

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. There are advertisements on the side of the cable car, including one for "ANTIBODY DRUGS" and another for "BAY TAILOR FISHERMEN'S WHARF". The text "SAN FRANCISCO MUNICIPAL RAILWAY" is also visible. The background shows a city street with trees and buildings.

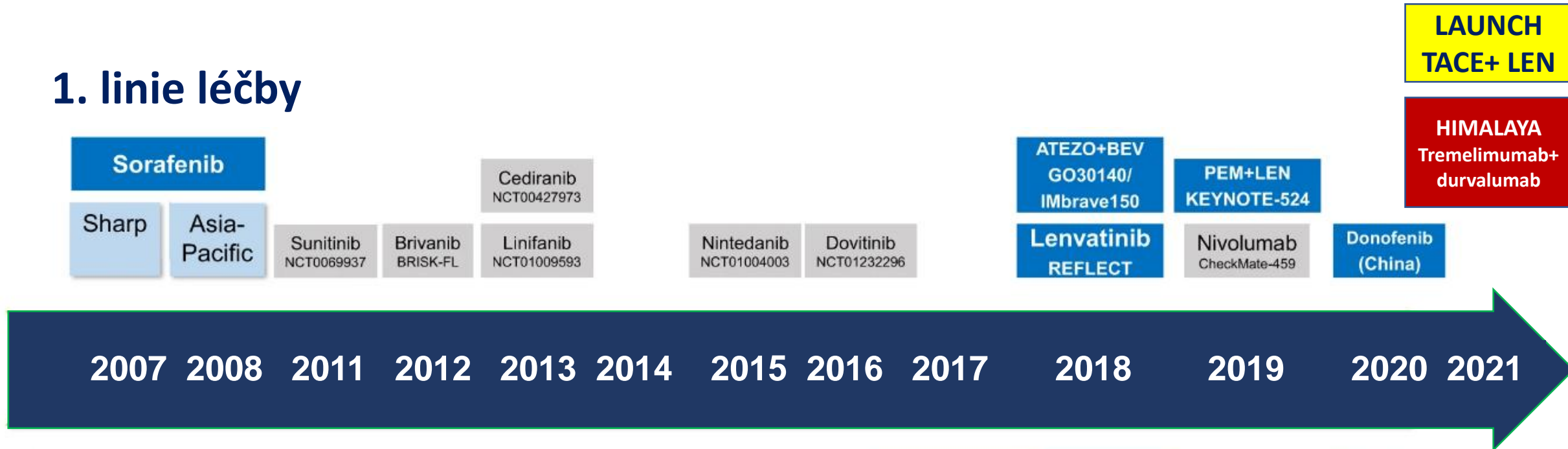
**Virtualní ASCO2021, ESMO2021, ASCO GI 2022
Novinky v léčbě Hepatocelulárního karcinomu.**

Eugen Kubala

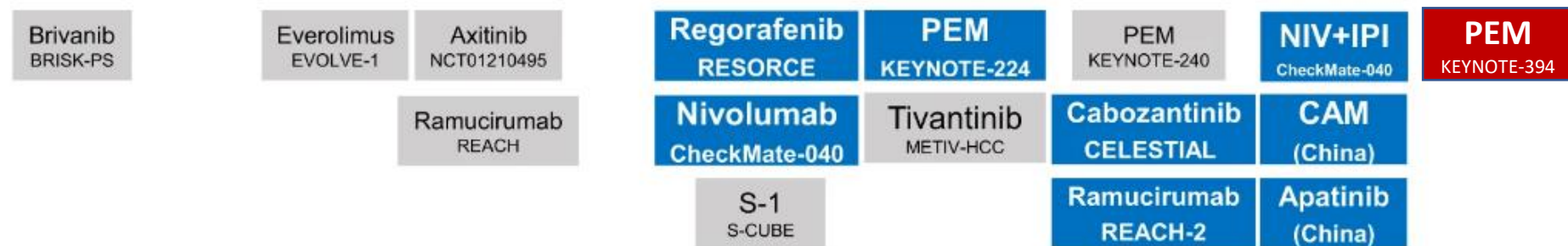
Onkologická klinika 1 LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha 4
Kolokvium PragueONCO 26.1.2022

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

1. linie léčby



2. linie léčby



Pokračuje hledání optimální léčby pro 1 a 2 linii léčby HCC.

1 linie léčby HCC:

- Studie HIMALAYA
- Studie LAUNCH
- IMbrave150

2.linie léčby HCC

- Studie KEYNOTE-394 a 240

Otázka které si klademe:

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

Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab and durvalumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: HIMALAYA

Ghassan K Abou-Alfa,^{1,2*} Stephen L Chan,^{3*} Masatoshi Kudo,^{4*} George Lau,^{5*} Robin Kate Kelley,⁶ Junji Furuse,⁷ Wattana Sukeepaisarnjaroen,⁸ Yoon-Koo Kang,⁹ Tu V Dao,¹⁰ Enrico N De Toni,¹¹ Lorenza Rimassa,^{12,13} Valery Breder,¹⁴ Alexander Vasilyev,¹⁵ Alexandra Heurgué,¹⁶ Vincent C Tam,¹⁷ Kabir Mody,¹⁸ Satheesh Chiradoni Thungappa,¹⁹ Philip He,²⁰ Alejandra Negro,²⁰ and Bruno Sangro²¹

¹Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Center, New York, NY, USA; ²Weill Medical College, Cornell University, New York, NY, USA; ³State Key Laboratory of Translational Oncology, Department of Clinical Oncology, Sir Yue-Kong Pao Center for Cancer, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China; ⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; ⁵Humanity and Health Clinical Trial Center, Humanity and Health Medical Group, Hong Kong, China; ⁶Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁷Department of Medical Oncology, Kyorin University Faculty of Medicine, Mitaka, Japan; ⁸Department of Medicine, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand; ⁹Department of Oncology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, South Korea; ¹⁰Cancer Research and Clinical Trial Center, National Cancer Hospital, Hanoi, Vietnam; ¹¹Department of Medicine II, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany; ¹²Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy; ¹³Humanitas Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy; ¹⁴Chemotherapy Department No17, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; ¹⁵Railway Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; ¹⁶Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Robert-Debré, Reims, France; ¹⁷Tom Baker Cancer Centre, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ¹⁸Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA; ¹⁹Sri Venkateshwara Hospital, Bangalore, India; ²⁰AstraZeneca, Gaithersburg, MD, USA; ²¹Liver Unit and HPB Oncology Area, Clinica Universidad de Navarra and CIBEREHD, Pamplona, Spain

Combined immune checkpoint inhibition (ICI) with tremelimumab and durvalumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) or biliary tract carcinomas (BTC)

Charalampos S. Floudas¹, Changqing Xie¹, Gagandeep Brar¹, Maria Pia Morelli¹, Suzanne E. Fioravanti³, Melissa A. Walker³, Donna Mabry-Hrones³, Brad J. Wood², Elliot B. Levy², Venkatesh P. Krishnasamy², Tim F. Greten^{1,3*}

¹Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD; ²National Cancer Institute, Bethesda, MD;

³Gastrointestinal Malignancy Section, Thoracic and Gastrointestinal Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD

*Corresponding e-mail address: tim.greten@nih.gov

ELIGIBILITY

INCLUSION – key criteria

- Histopathologically confirmed HCC or BTC (intra/extrahepatic, gallbladder, ampullary)
- Not amenable to curative resection, transplantation, ablation
- Progressed (or refused) at least one prior therapy (sorafenib for HCC; chemotherapy for BTC)
- ECOG performance status 0-2
- For HCC, if cirrhosis present, then Child-Pugh A/B7

EXCLUSION – key criteria

- Prior Immunotherapy
- Systemic chemotherapy, large field radiotherapy, major surgery <2 weeks, or <28 days for investigational agent before treatment
- Prior liver transplantation
- Autoimmune disease history
- Current immunosuppression

Eligible patients

Tremelimumab (T) 75 mg x4 + Durvalumab (D) 1500 mg
BTC (n=12) HCC (n=10)

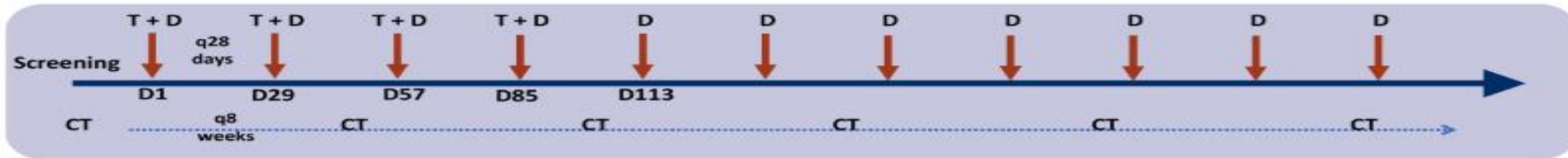


Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	HCC (N = 10)	BTC (N=12)
F/M	4 / 6	5 / 7
ECOG PS 0 / 1 / 2	2 / 8 / 0	4 / 7 / 1
M0 / M1	7 / 3	9 / 3
HCV / HBV / None	7 / 1 / 2	-
Child-Pugh 5 / 6 / 7 / 8	5 / 2 / 2 / 1	-
iBTC / eBTC / GB/ Amp	-	7 / 3 / 1 / 1

Table 2. Antitumor activity

Response	HCC (N=10); n (%)	95% CI ^a	BTC (N=12); n (%)	95% CI ^a
PD	2 (20.0)		5 (41.7)	
SD	5 (50.0)		5 (41.7)	
PR	2 (20.0)		1 (8.3)	
NA	1 (10.0)		1 (8.3)	
DCR (PR+CR+SD)	7 (70.0)	39.6-89.2	6 (50.0)	25.3-74.6

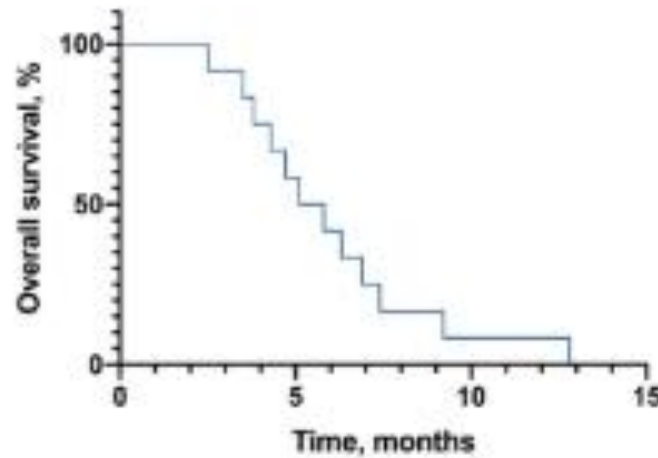
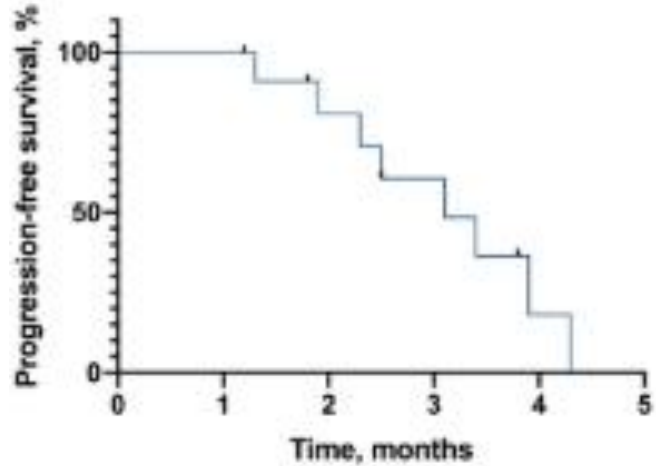
^aWilson binomial confidence intervals

Výsledky studie Tremelimumab + durvalumab

Figure 2. Progression-free and Overall Survival

BTC: median (95% CI) mo = 3.1 (0.8 - 4.6)

BTC: median (95% CI) mo = 5.45 (4.6 - 8.3)



HCC: medián PFS (95%CI) 7,8m (2,6 -10,6) medián OS (95%CI) 19,9m (7,1-16,3)

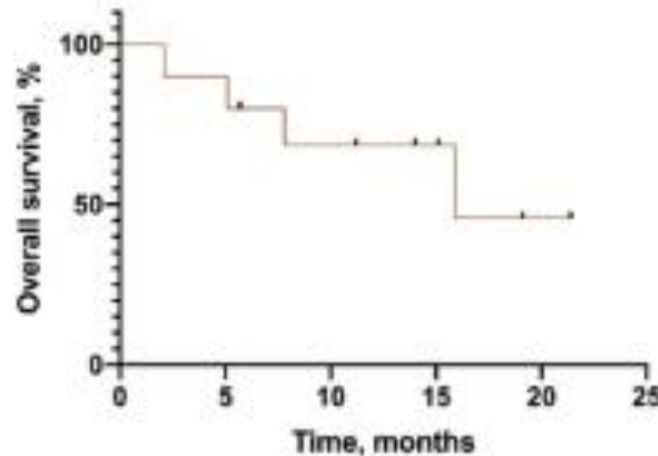
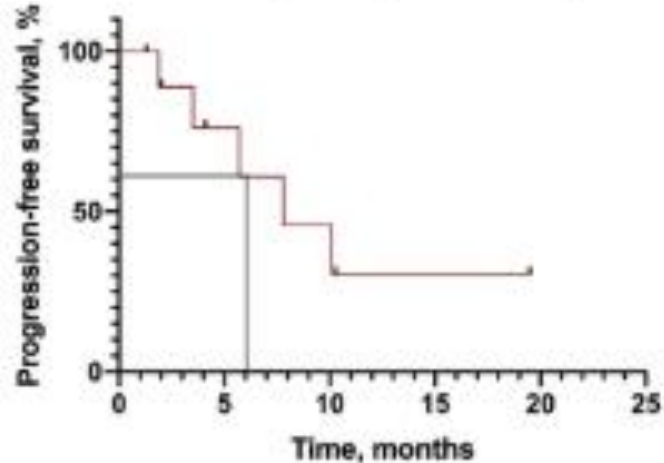


Table 3. Treatment Related Adverse Events

Adverse events	N = 22; n				
Any event ≥ Grade 3	3 (13.6%)				
Hyponatremia	2	Infection	1	Anaphylaxis	1
Lymphopenia	2	Oral mucositis	1	Respiratory failure.	1
Bullous dermatitis	1	Pain	1	Pleural effusion	1
Hypophosphatemia	1	Maculopapular rash	1	Dyspnea	1

Závěry:

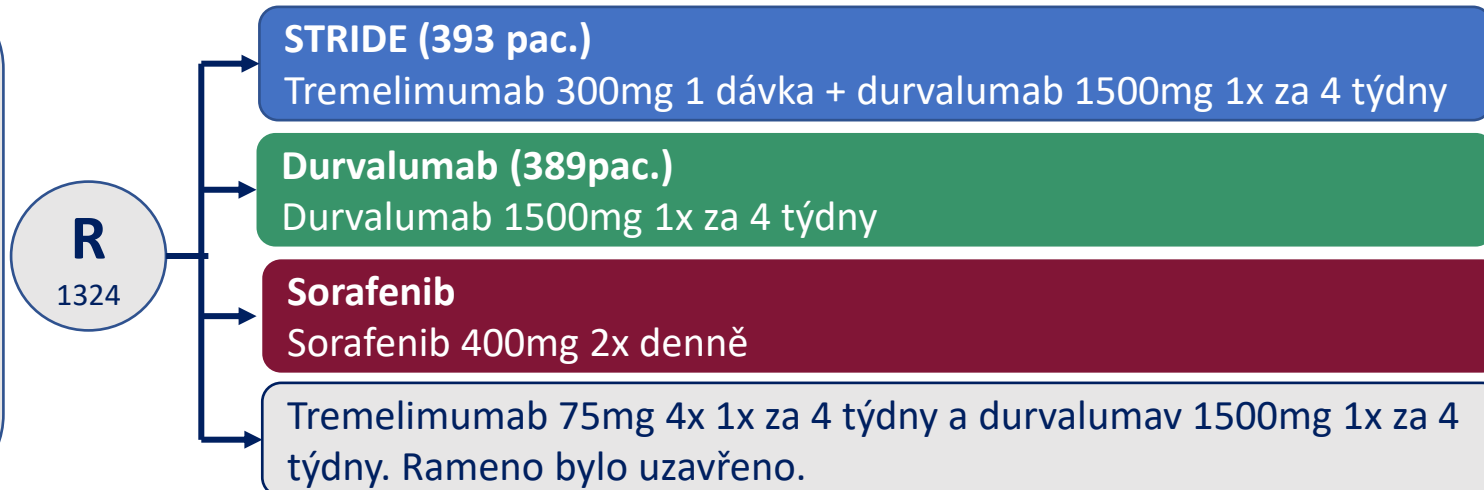
- Kombinace anti CTLA4+ anti PD1 se nevyznačovala vysokou toxicitou.
- Výsledky u HCC odpovídají již známým výsledkům ze studií s jinými blokátory kontrolních bodů.
- Výsledky u cholangiogenních nádorů jsou povzbudivé i bez znalosti MMR genů.

