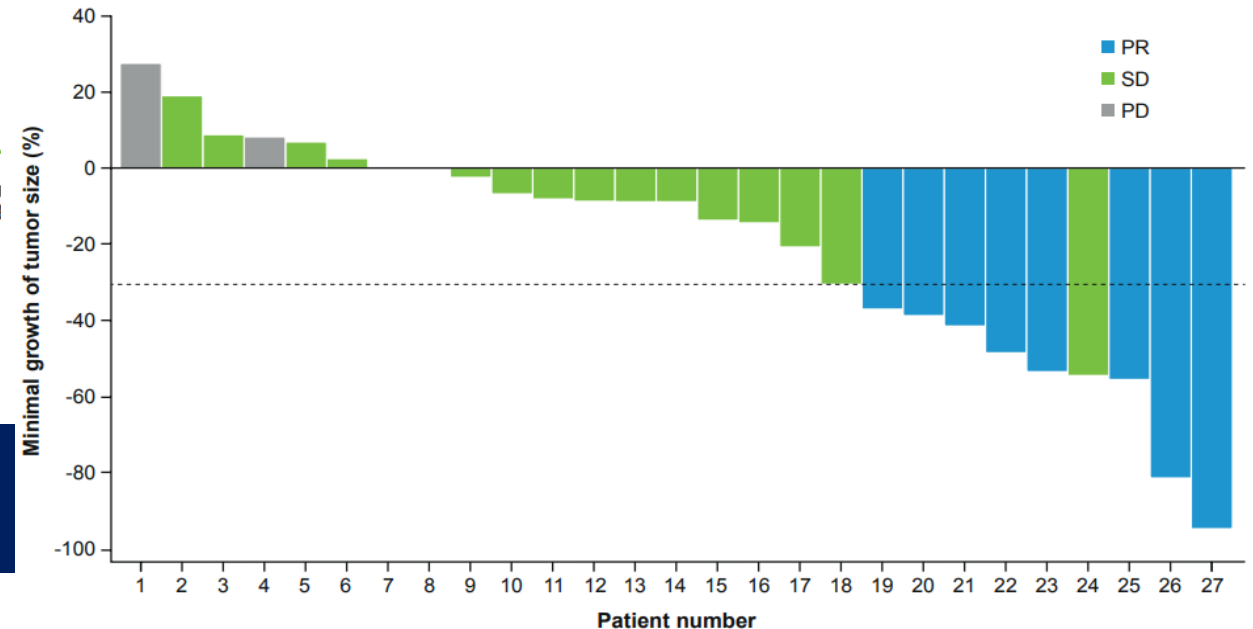
## Délka trvání léčby.



\*Each line represents one patient.  
PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease.

## Počet odpovědí podle Recist kritérií 1.1

n (%)	Regorafenib 120 mg + pembrolizumab (n=31*)
Best overall response	
Complete response	0
Partial response	8 (26)
Stable disease	20 (65)
Progressive disease	2 (6)
Not evaluable	0
Not assessed	0
Overall response rate	8 (26)
Disease control rate	28 (90)



Výsledky studie ukazují na vhodnost kombinace regorafenibu a pembrolizumabu.

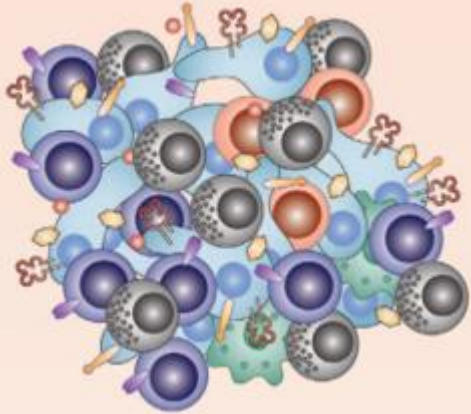
# Nivolumab ± Ipilimumab + Cabozantinib Combination Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From CheckMate 040

Thomas Yau,<sup>1</sup> Vittorina Zagonel,<sup>2</sup> Armando Santoro,<sup>3</sup> Mirelis Acosta-Rivera,<sup>4</sup> Su Pin Choo,<sup>5,6</sup> Ana Matilla,<sup>7</sup>  
Aiwu Ruth He,<sup>8</sup> Antonio Cubillo Gracian,<sup>9,10</sup> Anthony El-Khoueiry,<sup>11</sup> Bruno Sangro,<sup>12</sup> Tarek E. Eldawy,<sup>13</sup>  
Jordi Bruix,<sup>14</sup> Giovanni Luca Frassinetti,<sup>15</sup> Gina Vaccaro,<sup>16</sup> Marina Tschaika,<sup>17</sup> Christian Scheffold,<sup>18</sup> Yun Shen,<sup>17</sup>  
Jaclyn Neely,<sup>17</sup> Fabio Piscaglia<sup>19</sup>

<sup>1</sup>University of Hong Kong, Hong Kong, China; <sup>2</sup>Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova, Italy; <sup>3</sup>Instituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italy; <sup>4</sup>Fundacion de Investigacion, San Juan, Puerto Rico; <sup>5</sup>National Cancer Center, Singapore; <sup>6</sup>Curie Oncology, Singapore; <sup>7</sup>Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón and CIBEREHD, Madrid, Spain; <sup>8</sup>Georgetown University Hospital, Washington, DC, USA; <sup>9</sup>Hospital HM Universitario Sanchinarro, Centro Integral Oncológico Clara Campal (HM-CIOCC), Madrid, Spain; <sup>10</sup>Departamento de Ciencias Médicas Clínicas, Universidad San Pablo CEU, Madrid, Spain; <sup>11</sup>USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA, USA; <sup>12</sup>Clinica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona, Spain; <sup>13</sup>Sacred Heart Health Systems, Pensacola, FL, USA; <sup>14</sup>BCLC, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, CIBEREHD, Spain; <sup>15</sup>Instituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST-IRCCS), Meldola, Italy; <sup>16</sup>Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; <sup>17</sup>Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; <sup>18</sup>Exelixis, Inc, Alameda, CA, USA; <sup>19</sup>University of Bologna, Bologna, Italy

# Imunomodulační účinek cabozantinibu

Cabozantinib má schopnost zlepšit citlivost nádorových buněk k imunitním systémem zprostředkované lýze prostřednictvím imunogenní modulace a změnit průběh protinádorové odpovědi na celkové systémové úrovni tak v mikroprostředí nádoru.



