

The logo for the 2021 ESMO congress. It features the year '2021' in white on a red square background, followed by the letters 'ESMO' in a stylized font where 'E' is green, 'S' is purple, 'M' is blue, and 'O' is dark blue. To the right, the word 'congress' is written in a red, lowercase, sans-serif font.

2021 **ESMO** congress

A white, rounded rectangular banner with a drop shadow, containing the dates '16-21 September 2021' in a bold, dark blue, sans-serif font. The banner is set against a background of colorful geometric patterns in shades of blue, red, and gold.

16-21 September 2021

Imunoterapie ESMO® 2021

Eugen Kubala

Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha

Co nového v imunoterapii přinesl kongres ESMO® 2021?

- Poprvé máme k dispozici velmi účinnou léčbu u pokročilého metastazujícího mezoteliomu, jak prokázala studie CheckMate 734.
- Studii KEYNOTE 826 si dala za cíl, že po přidání pembrolizumabu k chemoterapii ± bevacizumabu dojde k významnému zlepšení OS a PFS u žen s přetrvávajícím, recidivujícím, nebo metastatickým karcinomem děložního čípku.
- IMpower010 je první studií fáze III s imunoterapií, která si dala za cíl zlepšení DFS po adjuvantní léčbě NSCLC po kompletní resekci a chemoterapii na bázi platiny.
- Studie KEYNOTE 355 přinesla naději v léčbě pokročilého a metastazujícího TNBC - přidáním pembrolizumabu k chemoterapii dojde ke zlepšení výsledků PFS a OS.
- Všechny studie již pracují s prediktory odpovědi na imunoterapii, což nás posouvá blíže k personalizované léčbě na míru pro jednotlivého pacienta a jeho specifický nádor.

First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743

Solange Peters,¹ Arnaud Scherpereel,² Robin Cornelissen,³ Youssef Oulkhair,⁴ Laurent Greillier,⁵ Muhammet Ali Kaplan,⁶ Toby Talbot,⁷ Isabelle Monnet,⁸ Sandrine Huret,⁹ Paul Baas,¹⁰ Anna K. Nowak,¹¹ Nobukazu Fujimoto,¹² Anne S. Tsao,¹³ Aaron S. Mansfield,¹⁴ Sanjay Popat,¹⁵ Xiaoqing Zhang,¹⁶ Nan Hu,¹⁶ David Balli,¹⁶ Jenine K. Sanzari,¹⁶ Gérard Zalcman¹⁷

¹Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; ²University of Lille, CHU Lille, INSERM, OncoThAI, Lille, France; ³Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Netherlands; ⁴Hôpital Côte de Nacre CHU Caen, Caen, France; ⁵Aix Marseille University, APHM, INSERM, CNRS, CRCM, Hôpital Nord, Marseille, France; ⁶Dicle University, Diyarbakir, Turkey; ⁷Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, Truro, UK; ⁸Centre Hospitalier Intercommunal de Creteil, Créteil, France; ⁹Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain Cedex, France; ¹⁰Netherlands Cancer Institute and Leiden University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; ¹¹University of Western Australia and Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Australia; ¹²Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; ¹³MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ¹⁴Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ¹⁵Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, UK; ¹⁶Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁷Bichat-Claude Bernard University Hospital, AP-HP, Université de Paris, Paris, France

Studie CheckMate 743: NIVO + IPI v léčbě inoperabilního metastazujícího mezoteliomu

- Duální imunoterapie nivolumabem (NIVO) + ipilimumabem (IPI), která využívá synergický účinek obou těchto molekul, ¹⁻³ zlepšila dlouhodobé výsledky OS u více typů nádorů.⁴⁻⁷
- V randomizované studii fáze III CheckMate 743 v 1. linii kombinace NIVO + IPI významně prodloužila OS proti standardní chemoterapii u pacientů s neresekabilním, maligním, pleurálním mezoteliomem (MPM). ⁸
- Tato léčba je standardní léčbou MPM podle EMA a FDA v 1. linii léčby MPM. ^{9,10}
- Zatím nejsou hlášeny žádné nové výsledky z jiných klinických studií, v nichž podávali imunoterapii u MPM.
- Zde uvádíme 3letou aktualizaci výsledků účinnosti a bezpečnosti ve studii CheckMate 743 a jejich vztah k použitým biomarkerům.

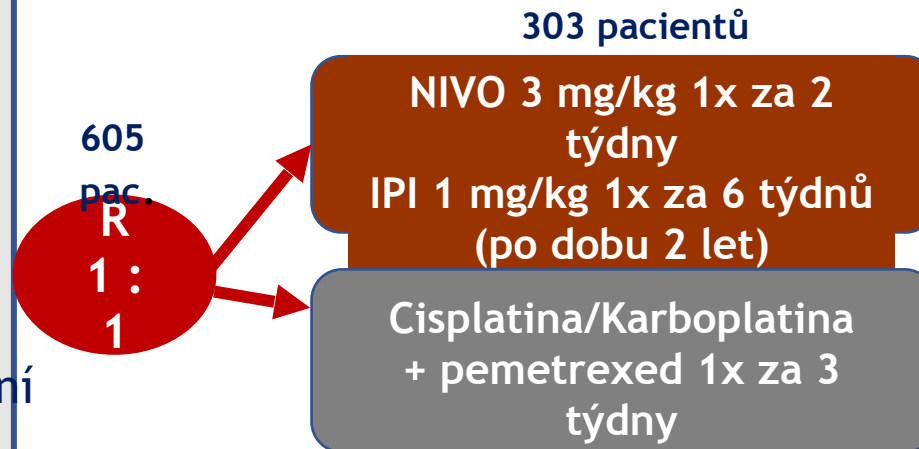
Studie CheckMate 743: design studie

Vstupní kritéria:

- Neresekovatelný MPM
- Bez předchozí léčby
- ECOG PS 0-1

Stratifikace:

- Věk
- Epiteloidní vs. nonepiteloidní



Trvání léčby:

- Do progresse onemocnění
- Do nezvladatelné toxicity
- Do 2 let léčby pro imunoterapii

Primární cíle:

- OS

Druhotné cíle:

- ORR, DCR a PFS
- Účinnost léčby podle exprese

PD-L1

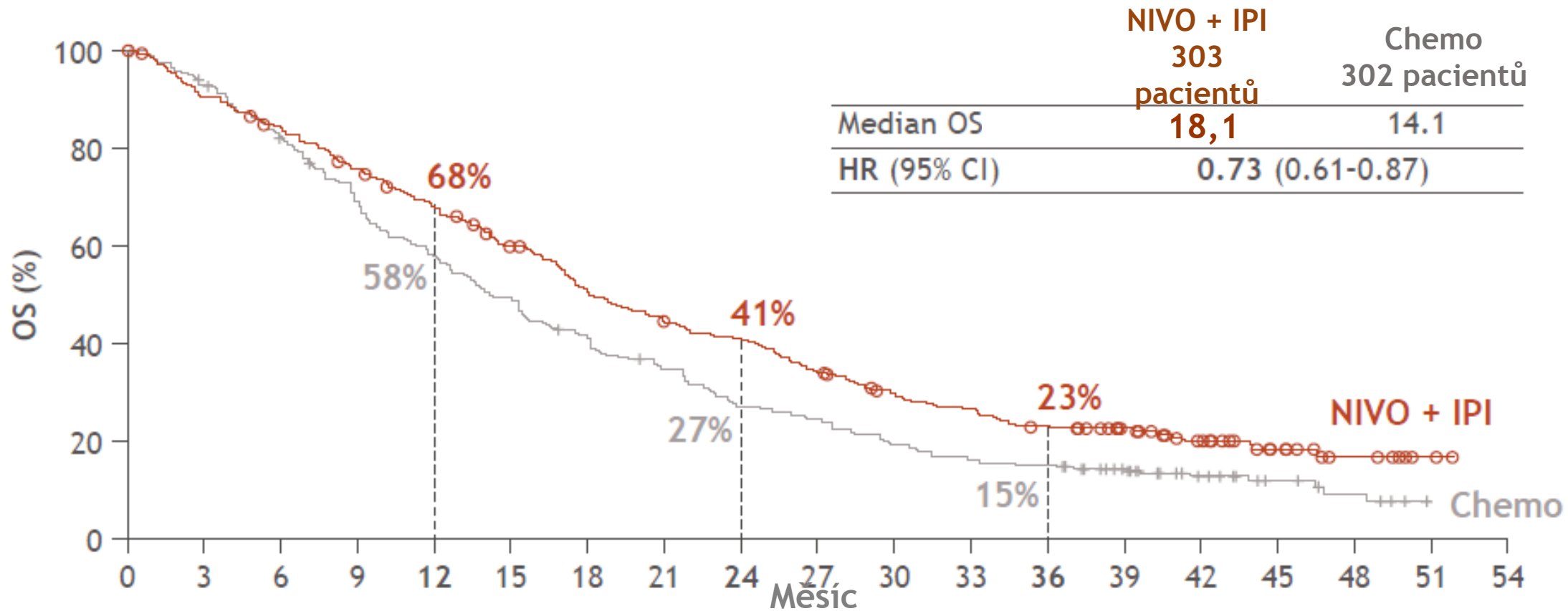
Terciální cíle:

- Bezpečnost a tolerabilita léčby
- Biomarkery

Studie CheckMate 743: analýza biomarkerů

- **Vyšetření 4 genů zánětlivých markerů a stanovení jejich skóre**
 - Zahrnuje geny CD8A, STAT1, LAG3 a CD274 (PD L1).¹ Bylo stanoveno vysoké střední a nízké skóre.
 - Provedeno prostřednictvím sekvenování RNA na výchozích vzorcích nádorů z patologických vzorků.
- **Nádorová mutační zátěž (TMB)**
 - Tkáňová TMB byla hodnocena pomocí sekvenování celého exomu odpovídajících nádorových a normálních vzorků a na základě počtu mutací byla stanovena nízká, střední a vysoká TMB.
- **Imunitní prognostický index plic (LIPI)**
 - Skóre LIPI (nízké střední a vysoké) bylo stanoveno podle hladin LDH a poměru neutrofilů/lymfocytů (dNLR) ze vzorků periferní krve.

Studie CheckMate 743: 3leté výsledky OS



Pacienti v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
NIVO + IPI	303	273	251	226	200	173	145	126	116	97	80	73	62	49	35	18	7	2	0
Chemo	302	269	234	192	164	138	114	97	76	69	54	46	43	33	20	11	6	0	0

Studie CheckMate 743: 3leté výsledky OS podle histologického typu

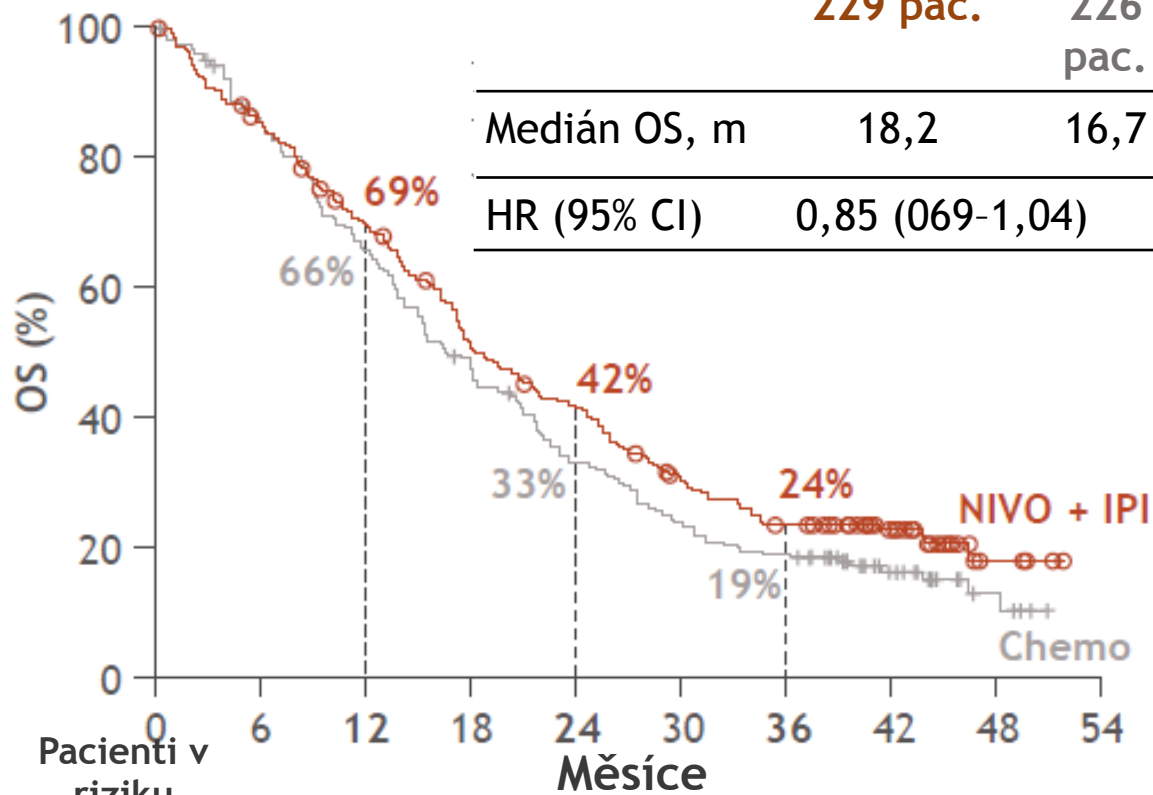
Epiteloidní mezoteliom

IPI + NIVO
229 pac.

Chemo
226
pac.

Medián OS, m 18,2 16,7

HR (95% CI) 0,85 (0,69-1,04)



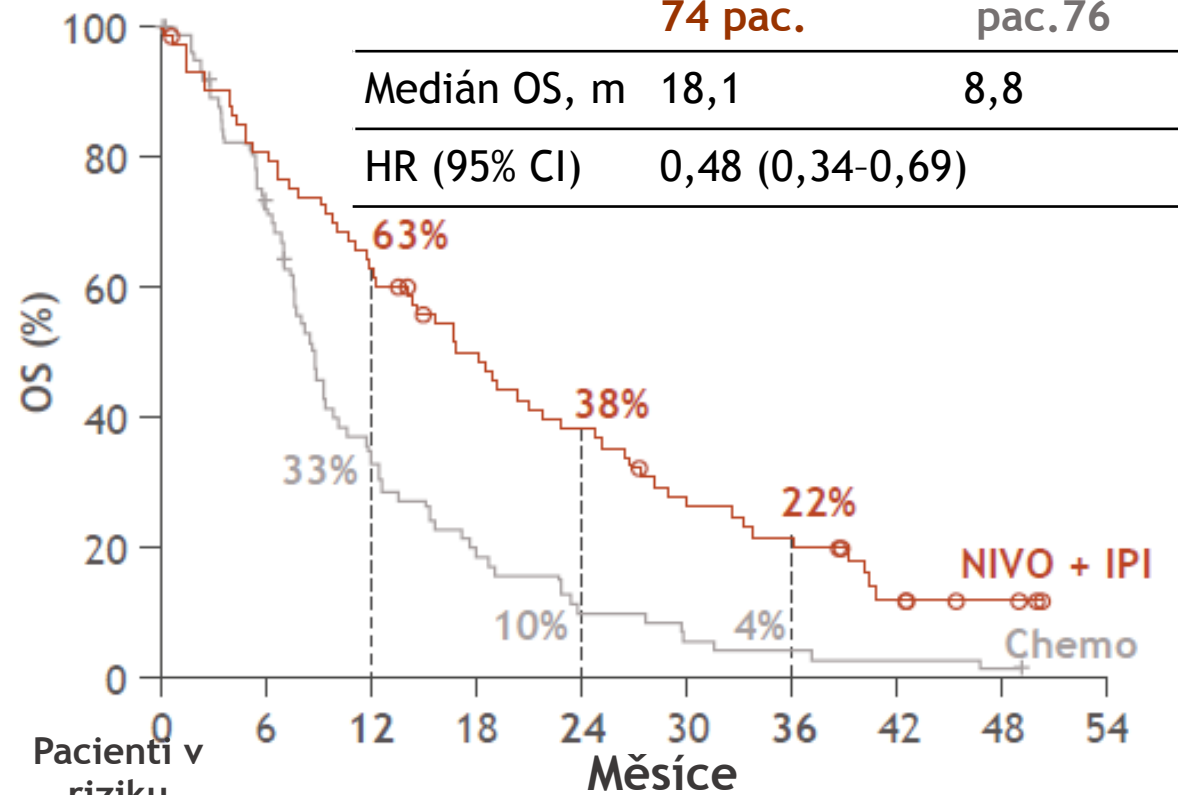
Nonepiteloidní mezoteliom

IPI+NIVO
74 pac.