HIMALAYA studie : Design

- Ve studii fáze 2 Study 22 (NCT02519348) vedl režim STRIDE (Single T Regular Interval D) skládající se z 1 dávky 300 mg tremelimumabu (anti CTLA4) plus 1500 mg durvalumabu (anti PD-1) plus 1500 mg durvalumabu každé 4 týdny ke slibné protinádorové aktivitě a minimální toxicitu.
- V randomizované, otevřené, multicentrické studii HIMALAYA vyšetřovatelé hodnotili účinnost a bezpečnost režimu STRIDE a durvalumabu samotného vs. sorafenibu u pacientů s neresekabilním HCC, kteří dosud nepodstoupili systémovou léčbu.
- Primárním cílovým ukazatelem HIMALAYA bylo OS pro durvalumab/tremelimumab vs. sorafenib. Sekundárním koncovým bodem byla noninferiorita OS mezi durvalumabem a sorafenibem s okrajem noninferiority 1,08. Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu (PFS), míru objektivní odpovědi (ORR) podle kritérií RECIST v.1.1, trvání odpovědi (DOR) a bezpečnost.

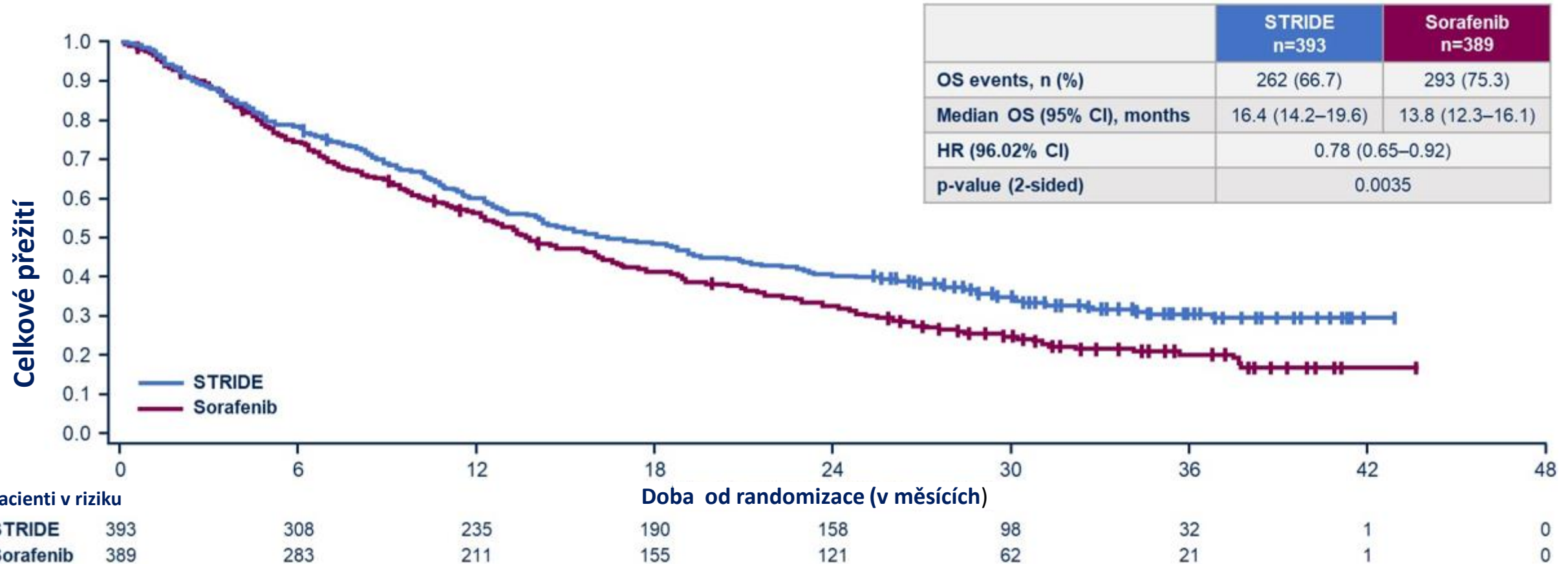
Pacienti:

- věk ≥ 18 let s neresekabilním HCC.
- BCLC st. B (nevhodné pro lokoreg. léčbu) a st. C.
- Bez předchozí léčby.
- ECOG PS 0-1
- Child-Pugh A.
- Bez trombózy portální vény.
- Gastroskopie není požadována

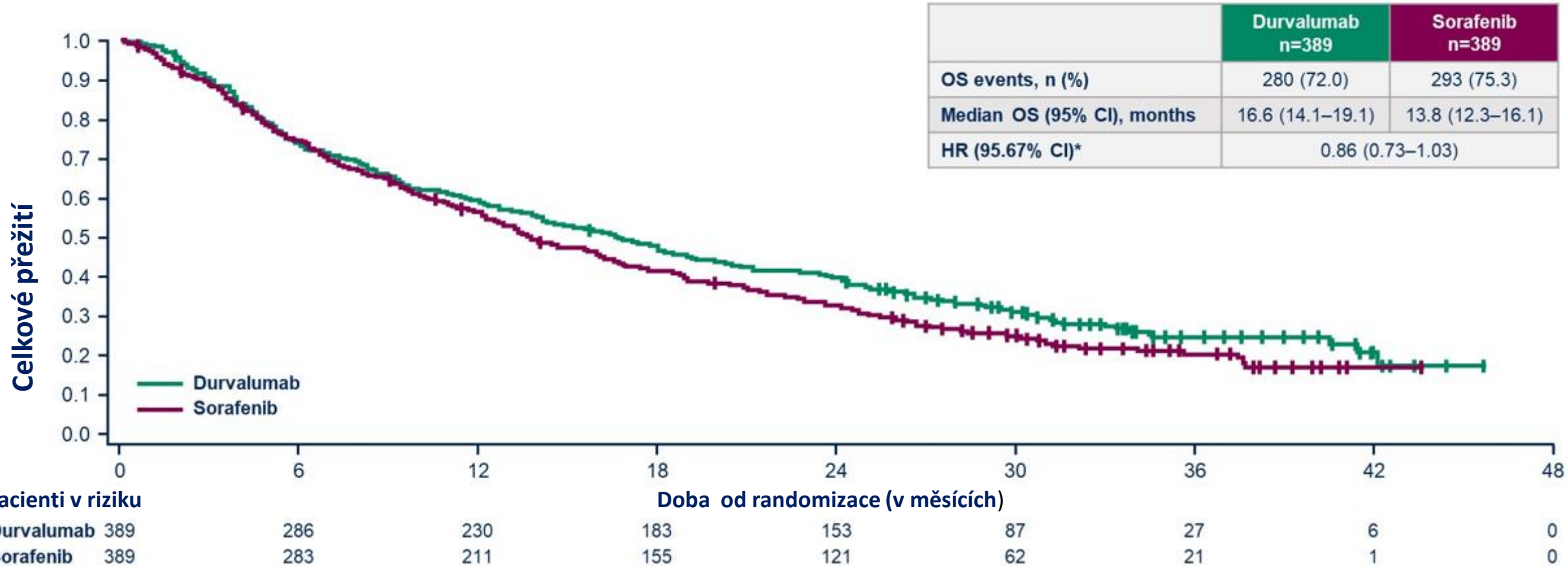


Stratifikace: makrovaskulární invaze A/N, ECOC 0 vs 1, etiologie: HBV vs HCV vs jiné.

Primární cíl studie HIMALAYA: Celkové přežití OS. STRIDE vs Sorafenib.

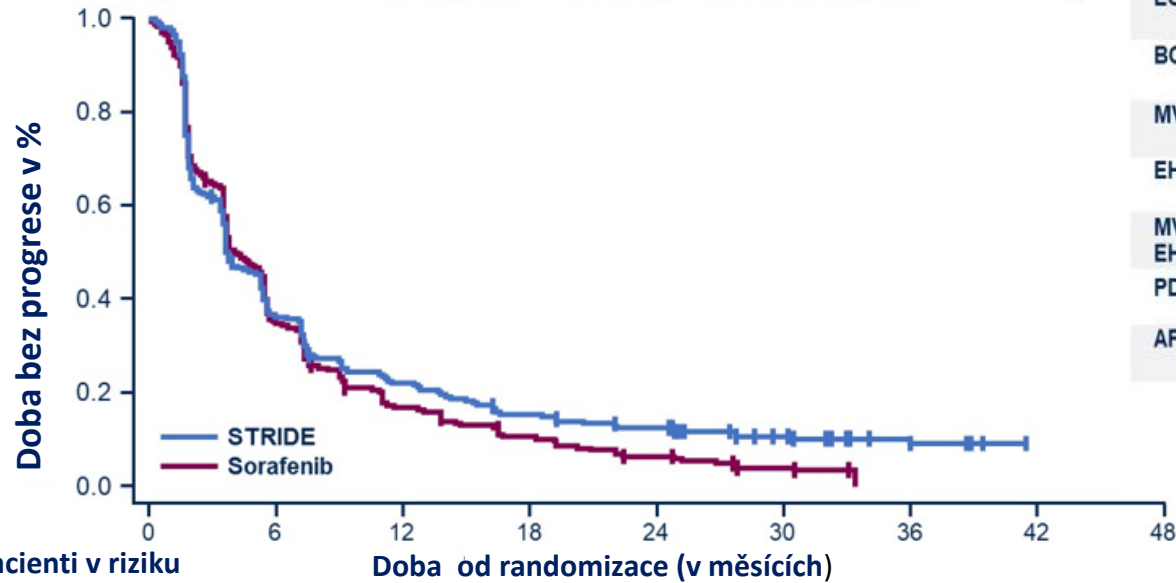


Sekundární cíl studie HIMALAYA: Celkové přežití OS. Durvalumab vs Sorafenib



Výsledky studie HIMALAYA: Doba bez progresie PFS.

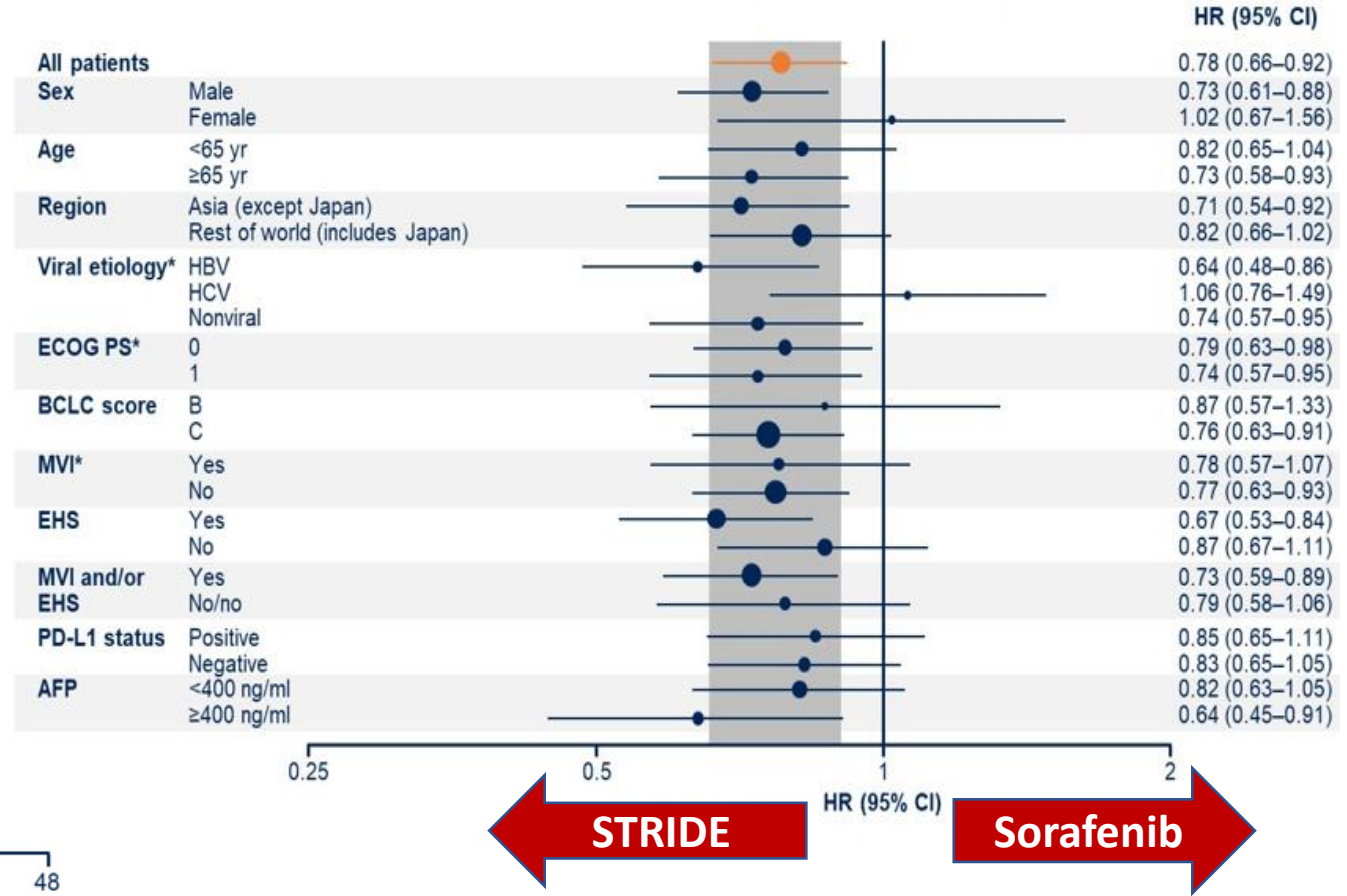
	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Median TTP (95% CI), months	5.42 (3.81–5.62)	3.75 (3.68–5.42)	5.55 (5.13–5.75)
PFS events, n (%)	335 (85.2)	345 (88.7)	327 (84.1)
Median PFS (95% CI), months	3.78 (3.68–5.32)	3.65 (3.19–3.75)	4.07 (3.75–5.49)
PFS HR* (95% CI)	0.90 (0.77–1.05)	1.02 (0.88–1.19)	–



Pacienti v riziku	0	6	12	18	24	30	36	42	48
STRIDE	393	135	81	55	43	26	7	0	0
Sorafenib	389	118	53	31	18	6	0	0	0

STRIBE vs Sorafenib

Forest plot : OS STRIDE vs Sorafenib



Výsledky studie HIMALAYA: Počet odpovědí a ORR.

	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
ORR,* %	20.1	17.0	5.1
CR, n (%)	12 (3.1)	6 (1.5)	0
PR, n (%)	67 (17.0)	60 (15.4)	20 (5.1)
SD,† n (%)	157 (39.9)	147 (37.8)	216 (55.5)
PD, n (%)	157 (39.9)	176 (45.2)	153 (39.3)
DCR, %	60.1	54.8	60.7
Median DoR,‡ months	22.34	16.82	18.43

Celkový počet odpovědí ORR byl jednoznačně vyšší u durvalumabu/tremelimumabu (20,1 %) a durvalumabu (17,0 %) oproti sorafenibu (5,1 %).

Medián délky trvání odpovědi DOR dosáhl u durvalumabu/tremelimumabu 22,3 měsíce, durvalumabu 16,8 měsíce a sorafenibu 18,4 měsíce.

