



Precizní imunoterapie u metastatického kolorektálního karcinomu za hranou aktuální úhrady

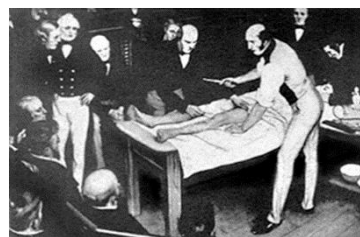
L. Petruželka

Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ Praha

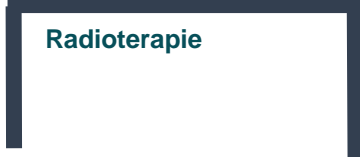
pátek 28.1. 2022 14.00-14.15

Cesta k ukončení stagnace léčby solidních nádorů

kontinuální inovace léčebného armamentaria



Chirurgie



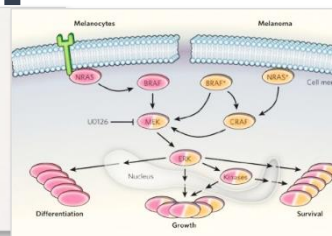
Radioterapie



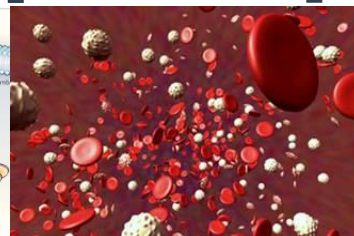
Chemoterapie



Cílená (terčová) léčba



Imunoterapie (check point inhibitory)



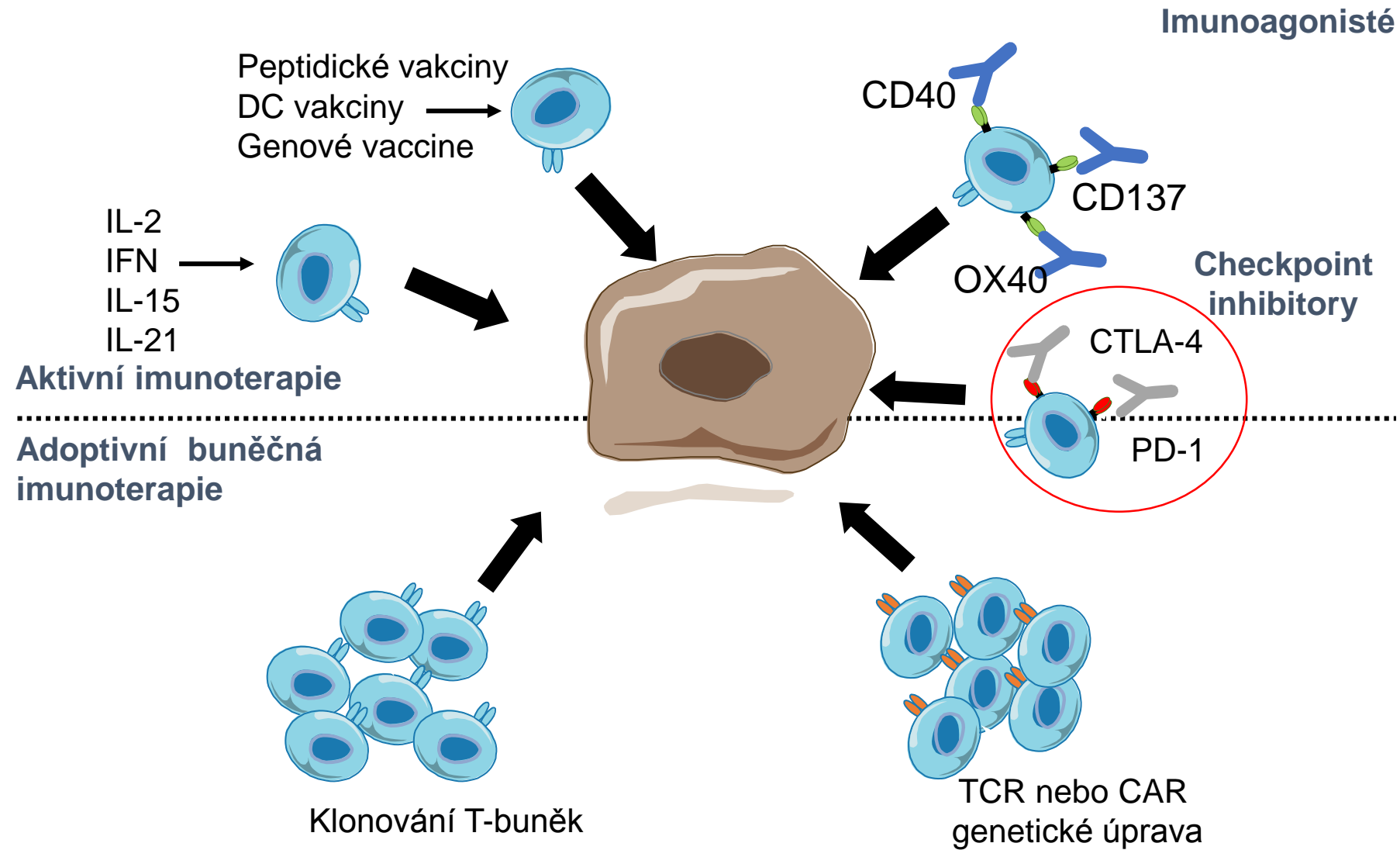
Personalizovaná onkologie

Systemová léčba

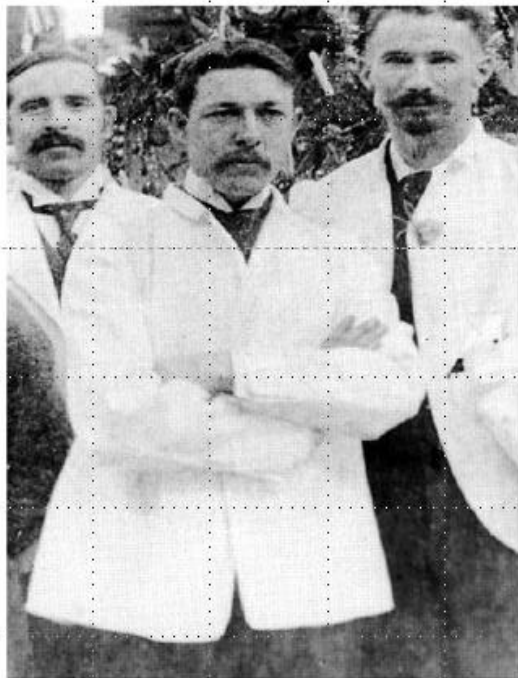
Precizní onkologie

Tumor-agnostická léčba

Znovuobrození imunoterapie v onkologii největší průlom „check point“ inhibitory



Imunoterapie je po období skepse onkology vnímána jako **znovu nalezená a perspektivní léčebná modalita**. Klíčovou událostí v léčbě solidních nádorů je klinické využití blokády imunitních kontrolních bodů „immune checkpoint blockade“, která přinesla průlomové zlepšení léčebných výsledků (**plateau křivky přežití**).



William Coley

New York Times - July 29, 1908

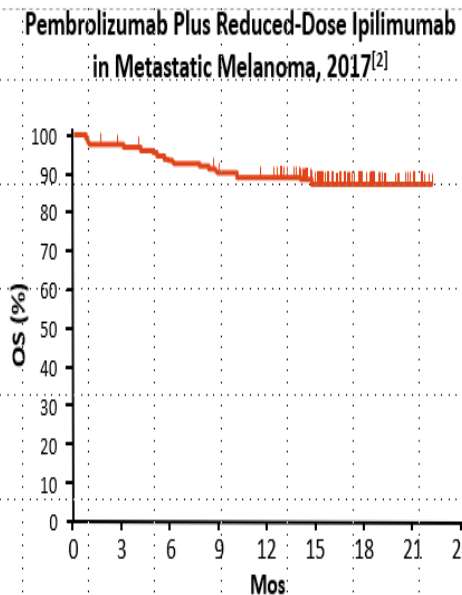
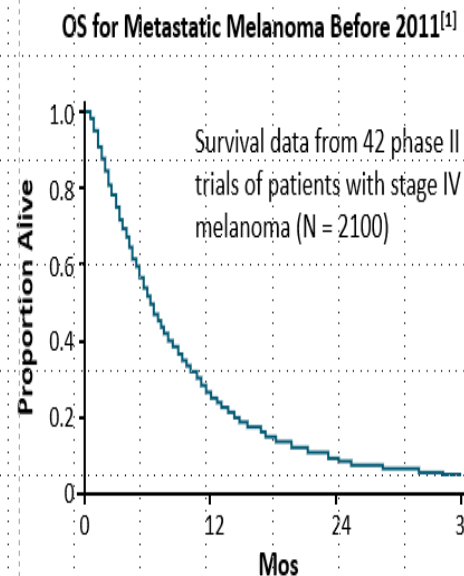
**ERYSIPELAS GERMS
AS CURE FOR CANCER**