Chemo
pac.76

Medián OS, m 18,1 8,8

HR (95% CI) 0,48 (0,34-0,69)



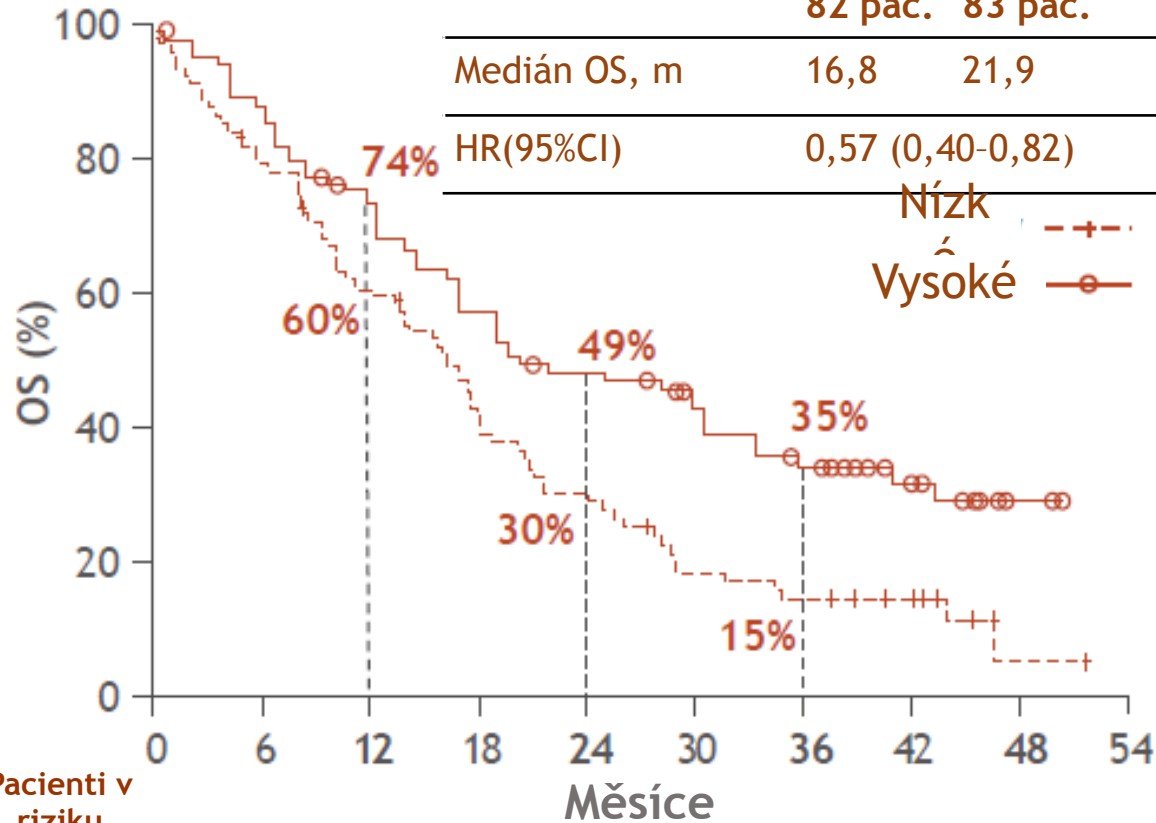
Analýza OS podle hodnoty skóre genetického podpisu 4 inflamatorních genů CD8A, STAT1, LAG3 a CD274 (PD L1)

NIVO + IPI

Nízké 82 pac. Vysoké 83 pac.

Medián OS, m 16,8 21,9
HR(95%CI) 0,57 (0,40-0,82)

Nízké ---+---
Vysoké —●—



Pacienti v riziku
Nízké
Vysoké

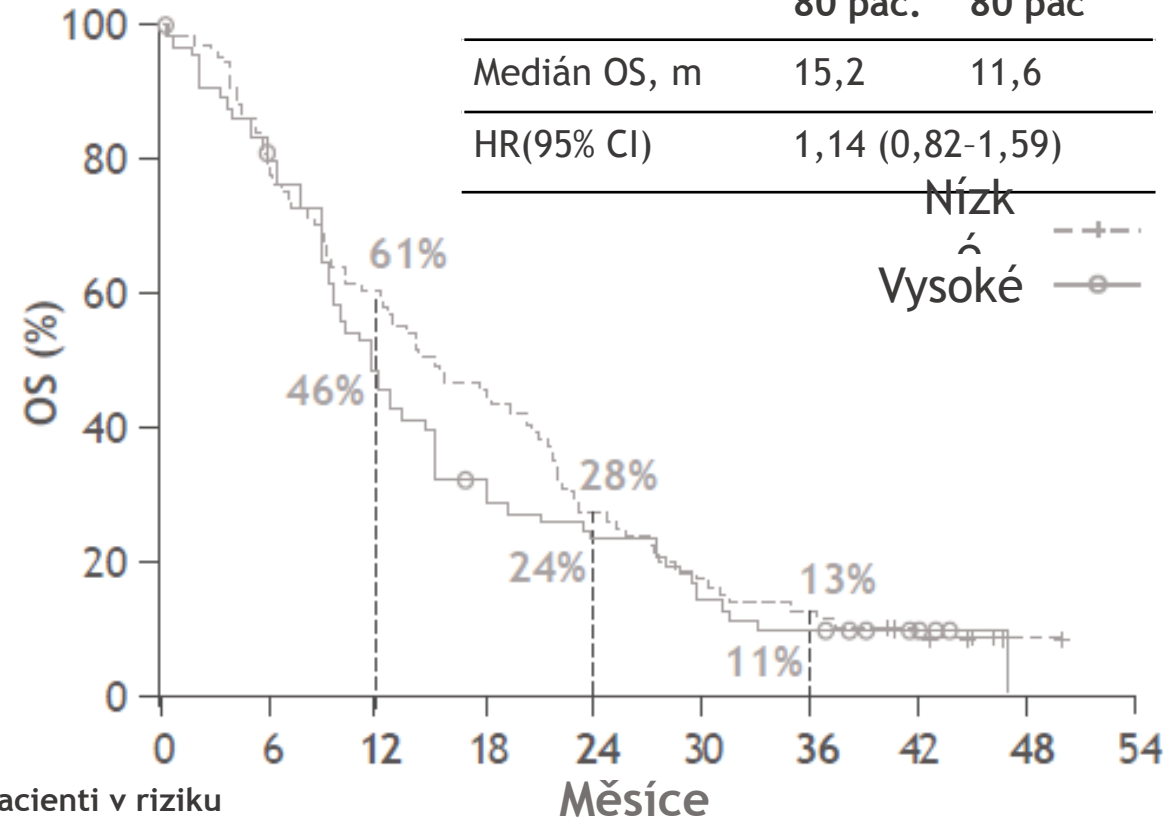
Měsíce	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Nízké	82	65	48	31	23	14	11	8	1	0
Vysoké	83	72	59	46	38	31	24	11	2	0

Chemo

Nízké 80 pac. Vysoké 80 pac.

Medián OS, m 15,2 11,6
HR(95% CI) 1,14 (0,82-1,59)

Nízké ---+---
Vysoké —●—

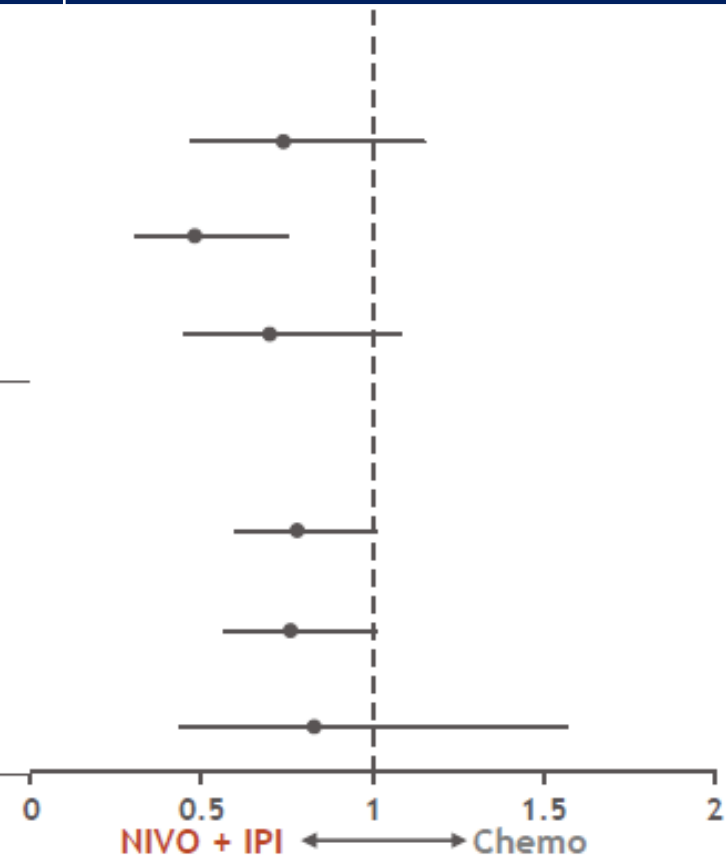


Pacienti v riziku
Nízké
Vysoké

Měsíce	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Nízké	82	64	50	38	23	15	11	6	1	0
Vysoké	80	63	36	23	18	11	8	3	0	0

Analýza OS podle hodnoty skóre TMB, LIPI

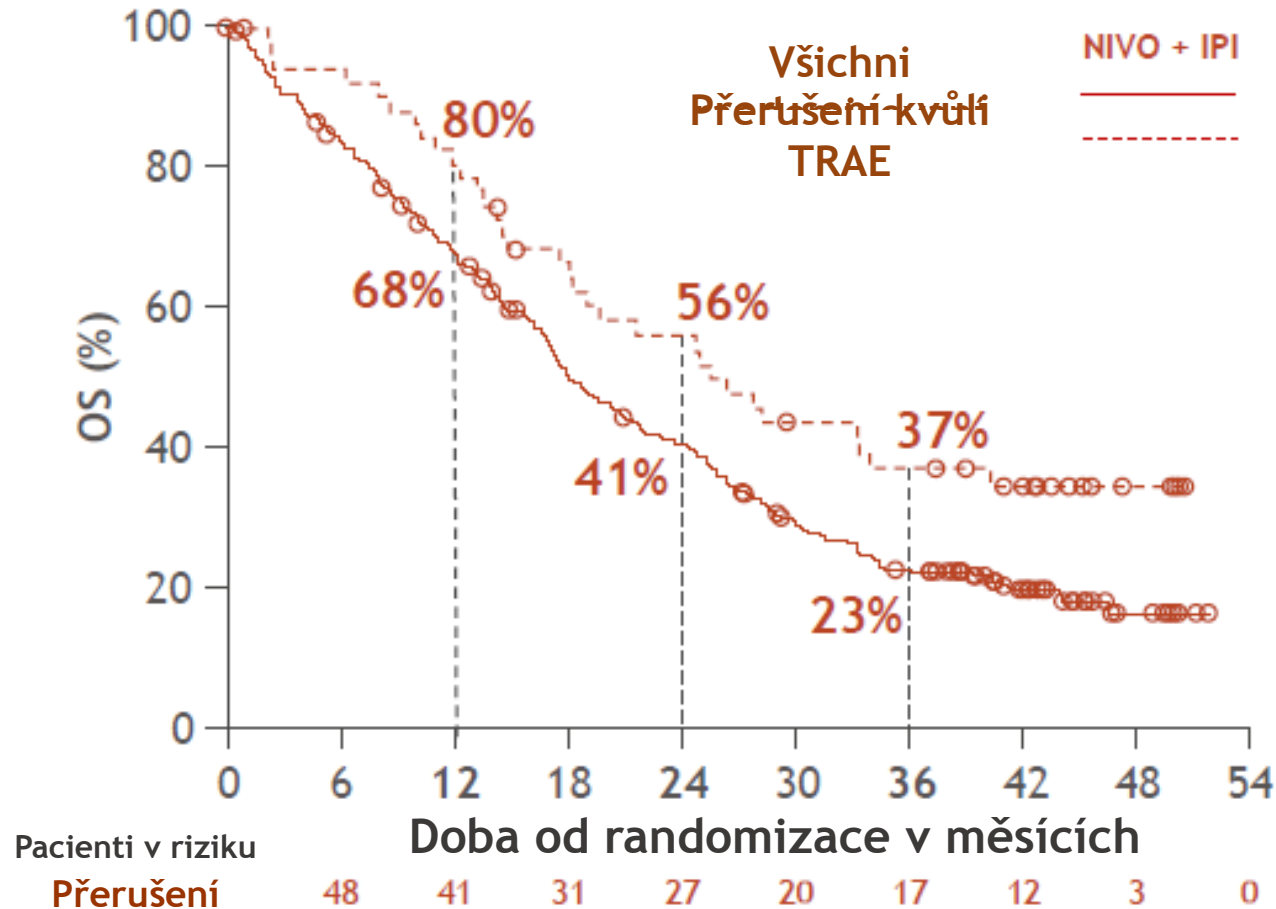
Podskupiny	Medián OS v měsících		HR	HR (95% CI)
	NIVO + IPI	Chemo		
Mutační zátěž TMB				
Nízká (103 pac.)	19.3	18.0	0.74	
Střední (97 pac.)	17.9	9.9	0.48	
Vysoká (95 pac.)	17.1	14.1	0.70	
LIPI skóre				
Vysoké (293 pac.)	21.6	16.3	0.78	
Střední (233 pac.)	17.1	14.1	0.76	
Nízké (47 pac.)	6.1	6.0	0.83	