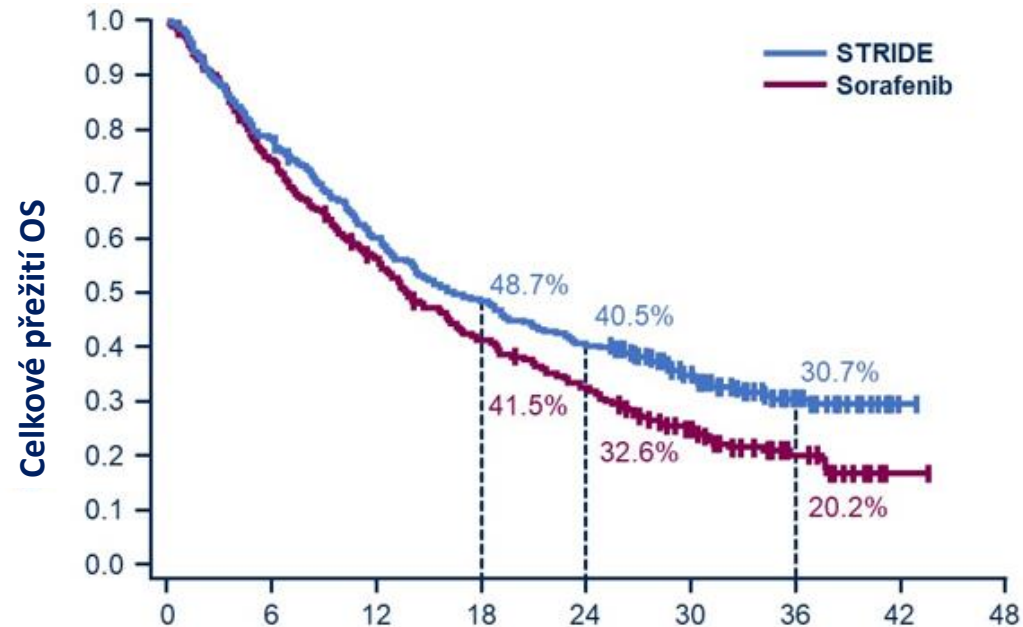
Výsledky studie HIMALAYA: Toxicita

Event, n (%)	STRIDE (n=388)	Durvalumab (n=388)	Sorafenib (n=374)
Any AE	378 (97.4)	345 (88.9)	357 (95.5)
Any TRAE*	294 (75.8) ▲	202 (52.1)	317 (84.8) ▲
Any grade 3/4 AE	196 (50.5)	144 (37.1)	196 (52.4)
Any grade 3/4 TRAE	100 (25.8) ▲	50 (12.9)	138 (36.9) ▲
Any serious TRAE	68 (17.5)	32 (8.2)	35 (9.4)
Any TRAE leading to death	9 (2.3)†	0	3 (0.8)‡
Any TRAE leading to discontinuation	32 (8.2) ▲	16 (4.1)	41 (11.0) ▲
Any grade 3/4 hepatic SMQ TRAE	23 (5.9)	20 (5.2)	17 (4.5)
Any grade 3/4 hemorrhage SMQ TRAE	2 (0.5)	0	4 (1.1)
Any grade 3/4 immune-mediated TRAE	49 (12.6)	24 (6.2)	9 (2.4)
Any immune-mediated AE requiring treatment with high-dose steroids	78 (20.1)	37 (9.5)	7 (1.9)
Any immune-mediated AE leading to discontinuation of study treatment	22 (5.7)	10 (2.6)	6 (1.6)

- **Nežádoucí účinky související s léčbou (TRAE) stupně 3/4** se objevily u **25,8 % pacientů** na durvalumab/tremelimumab, u 12,9 % pacientů na durvalumabu a u **36,9 % pacientů na sorafenibu**.
- **Jaterní TRAE** stupně 3/4 se vyskytly u 5,9 %, 5,2 % a 4,5 % pacientů.
- **Závažné TRAE** se vyskytly u 17,5 % pacientů léčených durvalumabem/tremelimumabem, 8,2 % pacientů léčených durvalumabem a 9,4 % pacientů léčených sorafenibem.
- **TRAE vedoucí k přerušení léčby** se vyskytly u **8,2 % pacientů na durvalumab/tremelimumab**, u 4,1 % pacientů na durvalumabu a u **11,0 % pacientů na sorafenibu**.

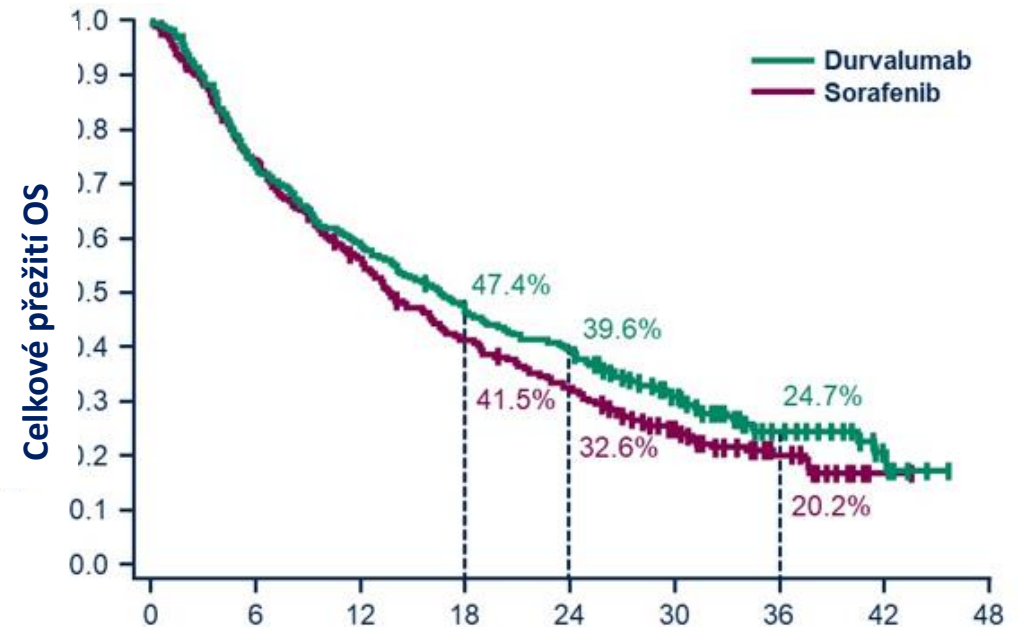
Studie HIMALAYA: Dlouhodobé výsledky léčby

Celkové přežití OS : STRIDE vs Sorafenib



	Pacienti v riziku									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	
	Doba od randomizace (v měsících)									
STRIDE	393	308	235	190	158	98	32	1	0	
Sorafenib	389	283	211	155	121	62	21	1	0	

Celkové přežití OS: Durvalumab vs Sorafenib



	Pacienti v riziku									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	
	Doba od randomizace (v měsících)									
Durvalumab	389	286	230	183	153	87	27	6	0	
Sorafenib	389	283	211	155	121	62	21	1	0	

Počet pacientů, kteří dosáhli 24 měsíců celkového přežití bylo 40,5 % u durvalumabu/tremelimumabu, 39,6 % u durvalumabu a 32,6 % u sorafenibu.

Počet pacientů, kteří dosáhli 36 měsíců celkového přežití bylo 30,6% u durvalumabu/tremelimumabu, 24,7 % u durvalumabu a 20,2 % u sorafenibu.

Studie HIMALAYA: Závěry.

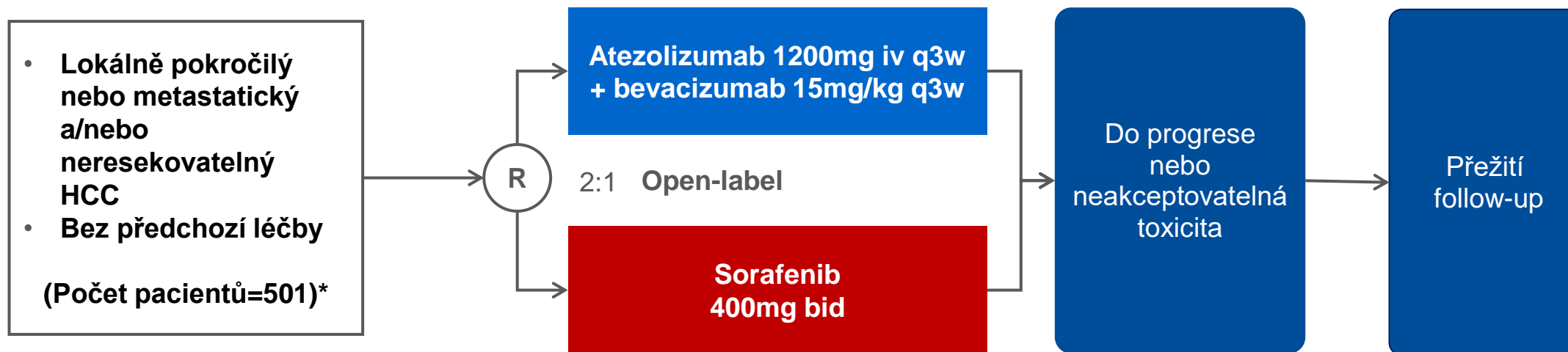
- Kombinace durvalumabu a tremelimumabu prokázala významné zlepšení OS oproti sorafenibu, což splnilo primární cíl studie (HR, 0,78; 96% CI, 0,65-0,92; $p = 0,0035$).
- Medián OS u kombinace durvalumab/tremelimumab dosáhl 16,4 měsíce (95% CI, 14,2-19,6) u durvalumabu 16,6 měsíce (95% CI, 14,1-19,1) u sorafenibu 13,8 měsíce (95% CI, 11,3-16,1).
- Navíc durvalumab prokázal noninferiorní OS vs sorafenib (HR, 0,86; 96% CI, 0,73-1,03).
- Kombinace STRIDE (Single T Regular Interval D) skládající se z 1 dávky 300 mg tremelimumabu plus 1500 mg durvalumabu a pokračování 1500 mg durvalumabu každé 4 týdny, prokázala slibnou protinádorovou aktivitu a minimální toxicitu.
- Toxicita kombinace STRIBE je přijatelná a v mnoha případech byla nižší než u sorafenibu.
 - Nežádoucí účinky související s léčbou (TRAE) stupně 3/4 se objevily u 25,8 % pacientů na durvalumab/tremelimumab, u 12,9 % pacientů na durvalumabu a u 36,9 % pacientů na sorafenibu.
 - TRAE vedoucí k přerušení léčby se vyskytly u 8,2 % pacientů na durvalumab/tremelimumab, u 4,1 % pacientů na durvalumabu a u 11,0 % pacientů na sorafenibu.

IMbrave150: Exploratory efficacy and safety in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated with atezolizumab beyond radiological progression until loss of clinical benefit in a global phase III study.

Han Chong Toh, Peter R. Galle, Andrew X. Zhu, Alan Nicholas, Vincent Gaillard, Michel Ducreux, Ann-Lii Cheng, Richard S. Finn;

National Cancer Centre Singapore, Singapore, Singapore; University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; Jiahui International Cancer Center, Jiahui International Hospital and Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Shanghai, China; Genentech, Inc., South San Francisco, CA; F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland; Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France; National Taiwan University Cancer Center and National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; Jonsson Comprehensive Cancer Center, Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA

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)

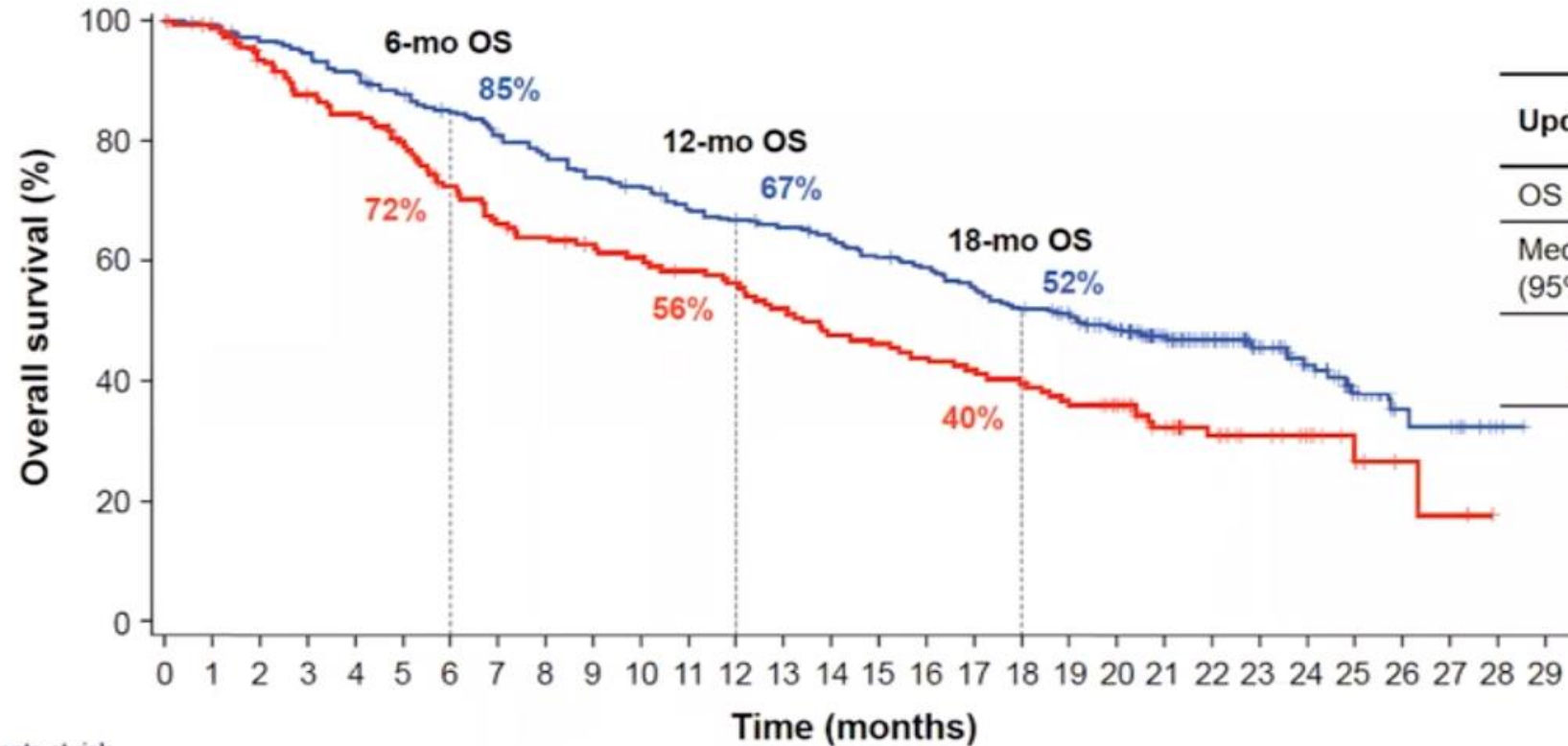
- **Primární cíle:** OS a PFS nezávislé hodnocení RECIST v1.1
- **Klíčové sekundární cíle:** ORR nezávislé hodnocení RECIST v1.1 a HCC mRECIST (modifikovaná)

*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

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

IMbrave 150:

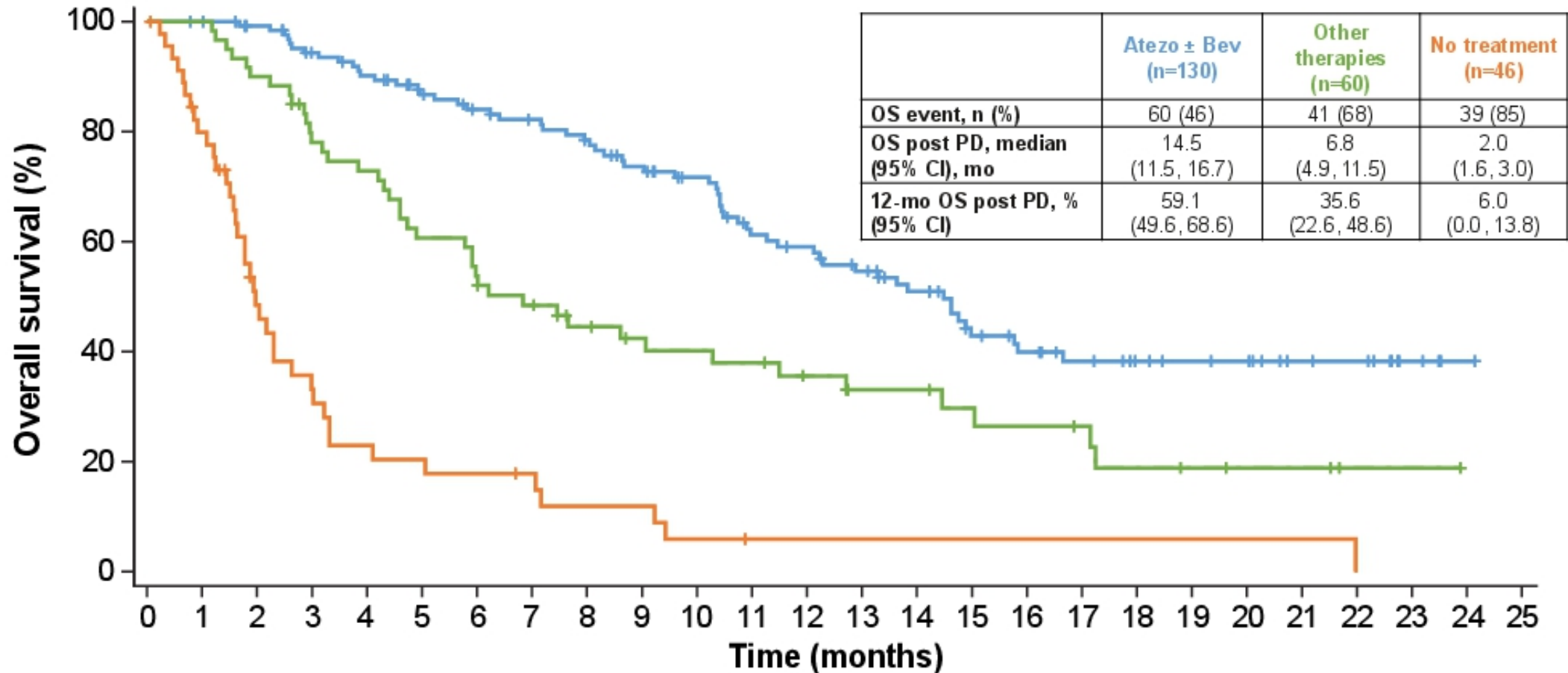
Pacienti pokračující v léčbě po progresi na kombinaci Atezo + Bev.

