

Čo nové prinieslo ASCO© 2020 v oblasti nádorov tráviaceho systému



Bližšie k ľuďom,
bližšie k vyliečeniu...

Radovan Barilla
Onkologické centrum
Michalovce



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ~~Nemám potenciálny konflikt záujmov~~
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Novartis Slovakia s.r.o, Pfizer Luxembourg SARL, o.z., Eli Lilly Slovakia s.r.o., Astelas Pharma Slovakia, Roche Slovensko s.r.o.
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	AstraZeneca Pharmaceuticals, Pierre Fabre
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

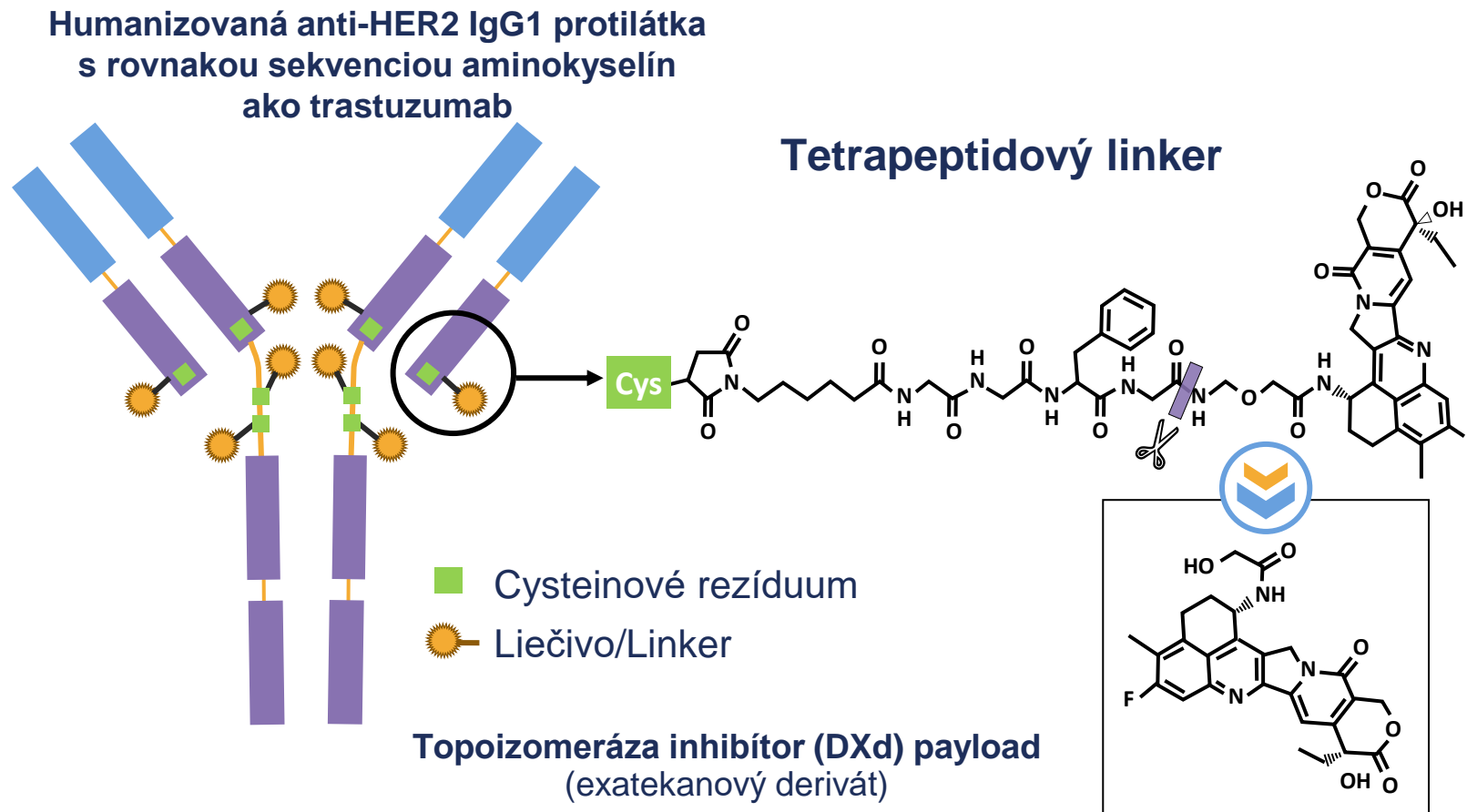
Prezentáciu podporila agentúra

We Make Media Slovakia s.r.o.

DESTINY-Gastric01: Pozadie

- T-DXD (dxd) (DS-8201): Konjugát, ktorý pozostáva z humanizovanej HER2-cielenej Mab s tetrapeptidovým linkerom a inhibítorom topoizomerázy I „payload“ (DXD (dxd))
 - Schválená FDA pre pokročilý/metastatický HER2+ karcinóm prsníka po ≥ 2 anti-HER2 terapii^[1]
- Štúdia fázy I DXD (dxd) preukázala efektivitu u pacientov s HER2+ karcinómom žalúdka alebo GEJ, ktorí boli predtým liečení štandardnou chemoterapiou a trastuzumabom^[2]
 - ORR: 43,2 %; medián PFS: 5,6 mesiaca
- Súčasná štúdia fázy II bola určená na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti T-DXD (dxd) u pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka alebo GEJ HER2+, ktorí progredovali po ≥ 2 predchádzajúcich terapeutických režimoch^[3, 4]

HER2-cielená ADC: Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201)



- Vysoké ratio linker: protilátka: ~ 8
- Stabilný a selektívny linker-payload
- Vysokopotentný membrána-permeabilný payload s krátkym polčasom

ADC = antibody–drug conjugate; mAb = monoclonal antibody.

DESTINY-Gastric01: Dizajn štúdie

- Multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fázy II

Stratifikácia podľa regiónu (Japonsko vs Kórea),
ECOG PS
(0 vs 1), stav HER2 (IHC 3+ oproti IHC 2+/ISH+)

Dospelí pacienti s HER2+*
lokálne pokročilým alebo
metastatickým karcinómom
žalúdka alebo GEJ,
s progresiou
≥ 2 predchádzajúce režimy†
(n = 188)

Randomizácia†
2:1

T-DXD (dxd) 6,4 mg/kg, 3-týždňové cykly
(n = 126)

Voľba lekára:
Irinotekánom 150 mg/m² každé 2 týždne alebo
Paklitaxelom 80 mg/m², dni 1, 8, 15 každé 4 týždne
(n = 62)

*Do PD alebo
neprijateľnej
toxicity, stiahnutie
Informovaného
súhlasu*

* HER2+ na základe IHC 3+ alebo IHC 2+/FISH+ podľa usmernení ASCO/CAP

† Predchádzajúce režimy zahŕňali fluórpyrimidín, platínový derivát a trastuzumab alebo schválené biosimilars

- **Primárny koncový ukazovateľ:** ORR podľa ICR (RECIST v1.1)
- **Sekundárne koncové ukazovatele:** OS, DoR, PFS, DCR, potvrdená ORR, bezpečnosť

DESTINY-Gastric01: Základné charakteristiky

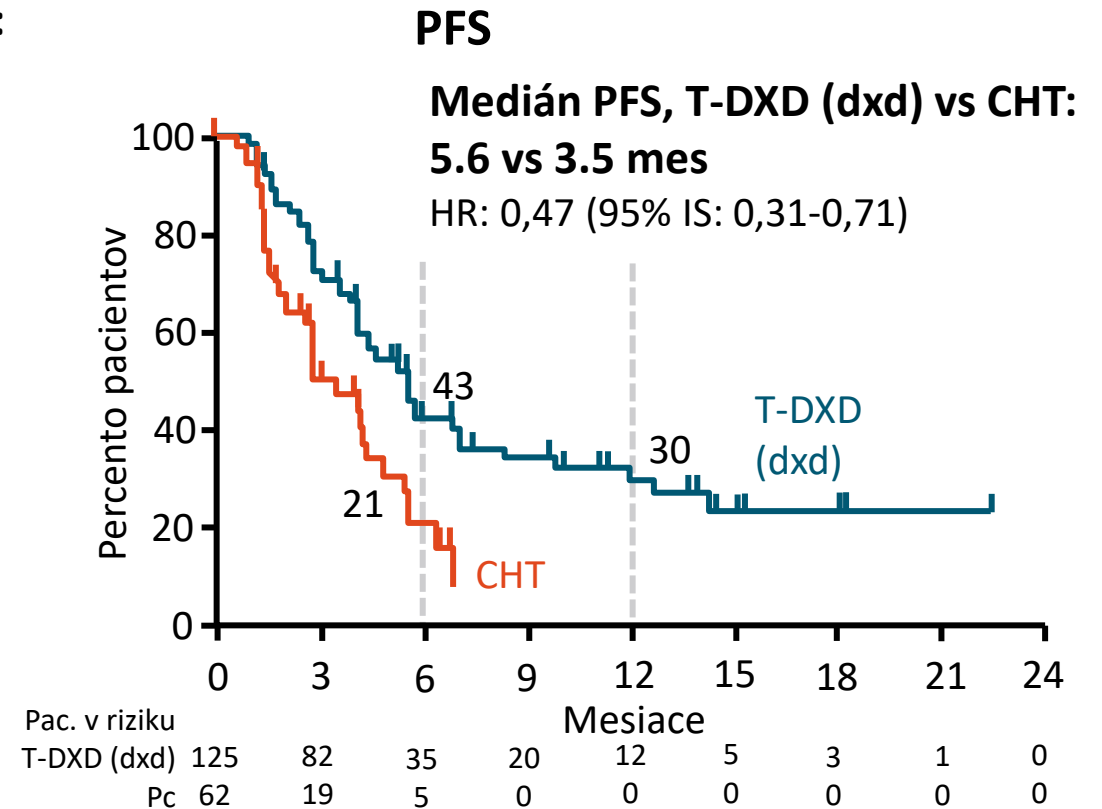
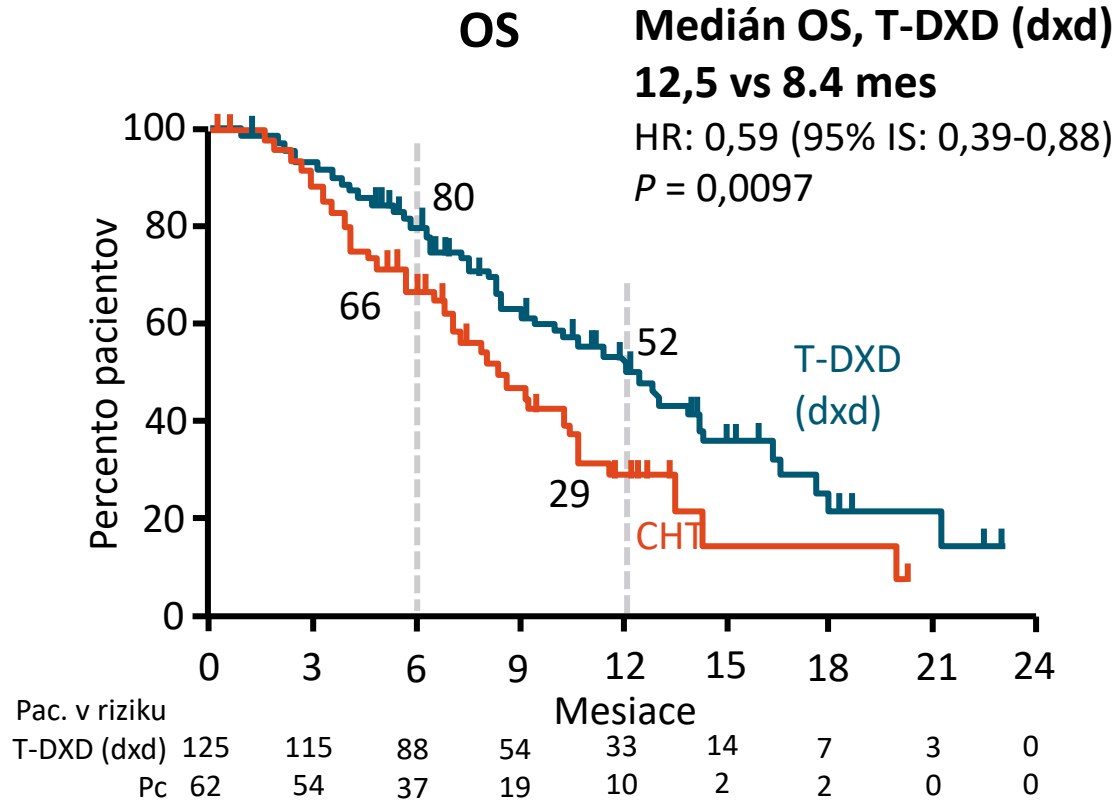
Charakteristiky	T-DXD (dxd) (n = 125)	ChemoRx (n = 62)
Medián veku, roky (rozsah)	65 (34 – 82)	66 (28 – 82)
Žena, %	24	24,2
ECOG PS 0/1, %	49,6/50,4	48,4/51,6
Primárne miesto, %		
▪ Žalúdok	86,4	88,7
▪ GEJ:	13,6	11,3
Región, %		
▪ Japonsko	79,2	80,6
▪ Kórea	20,8	19,4
HER2 expresia IHC 3+/IHC 2+, FISH+, %	76,8/23,2	75,8/24,2

Charakteristika, %	T-DXD (dxd) (n = 125)	ChemoRx (n = 62)
Intestinálny/difúzny/iný histologický podtyp	71,2/22,4/ 6,4	61,3/29/9, 7
Predchádzajúca systémová liečba		
▪ 2/3	52,8/27,2	61,3/29/
▪ ≥ 4	20	9,7
Predchádzajúca liečba		
▪ Trastuzumab	100	100
▪ Taxán	84	88,7
▪ Ramucirumab	75,2	66,1
▪ Irinotekán alebo iný inhibítor topoizomerázy	6,4	8,1
▪ Inhibítory kontrolných bodov	35,2	27,4

