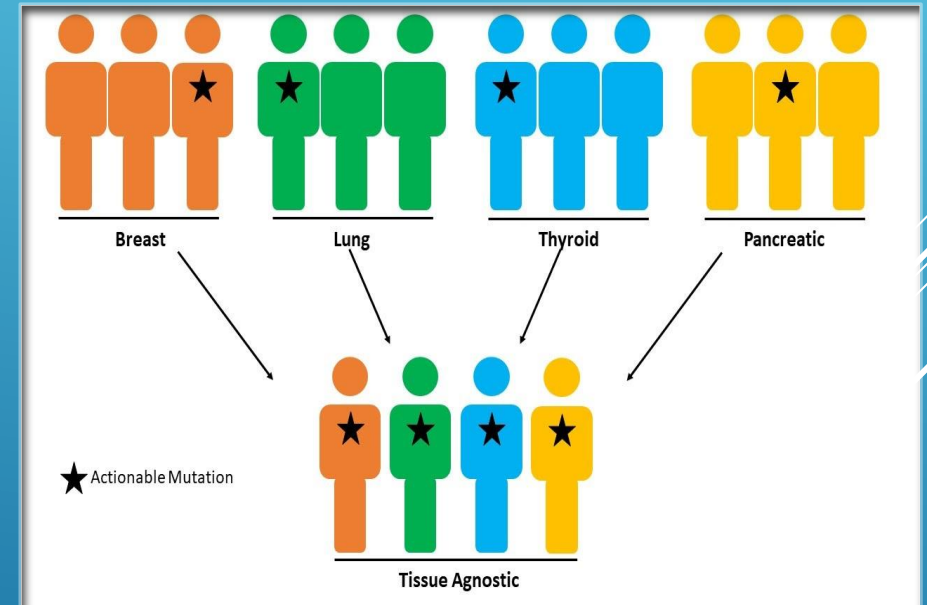


TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

MUDr. Jan Špaček Ph.D., Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,
Onkologická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, Praha 2, 128 00

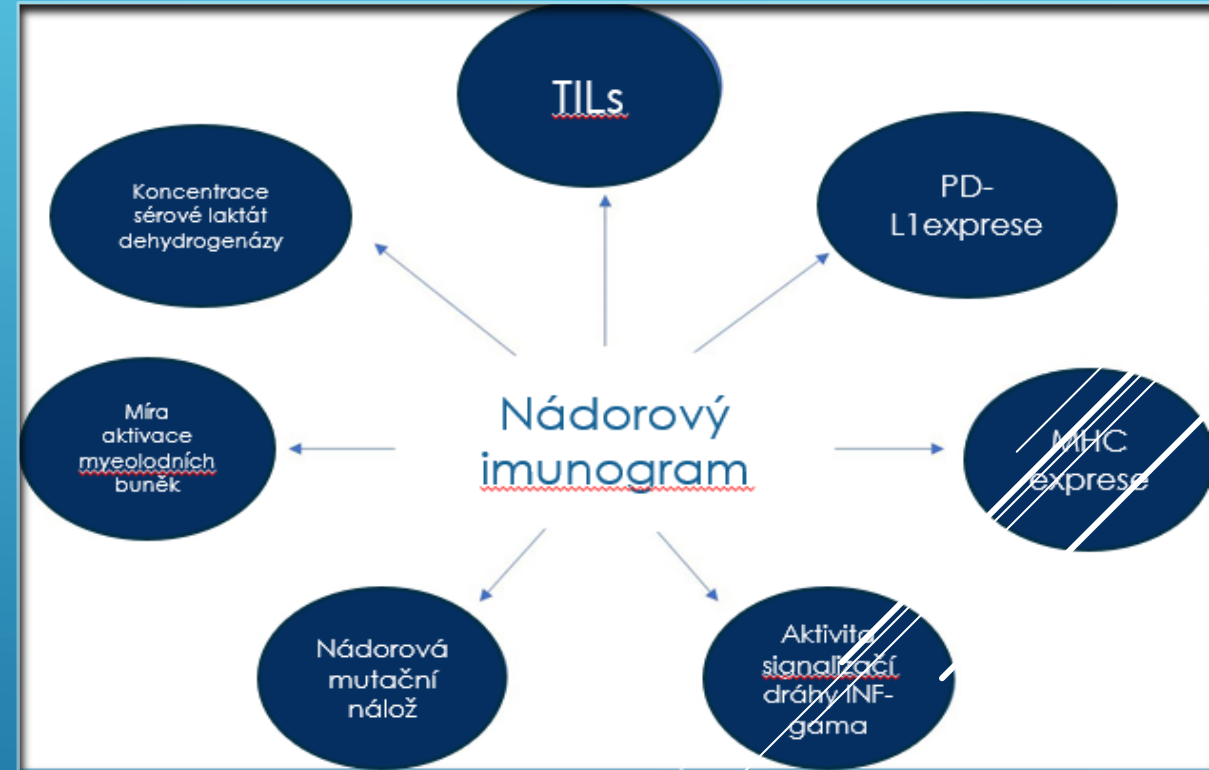
TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

- Je obecně druh systémové terapie, při které se používají léky na základě znalostí genetických a molekulárních vlastností konkrétního nádoru bez ohledu na tkáň, kde nádorové bujení začalo.
- Tumor-agnostická terapie používá stejný lék k terapii všech typů nádorů, které mají specifickou genetickou mutaci nebo vykazují určitý biomarker, zvyšující pravděpodobnost léčebné odpovědi na daný lék.
- Také se nazývá tkáňově agnostická terapie.



TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

- Nádorová onemocnění jsou mimořádně heterogenní, ale heterogenní jsou i hostitelé nemoci. Klíčem k zvýšení efektivity cílené terapie je tedy správně vybraný pacient (personalizovaná medicína), ale i nádor (genomicky unikátní).
- Imunoterapie checkpoint inhibitory je tumor agnostická ze své podstaty.
- Mechanismus účinku moderní imunoterapie zapojuje imunitní systém pacienta do destrukce nádorových buněk posílením protinádorové buněčné imunitní reakce.