Dr. Coley's Remedy of Mixed
Toxins Makes One Disease
Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15
Years and Treated 430 Cases—
Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Louis that
two men have been cured of cancer in
the City Hospital there by the use of
a fluid discovered by Dr. William B.
Coley of New York, it came out yester-



Patients at Risk, n
(number censored)

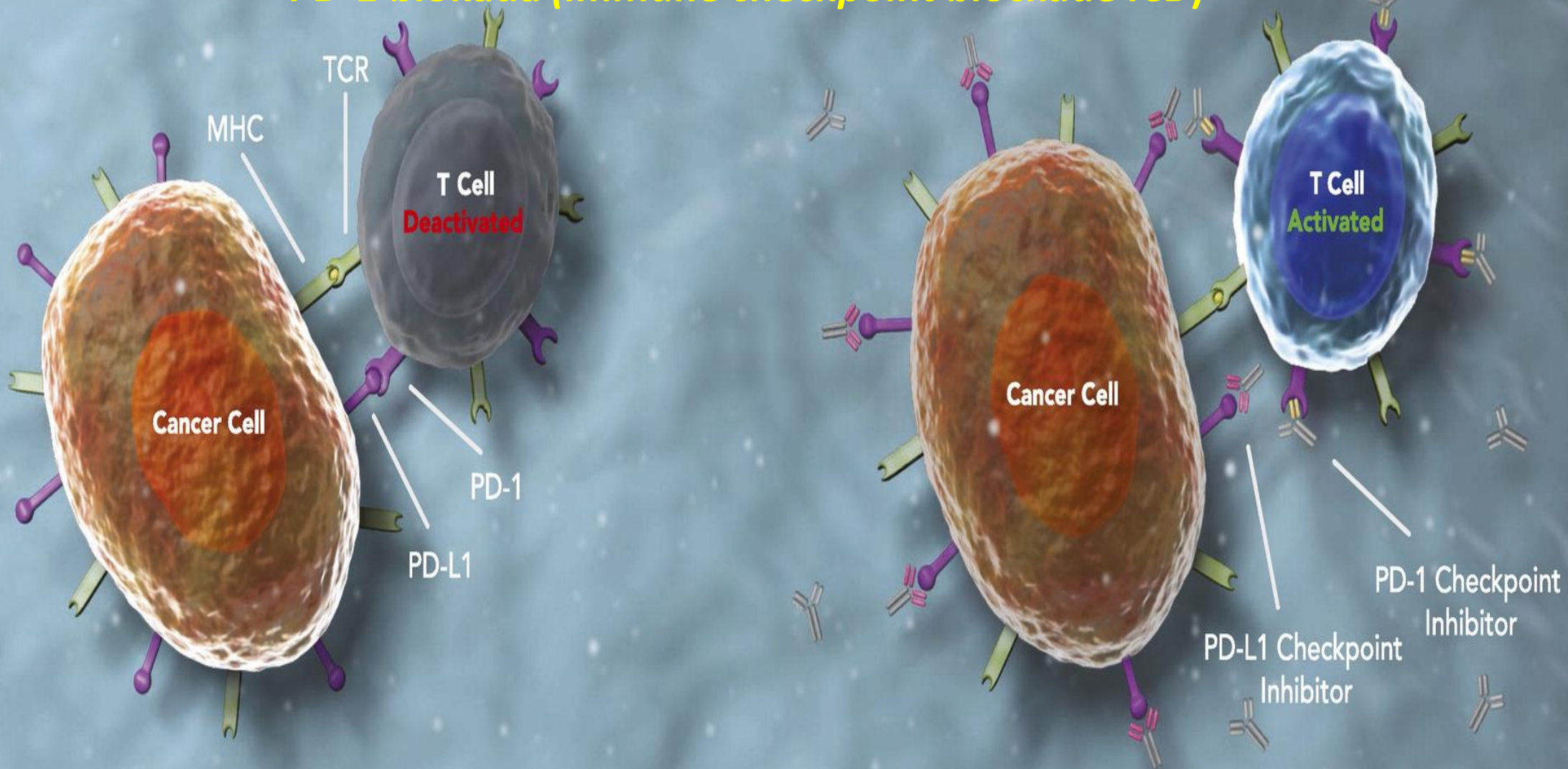
153	147	140	140	131	97	44	7	0
(0)	(0)	(3)	(3)	(6)	(38)	(91)	(128)	(135)

Benefits of ICIs observed in multiple malignancies^[3,4]

1. Korn. JCO. 2008;26:527. 2. Long. Lancet Oncol. 2017;18:1202. 3. Schwartzberg.
Clin Lung Cancer. 2019;20:287. 4. Roviello. Ther Adv Med Oncol. 2019;11:1.

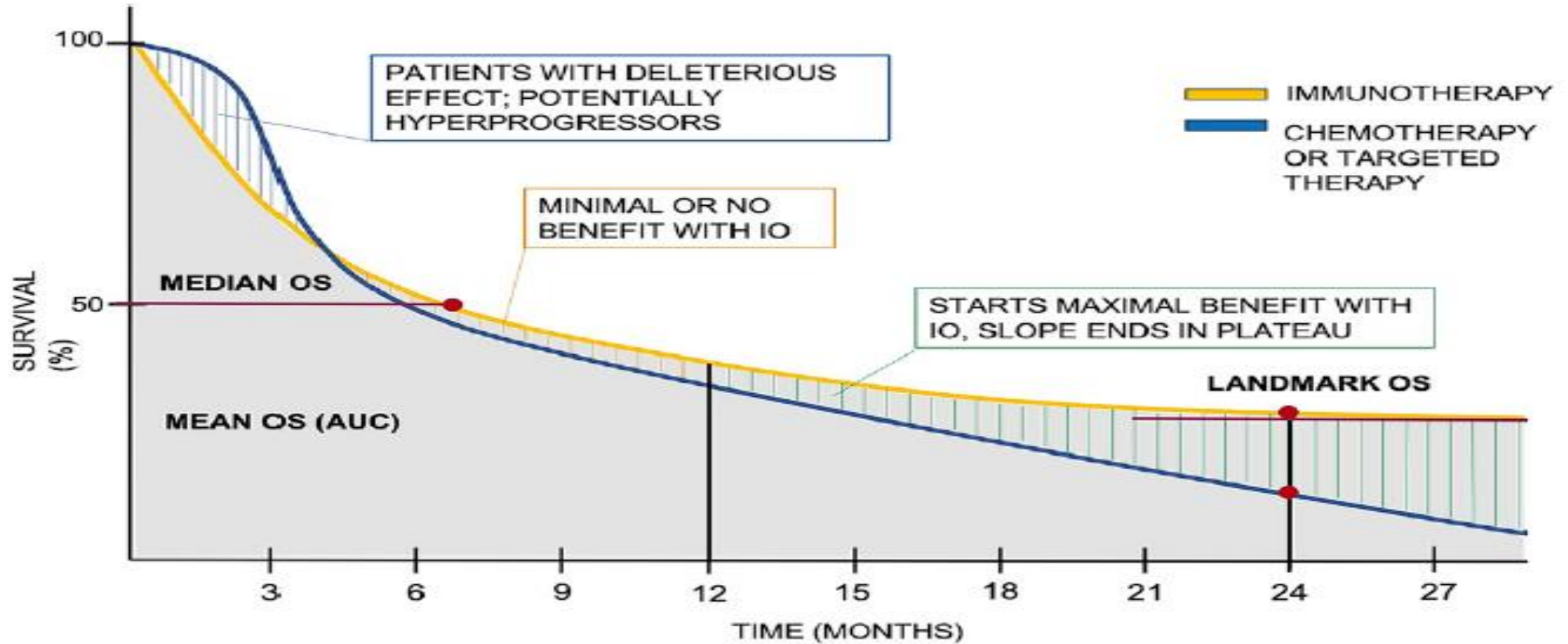
Klinické spektrum inhibitorů kontrolních imunitní odpovědi (PD-1/PD-L1/CTLA-4) prochází napříč většiny solidních nádorů

PD-1 blokáda (*immune checkpoint blockade ICB*)