## Zvýšení:

- CD8<sup>+</sup> T cells
- NK cells
- MHC class I
- PD-L1
- PD-1

## Snížení:

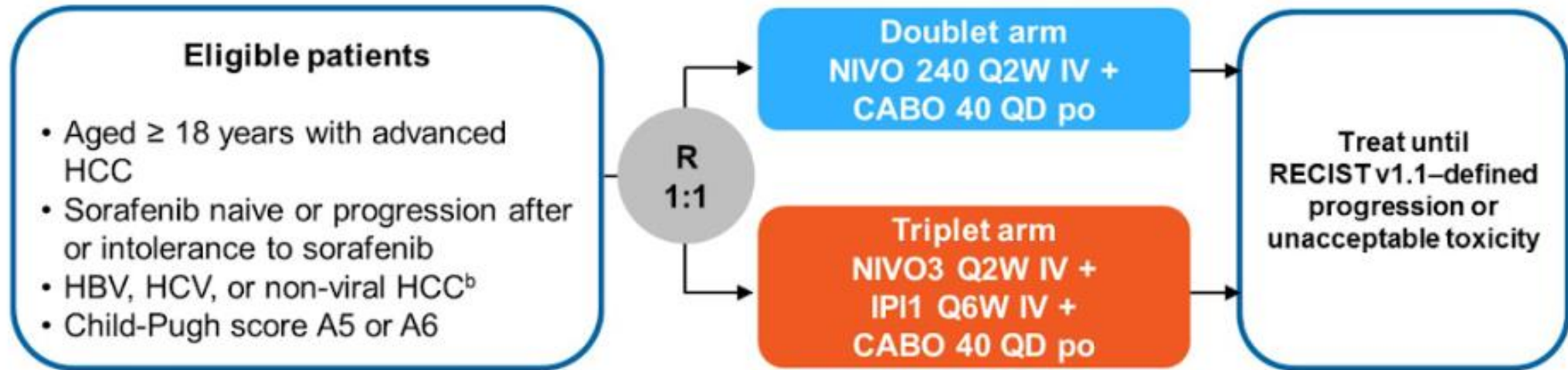
- Treg cells
- Myeloid-derived suppressor cells

- Cabozantinib výrazně zvýšil expresi molekul MHC-I, což zlepšuje rozpoznání nádorových buněk efektorovými T lymfocyty.
- Buňky více exprimují receptory ICAM-1, Fas a calretikulin na povrchu buňky, které také pomáhají při rozpoznávání, adhezi a stimulaci T buněk (usmrcení buněk).
- Snižuje infiltraci nádoru myeloidními supresorovými buňkami (MDSC) a T regulačními lymfocyty (Treg) a TAM (tumor asociovanými makrofágy) v mikroprostředí nádorů.
- Treg lymfocyty u myši léčených cabozantinibem prokázaly významně sníženou schopnost regulovat proliferaci CD4 + T buněk.
- Cabozantinib pravděpodobně usnadňuje zvýšenou infiltraci nádoru efektorovými T lymfocyty přímou redukcí / normalizací vaskulatury nádoru (anti VEGFR účinek).

**Výsledkem je změna z takzvaného chladného nádoru, který nereaguje na imunoterapii, na horký zánětlivý.**



# Design studie CheckMate 040



## Primary endpoints

Safety and tolerability

ORR by investigator assessment

## Secondary endpoints<sup>c</sup>

DCR, DOR, TTR, TTP, PFS, OS

Database lock: September 2019

<sup>a</sup>ClinicalTrials.gov, NCT01658878; <sup>b</sup>Co-infection with HBV and HCV was an exclusion criterion; <sup>c</sup>Efficacy outcomes were evaluated by both investigator assessment and BICR. BICR, blinded independent central review; CABO 40, cabozantinib 40 mg; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; IPI1, ipilimumab 1 mg/kg; IV, intravenous; NIVO 240, nivolumab 240 mg; NIVO3, nivolumab 3 mg/kg; PFS, progression-free survival; po, oral administration; Q2W, every 2 weeks; Q6W, every 6 weeks; QD, once daily; TTP, time to progression; TTR, time to response.

# Charakteristika pacientů a onemocnění.

	Doublet arm NIVO 240 Q2W + CABO 40 n = 36	Triplet arm NIVO3 Q2W + IPI1 Q6W + CABO 40 n = 35
<b>Median age (range), years</b>	64.5 (40–83)	67.0 (23–87)
<b>Male, n (%)</b>	32 (88.9)	30 (85.7)
<b>Race, n (%)<sup>a</sup></b>		
Asian	8 (22.2)	10 (28.6)
White	26 (72.2)	23 (65.7)
Black or African American	2 (5.6)	1 (2.9)
<b>BCLC stage C, n (%)</b>	28 (77.8)	30 (85.7)
<b>Child-Pugh score of 5 or 6, n (%)</b>	34 (94.4)	35 (100)
<b>Vascular invasion, n (%)</b>	14 (38.9)	15 (42.9)
<b>Extrahepatic spread, n (%)</b>	17 (47.2)	23 (65.7)
<b>AFP ≥ 400 µg/L, n (%)</b>	14 (38.9)	17 (48.6)
<b>PD-L1 ≥ 1%, n (%)<sup>b</sup></b>	9 (28)	11 (31)
<b>Sorafenib treated, n (%)</b>	19 (53)	23 (66)
<b>Etiology, n (%)</b>		
Uninfected	21 (58.3)	14 (40.0)
HBV infected	6 (16.7)	10 (28.6)
HCV infected	9 (25.0)	11 (31.4)

<sup>a</sup>Race unknown for 1 patient in the triplet arm; <sup>b</sup>32 patients evaluable for PD-L1 in doublet arm, 35 patients evaluable for PD-L1 in the triplet arm  
AFP, alpha-fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; PD-L1, programmed death-ligand 1.