DESTINY-Gastric01: Liečebná odpoveď

Liečebná odpoveď	T-DXD (dxd) (n = 119)	ChemoRx (n = 56)
ORR* (CR + PR) podľa ICR, % (95 % CI)	51,3 [†] (41,9 – 60,5)	14,3 (6,4 – 26,2)
Potvrdená ORR [‡] (CR + PR) podľa ICR, % (95 % CI)	42,9 (33,8 – 52,3)	12,5 (5,2 – 24,1)
▪ CR	8,4	0
▪ PR	34,5	12,5
▪ SD	42,9	50
▪ PD	11,8	30,4
▪ Nie je hodnotiteľné	2,5	7,1
Potvrdené DCR (CR + PR + SD), % (95 % IS)	85,7 (78,1 – 91,5)	62,5 (48,5 – 75,1)
Medián potvrdenej DoR, mes. (95 % IS)	11,3 (5,6 – NR)	3,9 (3 – 4,9)
Medián času do odpovede, mes. (95 % IS)	1,5 (1,4 – 1,7)	1,6 (1,3 – 1,7)

DESTINY-Gastric01: OS a PFS



- Zlepšenie ORR a OS s T-DXD (dxd) vs ChemoRx pre väčšinu analyzovaných podskupín; ORR a OS vyššie s T-DXD (dxd) u pacientov s HER2 IHC 3+ vs IHC 2 +/FISH+; ORR a OS podobné pri T-DXD (dxd) vs ChemoRx u IHC 2+/FISH+ podskupina

DESTINY-Gastric 01: Toxicita

AE*, %	T-DXD (dxd) (n = 125)			ChemoRx (n = 62)		
	Žiadne	Gr 3	Gr 4	Žiadne	Gr 3	Gr 4
Nevoľnosť	63	5	0	47	2	0
Znížená ANC	63	38	13	35	16	8
Znížená chuť do jedla	60	17	0	45	13	0
Anémia	58	38	0	31	21	2
Znížený počet krvných doštičiek	39	10	2	6	2	2
Znížená WBC	38	21	0	35	8	3
Nevoľnosť	34	1	0	16	0	0
Hnačka	32	2	0	32	2	0
Vracanie	26	0	0	8	0	0
Zápcha	24	0	0	23	0	0
Pyrexia	24	0	0	16	0	0
Alopécia	22	0	0	15	0	0
Únava	22	7	0	24	3	0
Znížený počet lymfocytov	22	6	5	3	0	2

Liečbou navodená toxicita, %	T-DXD (dxd) (n = 125)	ChemoRx (n = 62)
Spojené s vysadením	15.2	6.5
Spojené so znížením dávky	32.0	33.9
Spojené s prerušením dávky	62.4	37.1
ILD/pneumonitída [†]	9.6	0

*Vyskytujúce sa u $\geq 20\%$ pacientov, ktorí dostávali T-DXD (dxd). [†]PRÍPADY ILD: stupeň 1 (n = 3), stupeň 2 (n = 6), stupeň 3 (n = 2), stupeň 4 (n = 1); medián času do prvého nástupu: 84,5 dní (rozsah: 36-638).

DESTINY-Gastric01: Závěry

- Liečba T-DXD (dxd) signifikantne preukázala zlepšenie liečebnej odpovede a celkové prežívanie oproti štandardnej chemoterapii
 - ORR: 51,3 % oproti 14,3 % (P V programe <a0> Je to v roku 2004
 - Medián OS: 12,5 oproti 8,4 mes. (p = 0,0097)
 - Medián PFS: 5,6 oproti 3,5 mes.
- Bezpečnosť v súlade so štúdiou fázy I
 - Najčastejšie prejavy toxicity: GI a hematologická toxicita
 - ILD je kľúčovým rizikom pri liečbe DXD (dxd); investigátori odporúčajú starostlivé sledovanie symptómov a liečby s úpravou dávky alebo prerušením liečby, steroidy a/alebo podporná starostlivosť
- Investigátori naznačujú, že DXD (dxd) je účinnou možnosťou liečby u pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka alebo GEJ, HER2+, ktorí progredovali po liečbe obsahujúcej trastuzumab

Režimy chemoterapie v liečbe pokročilého karcinómu pankreasu

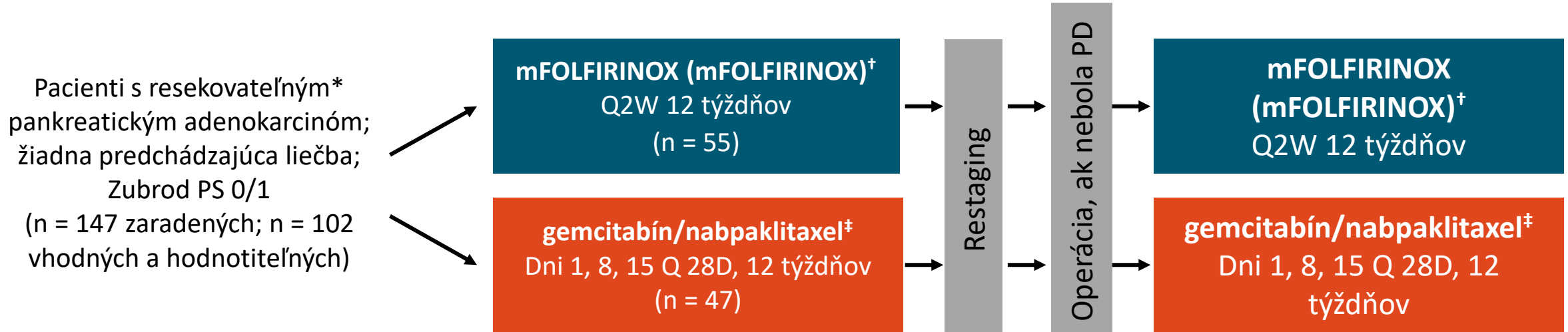
Štúdie a výsledky	FOLFIRINOX vs Gem (n = 342) ^[1]	nab-Pac + Gem vs Gem (n = 861) ^[2]
Medián veku, roky (rozsah)	61 (25 – 76)	62 (27 – 86)
Muži, %	62	57
Región (NA/WE/EE/A), %	0/100 (France)/0/0	62/9/15/14
ECOG PS/KPS (0/100, 1/80 – 90, 2/60 – 70), %	37/62/1	16/76/8
Lokalizácia nádoru (hlava/telo/chvost), %	39/31/26	43/31/25
Medián postihnutých uzlín, n	2	2,5
ORR, %	32 vs 9	23 vs 7
Miera kontroly choroby, %	70 vs 51	48 vs 33
Medián PFS, mes.	6,4 vs 3,3	5,5 vs 3,7
Medián OS, mes.	11,1 vs 6,8	8,5 vs 6,7

SWOG S1505: Základné informácie

- U pacientov s resekovateľným duktálnym adenokarcinómom zostávajú klinické výsledky s resekciou + adjuvantnou chemoterapiou suboptimálne [1, 2]
 - Podávanie adjuvantnej chemoterapie nie je vždy v klinickej praxi možné [3]
- Neoadjuvantná chemoterapia môže zlepšiť kontrolu včasného nádoru a zlepšiť kompliance liečby^[4]
- Súčasná analýza porovnávala výsledky prežívania a bezpečnosti pri (neo) adjuvantnej a adjuvantnej chemoterapii režimu mFOLFIRINOX oproti gemcitabínu/nabpaklitaxelu u pacientov s predtým neliečeným resekovateľným pankreatickým adenokarcinómom^[5]

SWOG S1505: Dizajn štúdie

- Randomizovaná, otvorená štúdia fázy II



- Úvodné CT kontroly prešli retrospektívnym hodnotením; ak sa vylúčilo 44/147 zaradených pacientov ako nespôsobilých na klinické skúšanie
- Primárny koncový ukazovateľ: 2-ročné OS, 2-ročné OS pre každú skupinu v porovnaní s mierou 40 %; známej z minulosti, skupiny porovnávané, ak 2-ročná miera OS \geq 58 %

SWOG S1505: Základné charakteristiky

Charakteristiky n (%)	mFOLFIRINOX (n = 55)	gemcitabín/ nabpaklitaxel (n = 47)
Medián veku, roky (rozsah)	66 (44 – 76)	64 (46 – 75)
Ženy	19 (35)	23 (49)
Rasa		
▪ Biela	52 (94)	39 (83)
▪ Čierna	2 (4)	5 (11)
▪ Neznáma	1 (2)	3 (6)
Zubrod PS		
▪ 0	34 (62)	31 (66)
▪ 1	21 (38)	16 (34)

Štúdiová liečba, n (%)	mFOLFIRINOX (n = 55)	gemcitabín/ nabpaklitaxel (n = 47)
Realizované predoperačné CT	53 (96)	45 (96)
Realizované predoperačné CT	46 (84)	40 (85)
Podstúpili chirurgickú resekciu	40 (73)	33 (70)
Realizované pooperačné CT	31 (56)	26 (55)
Realizované CT dokončené	27 (49)	19 (40)

SWOG S1505: Výsledky prežitia a resekcie

Výsledok	mFOLFIRINOX (mFOLFIRINOX)	gemcitabín/nabpaklitaxel
OS	n = 55	n = 47
▪ 2-ročná miera OS (primárny koncový ukazovateľ), %	43,1	46,9
▪ Medián OS, mes.	22,4	23,6
Výsledky operácie, n (%)	n = 40	n = 33
▪ Resekcia R0	34 (85)	28 (85)
▪ Kompletná/významná patologická remisia	10 (25)	14 (42)
▪ Medián, počet resekovaných uzlín (rozsah)	19 (1 – 56)	18 (3 – 45)
▪ Negatívne uzliny po resekcii	16 (40)	15 (45)
▪ DFS po resekcii, mes	10,9	14,2

- Štúdia nenaplnila primárny cieľ (2-ročná miera OS \geq 58%)

SWOG S1505: Toxicita

AEs stupňa 3/4, n (%)	(Neo)adjuvantná Rx		Adjuvantná chemoRx	
	mFOLFIRINOX (n = 53)	gemcitabín/ nabpaklitaxel (n = 45)	mFOLFIRINOX (n = 31)	gemcitabín/ nabpaklitaxel (n = 26)
Anémia	7 (13)	5 (11)	4 (13)	1 (4)
Neutropénia	10 (19)	17 (38)	0	7 (27)
Febrilná neutropénia	0	2 (4)	0	0
Únava	5 (9)	3 (7)	1 (3)	0
Hnačka	9 (17)	4 (9)	2 (6)	1 (4)
Nevoľnosť	4 (8)	1 (2)	0	0
Neuropatia	5 (9)	3 (7)	5 (16)	1 (4)

SWOG S1505: Závěry

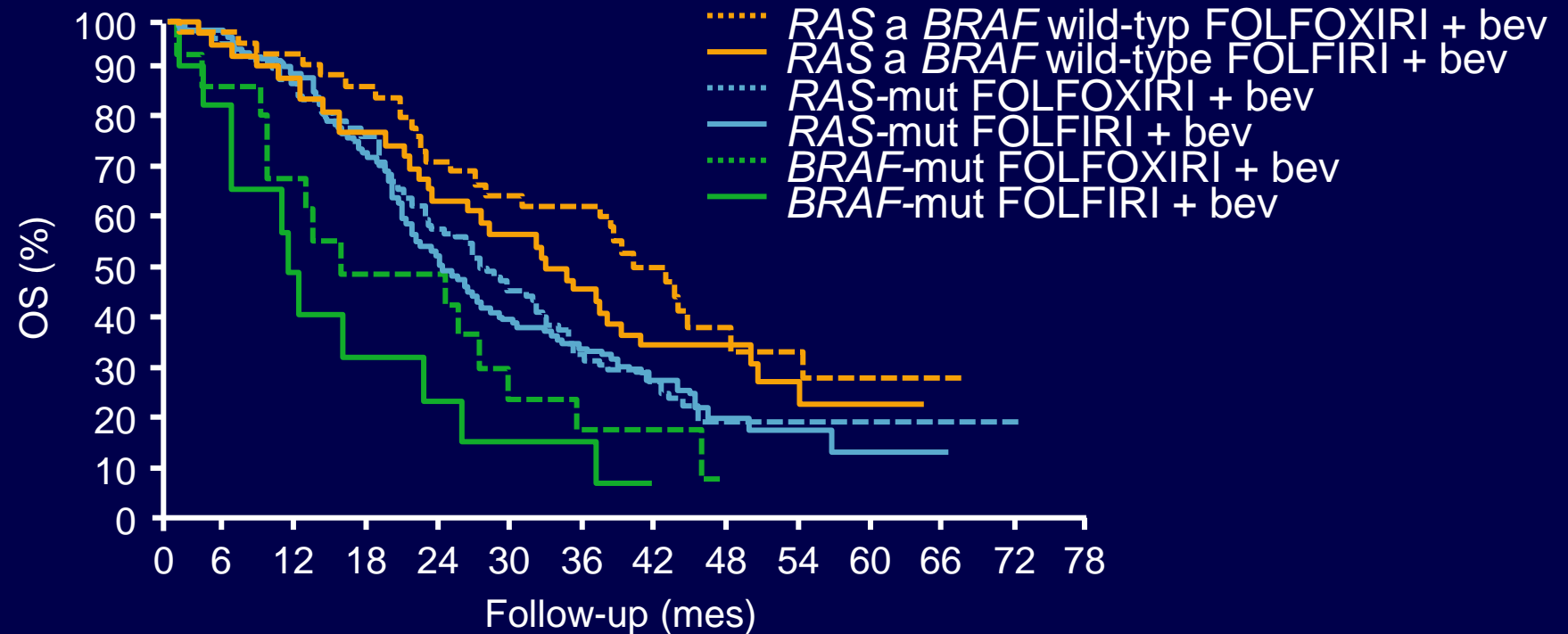
- V tejto štúdii fázy II u pacientov s predtým neliečeným resekovateľným pankreatickým adenokarcinómom neoadjuvantná chemoRx FOLFIRINOX alebo gemcitabín/nabpaklitaxelom nenaplnila vopred stanovený cieľ OS (2-ročná miera OS \geq 58 %)
 - 2-ročná miera OS: mFOLFIRINOX, 43,1 %; gemcitabín/nabpaklitaxel, 46,9 %
- Podobné výsledky OS a resektability pozorované pri oboch typoch chemoterapie
- Profil toxicity prijateľný pre oba režimy, bez nových bezpečnostných varovaní