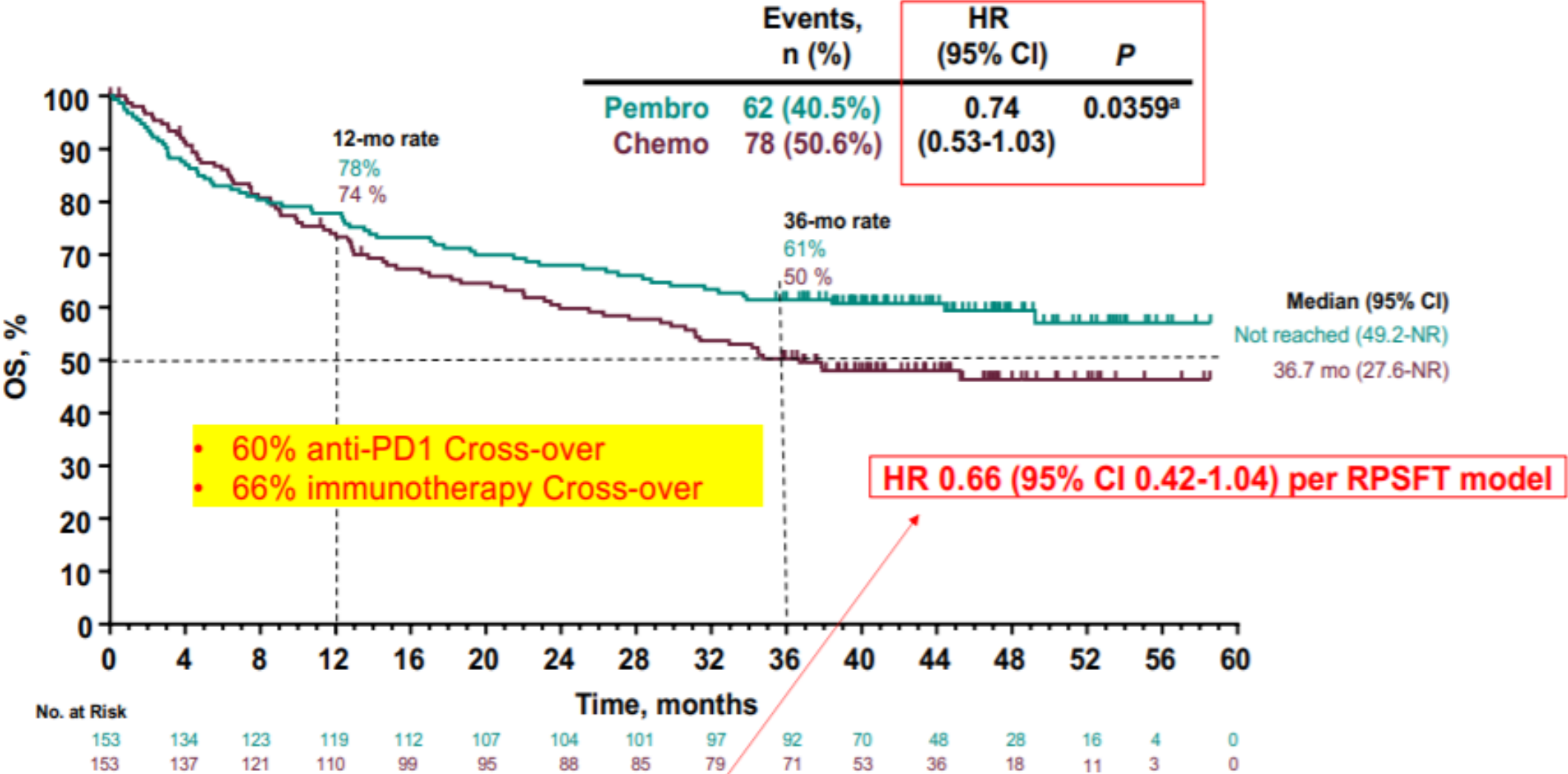


Inhibice kontrolních bodů imunitní reakce *(Immune Checkpoint Inhibition ICI)*

průběh křivky přežití při ICI odlišný od chemoterapie nebo cílené terčové léčby s fází plateau

