

The logo for the 2021 ESMO congress. It features the year '2021' in white on a red square background, followed by 'ESMO' in large, bold, multi-colored letters (green, purple, blue), and the word 'congress' in red lowercase letters to the right.

2021 **ESMO** congress

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

16-21 September 2021

Melanom ESMO® 2021

Eugen Kubala

Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha

Co přinesl nového v léčbě melanomu kongres ESMO® 2021?

- Adjuvantní léčba anti-PD-1 se přenesla do nižších stadií IIBa IIC Studie KEYNOTE 716.
- Nové kombinace v léčbě metastatického melanomu ve studii RELATIVITY-047.
- Konečné dlouhodobé výsledky cílené léčby enkorafenib + binimetinib ve studii COLUMBUS.
- První výsledky sekvenční léčby u BRAF MT metastatického melanomu ve studii SECOMBIT.
- Využití znalosti prediktorů, jako je genetický podpis IFN γ a jeho ovlivnění v neoadjuvantní studii DINIMI.

Pembrolizumab Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage II Melanoma: Efficacy and Safety Results From the KEYNOTE-716 Double-blind Phase 3 Trial

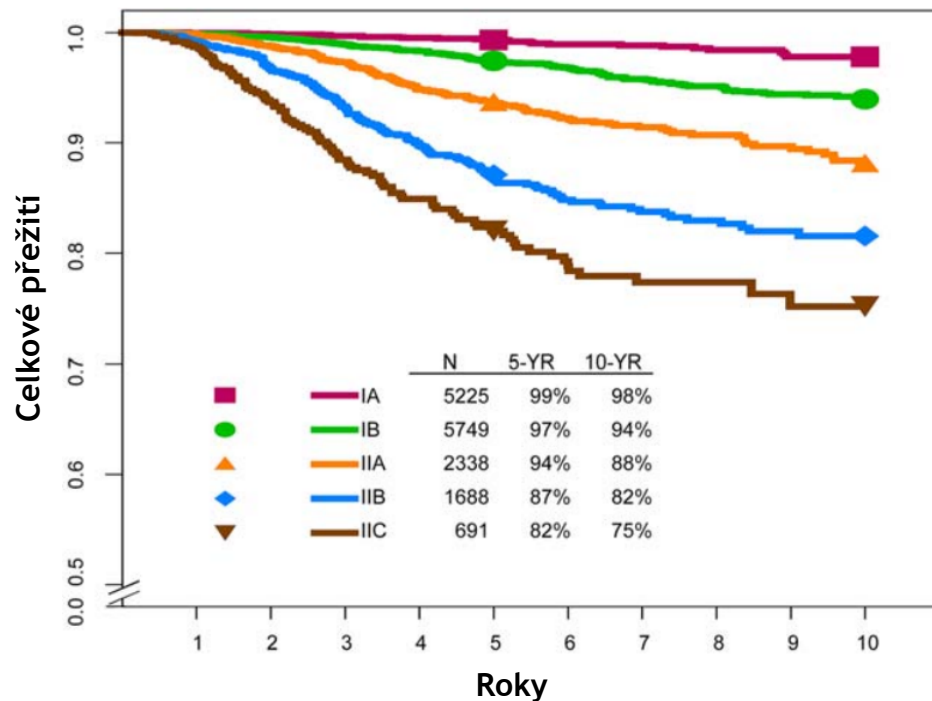
Jason J. Luke¹; Piotr Rutkowski²; Paola Queirolo³; Michele Del Vecchio⁴; Jacek Mackiewicz^{5, 6};
Vanna Chiarion-Sileni⁷; Luis de la Cruz Merino⁸; Muhammad A Khattak^{9,10}; Dirk Schadendorf¹¹;
Georgina V. Long^{12,13}; Paolo A Ascierto¹⁴; Mario Mandala¹⁵; Federica De Galitiis¹⁶;
Vernon Sondak¹⁷; Richard A. Scolyer^{12,18}; John M. Kirkwood¹; Ke Chen¹⁹; Nageatte Ibrahim¹⁹;
Sama Ahsan¹⁹; Alexander M. M. Eggermont²⁰

¹UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA, USA; ²Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ³Istituto Europeo di Oncologia - IRCCS, Milano, Italy; ⁴Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; ⁵Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; ⁶Greater Poland Cancer Center, Poznan, Poland; ⁷Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova, Italy; ⁸Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain; ⁹Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia; ¹⁰Edith Cowan University, Perth, Australia; ¹¹University Hospital Essen & German Cancer Consortium Partner Site, Essen, Germany; ¹²Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, Sydney, Australia; ¹³Royal North Shore & Mater Hospitals, Sydney, Australia; ¹⁴Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Naples, Italy; ¹⁵University of Perugia, Perugia, Italy; ¹⁶Dermopathic Institute of the Immaculate IDI-IRCCS, Rome, IT; ¹⁷H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute in Tampa, FL, USA; ¹⁸Royal Prince Alfred Hospital and NSW Health Pathology, Sydney, Australia; ¹⁹Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ²⁰University Medical Center Utrecht & Princess Máxima Center, Utrecht, NL

Proč potřebujeme adjuvantní léčba u melanomu?

Pacienti s diagnostikovaným stadiem IIB a IIC mají horší přežití než stadium IIIA.

Studie KEYNOTE 716 pembrolizumab vs. placebo.



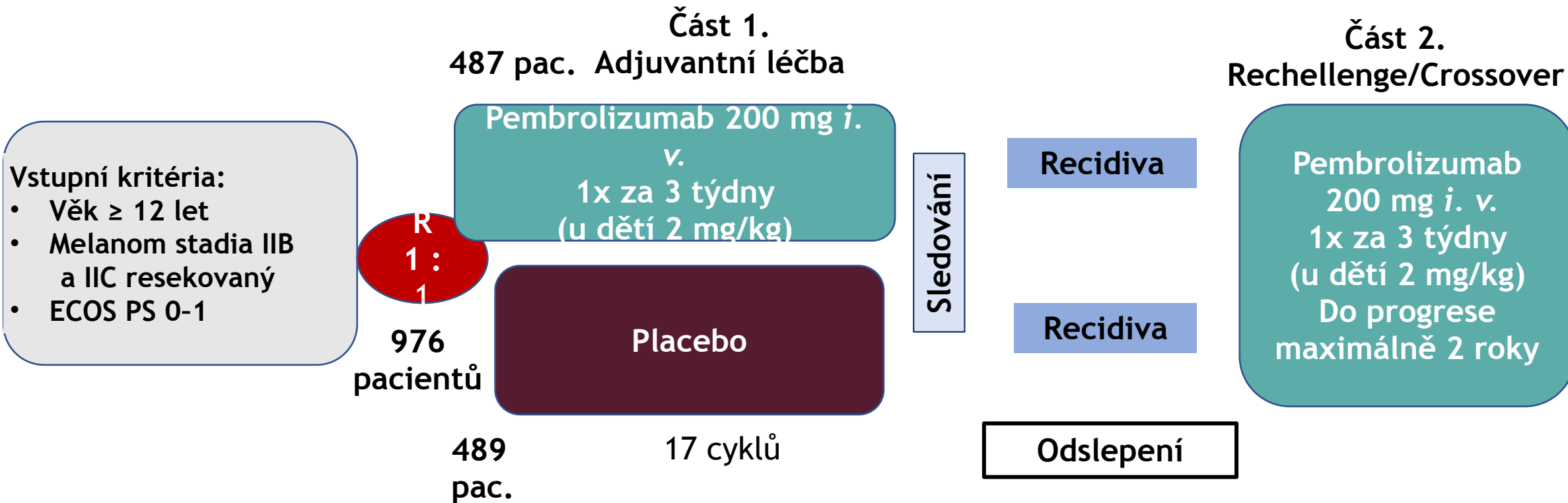
Stadium IIB a IIC tvoří 50 % všech pacientů stadia II.
5leté přežití stadií IIB 87 % a IIC 82 %.
5leté přežití stadia IIIA 93 % a IIB 83 %.

10leté přežití stadií IIB 82 % a IIC 75 %.

Gershenwald et al. CA Cancer J.Clin 2017,

10leté přežití stadií IIIA 88 % a IIB 77 %

Studie KEYNOTE 716: adjuvantní léčba u stadia IIB a IIC



Stratifikace:

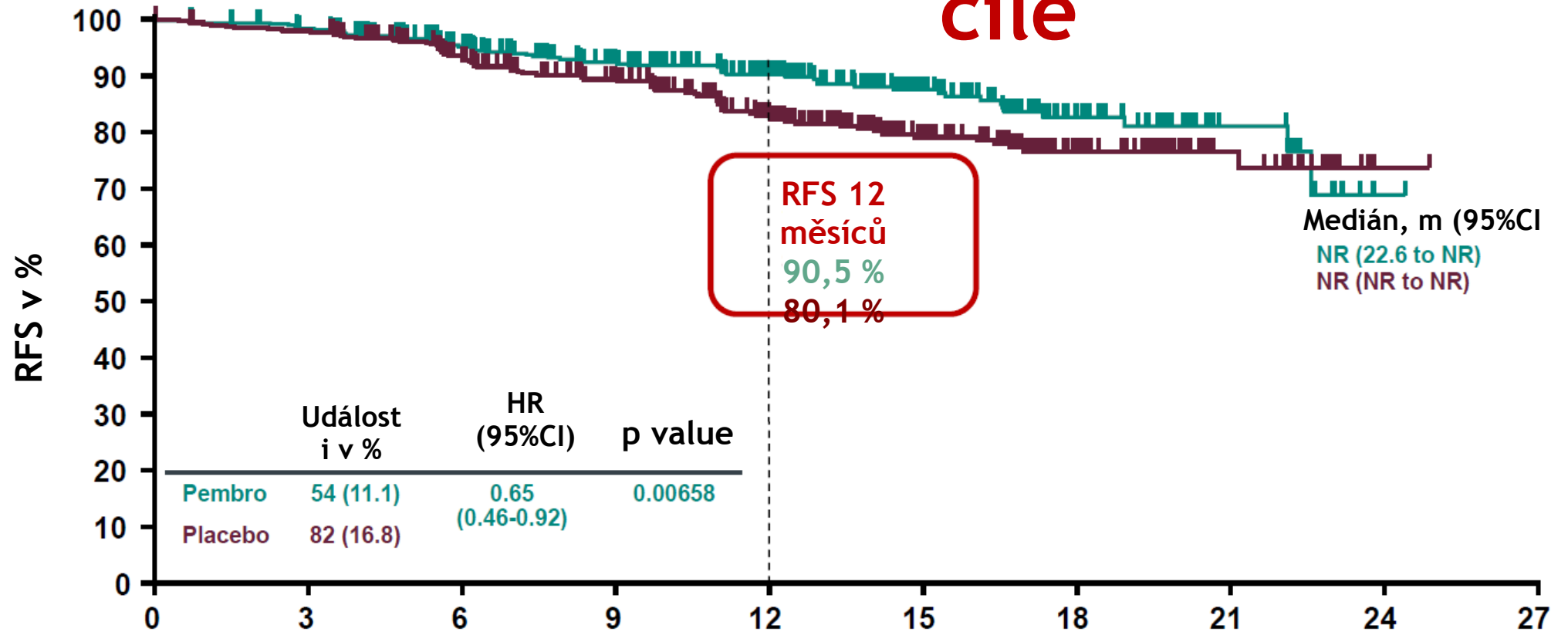
- T. klasifikace: 3b, 4a a 4b
- Dětský věk

Cíle studie:

- Primární: RFS (dle hodnocení investigátorů)
- Sekundární: DMFS, OS, bezpečnost
- Dlouhodobé: kvalita života

Výsledky studie KEYNOTE 716: RFS

První výsledky primárního cíle

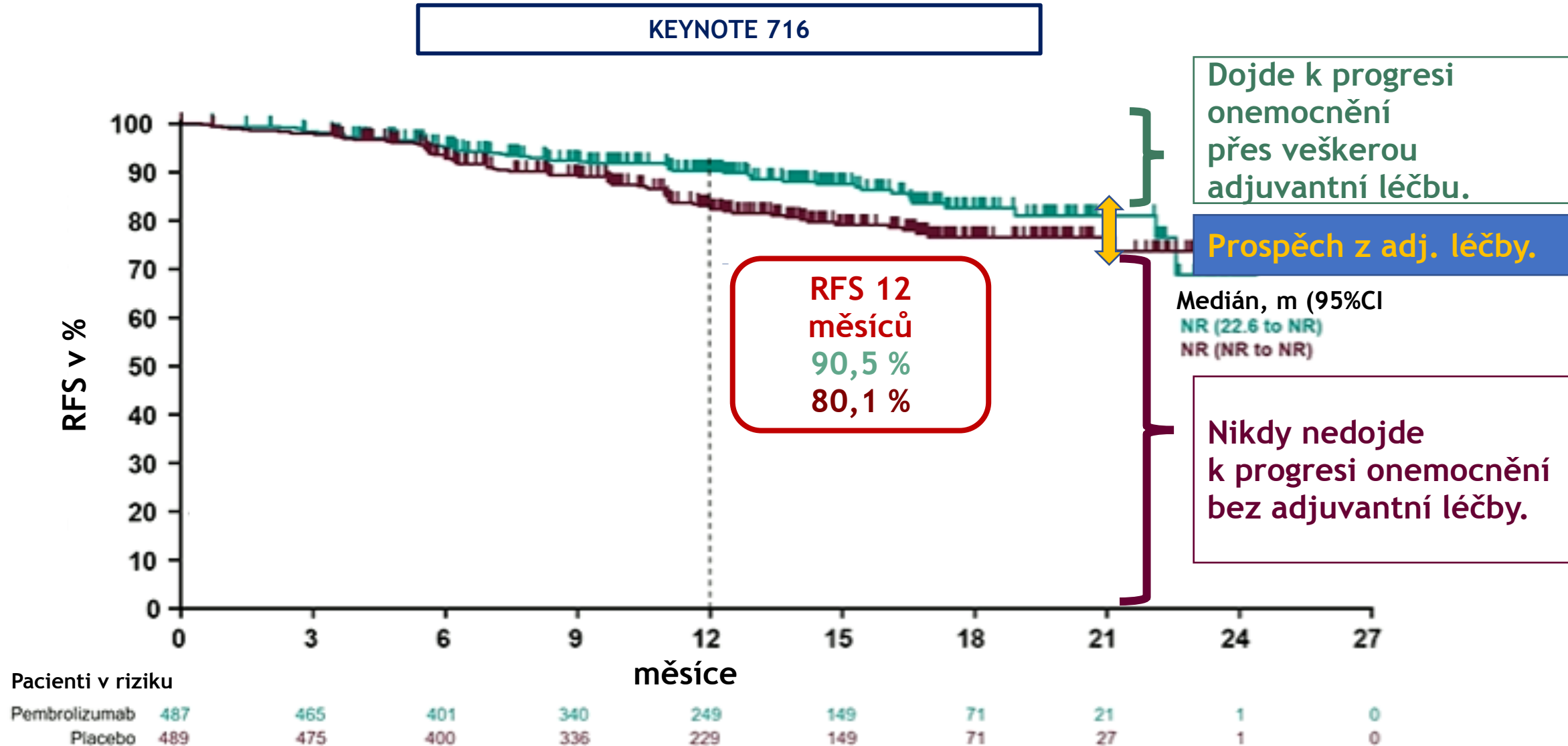


Pacienti v riziku

Pembrolizumab	487	465	401	340	249	149	71	21	1	0
Placebo	489	475	400	336	229	149	71	27	1	0

