

A San Francisco cable car is shown on a street. The cable car is white with green trim and has "POWELL & MASON Sts." written on its side. It is carrying passengers and has a sign that says "ANTIBODY DISCOVERY". The background shows a city street with trees and buildings.

Virtualní ASCO GI 2021

Novinky v léčbě Hepatocelulárního karcinomu.

Eugen Kubala

Onkologická klinika 1 LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha 4
Kolokvium PragueONCO 20.1.2021

Současné možnosti léčby HCC v 1. a 2. linii léčby

1. linie léčby



2. linie léčby



Hledání optimální léčby pro 1a 2 linii léčby HCC.

1 linie léčby HCC:

- Studie IMbrave150
- Studie KEYNOTE 224 kohorta 2

2.linie léčby HCC

- Studie KEYNOTE 240
- Studie Check Mate 040

Stanovení správného použití lokoregionální léčby kombinace TACE a systémové léčby(TKI, imunoterapie).

Výběr systémové léčby monoterapie nebo kombinované léčby.

Zvolení správné sekvence léčby.

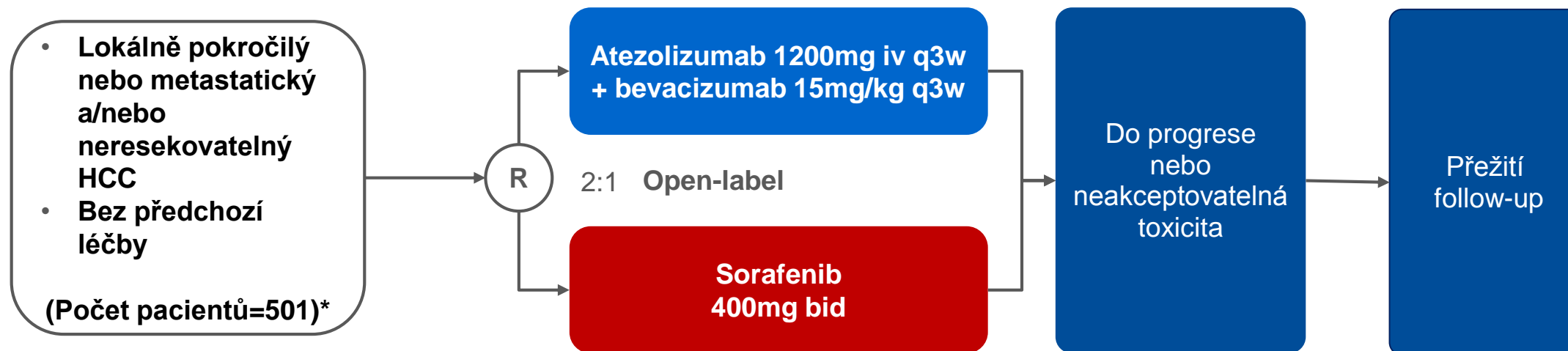
1. linie léčby HCC

IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma

Finn RS,¹ Qin S,² Ikeda M,³ Galle PR,⁴ Ducreux M,⁵ Kim T-Y,⁶ Lim HY,⁷ Kudo M,⁸ Breder V,⁹ Merle P,¹⁰ Kaseb A,¹¹ Li D,¹² Verret W,¹³ Shao H,¹⁴ Liu J,¹⁴ Li L,¹⁴ Zhu AX,¹⁵ Cheng AL¹⁶

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

Studie IMbrave150 fáze III. atezolizumab + bevacizumab u pacientů s neresekovatelným HCC



Stratifikační faktory

- **Regiony** (Asia excluding Japan[‡]/Rest of World)
- **ECOG PS** (0/1)
- **MVI** a/nebo **EHS** (přítomnost/bez přítomnosti)
- **Hladina AFP** (<400/≥400ng/ml)

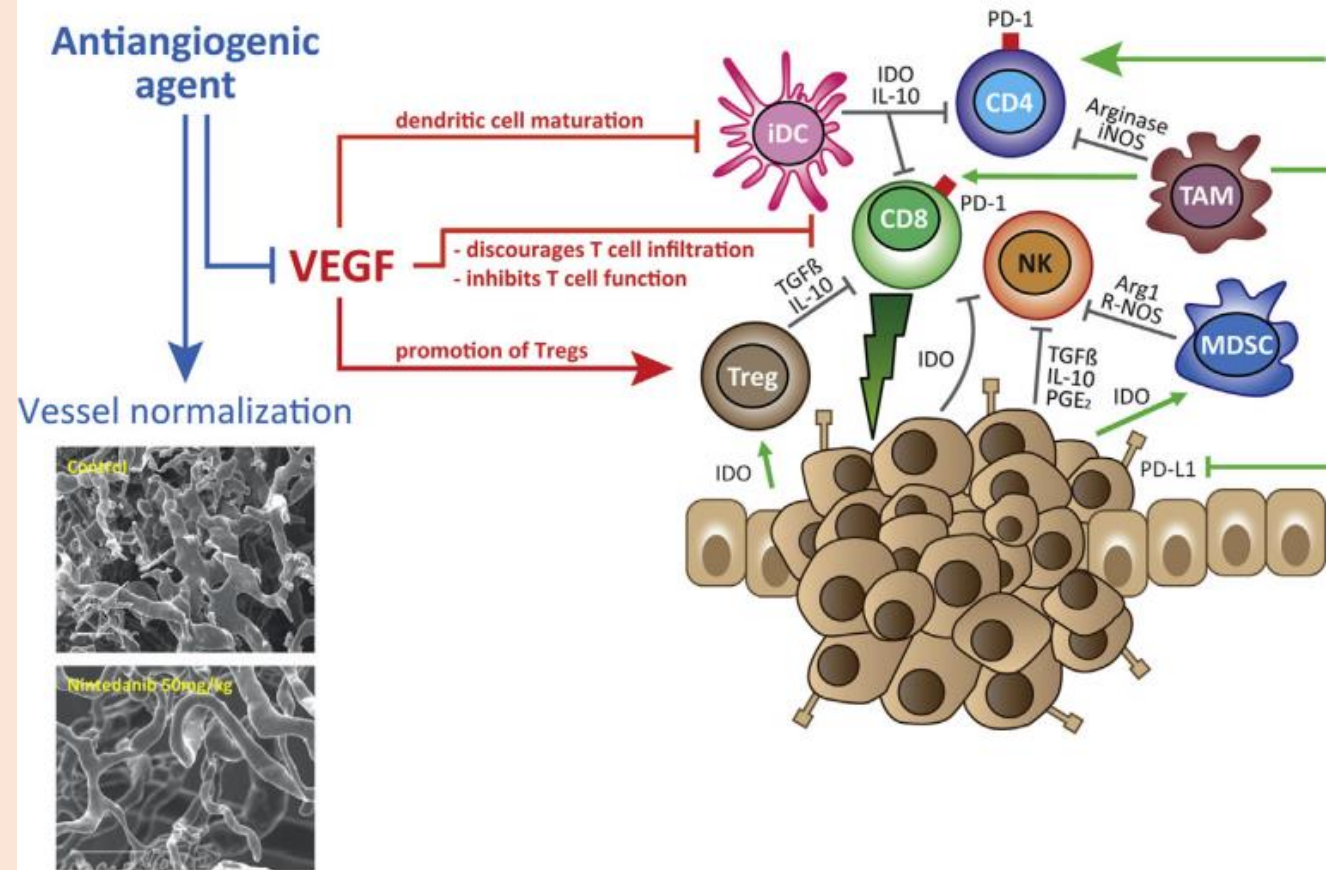
- **Primární cíle:** OS a PFS nezávislé hodnocení RECIST v1.1
- **Klíčové sekundární cíle:** ORR nezávislé hodnocení RECIST v1.1 a HCC mRECIST (modifikovaná)

*There were an additional 57 Chinese patients in the China extension cohort that were not included in the global population/analysis

[‡]Japan is included in Rest of World. bid, twice daily; EHS, extrahepatic spread; IRF, independent review facility; iv, intravenous (m)RECIST, (modified) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PFS, progression-free survival

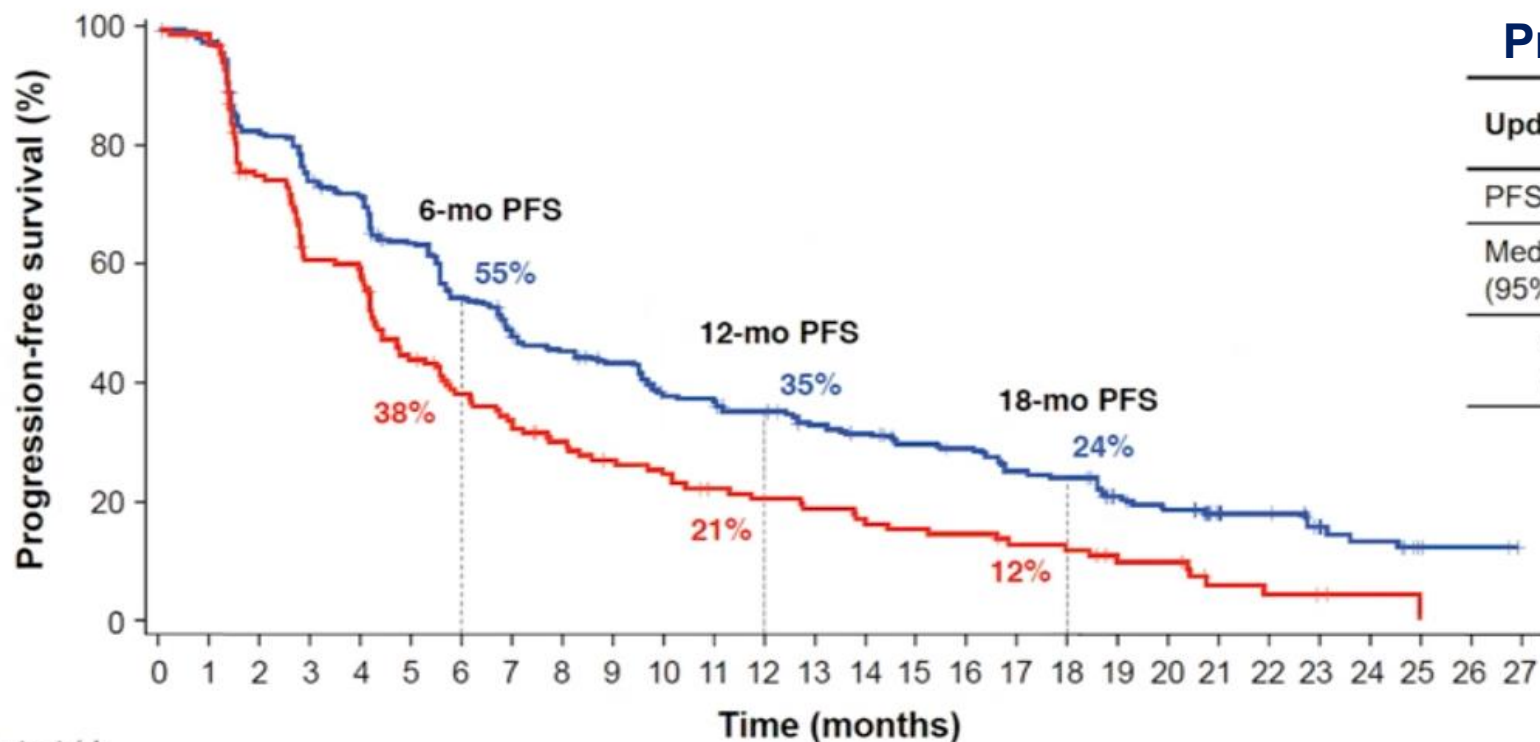
Mechanismy synergického účinku anti VEGF a imunoterapie

- Bevacizumab inhibuje 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.**



Studie IMbrave150

Atezolizumab + bevacizumab významně zlepšil PFS.