PREDIKTORY EFEKTU IT:

CESTA JAK PŘEKONAT ÚZKÉ HRDLO ÚČINNOSTI IMUNOTERAPIE „CHECK POINT INHIBITORY“

- TILs
 - slibné, spolehlivá metodika nutné širší klinické ověření (immunoscore)
- exprese PD-L1
 - nedokonalý marker, ale zatím nejlepší
- MSI
 - využitelná především u ZN zažívacího traktu
- mutační nálož (TMB)
teoreticky velmi potentní, komplikované, nákladné molekulární vyšetření
- Nálož neoantigenů
- výskytu určitých genetických změn (mutace MHC1, TNF-1, interferonu γ),
- mikrobiom
 - zatím slibná neznámá

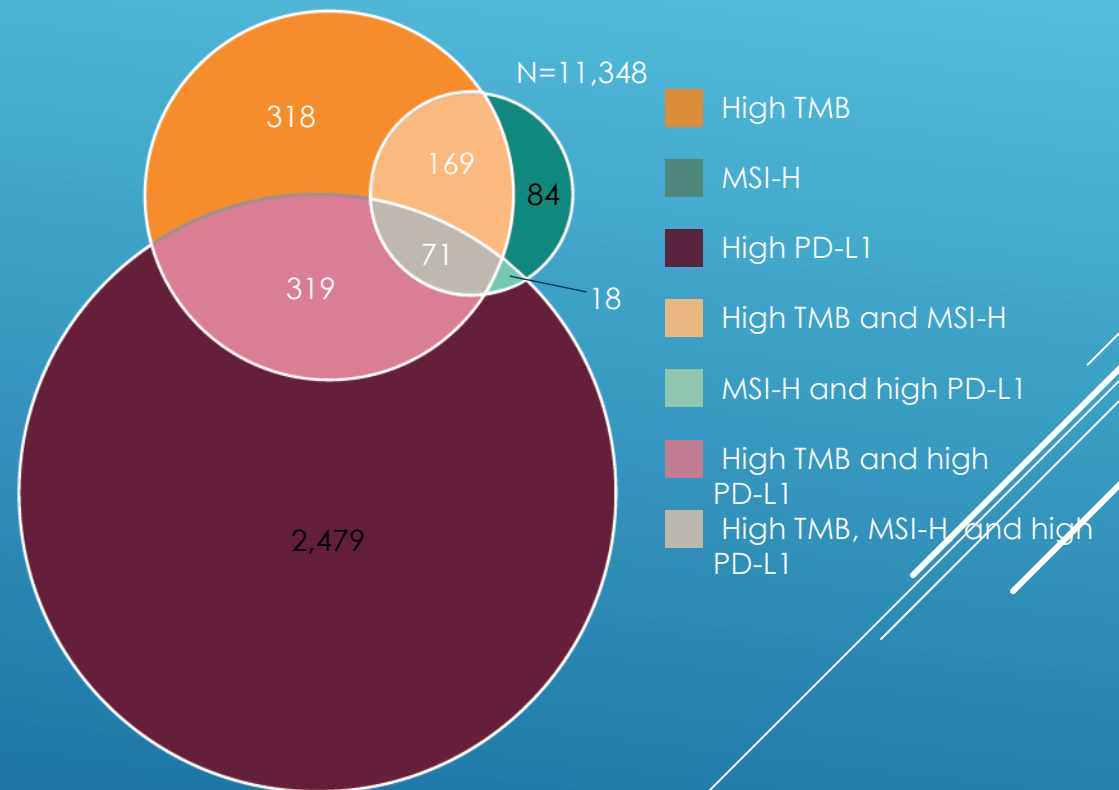
ASOCIACE MEZI PD-L1, MSI NEBO TMB

- ▶ Z 11 348 vzorků nádorů testovaných na 26 solidních nádorech bylo pouze 0,6% případů pozitivních na všechny 3 markery (PD-L1-pozitivní, MSI-H a vysoký TMB [17 mut / Mb]), zatímco v 69,5% případů byly negativní testy všechny
- ▶ PD-L1 pozitivita byla nejčastější (25,4%), následovala vysoká TMB (7,7%) a nakonec MSI-H (3,0%)
- ▶ Tumory tradičně spojené s MSI-H měly také vysoký TMB (např. Endometria, CRC), zatímco nádory spojené s vysokým TMB byly často MSS (např. NSCLC, melanom)



Vysoká TMB zachycuje většinu pacientů, kteří jsou MSI-H, a rozšířený soubor pacientů, kteří mohou mít prospěch z léčby imunoterapie

Společný průnik TMB, MSI a PD-L1 u 26 typů solidních nádorů



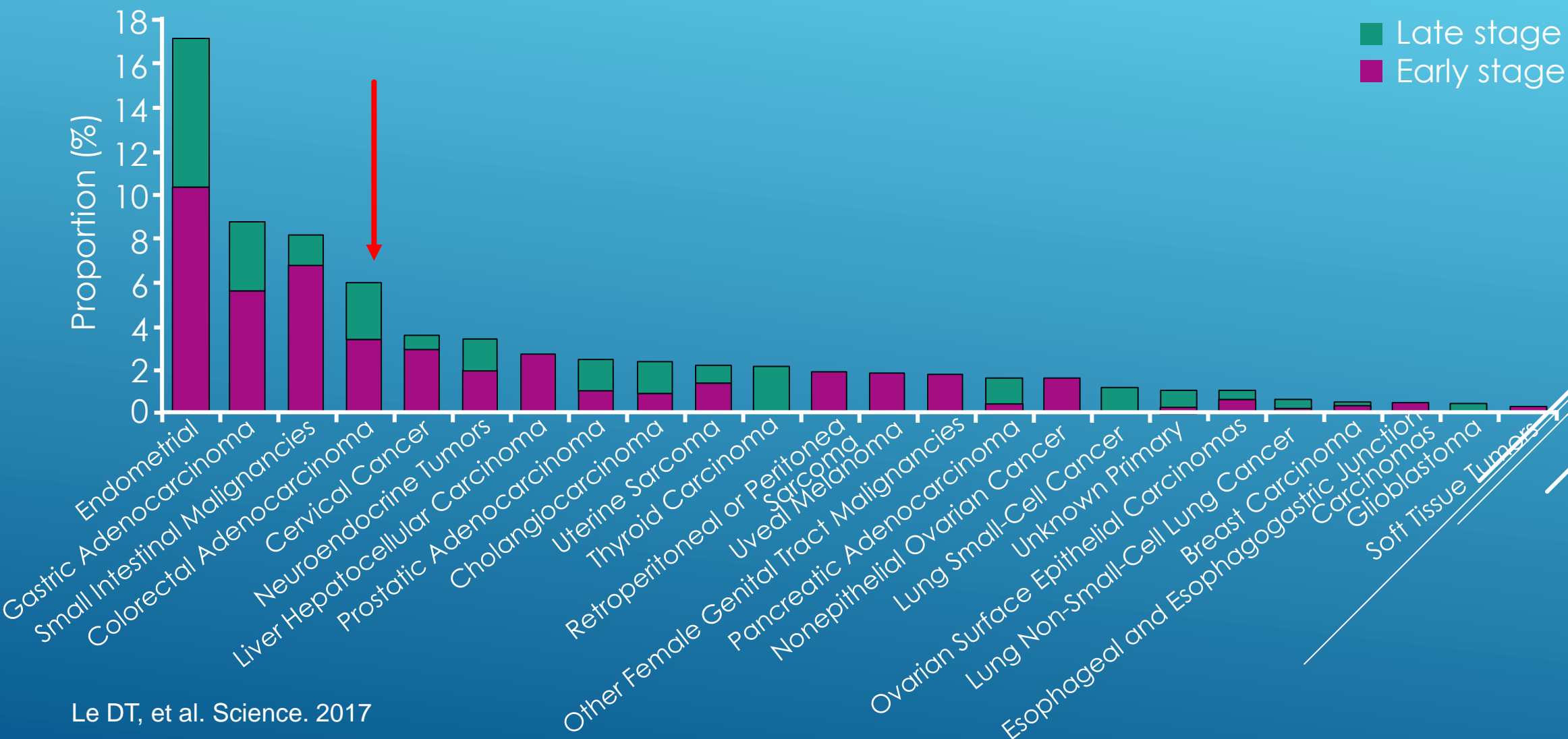
1. Vanderwalde A, et al. *Cancer Med.* 2018;7:746-756.