Studie CheckMate 743: nežádoucí účinky související s léčbou TRAE

Nežádoucí účinky spojené s léčbou TRAE (v %)	NIVO + IPI (300 pac.)		Chemo (284 pac.)	
	Jakýkoliv st.	Stupeň 3-4	Jakýkoliv st.	Stupeň 3-4
Všechny TRAE	80	31	82	32
TRAE vedoucí k přerušení některých komponentů léčby	23	15	16	7
TRAE vedoucí k přerušení všech komponentů léčby	17	13	8	5
Závažné TRAE	21	16	8	6
Úmrtí spojené s léčbou	1		< 1	

Studie CheckMate 743: účinnost léčby po přerušení pro TRAE



Pacienti, kteří přerušili léčbu NIVO + IPI v důsledku TRAE

NIVO + IPI
52 pacientů

Od randomizace

Medián OS v měsících 25,4

3leté přežití v % 37 %

ORR počet (%) 35(67 %)

Po přerušení léčby

Medián trvání odpovědi v měsících 20,0

Pokračování odpovědi ≥ 3 roky (%) 34 %

Mezi pacienty, kteří vysadili všechny složky NIVO + IPI kvůli TRAE:

- Medián počtu dávek byl 9 (1-47) pro NIVO a 3 (1-16) pro IPI
- Medián trvání léčby byl 4,3 (0,0 \pm 22,5) měsíce

Studie CheckMate 743: závěry

- Tyto výsledky z CheckMate 743 představují první 3leté výsledky léčby pokročilého mezoteliomu imunoterapií NIVO + IPI.
- Po celou dobu 3 let tato léčba vykazovala pozitivní výsledky oproti chemoterapii, přestože léčba NIVO + IPI nebyla poslední rok podávána (pouze 2 roky).
 - Míra 3letého OS: IPI + NIVO 23 % vs. 15 % chemoterapie.
 - 28 % respondentů má trvalou odpověď celé 3 roky.
- V explorativních biomarkerových analýzách se ukazuje:
 1. Vysoké skóre genetického podpisu zánětlivých genů koreluje se zlepšeným přínosem přežití u pacientů s NIVO + IPI
 2. OS vykazovalo trend upřednostňující NIVO + IPI vs. chemoterapie ve všech skórech LIPI.
 3. Skóre TMB nekorelovalo s výhodou pro přežití.
- V *post hoc* analýze nemělo přerušení NIVO + IPI z důvodu TRAE negativní dopad na dlouhodobé výsledky u všech randomizovaných pacientů.
- 34 % respondentů, kteří měli TRAE vedoucí k přerušení léčby, si udrželo svou odpověď na léčbu po dobu ≥ 3 let po vysazení.
- Tato data studie CheckMate 743 potvrzují, že kombinace NIVO + IPI je standardní léčbou pro pacienty s neresekabilním metastatickým mezoteliomem bez ohledu na histologický profil tumoru.

Pembrolizumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase 3 KEYNOTE-826 Study

Nicoletta Colombo,¹ Coraline Dubot,² Domenica Lorusso,³ Valeria Caceres,⁴ Kosei Hasegawa,⁵ Ronnie Shapira-Frommer,⁶ Krishnansu S. Tewari,⁷ Pamela Salman,⁸ Edwin Hoyos Usta,⁹ Eduardo Yañez,¹⁰ Mahmut Gümüş,¹¹ Mivael Olivera Hurtado de Mendoza,¹² Vanessa Samouëlian,¹³ Vincent Castonguay,¹⁴ Alexander Arkhipov,¹⁵ Sarper Toker,¹⁶ Kan Li,¹⁶ Stephen M. Keefe,¹⁶ Bradley J. Monk,¹⁷ on behalf of the KEYNOTE-826 Investigators

¹University of Milan-Bicocca and European Institute of Oncology (IEO) IRCCS, Milan, Italy; ²Institut Curie Saint-Cloud, Saint-Cloud, France, Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO); ³Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli IRCCS and Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy; ⁴Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Buenos Aires, Argentina; ⁵Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama, Japan; ⁶Ella Lemelbaum Institute for Immuno-Oncology, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel; ⁷University of California, Irvine, Orange, CA, USA; ⁸Oncovida Cancer Center, Providencia, Chile; ⁹IMAT Oncomedica S.A., Monteria, Colombia; ¹⁰Universidad de la Frontera, Temuco, Chile; ¹¹Istanbul Medeniyet University Hospital, Istanbul, Turkey; ¹²Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, INEN, Lima, Perú; ¹³Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Centre de Recherche de l'Université de Montréal (CRCHUM), Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; ¹⁴Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Université Laval, Québec City, QC, Canada; ¹⁵Medical Rehabilitation Center under the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia; ¹⁶Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹⁷Arizona Oncology (US Oncology Network), University of Arizona College of Medicine, Creighton University School of Medicine, Phoenix, AZ, USA

Co dosud víme o možnostech imunoterapie u recidivujícího nebo metastatického karcinomu děložního čípku?

- Standardní léčba perzistujícího, recidivujícího nebo metastatického karcinomu děložního čípku je chemoterapie na bázi platiny. ^{1,2}
- Preferovaný režim platiny, paklitaxelu a bevacizumabu dosáhl medián OS 17,5 měsíce v klíčové studii GOG 240. ³
- Inhibitory PD-1 prokázaly účinnost jako monoterapie u dříve léčeného karcinomu děložního čípku.
- Pembrolizumab: 14,3% ORR u žen s ≥ 1 předchozí linií chemoterapie a pozitivní hladinou PD-L1, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku zařazeným do studie fáze 2 KEYNOTE 158. ⁴
- Cemiplimab významně zlepšil OS proti chemoterapii u žen s ≥ 1 předchozí linií chemoterapie ve studii fáze III EMPOWER Cervical 1/GOG 3016/ENGOT CX9 (medián OS, 12,0 měsíce vs. 8,5 měsíce; HR, 0,69 [95% CI, 0,56 0,84]). ⁵
- Dosud nejsou k dispozici žádná data pro přidání inhibitorů PD-1 k chemoterapii \pm bevacizumab.

Studie fáze III KEYNOTE 826: design studie

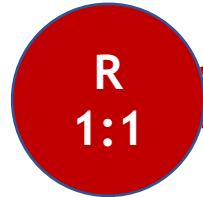
Vstupní kritéria:

- Perzistující, recidivující nebo metastatický cervikální karcinomu u kterého není další kurativní léčba
- Žádná předchozí systémová chemoterapie (předchozí radioterapie a chemoradioterapie povolena)
- ECOG PS 0 nebo 1

Stratifikační faktory:

Metastatické onemocnění při diagnostice (ano vs. ne).
Hladina PD-L1 CPS (< 1 vs. 1 až <10 vs. ≥ 10)
Plánované použití bevacizumabu (ano vs. ne)

R
1:1



Pembrolizumab 200 mg *i. v.* 1x za 3 týdny do 35 cyklů
+
Paklitaxel+ Cisplatina/Karboplatina *i. v.* 1x za 3 týdny do 6 cyklů
+/-
Bevacizumab 15 mg/kg *i. v.* 1x za 3 týdny

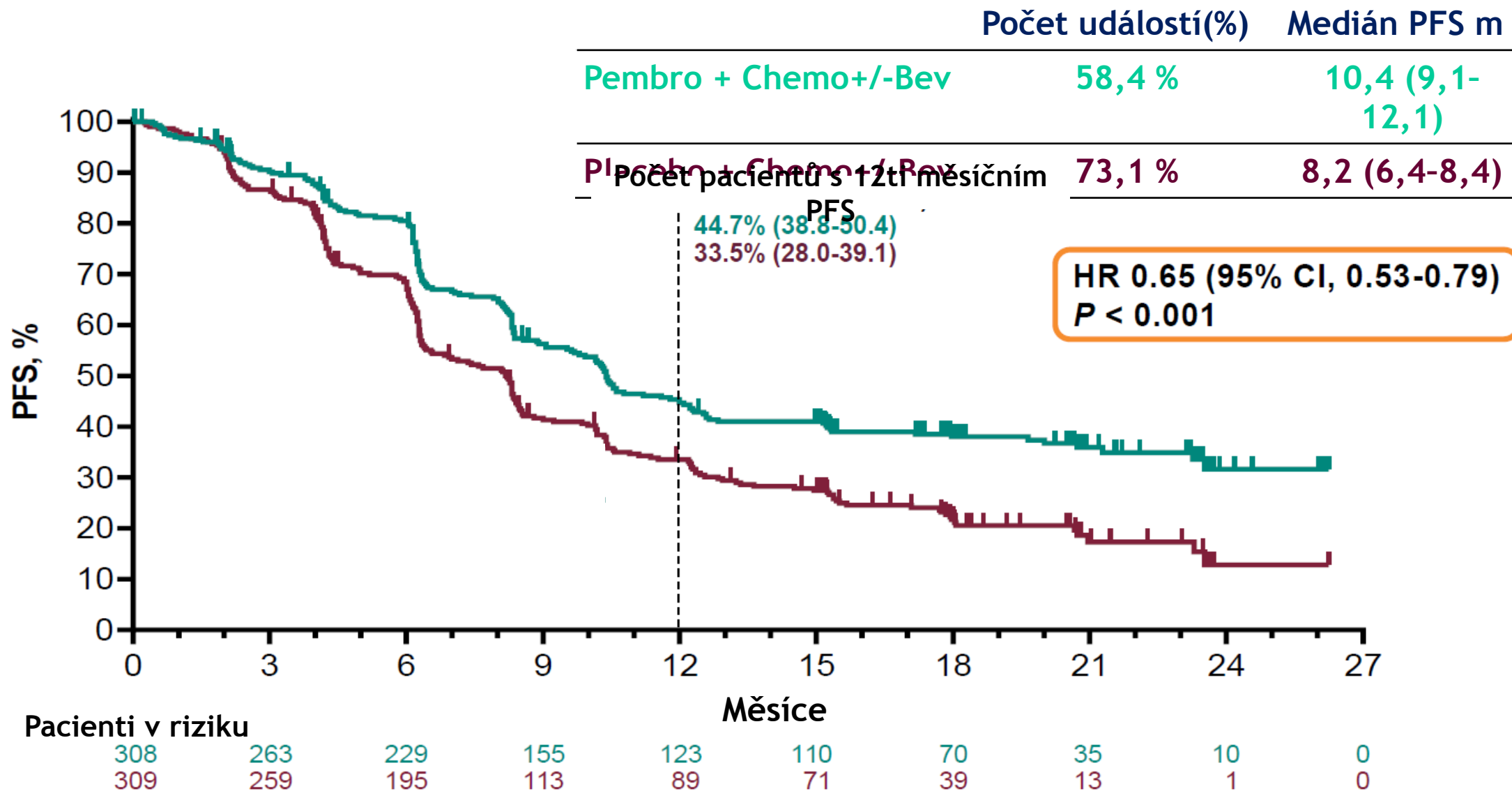
Placebo *i. v.* 1x za 3 týdny do 35 cyklů
+
Paklitaxel+ Cisplatina/Karboplatina *i. v.* 1x za 3 týdny do 6 cyklů
+/-
Bevacizumab 15 mg/kg *i. v.* 1x za 3 týdny

Primární cíle: OS a PFS podle RECIST 1.1 podle zkoušejícího

Sekundární cíle: ORR, DOR, 12měsíční PFS a bezpečnost

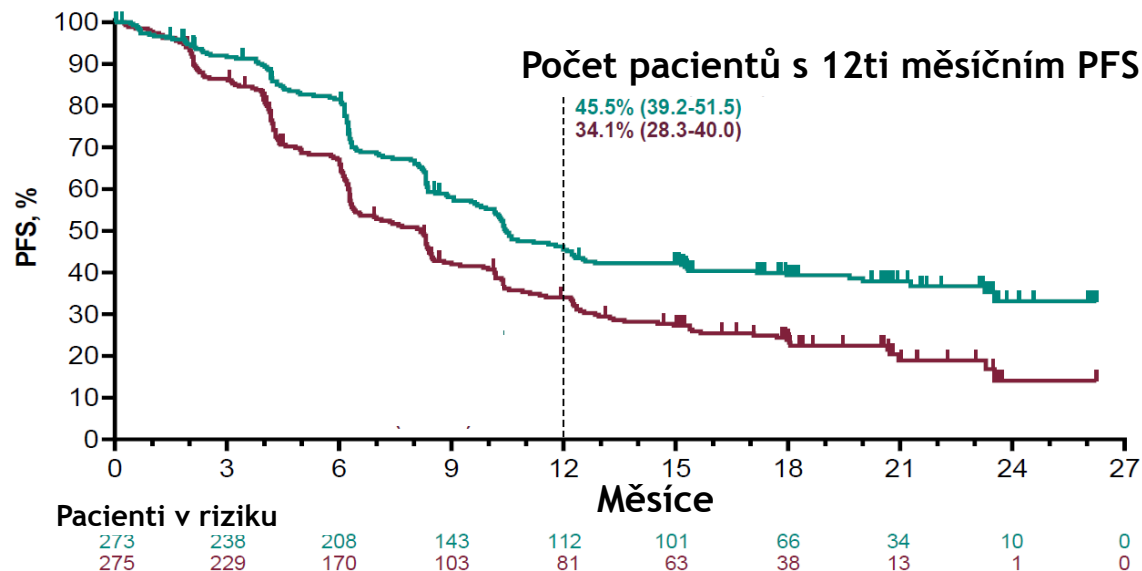
Terciální cíle: kvalita života

Studie KEYNOTE 826: PFS (bez ohledu na hladinu PD-L1)



Studie KEYNOTE 826: PFS (podle hladiny PD-L1)

PFS u hladiny PD-L1 ≥ 1 %



	Počet událostí(%)	Medián PFS m
Pembro + Chemo+/-Bev	57,5 %	10,4
Placebo + Chemo+/-Bev	72,0 %	8,2

Pembro + Chemo+/-Bev

57,5 %

10,4

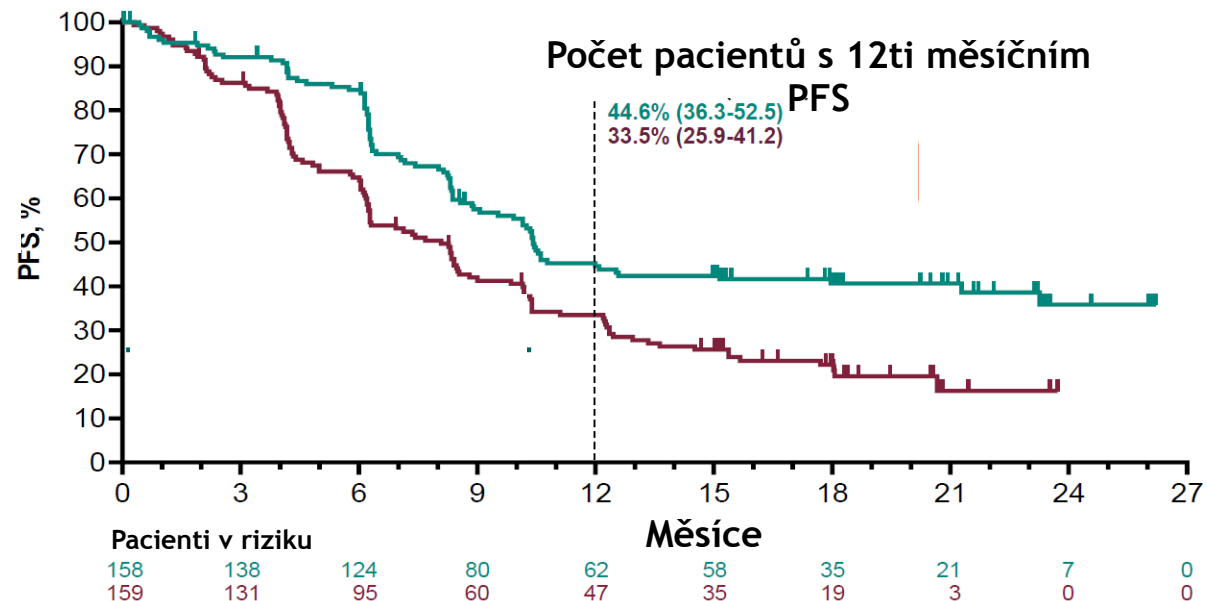
Placebo + Chemo+/-Bev

72,0 %

8,2

HR 0,62 (95% CI, 0,50-0,77) $p < 0,001$

PFS u hladiny PD-L1 ≥ 10 %



	Počet událostí(%)	Medián PFS m
Pembro + Chemo+/-Bev	55,1 %	10,4
Placebo + Chemo+/-Bev	73,0 %	8,1