Podle J.J. Luke ESMO® 2021

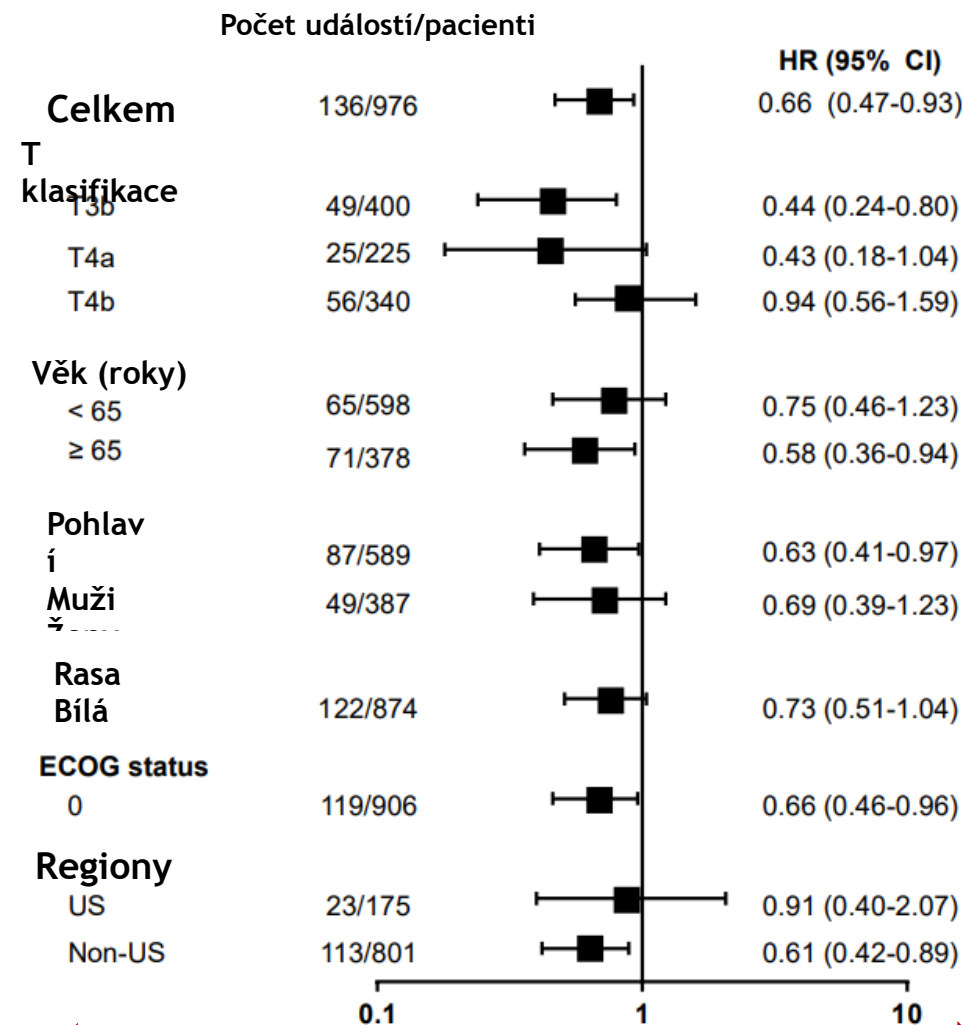
Současný problém adjuvantní léčby melanomu



Výsledky studie KEYNOTE 716

Počet událostí v počtu (%)	Pembrolizumab 487 pacientů	Placebo 489 pacientů
Počet pac. bez událostí	433 (88,9 %)	407 (83,2 %)
Počet pac. s událostí	54 (11,1 %)	82 (16,8 %)
Lokální recidiva (kůže / uzliny)	31 (6,4 %)	41 (8,4 %)
Vzdálené metastázy	23 (4,7 %)	38 (7,8 %)

Adjuvantní léčba snížila výskyt lokálních recidiv o 2 %.
Adjuvantní léčba snížila výskyt vzdálených metastáz 4,7 % vs. 7,8 %.



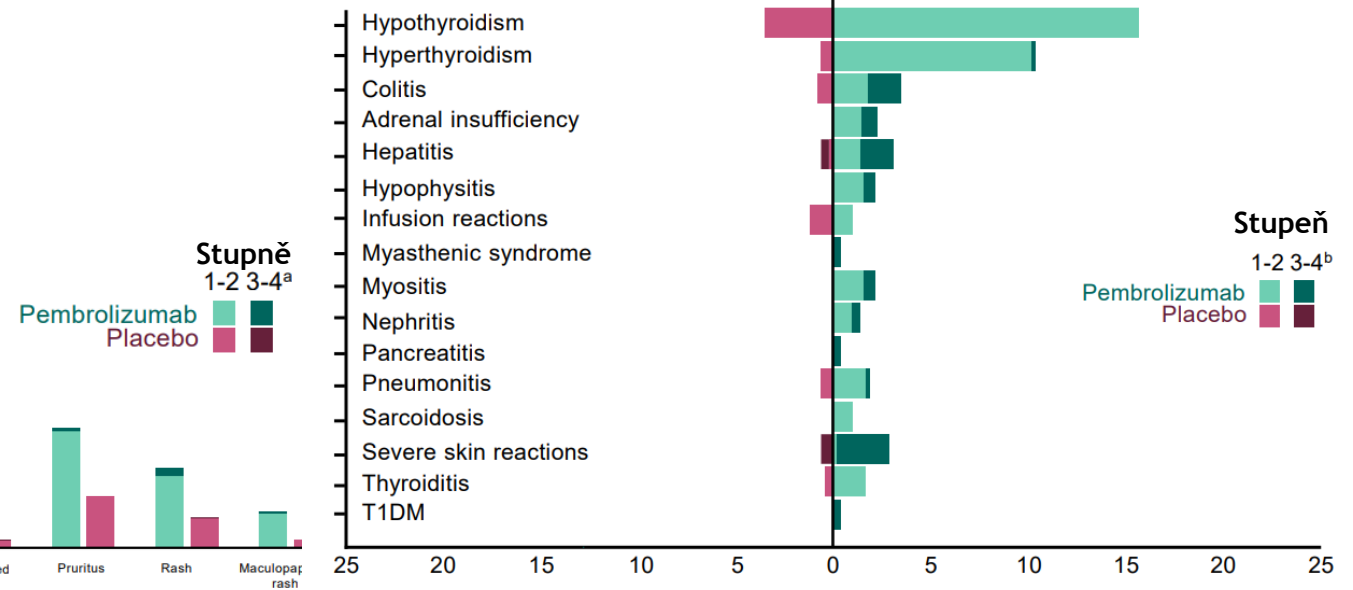
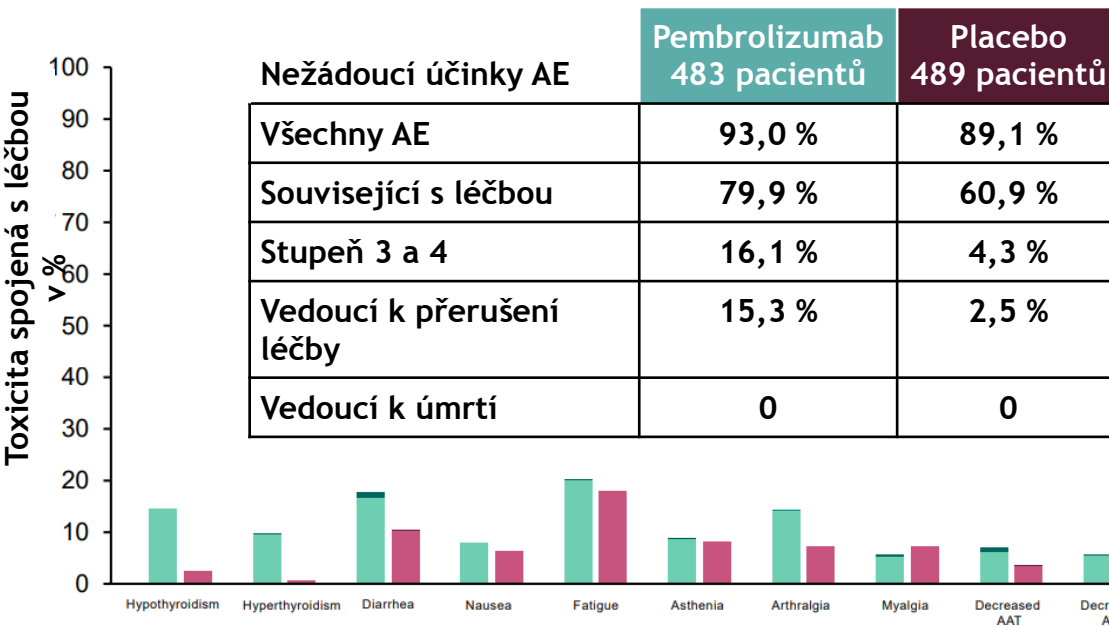
Pro pembrolizumab

Pro placebo

Studie KEYNOTE 716: toxicita

Počet pacientů (%)	Pembrolizumab 489 pacientů
Všechny nežádoucí účinky	90 (18,6 %)
Hypothyroidismus	67 (13,9 %)
Thyroiditis	6 (1,2 %)
Hypofysitis	10 (2,1 %)
Insuficence nadledvin	10 (2,1 %)
Diabetes mellitus I. typu	2 (0,4 %)

Hlavními vedlejšími účinky léčby pembrolizumabem byly endokrinní poruchy (20 %), které vyžadovaly dlouhodobou nebo trvalou hormonální substituci.



Závěry studie KEYNOTE 716

- Adjuvantní léčba pembrolizumabem snížila významně riziko recidivy onemocnění nebo úmrtí ve srovnání s placebem u pacientů po resekci vysoce rizikových stadií melanomu IIB a IIC.
- HR 0,65; P = 0,00658; medián RFS nebyl dosažen ani v jednom rameni studie.
- U pacientů v pembrolizumabu se vyskytl menší počet vzdálených recidiv oproti ramenu s placebem (23 vs. 38)
- Bezpečnostní profil pembrolizumabu byl v souladu s dříve definovanými vedlejšími účinky.
- Přibližně 20 % pacientů v rameni s pembrolizumabem muselo zahájit dlouhodobou hormonální léčbu pro vznik endokrinních toxicit.
- Kvalita života byla obdobná v obou ramenech s pembrolizumabem a placebem.
- Adjuvantní léčba pembrolizumabem se nabízí jako účinná možnost s příznivým poměrem riziko/benefit u pacientů s rizikovými stadii melanomu IIB a IIC.