Image reproduced with permission from Vanderwalde A, et al. *Cancer Med.* 2018;7:746-756.

MMR STATUS: KLÍČOVÝ PREDIKTOR ÚČINNOSTI IMUNOTERAPIE

- ▶ Geny zodpovědné za opravy replikačních chyb v DNA jsou označovány jako „mismatch repair genes“ (MMR geny)
- ▶ Vodítkem k nalezení mutovaného genu je imunohistochemické vyšetření exprese MMR proteinů hMLH1, hMSH2, hMSH6 a hPMS2
- ▶ Přítomnost mutovaných genů má za následek vznik nádorů charakteristických vysokým stupněm nestability v krátkých tandemových repeticích molekuly DNA (mikrosatelitech)
- ▶ Tyto tumory jsou proto označovány jako MSI-H/MMR-D (*microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient*)

MIKROSATELITOVÁ NESTABILITA (MISMATCH REPAIR DEFICIENCY) NAPŘÍČ SOLIDNÍMI NÁDORY A KLINICKÝM STADIEM

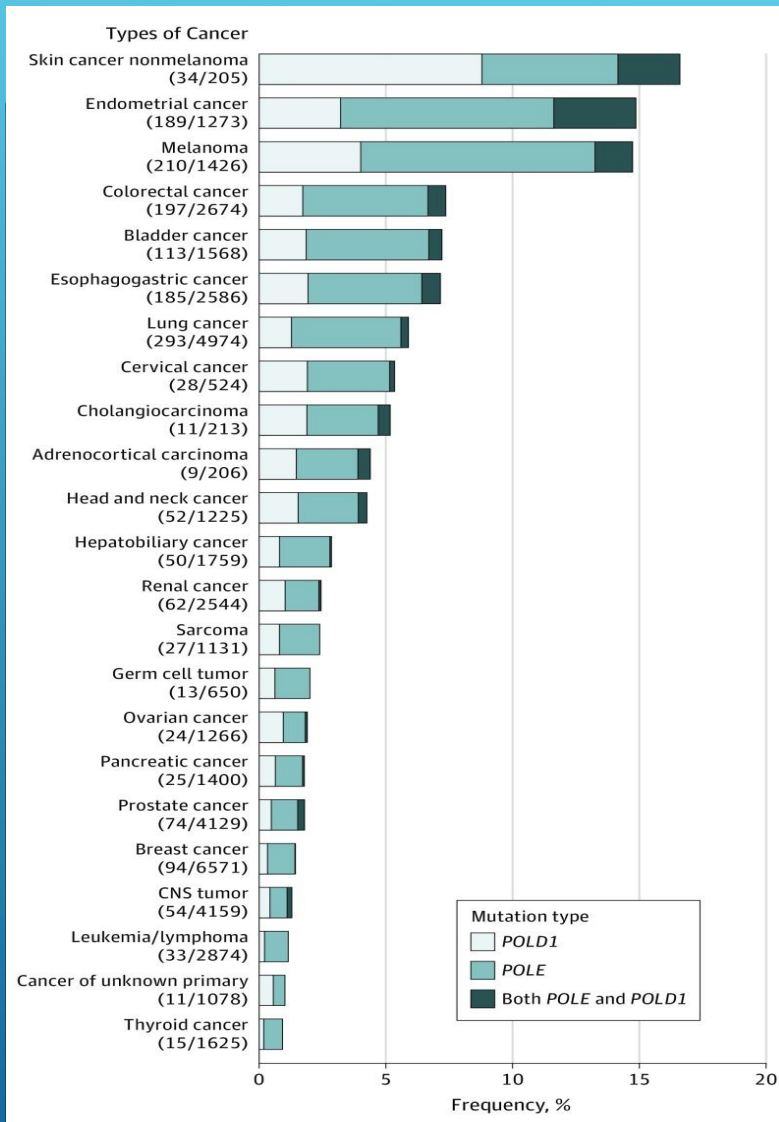


ÚČINNOST BLOKÁDY KONTROLNÍCH BODŮ IMUNITNÍ REAKCE