No. of patients at risk

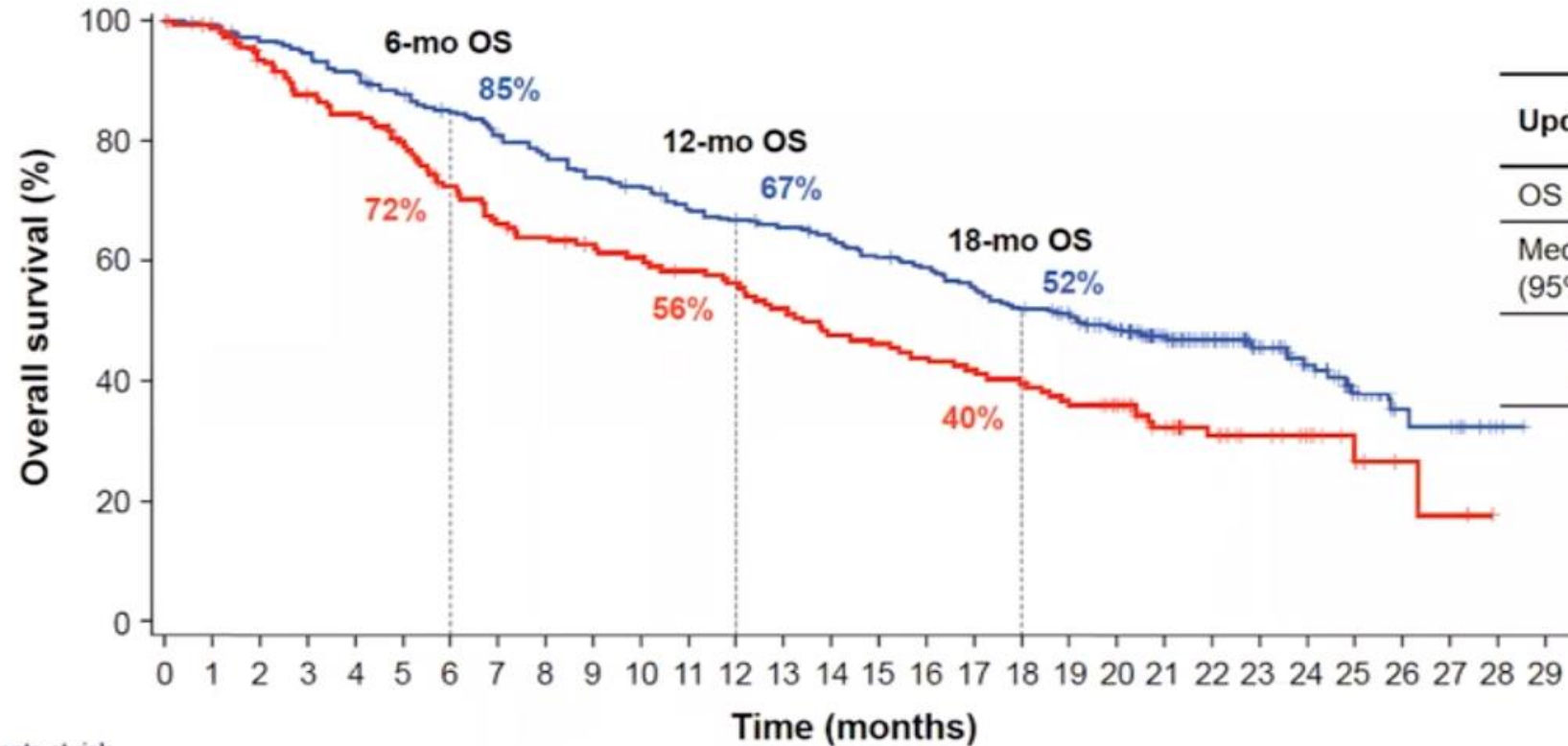
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Atezo + Bev	336	323	271	245	234	204	174	149	141	132	113	111	102	93	88	80	77	67	64	47	41	27	25	17	12	4	3	NE
Sorafenib	165	150	110	88	84	63	52	44	39	34	31	26	24	22	19	18	17	14	13	9	9	4	3	2	1	1	NE	NE

Primární cíl: PFS

Updated PFS	Atezo + Bev (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
PFS events, n (%)	257 (76)	130 (79)
Median PFS, mo (95% CI)	6.9 (5.7, 8.6)	4.3 (4.0, 5.6)
Stratified HR (95% CI) ^a	0.65 (0.53, 0.81) <i>P</i> = 0.0001 ^b	

Studie IMbrave150.

Atezolizumab + bevacizumab signifikantně zlepšil OS.



Updated OS	Atezo + Bev (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
OS events, n (%)	180 (54)	100 (61)
Median OS, mo (95% CI)	19.2 (17.0, 23.7)	13.4 (11.4, 16.9)
Stratified HR (95% CI) ^a	0.66 (0.52, 0.85)	<i>P</i> = 0.0009 ^b

No. of patients at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Atezo + Bev	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

Atezolizumab + bevacizumab prokázal zlepšené výsledky odpovědí na léčbu proti sorafenibu.

	Nezávisle hodnocení RECIST v1.1		Nezávisle hodnocení HCC mRECIST	
	Atezo + bev (n=326)	Sorafenib (n=159)	Atezo + bev (n=325)*	Sorafenib (n=158)
Potvrzené ORR, počet (%) (95% CI)	97 (29.8) (24.8-35.0)	18 (11.3) (6.9-17.3)	115 (35.4) (30.2, 40.9)	22 (13.9) (8.9, 20.3)
CR	25 (7.7)	1 (0.6)	39 (12.0)	4 (2.5)
PR	72 (22.1)	17 (10.7)	76 (23.4)	18 (11.4)
Stratifikované p-value‡	<0.0001		<0.0001	
SD	144 (44.2)	69 (43,4)	121 (37.2)	65 (41.1)
Medián DoR (délka odpovědi), měsíce (95% CI)	18.1 (14.6, NE)	14.9 (4.9, 17.0)	16.3 (13.1, 21.4)	12.6 (6.1, 17.7)

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.
- Výsledky po dalších 12 měsících potvrdily předchozí analýzy. Kombinace významně prodloužila OS a PFS:
 - **Medián OS dosáhl u kombinace atezo + bev 19.2 měsíců proti 13.4 měsíců u sorafenibu (HR, 0.66 [95% CI, 0.52-0.85]; $p=0.0009$).**
 - Celkové přežití 18měsíců dosáhlo 52% pacientů s kombinací atezo+ bev proti 40% pacientů léčených sorafenibem.
 - Medián PFS u atezo+ bev 6,9měsíce proti 4,3měsíce u sorafenibu
- Léčba je bezpečná a nebyly zaznamenány významné nežádoucí účinky.
- Tyto výsledky podporují významný klinický přínos kombinace atezolizumab + bevacizumab u pacientů s neresekovatelným a metastatickým HCC, kteří nedostali předchozí systémovou terapii.
- Je tak považována za standardní léčbu v 1 linii HCC.

Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 2 KEYNOTE-224 Study

Jean-Luc Van Laethem¹, Ivan Borbath², Mark Karwal³, Chris Verslype⁴, Hans Van Vlierberghe⁵, Adel Kardosh⁶, Vittorina Zagonel⁷, Per Stal⁸, Debashis Sarker⁹, Daniel Palmer¹⁰, Arndt Vogel¹¹, Julien Edeline¹², Stephane Cattan¹³, Masatoshi Kudo¹⁴, Ann-Lii Cheng¹⁵, Sadahisa Ogasawara¹⁶, Abby B. Siegel¹⁷, Michael Chisamore¹⁷, Anran Wang¹⁷, Andrew X Zhu¹⁸

¹Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ²Cliniques Universitaires Saint-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ³University of Iowa, Iowa City, Iowa; ⁴University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ⁵Ghent University, Ghent, Belgium; ⁶Oregon Health & Science University Knight Cancer Institute, Portland, Oregon; ⁷Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova, Italy; ⁸Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁹King's College Hospital, London, UK; ¹⁰University of Liverpool, Liverpool, UK; ¹¹Medizinische Hochschule, Hannover, Germany; ¹²Centre Eugene Marquis, Rennes, France; ¹³Hôpital Claude Huriez, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, France; ¹⁴Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; ¹⁵National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ¹⁶Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; ¹⁷Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹⁸Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medicine School, Boston, MA, USA

Studie KEYNOTE 224 kohorta 2

Studie má prokázat účinnost pembrolizumabu v 1. linii léčby u pacientů kteří nebyli dosud léčeni pro pokročilý inoperabilní hepatocelulární karcinom stadia B a C.

Design studie:

Pacienti

Characteristic, n (%)	Total N=51
Median age (range), yr	68 (41-91)
Male	44 (86)
Region	
EU	37 (73)
US	13 (26)
Alpha-fetoprotein >200 ng/mL	19 (37)
ECOG PS 1	24 (47)
HBV-positive (active)	1 (2)
HCV-positive (active)	4 (8)
Alcohol use (all) ^a	41 (80)
Alcohol use (predisposing to HCC) ^b	24 (47)
Overall BCLC stage	
B	17 (33)
C	34 (67)
Extrahepatic disease	18 (35)
Vascular invasion	9 (18)
Prior radiation	2 (4)
Prior surgery	8 (16)
Prior TACE	13 (26)

Key Eligibility Criteria: Cohort 2

- Radiologically, histologically, or cytologically confirmed, incurable HCC not amenable or refractory to locoregional therapy
- Measurable disease per RECIST 1.1 by BICR
- Child Pugh class A
- ECOG PS 0-1
- BCLC Stage C or B disease
- Predicted life expectancy >3 mo

Pembrolizumab

200 mg IV Q3W
for 2 years or until PD,
unacceptable toxicity,
consent withdrawal, or
investigator decision

Cíle studie:

Primární cíl:

celkový počet odpovědí **ORR**

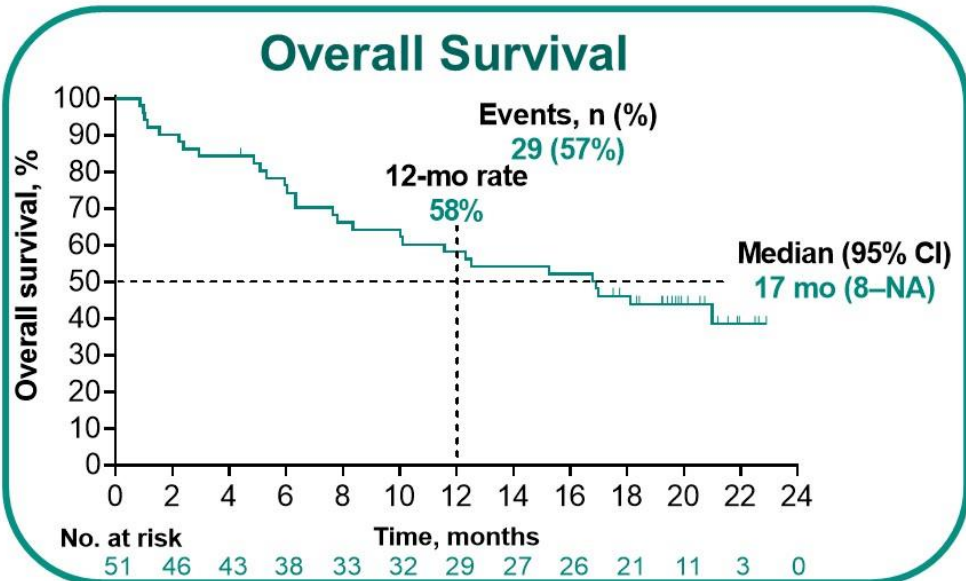
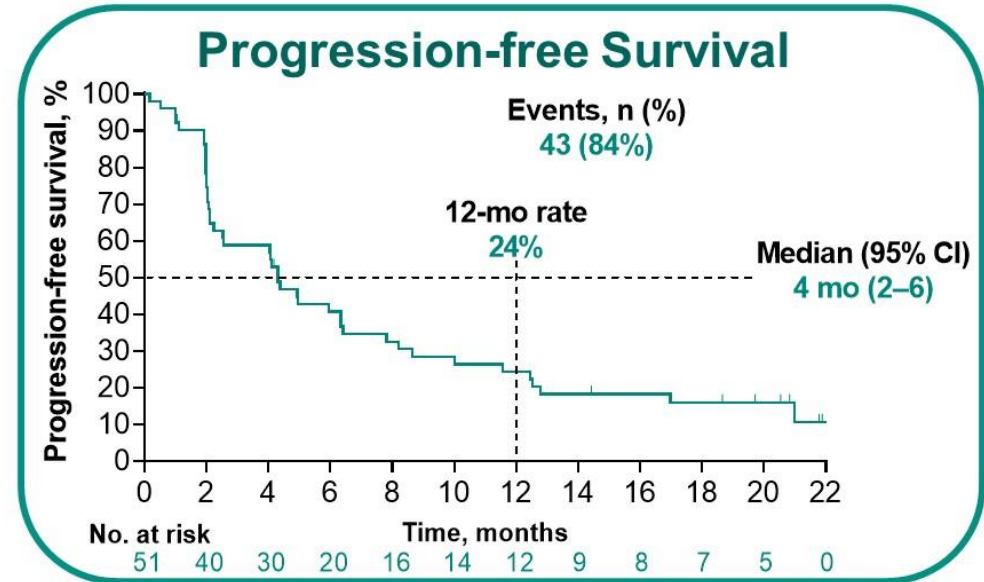
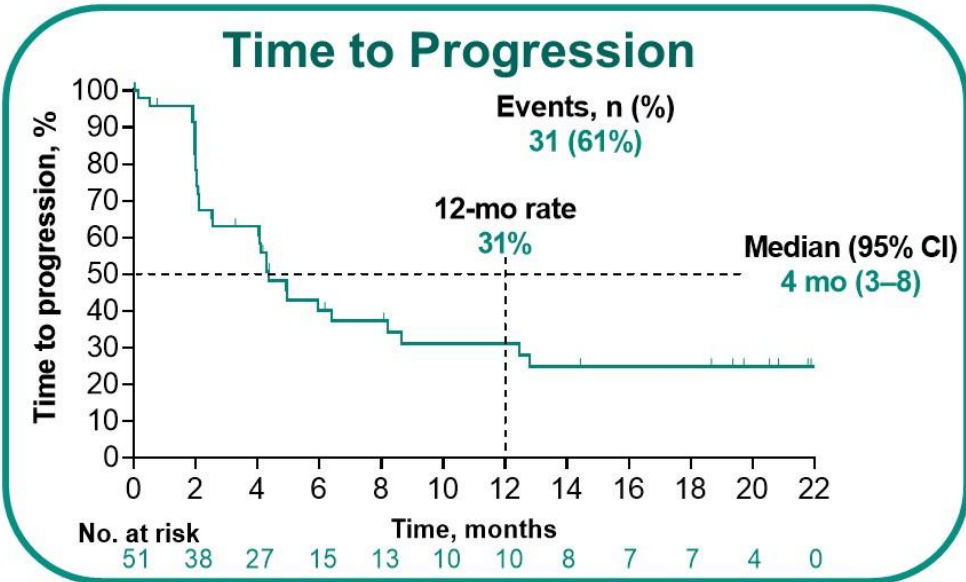
Sekundární cíle:

**Doba bez progrese PFS, celkové přežití OS,
DOC, DCR, bezpečnost / tolerance**

Studie KEYNOTE 224 kohorta 2: výsledky

Response, n (%)	Total N=51	95% CI
ORR	8 (16)	7-29
Disease control (CR+PR+SD)	29 (57)	42-71
Best overall response		
CR	0	0-7
PR	8 (16)	7-29
SD	21 (41)	28-56
PD	17 (33)	21-48
Non-evaluable	2 (4)	1-14
No assessment	3 (6)	1-16

Studie KEYNOTE 224 kohorta 2: výsledky



Treatment-related Adverse Events

Adverse events, n (%)	Total N=51
Any grade	27 (53)
Grade 3-5	7 (14)
Led to discontinuation	3 (6)
Led to death ^a	1 (2)
Occurred in ≥7% of patients (all grades)	
Diarrhea	5 (10)
Fatigue	4 (8)
Hypothyroidism	4 (8)
Myalgia	4 (8)
Hepatic-related	
Immune-mediated	1 (2)
Viral flare	0

^aOne treatment-related death occurred due to myocarditis, with associated immune-related hepatitis. Data Cutoff: July 31, 2020.