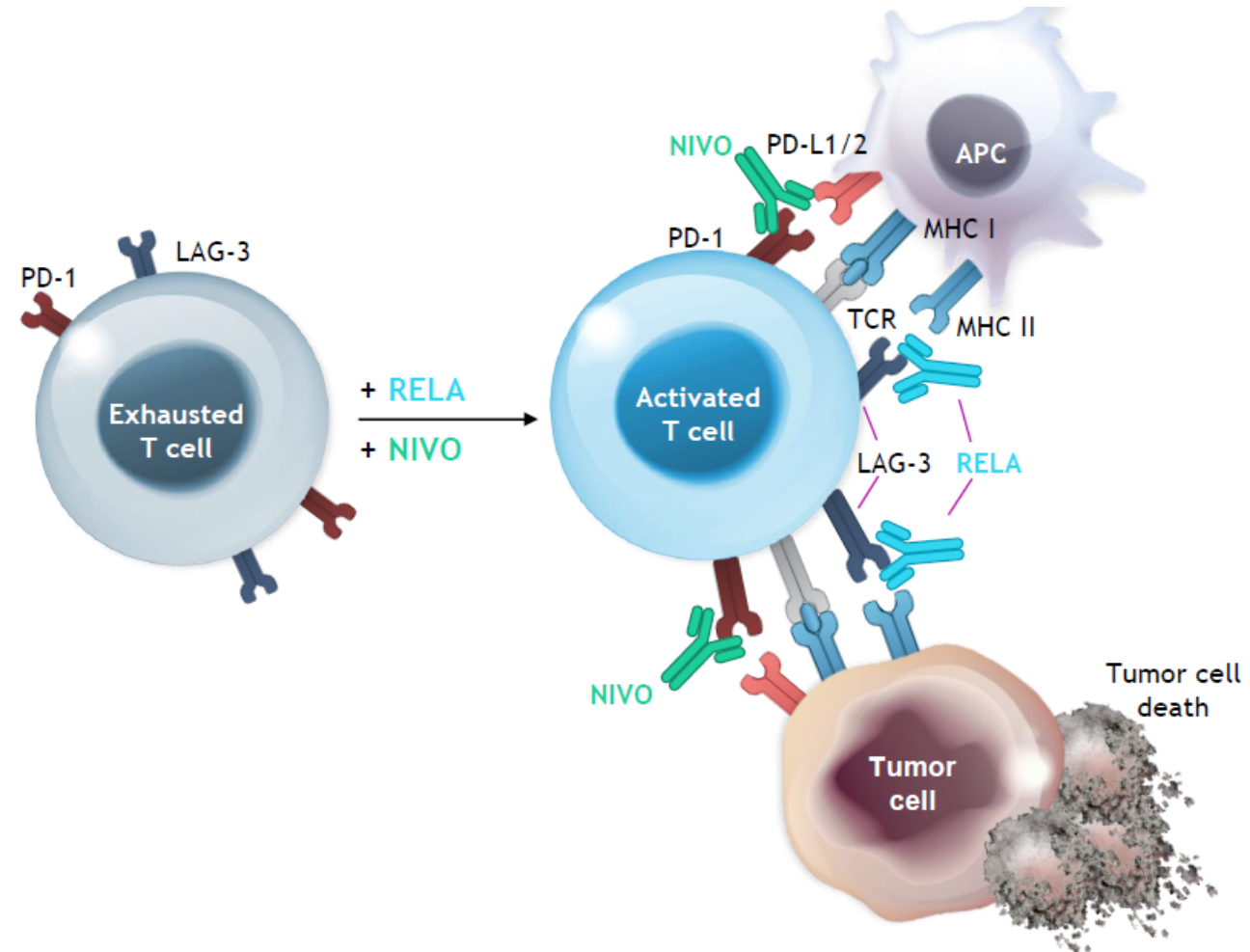
Relatlimab (RELA) + nivolumab (NIVO) versus NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: Additional efficacy in **RELATIVITY-047**

F. Stephen Hodi,¹ Hussein A. Tawbi,² Evan J. Lipson,³ Dirk Schadendorf,⁴ Paolo A. Ascierto,⁵ Luis Matamala,^{6,7} Erika Castillo Gutiérrez,⁸ Piotr Rutkowski,⁹ Helen J. Gogas,¹⁰ Christopher D. Lao,¹¹ Juliana Janoski De Menezes,¹² Stéphane Dalle,¹³ Ana Arance,¹⁴ Jean-Jacques Grob,¹⁵ Laurence Toms,¹⁶ Karin Jonczak,¹⁶ Anne Marie Sobiesk,¹⁶ Georgina V. Long¹⁷

¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ²The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ³Bloomberg Kimmel Institute for Cancer Immunotherapy, Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, MD, USA; ⁴University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁵Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale", Napoli, Italy; ⁶Department of Oncology, Instituto Oncologico Fundacion Arturo Lopez Perez, Santiago, Chile; ⁷Department of Oncology, Instituto Nacional del Cancer, Santiago, Chile; ⁸FAICIC Clinical Research, Veracruz, Mexico; ⁹Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Warsaw, Poland; ¹⁰National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ¹¹University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ¹²Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil; ¹³Hospices Civils de Lyon, Cancer Research Center of Lyon, Pierre-Bénite, France; ¹⁴Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spain; ¹⁵Aix-Marseille University, CHU Timone, Marseille, France; ¹⁶Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁷Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, and Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, Australia.

Mechanismus účinku relatlimabu

- LAG 3 a PD 1 odlišné kontrolní body imunitního systému. Nejčastěji se vyskytují na tumor infiltrujících lymfocytech a přispívají k nádorem zprostředkovanému vyčerpání efektorových T-lymfocytů.^{1,2}
- Relatlimab je protilátka, která blokuje receptor LAG3 a tím obnovuje funkci vyčerpaných efektorových T-lymfocytů.³
- Ve studii RELATIVITY 047, kombinace RELA + NIVO prokázala významný přínos v prodloužení PFS, s ovladatelným bezpečnostním profilem, u nepředléčeného metastatického nebo neresekovatelného melanomu.⁴



1. Woo S-R, et al. *Cancer Res*2012;72:917-927; 2. Anderson AC, et al. *Immunity*2016;44:989-1004; 3. Lipson EJ, et al. Poster presentation at SITC Annual Meeting; November 9-13, 2016; National Harbor, MD. Abstract P232; 4. Lipson EJ, et al. American Society of Clinical Oncology Congress; June 4-8, 2021. Abstract number 9503.

Studie RELATIVITY: design studie

RELATIVITY 047 je globální, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze II, III.

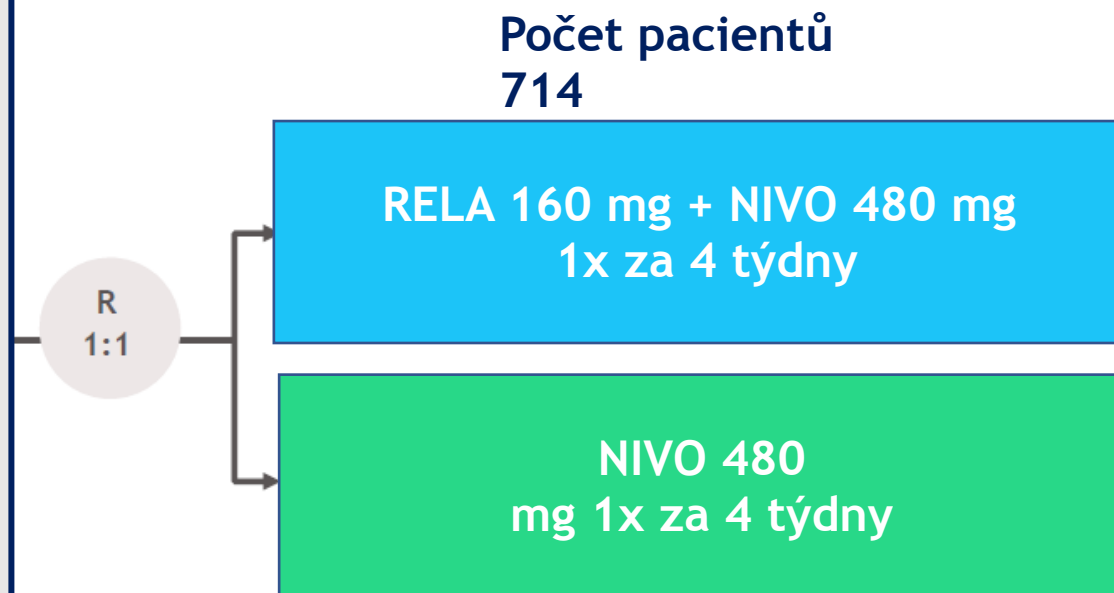
U pacientů byla povolena předchozí adjuvantní léčba anti-PD-1 a anti-CTLA4 interval do progresu 6 měsíců

Klíčová vstupní kritéria:
Pacienti s neléčeným metastatickým nebo lokálně pokročilým melanomem.

ECOG PS0-1

Stratifikační faktory:

- LAG 3
- PD-L1
- BRAF
- AJCC 8 podle stadií M



Primární cíl:

- Doba bez progresu (PFS)

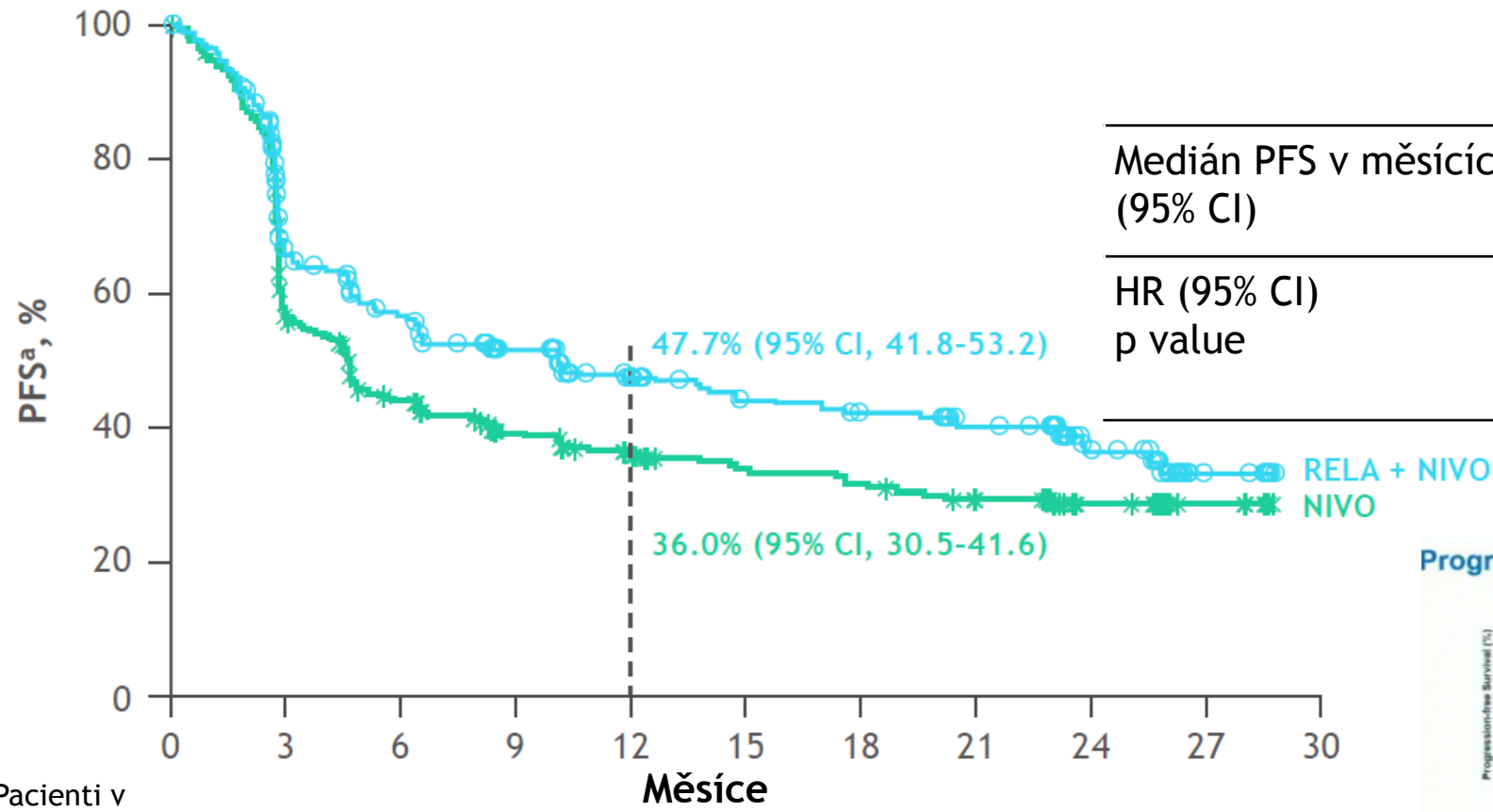
Sekundární cíle:

- Celkové přežití (OS)
- Celkový počet odpovědí (ORR)

Terciální cíle:

- Interval bez léčby TFI
- Kvalita života a toxicita
- PFS2

Studie RELATIVITY 047 prokázala významně lepší výsledky PFS u kombinace RELA + NIVO vs. NIVO



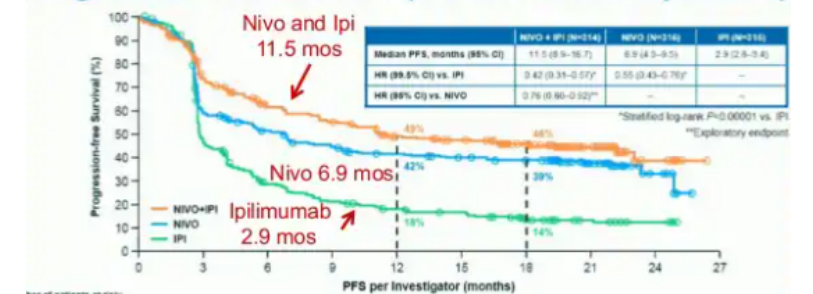
Pacienti v

riziku	355	201	163	132	99	81	75	67	30	6	0
RELA + NIVO	355	201	163	132	99	81	75	67	30	6	0
NIVO	359	174	124	94	72	61	57	49	27	6	0

	RELA + NIVO 355 pacientů	NIVO 359 pacientů
Medián PFS v měsících (95% CI)	10,12 (6,37-15,74)	4,63 (3,38-5,62)
HR (95% CI) p value	0,75 (0,62- 0,92) 0,0055	