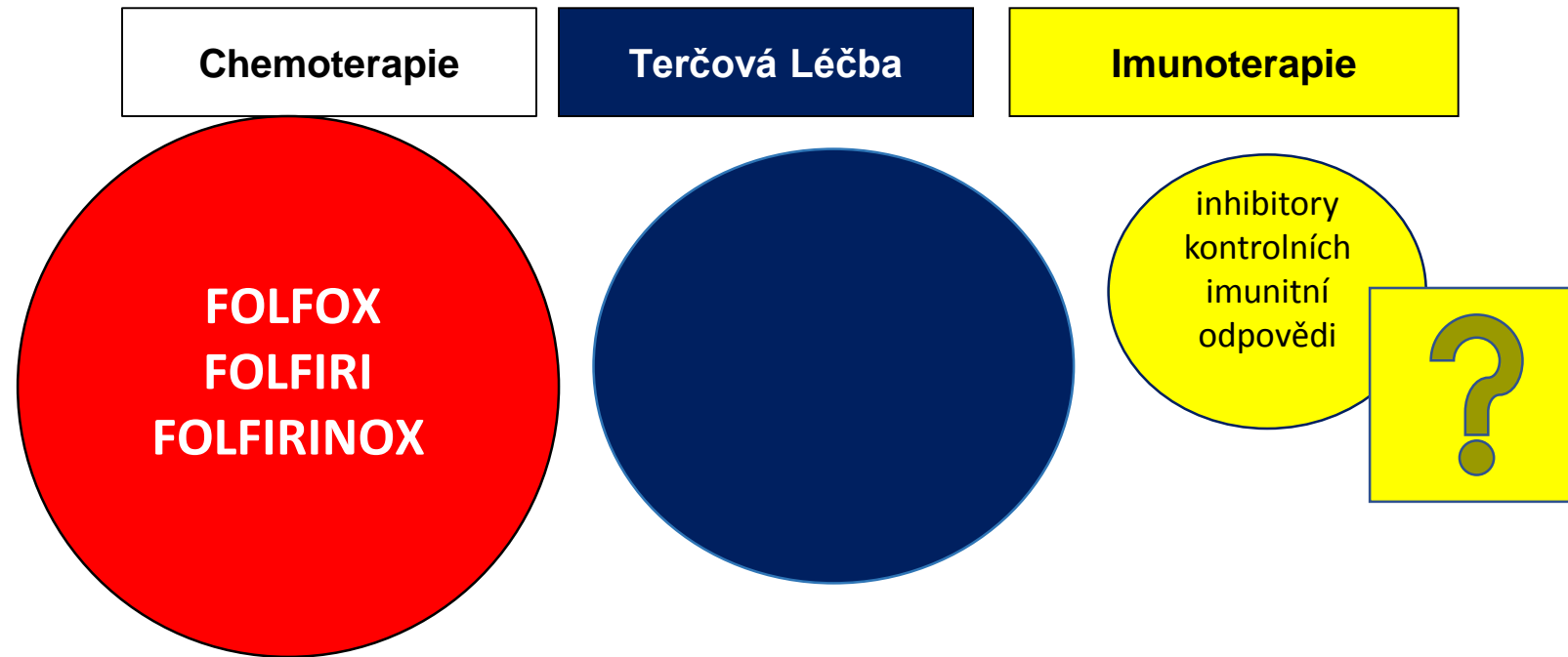


Keynote 177 Overall Survival



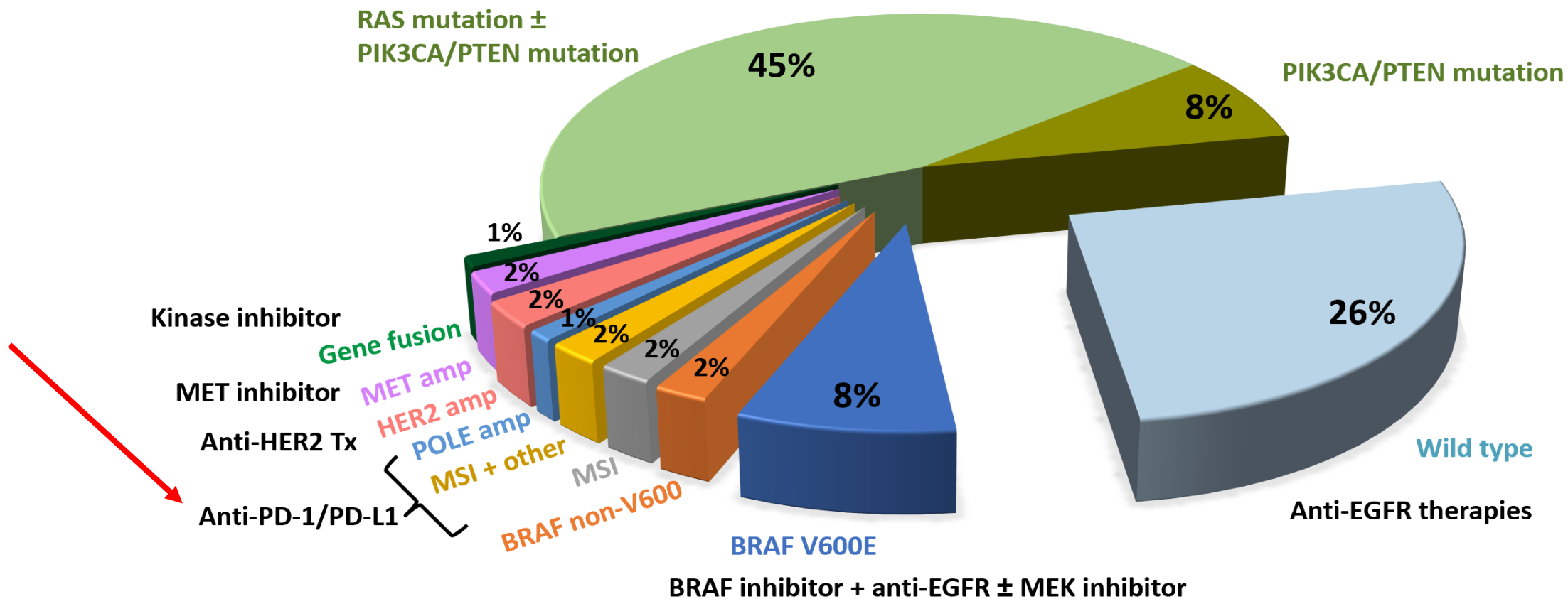
^aPembrolizumab was not superior to chemotherapy for OS as one-sided $\alpha > 0.0246$. Pre-specified sensitivity analyses to adjust for crossover effect by rank-preserving structure failure time model and inverse probability of censoring weighting showed OS HRs of 0.66 (95% CI 0.42-1.04) and 0.77 (95% CI 0.44-1.38). Data cut-off: 19Feb2021.

Imunoterapie - nová možnost systémové léčby zažívacího traktu



Genomické prediktivní markery kolorektálního karcinomu

mikrosatelitová instabilita (MSI) klíčový imunobiomarker



Imunoterapie GI karcinomů GI traktu

Současné indikace založené na klinických důkazech ne úhradě

- Squamosní karcinomy jícnu
- Adenokarcinomy jícnu , GEJ a žaludku
- HCC
- **Kolorektální karcinomy**
- Biliární karcinomy TOPAZ
- Anální karcinomy
- Karcinomy slinivky břišní

ICI – registrace a plánovaná úhrada v CR

HCC

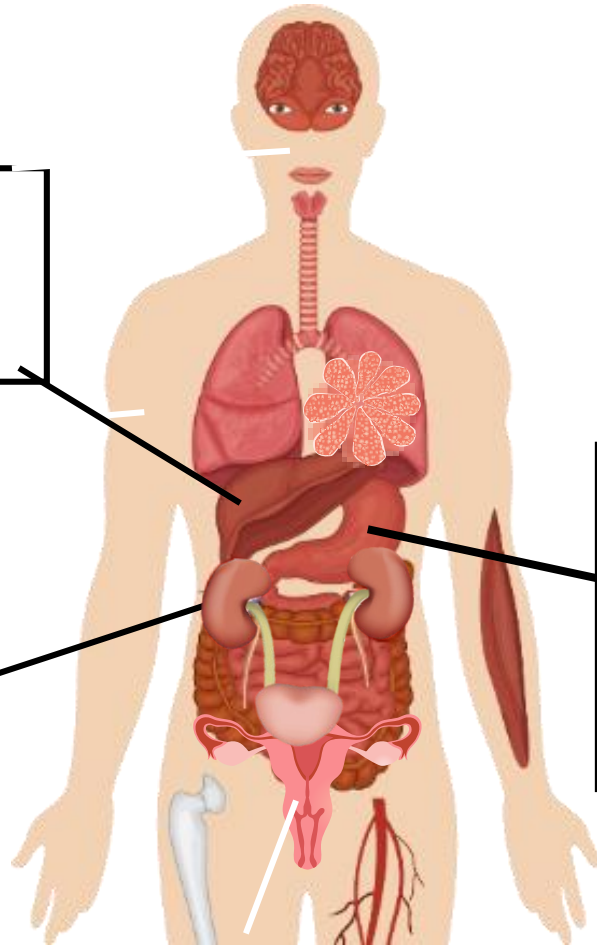
1L: atezo + bevacizumab

MSI-H or dMMR Cancers

1L CRC: pembro
2L+ CRC: nivo + ipi
2L+ CRC: pembro
2L+ tumor agnostic: pembro

Gastric, Esophageal (ES), and GEJ



Adjuvance ES/GEJ → neoCRT: nivo
1L ES + adenoGEJ CPS ≥ 10: pembro + CHMT
1L adeno ES&GEJ&gastric CPS ≥ 5: nivo + CHMT
2L+ ESCC: nivo