Závěr studie KEYNOTE 224 kohorta 2.

- **Primární cíl studie :**
 - Celkový počet odpovědí ORR 16%. CR 0, PR 8 (16%), SD 21 (41%) a PD 17 (33%).
- **Sekundární cíle studie**
 - Medián TTP dosáhl 4 měsíce (95% CI, 3-8).
 - Medián PFS dosáhl 4měsíců (95% CI, 2-6).
 - **Medián OS dosáhl 17měsíců (95% CI, 8-NA) .**
 - Délku trvání PFS 18 měsíců dosáhlo 16% pacientů a OS 18 měsíců dosáhlo 46 % pacientů.
 - Bezpečnost léčby odpovídala zkušenostem s léčbou pembrolizumabem ve studii KEYNOTE 224 kohorta 1

2. linie léčby HCC

Pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) previously treated with sorafenib: Updated data from the randomized, phase III KEYNOTE-240 study.

Philippe Merle,¹ Julien Edeline,² Mohamed Bouattour,³ Ann-Lii Cheng,⁴ Stephen L. Chan,⁵ Thomas Yau,⁶ Marcelo Garrido,⁷ Jennifer Knox,⁸ Bruno Daniele,⁹ Andrew X. Zhu,¹⁰ Valeriy Breder,¹¹ Ho Yeong Lim,¹² Sadahisa Ogasawara,¹³ Abby B. Siegel,¹⁴ Ahmadur Rahman,^{14,a} Ziwen Wei,¹⁴ Richard S. Finn¹⁵

¹Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ²Centre Eugène Marquis, Rennes, France; ³Hôpital Beaujon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Clichy, France; ⁴National Taiwan University Hospital and National Taiwan University Cancer Center, Taipei, Taiwan; ⁵Sir YK Pao Centre for Cancer, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; ⁶The University of Hong Kong, Hong Kong, China; ⁷Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ⁸Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁹Ospedale del Mare, Naples, Italy; ¹⁰Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia; ¹²Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, Seoul, South Korea; ¹³Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan; ¹⁴Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA (aAt the time of the study); ¹⁵David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

Primární cíle : OS ,PFS

Sekundární cíle : TTP, ORR, DOR, bezpečnost

Key Eligibility Criteria

- Pathologically/radiographically confirmed HCC
- Progression on/intolerance to sorafenib
- Child Pugh class A
- BCLC stage B/C
- ECOG PS 0-1
- Measurable disease per RECIST v1.1
- Main portal vein invasion was excluded

Stratification Factors

- Geographic region (Asia w/o Japan vs non-Asia w/Japan)
- Macrovascular invasion (Y vs N)
- AFP level (≥200 vs <200 ng/mL)

Randomized 2:1
N = 413

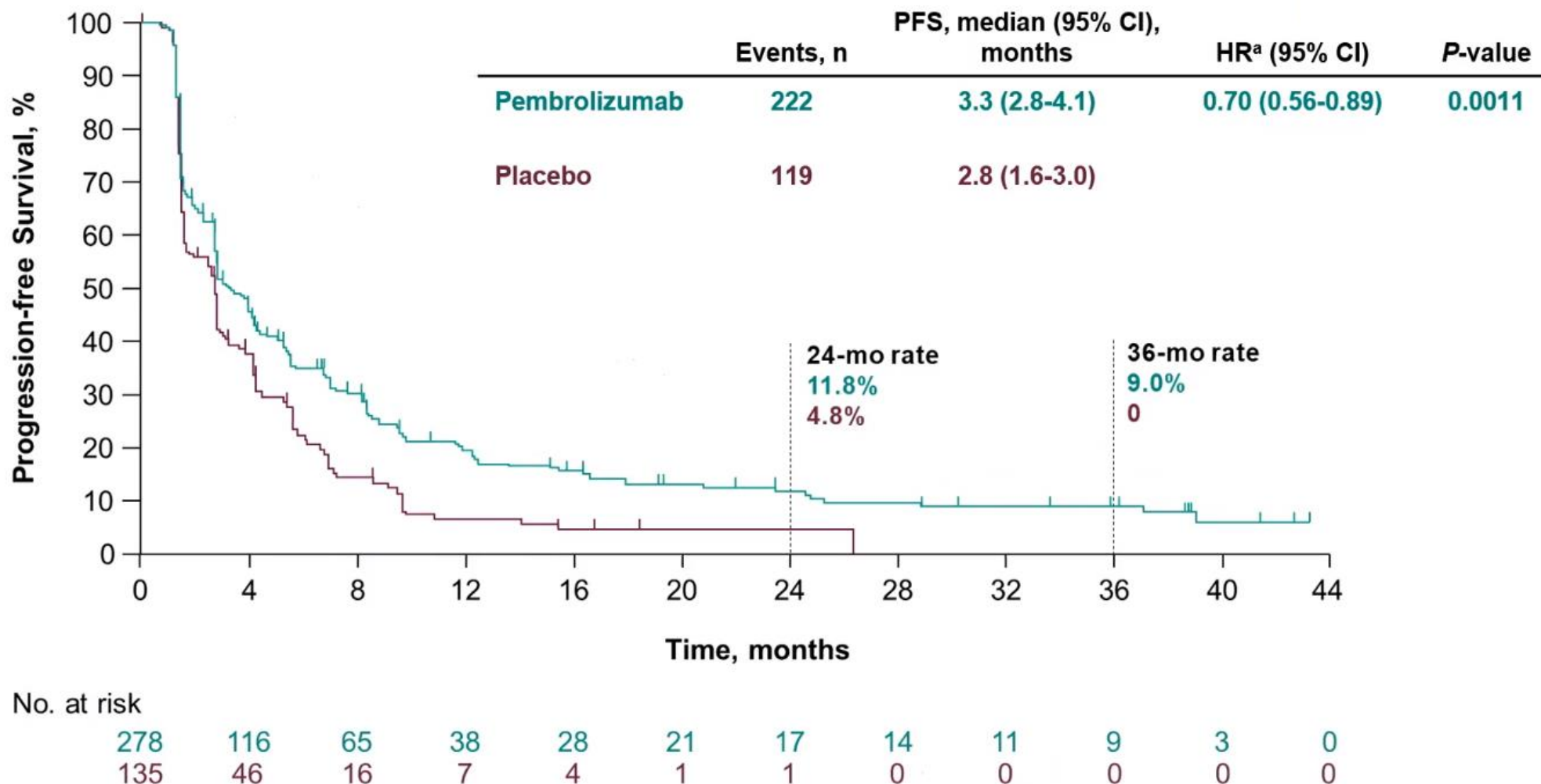
Pembrolizumab
200 mg Q3W + BSC

Saline-placebo
Q3W + BSC

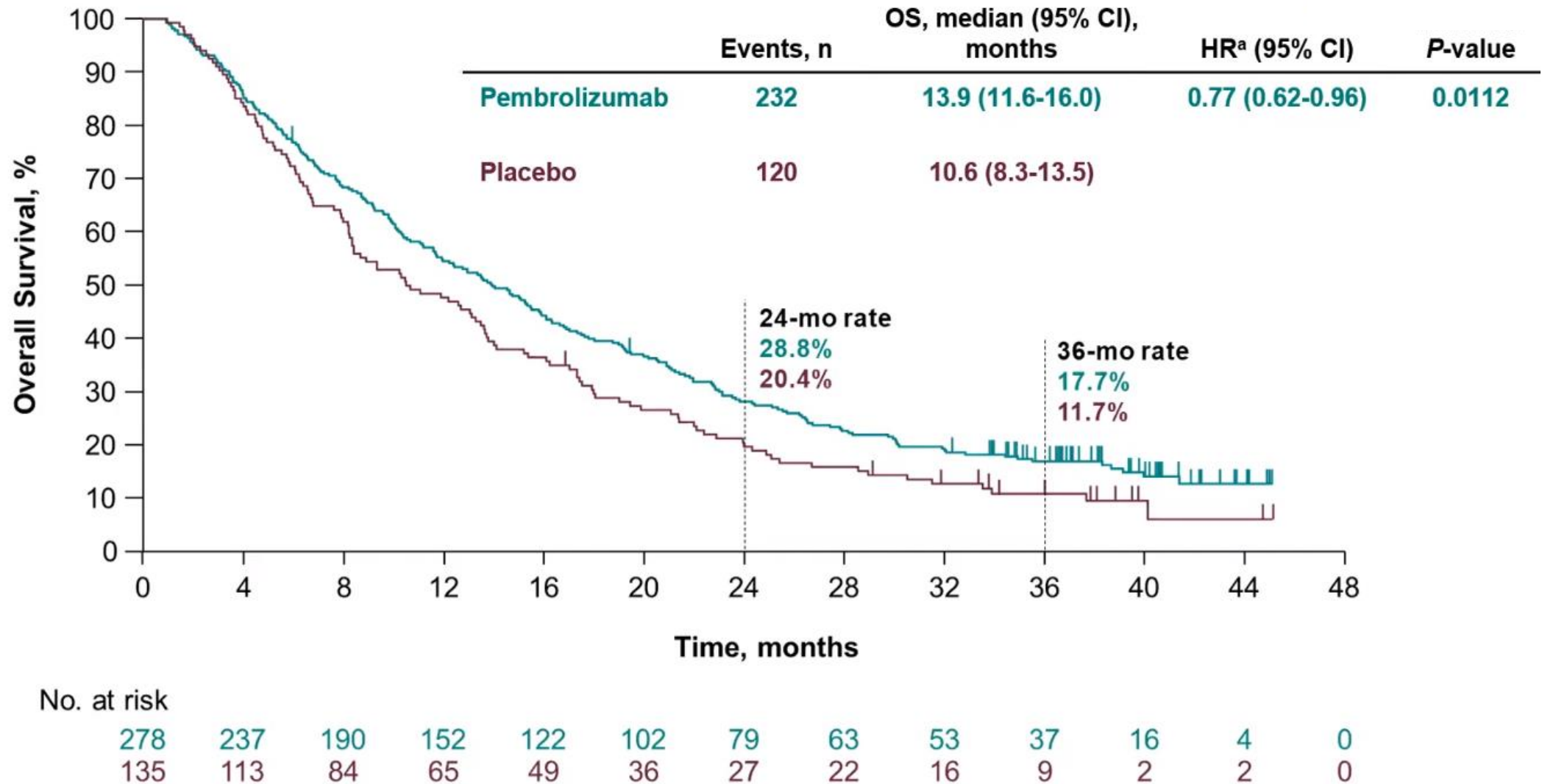
• Enrollment May 31, 2016 – November 23, 2017

Characteristic n (%)	Pembrolizumab (N=278)	Placebo (N=135)
ECOG PS 1	116 (41.7)	64 (47.4)
Child Pugh Score		
A	277 (99.6)	133 (98.5)
B	1 (0.4)	2 (1.5)
Overall BCLC stage		
B	56 (20.1)	29 (21.5)
C	222 (79.9)	106 (78.5)
HBV-positive ^a	72 (25.9)	29 (21.5)
HCV-positive ^a	43 (15.5)	21 (15.6)
Discontinuation of prior sorafenib		
Intolerance	36 (12.9)	18 (13.3)
PD	242 (87.1)	117 (86.7)
Extrahepatic disease	195 (70.1)	93 (68.9)
Macrovascular invasion	36 (12.9)	16 (11.9)
Baseline AFP ≥200 ng/mL	129 (46.4)	58 (43.0)

Výsledky studie KEYNOTE 240: PFS



Výsledky studie KEYNOTE 240: OS



Výsledky studie KEYNOTE 240.