Pembro + Chemo+/-Bev

55,1 %

10,4

Placebo + Chemo+/-Bev

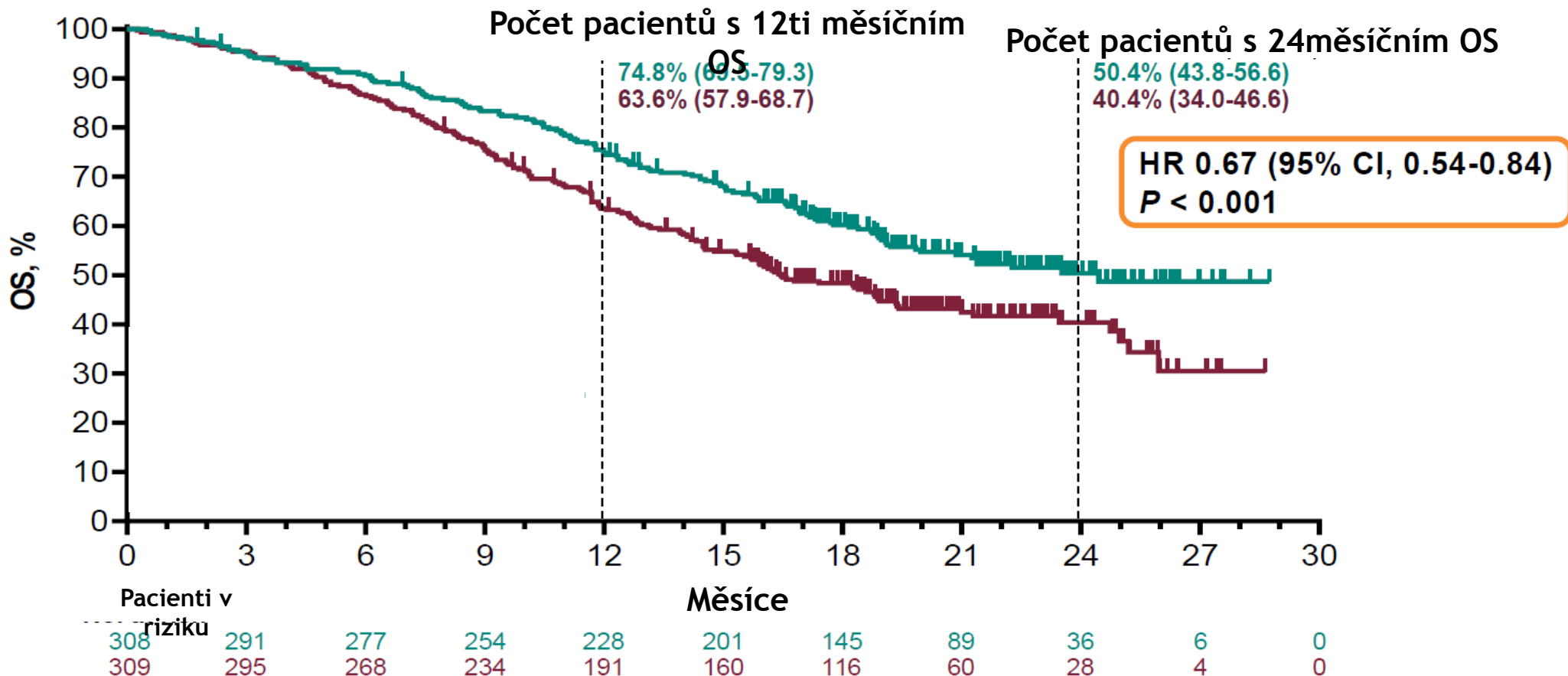
73,0 %

8,1

HR 0,58 (95% CI, 0,44-0,7) $p < 0,001$

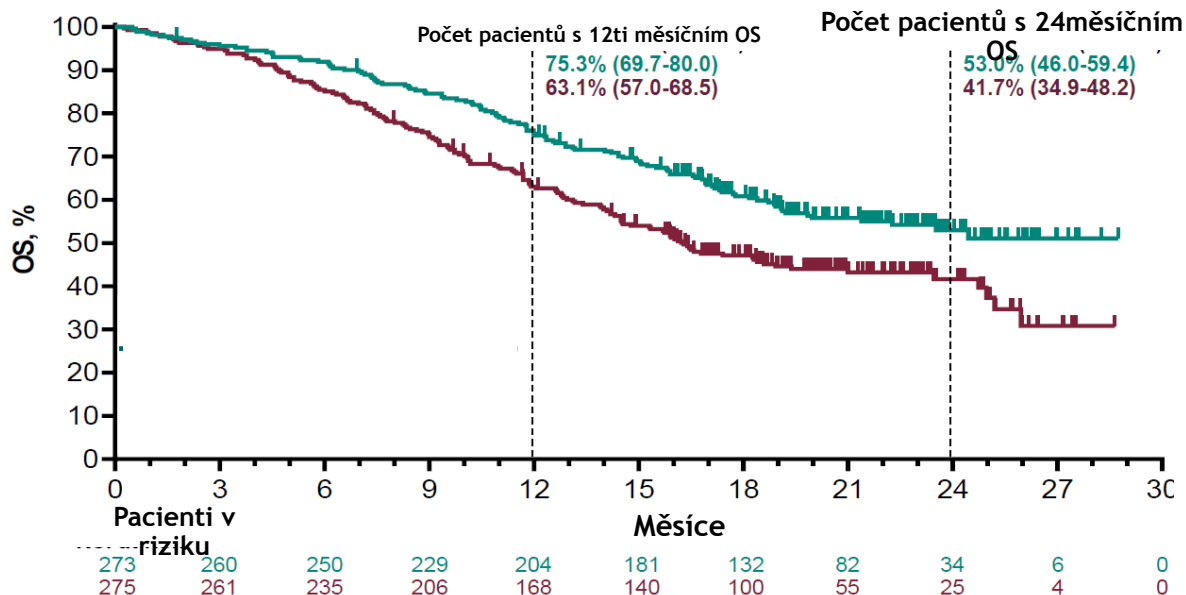
Studie KEYNOTE 826: OS (bez ohledu na hladinu PD-L1)

	Počet událostí (%)	Medián OS m
Pembro + Chemo+/-Bev	44,8 %	24,4 (19,2-ND)
Placebo + Chemo+/-Bev	56,3 %	16,5 (14,5-19,4)



Studie KEYNOTE 826: OS (podle hladiny PD-L1)

OS u hladiny PD-L1 $\geq 1\%$



	Počet událostí (%)	Medián OS m
Pembro + Chemo+/-Bev	43,2 %	ND
Placebo + Chemo+/-Bev	56,0 %	16,3

Pembro + Chemo+/-Bev

43,2 %

ND

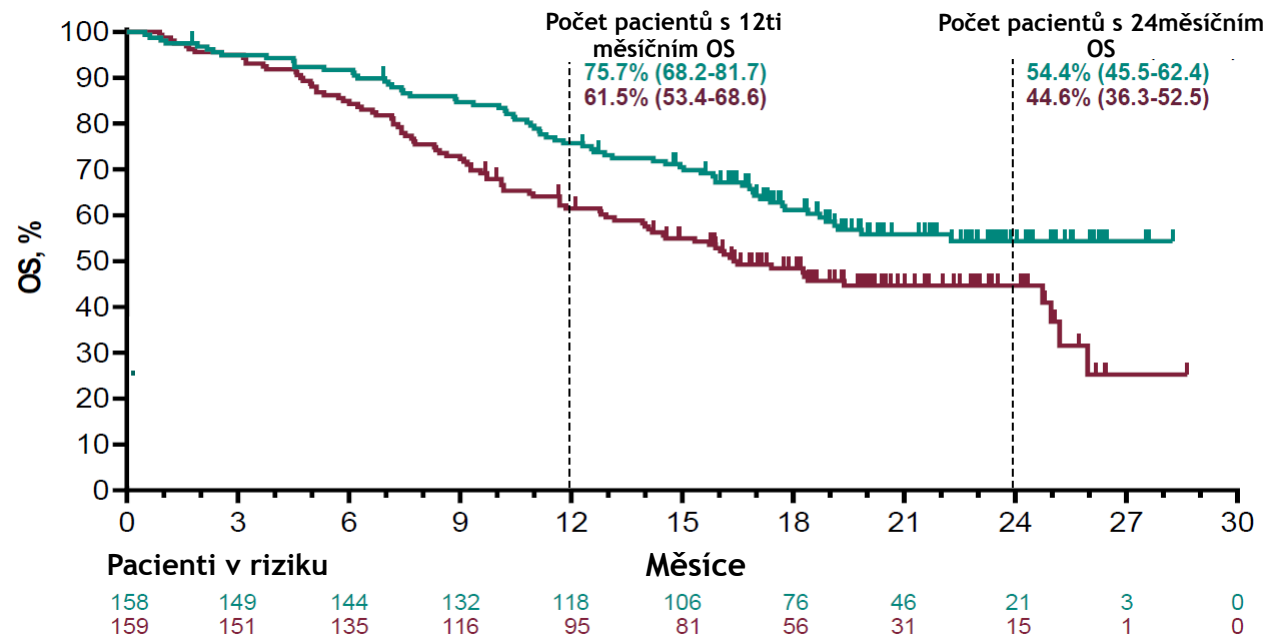
Placebo + Chemo+/-Bev

56,0 %

16,3

HR 0,64 (95% CI, 0,50-0,81) $p < 0,001$

OS u hladiny PD-L1 $\geq 10\%$



	Počet událostí (%)	Medián OS m
Pembro + Chemo+/-Bev	41,8 %	ND
Placebo + Chemo+/-Bev	55,3 %	16,4

Pembro + Chemo+/-Bev

41,8 %

ND

Placebo + Chemo+/-Bev

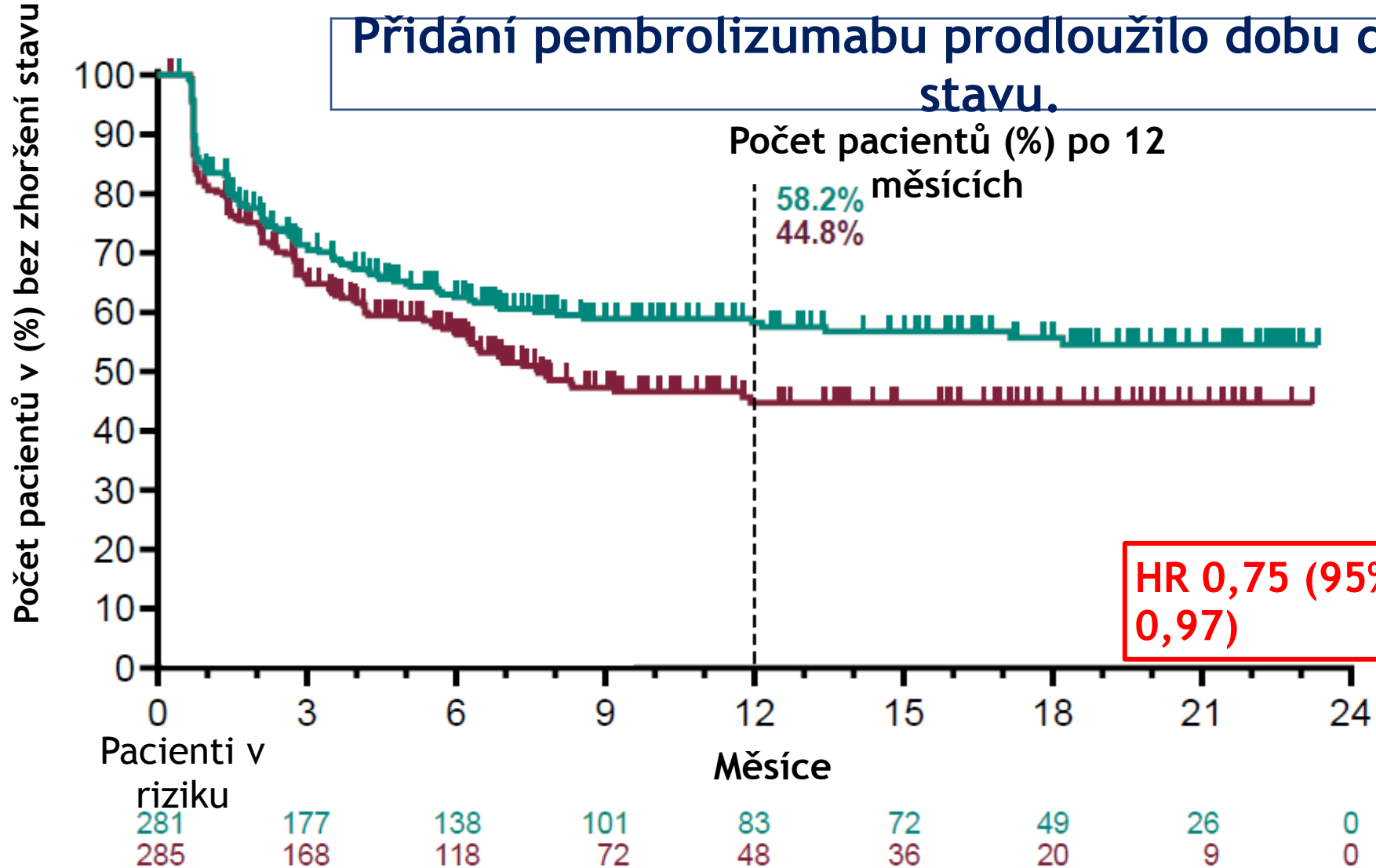
55,3 %

16,4

HR 0,61 (95% CI, 0,44-0,84) $p = 0,001$

Studie KEYNOTE 826: kvalita života

Přidání pembrolizumabu prodloužilo dobu do zhoršení stavu.