Post-PD treatment	Atezo ± Bev (n=130)	Other therapies (n=60)	No treatment (n=46)
Age, median (range), y	63 (29-88)	65 (37-84)	63 (27-80)
Age ≥65 y, n (%)	61 (47)	31 (52)	20 (43)
Sex, male, n (%)	108 (83)	44 (73)	40 (87)
Weight, median (range), kg	69.8 (45.0-114.0)	68.4 (37.3-126.0)	67.3 (44.9-113.0)
Region, n (%) ^a			
Asia (excluding Japan)	60 (46)	25 (42)	16 (35)
Rest of world	70 (54)	35 (58)	30 (65)
Time from initial diagnosis, median, mo ^{b,c}	10.1	8.9	4.3
Baseline SLD, median (range), mm	62.9 (10.0-282.0)	78.2 (11.0-238.0)	85.0 (10.0-321.0)
ECOG PS 1, n (%) ^a	47 (36)	19 (32)	20 (43)
Child-Pugh class, n (%) ^d			
A5	104 (80)	43 (72)	23 (51)
A6	26 (20)	17 (28)	22 (49)
BCLC stage, n (%)			
A1 or A4	3 (2)	1 (2)	2 (4)
B	25 (19)	8 (13)	4 (9)
C	102 (78)	51 (85)	40 (87)
AFP ≥400 ng/mL, n (%) ^a	44 (34)	24 (40)	18 (39)
EHS, n (%) ^a	81 (62)	37 (62)	32 (70)
MVI, n (%) ^a	46 (35)	26 (43)	17 (37)
MVI and/or EHS, n (%) ^a	93 (72)	49 (82)	36 (78)
Etiology of HCC, n (%)			
Hepatitis B virus	76 (58)	27 (45)	21 (46)
Hepatitis C virus	21 (16)	12 (20)	12 (26)
Non-viral	33 (25)	21 (35)	13 (28)
Prior locoregional therapy, n (%)	69 (53)	32 (53)	23 (50)
Prior radiotherapy, n (%)	14 (11)	6 (10)	7 (15)
Varices, n (%)	36 (28)	13 (22)	14 (30)

- Po radiologické progresi pokračovalo v léčbě 130 pacientů v kombinaci Atezo +Bev.
- Pacienti byly asymptomatictí. Bez zhoršení klinického stavu.
- Nedošlo k poklesu ECOG PS.
- Nedošlo k zasažení životně důležitých orgánů vyžadující léčebnou intervenci.
- Pacienti neměli známky toxicity předchozí léčby Atezo + Bev.
- Od progresse onemocnění byl vývoj onemocnění při léčbě hodnocen podle RECIST 1.1 kritérií.
- Toxicita léčby po progresi byla hodnocena podle standardních kritérií AE verse 4.0.

IMbrave 150: Výsledky léčby OS

Pacienti pokračující v léčbě po progresi na kombinaci Atezo + Bev.



No. 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
Atezo ± Bev	130	129	124	114	108	98	92	88	83	76	69	57	54	48	41	31	27	23	19	17	16	11	10	4	1	NE
Other therapies	60	60	54	45	42	35	31	27	22	19	18	17	14	11	11	9	8	7	5	4	3	3	1	1	NE	NE
No treatment	46	35	19	13	9	8	7	6	4	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NE	NE	NE	NE

IMbrave 150: Závěry.

Pacienti pokračující v léčbě po progresi na kombinaci Atezo + Bev.

- Pokračování studie IMbrave150 u pacientů po progresi ukázala že pacienti i po radiologické progresi mají z této léčby prospěch.
- Medián podaných cyklů dosáhl 5 a u 31% pacientů byla podáno celkem 10 cyklů kombinované léčby Atezo+Bev.
- Výsledky hodnocení mají své nedostatky především tím, že byli ze studie vyloučeni pacienti s klinickými příznaky PD a nedošlo k přímému porovnání obou skupin pacientů.
- Ve studii nebyly zaznamenány žádné nové známky toxicity léčby.
- Tato data naznačují, že léčba pokročilého HCC s Atezo+Bev. až do ztráty klinického přínosu, může přispět k postPD pozitivním výsledkům.
- Tato následná analýza studie IMbrave150 a její výsledky vedly k plánování prospektivní studie IMbrave251, kde by měly být potvrzeny nebo vypráceny předpoklady vycházející s výše uvedené analýzy.

2. linie léčby HCC

Pembrolizumab Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care as Second-line Therapy in Patients in Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 KEYNOTE-394 Study

Shukui Qin, MD¹; Zhendong Chen, MD²; Weijia Fang, MD³; Zhenggang Ren, MD⁴; Ruocai Xu, MD⁵; Baek-Yeol Ryou, MD⁶; Zhiqiang Meng, MD⁷; Yuxian Bai, MD⁸; Xiaoming Chen, MD^{9,10}; Xiufeng Liu, MD¹; Juxiang Xiao, MD¹¹; Gwo Fuang Ho, MRCP, MBChB¹²; Yimin Mao, MD¹³; Xin Wang, MD¹⁴; Jieer Ying, MD¹⁵; Jianfeng Li, MD¹⁶; Wen Yan Zhong, PhD¹⁷; Yu Zhou, MD¹⁷; Abby B. Siegel, MD¹⁸; Chunyi Hao, MD¹⁹

¹Jinling Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China; ²The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, China; ³The First Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China; ⁴Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China; ⁵Hunan Cancer Hospital, Changsha, China; ⁶Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁷Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; ⁸Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China; ⁹Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, China; ¹⁰Guangdong Academy of Medical Science, Guangzhou, China; ¹¹The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China; ¹²University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia; ¹³Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Renji Hospital, Shanghai, China; ¹⁴West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China; ¹⁵Cancer Hospital of The University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou, China; ¹⁶MSD China, Beijing, China; ¹⁷MSD China, Shanghai, China; ¹⁸Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹⁹Peking University Cancer Hospital, Beijing, China

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 (at 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

Pembrolizumab Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care as Second-line Therapy in Patients in Asia With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 KEYNOTE-394 Study

Shukui Qin, MD¹; Zhendong Chen, MD²; Weijia Fang, MD³; Zhenggang Ren, MD⁴; Ruocai Xu, MD⁵; Baek-Yeol Ryou, MD⁶; Zhiqiang Meng, MD⁷; Yuxian Bai, MD⁸; Xiaoming Chen, MD^{9,10}; Xiufeng Liu, MD¹; Juxiang Xiao, MD¹¹; Gwo Fuang Ho, MRCP, MBChB¹²; Yimin Mao, MD¹³; Xin Wang, MD¹⁴; Jieer Ying, MD¹⁵; Jianfeng Li, MD¹⁶; Wen Yan Zhong, PhD¹⁷; Yu Zhou, MD¹⁷; Abby B. Siegel, MD¹⁸; Chunyi Hao, MD¹⁹

¹Jinling Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China; ²The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, China; ³The First Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China; ⁴Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China; ⁵Hunan Cancer Hospital, Changsha, China; ⁶Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁷Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; ⁸Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China; ⁹Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou, China; ¹⁰Guangdong Academy of Medical Science, Guangzhou, China; ¹¹The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China; ¹²University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia; ¹³Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Renji Hospital, Shanghai, China; ¹⁴West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China; ¹⁵Cancer Hospital of The University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou, China; ¹⁶MSD China, Beijing, China; ¹⁷MSD China, Shanghai, China; ¹⁸Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹⁹Peking University Cancer Hospital, Beijing, China

Merle P, et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 268)

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

Key Eligibility Criteria

- Confirmed HCC^a
- Measurable disease per RECIST v1.1^b
- Progression during or after or intolerance to sorafenib or oxaliplatin-based chemotherapy
- Child-Pugh class A
- BCLC stage C or B not amenable or refractory to locoregional therapy, and not amenable to curative treatment
- ECOG PS 0 or 1

Stratification Factors

- Prior treatment (sorafenib vs. chemotherapy)
- Macrovascular invasion (yes vs. no)
- HCC etiology (HBV vs. other [HCV or non-infection])

n = 300

R (2:1)
N = 453

n = 153

Pembrolizumab 200 mg Q3W +
BSC for up to 35 cycles

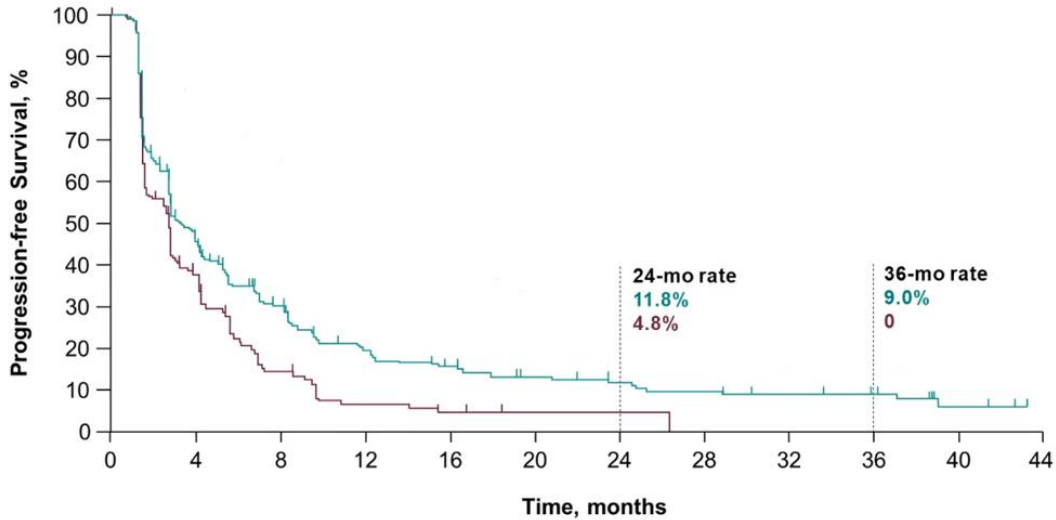
Placebo Q3W +
BSC for up to 35 cycles

End Points

- Primary: OS
- Secondary: PFS, ORR, DOR, DCR, TTP (all assessed by BICR per RECIST v1.1), and safety/tolerability

Výsledky PFS studie KEYNOTE-240 a KEYNOTE-394.

Studie KEYNOTE-240: PFS

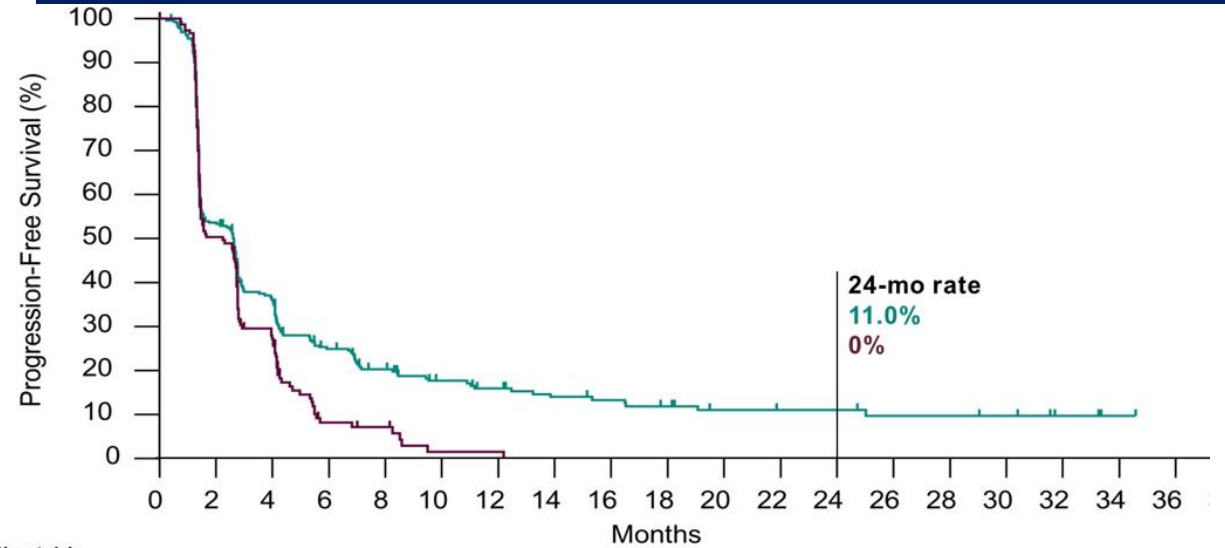


No. at risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
Pembrolizumab	278	116	65	38	28	21	17	14	11	9	3	0
Placebo	135	46	16	7	4	1	1	0	0	0	0	0

	Events, n	PFS, median (95% CI), months	HR ^a (95% CI)	P-value
Pembrolizumab	222	3.3 (2.8-4.1)	0.70 (0.56-0.89)	0.0011
Placebo	119	2.8 (1.6-3.0)		

Studie KEYNOTE-394: PFS



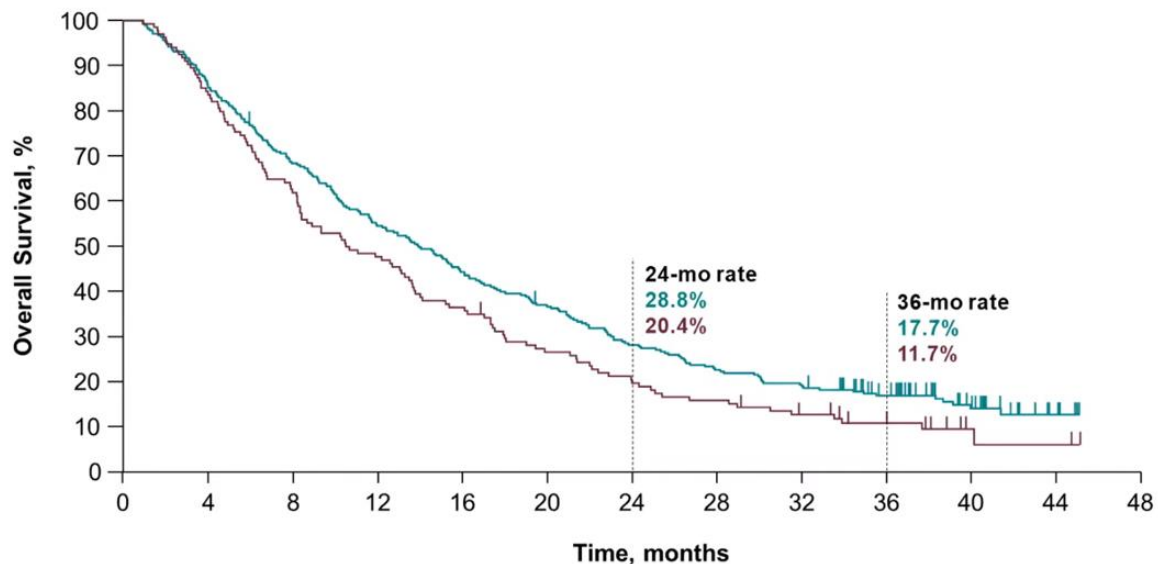
No. at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Pembrolizumab	300	149	97	62	44	31	26	21	19	16	12	11	11	7	7	6	3	1	0
Placebo	153	72	35	8	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Events	PFS, median (95% CI), mo	HR (95% CI)	P ^a
Pembrolizumab	237 (79.0)	2.6 (1.5-2.8)	0.74 (0.60-0.92)	0.0032
Placebo	134 (87.6)	2.3 (1.4-2.8)		

Výsledky OS studie KEYNOTE-240 a KEYNOTE-394.