Hodnocení odpověď: ORR DCR, DOR

	Pemrolizumab	Placebo
Objective response (CR + PR), n (%)	51 (18.3)	6 (4.4)
Best overall response, n (%) ^a		
CR	10 (3.6)	0
PR	41 (14.7)	6 (4.4)
SD	121 (43.5)	66 (48.9)
PD	85 (30.6)	54 (40.0)
Not evaluable	4 (1.4)	2 (1.5)
Not assessable ^b	17 (6.1)	7 (5.2)
DCR (CR + PR + SD), n (%)	172 (61.9)	72 (53.3)
Time to response, median (range), months	2.7 (1.2-16.9)	2.9 (1.1-6.9)
DOR, ^c median (range), months	13.9 (1.5+ to 41.9+)	15.2 (2.8-21.9)
DOR ≥12 months, n (%) ^d	23 (53.7%)	2 (50.0%)

Studie KEYNOTE 240: Závěry

- Medián OS dosáhl 13,9 měsíce (95% CI 11,6-16,0) u pacientů léčených pembrolizumabem a 10,6 měsíce (8,3-13,5) u pacientů léčených placebem (HR 0,771; 95% CI 0,617-0,964).
- 24 a 36 měsíců OS u skupiny s pembro dosáhlo 28,8% a 17,7% pacientů proti skupině pacientů s placebem 20,4% a 11,7%.
- Medián PFS dosáhl u pembrolizumabu 3,3 měsíce proti 2,8 měsíce u placeba (HR 0,703; 95% CI 0,559-0,885).
- PFS 24 měsíců dosáhlo 11,8% pacientů s pembro a 4,8% s placebem.
- ORR u pembrolizumabu dosáhl 18,3% proti placebu 4,4%.
- DCR dosáhl u pembrolizumabu 61,9% a 53,3% u placeba.
- U dříve léčených pacientů s HCC pembrolizumab zlepšil výsledky OS a PFS a tento výsledek přetrvává dlouhodobě což prokázala současná analýza studie KEYNOTE 240 a bezpečnostní profil zůstal v průběhu času také konzistentní.
- **Tyto údaje podporují přínosů pembrolizumabu v léčbě HCC v 2 linii léčby.**

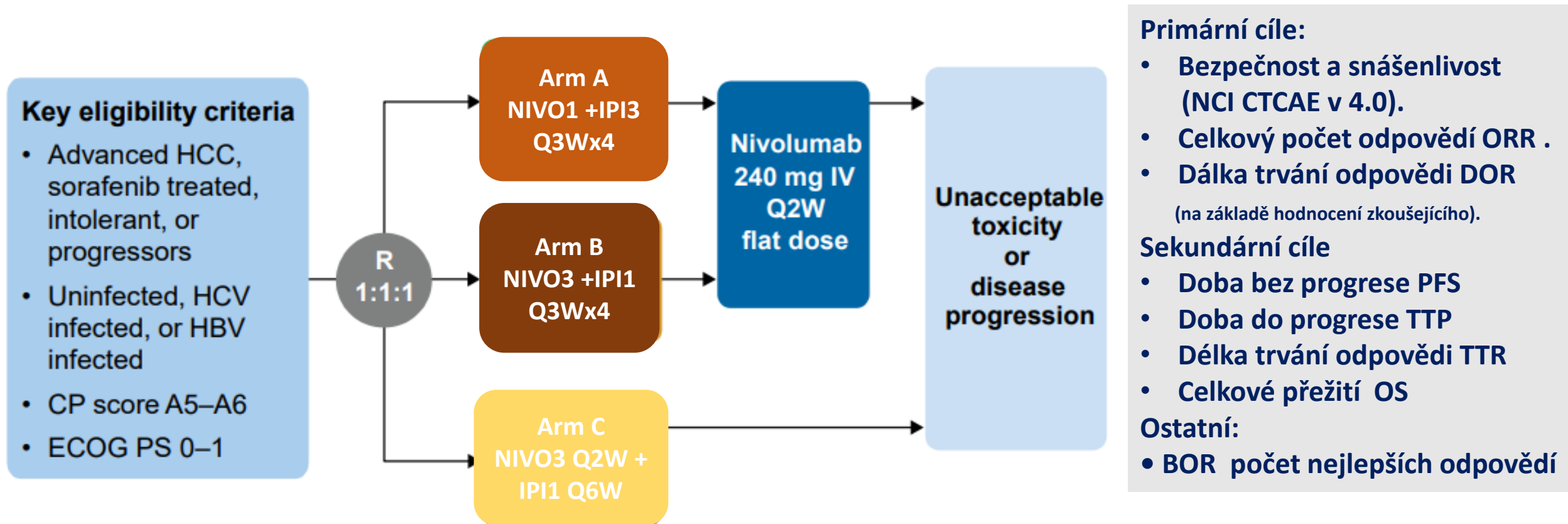
Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma: long-term results from CheckMate 040

Anthony B. El-Khoueiry,¹ Thomas Yau,² Yoon-Koo Kang,³ Tae-You Kim,⁴ Armando Santoro,⁵ Bruno Sangro,⁶ Ignacio Melero,⁷ Masatoshi Kudo,⁸ Ming-Mo Hou,⁹ Ana Matilla,¹⁰ Francesco Tovoli,¹¹ Jennifer Knox,¹² Aiwu Ruth He,¹³ Bassel El-Rayes,¹⁴ Mirelis Acosta-Rivera,¹⁵ Ho Yeong Lim,¹⁶ Arteid Memaj,¹⁷ Marina Tschaika,¹⁷ Ashwin Sama,¹⁷ Chiun Hsu¹⁸

¹USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA; ²University of Hong Kong, Hong Kong, China; ³University of Ulsan, Seoul, South Korea; ⁴Seoul National University, Seoul, South Korea; ⁵Humanitas Clinical Research Center (IRCCS), Humanitas University, Rozzano, Italy; ⁶Clinica Universidad de Navarra-IDISNA and CIBEREHD, Pamplona, Spain; ⁷Clinica Universidad de Navarra and CIBERONC, Pamplona, Spain; ⁸Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; ⁹Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; ¹⁰Hospital General Universitario Gregorio Marañón CIBEREHD, Madrid, Spain; ¹¹University of Bologna, Bologna, Italy; ¹²Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; ¹³Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Medical Center, Washington, DC; ¹⁴Emory University Winship Cancer Institute, Atlanta, GA; ¹⁵Fundacion de Investigacion, San Juan, Puerto Rico; ¹⁶Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; ¹⁷Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ; ¹⁸National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

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)

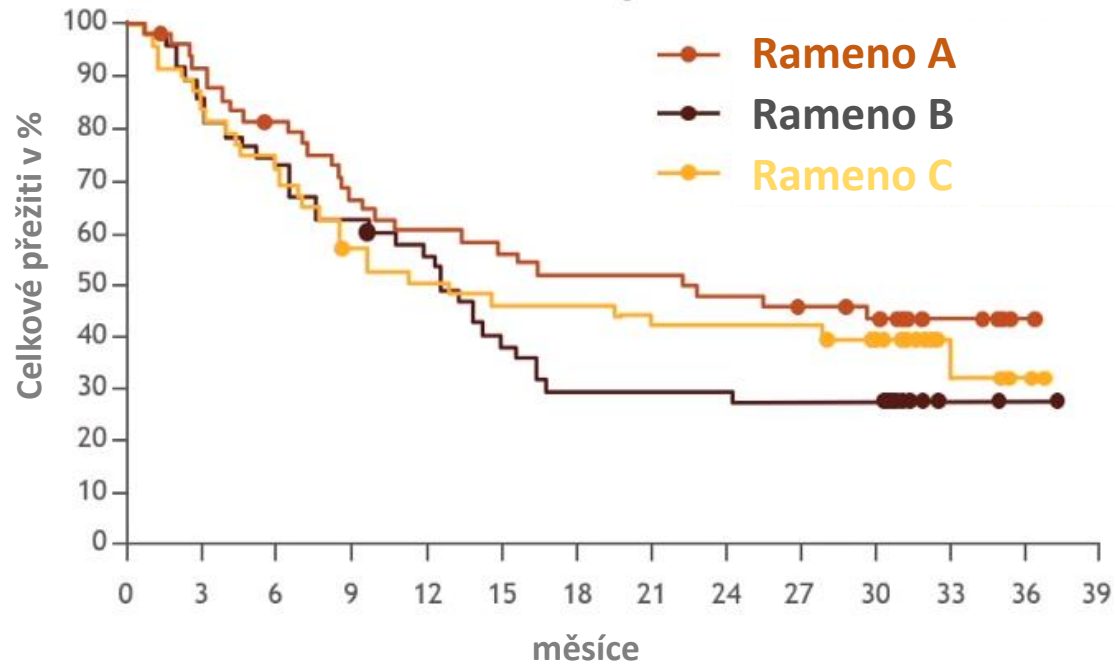
Yau T, et al. Presented at the ASCO Annual Meeting 2019; May 31–June 4, 2019; Chicago, IL. Poster 4012.

Výsledky Studie CheckMate 040

	A skupina NIVO1+IPI3 Q3W (n = 50)	B skupina NIVO3+IPI1 Q3W (n = 49)	C skupina NIVO3 Q2+IPI1 Q6W (n = 49)
ORR, n (%)	16 (32)	15 (31)	15 (31)
Kompletní odpověď CR	4 (8)	3 (6)	1 (2)
Parciální odpověď PR	12 (24)	12 (24)	14 (29)
Stabilizace onemocnění SD	9 (18)	5 (10)	9 (18)
Progrese onemocnění PD	20 (40)	24 (49)	21 (43)
DCR (CR+PR+ SD), % (95% CI)	54 (39–68)	43 (29–58)	49 (34–64)
Median DOR, měs. (range)	17.5 (5–47+)	22.2 (4–44+)	16.6 (4–49+)
mOS (celkové přežití), měs. (95% CI)	22.2 (9.4–NE)	12.5 (7.6–16.4)	12.7 (7.4–30.5)
12-měsíční OS, % (95% CI)	61 (46–73)	56 (41–69)	51 (36–64)
24-měsíční OS, % (95% CI)	46 (32–59)	30 (18–44)	42 (28–56)
36-měsíční OS, % (95% CI)	42 (28–55)	26 (14–39)	30 (18–43)

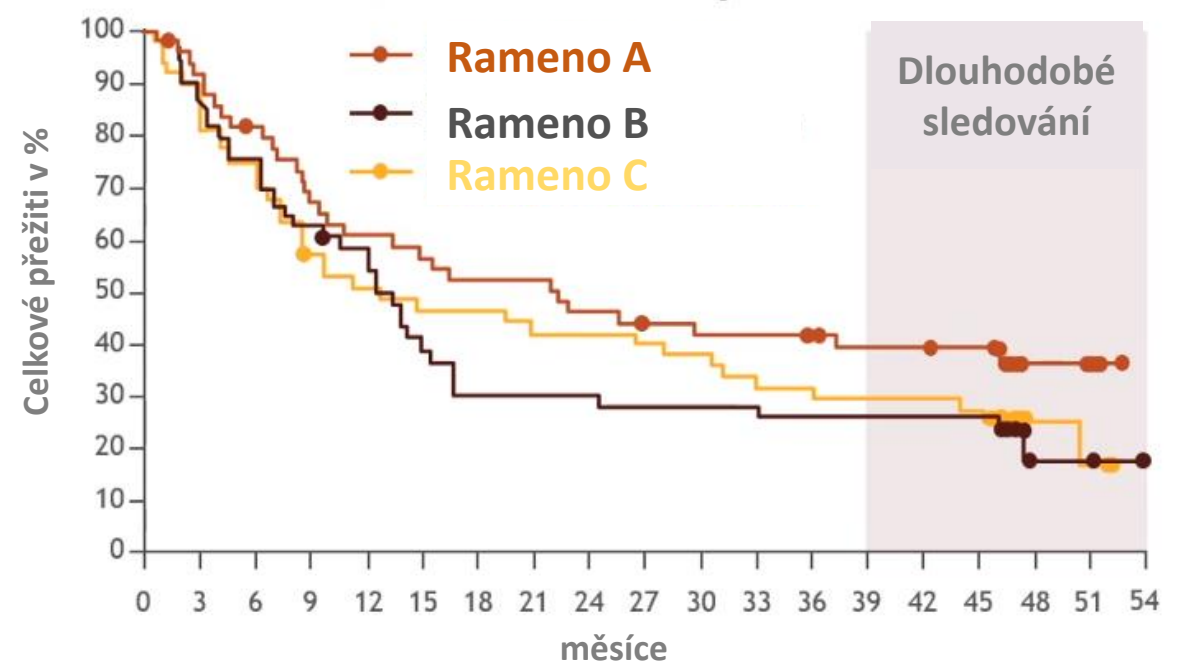
Výsledky Studie CheckMate 040: Dlouhodobé sledování OS

Primární analýza medián FU 30,7 měsíce



NIVO1+IPI3 Q3W	50	45	39	32	29	27	25	25	23	21	19	7	2	0
NIVO3+IPI1 Q3W	49	41	36	30	26	18	14	14	14	13	13	2	1	0
NIVO3 Q2W + IPI1 Q6W	49	42	36	27	24	22	22	20	20	20	15	4	2	0

Dlouhodobé sledování medián FU 40,6 měsíce



NIVO1+IPI3 Q3W	50	45	39	32	29	27	25	25	22	20	19	19	18	16	16	15	6	4	0	
NIVO3+IPI1 Q3W	49	41	36	30	26	18	14	14	14	13	13	12	12	12	12	12	2	2	0	
NIVO3 Q2W + IPI1 Q6W	49	42	36	27	24	22	22	20	20	20	19	18	15	14	14	14	13	3	2	0

Výsledky Studie CheckMate 040:

	Arm A NIVO1/IPI3 Q3W n = 50		Arm B NIVO3/IPI1 Q3W n = 49		Arm C NIVO3 Q2W/IPI1 Q6W n = 49	
	ORR by BICR, ^a n/N (%)	mOS (95% CI), mo	ORR by BICR, ^a n/N (%)	mOS (95% CI), mo	ORR by BICR, ^a n/N (%)	mOS (95% CI), mo
HCC etiology^b						
Uninfected	4/13 (31)	21.9 (8.5-NE)	1/11 (9)	11.8 (2.1-16.5)	0/9 (0)	7.4 (0.9-14.5)
HBV infected	9/28 (32)	22.8 (7.2-46.1)	6/21 (29)	12.1 (3.9-24.2)	8/26 (31)	9.6 (6.0-26.4)
HCV infected	2/7 (29)	14.9 (0.7-NE)	6/14 (43)	16.1 (6.5-NE)	5/12 (42)	30.9 (3.1-NE)
Tumor cell PD-L1 expression^c						
PD-L1 ≥ 1%	3/10 (30)	18.8 (2.5-NE)	3/10 (30)	10.2 (2.0-33.0)	4/8 (50)	31.2 (0.6-NE)
PD-L1 < 1%	12/39 (31)	21.9 (9.4-46.1)	12/38 (32)	12.5 (8.0-16.5)	11/40 (28)	10.4 (6.8-27.8)
AFP level						
AFP ≥ 400 µg/L	7/25 (28)	10.8 (7.2-22.8)	6/18 (33)	12.3 (3.6-16.7)	5/22 (23)	9.1 (3.1-31.2)
AFP < 400 µg/L	9/25 (36)	46.1 (16.4-NE)	9/31 (29)	13.0 (7.6-16.5)	10/27 (37)	14.5 (7.4-35.9)

Závěry studie Check Mate 040.