Studie KEYNOTE 826: závěry

- Přidání pembrolizumabu k chemoterapii ± bevacizumab poskytlo statisticky významné zlepšení OS a PFS u žen s přetrvávajícím, recidivujícím, nebo metastatickým karcinomem děložního čípku.
- Benefit léčby byl potvrzen ve všech skupinách pacientek podle hladiny PD-L1 (CPS \geq 1 až CPS \geq 10).
- Výsledky léčby nebyly ovlivněny přidáním bevacizumabu do léčebných protokolů.
- Celkový počet odpovědí ORR a jejich trvání DOR zvýšilo a prodloužilo přidání pembrolizumabu.
- Bezpečnostní profil pembrolizumabu + chemoterapie ± bevacizumabu byl očekávaný, zvladatelný.
- Pozorované AE se vyskytovaly podle očekávání na základě profilů jednotlivých léků.
- Pembrolizumab s chemoterapií +/- bevacizumabem lze považovat za standardní léčbu u žen s perzistentním, recidivujícím nebo metastatickým karcinomem děložního čípku.



IMpower010: Sites of Relapse and Subsequent Therapy From a Phase 3 Study of Atezolizumab vs Best Supportive Care After Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIA NSCLC

Enriqueta Felip,¹ Eric Vallieres,² Caicun Zhou,³ Heather Wakelee,⁴ Igor Bondarenko,⁵ Hiroshi Sakai,⁶ Haruhiro Saito,⁷ Grygorii Ursol,⁸ Koji Kawaguchi,⁹ Yunpeng Liu,¹⁰ Evgeny Levchenko,¹¹ Nikolay Kislov,¹² Martin Reck,¹³ Rüdiger Liersch,¹⁴ Virginia McNally,¹⁵ Qian Zhu,¹⁶ Beiying Ding,¹⁶ Elizabeth Bennett,¹⁶ Barbara Gitlitz,¹⁶ Nasser Altorki¹⁷

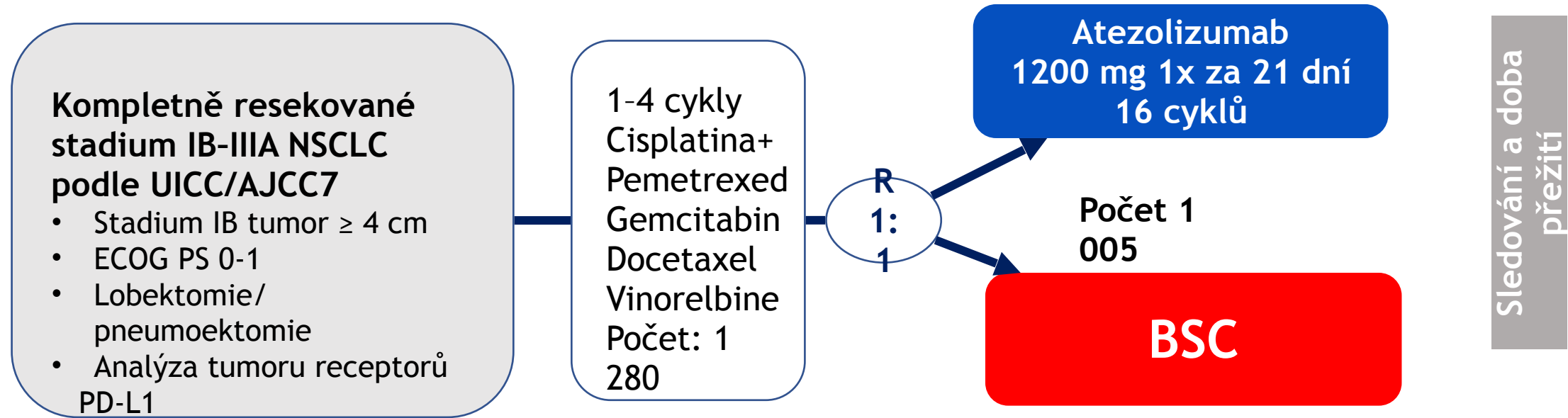
¹Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; ²Swedish Cancer Institute, Seattle, WA, USA; ³Tongji University Affiliated Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China; ⁴Stanford University School of Medicine/Stanford Cancer Institute, Stanford, CA, USA; ⁵Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; ⁶Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; ⁷Kanagawa Cancer Center, Yokohama, Japan; ⁸Acinus, Kropyvnytskyi, Ukraine; ⁹Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan; ¹⁰First Hospital, China Medical University, Shenyang, China; ¹¹Scientific Research Oncology Institute, St Petersburg, Russia; ¹²Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia; ¹³Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, German Center of Lung Research, Grosshansdorf, Germany; ¹⁴Clemenshospital Münster, Münster, Germany; ¹⁵Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; ¹⁶Genentech Inc, South San Francisco, CA, USA; ¹⁷New York-Presbyterian Hospital, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA



Studie IMpower010: cíle studie

- Až u 60 % pacientů s NSCLC stadia I-III přes provedenou léčbu s cílem vyléčení pacienta dochází k relapsu onemocnění.¹
- IMpower010 je první studií fáze III s imunoterapií, prokazující zlepšení DFS po adjuvantní léčbě NSCLC, po kompletní resekci a chemoterapii na bázi platiny.²
- Při prozatímní analýze DFS byl u atezolizumabu pozorován statisticky významný přínos DFS vs. BSC.
 - U populace s hladinou PD-L1 TC ≥ 1 % u stadia II-IIIa (HR, 0,66; 95% CI: 0,50, 0,88) .
 - U všech randomizovaných stádií II-IIIa (HR, 0,79; 95% CI: 0,64, 0,96). Hranice významnosti pro DFS nebyla překročena v populaci ITT (všichni randomizováni ve stadiu IB-IIIa).
 - V populaci ITT budou pokračovat analýzy DFS a OS.
- Nyní jsou zde prezentovány výsledky interim analýzy sledování místa relapsu onemocnění a léčby po relapsu ve IMpower010.

Studie IMpower010: design studie



Stratifikace podle:

- Pohlaví
- Stadií (IB vs. II vs. IIIA)
- Histologie
- Hodnoty exprese PD-L1 (TC2/3,
- IC vs. TC0/1, IC2/3 vs. TC0/1 a IC0/1)

Primární cíle:

Podle investigátorů DFS u testované populace

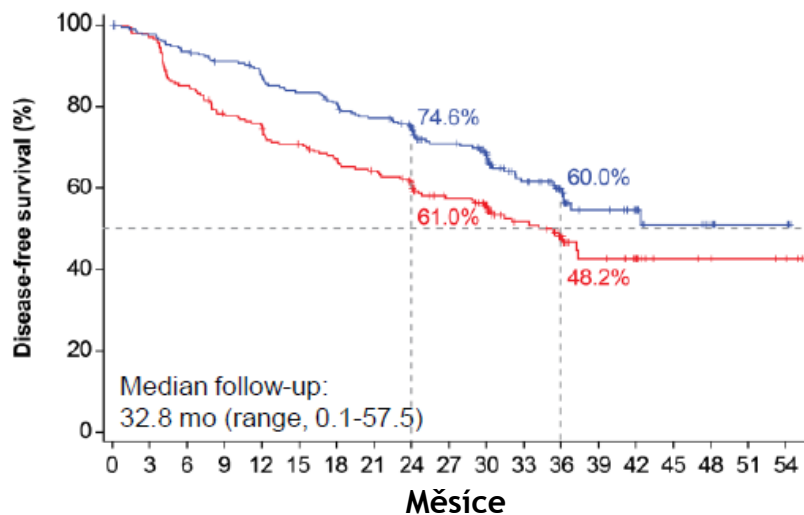
1. PD-L1 TC ≥ 1 % /SP263) stadia II-IIA.
2. Všechna randomizovaná stadia II-IIA.
3. ITT populace (všechna randomizovaná stadia)

Klíčové sekundární cíle:

- OS u ITT populace (všechna randomizovaná stadia IB-IIIa)
- DFS u PD-L1 TC ≥ 50 % (SP263) populace stadií II-IIIa
- 3leté DFS u všech tří populací

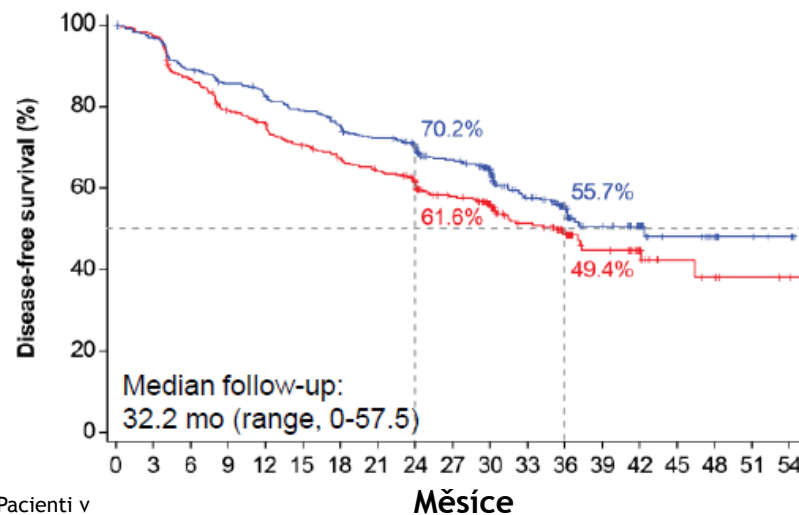
Studie IMpower010: výsledky DFS ve sledovaných podskupinách

Pacienti s PD-L1 TC $\geq 1\%$ stadium II-III A



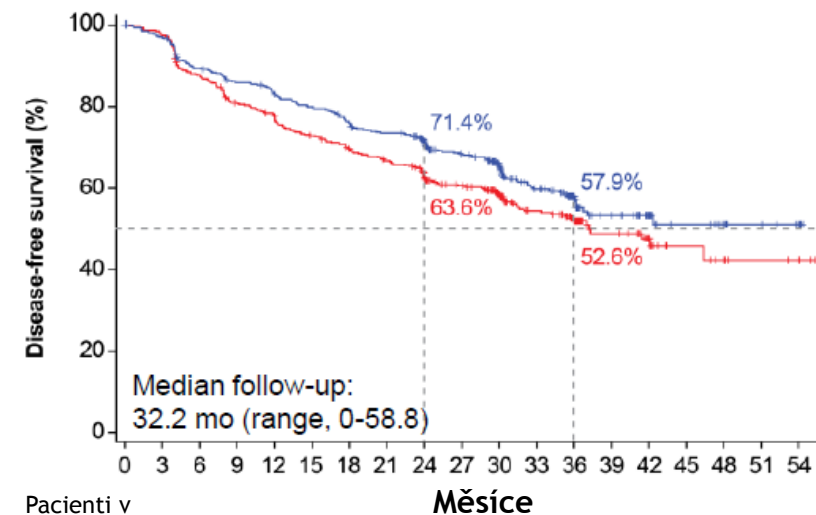
Pacienti v riziku	Atezolizumab																BSC																						
Atezolizumab	248	235	225	217	206	198	190	181	159	134	111	76	54	31	22	12	8	3	3	BSC	228	212	186	169	160	151	142	135	117	97	80	59	38	21	14	7	6	4	3

Všichni randomizovaní pacienti stadium II-III A



Pacienti v riziku	Atezolizumab																BSC																						
Atezolizumab	442	418	384	367	352	337	319	305	269	225	185	120	84	48	34	16	11	5	3	BSC	440	412	366	331	314	292	277	263	230	182	146	102	71	35	22	10	8	4	3

ITT pacienti stadia IB-III A



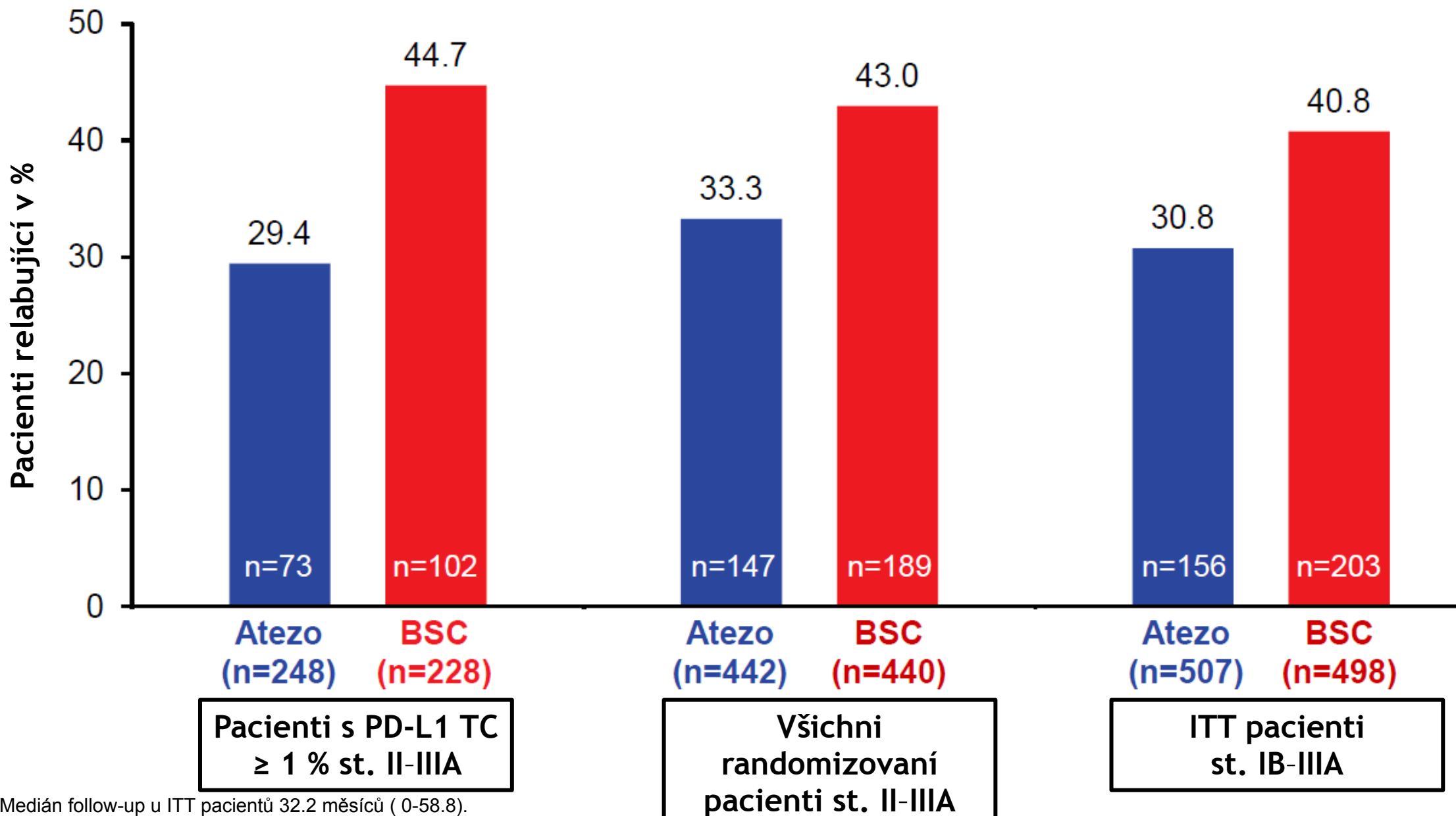
Pacienti v riziku	Atezolizumab																BSC																						
Atezolizumab	507	478	437	418	403	387	367	353	306	257	212	139	97	53	38	19	14	8	4	BSC	498	467	418	383	365	342	324	309	269	219	173	122	90	46	30	13	10	5	4

	Atezolizumab (248 pac.)	BSC (228 pac.)
Medián DFS (95% CI) měs.	ND (36,1-ND)	35,3 (29,0-ND)
Stratifikované HR (95% CI)	0,66 (0,50-0,88)	
p value	0,004	

	Atezolizumab (442 pac.)	BSC (440 pac.)
Medián DFS (95% CI) měs.	42,3 (36,0-ND)	35,3 (30,4-46,4)
Stratifikované HR (95% CI)	0,79 (0,64-0,96)	
p value	0,02	

	Atezolizumab (507 pac.)	BSC (498 pac.)
Medián DFS (95% CI) měs.	ND (36,1-ND)	37,2 (31,6-ND)
Stratifikované HR (95% CI)	0,81 (0,67-0,99)	
p value	0,04	

Studie IMpower010: incidence relapsů onemocnění



Studie Impower010: nejčastější lokalizace relapsu

Pacienti s PD-L1 TC ≥ 1 % st. II-III A.