# Výsledky studie CheckMate 040

	<b>Doublet arm</b> <b>NIVO 240 Q2W + CABO 40</b> <b>n = 36</b>	<b>Triplet arm</b> <b>NIVO3 Q2W + IPI1 Q6W + CABO 40</b> <b>n = 35</b>
<b>Median number of doses of NIVO (range)</b>	13.5 (1–53)	15.0 (1–51)
<b>Median number of doses of IPI (range)</b>	NA	5.0 (1–17)
<b>Median number of doses of CABO (range)</b>	118 (10–759)	73 (14–614)
<b>Continuing treatment, n (%)</b>	7 (19)	10 (29)
<b>Reasons for discontinuation, n (%)</b>		
Disease progression	23 (64)	16 (46)
Study-drug toxicity	2 (6)	4 (11)
Other <sup>a</sup>	4 (12)	5 (15)
<b>Median follow-up (range), months</b>	19.3 (16.4–23.5)	19.4 (15.8–23.2)
<b>Median duration of therapy<sup>b</sup> (95% CI), months</b>	7.1 (3.9–13.6)	7.8 (3.3–11.5)



# Výsledky studie CheckMate 040

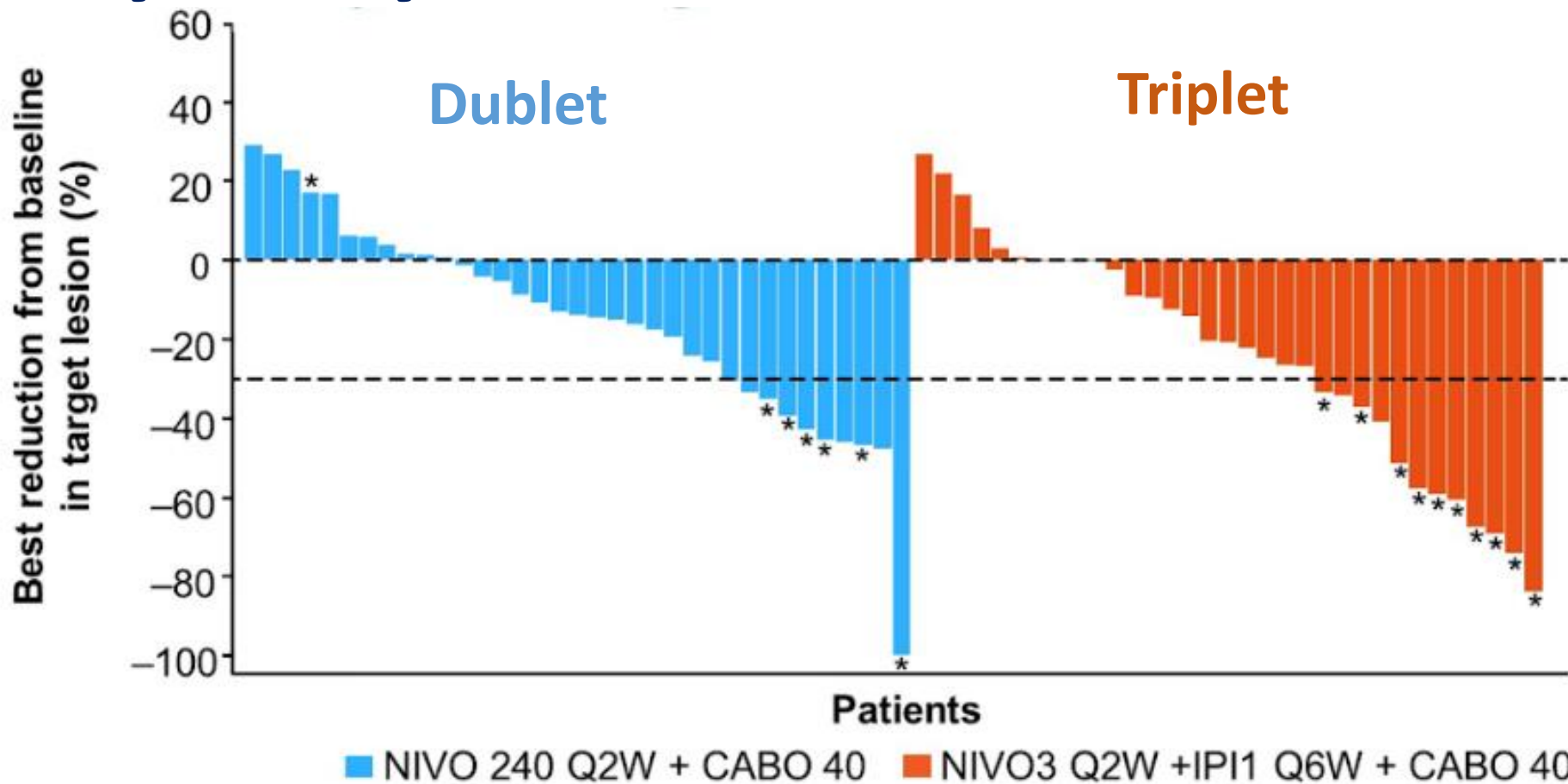
	Doublet arm NIVO 240 Q2W + CABO 40 n = 36		Triplet arm NIVO3 Q2W + IPI1 Q6W + CABO 40 n = 35	
	Investigator assessment	BICR	Investigator assessment	BICR
<b>ORR<sup>a</sup> using RECIST v1.1, n (%)</b>	<b>7 (19)<sup>b</sup></b>	<b>5 (14)</b>	<b>10 (29)<sup>b</sup></b>	<b>11 (31)</b>
<b>BOR, n (%)</b>				
CR	0	1 (3)	0	2 (6)
PR	7 (19)	4 (11)	10 (29)	9 (26)
SD	20 (56)	20 (56)	19 (54)	16 (46)
PD	8 (22)	7 (19)	4 (11)	4 (11)
Unable to determine <sup>c</sup>	1 (3)	1 (3)	2 (6)	3 (9)
<b>DCR<sup>d</sup>, n (%)</b>	<b>27 (75)</b>	<b>28 (78)</b>	<b>29 (83)</b>	<b>28 (80)</b>
<b>Median TTR (range), months</b>	<b>4.8 (2.7–20.7)</b>	<b>NA</b>	<b>3.5 (1.3–9.9)</b>	<b>NA</b>
<b>Median DOR (range), months</b>	<b>8.3 (0.0–NA)</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>

<sup>a</sup>ORR calculated as all patients with CR + PR; <sup>b</sup>Primary efficacy endpoint; <sup>c</sup>Due to death prior to tumor assessment, withdrawal of consent, or lost to follow-up prior to tumor assessment;

<sup>d</sup>DCR calculated as CR + PR + SD.