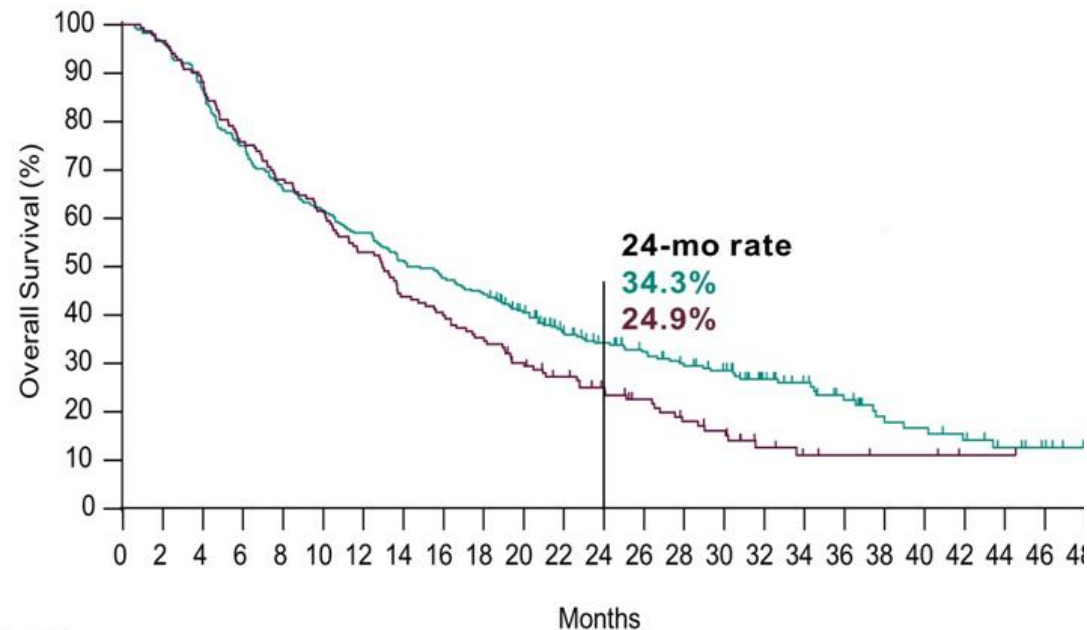
Studie KEYNOTE-240: OS



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Pembrolizumab	278	237	190	152	122	102	79	63	53	37	16	4	0
Placebo	135	113	84	65	49	36	27	22	16	9	2	2	0

	Events, n	OS, median (95% CI), months	HR ^a (95% CI)	P-value
Pembrolizumab	232	13.9 (11.6-16.0)	0.77 (0.62-0.96)	0.0112
Placebo	120	10.6 (8.3-13.5)		

Studie KEYNOTE-394: OS

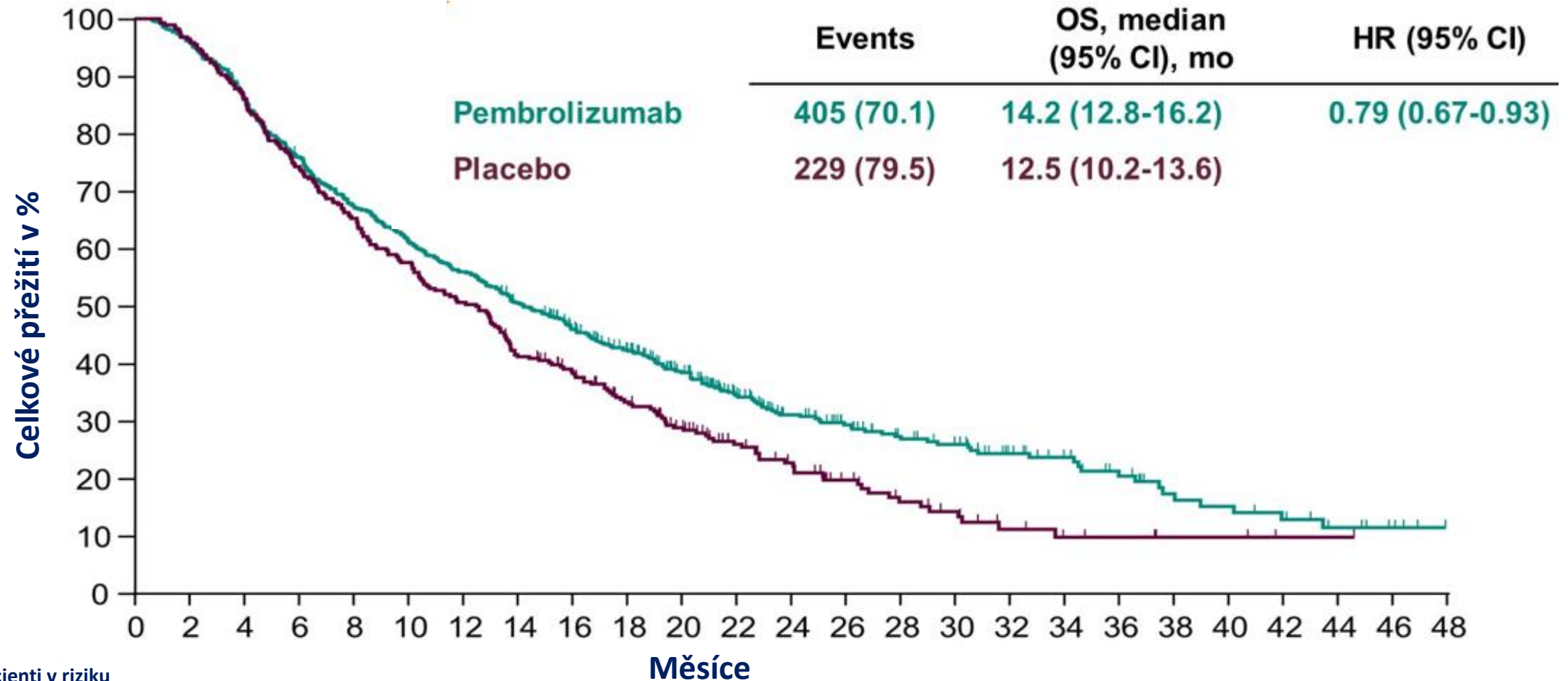


No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Pembrolizumab	300	290	280	225	199	185	171	154	143	134	115	90	78	69	61	53	39	32	24	16	14	11	7	4	0
Placebo	153	148	135	116	104	94	81	67	62	54	44	37	31	25	19	16	9	6	5	3	3	1	1	0	0

	Events	OS, median (95% CI), mo	HR (95% CI)	P ^a
Pembrolizumab	222 (74.0)	14.6 (12.6-18.0)	0.79 (0.63-0.99)	0.0180
Placebo	128 (83.7)	13.0 (10.5-15.1)		

Podle Shukui Qin et.al. 2022 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 20-22, 2022; Virtual. Abstract 383. Merle P, et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 268).

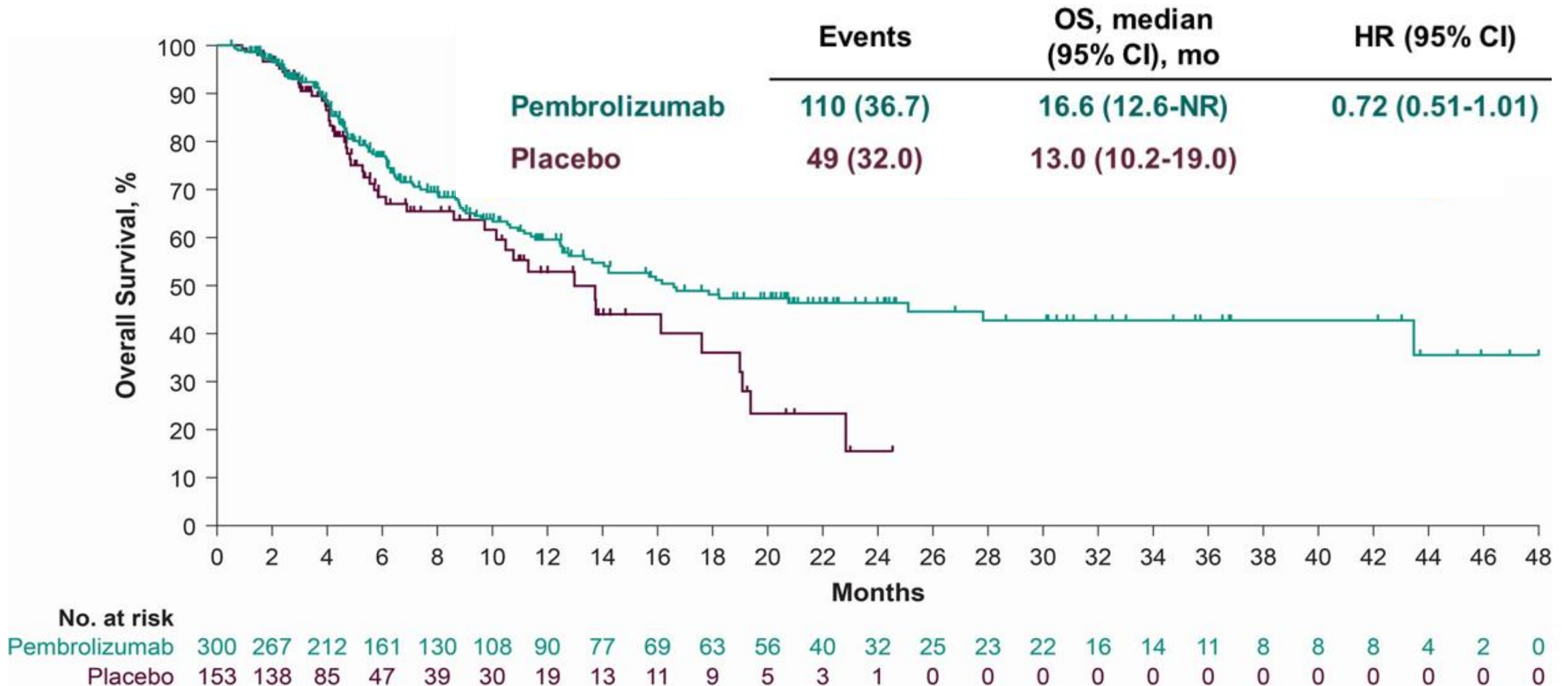
Metaanalýza studií KEYNOTE-240 a KEYNOTE-394. Výsledek OS.



Pacienti v riziku

Pembrolizumab	578	555	497	438	389	354	323	289	253	220	172	123	94	76	62	54	39	32	24	16	14	11	7	4	0
Placebo	288	278	248	214	188	166	146	118	104	84	67	50	39	28	20	16	9	6	5	3	3	1	1	0	0

Výsledky studie KEYNOTE-394: OS na léčbě po progresi



Studie KEYNOTE-394: Závěry

- Léčba HCC s pembrolizumabem plus BSC významně zlepšila OS, PFS a ORR ve srovnání s placebem plus BSC jako terapie druhé linie u pacientů z Asie s pokročilým HCC.
- Bezpečnostní profil pembrolizumabu byl podle očekávání.
- Celkově byly výsledky konzistentní s výsledky dříve pozorovanými v KEYNOTE-224 a KEYNOTE-240 a podpořily použití pembrolizumabu v léčbě pokročilého HCC ve druhé linii léčby.
- Analýza výsledků pacientů léčených pembrolizumabem v následné léčbě po PD potvrzují dlouhodobý účinek anti PD-1 protilátek i po jejich selhání podle RECIST 1.1 kritérii.

Kombinovaná léčba v 1. linii.

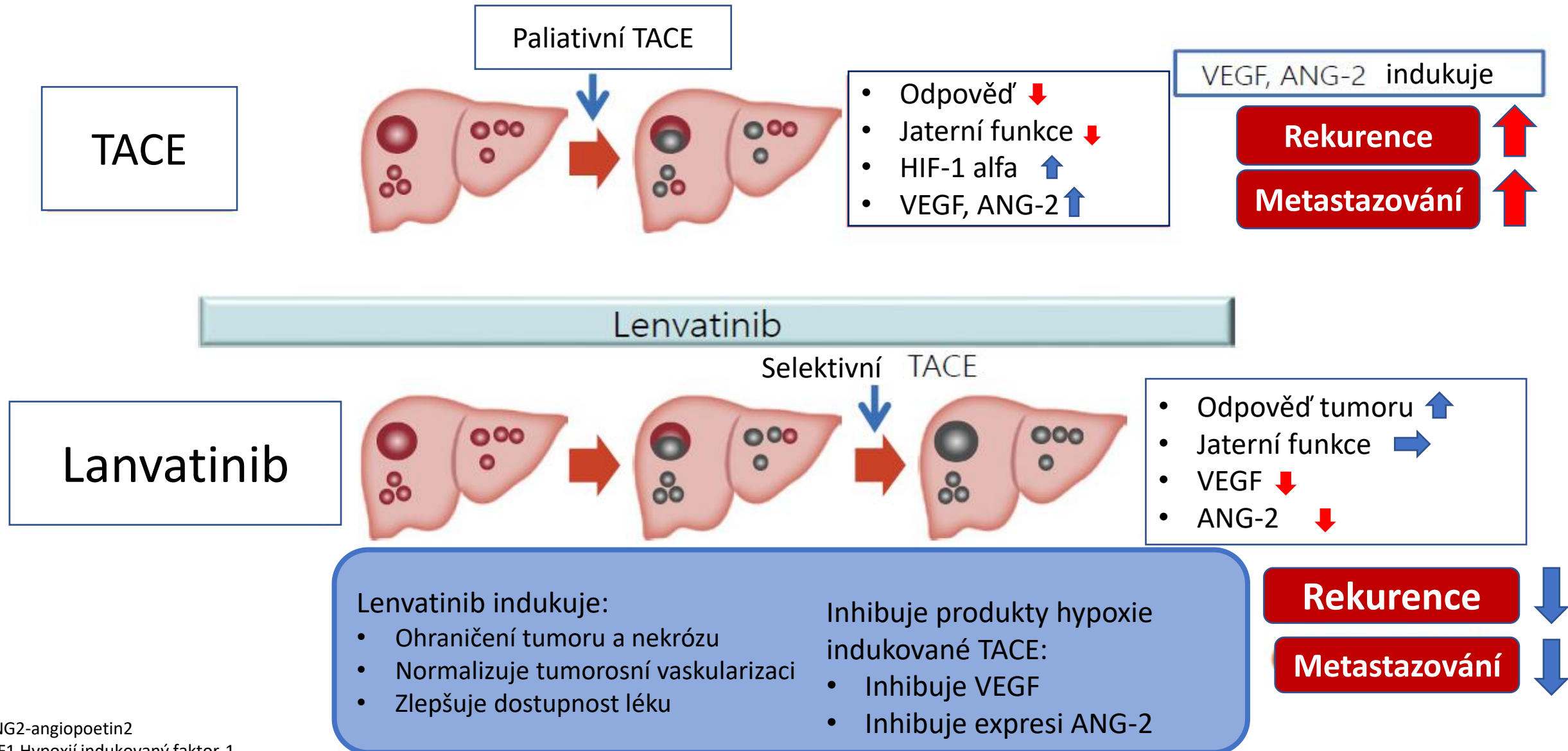
Lenvatinib plus TransArterial Chemoembolization versUs Lenvatinib alone as first-line treatment for Primary Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3, Multicenter, Randomized Controlled Trial (LAUNCH)

Zhenwei PENG¹, Wenzhe FAN¹, Bowen ZHU¹, Jiping WANG², Jiaping LI¹, Ming KUANG¹



¹ ,Cancer center, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, China

², Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA

Mechanismy spolupráce lenvatinibu a TACE.