Kohorta pacientů s kombinovanou léčbou NIVO + IPI

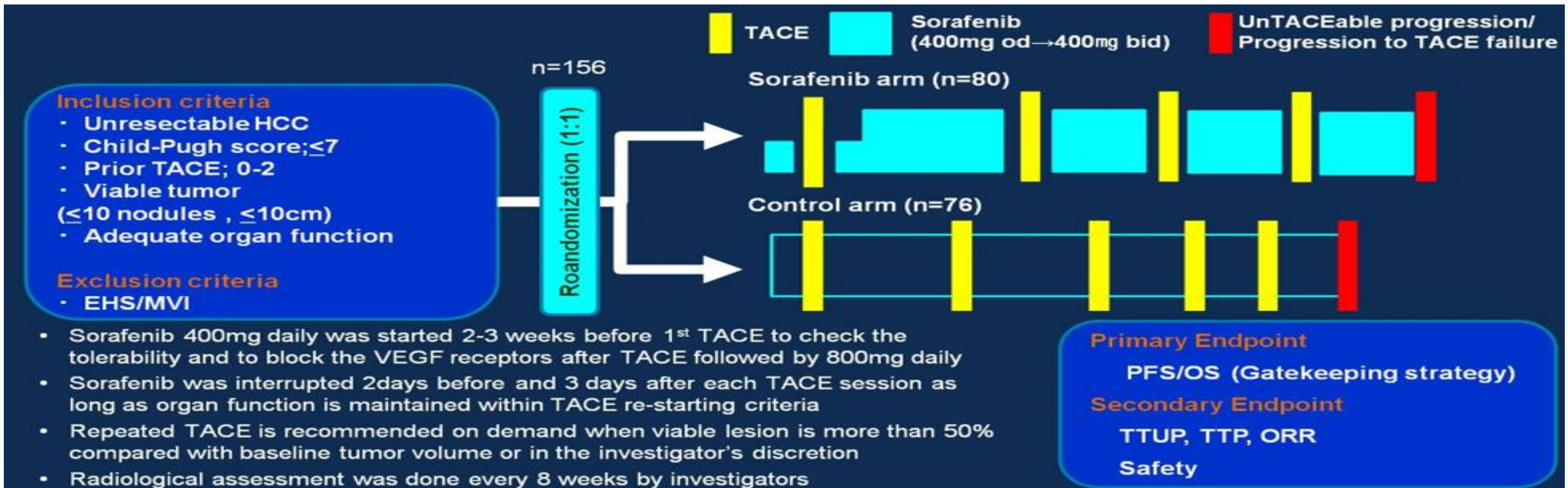
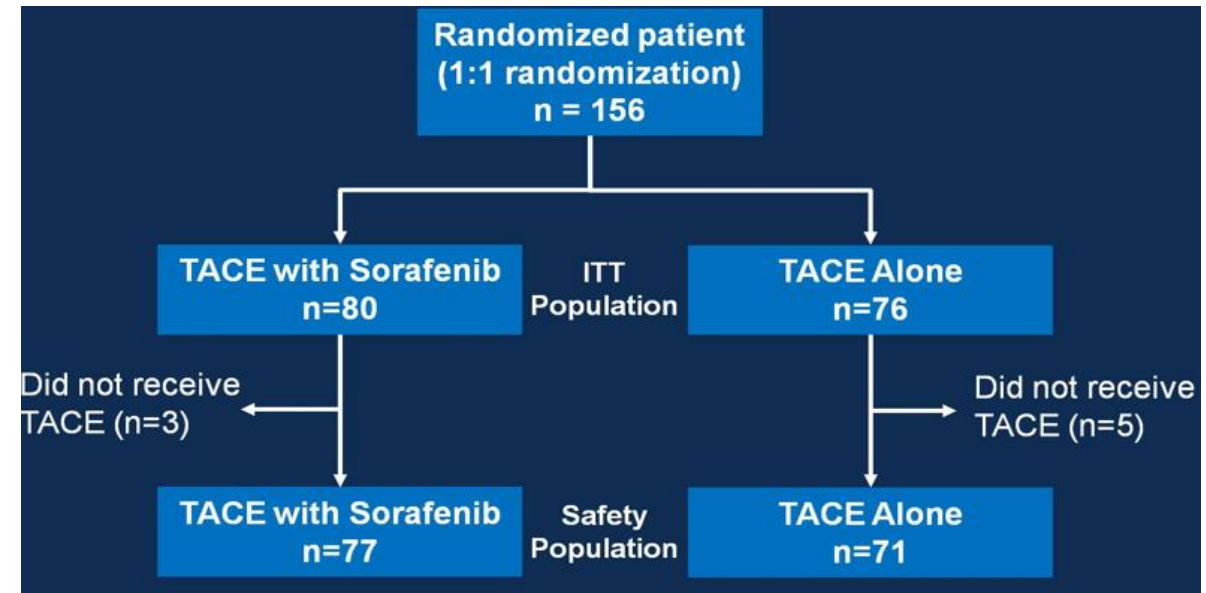
- Kombinace nivolumabu a ipilimumabu vedla ke klinicky smysluplným odpovědím u pacientů předléčených sorafenibem, s počtem celkových odpovědí ORR převyšující 30% v každé léčené skupině
- Pacienti v rameni A dosáhli medián OS 22,8 měsíců a 42% z nich dosáhly nejvyššího podílu OS trvající 36 měsíců proti 26% rameno B, and 30% rameno C.
- 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).

Randomized, Open Label, Multicenter, Phase II Trial of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Therapy In Combination with Sorafenib as compared with TACE Alone in Patients with Hepatocellular Carcinoma: TACTICS Trial

Masatoshi Kudo¹

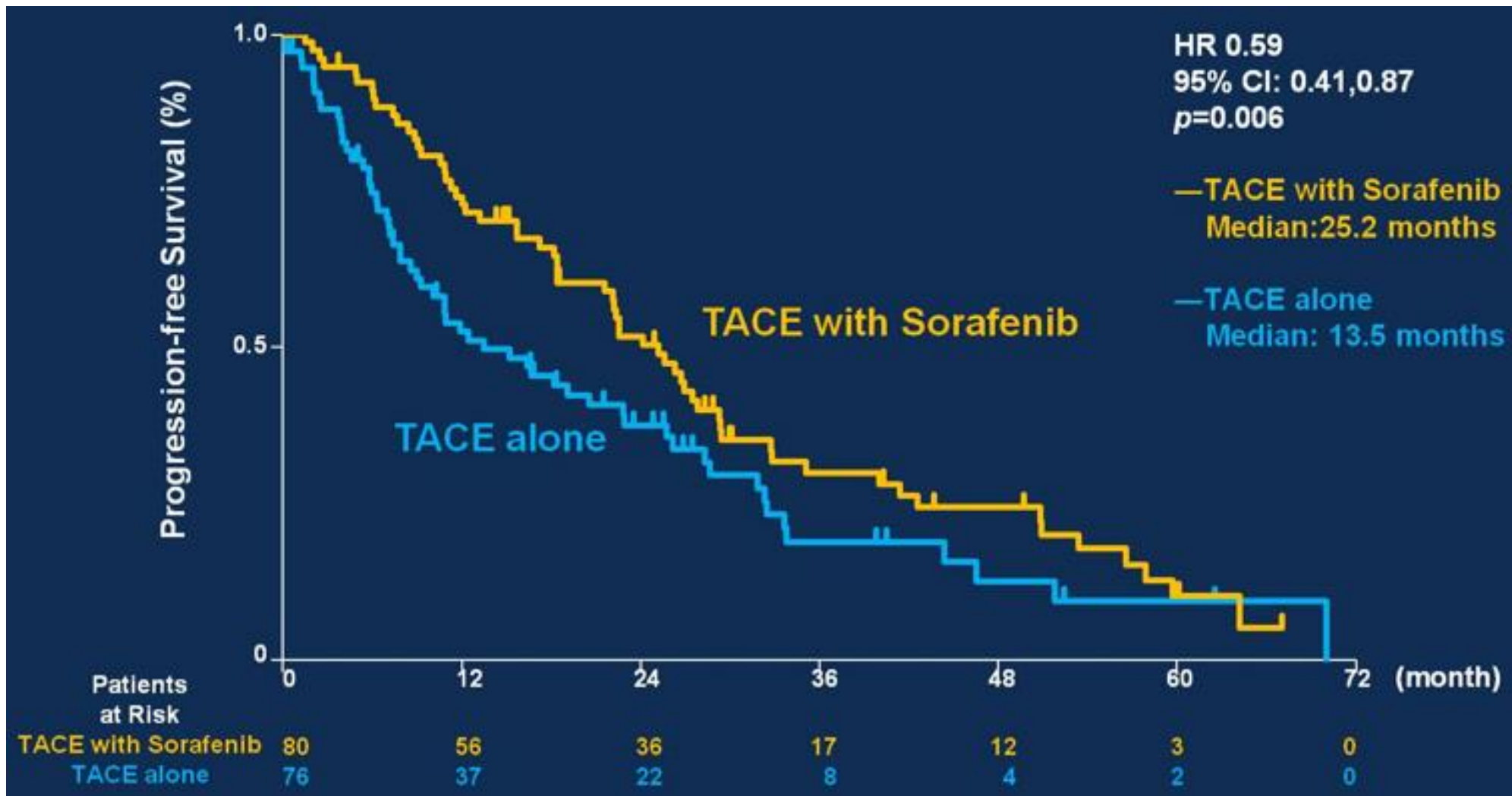
Kazuomi Ueshima¹, Takuji Torimura², Nobukazu Tanabe³, Masafumi Ikeda⁴, Hiroshi Aikata⁵, Namiki Izumi⁶, Takahiro Yamasaki⁷, Shunsuke Nojiri⁸, Keisuke Hino⁹, Hidetaka Tsumura¹⁰, Norio Isoda¹¹, Kohichiroh Yasui¹², Teiji Kuzuya¹³, Takuji Okusaka¹⁴, Junji Furuse¹⁵, Norihiro Kokudo¹⁶, Kiwamu Okita¹⁷, Kenichi Yoshimura¹⁸, Yasuaki Arai¹⁴, and TACTICS study group

¹Kindai University Faculty of Medicine, Osaka; ²Kurume University Hospital, Fukuoka; ³Sendai Medical Center, Miyagi; ⁴National Cancer Center Hospital East, Chiba; ⁵Hiroshima University, Hiroshima; ⁶Musashino Red Cross Hospital, Tokyo; ⁷Yamaguchi University, Yamaguchi; ⁸Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Aichi; ⁹Kawasaki Medical University, Okayama; ¹⁰Hyogo Cancer Center, Hyogo; ¹¹Jichi University, Tochigi; ¹²Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto; ¹³Nagoya University, Aichi; ¹⁴National Cancer Center Hospital, Tokyo; ¹⁵Kyorin University Hospital, Tokyo; ¹⁶National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; ¹⁷Shunan Memorial Hospital, Yamaguchi; ¹⁸Kanazawa University, Ishikawa



- Sorafenib 400mg daily was started 2-3 weeks before 1st TACE to check the tolerability and to block the VEGF receptors after TACE followed by 800mg daily
- Sorafenib was interrupted 2days before and 3 days after each TACE session as long as organ function is maintained within TACE re-starting criteria
- Repeated TACE is recommended on demand when viable lesion is more than 50% compared with baseline tumor volume or in the investigator's discretion
- Radiological assessment was done every 8 weeks by investigators