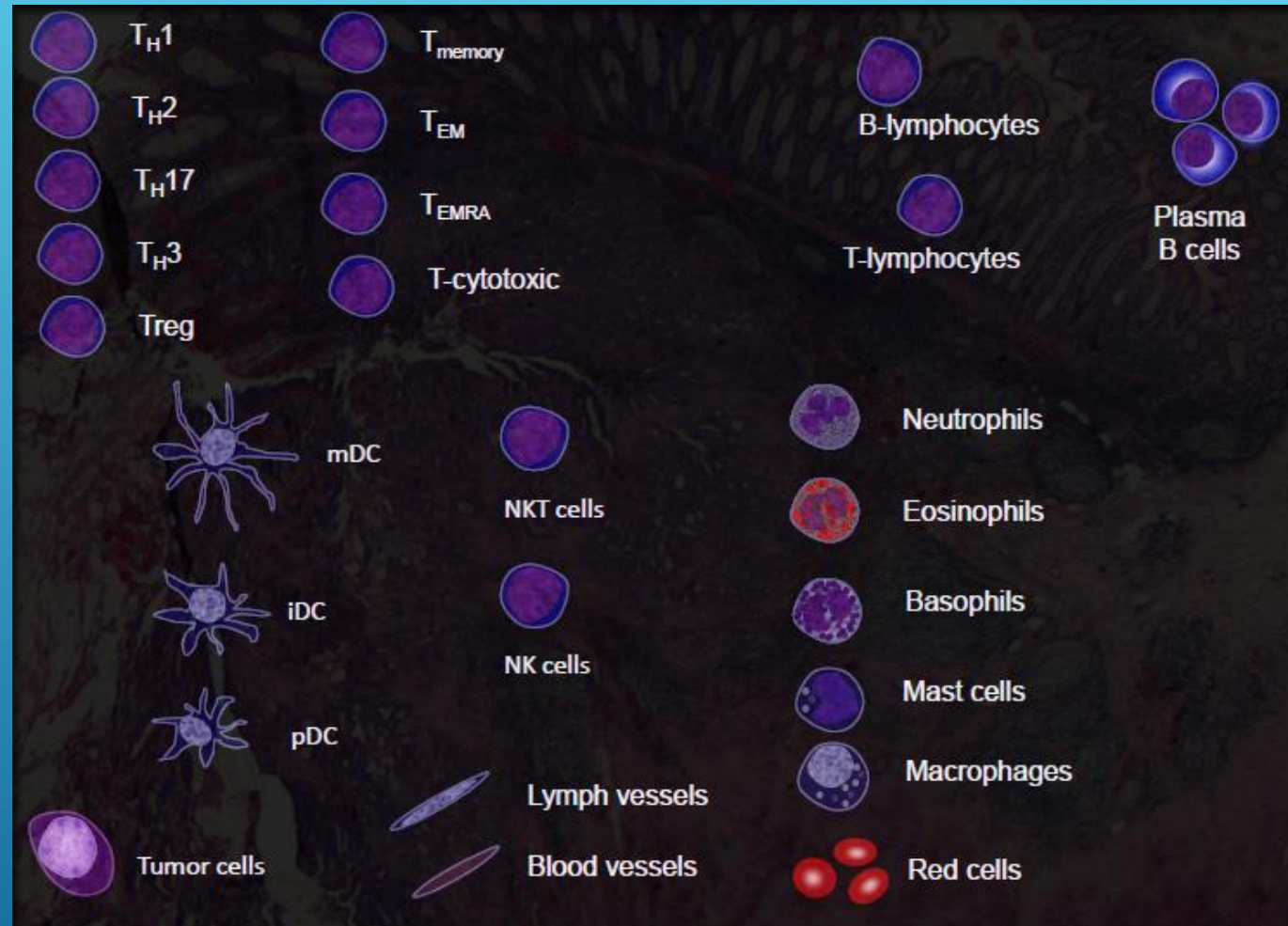
HODNOCENÍ MUTACÍ POLE A POLD1 JAKO BIOMARKERŮ PRO VÝSLEDKY IMUNOTERAPIE U RŮZNÝCH TYPŮ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

- ▶ Geny kódující DNA polymerázu epsilon (POLE) a delta 1 (POLD1) jsou nezbytné pro korektury a replikaci DNA
- ▶ Prevalence mutací POLE / POLD1 u 47721 pacientů s různými typy nádorového onemocnění (viz. Obrázek)
- ▶ Pacienti s nemelonomovým karcinomem kůže měli nejvyšší hladiny mutací POLE / POLD1 (16,59%). U všech 47721 pacientů byla mutační frekvence POLE a POLD1 2,79%, respektive 1,37%. TMB pacientů s těmito mutacemi byla podstatně vyšší než u pacientů bez mutací u většiny typů nádorů.



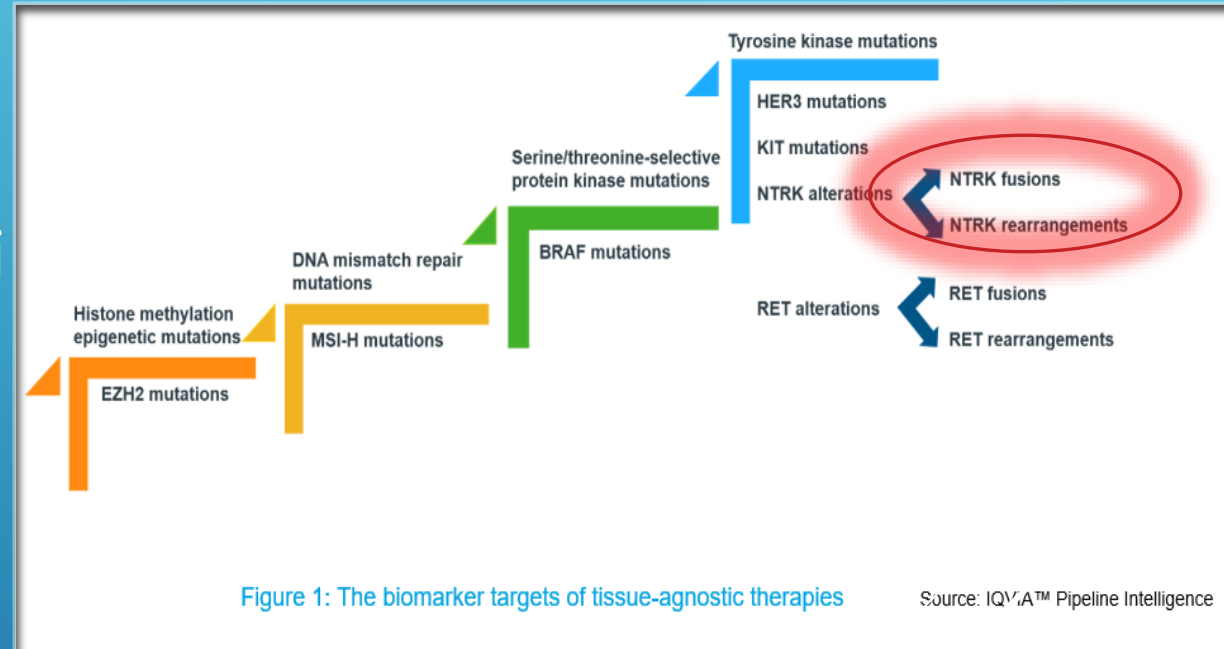
NÁDORY S PŘÍTOMNOSTÍ VYSOKÉHO POČTU EFEKTOROVÝCH T LYMFOCYTŮ VYKAZUJÍ LEPŠÍ ODPOVĚĎ NA IMUNOTERAPII NEŽ NÁDORY BEZ TĚCHTO LYMFOCYTŮ