Všichni randomizovaní pacienti st. II-III A

ITT pacienti St. IB-III A

Atezo (n=73) BSC (n=102)

Atezo (n=147) BSC (n=189)

Atezo (n=156) BSC (n=203)

Lokoregionální (LR)



Vzdálené



Vzdálené a LR



CNS



Duplicitní plicní nádor



50 40 30 20 10 0 10 20 30 40 50

50 40 30 20 10 0 10 20 30 40 50

50 40 30 20 10 0 10 20 30 40 50

Pacienti v %

Pacienti v %

Pacienti v %

Studie IMpower010: od randomizace do relapsu

Pacienti s PD-L1 TC \geq 1 %
st. II-III A

Všichni randomizovaní
pacienti st. II-III A

ITT pacienti
St. IB-III A

Atezo: Medián do relapsu 17,6 m (0,7-42,3)

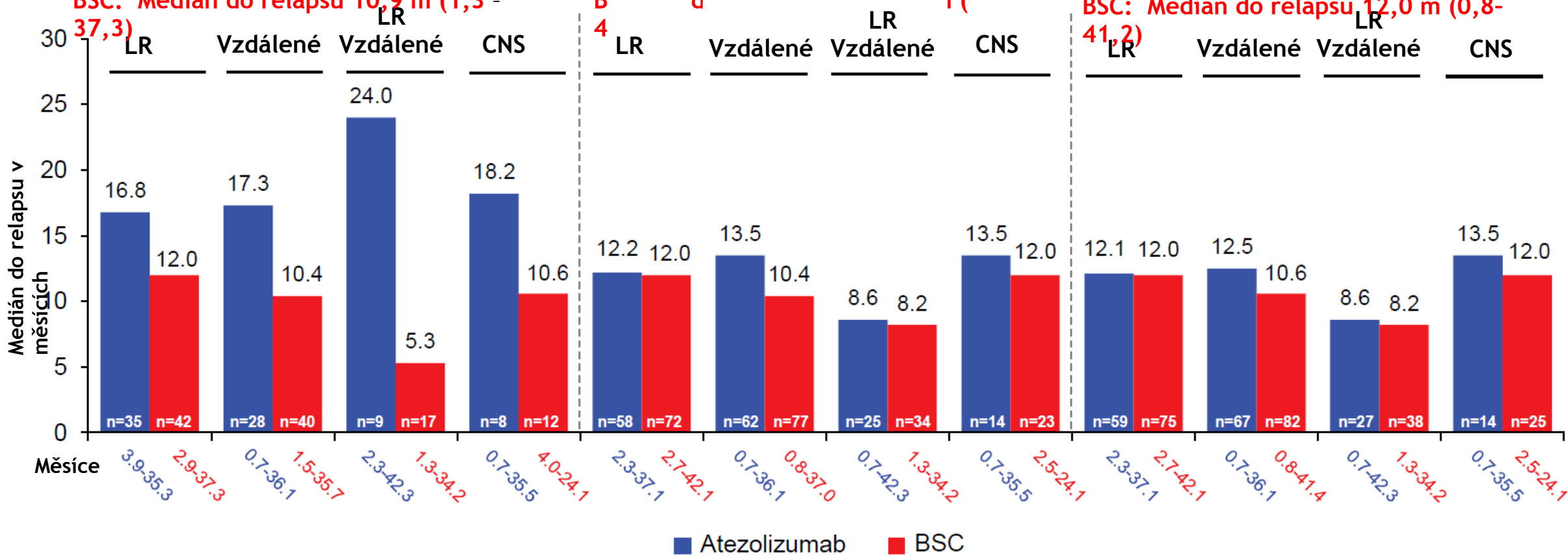
BSC: Medián do relapsu 10,9 m (1,3-37,3)

Atezo: Medián do relapsu 12,4 m (0,7-42,3)

BSC: Medián do relapsu 11,1 m (4,4-37,3)

Atezo: Medián do relapsu 12,43 m (0,7-42,3)

BSC: Medián do relapsu 12,0 m (0,8-41,2)



Vysvětlivky: LR lokoregionální

Studie IMpower010: závěry

- IMpower010 je první pozitivní studií fáze III s adjuvantní imunoterapií po chirurgické resekci a adjuvantní léčbě s chemoterapií u pacientů s časným stadiem NSCLC.
- Léčba s atezolizumabem prokázala 34% snížení rizika recidivy onemocnění nebo úmrtí u populace s hladinou PD-L1 TC $\geq 1\%$ u pacientů stadia II a IIIA (HR, 0,66; 95% CI: 0,50,-0,88)
a potenciálně mění standard péče v této skupině pacientů s NSCLC.
 - V explorativní analýze hladiny PD-L1 TC 1-49 % dosáhlo DFS HR 0,87 (95% CI: 0,60, 1,26).
 - Největší prodloužení DFS bylo pozorováno u skupiny pacientů s hladinou PD-L1 TC $\geq 50\%$ (HR, 0,43; 95% CI: 0,27-0,68)
 - V *post hoc* analýze s vyloučením pacientů se známým EGFR/ALK+ NSCLC bylo DFS HR numericky vylepšeno ve většině podskupin PD-L1.
- Při této průběžné analýze DFS byly mezi rameny studie pozorovány podobné vzorce relapsu.
- Zdá se, že doba do relapsu upřednostňuje rameno atezolizumab vs. BSC v PD-L1 TC $\geq 1\%$ u pacientů se stadiem II-IIIa.
- Minimální rozdíly byly pozorovány ve skupině všech randomizovaných pacientů stadia II a IIIa ve skupině ITT.

KEYNOTE-355: Final Results from a Randomized, Double-blind, Phase 3 Study of First-line Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + Chemotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

Hope S. Rugo¹, Javier Cortes², David W. Cescon³, Seock-Ah Im⁴, Mastura Md Yusof⁵, Carlos Gallardo⁶, Oleg Lipatov⁷, Carlos Henrique Barrios⁸, Jose Perez-Garcia⁹, Hiroji Iwata¹⁰, Norikazu Masuda¹¹, Marco Torregroza Otero¹², Erhan Gokmen¹³, Sherene Loi¹⁴, Zifang Guo¹⁵, Xuan Zhou¹⁵, Vassiliki Karantza¹⁵, Wilbur Pan¹⁵, Peter Schmid¹⁶

1. Department of Medicine, University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA, USA; 2. International Breast Cancer Center (IBCC), Quiron Group, Madrid and Barcelona, Spain; Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; Universidad Europea de Madrid, Faculty of Biomedical and Health Sciences, Department of Medicine, Madrid, Spain. 3. Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; 4. Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea; 5. Cancer Center at Pantai Hospital, Kuala Lumpur, Malaysia; 6. Oncology Institute, Arturo Lopez Perez Foundation, Santiago, Chile; 7. Department of Oncology, Republican Clinical Oncology Dispensary, Republic of Bashkortostan, Russian Federation; 8. Oncology Research Unit, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, Brazil; 9. International Breast Cancer Center (IBCC), Quiron Group, Barcelona, Spain; 10. Department of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan; 11. Department of Surgery, Breast Oncology, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan; 12. Hematology & Oncology, Oncomedica S.A., Monteria, Colombia; 13. Medical Faculty, Ege University Medical School, Izmir, Turkey; 14. Division of Cancer Research, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia; The Sir Peter MacCallum Department of Medical Oncology, University of Melbourne, Parkville, Australia; 15. Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; 16. Barts Cancer Institute, Centre for Experimental Cancer Medicine, London, UK

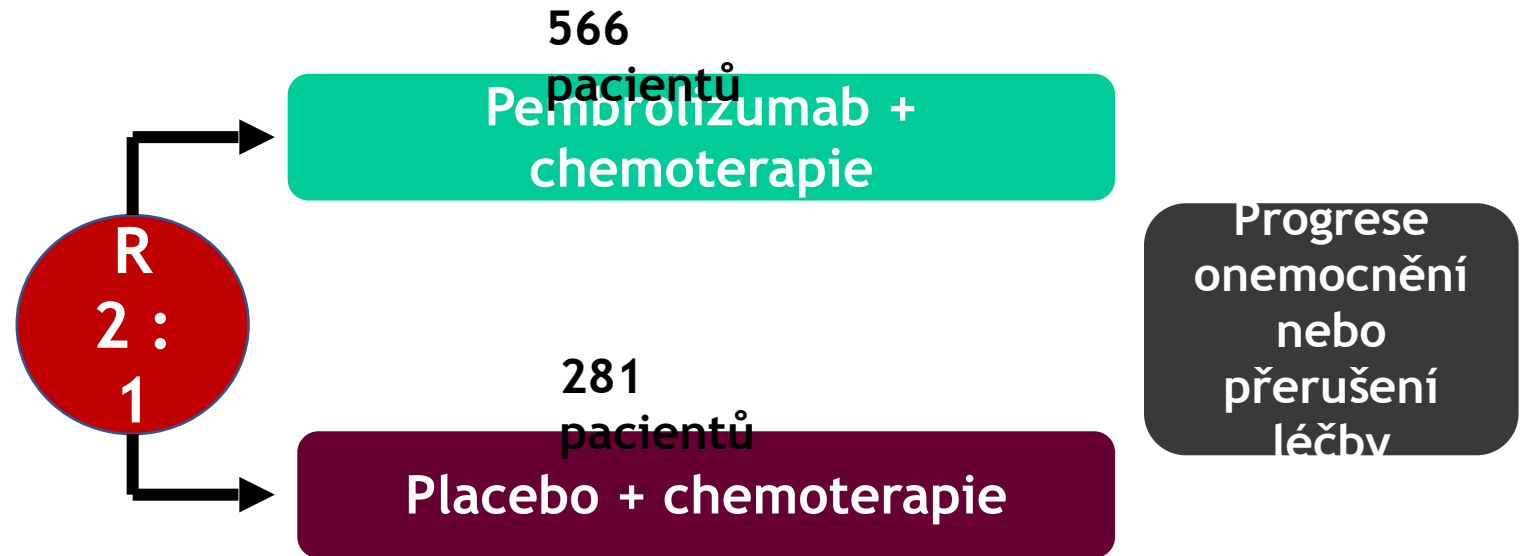
Studie KEYNOTE 355: proč PEMBRO u TNBC?

- Monoterapie pembrolizumabem prokázala trvalou protinádorovou aktivitu a zvládnutelnou bezpečnost u metastatického TNBC.¹⁻⁴
 - Zlepšené klinické odpovědi u pacientů s vyšší expresí PD-L1.⁴
 - Odpověď na pembrolizumab byla trvalejší než na chemoterapii.⁴
 - Pembrolizumab plus chemoterapie prokázaly slibnou protinádorovou aktivitu a zvládnutelnou bezpečnost v časném TNBC.⁵⁻⁸
- Statisticky a klinicky významné zlepšení EFS u neoadjuvantní léčby pembrolizumabem plus chemoterapií následovanou adjuvantním pembrolizumabem oproti chemoterapii samotné ve studii KEYNOTE-522.^{7,8}
- Předchozí interim analýzy studie KEYNOTE-355⁹ ukázaly, že přidání pembrolizumabu k chemoterapii vedlo ke statisticky a klinicky významnému zlepšení PFS oproti samotné chemoterapii v 1. linii léčby metastazujícího TNBC s pozitivní hladinou PD-L1 receptorů (CPS \geq 10).
- Na základě výsledků PFS z KEYNOTE-355⁹ byl pembrolizumab s chemoterapií schválen americkou FDA pro léčbu pacientů s lokálně recidivujícím, neresekovatelným nebo metastatickým TNBC, jejichž nádory exprimují PD-L1 (CPS \geq 10).

Studie KEYNOTE 355: design studie

Vstupní klíčová kritéria:

- Věk ≥ 18 let
- Centrální stanovení TNBC a PD-L1 exprese
- Dříve neléčený, lokálně recidivující, inoperabilní nebo metastatický TNBC
- *De novo* metastázy nebo dokončená léčba s léčebným záměrem ≥ 6 měsíce před první recidivou onemocnění
- Stav výkonu ECOG PS 0-1
- Očekávaná délka života ≥ 12 týdnů od randomizace
- Přiměřená funkce orgánů
- Žádné systémové steroidy
- Žádné aktivní metastázy do CNS
- Žádné aktivní autoimunitní onemocnění



Stratifikační kritéria:

- Chemoterapie (taxány nebo gemcitabin + karboplatina)
- Exprese receptorů PD-L1 (CPS ≥ 1 nebo CPS < 1)
- Předchozí primární léčba chemoterapií (neoadjuvantní/ adjuvantní ano/ne)

Studie KEYNOTE 355: cíle studie

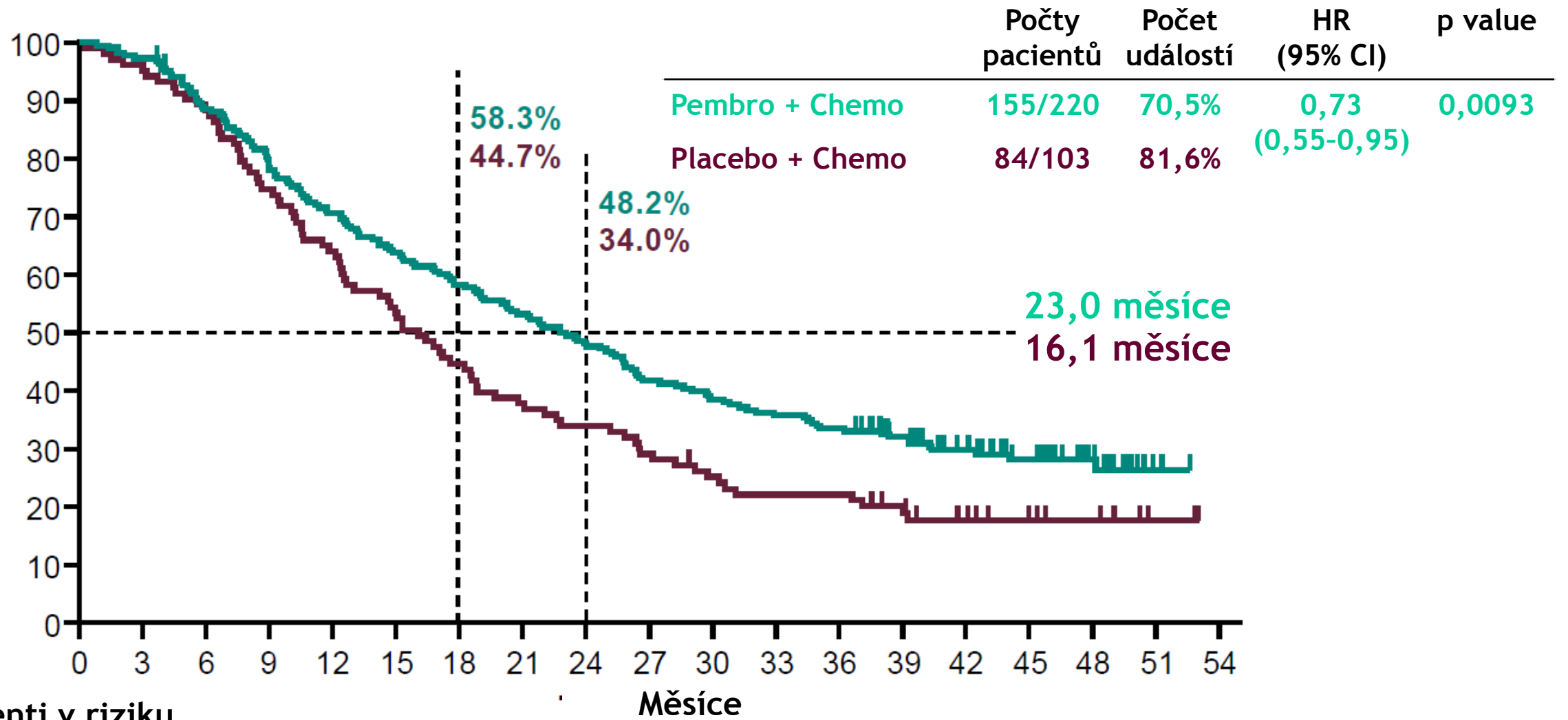
Primární cíle studie:

- Doba bez progresu (PFS) a u pacientů s PD-L1 pozitivními tumory (CPS \geq 10 a CPS \geq 1) a v populaci ITT.
- Celkové přežití (OS) u pacientů s PD-L1 pozitivními nádory (CPS \geq 10 a CPS \geq 1) a v populaci ITT.