PRODIGE 23: Teoretické predpoklady

- Štandardná liečba karcinómu rekta v štádiu II/III zahŕňa predoperačnú CHRT, po ktorej nasleduje TME.
 - V 25 až 30 % pacientov dôjde napriek tomu k vzniku vzdialených metastáz.^[1, 2]
- Adjuvantná CHT sa používa u vybraných pacientov, ale compliance liečby môže byť problematické.^[3, 4]
- Lepšie compliance chemoterapie sa ukazuje, ak sa podáva ako neoadjuvantná, tzv. totálna neoadjuvantná terapia (TNT), ale doteraz nie je známe, či tento prístup predlžuje prežívanie.^[5 – 7]
- FOLFIRINOX má vysokú mieru odpovedí pri metastatickom CRC^[8] a podobne dobrá efektivita liečby sa očakáva aj pri včasnej chorobe.
- V súčasnej štúdii sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť prístupu TNT s modifikovaným FOLFIRINOXOM oproti samotnej CHRT u pacientov s resekovateľným, lokálne pokročilým karcinómom konečníka.^[9]

1. Sauer. JCO. 2012;30:1926. 2. Glynne-Jones. EClinicalMed. 2019;16:4. 3. Sauer. NEJM. 2004;351:1731. 4. Hong. JCO. 2019; 37:3111. 5. Dewdney. JCO. 2012;30:1620 6. Chua. Lancet Oncol. 2010;11:241. 7. Chau. JCO. 2006;24:668. 8. Bachet. Eur J Cancer. 2018;104:108. 9. Conroy. ASCO© 2020. Abstr 4007.

Štúdia TRIBE: FOLFOXIRI/Bev vs FOLFIRI/Bev v 1. línii mCRC



Pac. v riziku, n

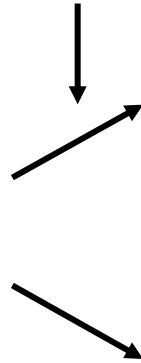
RAS a BRAF wild-type FOLFOXIRI + bev	48	46	43	40	32	29	26	17	8	5	3	0	0	0
RAS a BRAF wild-type FOLFIRI + bev	45	42	38	35	29	26	20	14	10	5	1	0	0	0
RAS-mut FOLFOXIRI + bev	117	111	99	85	67	54	36	20	13	8	3	2	0	0
RAS-mut FOLFIRI + bev	119	111	106	85	58	47	40	27	13	7	1	0	0	0
BRAF-mut FOLFOXIRI + bev	16	14	10	8	7	4	3	3	0	0	0	0	0	0
BRAF-mut FOLFIRI + bev	12	8	5	4	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0

PRODIGE 23: Dizajn štúdie

- Multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia fázy III

Stratifikované podľa Centra, nádorové štádium (cT3 vs cT4), stav uzlín (cN0 vs cN+), extramurálne šírenie (≥ 5 vs < 5 mm), lokalizácia nádoru (cm od sfinktera)

Pacienti vo veku 18 – 75 rokov
s resekovateľným cT3/cT4
rektálnym adenokarcinómom
menej ako 15 cm sfinktera;
WHO PS 0/1; žiadne
metastatické ochorenie
(n = 461)



mFOLFIRINOX + CHRT + TME, po ktorom nasleduje adjuvantná CHT 3 mesiace
(n = 231)

CHRT + TME, po ktorom nasleduje adjuvantná CHT 6 mesiacov
(n = 230)

mFOLFIRINOX podávaných 6 cyklov počas 3 mesiacov. CHRT = RT 50,4 Gy 5 týždňov + kapecitabín. TME vykonal 7 týždňov po dokončení CHRT. Adjuvantná CHT = mFOLFOX6 alebo kapecitabín.

- **Primárny koncový ukazovateľ:** DFS
- **Sekundárne koncové ukazovatele:** pCR, MFS, OS, bezpečnosť, QoL
- **Medián sledovania:** 46,5 mesiaca

PRODIGE 23: Základné charakteristiky

Charakteristiky	mFOLFIRINOX + CRT + TME (n = 231)	CRT + TME (n = 230)
Medián veku, roky (rozsah)	61 (34 – 77)	62 (26 – 75)
Muži, %	64,9	67,8
WHO PS 0/1, %	77,7/22,3	80,5/19,5
Vzdialenosť k sfinkteru, %		
▪ ≤ 5 cm	37,7	36,1
▪ 5,1 – 10 cm	49,3	51,3
▪ 10,1 – 15 cm	13	12,6
T štádium		
▪ T2	1,3	0,9
▪ T3	80,9	83,6
▪ T4	17,8	15,6
cN+, %	89,1	90
Predpokladaný laterálny okraj ≤ 1 mm, %	26	27,7

PRODIGE 23: Compliance liečby

Podaná liečba	mFOLFIRINOX + CRT + TME	CRT + TME	<i>p</i> hodnota
Ukončených 6 cyklov neoadjuvantnej liečby mFOLFIRINOX, n/N (%)	207/226 (91.6)	--	
CHRT	(n = 219)	(n = 227)	
▪ Rádioterapia ≥ 48 Gy, %	98,2	98,7	NS
▪ Ukončenie liečby kapecitabínom, %	8,3	3,1	< 0,02
Resekcia	(n = 213)	(n = 218)	
▪ Medián času medzi CHRT a chirurgickým zákonom, týždne	7,9	7,9	NS
▪ Ne-terapeutická laparotómia, %	0	3,7	,007
Adjuvantná CHT	(n = 231)	(n = 230)	
▪ Podané, %	70,6	68,7	NS
– MFOLFOX6	82,8	85,4	NS
– Kapecitabín	17,2	14,6	NS
– Dokončené všetky cykly	80,4	75,3	NS

PRODIGE 23: Účinnost (primárne a kľúčové sekundárne koncové ukazovatele)

Výsledok účinnosti (ITT), %	mFOLFIRINOX + CRT + TME (n = 231)	CRT + TME (n = 230)	HR (95% IS)	<i>P</i> hodnota
3-ročné DFS	75,7	68,5	0,69 (0,49 – 0,97)	,034
3-ročné MFS	78,8	71,7	0,64 (0,44 – 0,93)	,017
Lokálny relaps	4,8	7	--	NS
Resekčný status	(n = 213)	(n = 218)		
▪ YpT0	28,3	12,6	--	< ,001
▪ YpN0	82,6	67,4	--	< ,001
▪ YpTON0	27,8	12,1	--	< ,001
Stupeň 1 modifikovaná nádorová regresia (podľa Dworaka)	(n = 213) 47,6	(n = 218) 31,8	--	,003

PRODIGE 23: DFS, prognostické faktory a QoL

Faktory	Nestratifikovaná univariačná analýza		Stratifikovaná viacrozmerná analýza	
	HR (95% IS)	<i>p</i> hodnota	HR (95% IS)	<i>p</i> hodnota
mFOLFIRINOX + CHRT + TME (vs CHRT + TME)	0,69 (0,49 – 0,97)	,033	0,68 (0,48 – 0,97)	,03
TNM štádium		< .001		< ,001
▪ cT3	1,03 (0,57 – 1,87)		1.44 (0,62 – 3,32)	
▪ cT4	16,64 (6,87 – 40)		17.12 (5,49 – 53,38)	
Lokalizácia nádoru		< 002		
▪ Stredná časť rekta	0,53 (0,37 – 0,75)			
▪ Horná časť rekta	0,70 (0,41 – 1,20)			
cT štádium				
▪ MRT3+ CRM 1 mm	0,70 (0,42 – 1,16)	,03		
▪ MRT4a/b	1,93 (1,24 – 3,02)	,013		
Úvodne cT4 štádium	1,75 (1,12 – 2,75)	,02		

V oboch skupinách sa pozorovalo signifikantné zlepšenie celkového globálneho zdravotného stavu/QoL, trend v prospech výraznejšieho zlepšenia v prospech mFOLFIRINOX + CRT + TME ($p = 0,076$)

PRODIGE 23: Bezpečnosť

Grade 3/4 pri liečbe mFOLFIRINOXOM, %	Pacienti (n = 226)
Neutropénia	16,9
Hnačka	11,1
Únava	7,1
Nevoľnosť	6,2
Vracanie	4,9
Tromboembolická príhoda	2,7
Periférna neuropatia	2,2
Febrilná neutropénia	2,2
Trombocytopénia	1,3
Anémia	0,9
Náhla smrť	0,4

Grade 3/4 AEs s CHRT, %	mFOLFIRINOX + CHRT + TME (n = 219)	CHRT + TME (n = 227)	p
Neutropénia	2,8	0	< ,02
Udalosti s operáciou	mFOLFIRINOX + CHRT + TME (n = 213)	CHRT + TME (n = 218)	p
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medián pobytu v nemocnici, dni (rozsah) ▪ Pooperačná morbidita, % ▪ Pooperačná úmrtnosť, % 	11 (3 – 78) 29,3 0	12 (2 – 99) 31,2 2,8	Ns Ns ,03

PRODIGE 23: Toxicita

Grade 3/4 AEs s adjuvantou CHT, %	mFOLFIRINOX + CHRT + TME, 3 mesiace (n = 163)	CHRT + TME, prvé 3 mes. (n= 158)	p hodnota*	CHRT + TME, všetkých 6 mes .(n = 158)	p hodnota*
Celkový výskyt	44,4	52,5	,03	74,1	< ,001
Neutropénia	5,6	11,6	,07	18,1	< ,001
Lymfopénia	11,2	20	,03	27,1	< ,001
Periférna neuropatia	11,7	5,2	,04	20,7	,033

*p hodnota vs mFOLFIRINOX + CHRT + TME, 3 mes.

- Toxicity všetkých stupňov vyskytujúce sa významne častejšie pri CHRT + TME oproti mFOLFIRINOX + CRT + TME
 - Pri 3 mes.: lymfopénia, hnačka, mukozitída; pri 6 mes.: neutropénia, trombocytopénia, lymfopénia, únava, hnačka, anorexia, periférna neuropatia, úbytok hmotnosti, mukozitída, tromboembolické príhody

Závery

- Štúdia PRODIGE 23 poukázala na možnosť podávania neoadjuvantnej chemoterapie mFOLFIRINOXU v štádiu II/III karcinómu rekta (cT3, 4)
- Podanie neoadjuvantnej chemoterapie mFOLFIRINOX pred CHRT a TME:
 - Zvýšená pravdepodobnosť pCR
 - Znížená pravdepodobnosť chirurgického zákroku s nonkuratívnu intenciou (neterapeutická laparotómia)
 - Zlepšenie DFS a MFS
- Investigátori dospeli k záveru, že TNT s režimom mFOLFIRINOX sa má považovať za nový štandard v liečbe rektálneho karcinómu cT3/T4

HER2 overexpresia / amplifikácia pri mCRC: prognostická alebo prediktívna?

~5% RAS WT/BRAF WT mCRC ¹

Žiadny prognostický význam

Bez signifikantného spojenia medzi HER2 overexpresiou a OS alebo PFS pri mCRC^{2*}

FOCUS/PICCOLO združená analýza			
	HER2 status + vs - (n = 260)	HR (95 % CI)	p hodnota
OS	29 vs 1 260	0,87 (0,60 – 1,27)	0,48
PFS	29 vs 1 260	0,73 (0,50 – 1,07)	0,11

Možný prediktívny význam

HER2 amplifikácia spojená s kratším PFS u pacientov liečených anti-EGFR protilátkami v 2. a 3. línii^{3*}

RAS wt/ BRAF wt pacienti	Terapia	Medián PFS, mesiace		p hodnota
		HER2 amp+	HER2 amp-	
Testovac. skupina 1 (n = 97)	1. línia, non-anti-EGFR	9,7	10,1	0,848
	2. a 3. línia, anti-EGFR	2,9	8,1	< 0,001
Validačná skupina 2 (n = 99)	1. línia, non-anti-EGFR	13,7	11,3	< 0,616
	2. a 3. línia, anti-EGFR	2,9	9,3	< 0,001

*Retrospective study; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

FOCUS: sequential vs combination CT strategies; PICCOLO: panitumumab + irinotecan vs irinotecan as 2nd line therapy

Test Cohort 1: Patients with RAS wt mCRC enrolled on a molecular screening platform (n=114); Validation Cohort 2:

Patients with HER2 amplified RAS/BRAF wt mCRC identified by NGS (≥ 4 copies) (n=37); controls: patients with HER2

non-amplified mCRC previously treated with anti-EGFR therapy (n=62)