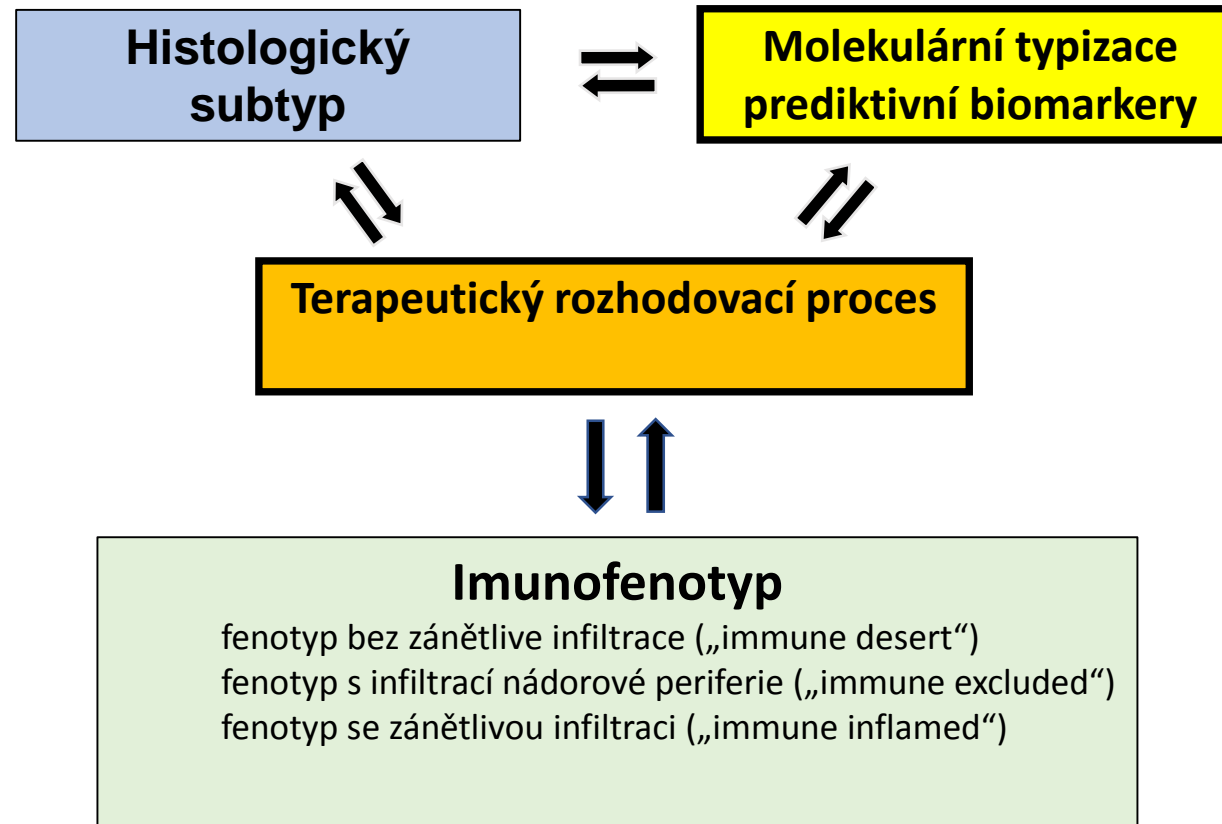
*expected reimbursement in 2022

Ca jícnu, GEJ a žaludku

stav k lednu 22

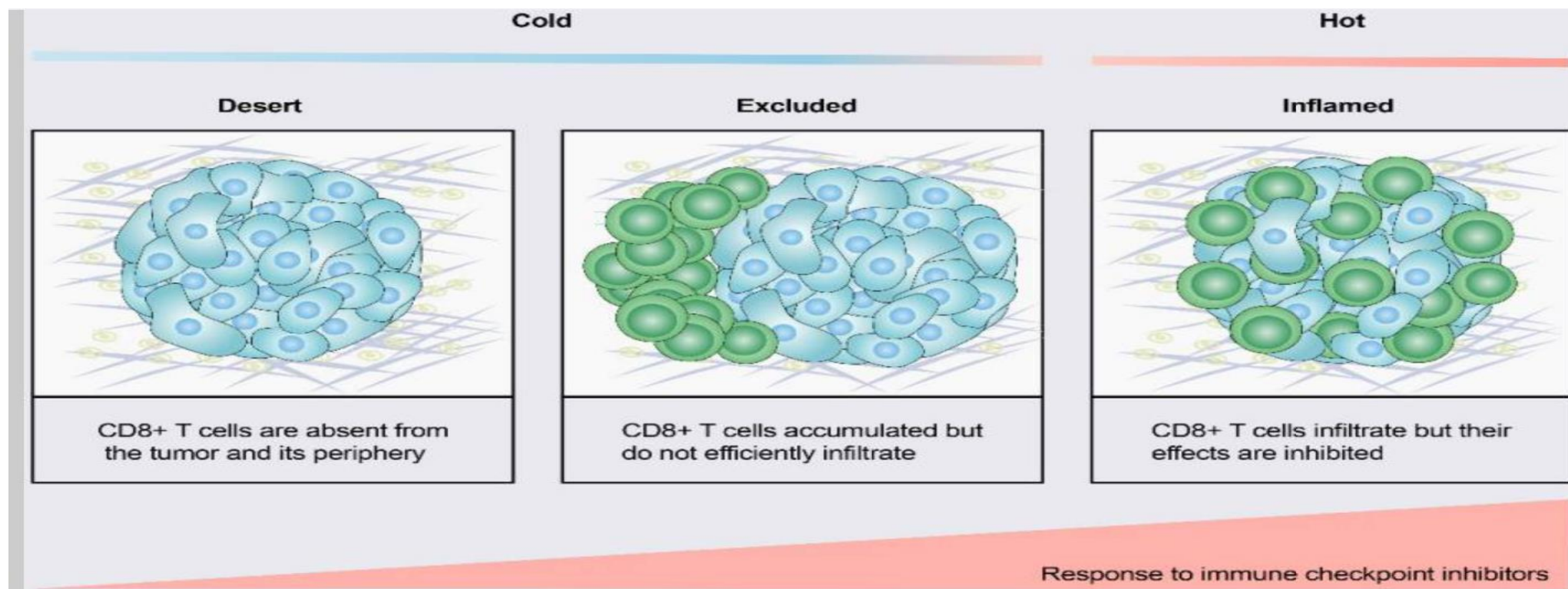
	FDA 	EMA 
Adjuvant Esophageal AC/SCC CM-577 - Nivolumab	No biomarker	No biomarker
1st-line Esophageal AC/SCC KN-590 - Pembrolizumab	No biomarker	PD-L1 CPS ≥10
2 nd -line Esophageal SCC Attraction-3 - Nivolumab	No biomarker	No biomarker
1st-line Gastric/Esophageal AC CM-649 - Nivolumab	No biomarker	PD-L1 CPS ≥5
1 st -line Gastric/EGJ AC KN-811 – Pembrolizumab/Trastuzumab	HER2-positive	Not approved
2 nd -line Gastric/GEJ AC KN-12, KN-158 - Pembrolizumab	MSI-H, TMB-H (≥10 mut/Mb)	Not approved

Paraklinické faktory rozhodovacího procesu při volbě precizní terapie



Karcinomy tlustého střeva a konečníku

Převážně studené neimunogenní nádory → převažuje fenotyp bez zánětlivé infiltrace („immune desert“) → omezená účinnost imunoterapie

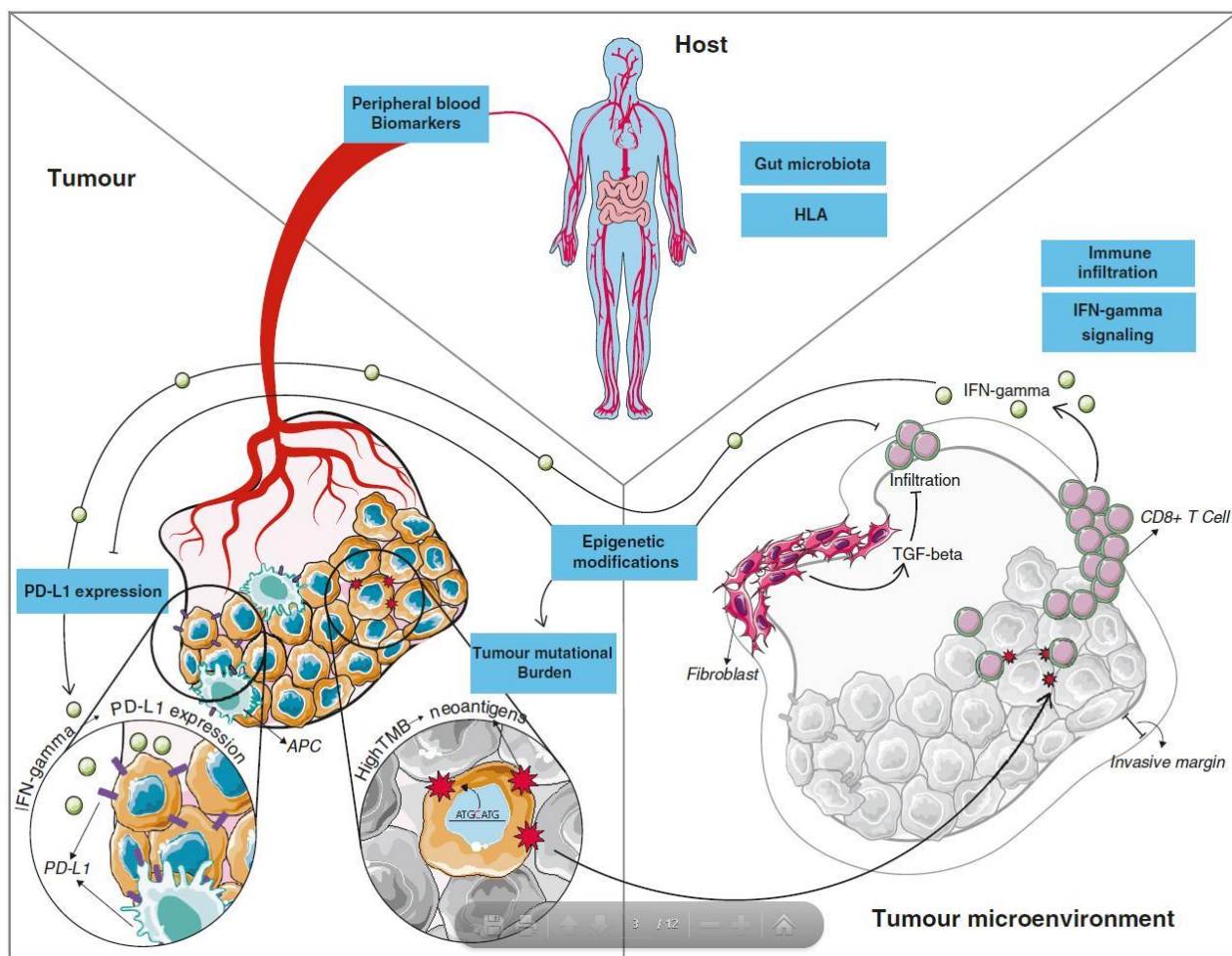


jsou charakterizovány nedostatečně rozvinutou imunitní reakcí, jsou nedostatečně infiltrovány lymfocyty, zřídka exprimují PD-L1

Jak překonat úzké hrdlo účinnosti imunoterapie „check point inhibitory“ u KRK

- **precizní selekce nemocných pomocí imunobiomarkerů**
- modulace účinnosti ICI
 - od kombinací s jinými modalitami až k úpravě mikroprostředí

Prediktory účinnosti imunoterapie (ICI)



- **Nádor**
 - PD-L1
 - TMB
 - MSI
 - epigenetické modifikace
- **Nádorové mikroprostředí**
 - imunitní infiltrace (TIL)
 - INF- γ signalizační kaskáda
- **Hostitel**
 - mikrobiom
 - HLA
 - biomarkery periferní krve (LAG3+...)