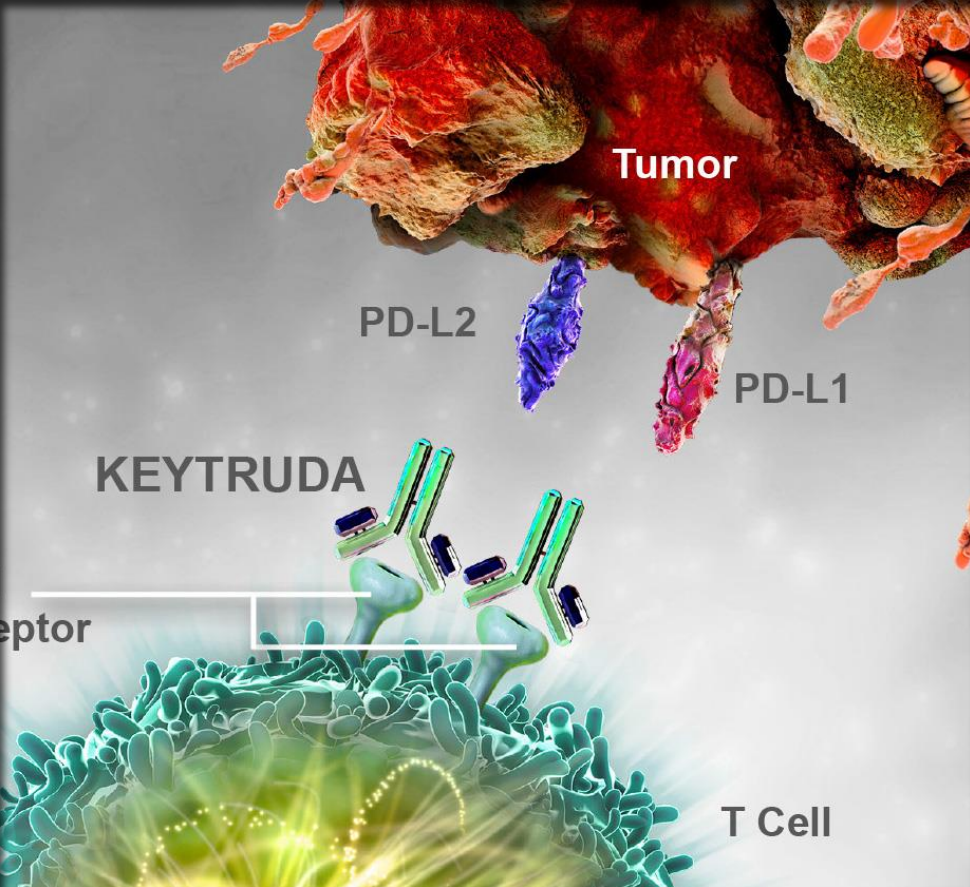
- Nádorové mikroprostředí hraje významnou roli v celém procesu tumorigeneze i vztahu mezi nádorem a hostitelem
- Jeho významnou složku představuje zánětlivá celulóza, jejíž hodnocení má u solidních nádorů prognostický ale i prediktivní význam
- imunitní interakce jsou mj. ovlivněny stromálním mikroprostředím, globálním stavem imunity, antigenními vlastnostmi nádoru (neoantigeny, nádorové antigeny, virové antigeny), ale i faktory zevního prostředí, střevním mikrobiomem a v neposlední řadě i typem buněčné smrti, resp. její imunogenicitou



TUMOR-AGNOSTICKÁ TERAPIE

- V listopadu 2018 schválil americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) larotrectinib (Vitrakvi) k léčbě solidních nádorů s velmi specifickými genetickými rysy.
- Toto schválení a 2 schválení FDA pro pembrolizumab jsou významným pokrokem vpřed ve vývoji tumor-agnostické terapie.





TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

Pembrolizumab byl prvním léčivem, které bylo schváleno s tumor-agnostickou indikací.

V roce 2017 byl pembrolizumab schválen FDA k léčbě dospělých a dětí s metastazujícími, neresekabilními solidními nádory.

Jedná se o nádory s molekulární alterací zvanou mikrosatelitní vysoká nestabilita (MSI-H) nebo deficitní reparační mechanismy DNA (dMMR).