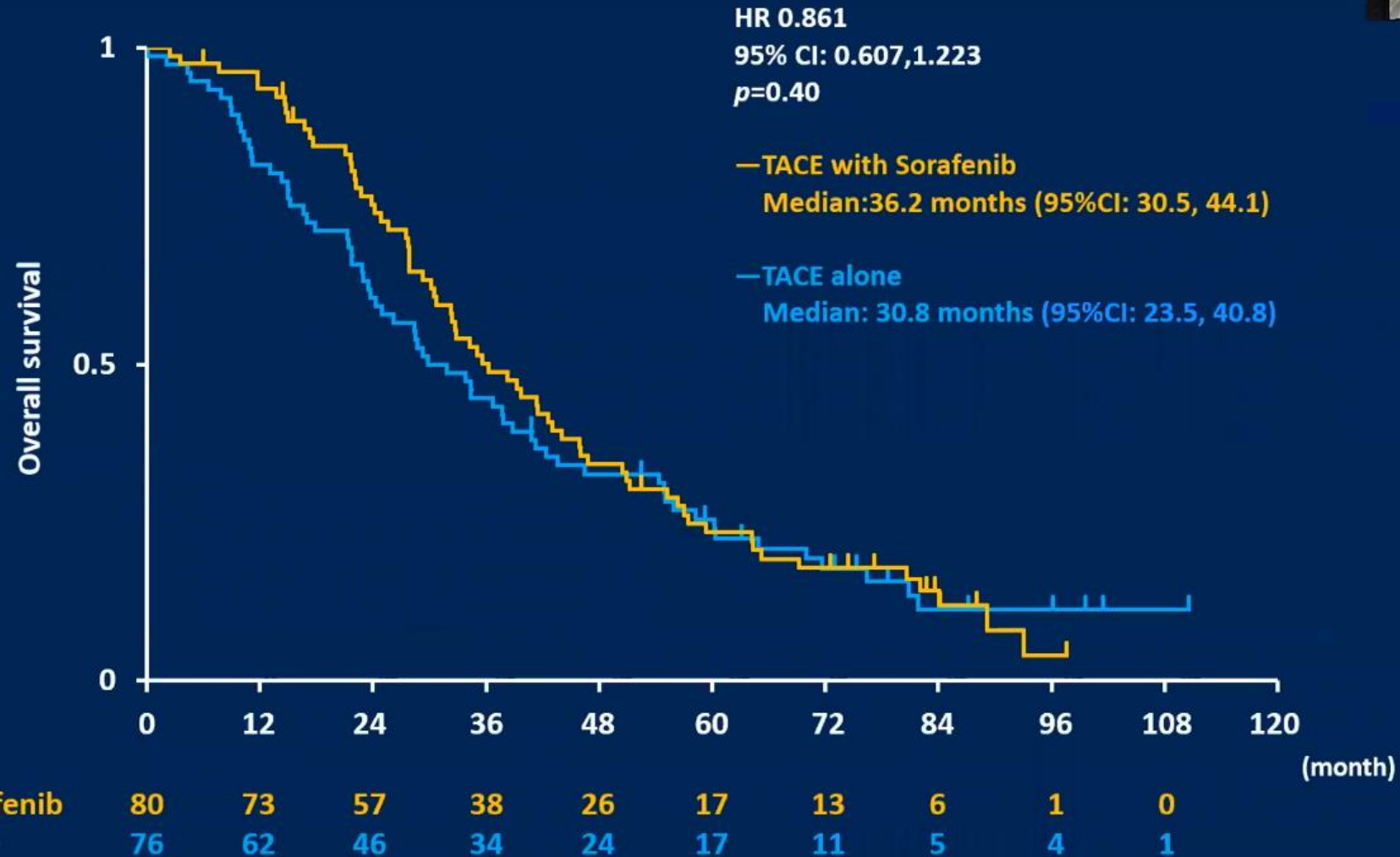
Studie TACTICS: Primární cíl PFS



Kombinace TACE + sorafenib signifikantně zvyšuje PFS.

Delší podávání sorafenibu 37,8 týdne proti Post TACE 18 týdnů, PACE 21 týdnů a TACE 17,1 týdne.

Studie TACTICS Celkové přežití OS



Sorafenib + TACE vs TACE neprokázalo statisticky významné prodloužení OS.
Pouze numerický rozdíl Δ 5,4 měsíce bez statisticky významného rozdílu.

Následná léčba po progresi na léčbě.

Parameter	TACE with sorafenib n=80	TACE alone n=76
Patients with any anticancer treatment during survival follow-up	47 (58.8%)	58 (76.3%)
Anticancer procedure		
Liver transplantation	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Resection	1 (2.1%)	1 (1.7%)
Ablation	7 (14.9%)	13 (22.4%)
TACE	32 (68.1%)	31 (53.4%)
HAIC (one shot injection)	9 (19.1%)	16 (27.6%)
HAIC (Continuous)	9 (19.1%)	6 (10.3%)
Radiation	10 (21.3%)	7 (12.1%)
Anticancer medication		
Sorafenib	5 (10.6%)	29 (50.0%)
Regorafenib	7 (14.9%)	5 (8.6%)
Lenvatinib	6 (12.8%)	3 (5.2%)
Ramucirumab	2 (4.3%)	3 (5.2%)
Clinical trials(Immunotherapy)	4 (8.5%)	5 (8.6%)
Other Chemotherapy	4 (8.5%)	5 (8.6%)

Co ukázaly výsledky studie TACTICS?

- Medián OS dosáhl 36,2 měsíce u pacientů léčených TACE plus sorafenibem proti 30,8 měsíce u pacientů lečených samotným TACE (HR, 0,861 [95% CI, 0,607, 1,223]; p = 0,40).
- Aktualizovaný PFS činil 22,8 měsíce u pacientů s TACE plus sorafenib vs. 13,5 měsíce u pacientů se samotným TACE (HR, 0,661 [95% CI, 0,466, 0,938]; P = 0,02)
- Kombinace TACE plus sorafenib neprokázala přínos pro OS ve srovnání se samotným TACE ačkoliv výsledky PFS tento přínos prokázaly i v dlouhodobém sledování.
- Celkové přežití OS v TACE plus sorafenib ve studii TACTICS vykázaly nejdelší OS (36,2 měsíce) ve srovnání s předchozími 5 kombinovanými studiemi TACE.
 - Možným důvodem negativního výsledku OS je post-trial aktivní léčba.
 - V kontrolním rameni bylo léčeno 76,3% pacientů proti 58,8% s TACE + sorafenib.
- Výsledek celkové přežití byl doslova rozmělněn novými způsoby následné léčby které v době zahájení studie nebyly přístupné (aktivními lokoregionální léčba a systémová léčba).

**Známe správnou volbu
sekvenční léčby u HCC?**

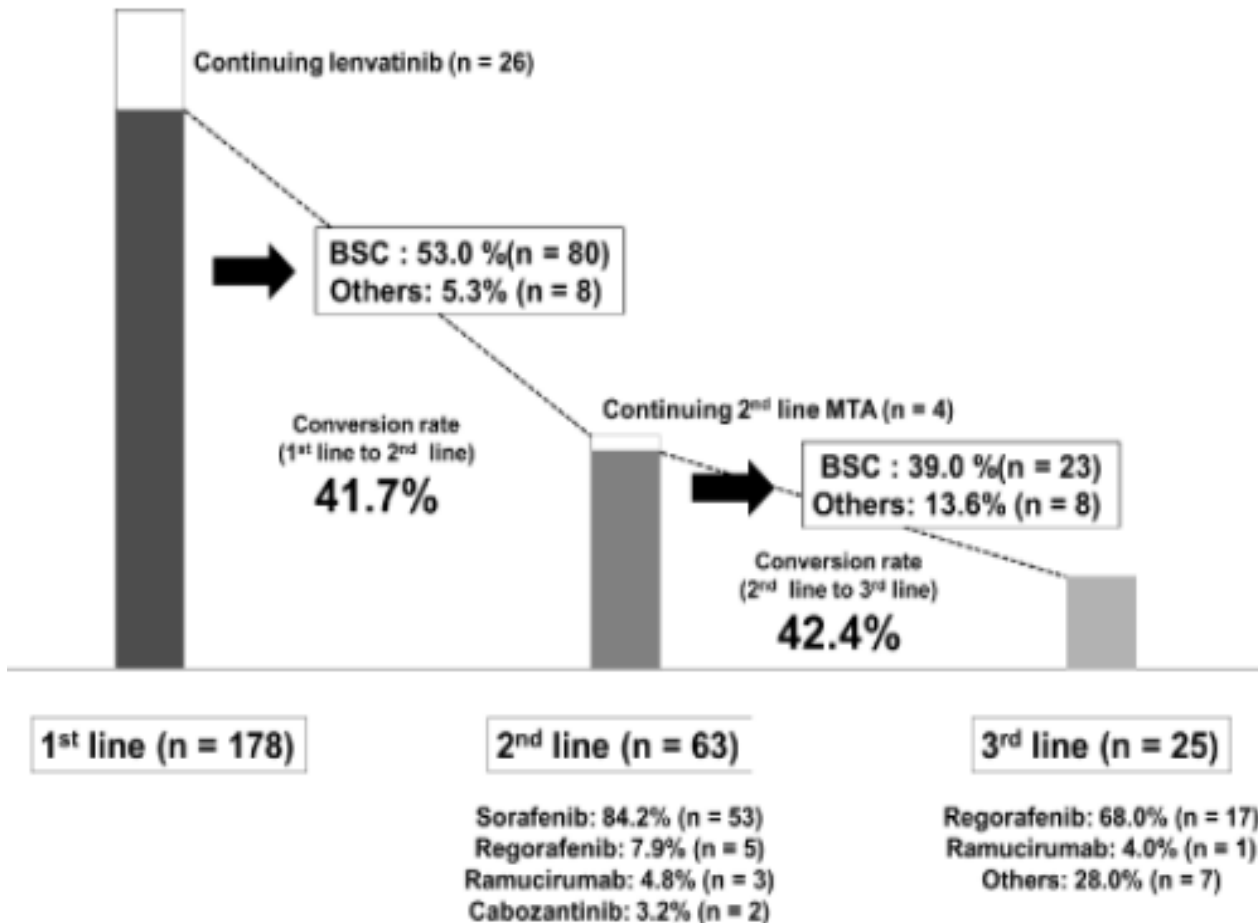
Posttreatment after Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma

Keisuke Koroki,¹ Naoya Kanogawa¹, Susumu Maruta¹, Sadahisa Ogasawara¹, Kazufumi Kobayashi¹, Soichiro Kiyono¹, Masato Nakamura¹, Tomoko Saito¹, Takayuki Kondo¹, Shingo Nakamoto¹, Eiichiro Suzuki¹, Yoshihiko Ooka¹, Akinobu Tawada¹, Tetsuhiro Chiba¹, Makoto Arai¹, Jun Kato¹, Naoya Kato¹

¹Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan



Přehled léčby po selhání lenvatinibu v 1 linii.



	Sorafenib (n = 53)	Regorafenib (n = 22)
Sex, male	48 (90.6%)	19 (86.4%)
Age, > 73 years old	23 (43.4%)	7 (31.8%)
HBV positive	6 (11.3%)	4 (18.2%)
HCV positive	23 (43.4%)	10 (45.5%)
Alcohol abuse	15 (28.3%)	4 (18.2%)
Body weight, < 60 kg	30 (56.6%)	13 (59.1%)
ECOG-PS, ≤ 1	53 (100.0%)	22 (100.0%)
Child–Pugh score		
5	16 (30.2%)	8 (36.4%)
6	20 (37.7%)	9 (40.9%)
≥ 7	17 (32.1%)	5 (22.7%)
Number of intrahepatic lesions, > 7	32 (60.4%)	15 (68.2%)
Maximum size of intrahepatic lesions, > 50 mm	23 (43.4%)	11 (50.0%)
Intrahepatic tumor occupation, ≥ 50%	4 (7.5%)	3 (13.6%)
MVI	16 (30.2%)	6 (27.3%)
EHM	21 (39.6%)	12 (54.5%)
BCLC stage C	36 (67.9%)	15 (68.2%)
AFP, > 400 ng/mL	23 (43.4%)	7 (31.8%)
Treatment line		
2 nd -line	53 (100.0%)	5 (22.7%)

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status

Posttreatment after Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma

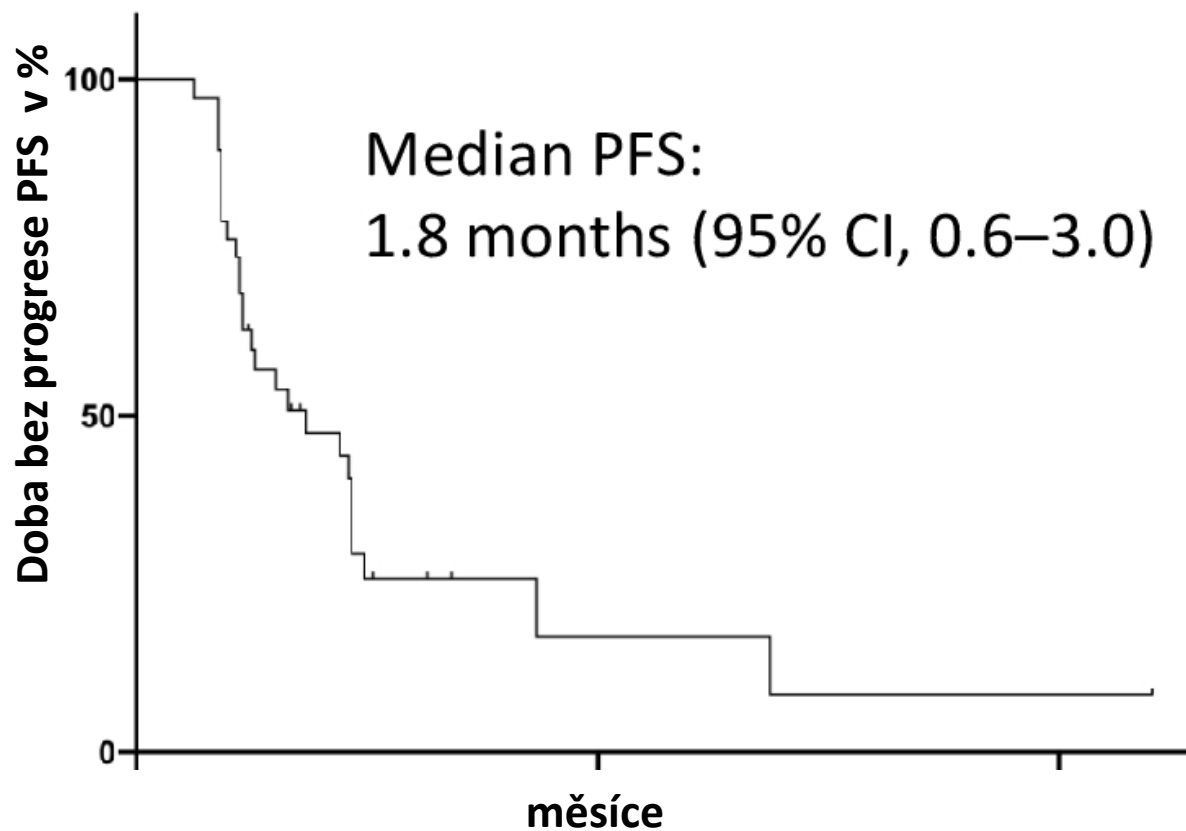
Keisuke Koroki¹, Naoya Kanogawa¹, Susumu Maruta¹, Sadahisa Ogasawara¹, Kazufumi Kobayashi¹, Soichiro Kiyono¹, Masato Nakamura¹, Tomoko Saito¹, Takayuki Kondo¹, Shingo Nakamoto¹, Eiichiro Suzuki¹, Yoshihiko Ooka¹, Akinobu Tawada¹, Tetsuhiro Chiba¹, Makoto Arai¹, Jun Kato¹, Naoya Kato¹