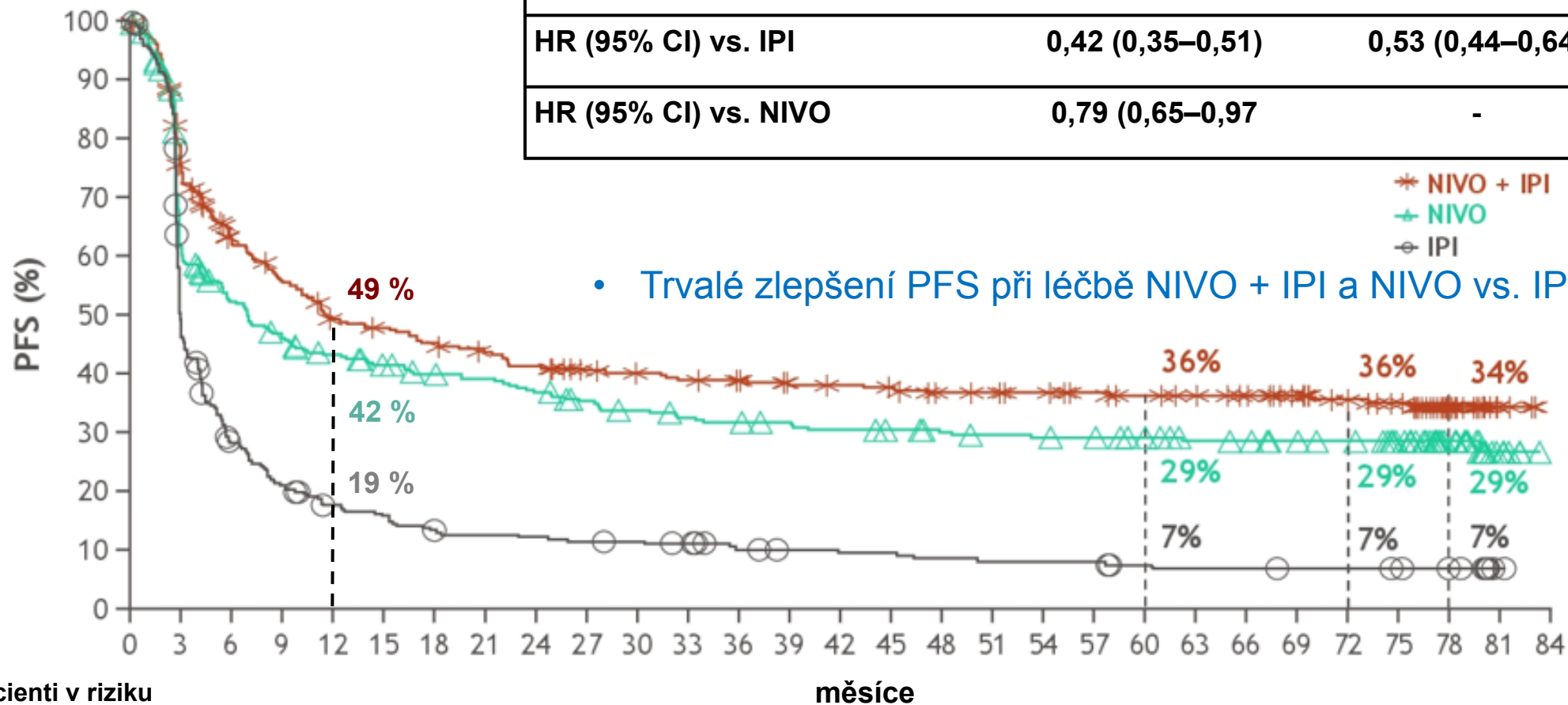
Studie CheckMate 067

Progression-Free Survival (Intent-to-Treat Population)



Studie CheckMate067: přežití bez progresce onemocnění (PFS)

	NIVO + IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
medián PFS, měsíce (95% CI)	11,5 (8,7–19,3)	6,9 (5,1–10,2)	2,9 (2,8–3,2)
HR (95% CI) vs. IPI	0,42 (0,35–0,51)	0,53 (0,44–0,64)	-
HR (95% CI) vs. NIVO	0,79 (0,65–0,97)	-	-



Pacienti v riziku

měsíce

NIVO + IPI	314	218	174	155	136	131	124	117	110	104	101	98	96	92	90	88	83	82	80	77	74	72	69	64	58	52	29	3	0
NIVO	316	177	151	132	120	112	106	103	97	89	84	80	78	76	73	71	68	66	65	64	60	55	54	51	49	42	24	7	0
IPI	315	136	78	58	46	42	34	32	31	29	28	26	21	19	18	18	16	15	15	15	12	11	11	10	10	9	7	1	0

Studie RELATIVITY 047: přehled toxicity

Nežádoucí účinky (AE) počet (%)	RELA + NIVO (počet 355)		NIVO (počet 359)	
	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3-4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3-4
Všechny AE	345(97,2)	143(40,3)	339(94,4)	120 (33,4)
Všechny AE související s léčbou	288 (81,1)	67 (18,9)	251 (69,9)	35 (9,7)
Vedoucí k přerušení léčby	52 (14,6)	30 (8,5)	24(6,7)	11(3,1)
Úmrtí v souvislosti s léčbou	3 (0,8)		2 (0,6)	

Kombinace RELA + NIVO byla spojena se zvládnutelným bezpečnostním profilem a bez neočekávaných bezpečnostních událostí.

Studie RELATIVITY 047: přerušeni léčby

	RELA + NIVO (počet pac. 355)	NIVO (počet pac. 355)
Délka trvání léčby v měsících (min-max)	5,6 (0,0 -31,5)	4,9 (0,0-32,2)
Přerušená léčba počet pac. (%)	237 (66,8)	233 (64,9)
Příčiny přerušeni léčby		
Progrese onemocnění	129 (36,3)	165 (46,0)
Nežádoucí účinky AE související s léčbou	63 (17,7)	32 (8,9)
Na žádost pacienta	19 (5,4)	12 (3,3)
Nežádoucí účinky AE nesouvisející s léčbou	12 (3,4)	14 (3,9)

Studie RELATIVITY 047: následná léčba

	RELA + NIVO (počet pac. 355)	NIVO (počet pac. 359)
Jakákoli následná terapie, počet (%)	126 (35,5)	134 (37,3)
Systémová následná terapie, počet (%)	99 (27,9)	107 (29,8)
Anti-PD-1 nebo anti-CTLA-4, počet (%)	32 (9,0)	46 (12,8)
BRAF/MEK inhibitor, počet (%)	41 (11,5)	50 (13,9)
Následná radioterapie, počet (%)	41 (11,5)	36 (10,0)
Následný chirurgický výkon, počet (%)	18 (5,1)	26 (7,2)
Ostatní léčba, počet (%)	38 (10,7)	38 (10,7)

- Každý pacient absolvoval alespoň jednu následnou léčbu .

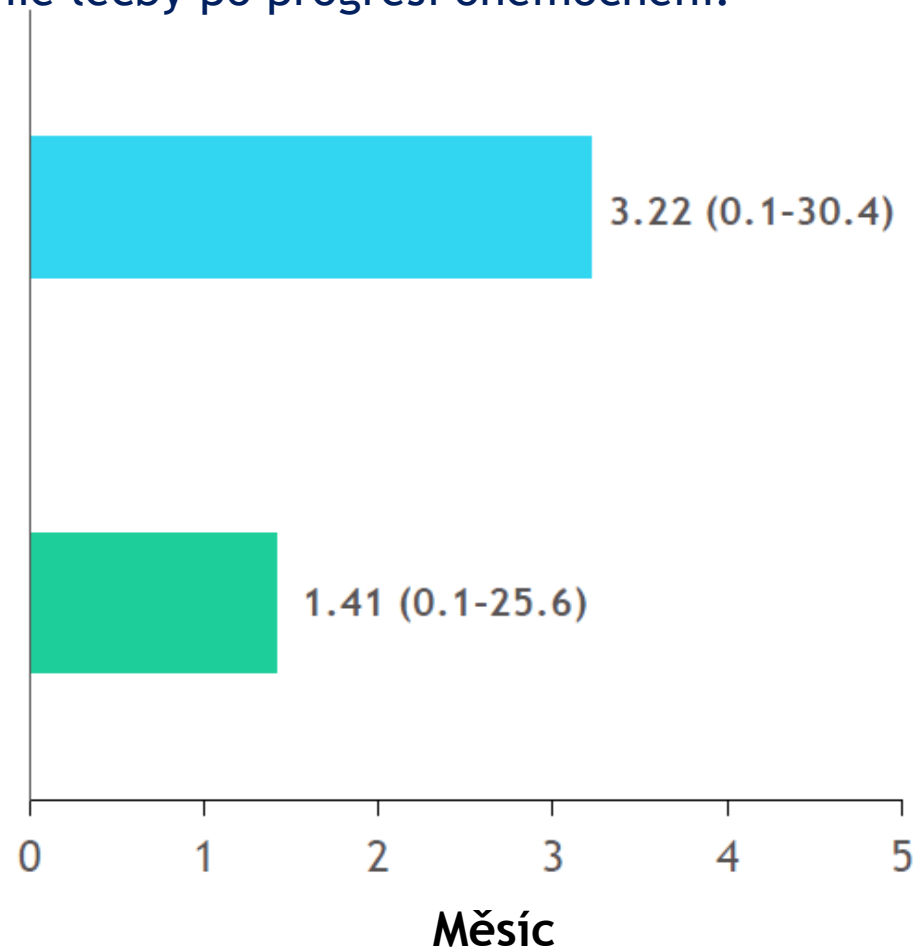
Studie RELATIVITY 047: interval bez léčby TFI

TFI: interval od ukončení léčby do nutného zahájení následné linie léčby po progresi onemocnění.

Pacienti s ukončenou léčbou ve studii zařazení do analýzy TFI	RELA + NIVO 167 pacientů	NIVO 151 pacientů
Pacienti ve studii bez následné léčby	68 (40,7)	44 (29,1)
Pacienti ve studii s následnou léčbou	52 (31,1)	57 (37,7)
Pacienti vyřazení ze studie s následnou léčbou	47 (28,1)	50 (33,1)

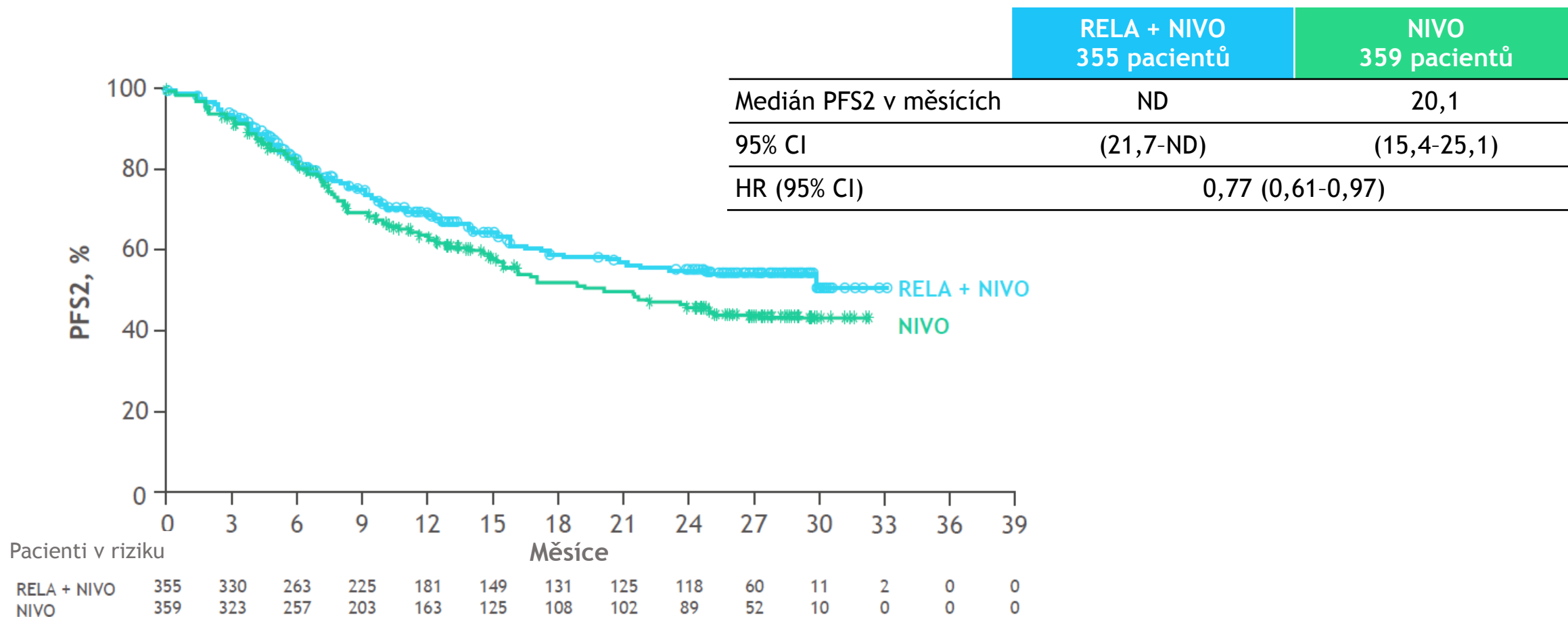
RELA +
NIVO
167 pac.

NIVO
151 pac.



Pacient léčení kombinací RALA + NIVO, kteří ukončili léčbu, měli delší interval do zahájení následné léčby TFI než pacienti s NIVO.

Studie RELATIVITY 047: PFS2



Kombinace RELA + NIVO snížila riziko progresse po další linii systémové terapie (podle zkoušejícího), nebo riziko úmrtí proti samotnému NIVO.