Druhotné cíle studie:

- Celkový počet odpovědí (ORR).
- Délka trvání odpovědí (DOR).
- Celkový počet klinických odpovědí (DCR) (CR+PR+SD).
- Bezpečnost léčby u všech léčených pacientů.

Studie KEYNOTE 355: OS (PD-L1 CPS ≥ 10)



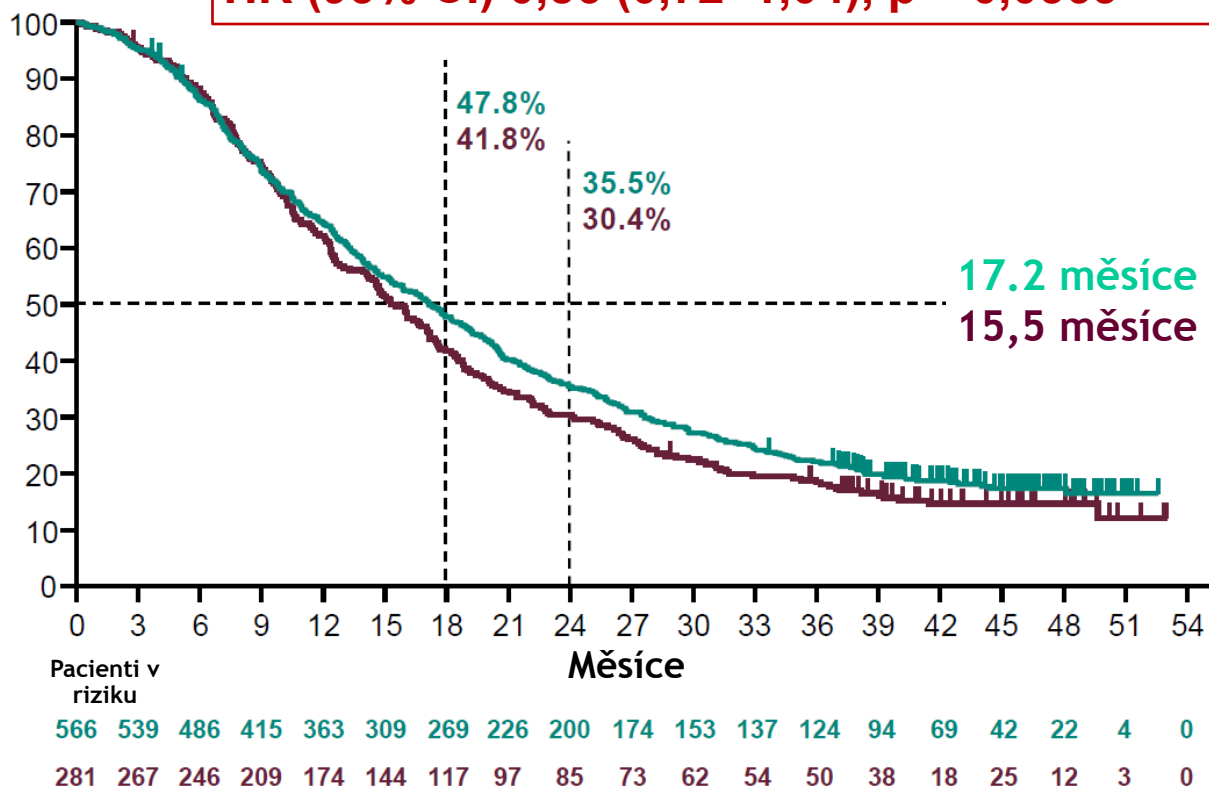
Pacienti v riziku

220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Studie KEYNOTE 355: OS v podskupinách

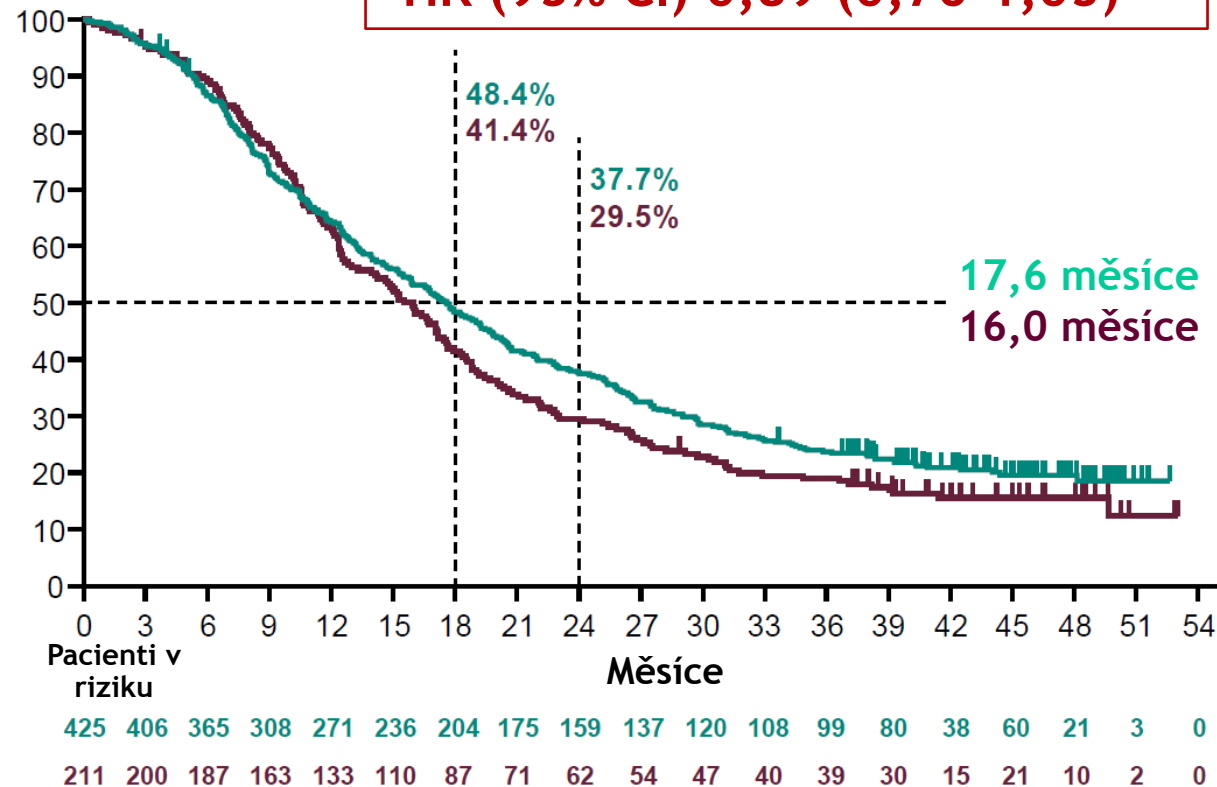
OS: hladina PD-L1 CPS ≥ 1

HR (95% CI) 0,86 (0,72–1,04), p = 0,0563



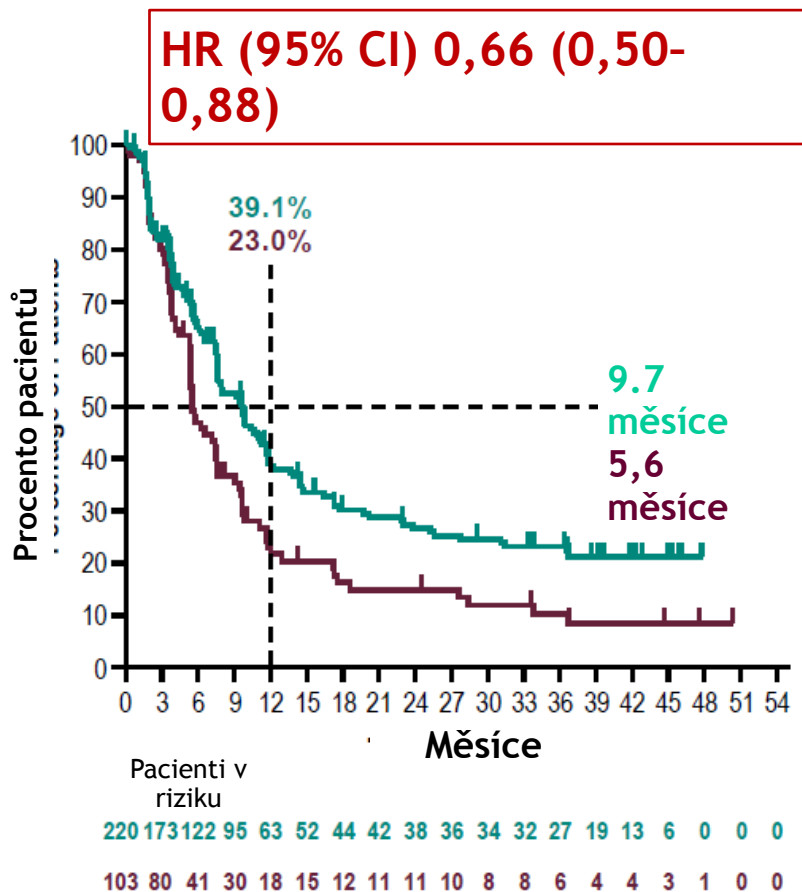
OS: ITT populace

HR (95% CI) 0,89 (0,76-1,05)