¹Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

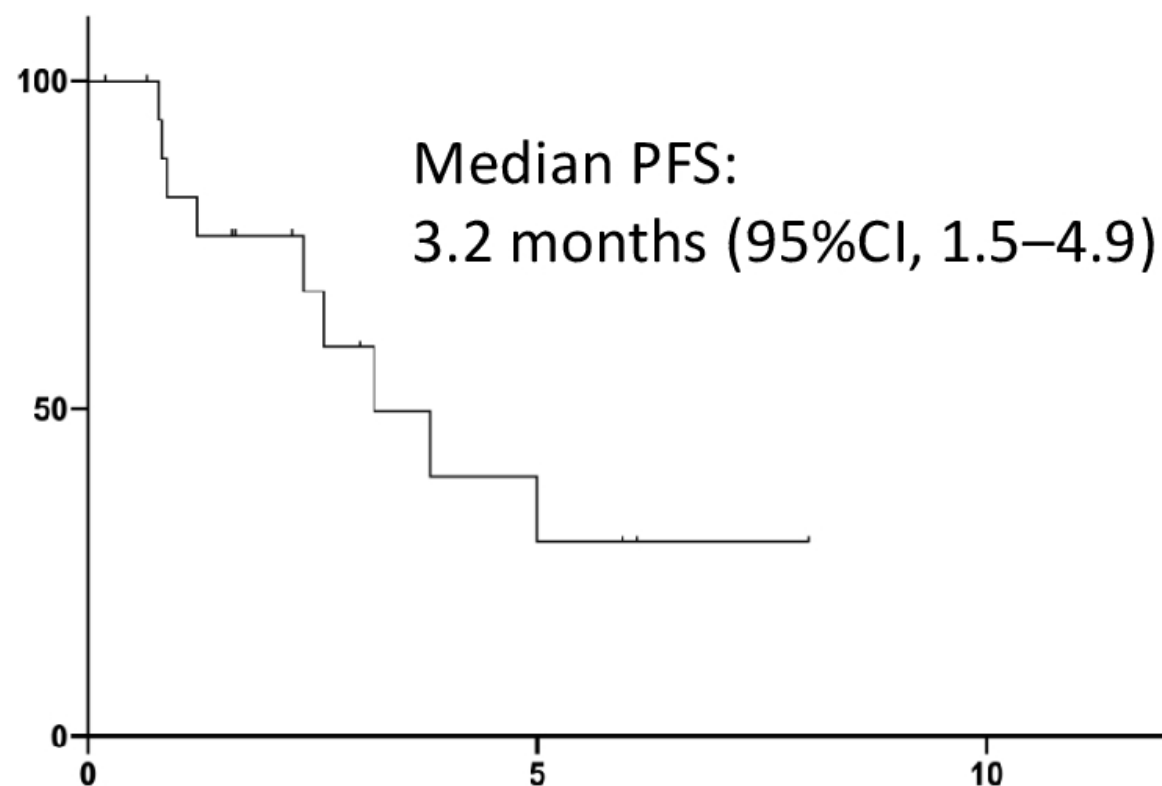


2. a 3. linie léčby po lenvantinibu

Sorafenib



Regorafenib



Posttreatment after Lenvatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma

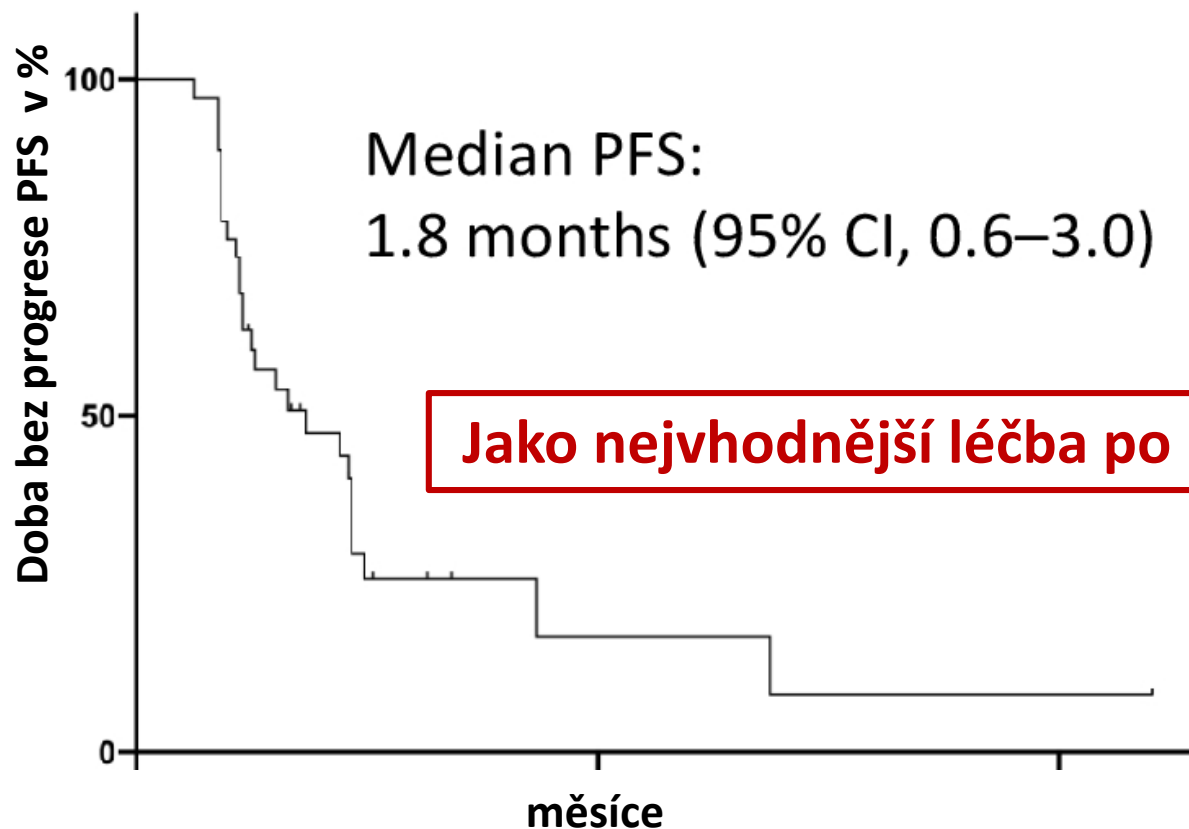
Keisuke Koroki¹, Naoya Kanogawa¹, Susumu Maruta¹, Sadahisa Ogasawara¹, Kazufumi Kobayashi¹, Soichiro Kiyono¹, Masato Nakamura¹, Tomoko Saito¹, Takayuki Kondo¹, Shingo Nakamoto¹, Eiichiro Suzuki¹, Yoshihiko Ooka¹, Akinobu Tawada¹, Tetsuhiro Chiba¹, Makoto Arai¹, Jun Kato¹, Naoya Kato¹

¹Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

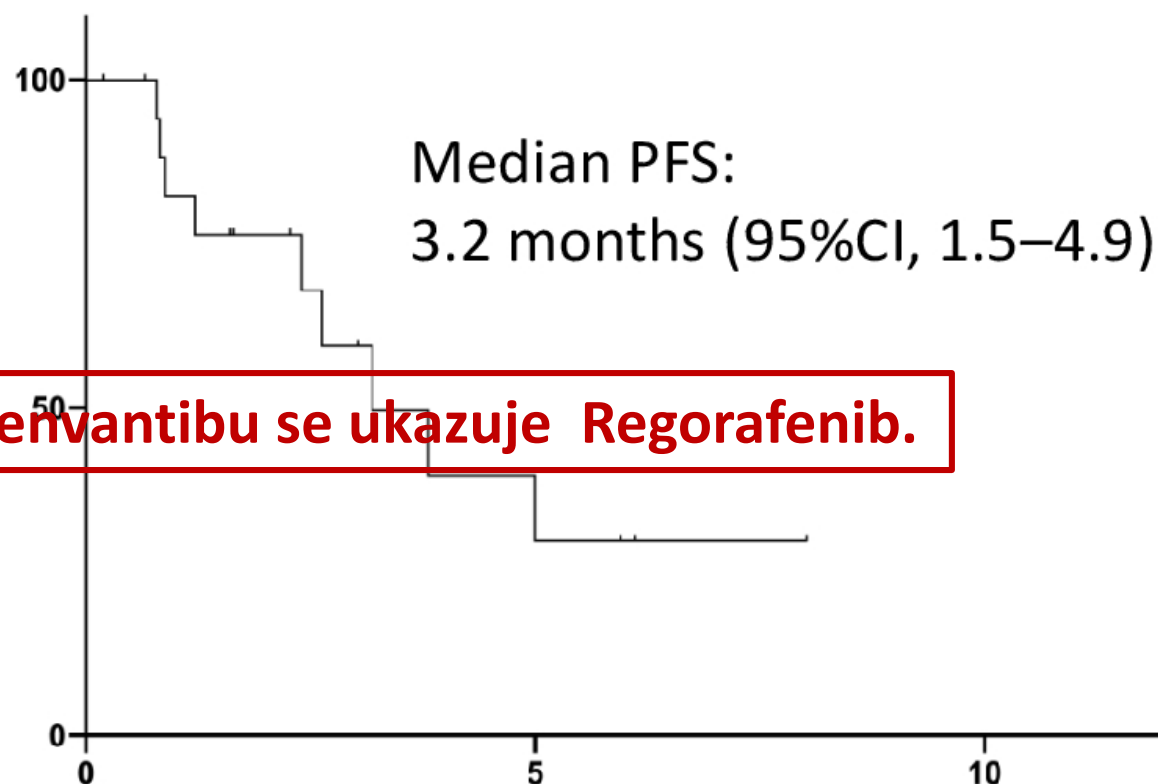


2. a 3. linie léčby po lenvatinibu

Sorafenib



Regorafenib



Jako nejvhodnější léčba po Lenvatinibu se ukazuje Regorafenib.

Comparison of systemic therapy efficacy in advanced hepatocellular carcinoma: Systematic review and frequentist network meta-analysis of randomized controlled trials.

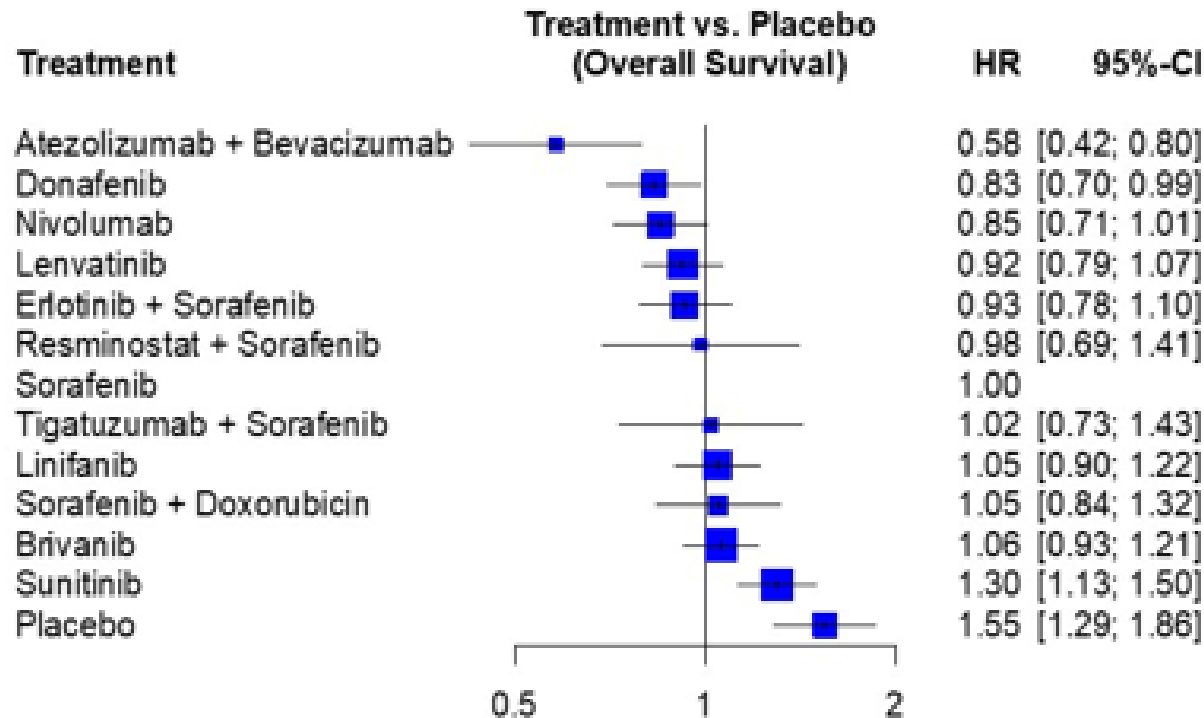
- **Robin Park, Laércio Lopes da Silva, Voravech Nissaisorakarn, Ivy Riano, Anwaar Saeed**

Metodika studie.