BOR, best overall response; CR, complete response; NA, not available; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

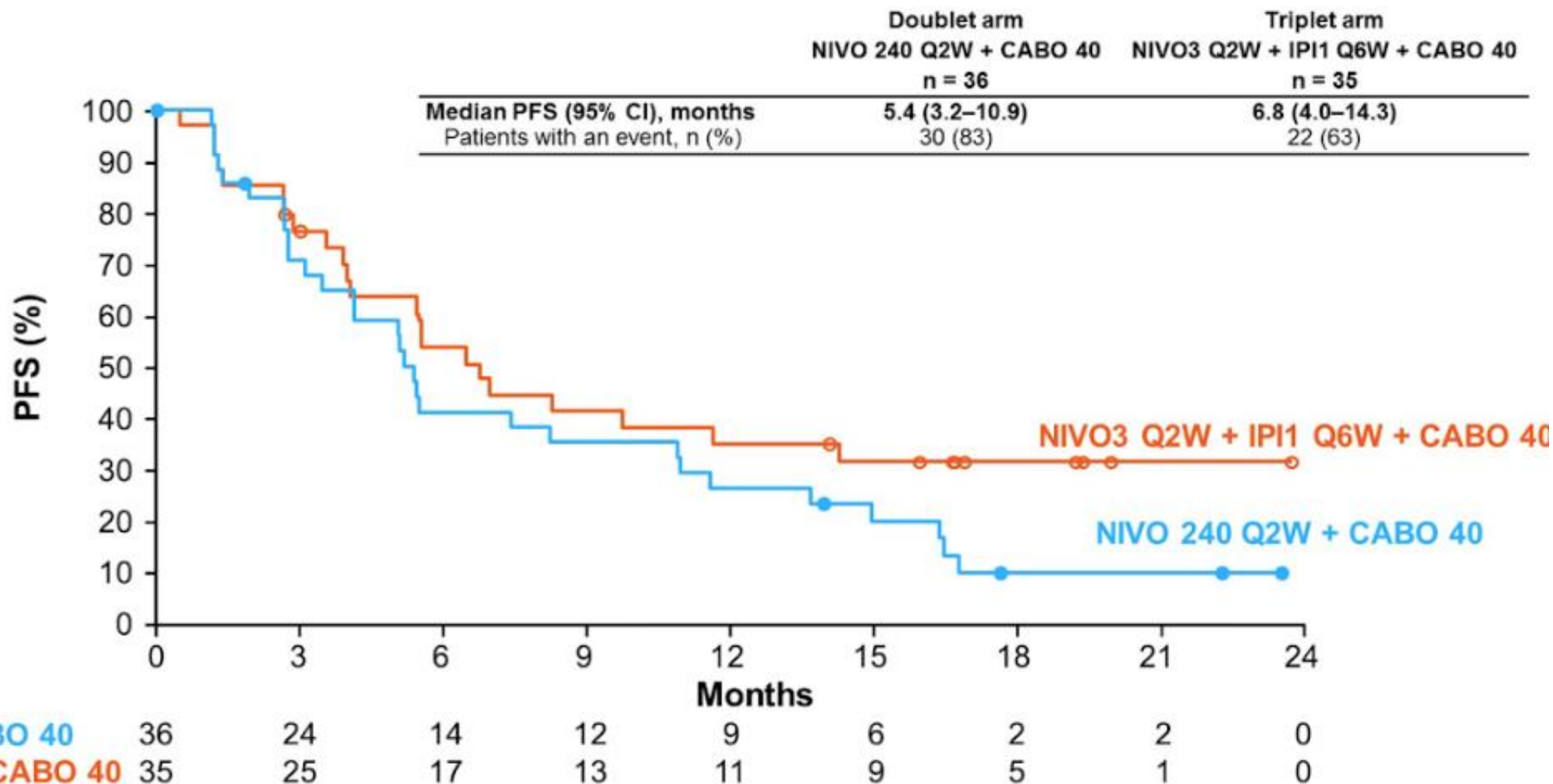
# Výsledky studie CheckMate 040



- In the doublet arm, 24 of 35 patients (68.6%) had a decrease in target lesion
- In the triplet arm, 23 of 33 patients (69.7%) had a decrease in target lesion