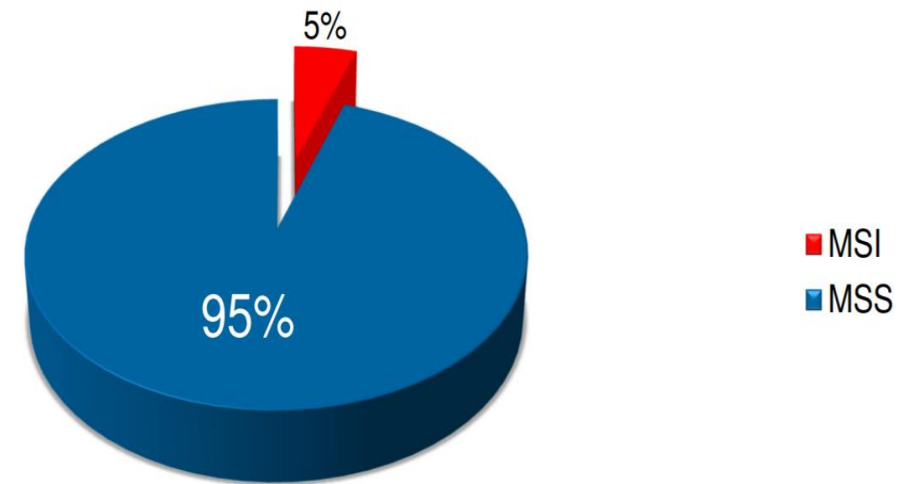
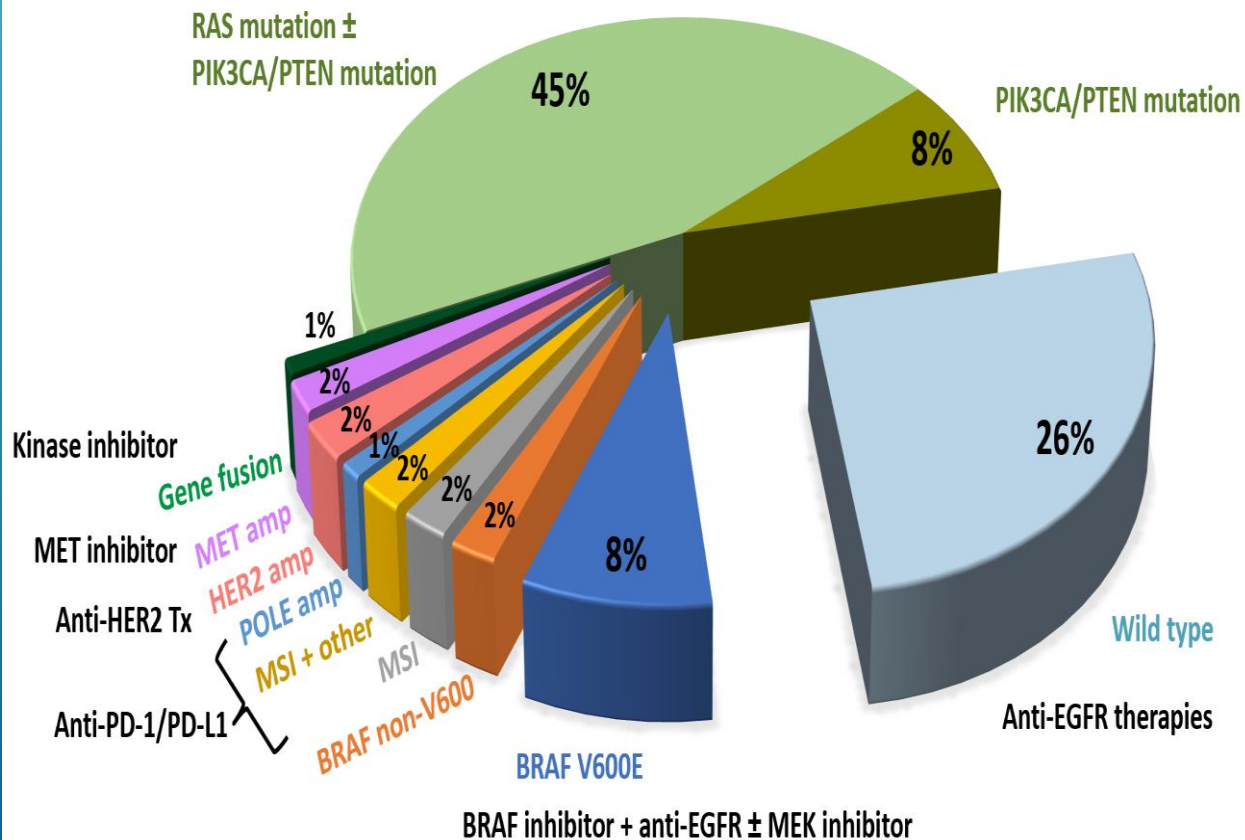
Nádory, které mají MSI-H nebo dMMR, mají potíže s opravou poškození DNA. Výsledkem je, že ve své DNA často vyvinou velké množství mutací.

Tyto mutace produkují abnormální proteiny na nádorových buňkách, což imunitním buňkám usnadňuje nalezení a napadení nádoru.

TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

- V červnu 2020 schválila FDA další použití pembrolizumabu k léčbě dospělých a dětí s neresekovatelnými nebo metastazujícími solidními nádory, které mají vysokou mutační nálož (TMB-H).
- (TMB-H (≥ 10 mut/Mb)- Keynote 158 – testováno na Foundation one -CDx
- Mutační nálož nádoru je počet genových změn nebo mutací v nádorové buňce.
- Nádorové buňky s TMB-H mají v sobě více mutací a je pravděpodobné, že budou efektivně léčeny moderní imunoterapií checkpoint inhibitory.

GENOMICKÉ PREDIKTIVNÍ MARKERY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU MIKROSATELITOVÁ INSTABILITA (MSI) KLÍČOVÝ IMUNOBIOMARKER