1. Jeong JH, et al. Clin Colorectal Cancer 2017 [ePub ahead of print];

2. Richman S, et al. J Pathol 2016;238:562-570;

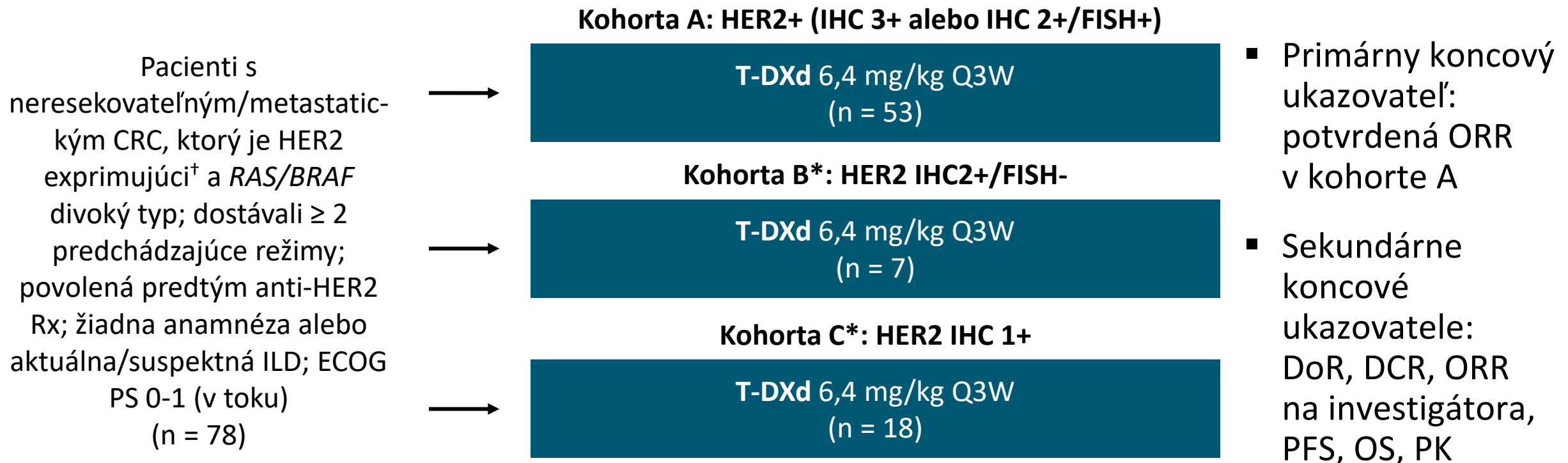
3. Raghav KPS, et al. ASCO© 2016 (Abstract No. 3517)

DESTINY-CRC01: Racio

- T-DXD (dxd) (DS-8201): Konjugát, ktorý pozostáva z humanizovanej HER2-cielenej Mab s tetrapeptidovým linkerom a inhibítorom topoizomerázy I „payload“ (DXD (dxd))
 - Schválená FDA pre pokročilý/metastatický HER2+ karcinóm prsníka po ≥ 2 anti-HER2 terapii^[1]
- T-DXD (dxd) sa testuje pri viacerých malignitách exprimujúcich HER2 vrátane NSCLC a karcinómov žalúdka/GEJ^[3, 4]
- Súčasná analýza hodnotila odpoveď a bezpečnosť T-DXd u pacientov s predtým liečeným metastatickým CRC a rôznymi stupňami expresie HER2^[5]

DESTINY-CRC01: Dizajn štúdie

- Medzinárodná, otvorená, multikohortová štúdia fázy II



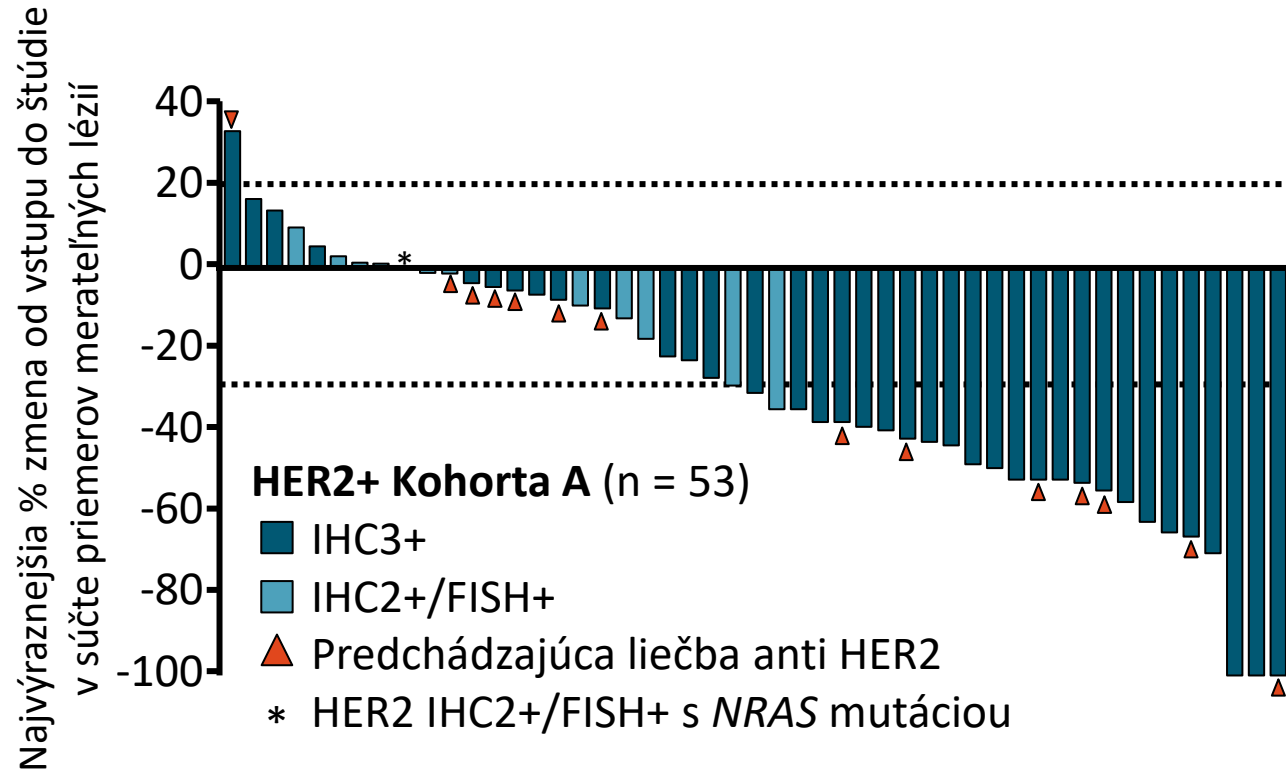
*[†]centrálne potvrdené

DESTINY-CRC01: Základné charakteristiky

Charakteristiky	HER2+ Kohorta A (n = 53)	Všetci pacienti (n = 78)
Medián veku, rr (rozsah)	57 (27 – 79)	58,5 (27 – 79)
Ženy, %	52,8	47,4
Región, %		
▪ Európa	52,8	52,6
▪ Ázia	28,3	32,1
▪ Severná Amerika	18,9	15,4
ECOG PS 0 / 1 / 2, %	69,8/30,2/0	62,8/35,9/1,3
Primárne miesto lokalizácie vľavo/vpravo*, %	88,7/11,3	89,7/10,3
Medián súčtu cieľových lézií, cm	8,4	8,8
Mikrosatelitná stabilita /neznámy, %	81,1/18,9	79,5/20,5

Charakteristiky	HER2+ Kohorta A (n = 53)	Všetci pacienti (n = 78)
WT pre RAS/BRAF ⁺ , %	98,1/100	98,7/98,7
HER2 expresia %		
▪ IHC 3+/IHC 2+; FISH+	75,5/24,5	51,3/16,7
▪ IHC 2+/IHC 1+	0/0	25,6/23,1
Medián predchádzajúcich línií liečby [‡] , n (rozsah)	—	4 (2 – 11)
Predchádzajúca liečba, %		
▪ Irinotekán	100	100
▪ 5-FU/kapecitabín	100/54,7	98,7/53,8
▪ Oxaliplatina	100	100
▪ Cetuximab alebo panitumumab	100	98,7
▪ Bevacizumab	75,5	79,5
▪ Anti-HER2 terapia [§]	30,2	20,5

DESTINY-CRC01: Najvýraznejšia zmena veľkosti nádoru v HER2+ v kohorte A

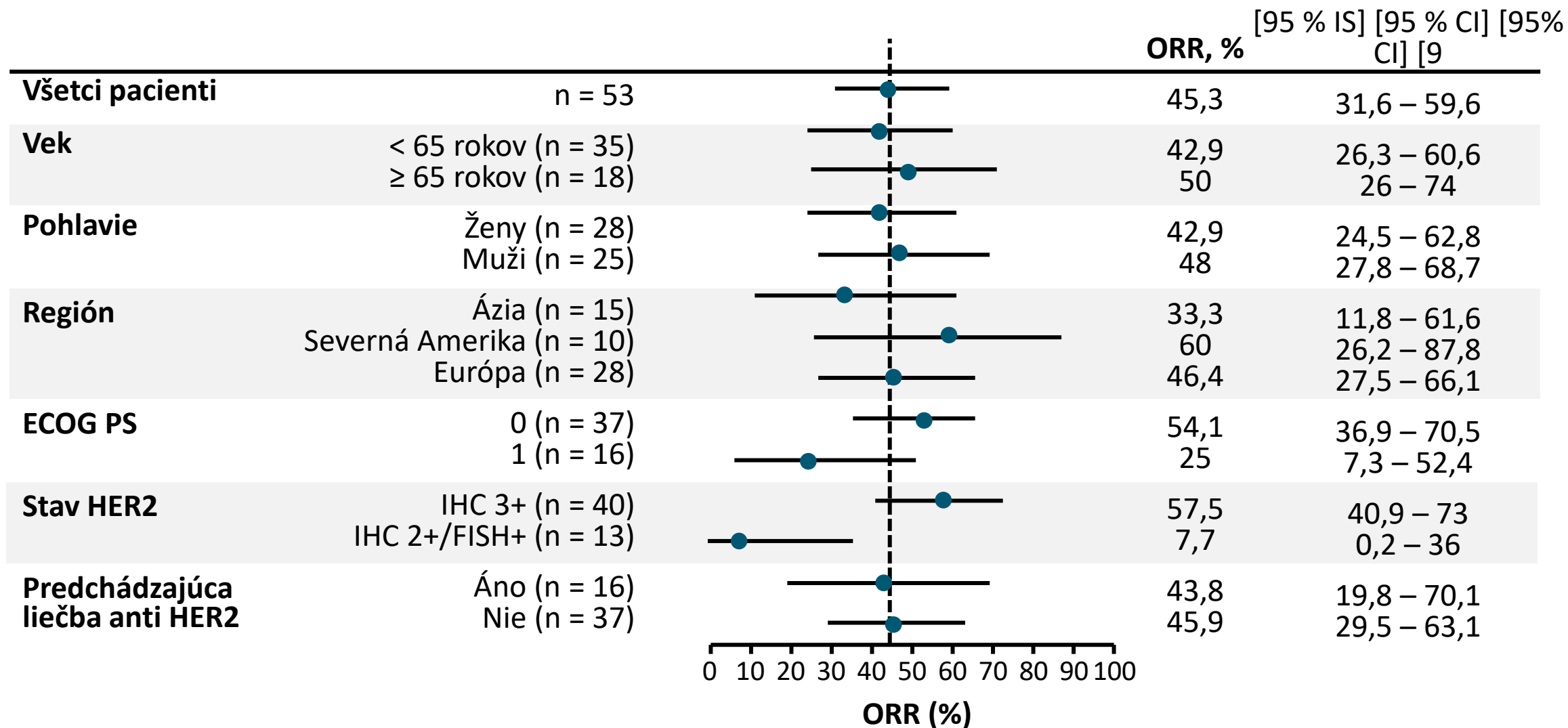


Odpoveď, n (%)	HER2+ kohorta A (n = 53)
Potvrdená ORR podľa ICR (primárny koncový ukazovateľ)	24 (45,3)
■ CR	1 (1,9)
■ PR	23 (43,4)
■ SD	20 (37,7)
■ PD	5 (9,4)
■ Neznáme	4 (7,5)*
DCR, %	83
Medián DoR, mes.	NR

*Chýbajúce postvýhodiskové skenovanie.

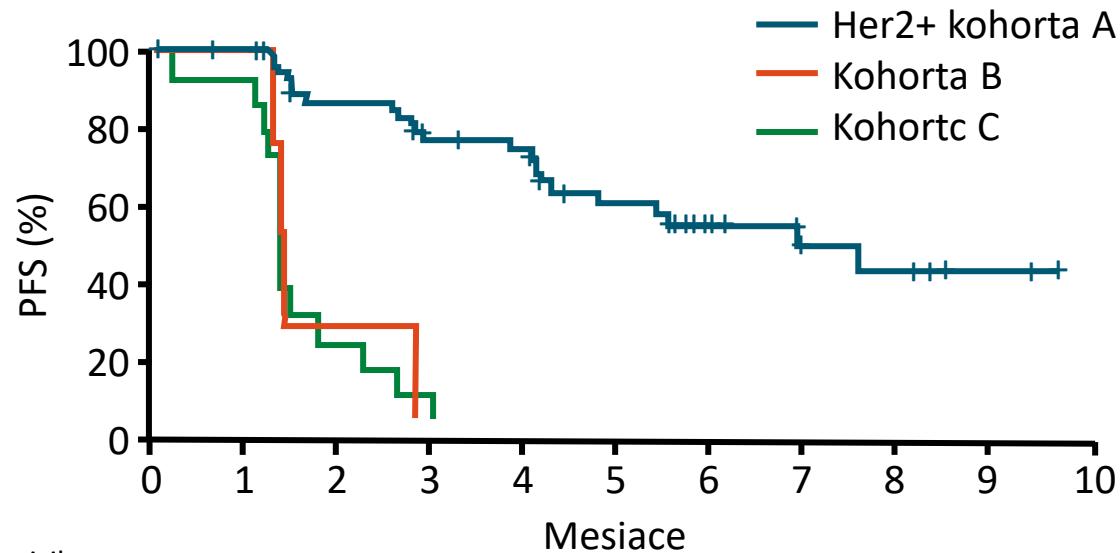
- Zmenšovanie nádoru všeobecne detegované po 2 mesiacoch liečby alebo sa ešte zvýraznilo
- Žiadne potvrdené odpovede ICR v kohortách B a C