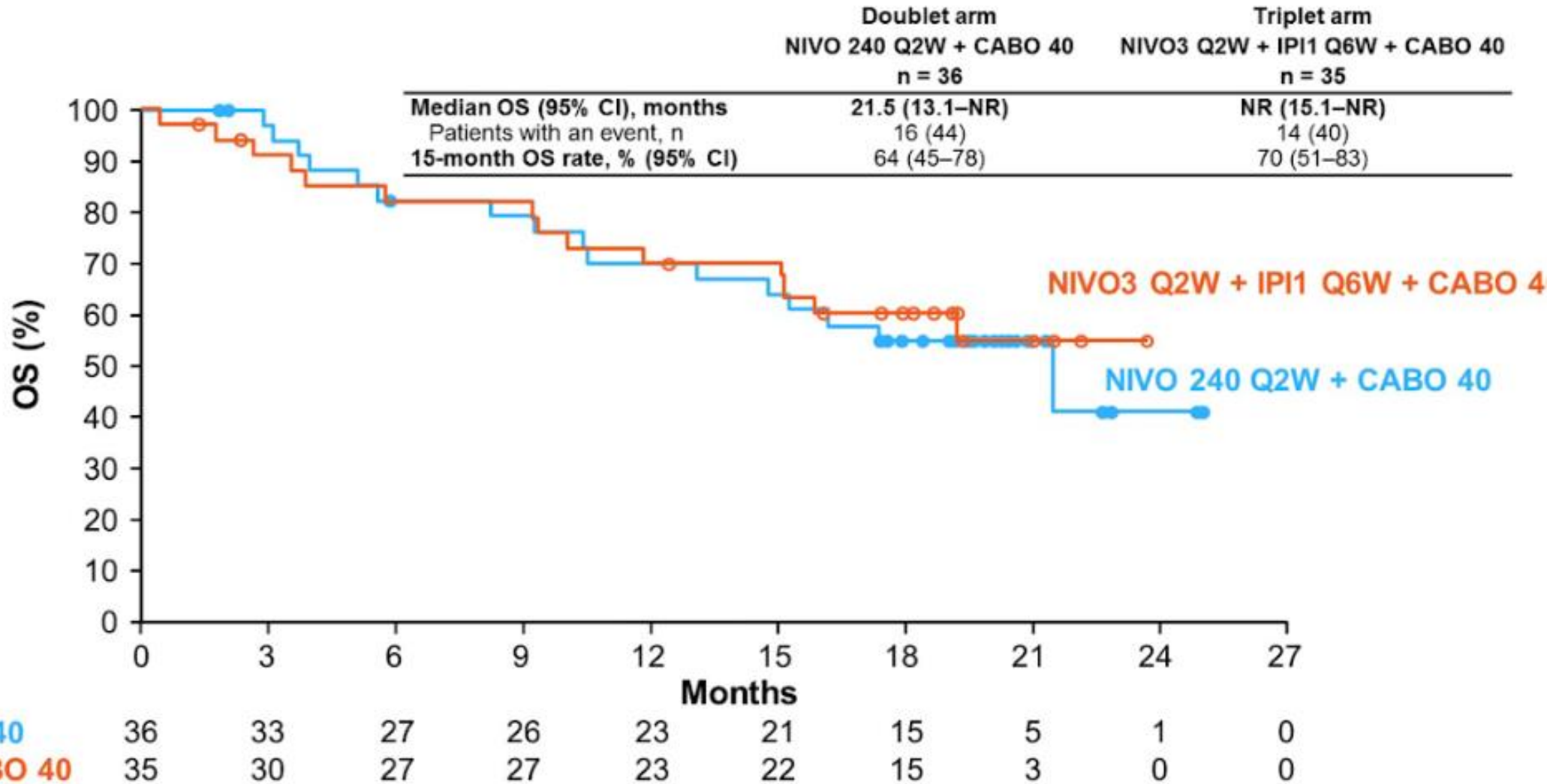
Horizontal reference line indicates the 30% reduction consistent with a response per RECIST v1.1.  
Patients with recorded response to study drug.

# Studie CheckMate 040: PFS





# Studie CheckMate 040 celkové přežití OS



# Studie CheckMate 040: Závěry

- Kombinace NIVO + /- IPI a CABO prokázala výraznou účinnost v léčbě pokročilého HCC.
- Triplet kombinace měla numericky lepší výsledky v hodnocení ORR DCR PFS a OS než dublet.
- Rozdíly PFS a OS nebyly statisticky významné.
- Bezpečnost léčby tripletu byla numericky horší u tripletu (přítomnost ipilimumabu) než u dubletu.
- Velmi perspektivní a nadějně výsledky vyžadují potvrzení v dlouhodobém sledování obou kohort pacientů a také určit podskupiny pacientů ,kteří budou prosperovat z tripletu nebo dubletu.

# **Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subgroup analyses from CheckMate 040.**

**Aiwu Ruth He, Thomas Yau, Chiun Hsu, Yoon-Koo Kang, Tae-You Kim, Armando Santoro, Bruno Sangro, Ignacio Melero, Masatoshi Kudo, Ming-Mo Hou, Ana Matilla, Francesco Tovoli, Jennifer J. Knox, Bassel F. El-Rayes, Mirelis Acosta-Rivera, Jaclyn Neely, Yun Shen, Marina Tschaika, Anthony B. El-Khoueiry;**

**Georgetown University Hospital, Washington, DC; The University at Hong Kong, Hong Kong, China; National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, South Korea; Seoul National University, Seoul, South Korea; Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Italy; Clinica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona, Spain; Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; Servicio de Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón y CIBEREHD, Madrid, Spain; Department of Medical & Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; Emory University Winship Center, Atlanta, GA; Fundación de Investigación, San Juan, PR; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA**