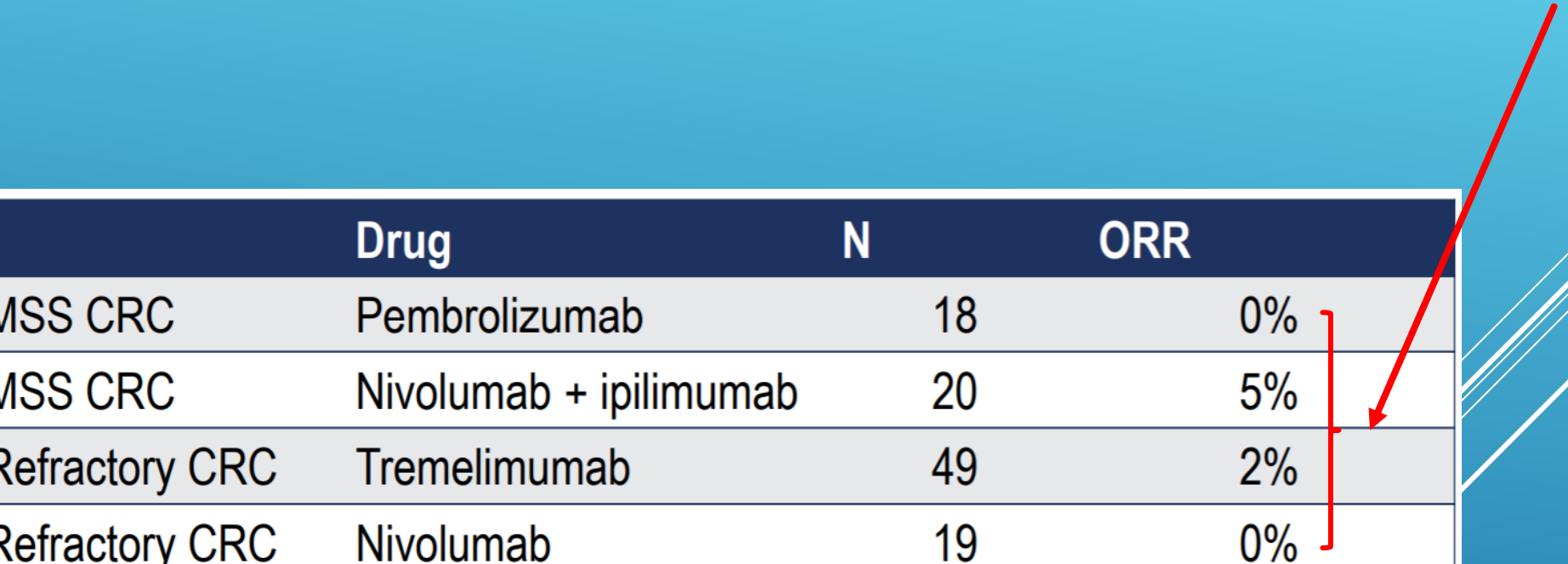


ESMO Preceptorship Immunotherapy Singapore 2018

BLOKÁDA KONTROLNÍCH BODŮ IMUNITNÍ REAKCE NENÍ ÚČINNÁ U MSS KRK

POZN. KLINICKÝ VÝZKUM TRVÁ

| Author | | Drug | N | ORR |
|----------------|----------------|------------------------|----|-----|
| Le et al | MSS CRC | Pembrolizumab | 18 | 0% |
| Overman et al | MSS CRC | Nivolumab + ipilimumab | 20 | 5% |
| Chung et al | Refractory CRC | Tremelimumab | 49 | 2% |
| Topialan et al | Refractory CRC | Nivolumab | 19 | 0% |



KLINICKÁ EVIDENCE VÝZNAMU ÚČINNOSTI IT „CHECK POINT INHIBITORY“ U MSI-H MKRK V PRVNÍ LINII LÉČBY

- ▶ CheckMate-142 fáze II (Lenz HJ, et al ASCO 2020)
- ▶ KEYNOTE 177 fáze III (Andre T, et al ASCO 2020)

KOMBINOVANÁ IT (IPI/NIVO) KLINICKÁ STUDIE FÁZE II CHECKMATE-142

Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO), May 29-31, 2020

Nivolumab + low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 2-year clinical update

Heinz-Josef Lenz,¹ Sara Lonardi,² Vittorina Zagonel,² Eric Van Cutsem,³ Maria Luisa Limon,⁴ Ka Yeung Mark Wong,⁵ Alain Hendlisz,⁶ Massimo Aglietta,⁷ Pilar Garcia-Alfonso,⁸ Bart Neyns,⁹ Fabio Gelsomino,¹⁰ Dana B. Cardin,¹¹ Tomislav Dragovich,¹² Usman Shah,¹³ Jing Yang,¹⁴ Jean-Marie Ledezine,¹⁴ Michael J. Overman¹⁵

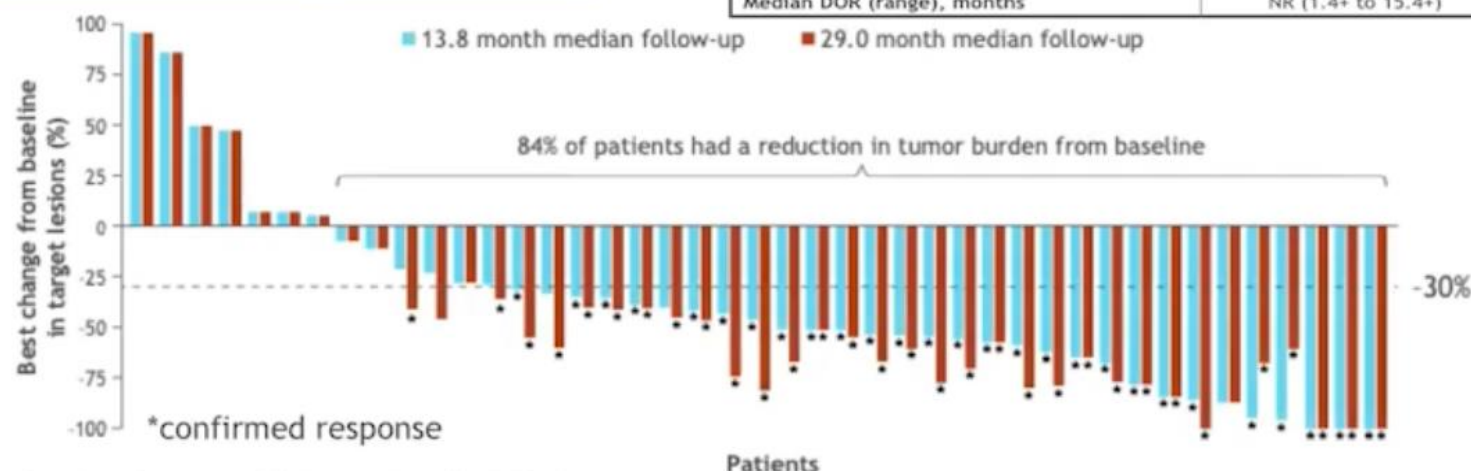
CheckMate 142 C3 Cohort: NIVO+IPI First-line

- Histologically confirmed metastatic or recurrent CRC
- MSI-H/dMMR per local laboratory
- No prior treatment in metastatic setting

NIVO 3 mg/kg Q2W
+
IPI 1 mg/kg Q6W

Primary endpoint: ORR per investigator assessment (RECIST v1.1)
Other key endpoints: ORR per BICR, DCR, DOR, PFS, OS, and safety

| Data cutoff | NIVO3 (Q2W) + IPI1 (Q6W) N = 45 Investigator assessed | |
|----------------------------------|---|------------------------|
| | July 2018 | October 2019 |
| Median follow-up (range), months | 13.8 (9.0-18.5) | 29.0 (24.2-33.7) |
| ORR, n (%) [95% CI] | 27 (60) [44-74] | 31 (69) [53-82] |
| Best overall response, n (%) | | |
| CR | 3 (7) | 6 (13) |
| PR | 24 (53) | 25 (56) |
| SD | 11 (24) | 7 (16) |
| PD | 6 (13) | 6 (13) |
| Not determined | 1 (2) | 1 (2) |
| DCR, n (%) [95% CI] | 38 (84) [70.5-93.5] | 38 (84) [70.5-93.5] |
| Median TTR (range), months | 2.6 (1.2-13.8) | 2.7 (1.2-27.7) |
| Median DOR (range), months | NR (1.4+ to 15.4+) | NR (1.4+ to 29.0+) |