Závěry studie RELATIVITY 047

- Kombinace RELA + NIVO prokázala vynikající PFS celkově a napříč předem specifikovanými podskupinami oproti samotnému NIVO se zvladatelným bezpečnostním profilem.
- Pacienti léčení kombinací RELA + NIVO měli dlouhodobý prospěch po počáteční léčbě a po první následné léčbě po přerušení studijní léčby.
- Pacienti léčení kombinací RELA + NIVO měli delší interval bez léčby oproti samotnému NIVO.
- Větší část pacientů léčených přípravkem RELA + NIVO dosáhla proti NIVO významného prodloužení doby bez progresu PFS2, a tak se snížilo riziko recidivy a/nebo riziko úmrtí po další linii systémové terapie.

5-Year Update on COLUMBUS: A Randomized Phase 3 Trial of Encorafenib + Binimetinib Versus Encorafenib or Vemurafenib in Patients With *BRAF* V600-Mutant Melanoma

Reinhard Dummer,¹ Keith T. Flaherty,² Caroline Robert,³ Ana Arance,⁴ Jan Willem B. de Groot,⁵ Claus Garbe,⁶ Helen J. Gogas,⁷ Ralf Gutzmer,^{8,9} Ivana Krajsová,¹⁰ Gabriella Liskay,¹¹ Carmen Loquai,¹² Mario Mandalà,¹³ Dirk Schadendorf,¹⁴ Naoya Yamazaki,¹⁵ Michelle Edwards,¹⁶ Paolo A. Ascierto¹⁷

¹University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland; ²Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ³Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;

⁴Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Isala Oncology Center, Zwolle, The Netherlands; ⁶University Hospital Tübingen, Tübingen,

Germany; ⁷National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ⁸Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁹Ruhr University

Bochum, Campus Minden, Minden, Germany; ¹⁰University Hospital Prague, Prague, Czech Republic; ¹¹National Institute of Oncology, Budapest,

Hungary; ¹²University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany; ¹³University of Perugia, Perugia, Italy;

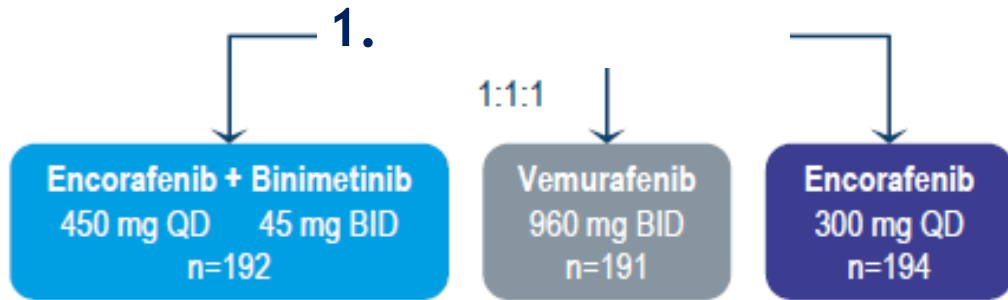
¹⁴West German Cancer Center, Essen, Germany; ¹⁵National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ¹⁶Pfizer, New York, NY, USA; ¹⁷Istituto Nazionale

Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Italy



5leté výsledky studie COLUMBUS

COLUMBUS část 1.

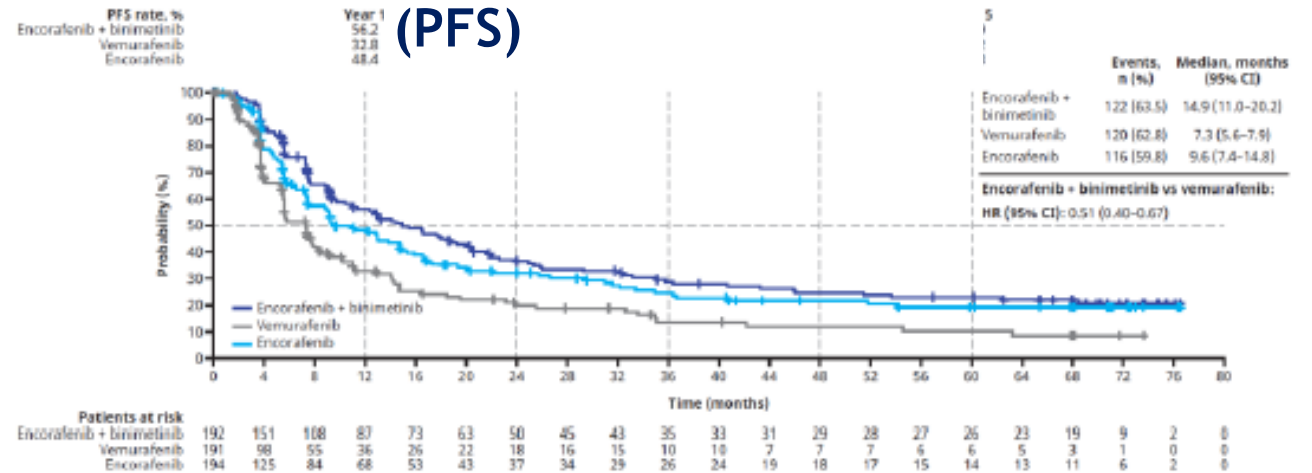


Celkový počet odpovědí ORR

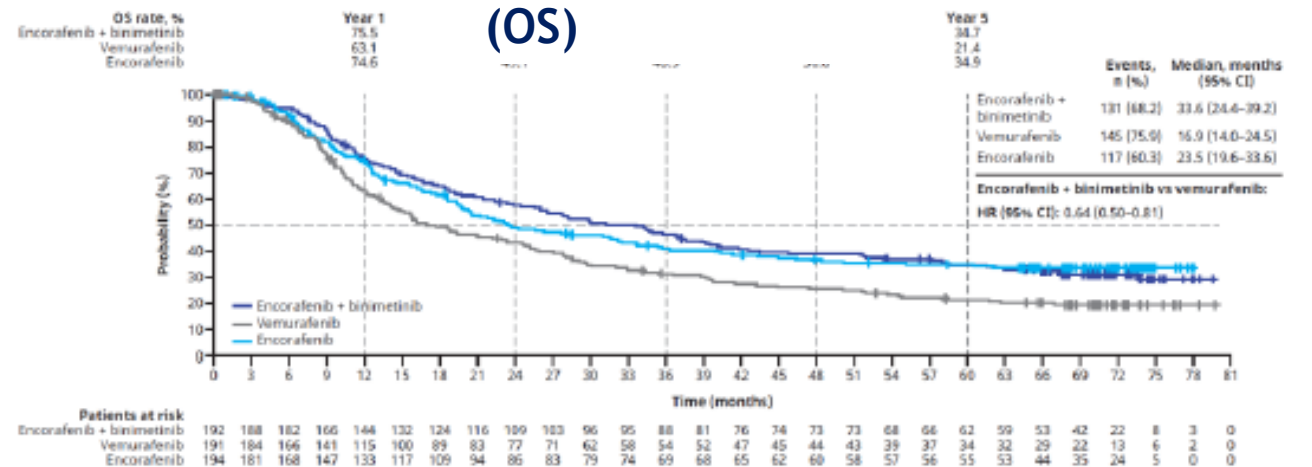
	Encorafenib + Binimetinib (n=192)	Vemurafenib (n=191)	Encorafenib (n=194)
ORR	64.1%	40.8%	51.5%
95% CI	56.8–70.8	33.8–48.2	44.3–58.8

Medián sledování dosáhl u PFS 40,9 měsíce a OS 70,4 měsíce

Doba bez progresse (PFS)

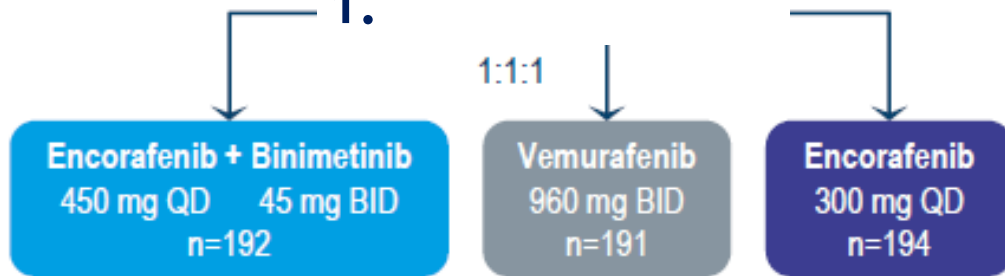


Celkové přežití (OS)



5leté výsledky studie COLUMBUS

COLUMBUS část 1.

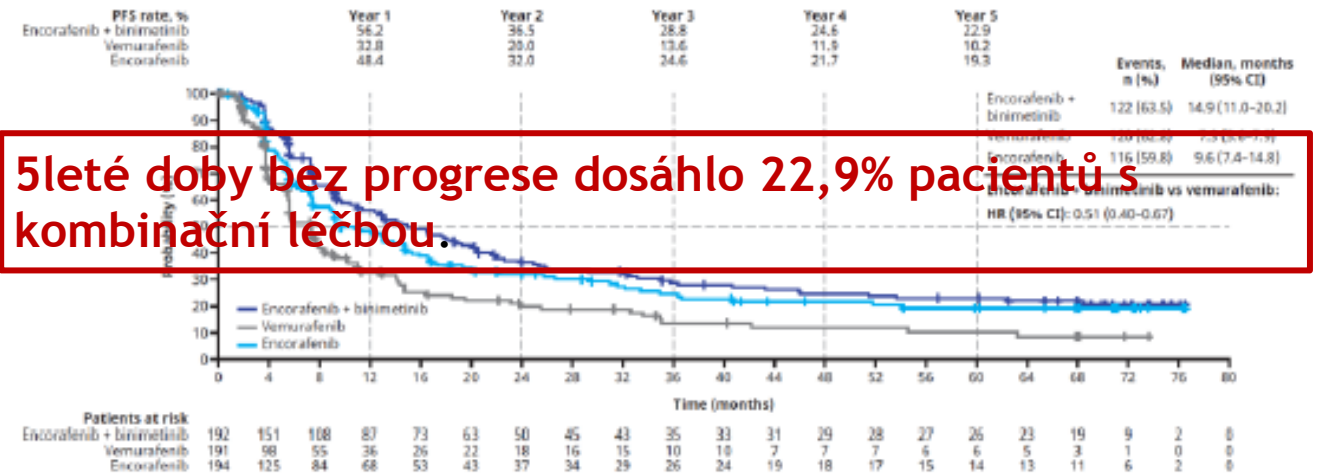


Celkový počet odpovědí ORR

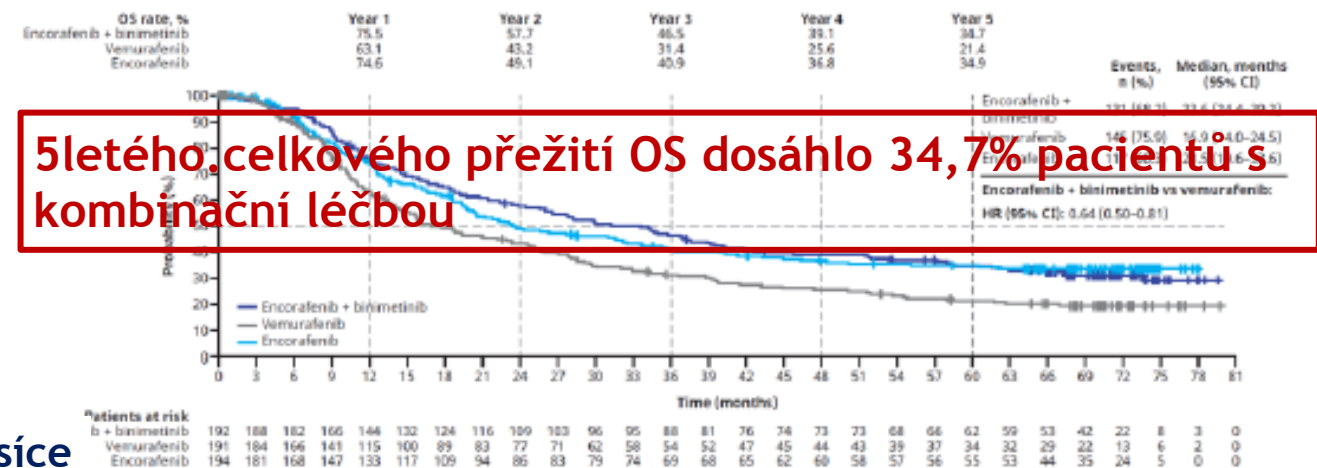
	Encorafenib + Binimetinib (n=192)	Vemurafenib (n=191)	Encorafenib (n=194)
ORR	64.1%	40.8%	51.5%
95% CI	56.8–70.8	33.8–48.2	44.3–58.8

Medián sledování dosáhl u PFS 40,9 měsíce a OS 70,4 měsíce

Doba bez progresse PFS



Celkové přežití OS



5leté výsledky studie COLUMBUS potvrdily trvalý prospěch pro pacienty s pokročilým BFAF MT melanomem

SECOMBIT: the best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I) /nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma. A phase II randomized study

Ascierto PA,¹ Mandalà M,² Ferrucci PF,³ Rutkowski P,⁴ Guidoboni M,⁵ Arance AM,⁶ Ferraresi V,⁷ Maiello E,⁸ Guida M,⁹ Del Vecchio M,¹⁰ Fierro MT,¹¹ Queirolo P,³⁻¹² Lebbè C,¹³ Helgadottir H,¹⁴ Melero I,¹⁵ Palmieri G,¹⁶ Giannarelli D,¹⁷ Grimaldi AM,¹ Dummer R,^{18*} Chiarion Sileni V,^{19*}

1-Department of Melanoma, Cancer Immunotherapy and Development Therapeutics. I.N.T. IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli; 2-Department of Oncology and Haematology, Papa Giovanni XXIII Cancer Center Hospital, Bergamo, Italy; 3-Unit of Oncology of Melanoma, European Institute of Oncology, 20141 - Milan/IT; 4-Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma, Maria Sklodowska Curie National Research Institute of Oncology, 02-781 - Warsaw/PL; 5-Immunotherapy and Cell Therapy Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS, Meldola, Italy; 6-Department of Medical Oncology, Hospital Clinic Barcelona, 08036 - Barcelona/ES; 7-Department of Medical Oncology 1; 7-IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy; 8-Department of Oncology, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Foggia, Italy; 9-Medical Oncology Department, National Cancer Research Centre "Giovanni Paolo II", Bari, Italy; 10-Unit of Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; 11-Department of Medical Sciences, Dermatologic Clinic, University of Turin, Turin, Italy; 12-IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Skin Cancer Unit, Genova, Italy; 13-Institut de Recherche Saint Louis (IRSL), Université de Paris, F-75010 Paris, France; 14-Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden; 15-Department of Immunology and Immunotherapy, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain; 16-Unit of Cancer Genetics, CNR, Sassari, Italy; 17-Regina Elena National Cancer Institute, IRCCS - Biostatistical Unit, Rome, Italy; 18-Department of Dermatology, University and University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 19-Melanoma Oncology Unit, Veneto Institute of Oncology IOV-IRCCS, Padua, Italy.