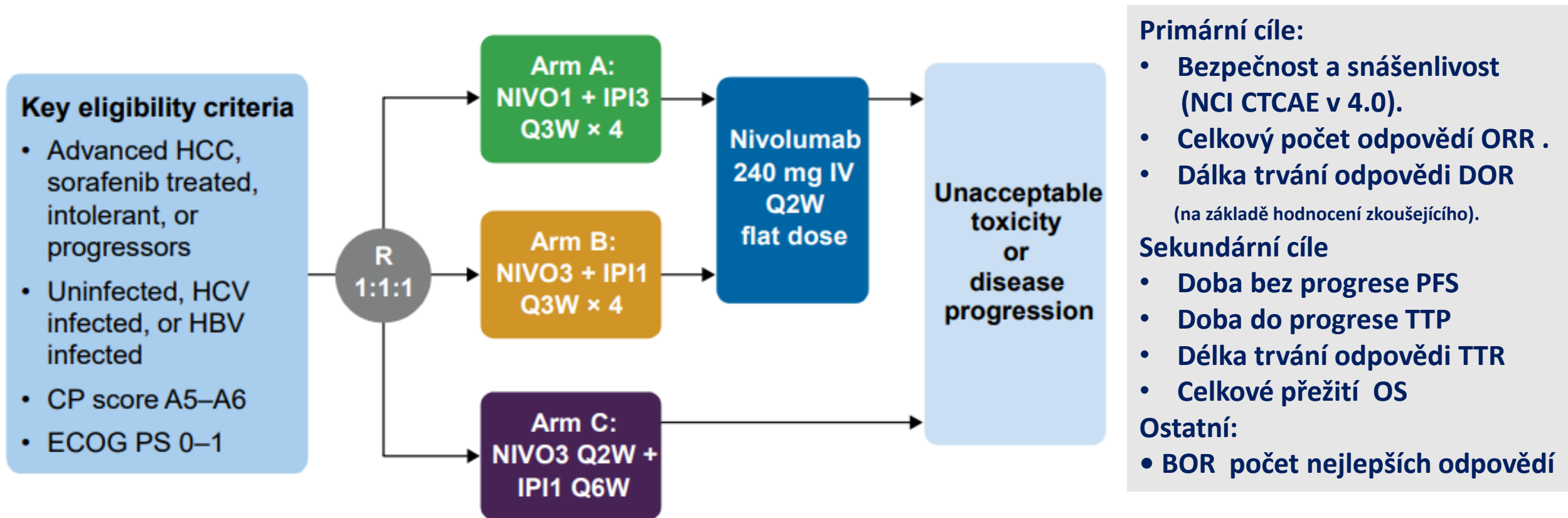


# Proč kombinovaná léčba antiPD-1 a anti CTLA4

- Monoterapie nivolumabem je schválena v několika zemích pro pacienty předléčené sorafenibem s HCC na základě dat ze studie CheckMate 040 (NCT01658878), která prokázala vysoký počet odpovědí ORR 14% a nivolumab v monoterapii dosáhl mediánu celkového přežití OS 15 měsíců
- Klinická účinnost pozorovaná u monoterapie nivolumabem vedla ke zkoumání možnosti kombinace nivolumabu ,inhibitoru kontrolního bodu PD-1, a ipilimumabu CTLA-4, kontrolního bodu systémové imunity CTLA-4. Oba inhibitory prokázaly synergický účinek.
- Synergická protinádorová imunitní odpověď pomocí odlišných, ale vzájemně se doplňujících mechanismů vykazuje trvalé odpovědi u jiných typů nádorů (RCC, NSCLC, melanom a MSI-H / dMMR CRC).
- První zpráva o kombinaci nivolumabu a ipilimumabu u pacientů přečených sorafenibem u pokročilého HCC ukázala, že kombinace vedla k robustním a trvalým odpovědím u pacientů léčených sorafenibem.

# Design studie Check Mate 040

## Kohorta pacientů s kombinovanou léčbou NIVO + IPI



Aiwu Ruth He et al J Clin Oncol 38, 2020 (suppl 4; abstr 512)

Yau T, et al. Presented at the ASCO Annual Meeting 2019; May 31–June 4, 2019; Chicago, IL. Poster 4012.

# Základní charakteristika pacientů

## Kohorta pacientů s kombinovanou léčbou NIVO + IPI

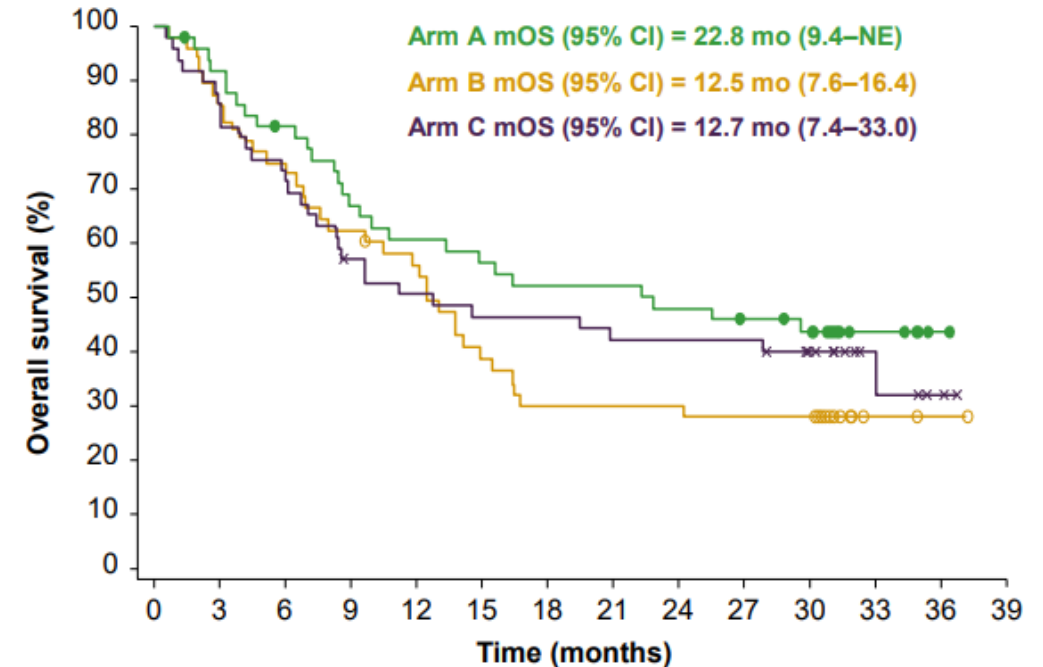
	Arm A NIVO1/IPI3 Q3W n = 50	Arm B NIVO3/IPI1 Q3W n = 49	Arm C NIVO3 Q2W/IPI1 Q6W n = 49
<b>Median age (range), years</b>	60.5 (18–80)	65 (34–83)	58 (32–79)
<b>Male, n (%)</b>	43 (86)	37 (76)	40 (82)
<b>Race, n (%)</b>			
Asian	37 (74)	27 (55)	30 (61)
White	12 (24)	20 (41)	15 (31)
Black	1 (2)	1 (2)	3 (6)
<b>BCLC stage C, n (%)</b>	43 (86)	45 (92)	46 (94)
<b>Child-Pugh score of 5 or 6, n (%)</b>	50 (100)	47 (96)	47 (96)
<b>Vascular invasion, n (%)</b>	18 (36)	13 (27)	19 (39)
<b>Extrahepatic spread, n (%)</b>	40 (80)	40 (82)	42 (86)
<b>AFP ≥ 400 µg/L, n (%)</b>	25 (50)	18 (37)	22 (45)
<b>Etiology, n (%)</b>			
Uninfected	13 (26)	11 (22)	9 (18)
HBV infected	28 (56)	21 (43)	26 (53)
HCV infected	7 (14)	14 (29)	12 (24)
<b>Prior sorafenib treatment, n (%)</b>	50 (100)	48 (98)	48 (98)
<b>Reason for sorafenib discontinuation</b>			
Disease progression	44 (88)	41 (85)	38 (79)
Toxicity	5 (10)	6 (12.5)	10 (21)
Other	1 (2)	2 (4)	1 (2)