Precizní imunoterapie = precizní imunobiomarkery

Biomarker	Imunoterapie	Typ ZN
PD-L1	Inhibice kontrolních bodů imunitní reakce (<i>Immune Checkpoint Inhibition ICI</i>)	více
TMB	ICI	více
MMR/MSI	ICI	více
TIL	ICI	více
Aneuploidita	ICI	více
Genový podpis (gene expression profile)	ICI	více
mIHC/IF multiplex immunohistochemical	ICI	maligní melanom, MCC, NSCLC
cirkulující CAR T bb.	adoptivní buněčná terapie	ALL, DLBCL
Periferní lymfocyty	ICI, adoptivní buněčná terapie, expanse T-bb.	více
Proinflamatorní cytokiny	ICI, adoptivní buněčná terapie	maligní melanom, ALL, CLL, NHL
Autoprotilátky	ICI	více

Imunoterapie (ICI) pokročilých KRK

- Nejvýznamnější prediktivní imunobiomarkery
 - PDL-1, MSI a TMB
- Rutinní testování je klinickou urgencí
 - MSI-H/dMMR byl první prediktor imunoterapie schválený FDA bez ohledu na typ nádoru
 - TMB (červen 2020) – další prediktor imunoterapie schválený FDA bez ohledu na typ nádoru
 - TMB-H (≥ 10 mutací / megabázi)

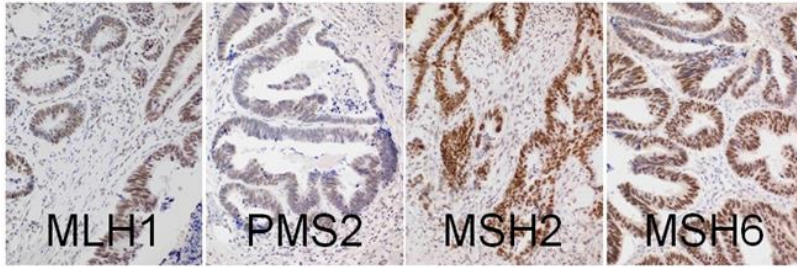
Mikrosatelitová nestabilita (Mismatch Repair Deficiency)

MMR status: klíčový prediktor účinnosti imunoterapie KRK

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

Testování mikrosatelitové instability

Dundr 2020



• Imunohistochemická vyšetření

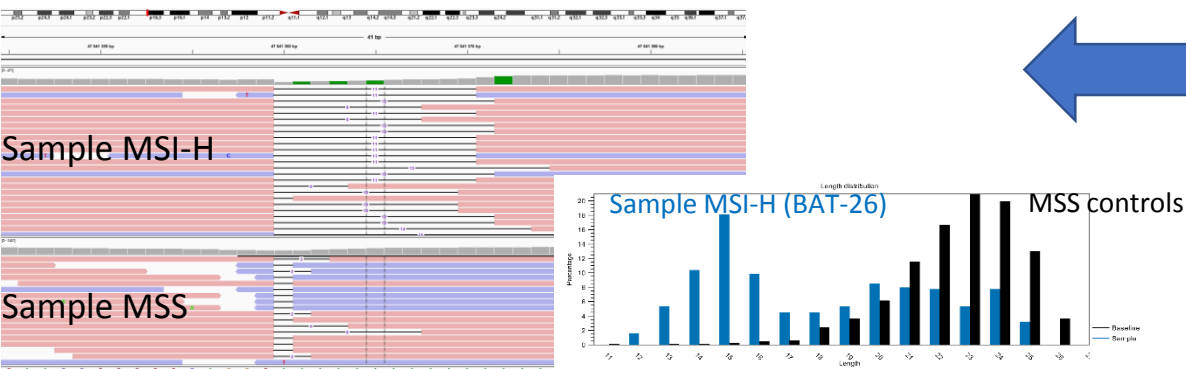
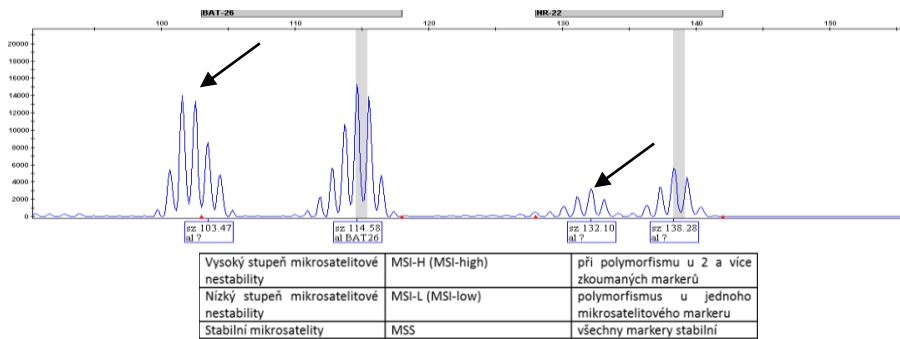
- MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 (nebo pouze PMS2 a MSH6)
- v případě ztráty exprese 1 či 2 proteinů – dMMR (deficientní MMR)
- V případě potřeby nutné vyšetřit metylaci MLH1

• Hodnocení instability mikrosatelitů (PCR-FA)

- PCR s následnou fragmentační analýzou – určení délky mikrosatelitu
- MSI-H (MSI-L nemá jednoznačný klinický význam)

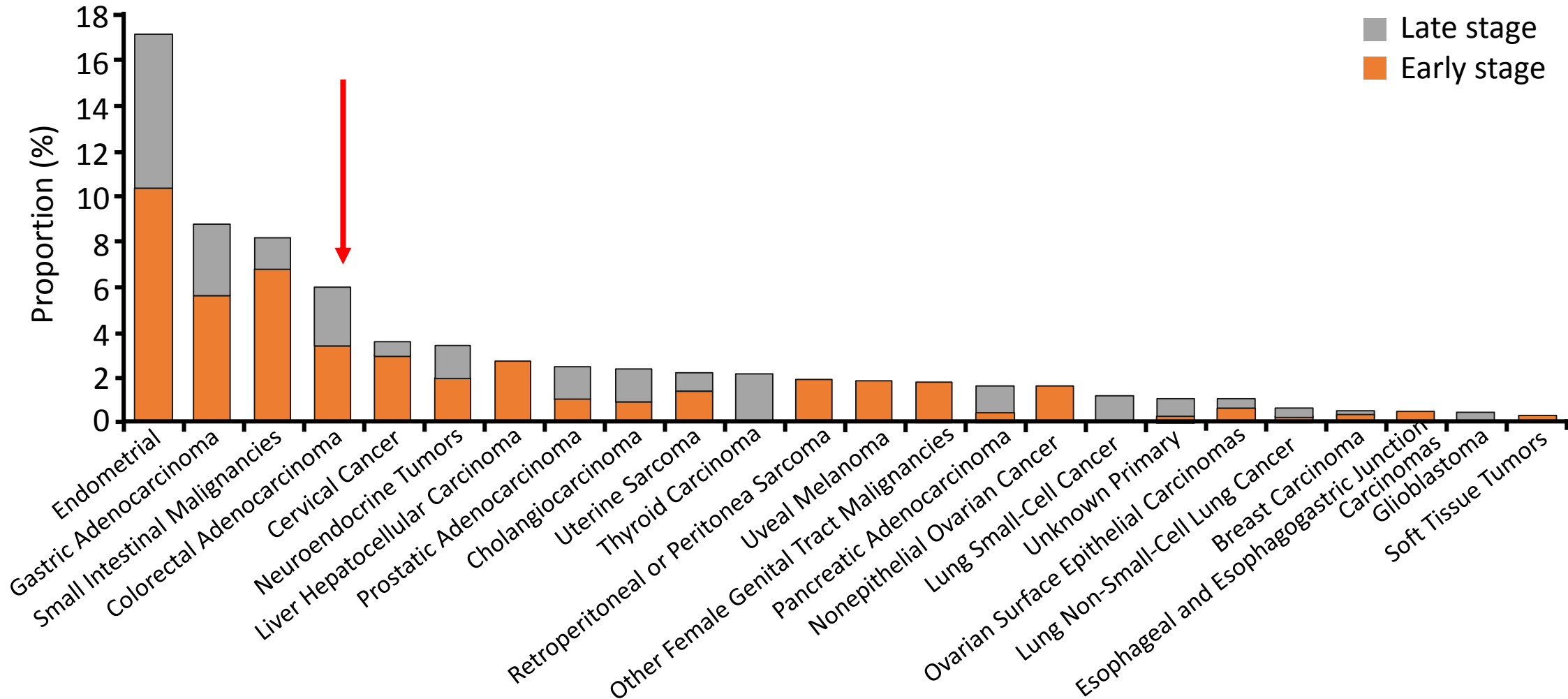
• Hodnocení aberací metodou NGS

- NGS a určení délky mikrosatelitu, mutace příslušných genů
- bioinformatické zpracování dat - nastavení algoritmů umožňujících detekci MSI