*contributed equally to this study

Abstract Number LBA#1997



Studie SECOMBIT: design studie

Stratifikační faktory:

- Stadium IIIb /c M1a-M1b
- M1c s LDH \leq 2 ULN
- M1c se zvýšeným LDH $>$ 2 ULN

Pacienti: 230

- Metastatický melanom
- BRAF V600 mut.
- ECOG PS 0-1
- Bez předchozí léčby

R
1 : 1 :
1

Rameno A
Combo T
Ekorafenib 450 mg
Binimetinib 45 mg

PD

IPI/NIVO
Do PD

Rameno B
Combo I
Ipilimumab 3 mg/kg
Nivolumab 1 mg/kg

PD

ENCO/
BINI
Do PD

Rameno C
Sendvič
Ekorafenib 450 mg
Binimetinib 45 mg
Po dobu 8 týdnů

IPI/
NIVO
Do PD

ENCO/
BINI
Do PD

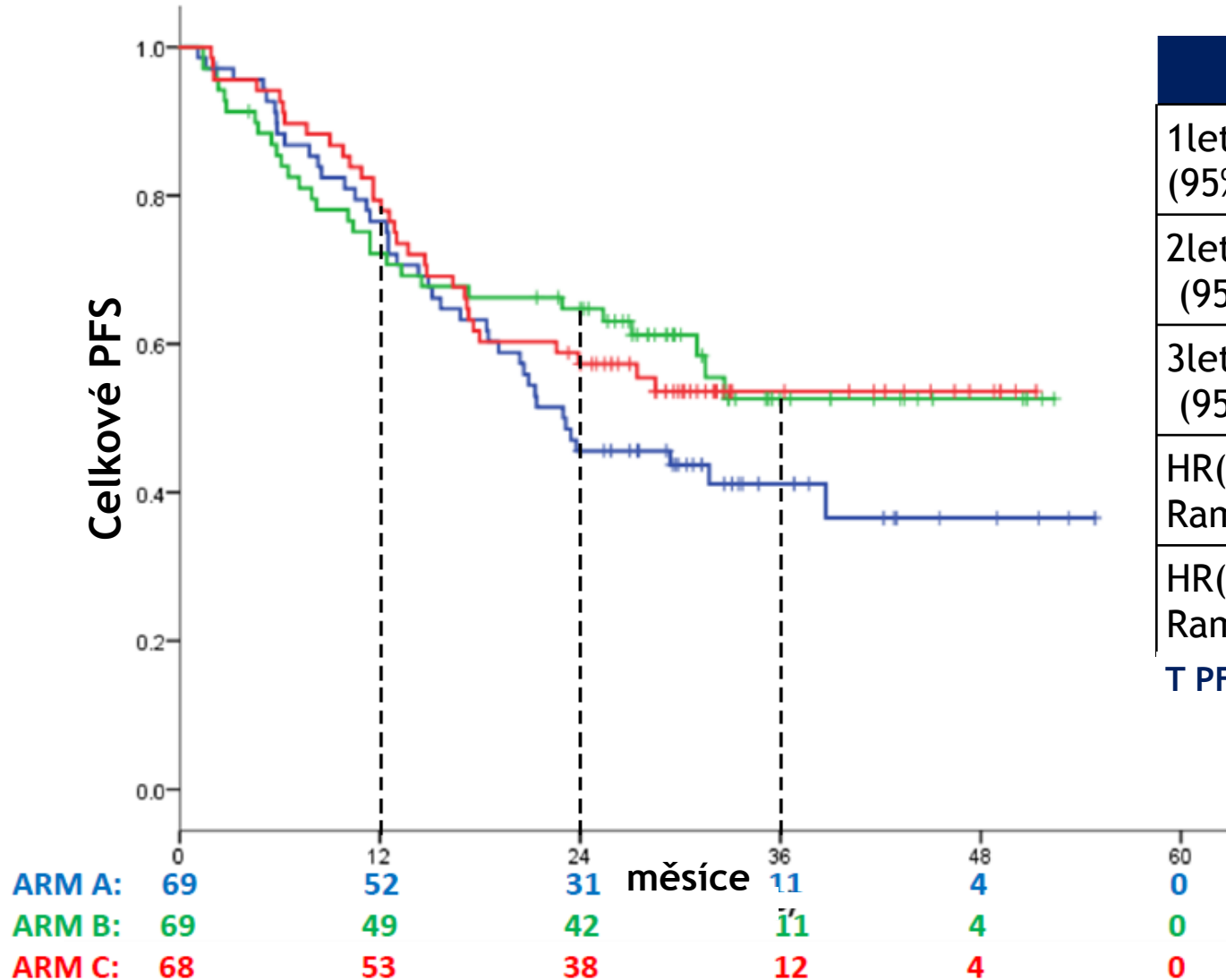
Primární cíl:

- Celkové přežití (OS)

Druhotné cíle:

- PFS
- Celkové PFS
- Doba do druhé progresse
- Kolik % pacientů dožije 2-3 roky
- Celková odpověď (ORR)
- Trvání celkové odpovědi (DOR)

Studie SECOMBIT: celkové PFS



	Rameno A	Rameno B	Rameno C
1letá tPFS (95% CI)	77 % (67-87)	72 % (61-83)	78 % (68-88)
2letá tPFS (95% CI)	46 % (34-58)	65 % (54-76)	57 % (45-69)
3letá tPFS (95% CI)	41 % (29-53)	53 % (43-63)	54 % (42-66)
HR(95% CI) Rameno B vs. A	0,71 (0,44-1,14)	-	-
HR(95% CI) Rameno C vs. A	0,74 (0,46-1,18)	-	-

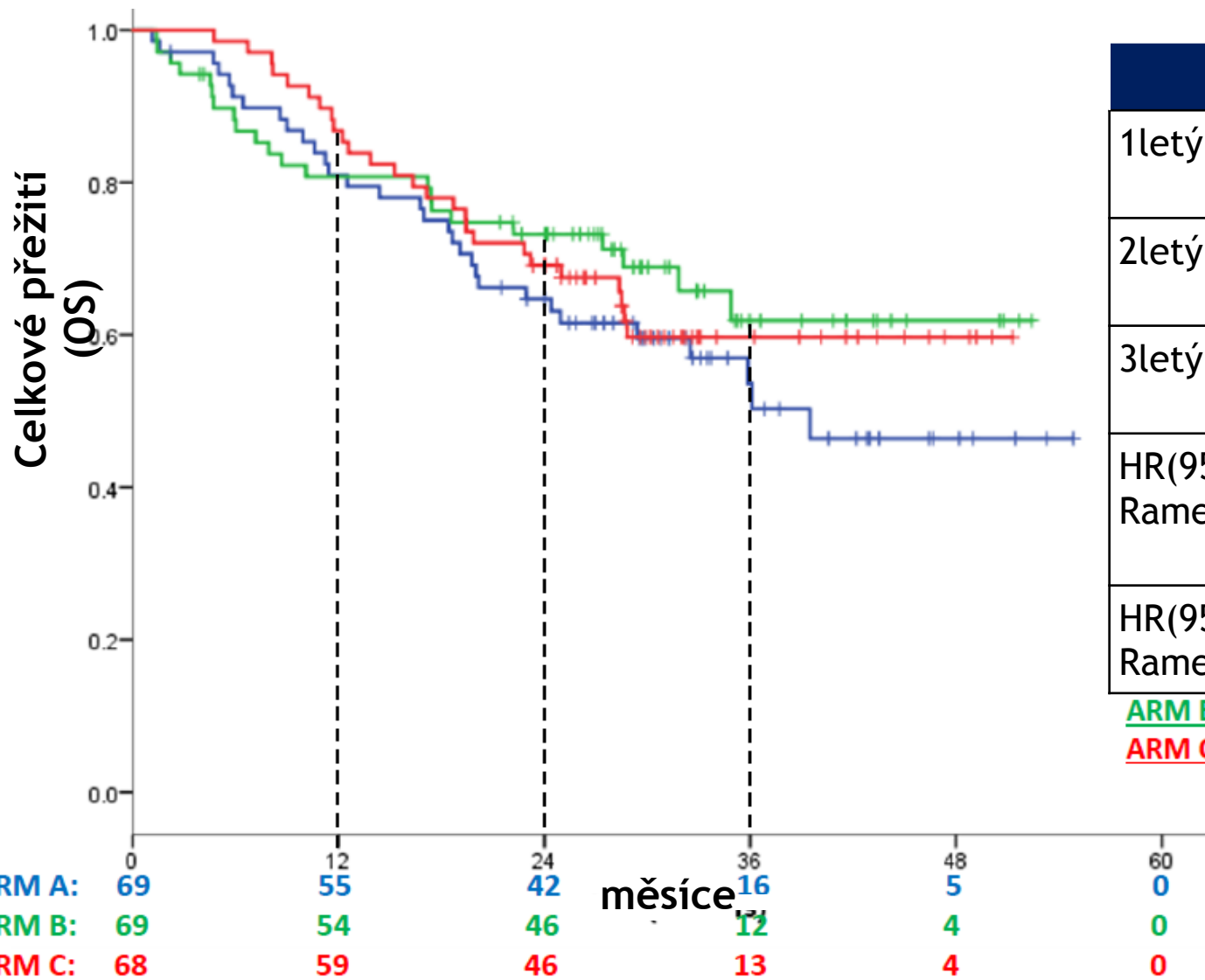
T PFS: doba od randomizace do druhé progresse

ARM A: Enco/Bini PD → Ipi/Nivo

ARM B: Ipi/Nivo PD → Enco/Bini

ARM C: Enco/Bini (8týdn ů) → Ipi/Nivo PD → Enco/Bini

Studie SECOMBIT: celkové přežití (OS)



	Rameno A	Rameno B	Rameno C
1letý OS (95%CI)	81% (72-90)	81% (72-90)	87% (69-95)
2letý OS (95%CI)	65% (54-76)	73% (62-84)	69% (58-80)
3letý OS (95%CI)	54% (41-67)	62% (48-76)	60% (58-72)
HR(95%CI) Rameno B vs A	0,73 (0,41-1,26)		
HR(95%CI) Rameno C vs A	0,81 (0,48-1,37)		

ARM B: Ipi/Nivo PD → Enco/Bini

ARM C: Enco/Bini (8týdnů) → Ipi/Nivo PD → Enco/Bini

Studie SECOMBIT: toxicita

	Rameno A (69 pac.)		Rameno B (69 pac.)		Rameno C (68 pac.)	
Nežádoucí účinky AE	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3/4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3/4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3/4
Jakékoliv AE p (%)	65 (94)	41 (59)	68 (99)	51 (74)	59 (87)	35 (51)
AE souvisejí s léčbou p (%)	60 (87)	27 (39)	63 (91)	41 (59)	57 (84)	26 (38)
AE spojené s léčbou vedoucí k přerušení léčby	7 (10)		7 (10)		6 (9)	

- Ve srovnání s předchozím hodnocením toxicity obou typů léčby nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály IPI + NIVO a ENCO + BINI.
- Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí související s léčbou.

Studie SECOMBIT: závěry

- Při mediánu sledování 32,2 měsíce vykazovalo hodnocení celkového PFS a OS za 2 a 3 roky lepší trend pro rameno B (Combo I) a rameno C (Sendvič).
- Bezpečnost byla v souladu se zavedeným bezpečnostním profilem IPI/NIVO a enkorafenib/binimetinib. Nebyl nalezen žádný signál nových AE v sendvičovém rameni.
- Studie bude i nadále shromažďovat další data, protože je nutné delší sledování, aby bylo možno lépe definovat, jaká sekvenční léčba přinese delší celkové PFS a OS.
- Studie pomocných biomarkerů probíhá.