# Výsledky studie Check Mate 040

## Kohorta pacientů s kombinovanou léčbou NIVO + IPI

	Arm A NIVO1/IPI3 Q3W n = 50	Arm B NIVO3/IPI1 Q3W n = 49	Arm C NIVO3 Q2W/ IPI1 Q6W n = 49
<b>ORR by BICR using RECIST v1.1, n (%)</b>	16 (32)	15 (31)	15 (31)
<b>BOR, n (%)</b>			
CR	4 (8)	3 (6)	0
PR	12 (24)	12 (24)	15 (31)
SD	9 (18)	5 (10)	9 (18)
PD	20 (40)	24 (49)	21 (43)
Unable to determine	3 (6)	4 (8)	4 (8)
<b>DCR, n (%)</b>	27 (54)	21 (43)	24 (49)
<b>Median TTR (range), months</b>	2.0 (1.1–12.8)	2.6 (1.2–5.5)	2.7 (1.2–8.7)
<b>Median DOR (range), months</b>	17.5 (4.6 to 30.5+)	22.2 (4.2 to 29.9+)	16.6 (4.1+ to 32.0+)



Podobné ORR, DCR a DOR byly pozorovány napříč léčebnými rameny, přičemž bylo dosaženo trvale vysokého ORR (> 30%) ve všech léčebných ramenech.

Největší přínos pro přežití byl pozorován v rameni A kde medián OS dosáhl 22,8 měsíců.

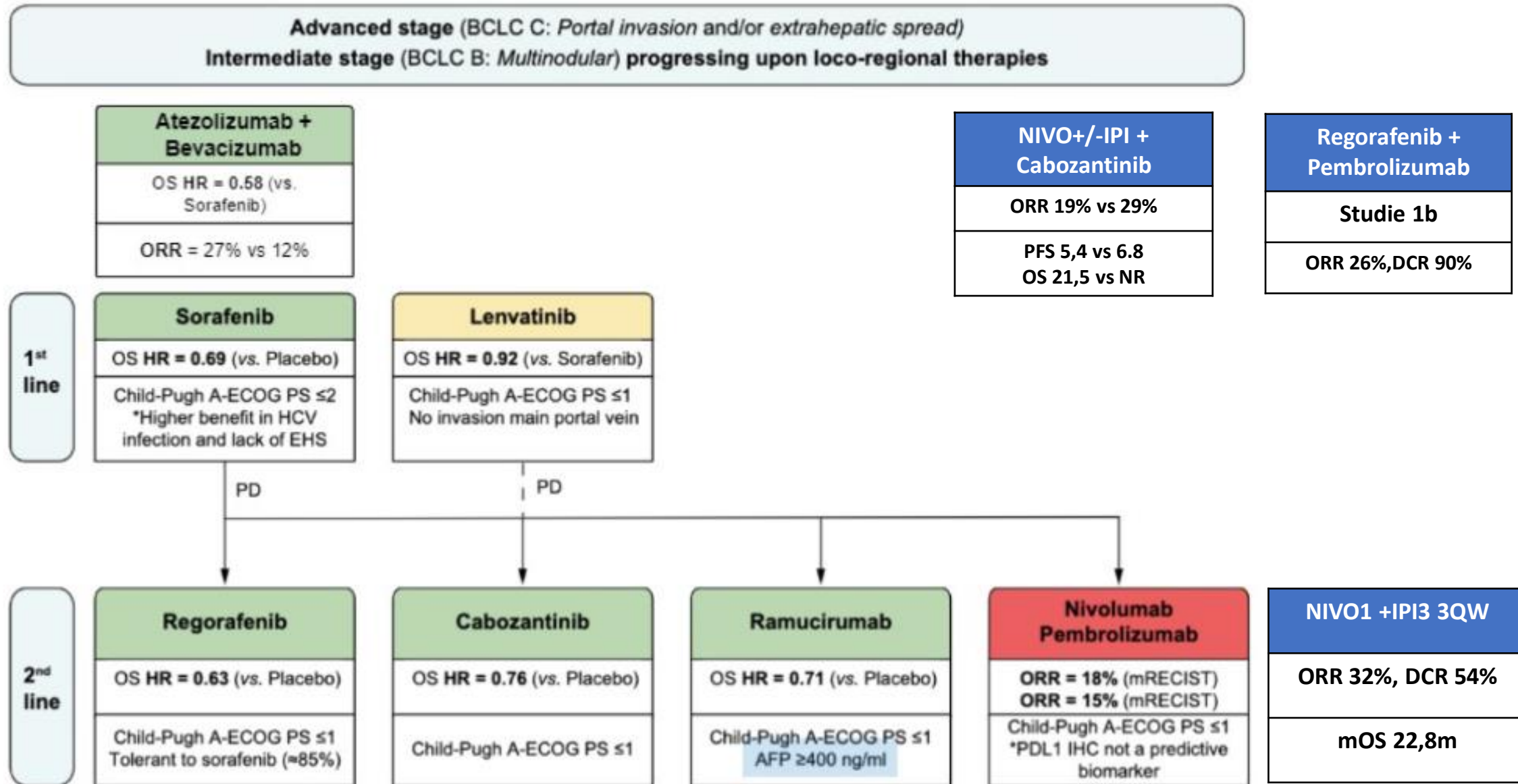
U 44% pacientů dosáhla délka trvání OS 30 měsíců.