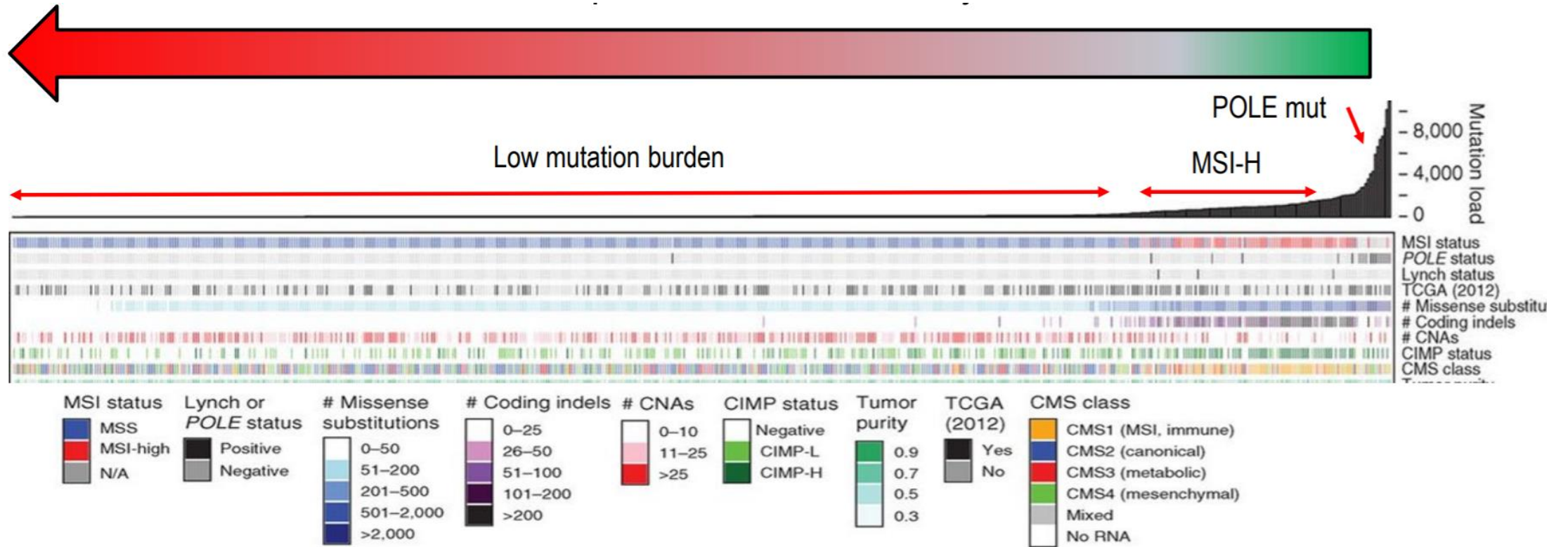


Definovaná MSI-baseline (černě) a rozložení délky readů MSI vzorku (modře) pro mikrosatelitový marker BAT-26.

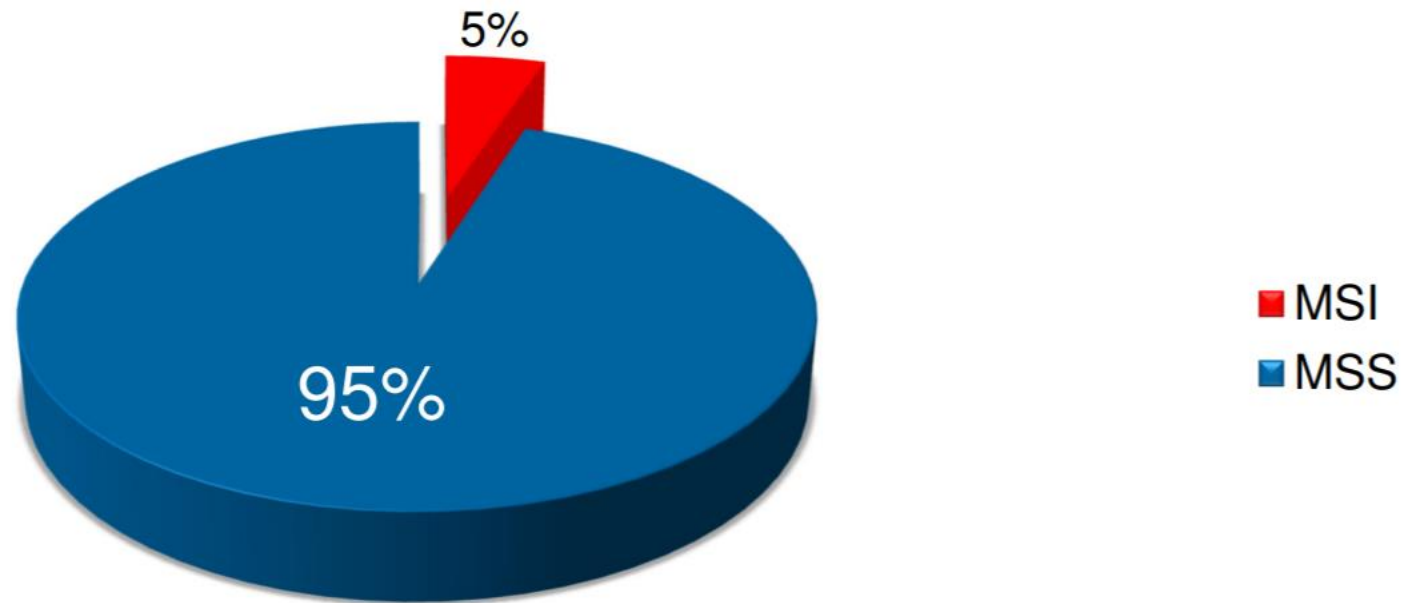
Mikrosatelitová nestabilita (Mismatch Repair Deficiency) napříč solidními nádory a klinickým stadiem



KRK – účinnost blokády kontrolních bodů imunitní reakce



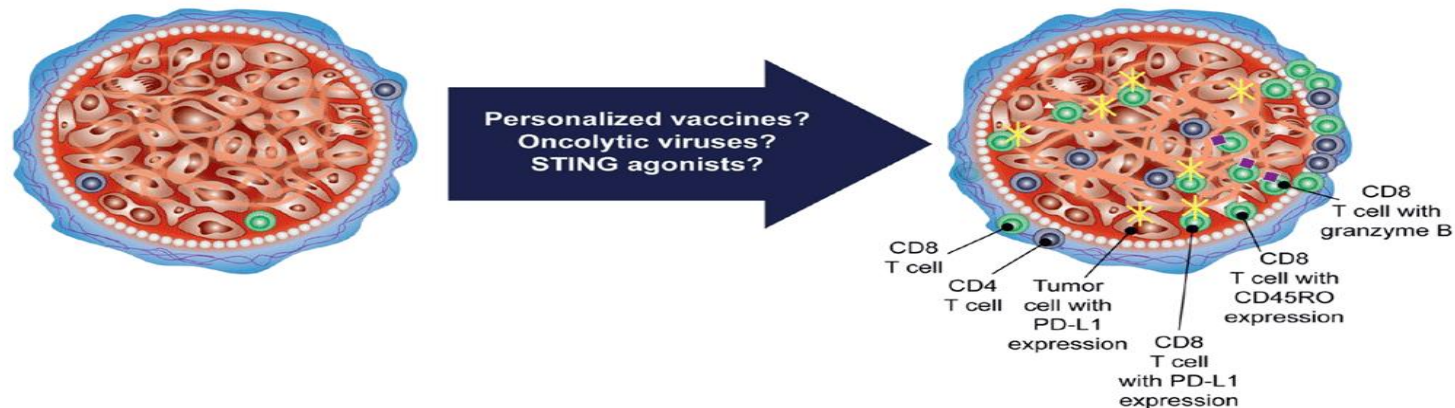
Metastazující kolorektální karcinomy



Blokáda kontrolních bodů imunitní reakce není účinná u MSS KRK

pozn. klinický výzkum trvá

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



Klinická evidence významu účinnosti IT „check point inhibitory“ u MSI-H mKRRK v první linii léčby