DONIMI study

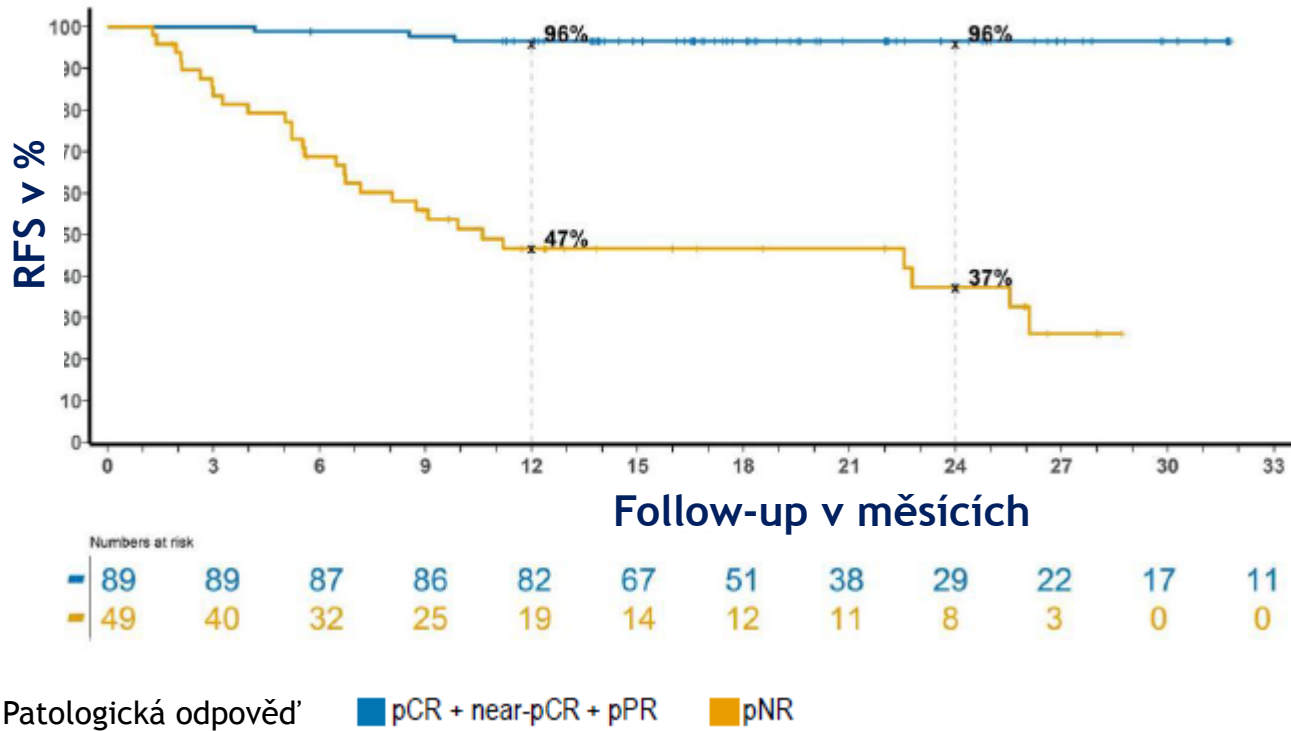
Personalized combinations of neoadjuvant Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in macroscopic stage III melanoma based on the IFN-gamma signature

ILM Reijers, JM Versluis, AM Menzies, P Dimitriadis, MW Wouters, RPM Saw, WMC Klop, TE Pennington, WJ v Houdt, LJW Bosch, S Cornelissen, LG Grijpink-Ongering, MJ Gregorio, M Lopez Yurda, RV Rawson, AJ Spillane, BA van de Wiel, RA Scolyer, ACJ van Akkooi, GV Long and **CU Blank**

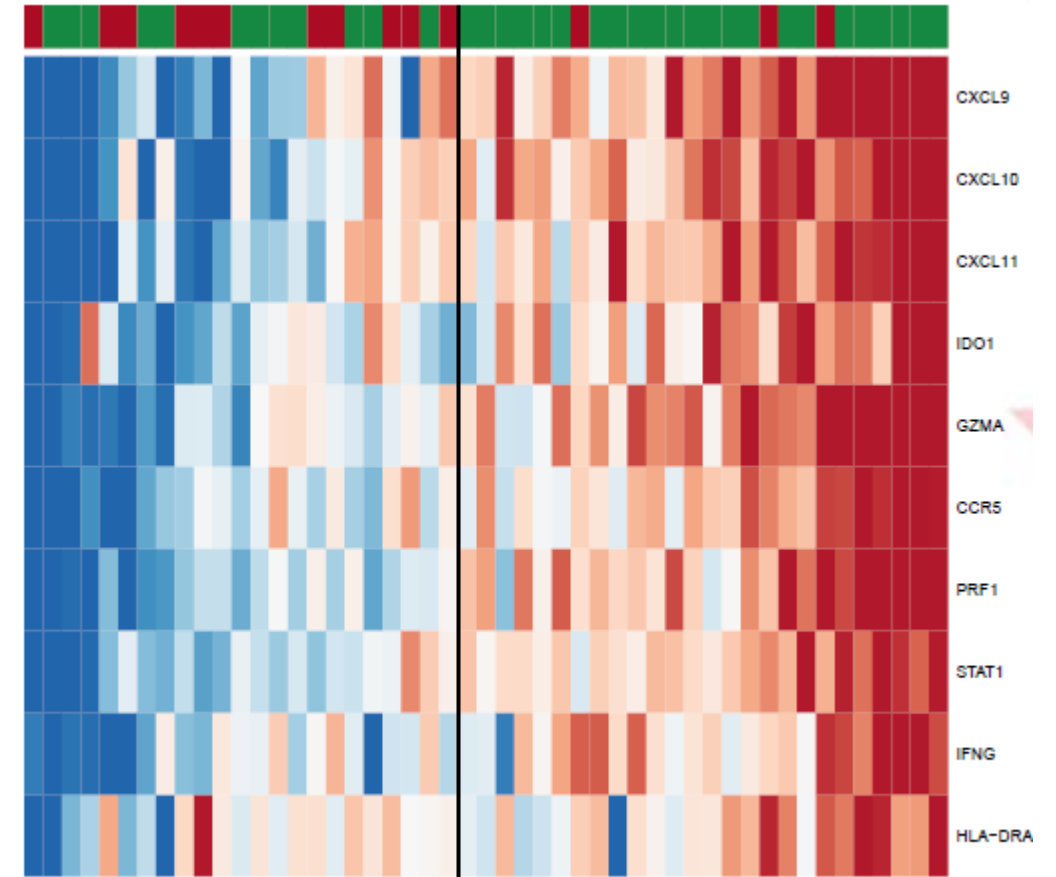


DONIMI studie: význam pCR a genetického podpisu IFN γ

RFS podle pCR anti-PD-1 a anti-PD-1/CTLA4



Patologická CR: ■ AN ■ O ■ NE



Nízký IFN γ genet podpis

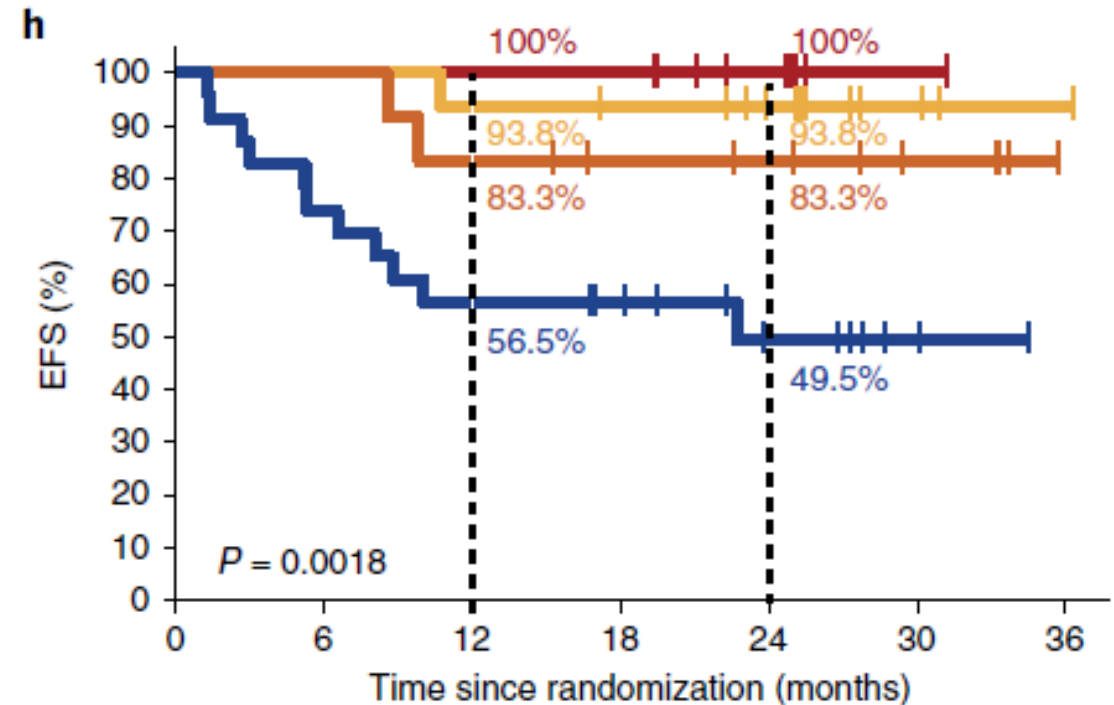
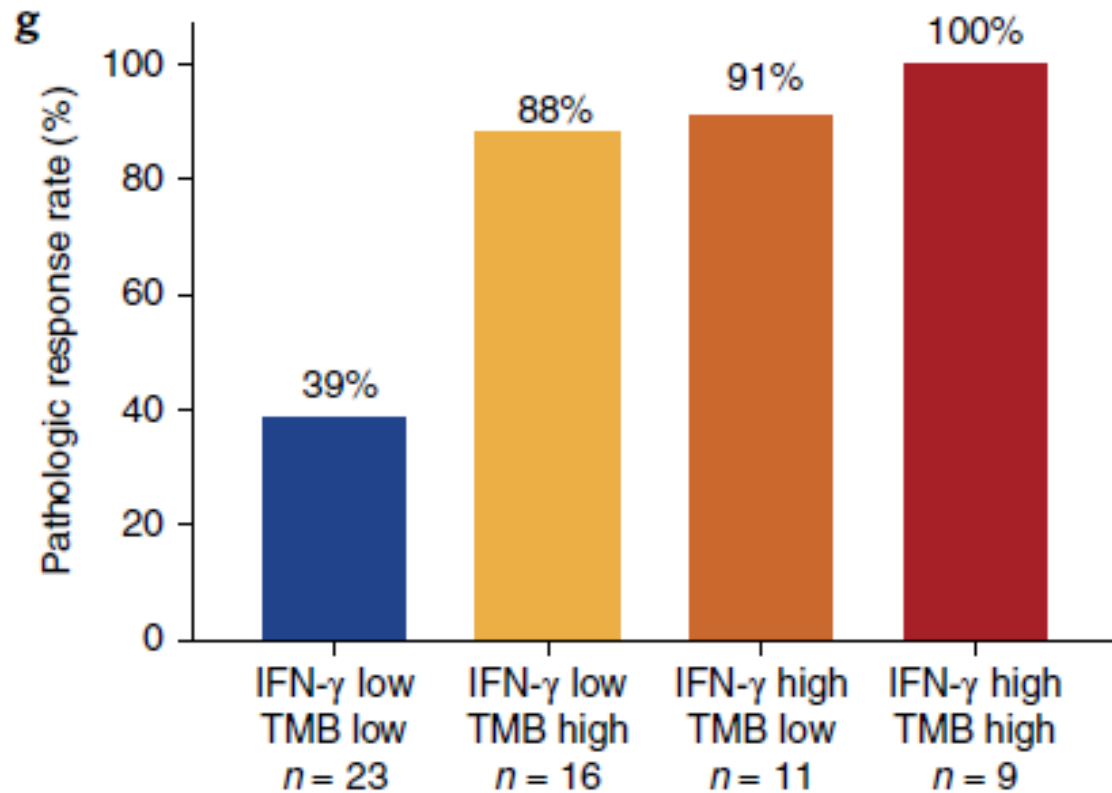
Vysoký IFN γ genet podpis

Mechanismus účinku domatinostatu

- Domatinostat je malá molekula orálně podávaná k léčbě v kombinační imunoterapii nádorových onemocnění.
- Domatinostat inhibuje enzymy histon deacetylázy (HDAC) 1, 2 a 3, které hrají důležitou roli v regulaci aberantní signalizace nádorů.
- Předklinické studie ukázaly, že domatinostat je schopen modulovat mikroprostředí nádoru tak, aby bylo náchylnější k protinádorovým zánětlivým procesům.
- Domatinostat je potenciálně vynikajícím kandidátem pro kombinaci s inhibitory kontrolních bodů, které posilují imunitní odpověď organismu.
- Modulace mikroprostředí tumoru má za následek zvýšení příznivých populací imunitních buněk v tumoru. Domatinostat podporuje protinádorovou imunitu **zvýšením exprese nádorově asociovaných antigenů (TAA)** a imunomodulačních molekul v nádorových buněčných liniích.
- Na zvířecích modelech byla zvýšena infiltrace CD8 pozitivních cytotoxických T-buněk infiltrujících nádor a byla snížena přítomnost myeloidních supresorových buněk (MDSC).
- Kombinace domatinostatu s inhibitory kontrolních bodů měla aditivní účinky na inhibici růstu tumoru pravděpodobně v důsledku posunu v mikroprostředí tumoru zprostředkovaného domatinostatem, což vyvolalo protinádorovou imunitní reakci vedoucí k lepšímu dohledu nad tumorem.