- Neexistují přímá srovnání mezi různými druhy léčby v 1 a také ve 2 linii léčby HCC.
- Byla vytvořena metodika analýzy výsledků léčby z mnoha databází: PubMed, Embase, Cochrane database, ESMO ASCO.
- Primárně sledovanými výsledky byly souhrnné poměry rizik (HR) celkového přežití OS a celkového počtu odpovědí ORR ve studiích první linie a poměry rizik HR doby bez progresu PFS a ORR ve studiích druhé linie. Výsledek analýzy celkové přežití OS pro léky ve druhé linii léčby byl syntetizován v kvalitativní analýze.
- Celkově bylo ve studiích fáze II / III analyzováno 8 335 pacientů (13 studií) a 4 612 pacientů (11 studií) pro stanovení výsledků první linie a druhé linie.

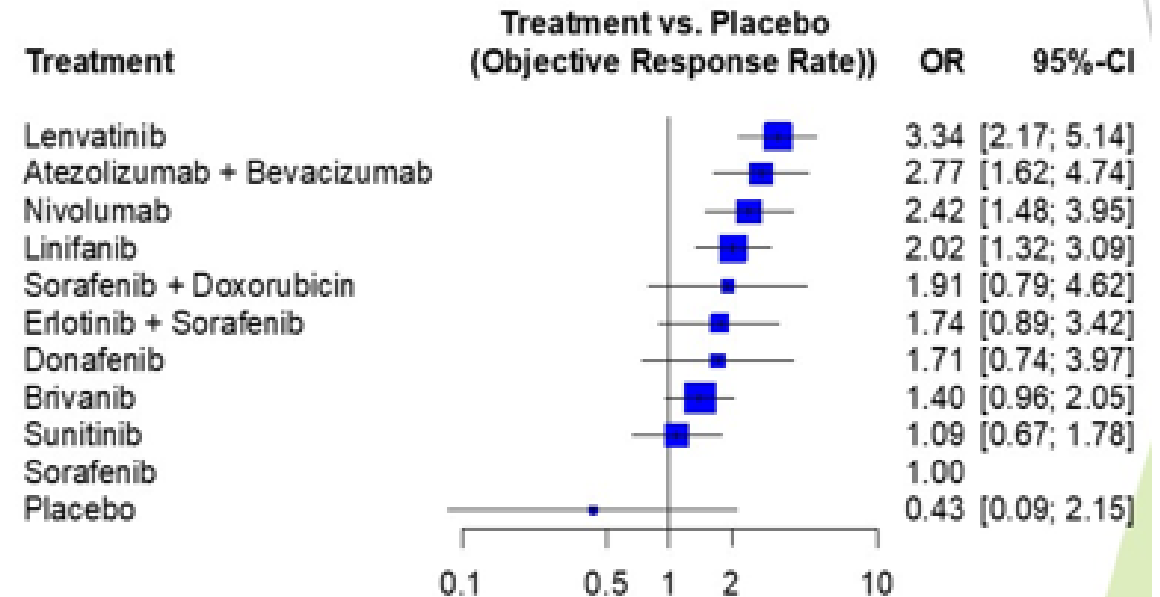
Analýza OS a ORR v první linii léčby HCC.

Celkové přežití OS



**Nejlepší výsledek OS dosáhla
Kombinace Atezolizumab + bevacizumab.**

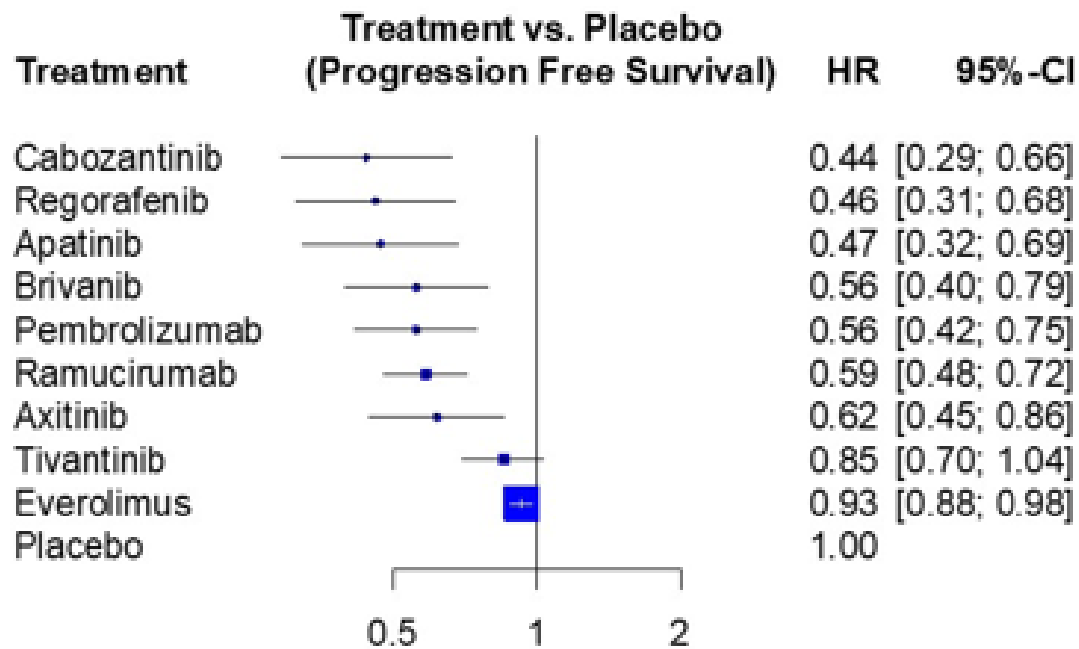
Celkový počet odpovědí ORR



**Nejlepší výsledek ORR dosáhl
Lenvatinib**

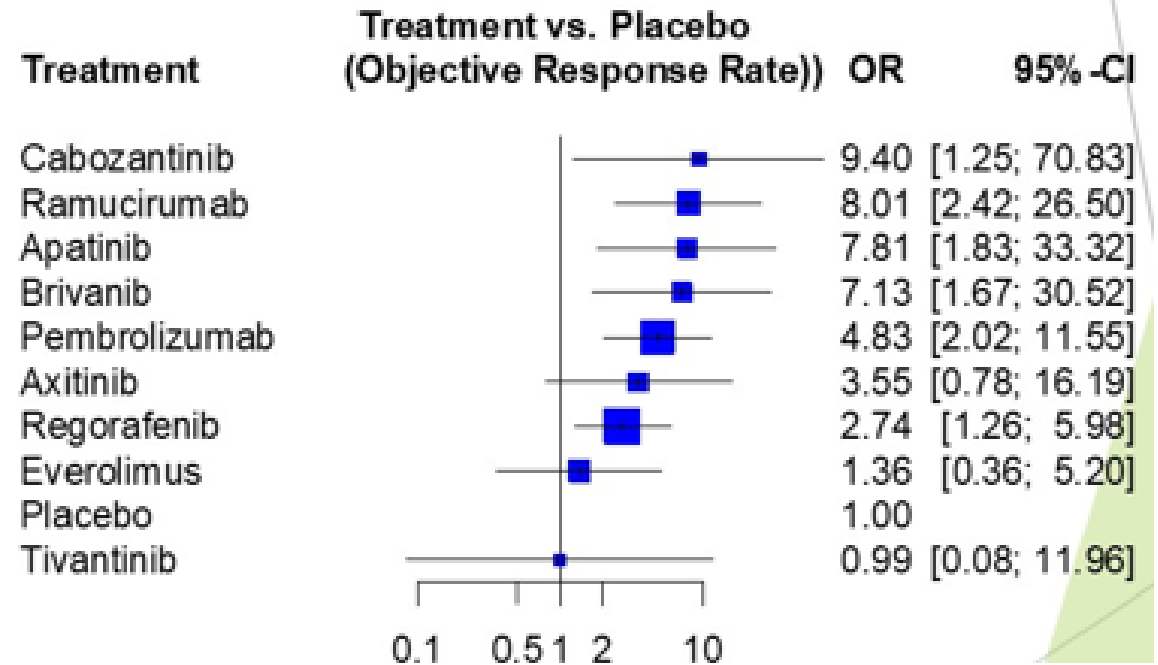
Analýza PFS a ORR ve druhé linii léčby HCC.

Doba bez progresu PFS



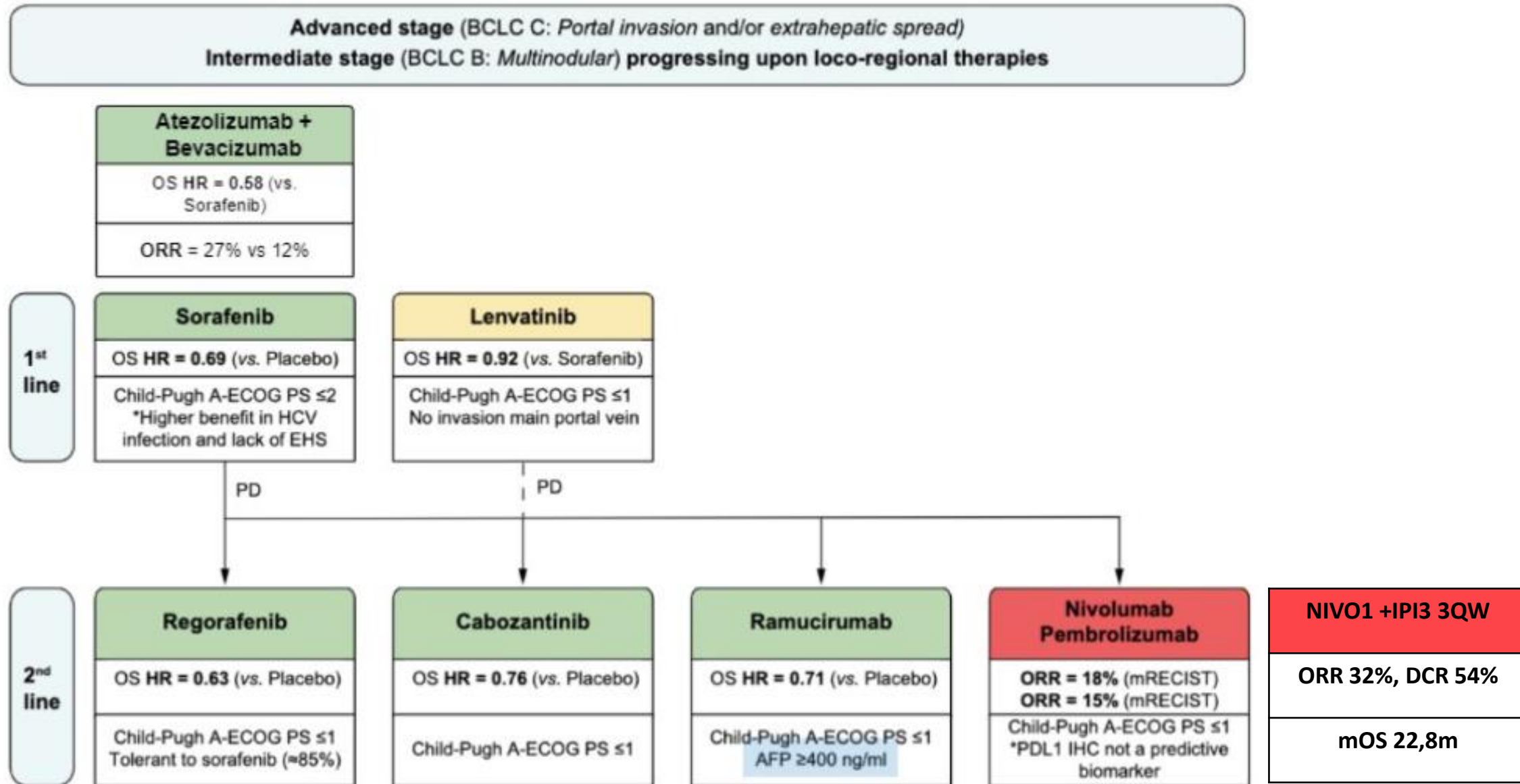
**Nejlepší výsledek PFS dosáhl
Cabozantinib**

Celkový počet odpovědí ORR



**Nejlepší výsledek ORR dosáhl
Cabozantinib**

Současná strategie léčby HCC stadium BCLC C a B



Lékaři musí vyvážit širokou škálu faktorů, aby dosáhli správného rozhodnutí o léčbě

Onkolog



Hepatolog



Gastroenterolog



chirurg



Intervenční radiolog



Preference



Dostupnost studií a léčby



Věk pacienta



Komorbidity



Socioekonomické faktory



Počet ložisek tumoru



Velikost tumoru

EHS or MVI

Výkonostní stav PS

Child-Pugh klasifikace



Transplantace nebo resekce nádoru



Cílená léčba



Lokoregionální léčba



BSC
Podpůrná léčba



Nádorová imunoterapie

Co bychom se měli odnést z přednášky?

Budoucnost léčby HCC.

- Do 1 linie léčby se zařadila studie IMbrave 150. Její výsledky OS jsou stejné jako dvě linie monoterapie TKI.
- Podobných výsledků je schopen i pembrolizumab v první linii jak ukázala studie KEYNOTE 224 kohorta 2.
- Ve 2 linii se ukazuje ze kombinace IPI+ NIVO má obrovský potenciál po selhání TKI v 1 linii.
- Otázka kombinace TACE+TKI (sorafenib) je nadále otevřená.
- Zvolení správné sekvenční léčby se zatím učíme. Bude potřeba dalších dat abychom při současném množství nových látek, které máme k dispozici, zvolili správný postup.

A fluffy orange cat with long fur and blue eyes is sitting on a light-colored upholstered chair. The cat is looking directly at the camera. In the background, there is a wooden bookshelf filled with books. Some of the visible book titles include 'Fremdwörter', 'LIZIVIT', 'DIE BRÄUCELIN', and 'GOTTES BEWISSE'. To the right of the bookshelf, there is a blue knitted rope and a small glass object on a wooden surface. The floor is made of dark wood planks. The lighting is warm and indoor.

Děkuji za pozornost