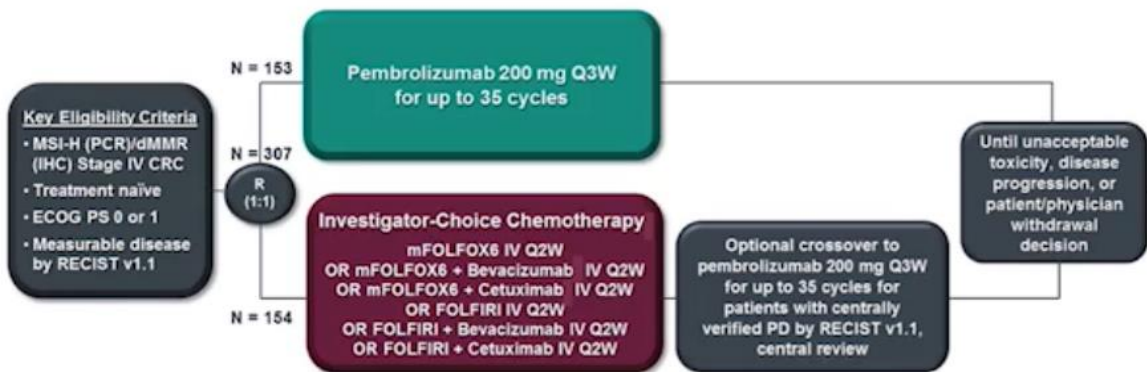


BICR, blinded independent central review; DOR, duration of response; Q6W, every 6 weeks; TTR, time to response.
Adapted with permission from Lenz H-J et al. Presented at ASCO Virtual 2020: abstract 4040.

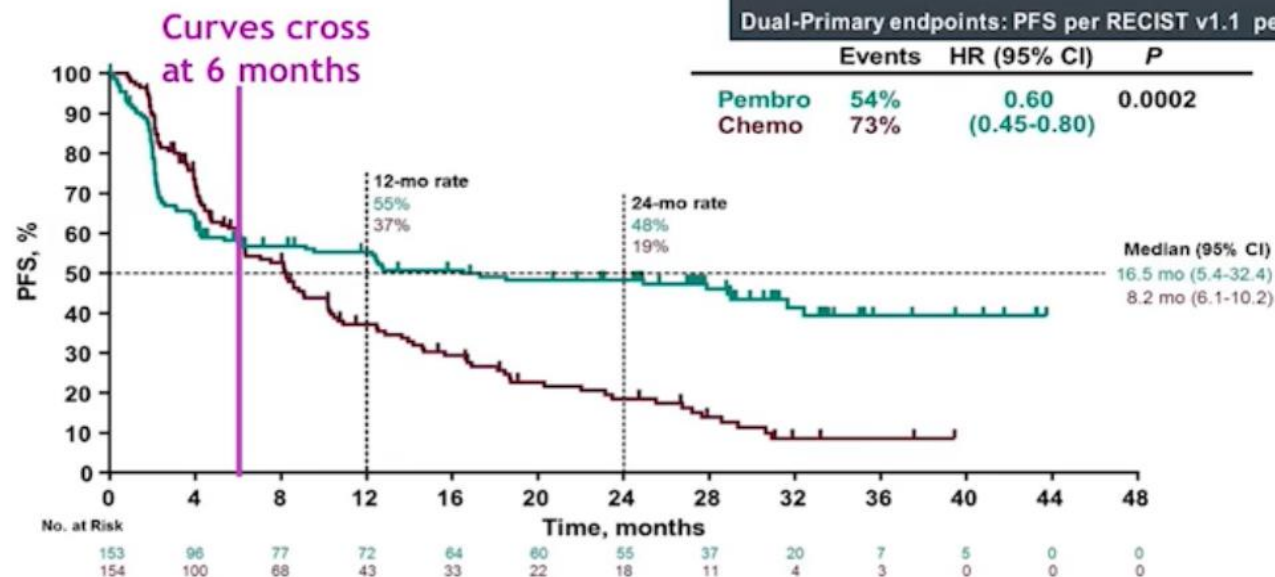
KEYNOTE-177: PRVNÍ LINIE LÉČBY MSI-H/DMMR MKRK : CHECK POINT BLOKÁDA VS CHEMOTERAPIE

PRESENTED AT: 2020 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO20 PRESENTED BY: Thierry André, MD

Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-177 Study



Dual-Primary endpoints: PFS per RECIST v1.1 per blinded independent central review (BICR) and OS

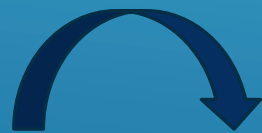


Adapted from André T et al. Presented at ASCO Virtual 2020; abstract LBA4.

IHC, immunohistochemistry; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; R, randomization; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.


- ▶ Anti PD-1 monoterapie (pembrolizumab) nebo kombinace s anti-CTLA4 (nivolumab/ipilimumab) je účinnější a méně toxická ve srovnání s chemoterapií
- ▶ Anti PD-1 monoterapie stane se novým standardem léčby 1.linie pokročilých MSI-H kolorektálních karcinomů v roce 2021

- ▶ **Stanovení** MSI by se mělo rutinně provádět u všech nemocných s KRK



STAY-AT-HOME MESSAGES

TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

- V éře zvýšeného zaměření na precizní medicínu se nádorově agnostické terapie ukázaly jako nový revoluční přístup k léčbě nádorových nemocnění.
 - Tumor-agnostické terapie se zaměřují na specifické genomové anomálie nebo molekulární rysy bez ohledu na místo původu nádoru.
 - Pan-tumorové přístupy signalizují důležité nové paradigma v klinické léčbě, kdy genomový podpis tumoru nahrazuje histologii při informování o rozhodnutích o terapeutickém postupu.
 - V posledních letech se nádorově agnostické terapie staly klíčovou oblastí zájmu.
- 

TUMOR-AGNOSTICKÁ IMUNOTERAPIE

MUDr. Jan Špaček Ph.D., Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta,
Onkologická klinika 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakulní nemocnice,
U Nemocnice 2, Praha 2, 128 00