DESTINY-CRC01: ORR podľa podskupiny v HER2+ Kohorte A



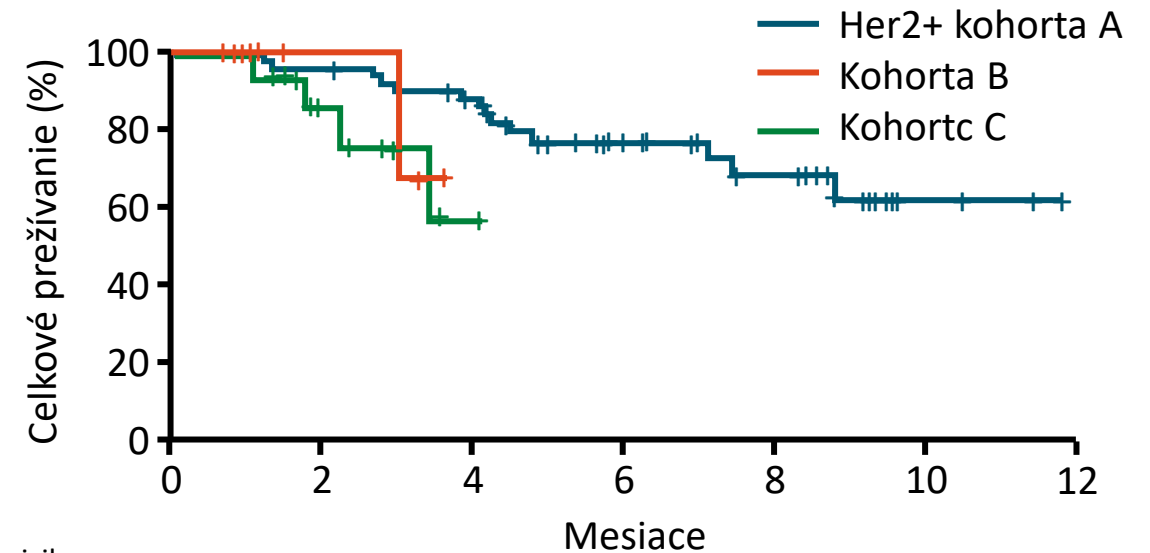
DESTINY-CRC01: PFS a OS podľa kohorty liečených

Prežívanie bez progresie
Medián PFS v kohorte A: 6,9 mes.



Pac. v riziku, n	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kohorta A	53	50	42	35	33	21	11	7	6	2	0
Kohorta B	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Kohorta C	18	13	3	1	0	0	0	0	0	0	0

Celkové prežívanie
Medián OS v ktorejkoľvek kohorte: NR



Pac. v riziku, n	0	2	4	6	8	10	12
Kohorta A	53	49	42	23	14	4	0
Kohorta B	7	3	0	0	0	0	0
Kohorta C	18	9	1	0	0	0	0

- Kratší follow up v kohortách B a C v dôsledku začatia zaradovania v kohorte A

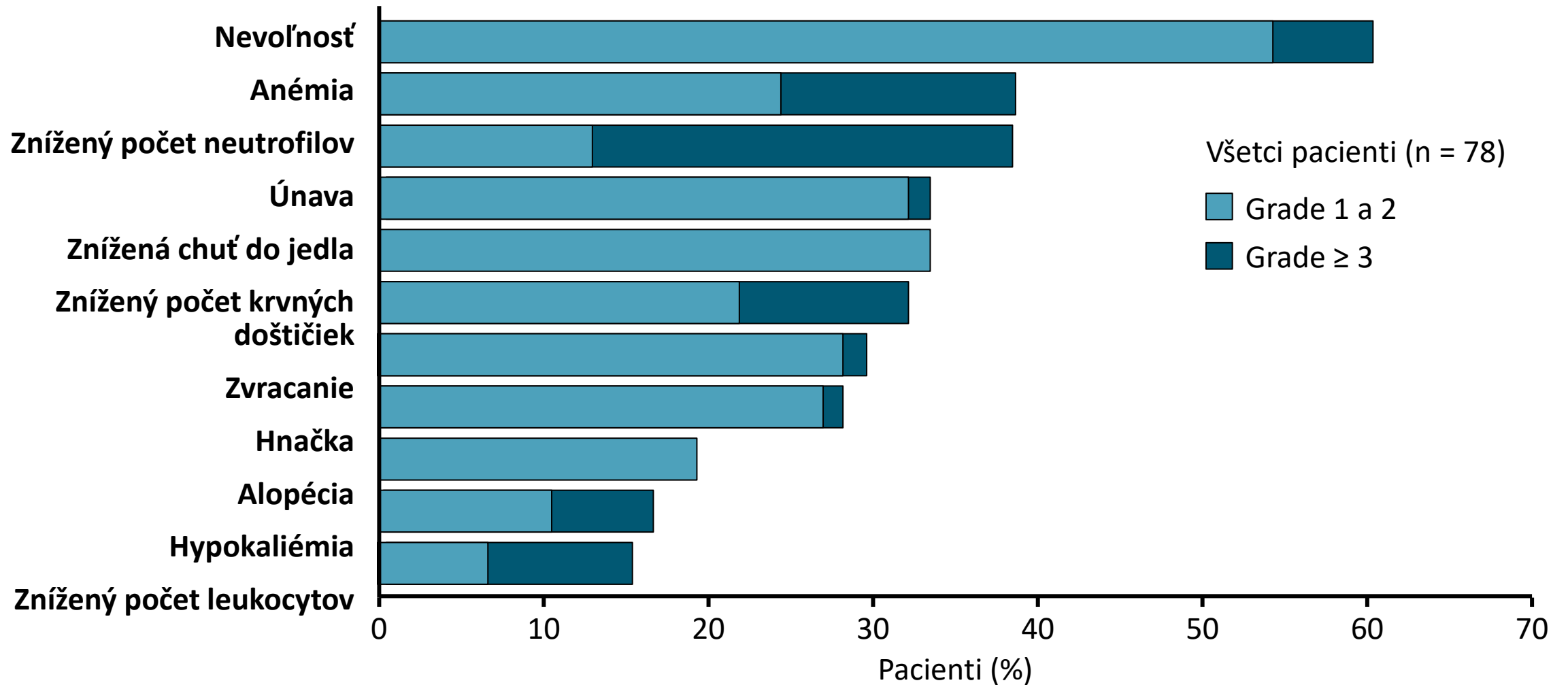
DESTINY-CRC01: Toxicita liečby

Liečbou navodené AEs, n (%)	HER2+ kohorta A (n = 53)	Všetci pacienti (n = 78)
Žiadne	53 (100)	78 (100)
▪ Súvisiace s liečbou	51 (96,2)	73 (93,6)
Stupeň ≥ 3	32 (60,4)	48 (61,5)
▪ Súvisiace s liečbou	27 (50,9)	38 (48,7)
Závažné	18 (34)	26 (33,3)
▪ Súvisiace s liečbou	12 (22,6)	14 (17,9)
Spojené s d/c	5 (9,4)	7 (9)
▪ Súvisiace s liečbou	2 (3,8)	2 (2,6)
Spojené so znížením dávky	11 (20,8)	15 (19,2)
▪ Súvisiace s liečbou	10 (18,9)	14 (17,9)
Spojené s prerušením dávky	20 (37,7)	27 (34,6)
▪ Súvisiace s liečbou	15 (28,3)	19 (24,4)
Spojené s úmrtím	5 (9,4)	7 (9)
▪ Súvisiace s liečbou	2 (3,8)	2 (2,6)

- Medián trvania liečby: HER2+ pacienti, 4,8 mesiaca; všetci pacienti, 3,5 mesiaca
- Príčiny úmrtí v dôsledku liečby* zahŕňali 1× pneumonitídu a 1× IDL
 - Obe sa vyskytli v HER2+ kohorte A
- Liečbou navodené AEs spojené s úmrtím:
 - Bez súvislosti s liečbou T-DXd: sepsa, meningizmus, PD (n = 2), celkové zhoršenie klinického stavu
 - V súvislosti s liečbou T-DXd: ILD, pneumonitída

*Podľa hodnotenia investigátora

DESTINY-CRC01: Liečbou navodené AEs v > 15 % pacientov



DESTINY-CRC01: AEs osobitného záujmu – intersticiálna choroba pľúc

ILD, n (%)	Všetci pacienti (n = 78)
Všetky	5 (6,4)
▪ Grade 1	0
▪ Grade 2	2 (2,6)
▪ Grade 3	1 (1,3)
▪ Grade 4	0
▪ Grade 5	2 (2,6)

- FatálnaILD v 2 prípadoch, oba liečené steroidmi
 - Nástup: 40 – 126 dní
 - Čas od diagnózy k úmrtiu: 6 – 18 dní
- Nahlásený po prerušení údajov: 1 ďalšie prípadILD grade 5 v kohorte B

Parameter	Pacienti sILD (n = 5)
Medián času do objavenia sa podľa investigátora, dni (rozsah)	80 (22 – 132)
Dostávali kortikosteroidy, n	5
Stav, n	
▪ Zotavili sa	2
▪ Nezotavili sa/smrt' v dôsledku PD	1
▪ Úmrtie	2

- Protokol odporúčal monitorovanie príznakov
 - Pri podozrení na vznik: pokračovanie v liečbe, začatie podávania steroidov

DESTINY-CRC01: Závěry

- V tejto analýze pacientov s predtým liečeným metastatickým CRC a rôznym stupňom expresie HER2 bola liečba s T- DXd spojená s ORR 45,3 % a dlhodobou odpoveďou v HER2+ kohorte A
 - Nepozorovali sa žiadne odpovede v kohortách s nízkou expresiou HER2
 - V HER2+ kohorte A, ORR podobné vo všetkých podskupinách, vrátane predchádzajúcej liečby anti-HER2
 - Medián PFS v HER2+ kohorte A: 6,9 mesiaca
- Nepozorovali sa žiadne nové bezpečnostné signály
 - Najčastejšie liečbou navodené AEs boli gastrointestinálne (nauzea rôzneho stupňa v ~ 60 % pacientov) a hematologické (anémia akéhokoľvek stupňa a znížený počet neutrofilov, obe > 30 %)
 - ILD pozorované u 5 (6,4 %) pacientov vrátane 2 (2,6 %) úmrtí
- Investigátori dospeli k záveru, že tieto výsledky podporujú potenciálne použitie liečby T-DXD (dxd) na liečbu pacientov s pokročilým HER2+ CRC
 - Odporúča sa starostlivé monitorovanie a rýchle nasadenie potrebnej liečby v súvislosti s ILD pri T-DXd

MSI-H/dMMR pri mCRC

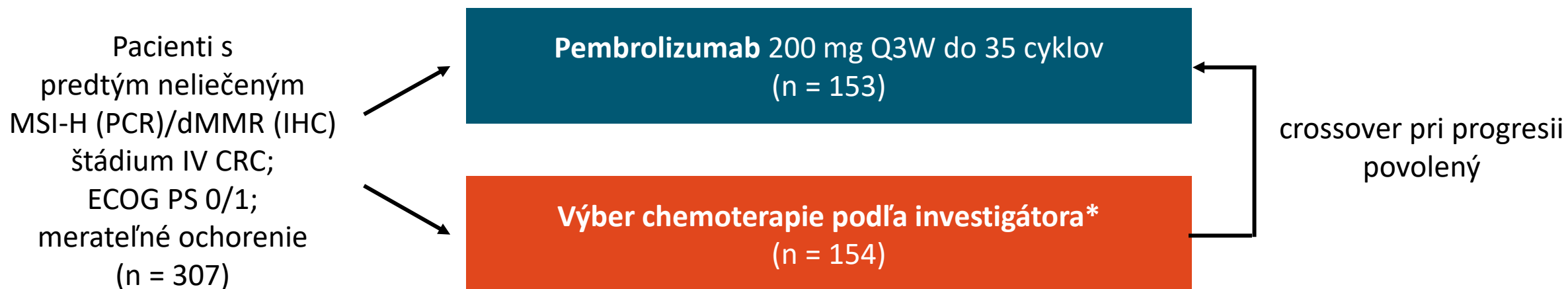
Checkpoint inhibítor	Populácia	Výsledky
Pembrolizumab (anti-PD-1)	dMMR/MSI-H <ul style="list-style-type: none"> Solídne nádory; n=149 mCRC (po PD na fluoropyrimidíne, oxaliplatine a irinotekáne); n=90¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ORR (solídne nádory): 39,6 % ORR (mCRC): 36 %
	dMMR (n=11) vs pMMR (n=21) CRC²	<ul style="list-style-type: none"> ORR: 40 % (dMMR) vs 0 % (pMMR) Adjustované [†] OS HR: 0,18, p = 0,05
Nivolumab (anti-PD-1)	dMMR/MSI-H mCRC, ≥2 predošlé línie liečby (n=74)³	<ul style="list-style-type: none"> ORR: 27 % DCR pre ≥12 týždňov: 62,2 % 12-mesačné PFS: 45,6 % 12-mesačné OS: 73,8 %

KEYNOTE-177: Racio

- Nedostatky v dMMR môžu viesť k MSI-H, ktorý sa nachádza v ~ 5 % pacientov s mCRC^[1, 2]
 - Tento typ ochorenia zvyčajne reaguje zle na chemoterapiu
 - Unikátna biológia MSI-H/dMMR mCRC sa dobre hodí pre imunitnú inhibíciu kontrolných bodov: má vysokú záťaž nádorových mutácií, vysoké hladiny nádorových neoantigénov a zvýšenú infiltráciu imunitných buniek
- Predchádzajúce štúdie fázy II preukázali trvalú protinádorovú aktivitu a prijateľnú bezpečnosť pri použití pembrolizumabu v predtým liečených MSI-H mCRC^[3, 4]
 - Pembrolizumab schválený pre predtým liečené metastatické nádory MSI-H bez ohľadu na typ nádoru alebo miesto^[5]
- V súčasnej štúdii fázy III sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť prvej línie pembrolizumabu oproti štandardnej liečbe u pacientov s MSI-H mCRC^[6]

KEYNOTE-177: Dizajn štúdie

- Randomizovaná, otvorená štúdia fázy III



*Možnosti chemoterapie zahŕňali mFOLFOX6 alebo FOLFIRI ± bevacizumab alebo cetuximab.