Studie OpACIN NEO: biologické markery

Vliv genetické podpisu IFN γ a tumorózní mutační zátěže na pRR a EFS

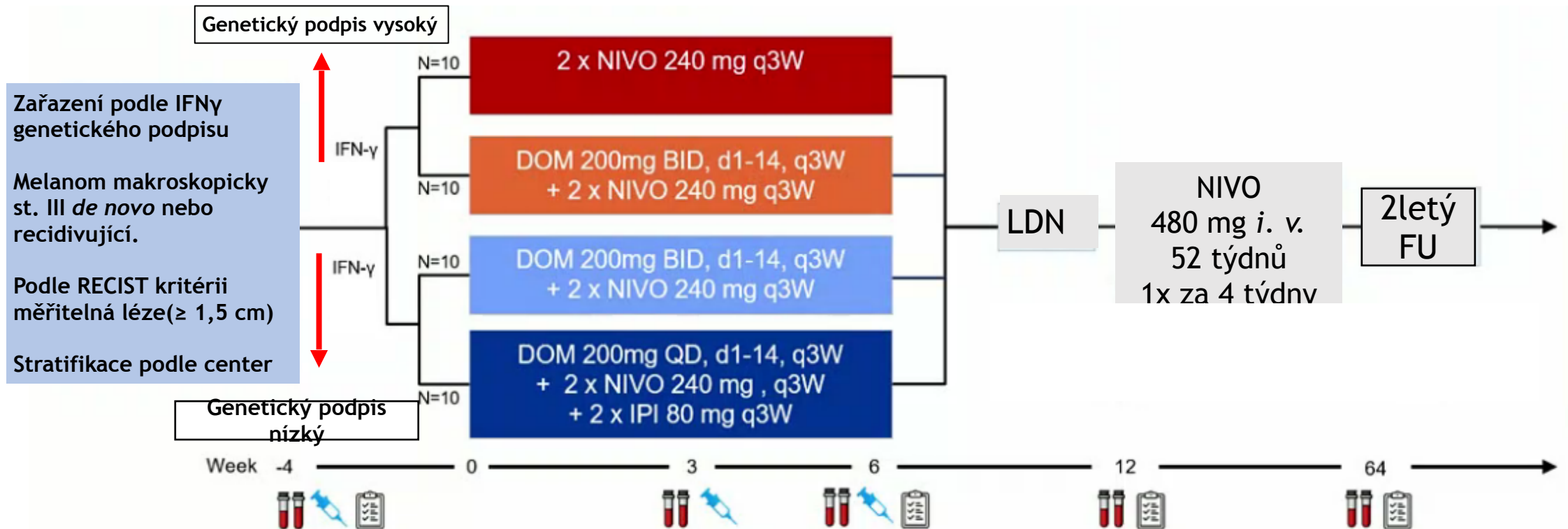


	0	6	12	18	24	30	36
TMB high IFN- γ high	9	9	9	9	5	1	0
TMB low IFN- γ high	12	12	10	8	7	4	0
TMB high IFN- γ low	16	16	15	14	9	3	1
TMB low IFN- γ low	23	17	13	11	6	2	0

Studie DONIMI: design studie

Patologická odpověď na neoadjuvantní imunoterapii je silně spojena s prodloužením intervalu bez recidivy RFS.

IFN γ je biomarkerem pro rozsah patologické odpovědi.



V případě progresu u pacientů s BRAFV600 MT melanomem je možné k léčbě použít dabrafenib/trametinib.

Hodnocení odpovědi lze hodnotit pomocí PET CT nebo CT vyšetření dle zvyklosti zkoušejícího.

Charakteristika pacientů zařazených do studie DONIMI

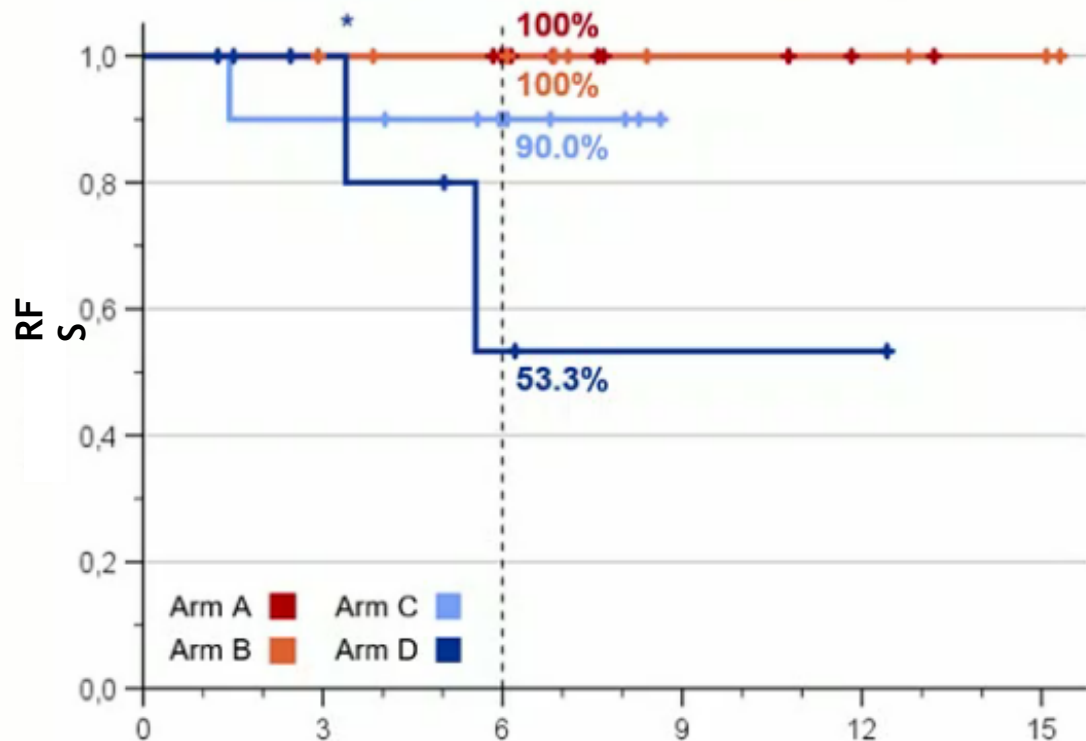
Charakteristika pacientů	A: IFN- γ vysoký NIVO (N=10)	B: IFN- γ vysoký NIVO + DOM BID (N=10)	C: IFN- γ nízký NIVO + DOM BID (N=10)	D: IFN- γ nízký IPI + NIVO + DOM QD (N=10)
Věk	56.5 (36 - 69)	60.5 (33 - 81)	61 (26 - 76)	62 (37 - 80)
Pohlaví, muži	5 (50%)	5 (50%)	8 (80%)	8 (80%)
WHO PS 0	10 (100%)	10 (100%)	9 (90%)	8 (80%)
Primární tumor				
Břeslow	1.6 (0.1 - 9)	1.3 (0.5 - 4)	2.2 (0.8 - 15)	1.2 (0.6 - 2.1)
Ulcerace	2 (20%)	3 (30%)	4 (40%)	0 (0%)
Neznámé prim. origo	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	4 (40%)
Lokalizace uzlinových				
r Krk	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)	1 (10%)
Axila	3 (30%)	6 (60%)	3 (30%)	5 (50%)
Inguina / iliakální	7 (70%)	4 (40%)	3 (30%)	4 (40%)
RECIST cílená léze na CT	19.5 (15 - 33)	28.5 (15 - 67)	17.5 (15 - 32)	29.5 (16 - 86)
Medián velikosti LDH, <ULN	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
BRAF, V600E/K pozitivní	4 (40%)	6 (60%)	3 (30%)	8 (80%)

Studie DONIMI: radiologická a patologická odpověď

RADIOLOGICKÁ ODPOVĚĎ	A: IFN- γ vysoký NIVO (N=10)	B: IFN- γ vysoký NIVO + DOM BID (N=10)	C: IFN- γ nízký NIVO + DOM BID (N=10)	D: IFN- γ nízký IPI + NIVO + DOM QD (N=10)
ORR	5 (50%)	7 (70%)	0 (0%)	4 (40%)
CR	1 (10%)	3 (30%)	- -	1 (10%)
PR	4 (40%)	4 (40%)	- -	3 (30%)
SD	5 (50%)	3 (30%)	9 (90%)	1 (10%)
PD	- -	- -	- -	5 (50%)
Lokální progresse				3 (30%)
Vzdálená progresse				2 (20%)
PATOLOGICKÁ ODPOVĚĎ	A: IFN- γ vysoký NIVO (N=10)	B: IFN- γ vysoký NIVO + DOM BID (N=10)	C: IFN- γ nízký NIVO + DOM BID (N=10)	D: IFN- γ nízký IPI + NIVO + DOM QD (N=10)
pRR	9 (90%)	8 (80%)	3 (30%)	4 (40%)
pCR	7 (70%)	5 (50%)	1 (10%)	3 (30%)
near-pCR	1 (10%)	1 (10%)	- -	1 (10%)
pPR	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	- -
pNR	1 (10%)	2 (20%)	7 (70%)	6 (60%)

Studie DONIMI: výsledky RFS

Výsledek RFS podle typu léčby

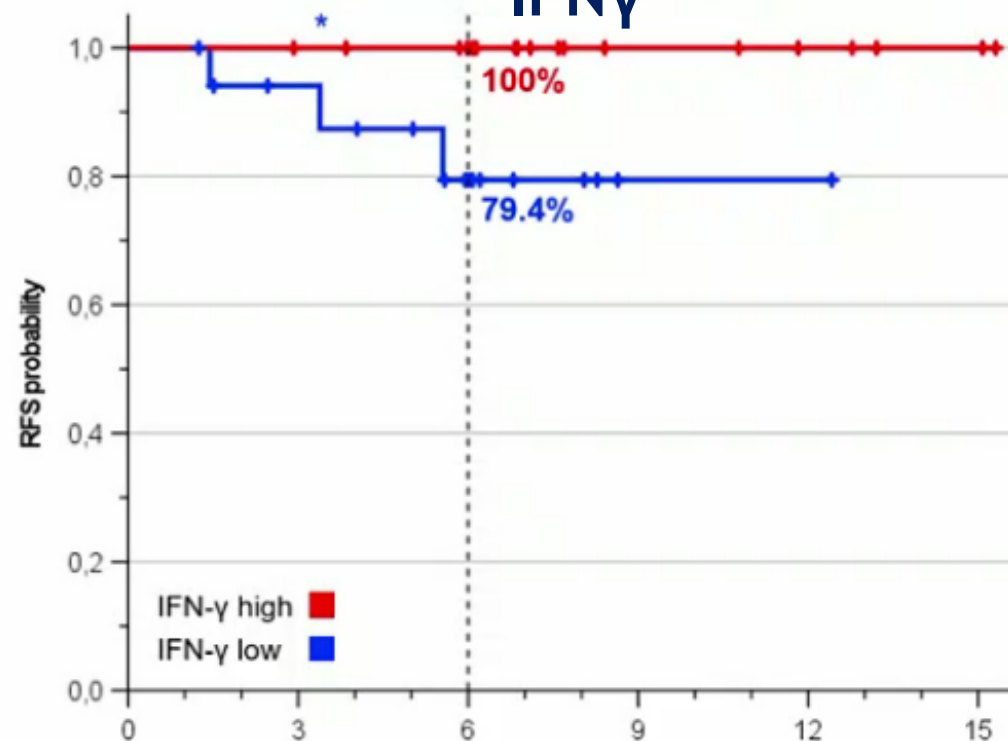


Pacienti v riziku

Měsíce od chir. léčby

10	10	8	3	1	0
10	9	8	3	3	2
10	9	6	0	0	0
8	5	2	1	1	0

Výsledek RFS podle genet. podpisu IFN γ



Patients at risk

Months from surgery

20	19	16	6	4	1
18	14	8	1	1	0

Studie DONIMI: závěry

- Přidání domatinostatu k neoadjuvantnímu podání NIVO + IPI se jeví jako bezpečné a proveditelné.
- Chirurgická léčba po neoadjuvantní léčbě nebyla opožděna/zrušena kvůli nežádoucím účinkům souvisejícím s léčbou.
- S výjimkou dobře zvládnutelného nežádoucího účinku kožní toxicity st. 3 a 4 (exantémy), které souvisely s léčbou domatinostatem, nedošlo k žádným neočekávaným nežádoucím účinkům.
- Genetický podpis IFNy adekvátně odlišil pacienty, kteří mohou mít prospěch ze samotného NIVO, proti pacientům, kteří potřebují kombinovaná schémata.
- Vysoká hodnota genetického podpisu IFNy:
 - pRR 90 %(NIVO) a 80 %(NIVO + DOM).
- Nízká hodnota genetického podpisu IFN:
 - pRR 30 %(NIVO + DOM) a 40 %(IPI + NIVO + DOM).

Co bychom si měli odnést z dnešní přednášky?

- Adjuvantní léčba pembrolizumabem u melanomu rizikových stadií IIB a IIC dokázala svoji účelnost. Bohužel, ale jen pro úzký počet pacientů, který zatím neumíme přesně definovat.
- Kombinační léčba je jednoznačně tou nejlepší volbou u metastatického melanomu. Zdá se, že kombinace s relatlimabem bude následovat ve své účinnosti jiná kombinační schémata.
- Dlouhodobé výsledky studie COLUMBUS potvrdily, že kombinace enkorafenimab + binimetinib patří mezi nejúčinnější TKI kombinace v léčbě BRAF mutovaného metastatického melanomu.
- Studie SECOMBIT potvrzuje správnou volbu sekvenční léčby jako nejúčinnější léčbu metastatického melanomu. Musíme vyčkat na dlouhodobé výsledky.
- Pro volbu správné léčby melanomu bude nezbytné znát prediktivní markery.
- Jako jeden z nejdůležitějších se ukazuje genetický podpis interferonu gama (IFN γ). Pro dosažení dobrých výsledků léčby imunoterapií je nezbytná vysoká mutační nálož nádoru. Tu můžeme zlepšit například domatinostatem, jak prokázaly výsledky studie DONIMI.

Děkuji za pozornost.