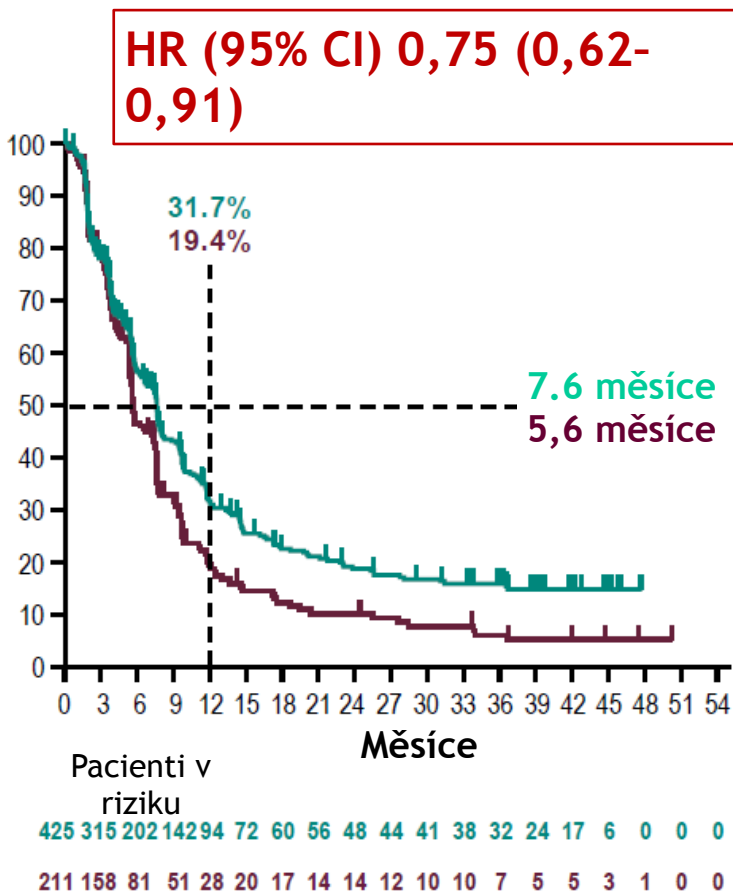


Studie KEYNOTE 355: PFS podle podskupin

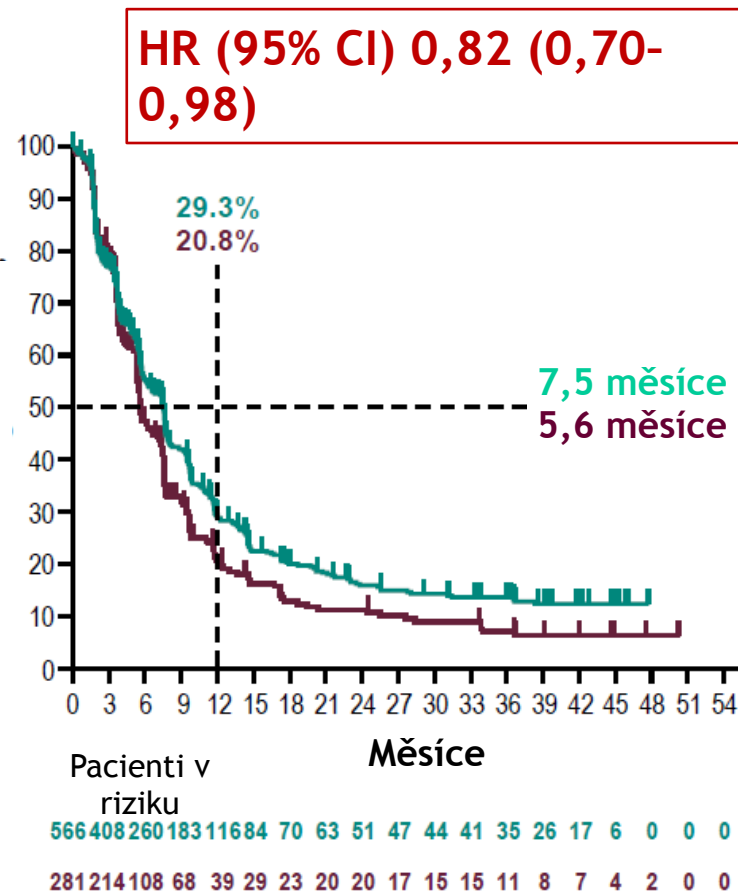
PFS: Hladina PD-L1 CPS ≥ 10



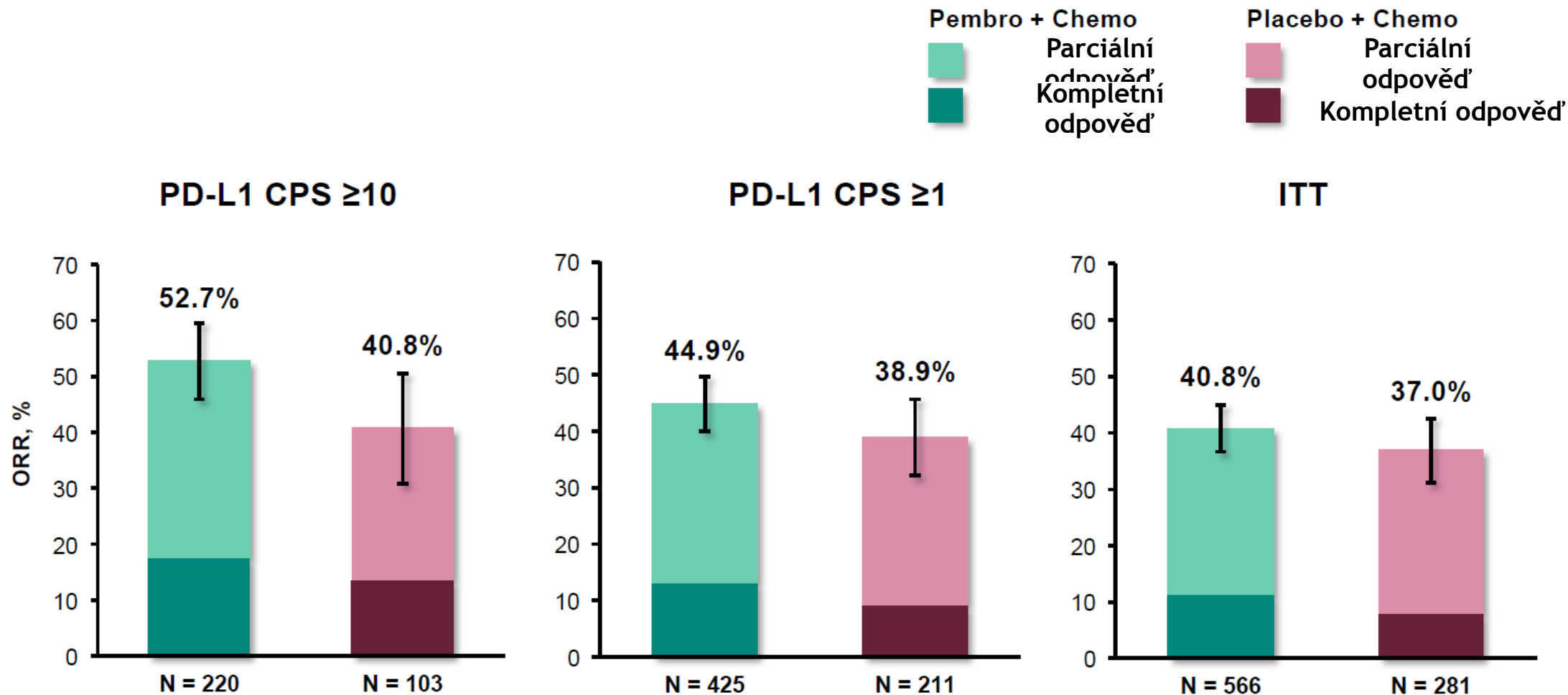
PFS: Hladina PD-L1 CPS ≥ 1



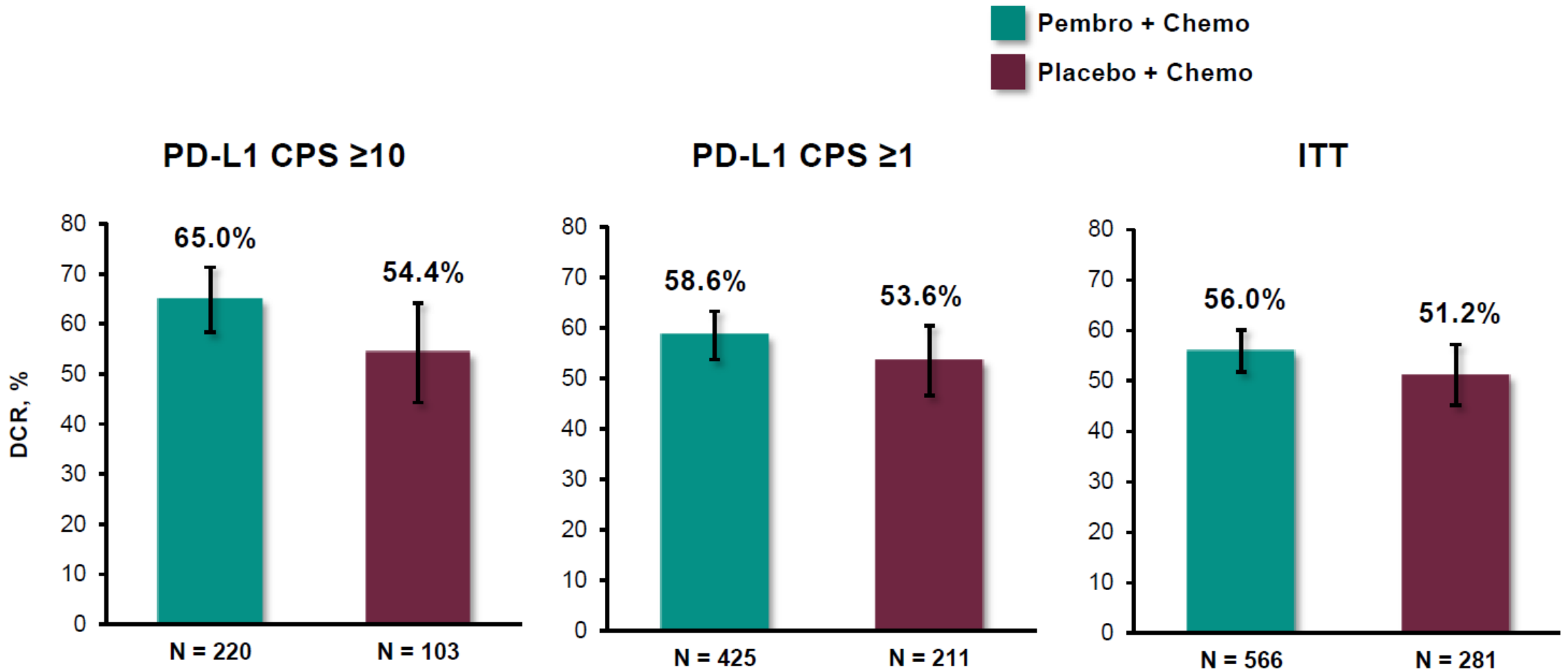
PFS: Hodnocení ITT



Studie KEYNOTE 355: počet celkových objektivních odpovědí (ORR)



Studie KEYNOTE 355: počet DCR (CR + PR +SD)



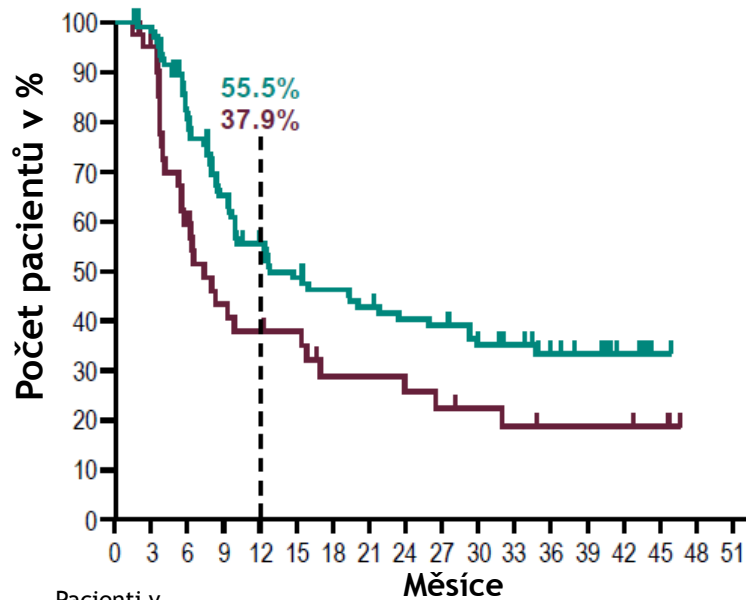
Studie KEYNOTE 355: trvání odpovědi

PD-L1 CPS ≥10

Trvání
odpovědi

Medián v m
(rozhraní)

Pembro + Chemo	12.8 (1.6+ to 45.9+)
Placebo + Chemo	7.3 (1.5 to 46.6+)



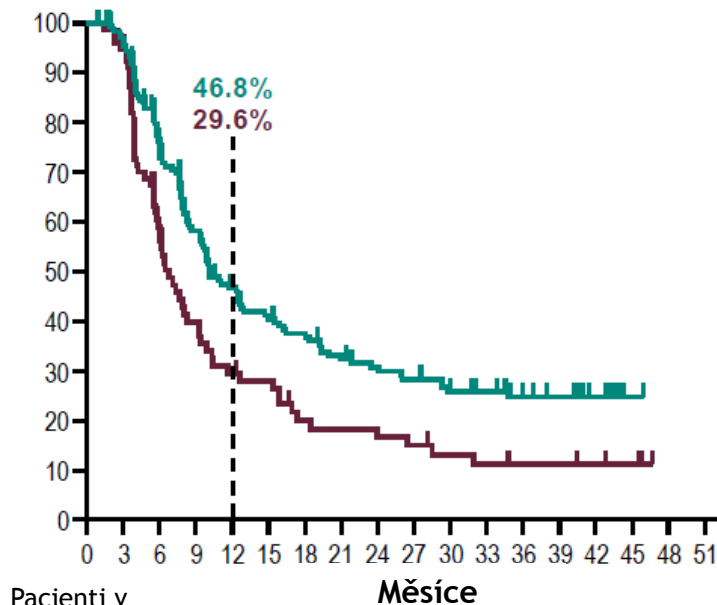
116	106	82	61	49	42	39	36	33	32	26	23	15	13	8	1	0	0
42	39	23	16	14	13	9	9	8	7	6	5	4	4	4	3	0	0

PD-L1 CPS ≥1

Trvání
odpovědi

Medián v m
(rozhraní)

Pembro + Chemo	10.1 (1.0+ to 45.9+)
Placebo + Chemo	6.8 (1.5 to 46.6+)



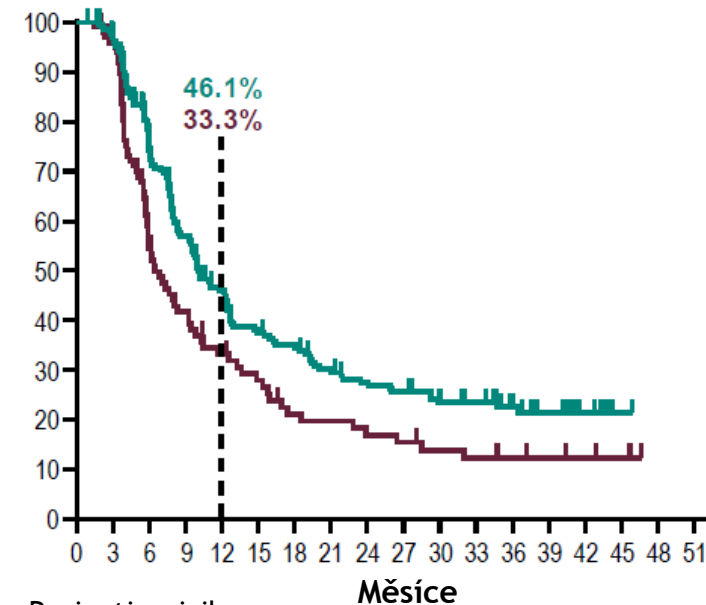
191	172	124	87	67	57	51	43	39	36	30	26	18	16	9	1	0	0
82	74	41	27	20	18	12	11	10	9	7	6	5	5	4	3	0	0

ITT

Trvání
odpovědi

Medián v m (rozhraní)

Pembro + Chemo	10.1 (1.0+ to 45.9+)
Placebo + Chemo	6.5 (1.5 to 46.6+)



231	209	152	105	81	64	58	47	42	39	33	29	20	16	9	1	0	0
104	95	50	35	26	21	15	14	12	11	9	8	6	5	4	3	0	0

Studie KEYNOTE 355: Závěry

- Kombinace pembrolizumab + chemoterapie prokázala statisticky významně prodloužit OS a PFS proti samotné chemoterapii v 1. linii léčby u PD-L1 pozitivního (CPS ≥ 10) metastatického TNBC. Cíle studie byly splněny.
- Konzistentní výsledky byly pozorovány napříč podskupinami pacientů.
- Výsledky klíčových sekundárních cílů ORR, DCR a DOR potvrdily že jednoznačný benefit s kombinované léčby pembrolizumab + chemoterapie má skupina pacientů s PD-L1 hladinou CPS ≥ 10 .
- Bezpečnost byla v souladu se známými profily každého režimu, žádné nové druhy toxicity se neprokázaly a studie prokázala že kombinace pembrolizumab + chemoterapie je bezpečná.
- Tyto výsledky podporují předpoklad, že pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií považujeme za nový standardní léčebný postup u pacientů s lokálně recidivujícím neresekovatelným nebo metastatickým TNBC, jehož nádory exprimují receptory PD-L1 (CPS ≥ 10).

Co bychom si měli odnést z dnešní přednášky?

- Data studie CheckMate 743 potvrzují, že kombinace NIVO + IPI je standardní léčbou pro pacienty s neresekabilním, metastatickým mezoteliomem bez ohledu na histologický profil tumoru.
- Ve studii KEYNOTE 826 lze pembrolizumab s chemoterapií +/- bevacizumabem považovat za standardní léčbu u žen s perzistujícím, recidivujícím nebo metastatickým karcinomem děložního čípku.
- Léčba NSCLC ve studii IMpower010 s atezolizumabem prokázala 34% snížení rizika recidivy onemocnění nebo úmrtí u populace s hladinou PD-L1 TC $\geq 1\%$
u pacientů stadia II a IIIA (HR, 0,66; 95% CI: 0,50,-0,88) a potenciálně mění standard péče v této skupině pacientů s NSCLC.
- Výsledky studie KEYNOTE 355 podporují předpoklad, že pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií je novým standardním léčebným postupem u pacientů s lokálně recidivujícím, neresekovatelným nebo metastatickým TNBC, jehož nádory exprimují receptory PD-L1 (CPS ≥ 10).

Děkuji za pozornost.