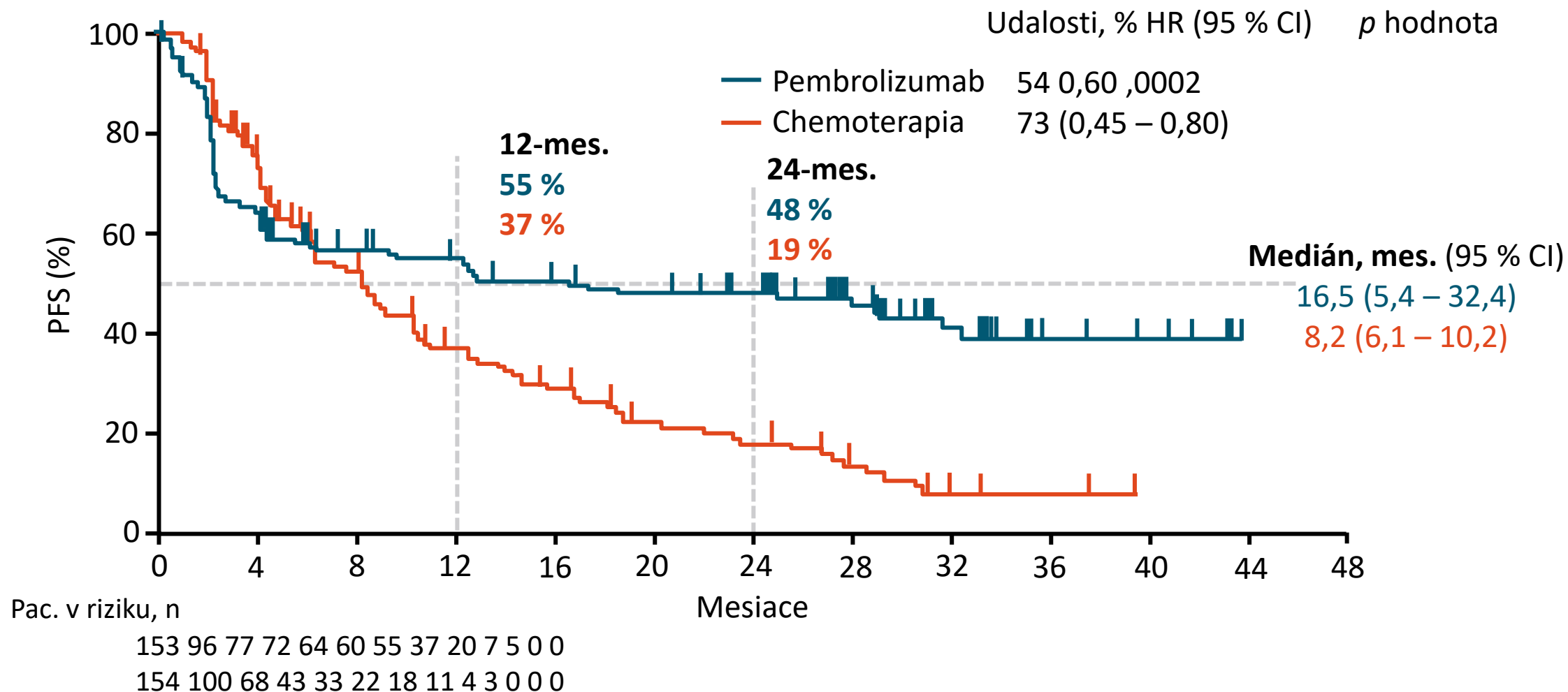
†Zaslepené nezávislé centrálné preskúmanie na RECIST v1.1.

- Duálne primárne koncové ukazovatele: PFS,[†] OS
 - Pozitívny výsledok, ak pembrolizumab lepší ako chemoterapia pre ktorýkoľvek primárny koncový ukazovateľ
- Sekundárne koncové ukazovatele: ORR,[†] Bezpečnosť
- Dáta cut off: 29. 2. 2020
- Medián sledovania: 28,4 mes. v skupine s pembrolizumabom, 27,2 mes. v skupine s chemoterapiou

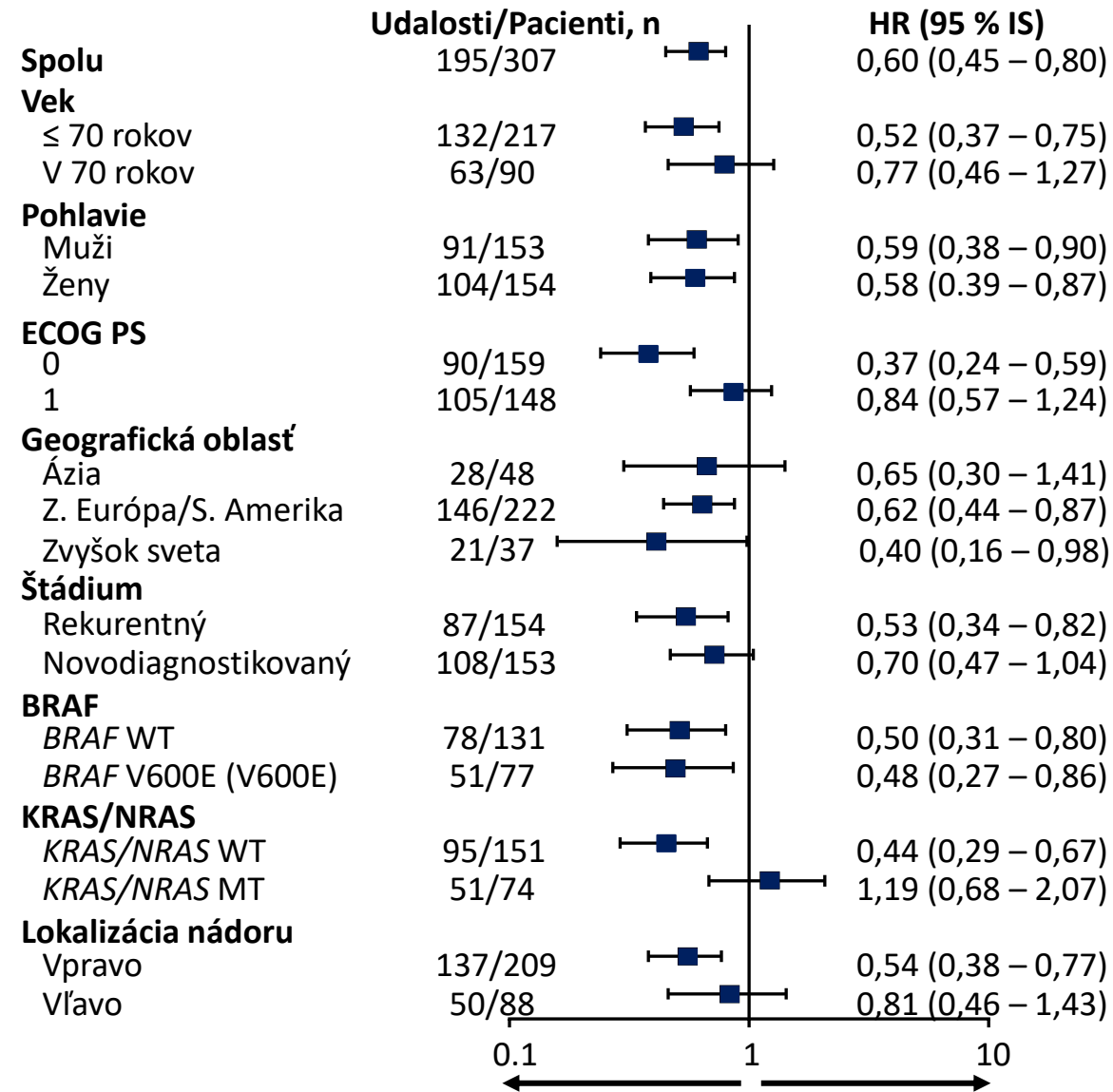
KEYNOTE-177: Základné charakteristiky

Charakteristiky	Pembrolizumab (n = 153)	Chemoterapia (n = 154)
Medián veku, roky (rozsah)	63 (24 – 93)	62,5 (26 – 90)
Muži, n (%)	71 (46)	82 (53)
ECOG PS 0, n (%)	75 (49)	84 (55)
Región, n (%)		
▪ Západná Európa/Severná Amerika	109 (71)	113 (73)
▪ Ázia	22 (14)	26 (17)
▪ Zvyšok sveta	22 (14)	15 (10)
Metachrónne metastázy, n (%)	80 (52)	74 (48)
Pečeňové metastázy, n (%)	71 (46)	54 (35)
Pravostranný/lavostranný nádor, n (%)	102 (67)/46 (30)	107 (70)/42 (27)
Predchádzajúca neoadjuvantná/adjuvantná liečba, n (%)	38 (25)	45 (29)
Stav mutácie, n (%)		
▪ Divoký typ BRAF, KRAS, NRAS	34 (22)	35 (23)
▪ BRAF mutácia V600E	34 (22)	43 (28)
▪ KRAS alebo BRAF mutácia	33 (22)	41 (27)
▪ Nie je hodnotiteľné	52 (34)	38 (25)

KEYNOTE-177: PFS (primárny koncový bod; ITT)



KEYNOTE-177: Analýza podskupín PFS

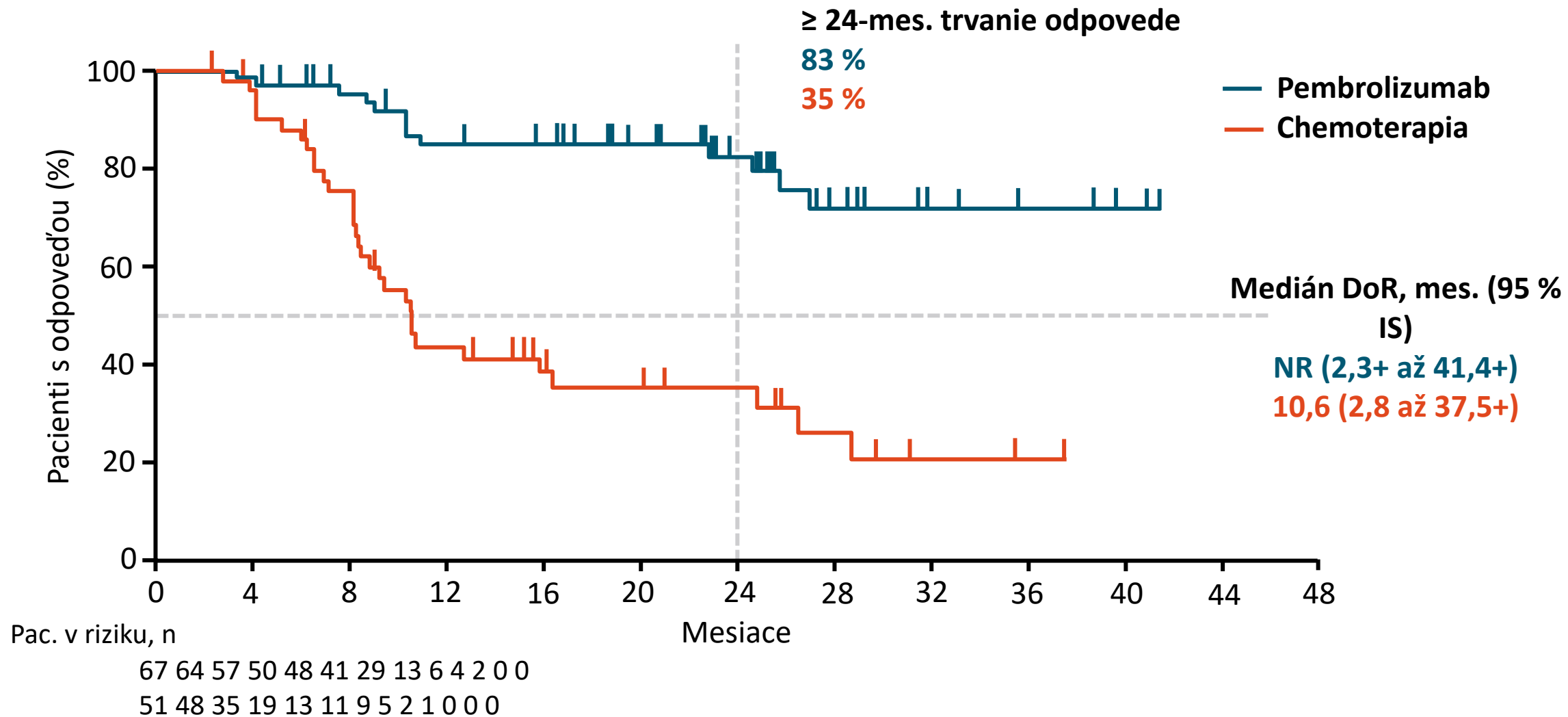


KEYNOTE-177: Iné koncové ukazovatele účinnosti

Výsledky účinnosti (ITT)	Pembrolizumab (n = 153)	Chemoterapia (n = 154)	p hodnota
ORR, %	43,8	33,1	,0275
DCR (CR + PR + SD), %	64,7	75,3	
Najlepšia celková odpoveď, %			
▪ CR	11,1	3,9	
▪ PR	32,7	29,2	
▪ SD	20,9	42,2	
▪ PD	29,4	12,3	
▪ Nie je hodnotiteľné	2	1,3	
▪ Žiadne hodnotenie	3,9	11	
Medián času do odpovede, mes. (rozsah)	2,2 (1,8 – 18,8)	2,1 (1,7 – 24,9)	