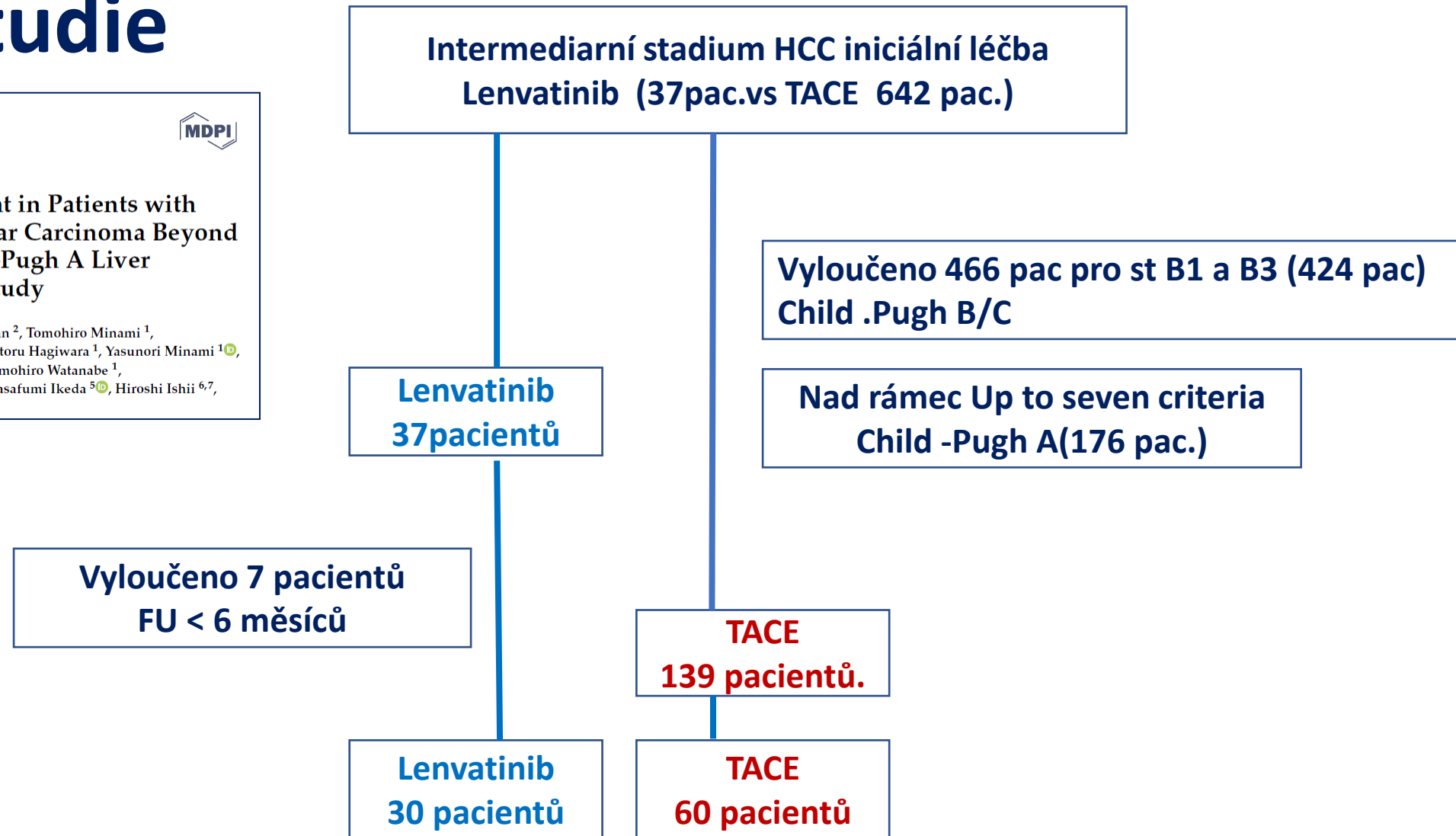


Design studie

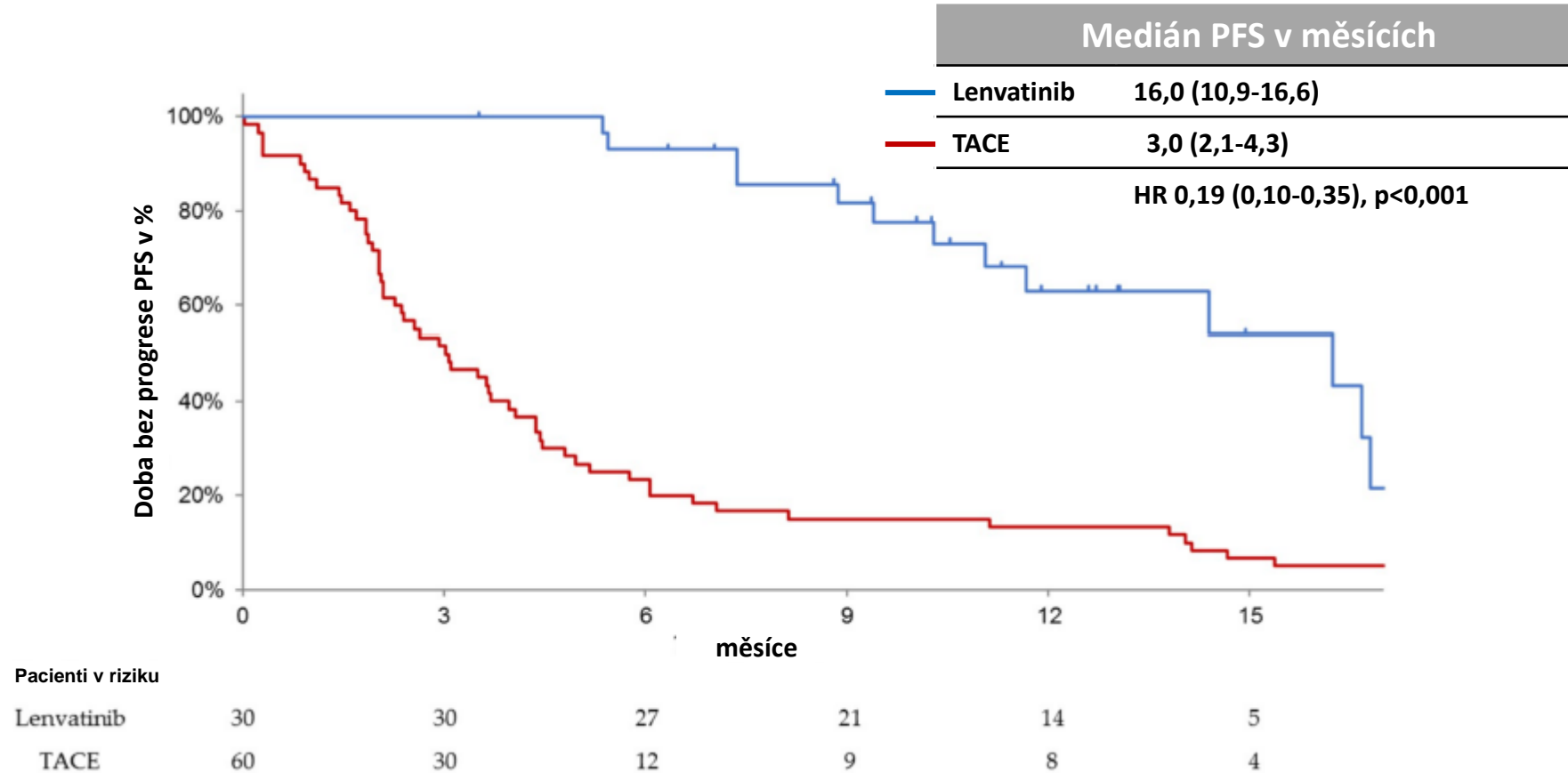
 **cancers** 

Article
Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study

Masatoshi Kudo ^{1,*}, Kazuomi Ueshima ^{1,†}, Stephan Chan ², Tomohiro Minami ¹, Hirokazu Chishina ¹, Tomoko Aoki ¹, Masahiro Takita ¹, Satoru Hagiwara ¹, Yasunori Minami ¹, Hiroshi Ida ¹, Mamoru Takenaka ¹, Toshiharu Sakurai ¹, Tomohiro Watanabe ¹, Masahiro Morita ³, Chikara Ogawa ³, Yoshiyuki Wada ⁴, Masafumi Ikeda ⁵, Hiroshi Ishii ^{6,7}, Namiki Izumi ⁸ and Naoshi Nishida ¹



Doba bez progresu PFS: Lenvatinib vs TACE



Kombinační léčba lenvatinib + TACE.

Design studie lenvatinib vs TACE.

- Od listopadu 2018 do června 2020 bylo zařazeno 79 pacientů s intermediárním stadiem HCC.
- Pacienti absolvovali kombinovanou léčbu lenvatinib a TACE.
- Do této analýzy byli zahrnuti pacienti sledovaní déle než 2 měsíce.
- Byly rozděleni do dvou skupin:
 - **Časná skupina** : přidání lenvatinibu před nebo po první TACE
 - **Pozdní skupina** : přidání lenvatinibu po nejméně dvou provedeních TACE
- Primárním cílem studie:
 - Celkový počet odpovědí ORR (RECIST 1.1) a doba bez progresu PFS.
 - Byla hodnocena toxicita a tolerance léčby a funkce jater byla hodnocena na začátku léčby a následující každé 2 měsíce. později.

Pacienti zařazení do kombinace lenvatinib + TACE

Časná skupina
(22p)

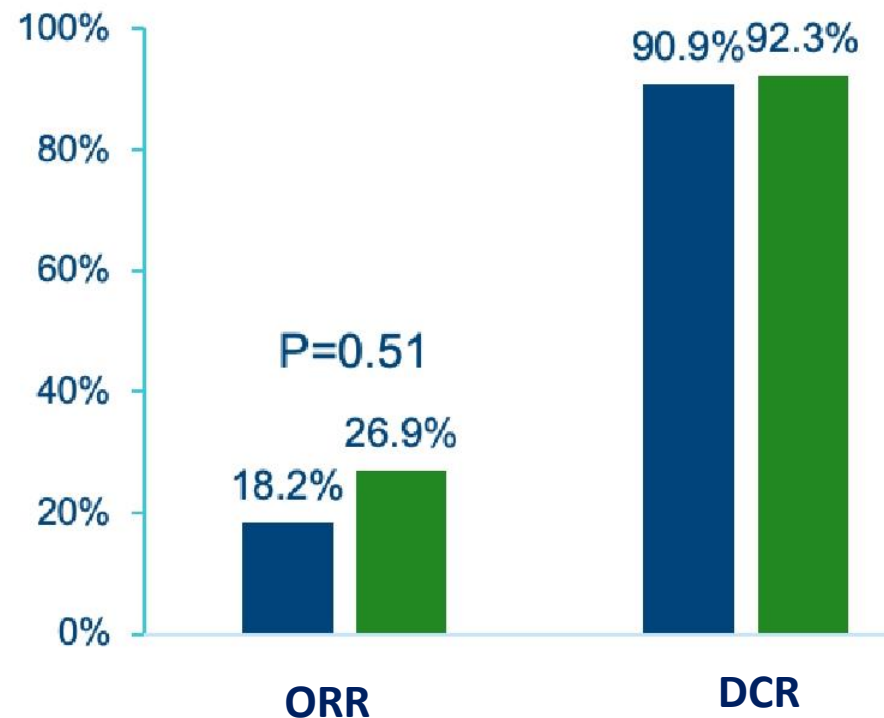
Pozdní skupina
(26p)

Variable	All patients (n=48)	Early-combination group (n=22)	Late-combination group (n=26)	P value
Age (mean), years(range)	62.9±10.8	65±9.7	61±11.6	0.2
Sex, n (%)				
Male	41(85.4%)	17(77.2%)	21(92.4%)	0.22
Female	7(14.6%)	5(22.7%)	2(7.7%)	
Weight(mean±SD),kg	63.7±11.1	65.1±11.2	62.5±11.2	0.42
ECOG performance status, n (%)				
0	24	11	13	0.59
1	21	9	12	
2	3	2	1	
Child-Pugh score, n (%)				
A	38(79.2%)	18(81.8%)	20(77%)	0.73
B	10(20.8%)	4(18.2%)	6(23%)	
BCLC stage, n (%)				
A	4(8.3%)	2(9%)	2(7.6%)	0.89
B	17(35.4%)	7(32%)	10(38.4%)	
C	27(56.2%)	13(59%)	14(54%)	
First-line n (%)				
Second-line and beyond n (%)	33(68.7%) 15(31.3%)	17(77.2%) 5(22.8%)	16(61.5%) 10(38.5%)	0.35
Etiology				
Hepatitis B	46(95.8%)	21(95.4%)	25(96.2%)	0.1
Hepatitis C	0	0	0	
Others	2(4.2%)	1(4.6%)	1(3.8%)	

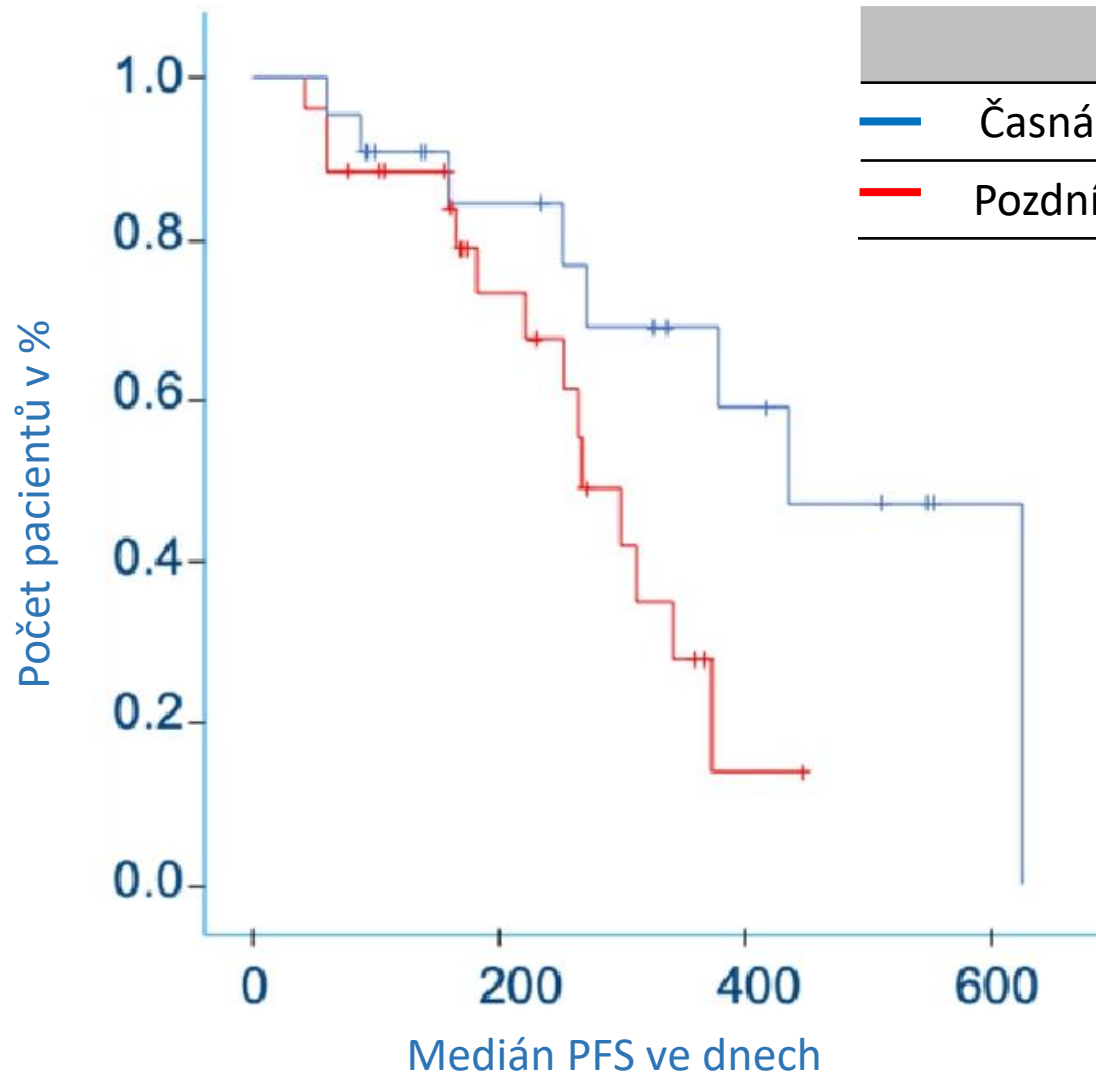
Výsledky kombinační léčby lenvatinib a TACE

■ časná skupina
■ pozdní skupina

	Časná skupina 22 pacientů	Pozdní skupina 26 pacientů	p value
CR	1(4,5%)	0(0%)	0,51
PR	3(13,6%)	7(26,9%)	
SD	16(71,7)	17(65,4%)	
PD	2(9,1%)	2(7,4%)	
ORR (CR + PR)	4(18%)	7(26,9%)	0,51
DCR (CR+PR +SD)	20(90,9%)	24(92,6 %)	1,0
Medián PFS v m.	14.5(10,3-18,7)	8,9(6,7-11)	0,048



Výsledky kombinální léčby lenvatinib a TACE.



	Medián PFS v měsících	
— Časná skupina	14,5(10,3-18,7)	p=0.048
— Pozdní skupina	8,9(6,7-11)	

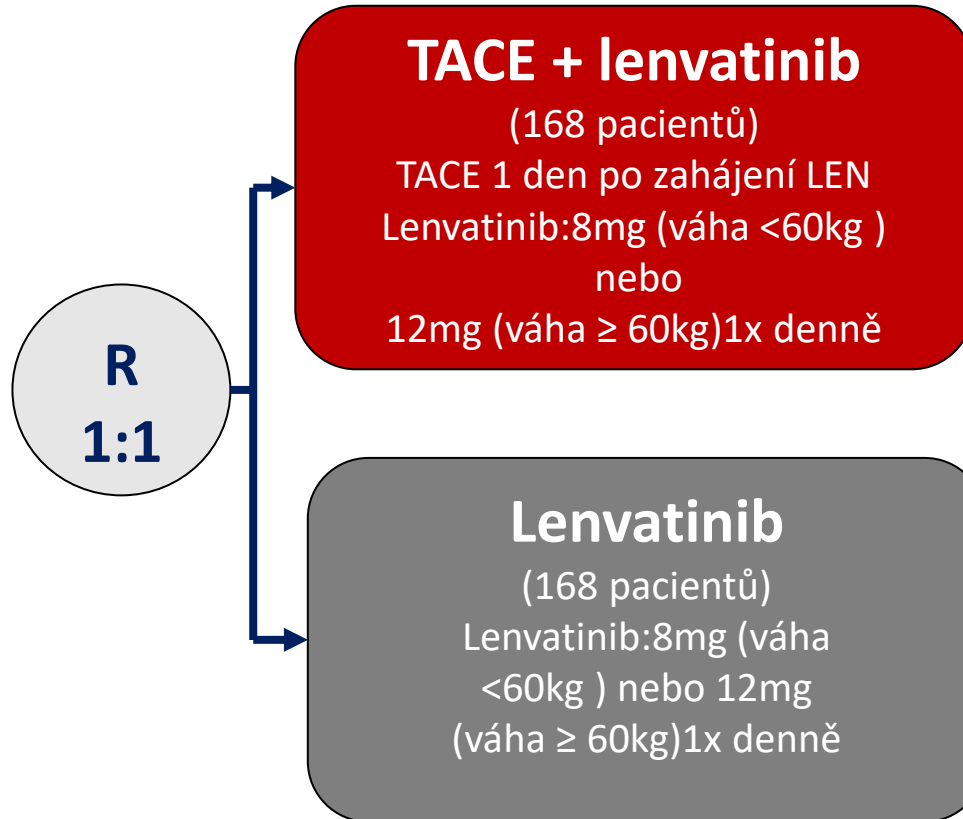
Závěry studie:

- Podání lenvatinibu před aplikací TACE u vybraných skupin pacientů může vést ke zlepšení výsledků léčby.
- Nemá vliv na ORR a DCR.
- Prodlužuje dobu bez progresu u časně skupiny PFS 14,4m vs 8,9 měsíce p= 0,048.