# Závěry studie Check Mate 040.

## Kohorta pacientů s kombinovanou léčbou NIVO + IPI

- Kombinace nivolumabu a ipilimumabu vedla ke klinicky smysluplným odpovědím u pacientů předléčených sorafenibem, s počtem celkových odpovědí ORR převyšující 30% v každé léčené skupině
- Pacienti v rameni A dosáhli medián OS 22,8 měsíců a dosáhly nejvyššího podílu OS trvající 30 měsíců 44%
- Kombinace nivolumab plus ipilimumab měla zvládnutelný bezpečnostní profil v populaci pacientů s pokročilým HCC a nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály po přidání ipilimumabu všech léčebných ramen studie. Bezpečnostní profil kombinace nivolumabu a ipilimumabu u HCC byl shodný s profilem pozorovaným ve studiích s jinými typy nádorů.
- V rameni A byly pozorovány vyšší hodnoty počtu vedlejších účinků spojených s léčbou TRAE, a také s imunoterapií IMAE a přerušení v důsledku toxicity studovaného léčiva, ale ramena B a C měla obdobnou míru vedlejších účinků. Většina vybraných TRAE podařilo zvládnout napříč léčebnými rameny s použitím steroidů ≈ 90% pacientů v každém rameni.
- Plánuje se studie této kombinace CheckMate 9DW fáze 3 u pacientů s HCC (NCT04039607).

# Budoucnost Strategie léčby HCC stadium BCLC C a B





# Co bychom se měli odnést z přednášky?

## Budoucnost léčby HCC.

- **Budoucnost léčby pokročilého a metastazujícího HCC je v kombinační léčbě.**
- **Protilátky anti VEGF (bevacizumab, cabozantinib, regorafenib) jsou schopny změnit mikroprostředí tumoru ze studeného na horký tumor.**
- **Kombinace antiVEGF s protilátkami, které blokují kontrolní body imunitního systému PD-1, PD-L1, CTLA4, významně zvyšuje účinnost této léčby**
- **Kombinační léčby je bezpečná a nevede k významnému zhoršení vedlejších účinků související s léčbou.**
- **Zatím jednoznačné jsou výsledky studie IMbrave 150.**



**Děkuji za pozornost**

# Vliv cabozantinibu na imunitní reakci

- Kabozantinib má schopnost zlepšit účinnost imunitního systému vůči nádorovým buňkám.
- Je schopen prostřednictvím imunogenní modulace a změnit průběh imunitní protinádorové odpovědi jak na celkové systémové úrovni, tak v mikroprostředí nádoru. Kabozantinib výrazně zvýšil expresi molekul MHC-I, což zlepšuje rozpoznání nádorových buněk efektorovými T lymfocyty. Buňky více exprimují receptory ICAM-1, Fas a calretikulin na povrchu buňky, které také napomáhají při rozpoznávání nádorových buněk, adhezi a stimulaci T buněk (usmrcení buněk).
- Snižuje infiltraci nádoru myeloidními supresorovými buňkami (MDSC), T regulačními lymfocyty (Treg) a TAM (tumor asociovanými makrofágy) a snižuje imunosupresivní účinek mikroprostředí nádoru.
- Treg lymfocyty u myší léčených kabozantinibem prokázaly významně sníženou schopnost regulovat proliferaci CD4 + T buněk.
- Kabozantinib pravděpodobně usnadňuje zvýšenou infiltraci nádoru efektorovými T lymfocyty přímou redukcí / normalizací vaskulatury nádoru (anti VEGFR účinek).
- **Výsledkem je změna z takzvaného chladného nádoru, který nereaguje na imunoterapii, na horký zánětlivý.**



# Regorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in routine clinical practice: Interim analysis of the prospective, observational REFINE trial

542

Ho Yeong Lim<sup>1</sup>, Philippe Merle<sup>2</sup>, Richard S. Finn<sup>3</sup>, Catherine Frenette<sup>4</sup>, Gianluca Masl<sup>5</sup>, Masafumi Ikeda<sup>6</sup>, Hong Zebger-Gong<sup>7</sup>, Sabine Fiala-Buskies<sup>8</sup>, Kirhan Ozgurdal<sup>9</sup>, Masatoshi Kudo<sup>10</sup>, Shukul Qin<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; <sup>2</sup>Groupement Hospitalier Lyon Nord, Hepatology Unit, Lyon, France; <sup>3</sup>David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA; <sup>4</sup>Scispe Green Hospital, La Jolla, CA, USA; <sup>5</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy; <sup>6</sup>National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; <sup>7</sup>Bayer AG, Berlin, Germany; <sup>8</sup>Bayer AG, Wuppertal, Germany; <sup>9</sup>Bayer Consumer Care AG, Basel, Switzerland; <sup>10</sup>Kinki University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; <sup>11</sup>Chinese People's Liberation Army Cancer Center of Nanjing Bai Hospital, Nanjing, China

## Design studie REFINE

### Eligibility criteria:

- Patients with unresectable HCC
- Physician's decision to treat with regorafenib

Regorafenib at the discretion of the treating physician according to the local health authority approved label\*  
(N=1000)

### Primary objective:

Characterize safety in real-world practice conditions

### Secondary outcomes:

Assess effectiveness in real-world practice conditions (OS, PFS, TTP, ORR)

\*Labeled dose: 160 mg once daily, 3 weeks on/1 week off in a 4-week cycle; the decision on the dose and duration of regorafenib treatment is at the discretion of the treating physician based on the recommendations in the local product information. HCC, hepatocellular carcinoma; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression.

**Cílem této prospektivní observační studie je zhodnotit léčbu s regorafenibem v běžné klinické praxi u 1000 pacientů.**

**Průběžná analýza zahrnuje prvních 500 pacientů d s dobou sledování  $\geq 4$  měsíců.**