- 36 % pacientov v skupine s chemoterapiou prešlo na liečbu pembrolizumabom; 23 % dostávalo anti-PD-1/PD-L1 liečbu mimo štúdie
- Prebiehajúca analýza OS

KEYNOTE-177: Trvanie odpovede



KEYNOTE-177: Toxicita liečby

Vedľajšie prejavy, %	Pembrolizumab (n = 153)	Chemoterapia (n = 143)
Všetky AEs	97	99
Aes v súvisiace s liečbou	80	99
▪ Stupeň ≥ 3	22	66
▪ Prerušenie liečby	10	6
▪ Úmrtie	0	1
Imunitne sprostredkované AEs	31	13
▪ Grade ≥ 3	9	2
▪ Prerušenie liečby	7	0
▪ Úmrtie	0	0

KEYNOTE-177: Toxicita liečby

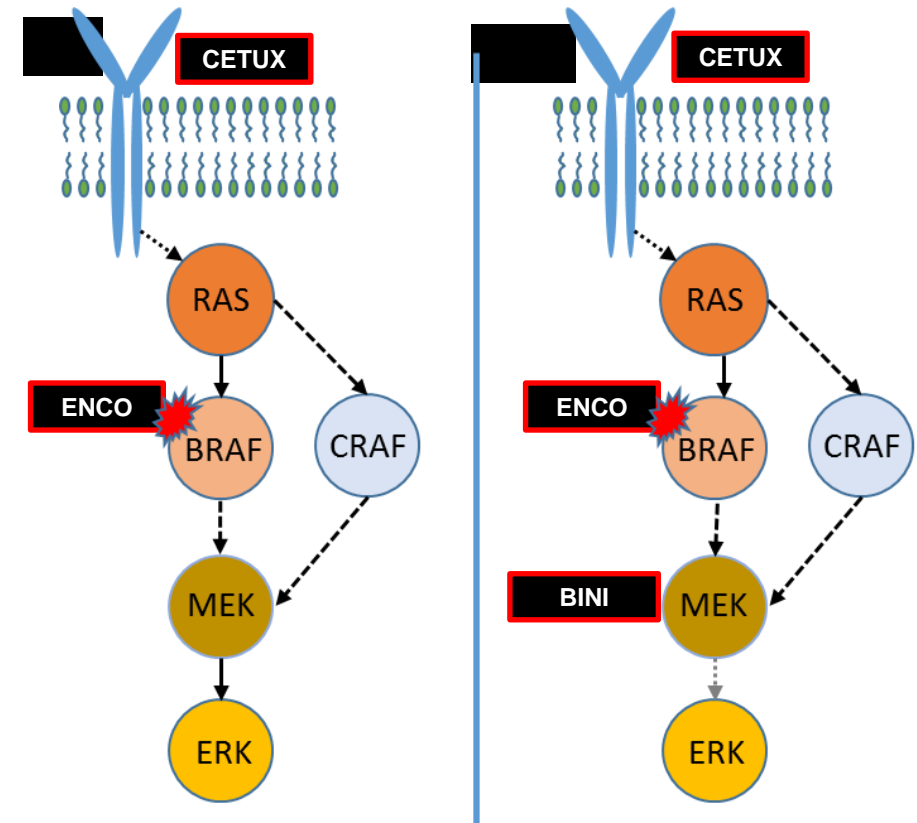
Vedľajšie prejavy (incidencia \geq 20 % v ktorejkoľvek skupine) alebo \geq 5 %, ak je imunitne sprostredkovaná	Pembrolizumab (n = 153)		Chemoterapia (n = 143)	
	Všetky stupne	Grade \geq 3	Všetky stupne	Grade \geq 3
Hnačka	25	2	52	10
Únava	21	2	44	9
Nevôľnosť	12	0	55	2
Znížená chuť do jedla	8	0	34	2
Stomatitída	5	0	30	4
Alopécia	3	0	20	0
Zvracanie	3	0	28	4
Znížený počet neutrofilov	1	0	23	17
Neutropénia	0	0	21	15
Periférna senzorická neuropatia	0	0	20	2
Hypotyreóza	12	0	2	0
Kolitída	7	3	0	0
Infúzne reakcie	2	0	8	1

Závery

- Pembrolizumab významne zlepšil výsledky liečby oproti štandardnej chemoterapii u predtým neliečených pacientov s MSI-H mCRC
 - Medián PFS: 16,5 oproti 8,2 mes. (HR: 0,60; 95 % CI 0,45 – 0,80; $p = 0,0002$)
 - ORR: 43,8 oproti 33,1 % ($p = 0,0275$)
 - Medián DoR: nebol dosiahnutý oproti 10,6 mes.
- Pembrolizumab spojený s priaznivým bezpečnostným profilom vs chemoterapia
 - Grade ≥ 3 AEs v súvislosti s liečbou: 22 oproti 66 %
- Pokiaľ ide o parameter PFS, štúdiu KEYNOTE-177 možno považovať za pozitívnu, výsledky OS sa očakávajú
- Investigátori konštatujú, že pembrolizumab v monoterapii má byť novým štandardom prvej línie liečby pacientov s MSI-H mCRC

BRAF^{V600E} mutácia a mCRC

- Vyskytuje sa v 10 % pacientov a je spojená s nepriaznivou prognózou¹⁻³
- Nedávne štúdie s chemoterapiou na báze irinotekánu mali neuspokojivé výsledky³⁻⁴
 - Očakávaný medián OS pri štúdiách so štandardnou chemoterapiou na báze irinotekánu je 5,9 mesiaca, medián PFS 4 mesiace a ORR je 4 %⁴
- Samotné BRAF inhibítory nie sú efektívne kvôli spätnej aktivácii EGFR pri BRAF-mutovanom mCRC, čo vedie k pokračovaniu bunkovej proliferácie^{5, 6}
 - Spätaná aktivácia by mohla byť prekonaná zacielením na viacero oblastí v signálnej ceste
- Nové efektívne terapie sú teda žiaduce



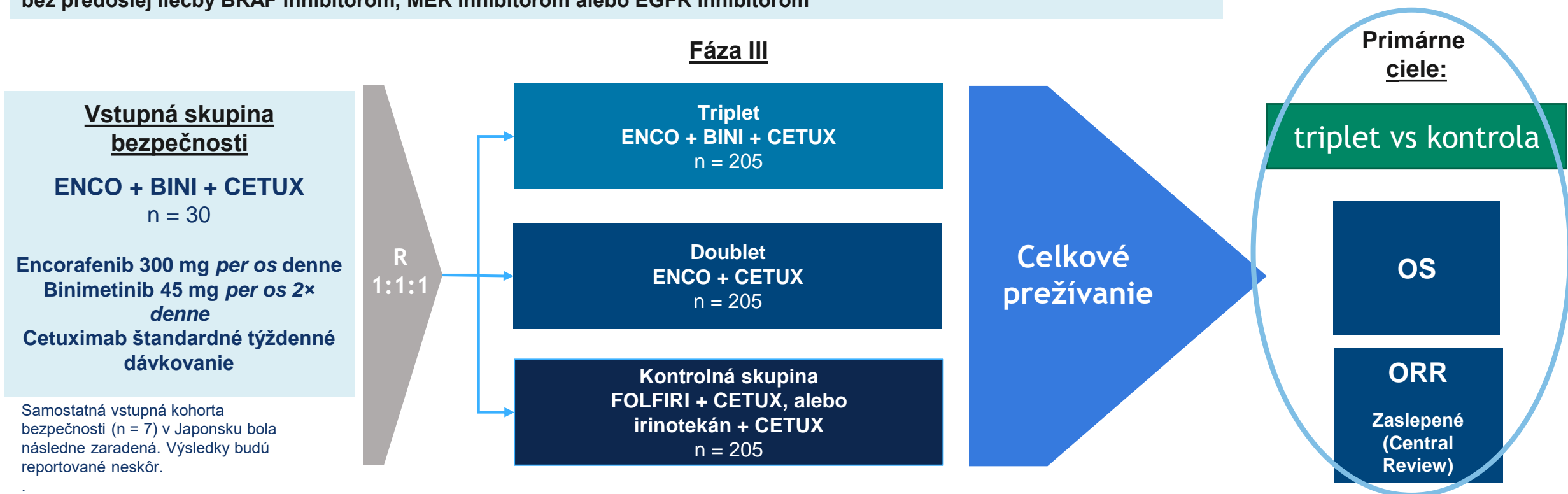
CETUX=cetuximab; EGFR=epidermal growth factor receptor; ENCO=encorafenib; MAPK=mitogen-activated protein kinase; mCRC=metastatic colorectal cancer; PFS=progression-free survival; ORR=objective response rate; OS=overall survival.

1. De Roock W, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):753.
2. Sorbye H, et al. *PLoS One.* 2015;10:e0131046.
3. Loupakis F, et al. *Br J Cancer.* 2009;101:715.
4. Kopetz S, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):3505.
5. Corcoran RB, et al. *Cancer Disc.* 2012;2(3):227.
6. Prahallad A, et al. *Nature* 2012;100:100.
7. Adapted From: Strickler JH. *Cancer Treatment Reviews.* 2017; 60:109.

BEACON – finálny dizajn štúdie

Výsledky vstupnej skupiny bezpečnosti viedli k pridaniu ďalšieho primárneho cieľa (ORR) a interim OS analýzy, aby sa umožnilo skoré hodnotenie

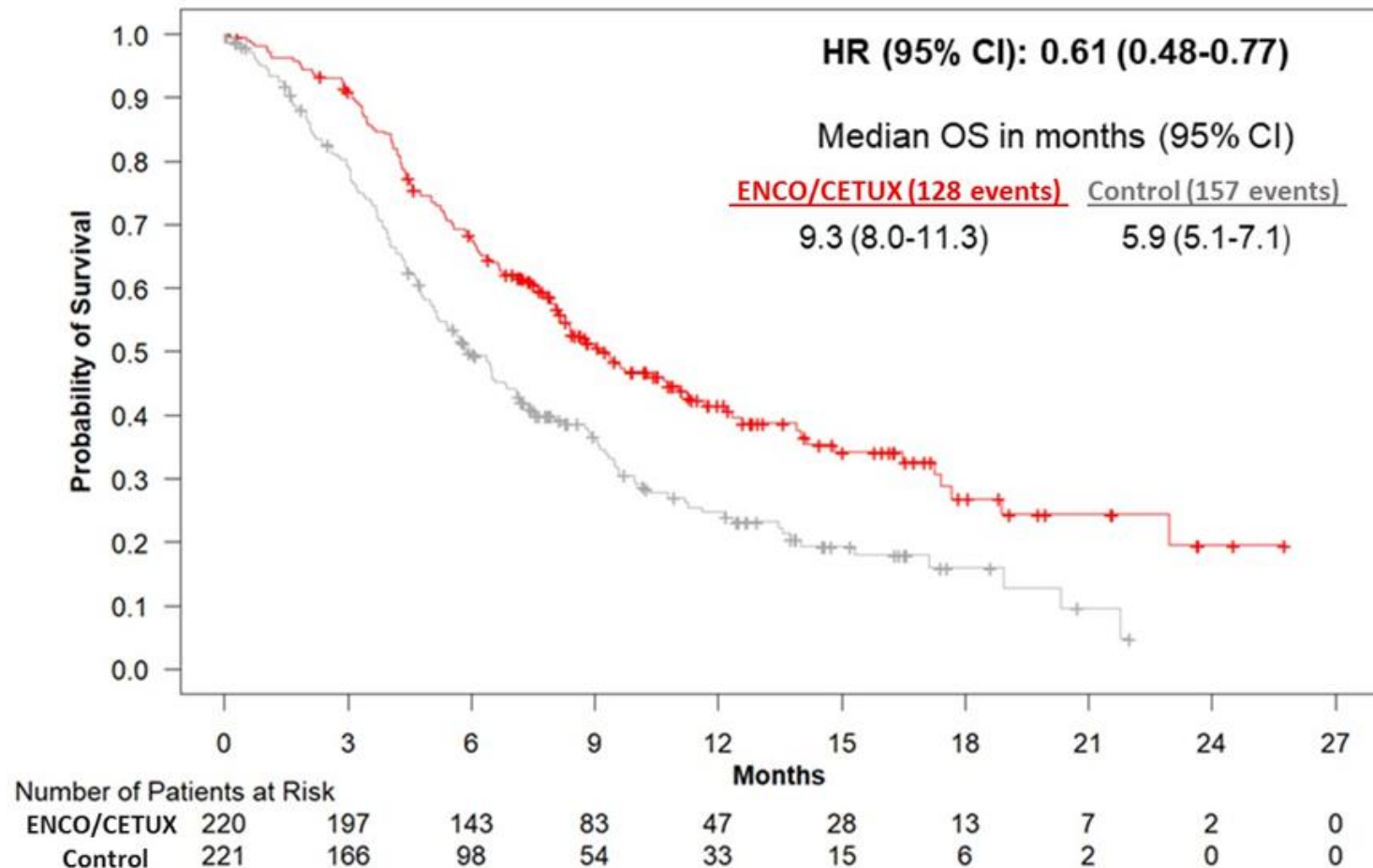
Pacienti s *BRAF*^{V600E} mutovaným mCRC s progresiou ochorenia na 1 alebo 2 predošlých režimoch, ECOG VS 0 alebo 1; bez predošlej liečby BRAF inhibítorom, MEK inhibítorom alebo EGFR inhibítorom