Studie LAUNCH: Design studie

- Lokálně pokročilá HCC bez předchozí léčby nebo recidivující po předchozí resekci bez pooperační léčby.
- Alespoň jedna měřitelná léze.
- Jedna léze do <10cm, mnoho lézí celkově do <10cm, rozsah tumoru <50%.
- Child-Pugh A.
- ECOG PS≤1.
- Normální KO, funkce jater a ledvin

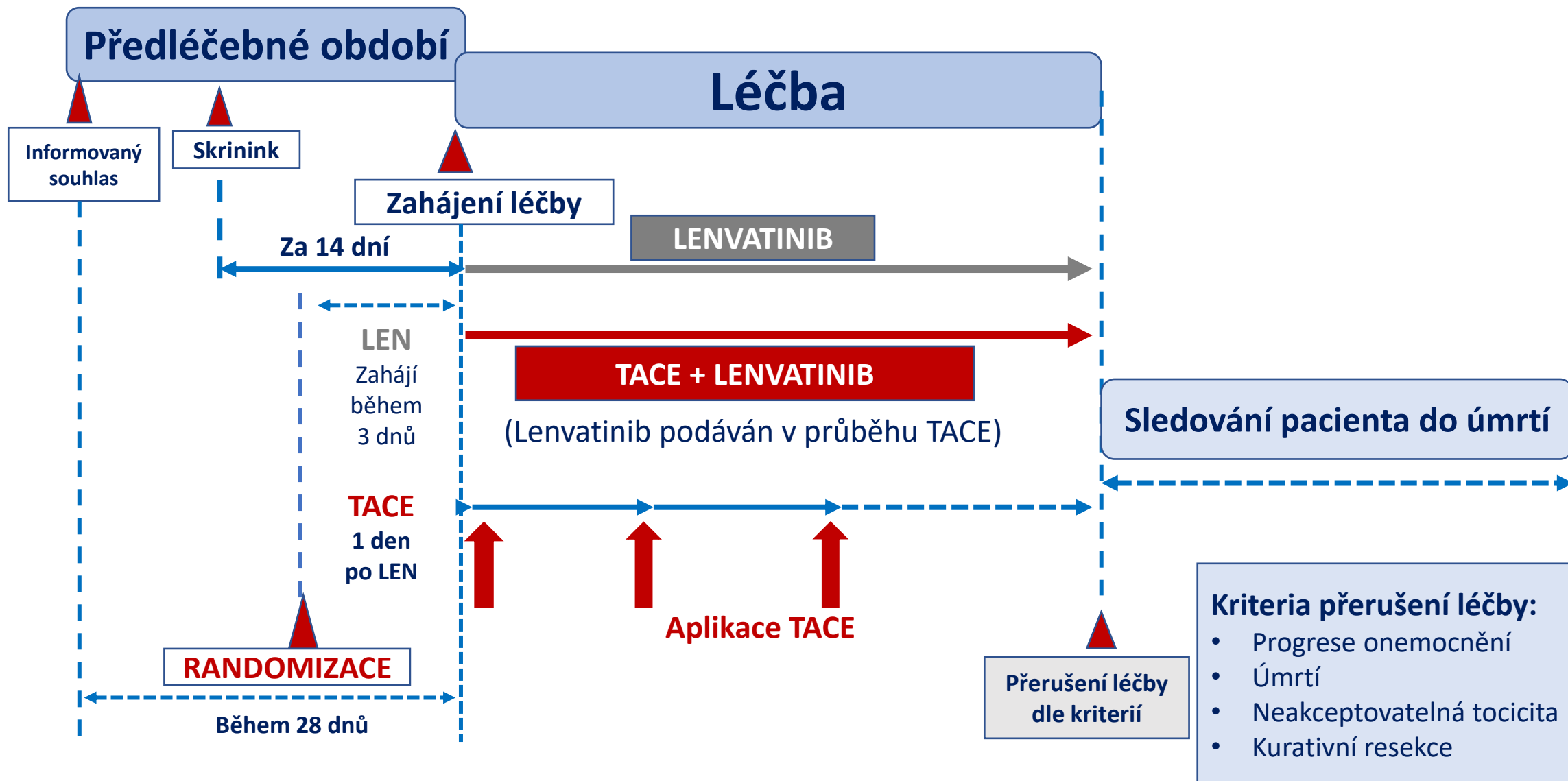
- Stratifikační faktory:
- ECOG PS 0 vs 1.
- Nádorový trombus A/N.
- Váha <60kg vs ≥ 60kg
- Lokalice centra



- Primární cíl:**
OS
- Sekundární cíle:**
PFS
TTP
ORR
Kvalita života

- Hodnoceno podle mRECIST

Schéma léčby ve studii Lenvatinib vs TACE+Lenvatinib

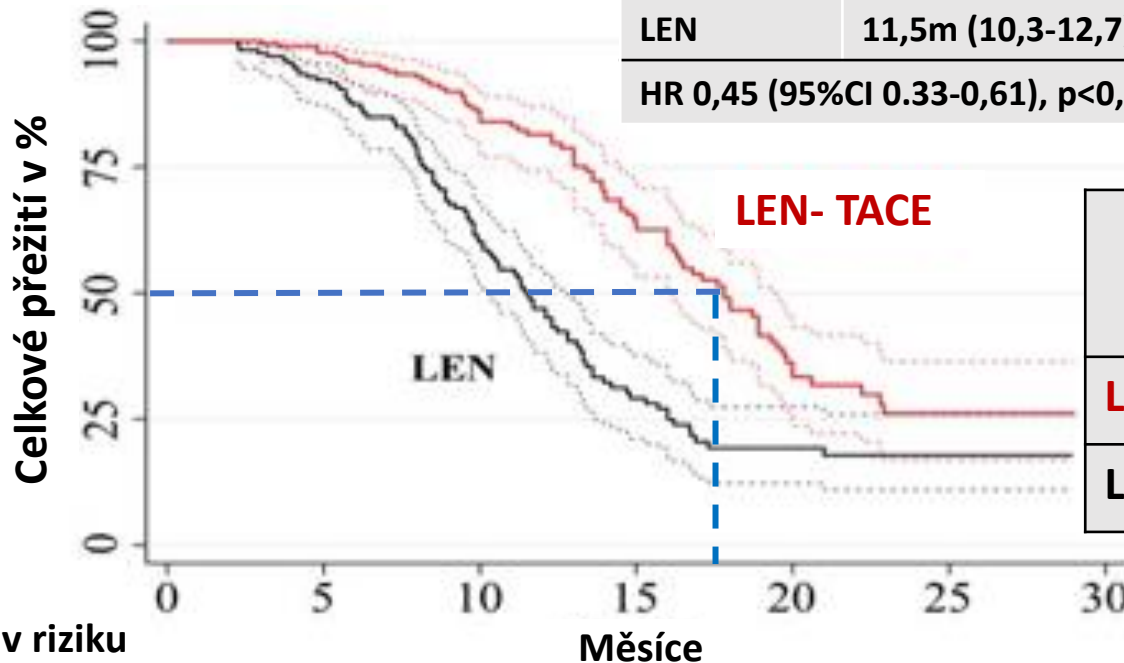


Výsledky LEN vs LEN+TACE: Odpovědi na léčbu.

Variable	RECIST 1.1			mRECIST		
	Group, No (%)		P value	Group, No (%)		P value
	LEN-TACE group (n=170)	LEN group (n=168)		LEN-TACE group (n=170)	LEN group (n=168)	
Complete response	1 (0.6)	1 (0.6)	0.993	5 (2.9)	1 (0.6)	0.102
Partial response	77 (45.3)	34 (20.2)	<0.001	87 (51.2)	41 (24.4)	<0.001
Stable disease	79 (46.5)	87 (51.8)	0.328	68 (40.0)	81 (48.2)	0.128
Progressive disease	13 (7.6)	46 (27.4)	<0.001	10 (5.9)	45 (26.8)	<0.001
Objective response rate	78 (45.9)	35 (20.8)	<0.001	92 (54.1)	42 (25.0)	<0.001
Disease control rate	157 (92.4)	122 (72.6)	<0.001	160 (94.1)	123 (73.2)	<0.001

Výsledky LEN vs LEN+TACE: Celkové přežití.

	Medián OS (95%CI měs.)
LEN-TACE	17,8m (16,1-19,5)
LEN	11,5m (10,3-12,7)
HR 0,45 (95%CI 0.33-0,61), p<0,001	



	Celkové přežití OS počet pacientů v %		
	6 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
LEN-TACE	95,9 (91,5-98,0)	81,5 (74,0-87,0)	26,1 (16,8-36,4)
LEN	87,4 (81,3-91,6)	46,9 (38,2-55,0)	17,8 (11,8-26,0)

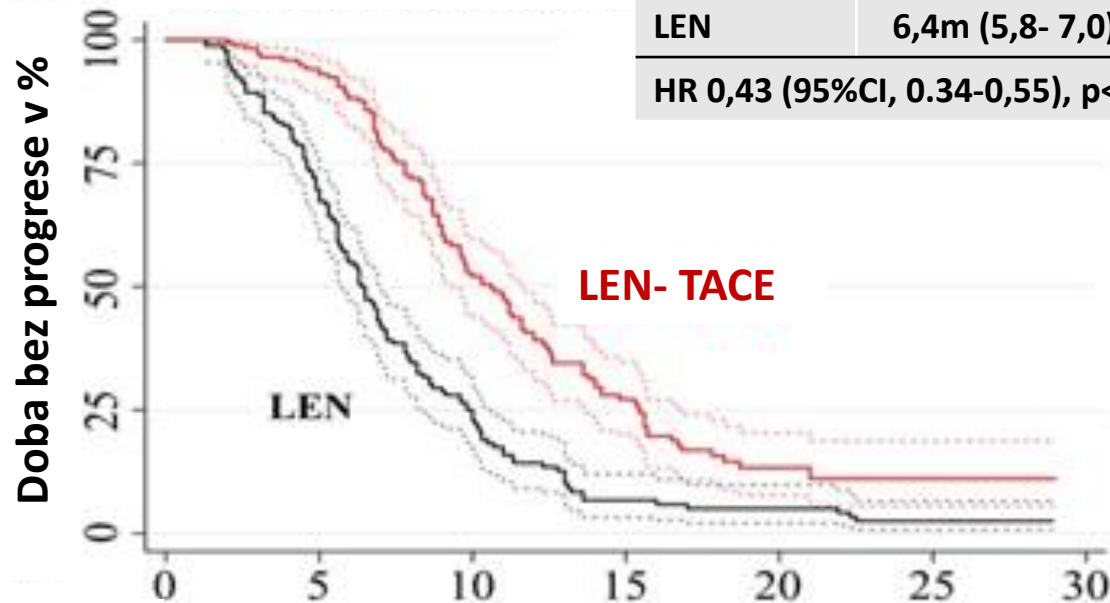
Pacienti v riziku	Měsíce						
	0	5	10	15	20	25	30
LEN-TACE	170	166	112	65	25	8	0
LEN	168	153	78	28	15	3	0

Kombinace lenvantinib + TACE dosáhla výrazného zlepšení celkového přežití OS 17,8 měsíce proti monoterapii lenvantinib 11,5 měsíce HR 0,45 (95%CI 0.33-0,61), p<0,001.
Kombinace LEN +TACE snížila riziko úmrtí o 55% a dvouletého celkového přežití dosáhla ¼ pacientů.

Podle Peng Z, et al.. 2022 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 20-22, 2022; Virtual. Abstract 380.

Výsledky LEN vs LEN+TACE: Doba bez progresse PFS.

	Medián PFS (95%CI měs.)
LEN-TACE	10,6m (9,5-11,7)
LEN	6,4m (5,8- 7,0)
HR 0,43 (95%CI, 0.34-0,55), p<0,001	



Pacienti v riziku

Měsíce

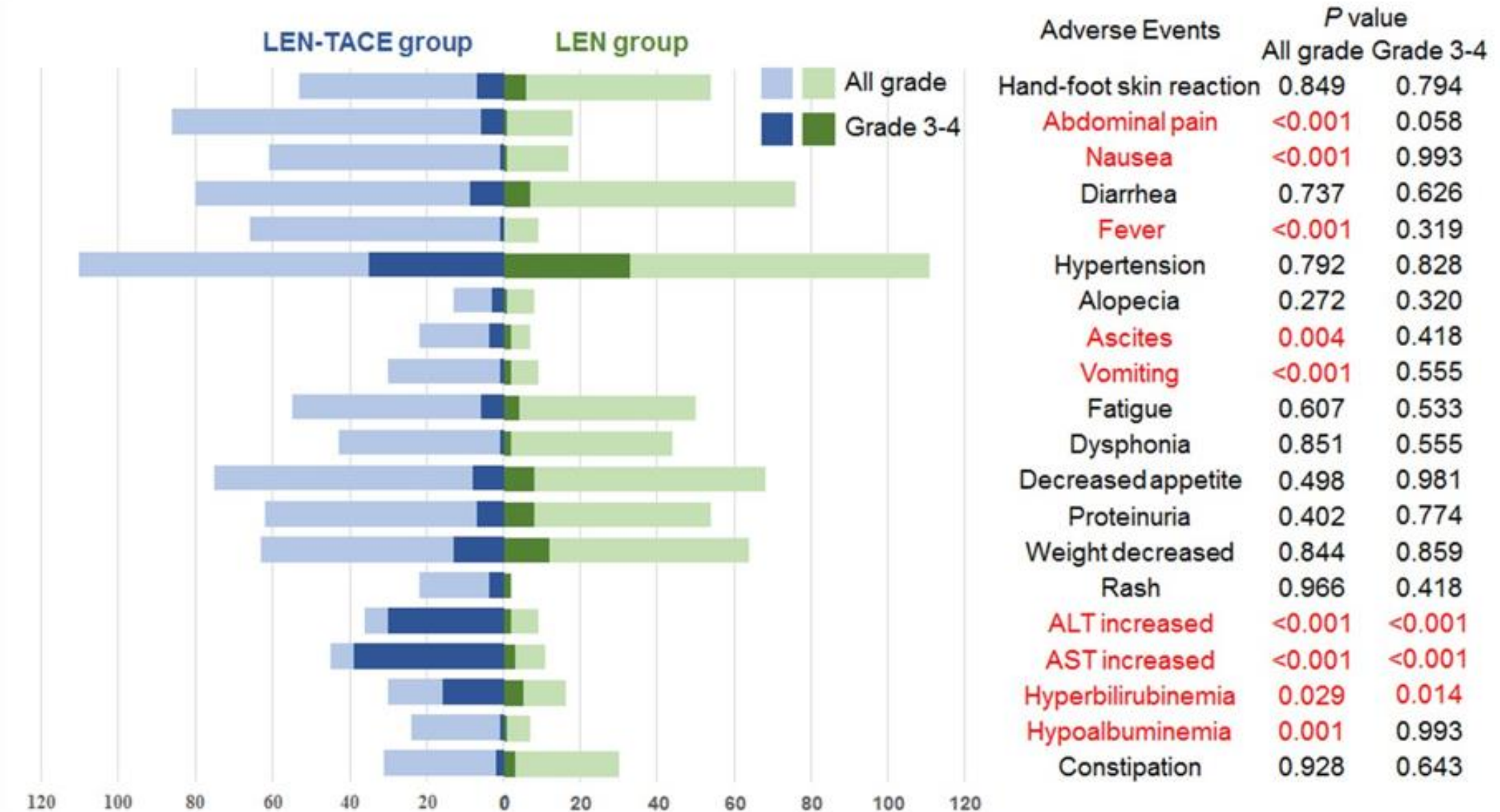
LEN-TACE	170	160	73	32	7	3	0
LEN	168	117	33	8	6	3	0

	Doba bez progresse PFS počet pacientů v %	
	6 měsíců	12 měsíců
LEN-TACE	88.2(82,2-92,2)	39.2(31,2-47,0)
LEN	54,8 (46,9-61,9)	14,3 (9,1-20,6)

Kombinace lenvantinib + TACE dosáhla výrazného zlepšení době bez progresse PFS 10,6 měsíce proti monoterapii lenvantinib 6,4 měsíce HR 0,43 (95%CI 0.34-0,55), p<0,001.

Kombinace LEN +TACE snížila riziko relapsu onemocnění o 57%.

LEN-TACE vs LEN: Vedlejší účinky léčby.