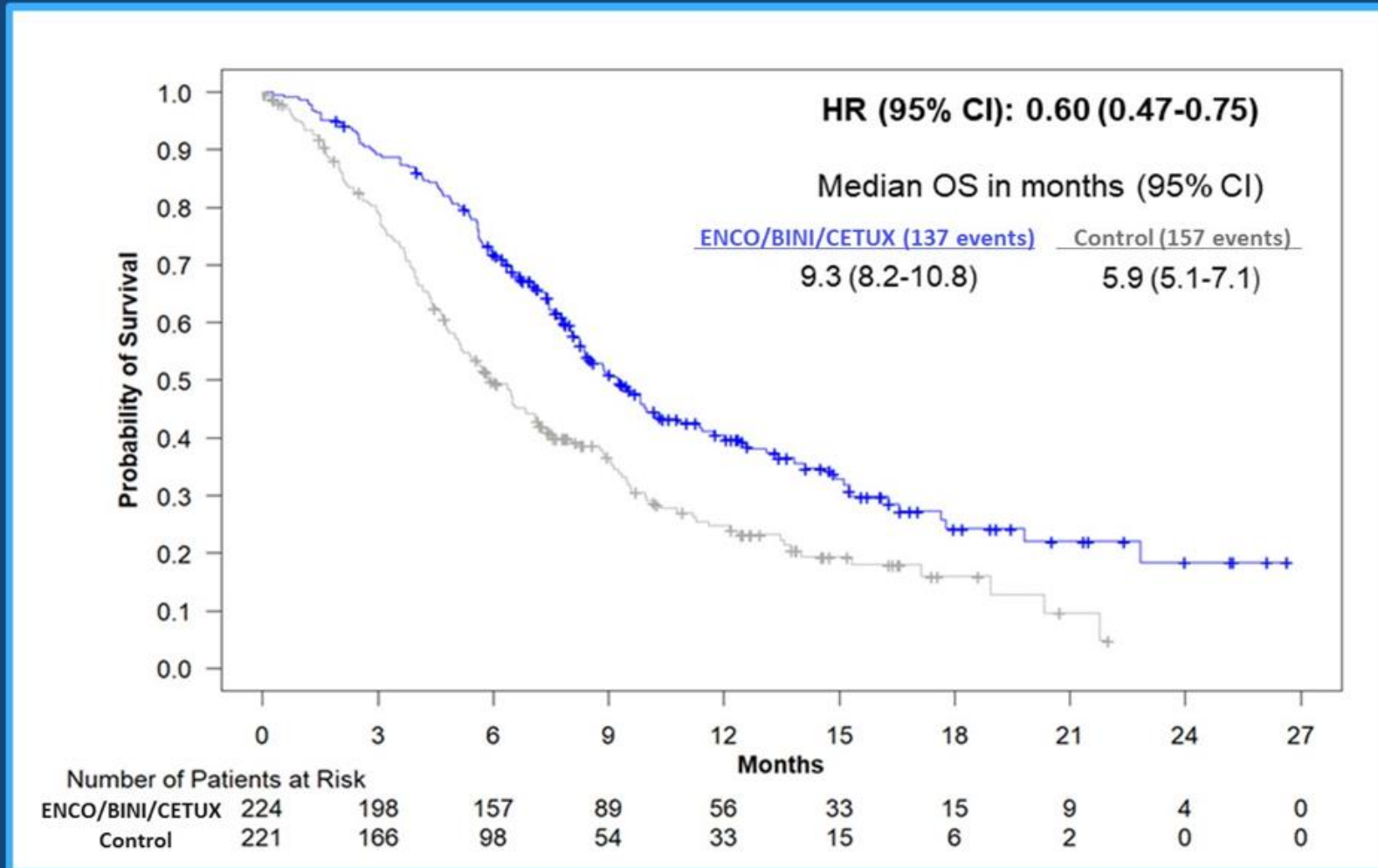
Sekundárne ciele: doublet vs kontrola OS & ORR, PFS, bezpečnosť

Randomizácia bola podľa stratifikácie na základe ECOG VS (0 vs 1), predošlého použitia irinotekánu (ano vs nie) a použitia cetuximabu (US-licencovaný vs EÚ schválený).

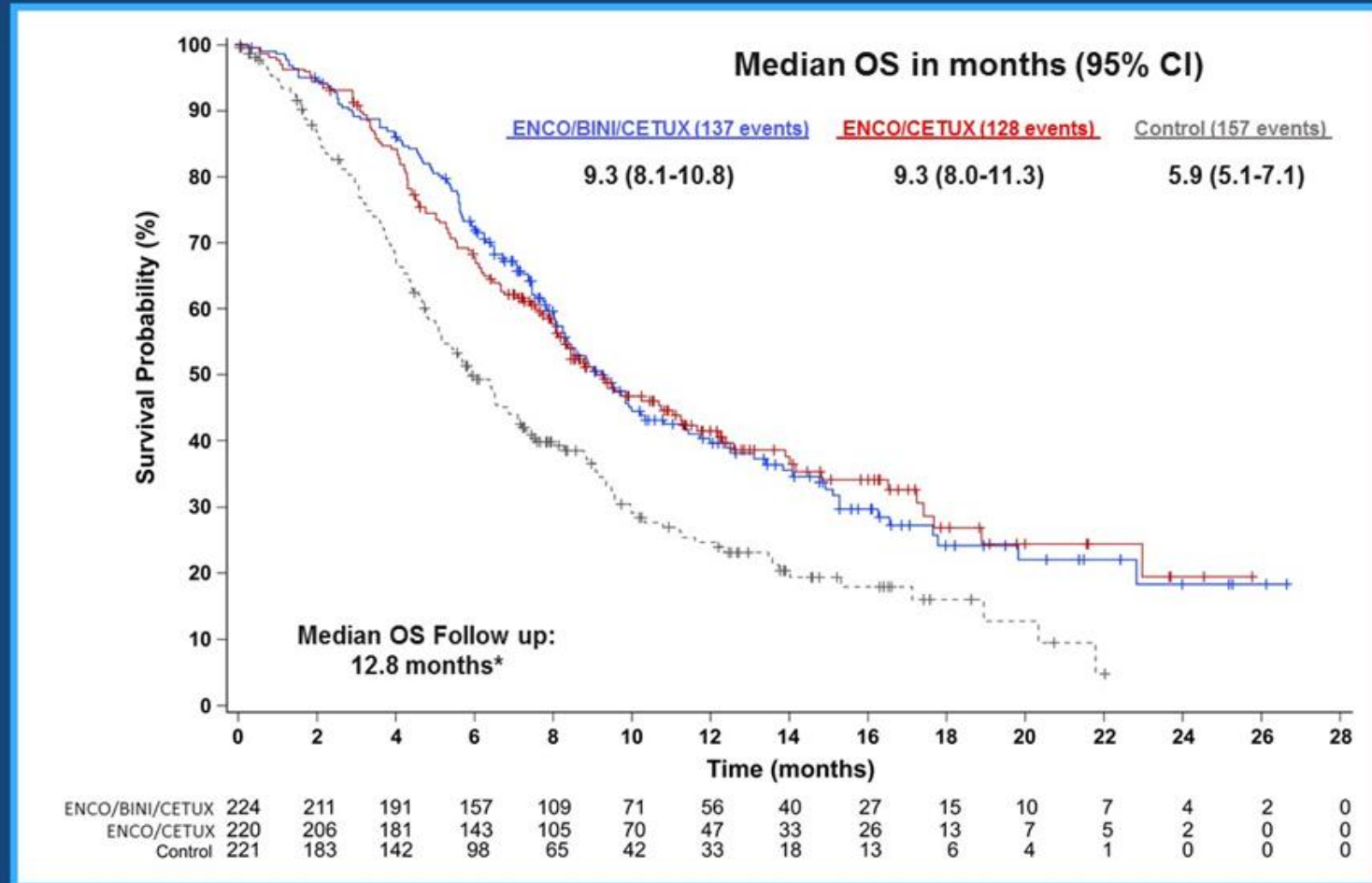
ENCORAFENIB + CETUXIMAB vs kontrolná skupina



ENCORAFENIB + BINIMETINIB + CETUXIMAB vs kontrol.

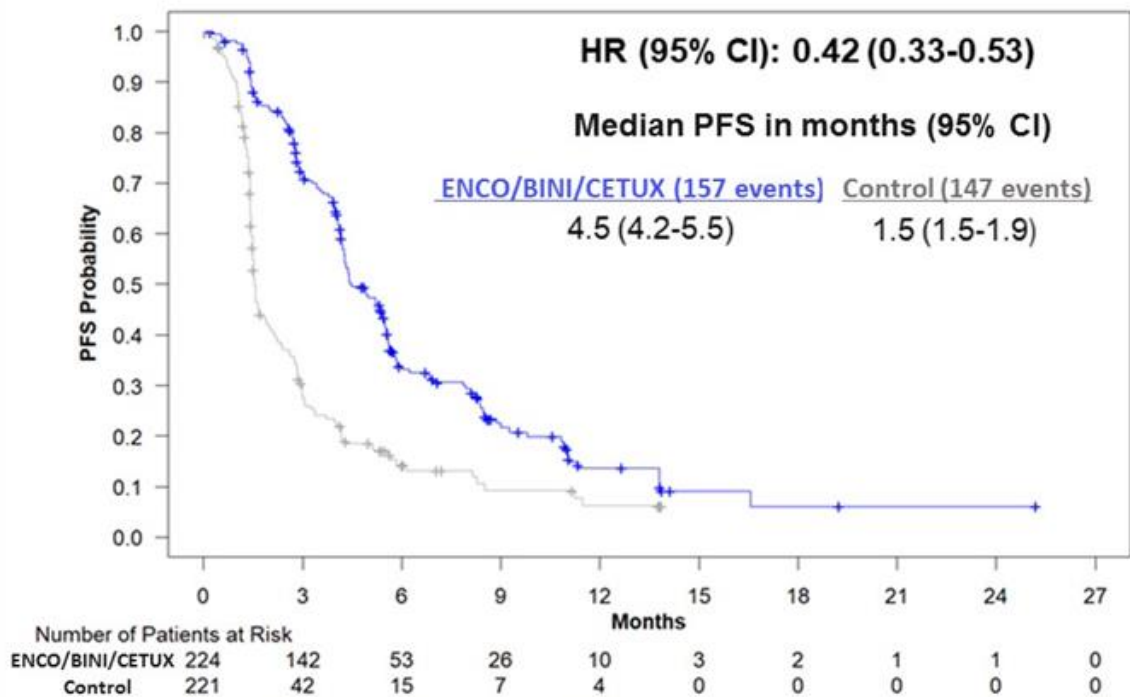


ENCO + BINI + CETU vs ENCO + BINI vs kontrolná skupina

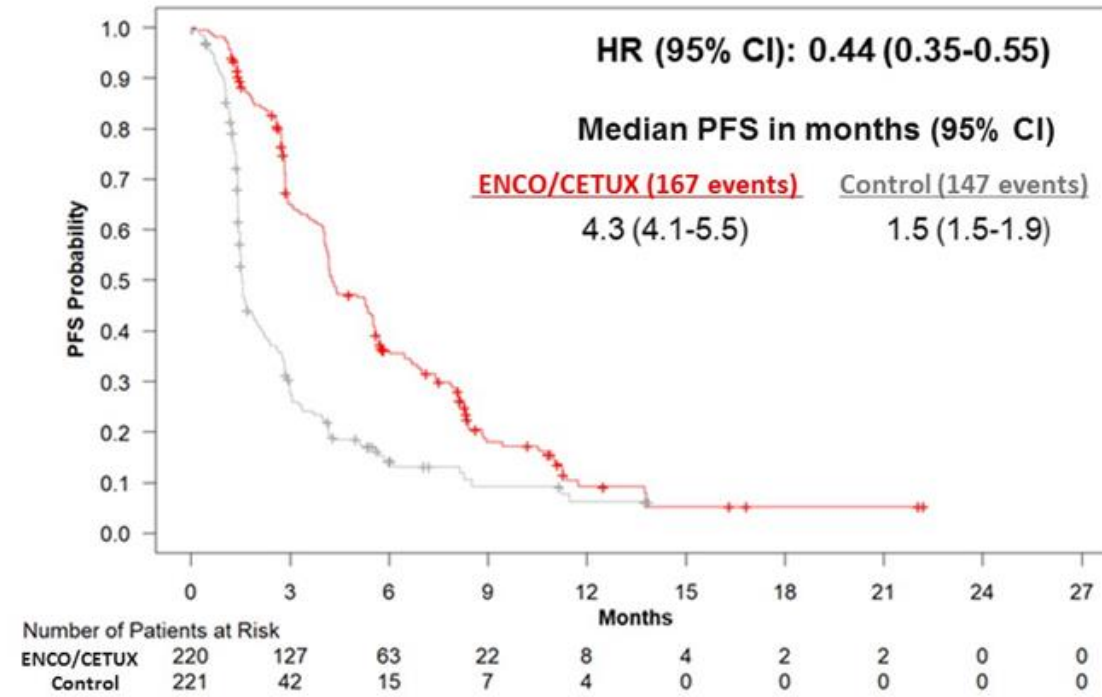


Prežívánie bez progresie

ENCO/BINI/CETUX vs Control



ENCO/CETUX vs Control



Zhrnutie štúdie fázy III BEACON

- V klinickej štúdii fázy III BEACON kombinácia Cetuximab + Encorafenib + Binimetinib dokázala signifikantne zlepšiť výsledky OS, PFS aj ORR oproti kontrolnej skupine – u pacientov s BRAF V600E+ mCRC
- Po dlhšom sledovaní bolo celkové prežívanie rovnaké s tripletom, ako s doubletom (s vynechaním binimetinibu)
- Liečba bola dobre tolerovaná so zvládnuteľnými prejavmi toxicity, v tomto zmysle nevznikli žiadne iné nové varovania, ako poznáme pri jednotlivých preparátoch
- Triplet a doublet viedli k následnému zlepšeniu pacientami reportovanej kvality života vs kontrolná skupina (abstr. 4039)
- Kombinácia Cetuximab + Encorafenib predstavuje liečbu voľby u predliečených BRAF V600E+ pacientov s mCRC (a je už v súčasnosti schválená aj FDA)