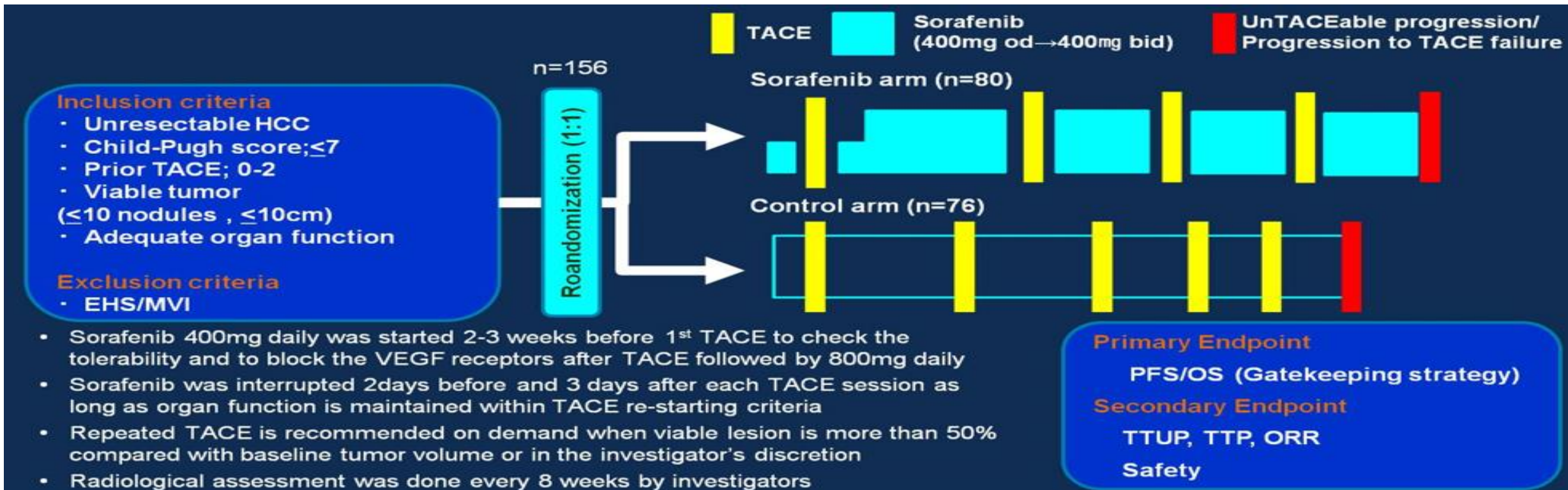
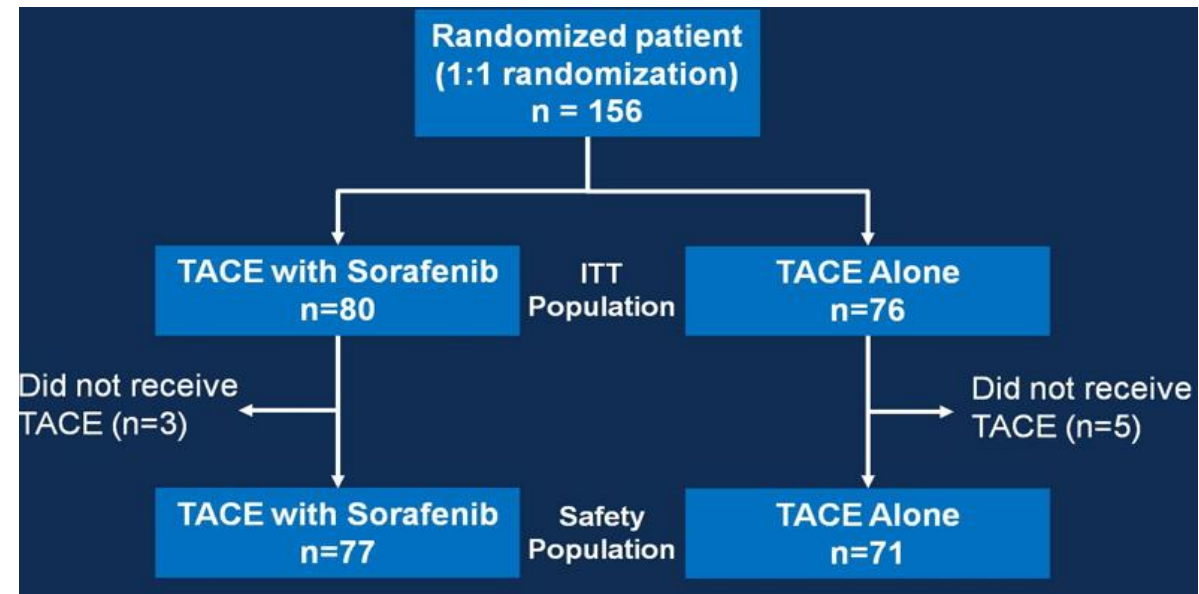


Randomized, Open Label, Multicenter, Phase II Trial of Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Therapy In Combination with Sorafenib as compared with TACE Alone in Patients with Hepatocellular Carcinoma: TACTICS Trial

Masatoshi Kudo¹

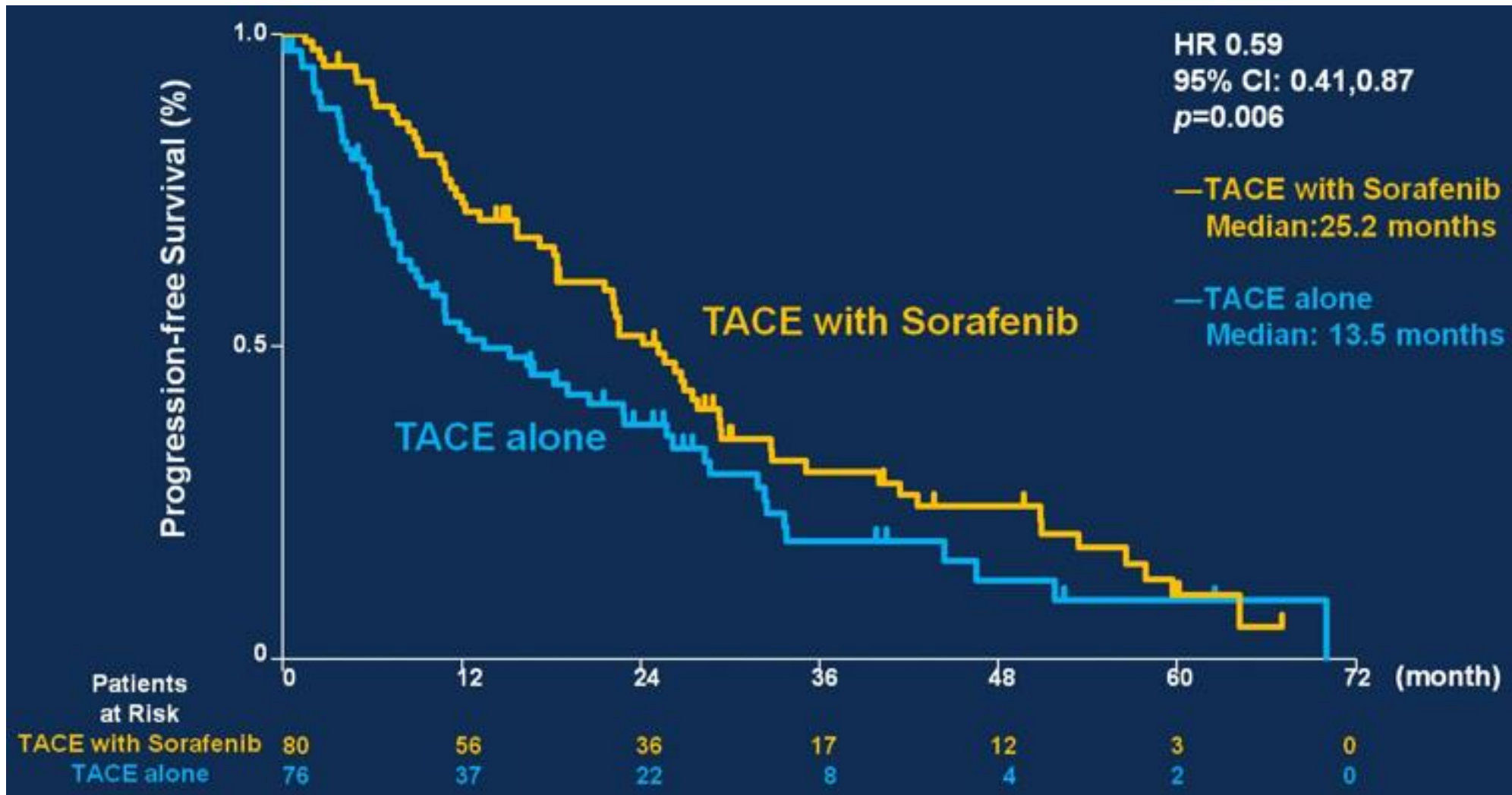
Kazuomi Ueshima¹, Takuji Torimura², Nobukazu Tanabe³, Masafumi Ikeda⁴, Hiroshi Aikata⁵, Namiki Izumi⁶, Takahiro Yamasaki⁷, Shunsuke Nojiri⁸, Keisuke Hino⁹, Hidetaka Tsumura¹⁰, Norio Isoda¹¹, Kohichiroh Yasui¹², Teiji Kuzuya¹³, Takuji Okusaka¹⁴, Junji Furuse¹⁵, Norihiro Kokudo¹⁶, Kiwamu Okita¹⁷, Kenichi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

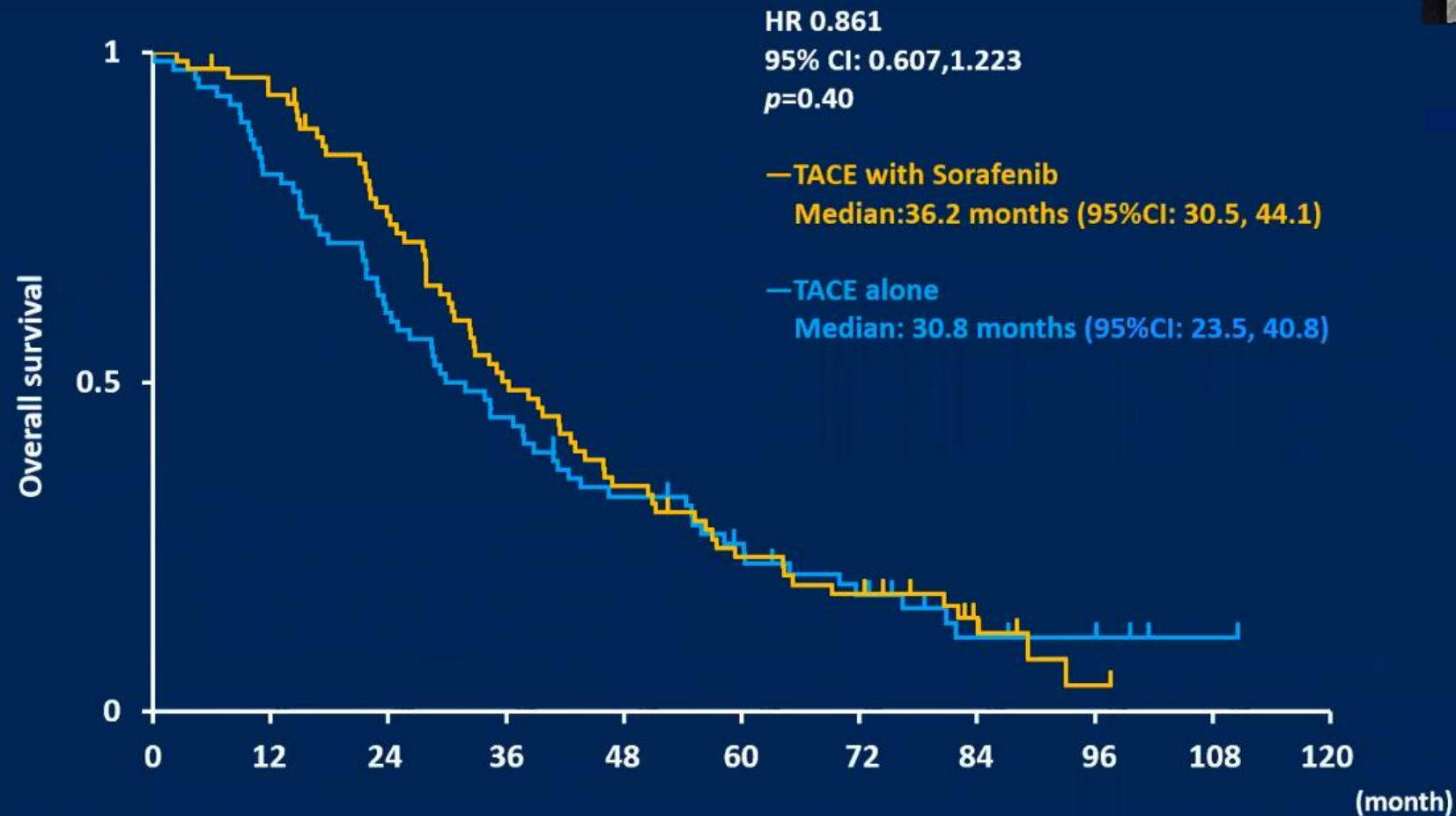
Studie TACTICS: Primární cíl PFS



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.

LEN-TACE vs LEN: Závěry

- Kombinace lenvatinib + TACE dosáhla výrazného zlepšení celkového přežití OS 17,8 měsíce proti monoterapii lenvatinib 11,5 měsíce HR 0,45 (95%CI 0.33-0,61), $p < 0,001$ a doby bez progresu PFS 10,6 měsíce proti monoterapii lenvatinib 6,4 měsíce HR 0,43 (95%CI 0.34-0,55), $p < 0,001$.
- Toxicita kombinační léčby LEN+ TACE je akceptovatelná.
- Studie dosáhla statisticky významných rozdílů proti monoterapii TKI lenvatinibu ale ve srovnání se studií TACTICS se sorafenibem jsou výsledky PFS významně vyšší a také OS je numericky významně vyšší a téměř dvojnásobné.
- Studie je multicentrická ale proběhla pouze v jedné zemi.
- Počet pacientů je v obou ramenech mnohem vyšší než ve studii TACTICS.
- Výsledky studie ukazují možnost že by mohla být kombinační léčba LEN+ TACE zařazena do první linie léčby.

Co bychom si měli odnést z dnešní přednášky?

- Dosud je studie HIMALAYA jednou z největších studií fáze 3 provedených s dlouhodobým sledováním prokazující roli imunoterapie u chirurgicky neresekabilního HCC. HIMALAYA zvolila nový přístup primární anti CTLA4 léčby s jednorázovou dávkou kombinované imunoterapie, po níž následovala jediná látka durvalumab. Zatímco primární cílový bod byl na základě současných údajů splněn, sekundární cílový bod PFS nebyl lepší v žádném zkoumaném rameni ve srovnání s kontrolním, což vyžaduje další diskusi.
- Velmi zajímavé jsou výsledky u pacientů studie IMbrave150, kteří i po radiologické progresi pokračovali v léčbě s Atezo+Bev. Výsledky hodnocení mají své nedostatky především tím, že byli ze studie vyloučeni pacienti s klinickými příznaky PD a nedošlo k přímému porovnání obou skupin pacientů. Přesto jsou dostatečné k plánování potvrzující studie IMbrave251.
- Studie LAUNCH dosáhla statisticky významných rozdílů u pacientů LEN+TACE proti monoterapii LEN. Výsledky studie opravňují tuto léčbu zařadit do první linie léčby lokálně pokročilého HCC.
- KEYNOTE-224 a KEYNOTE-240 a podpořily použití pembrolizumabu v léčbě pokročilého HCC ve druhé linii léčby.
- Výsledky studií KEYNOTE-224 a KEYNOTE-394 podpořily použití pembrolizumabu v léčbě pokročilého HCC ve druhé linii léčby.

Jak postupovat při výběru léčby pokročilého HCC ?

**Preferovaná
léčba**

**Alternativní
léčba**

Pacient nevhodný pro:
1. antiangiogenní léčbu
2. checkpoint inhibitory

Pacient nevhodný pro:
1. TKI
2. antiangiogenní léčbu

Pacienti
Child –Pugh 7

**Atezolizumab
+
Bevacizumab**

Lenvatinib
(preferováno)

Sorafenib

Nivolumab

Pembrolizumab

Sorafenib

Durvalumab
+Tremelimumab

1.L

Lenvatinib

Sorafenib

Cabozantinib

Regorafenib

Pacient vhodný pro:
checkpcoint inhibitory

Ipilimumab
+nivolumab

Pembrolizumab

Nivolumab

Pacient nevhodný pro:
checkpcoint inhibitory

Ramucirumab

Nivolumab

Pembrolizumab

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', 'GOTTES BEWÄHRUNG', 'DIE SCHILDE', 'DIE SCHILDE II', and 'DIE SCHILDE III'. A blue knitted rope is draped over the top of the bookshelf. The room is lit with warm, yellow light, and the floor is made of wooden planks.

Děkuji za pozornost