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

Kombinovaná IT (ipi/nivo) klinická studie fáze II CheckMate-142

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

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

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

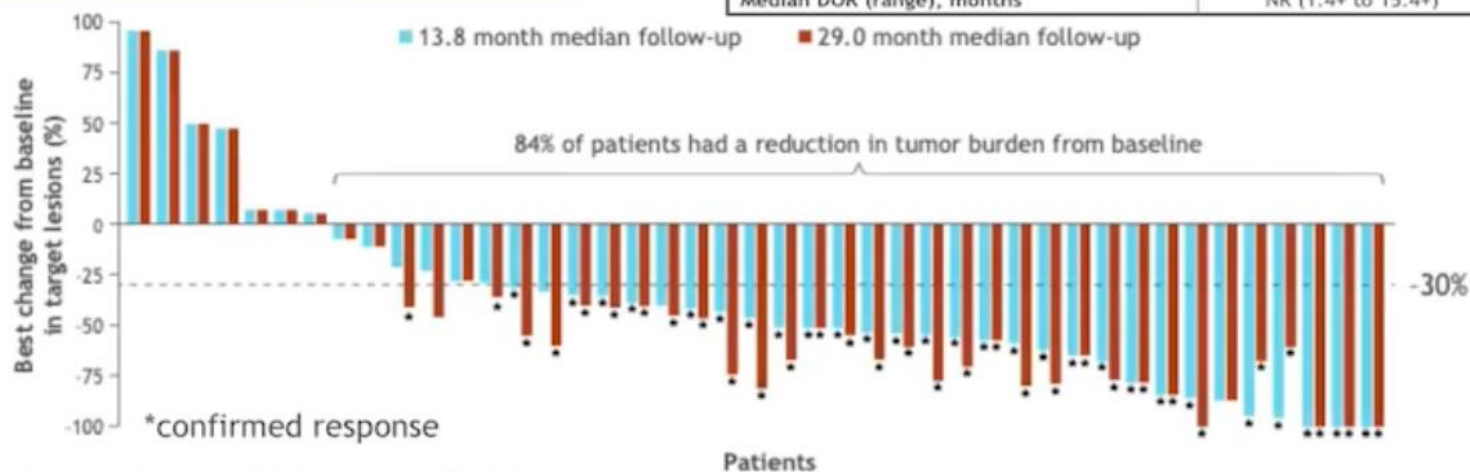
CheckMate 142 C3 Cohort: NIVO+IPI First-line

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

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

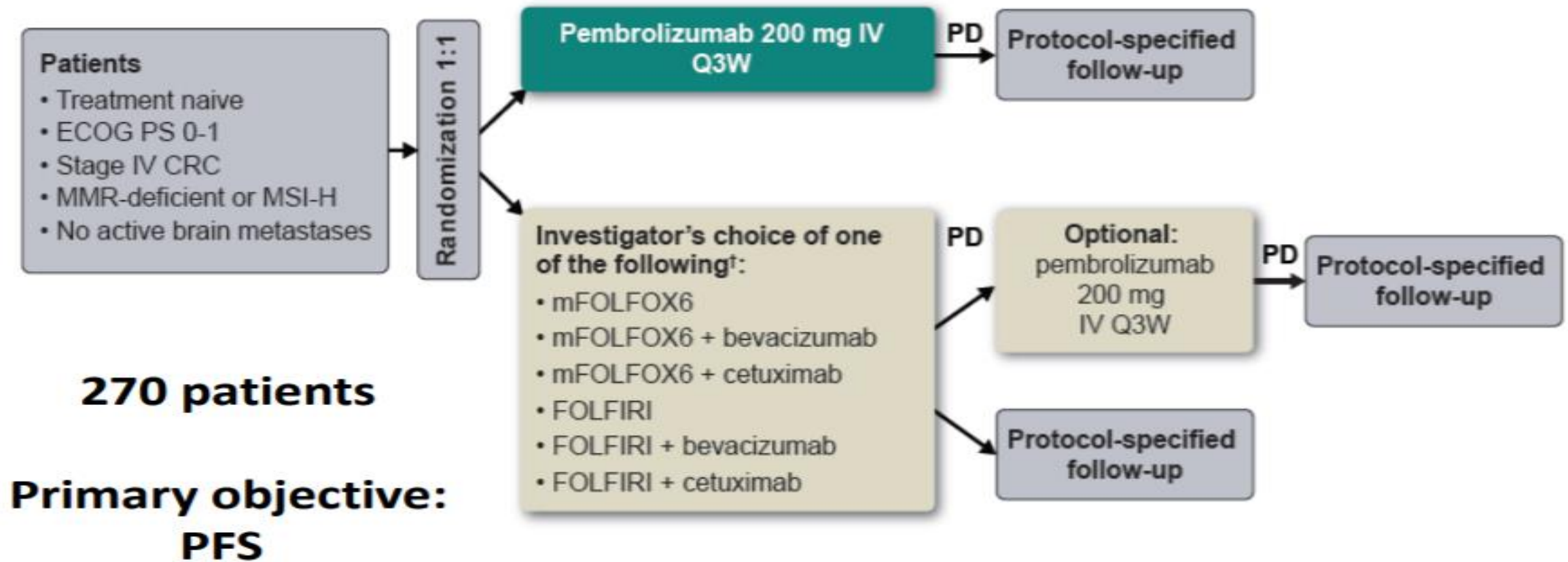
Primary endpoint: ORR per investigator assessment (RECIST v1.1)
Other key endpoints: ORR per BICR, DCR, DOR, PFS, OS, and safety

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



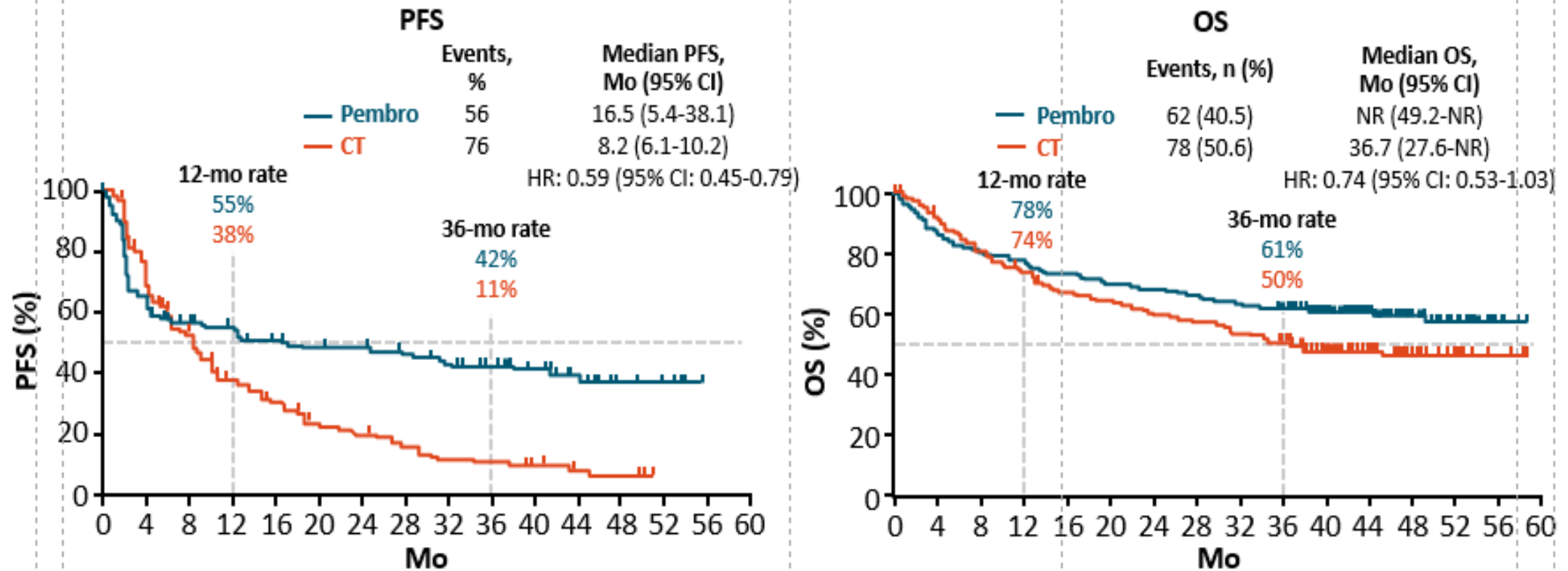
BICR, blinded independent central review; DOR, duration of response; Q6W, every 6 weeks; TTR, time to response.
Adapted with permission from Lenz H-J et al. Presented at ASCO Virtual 2020: abstract 4040.

KEYNOTE-177: První linie léčby MSI-H/dMMR mKRRK : check point blokáda vs chemoterapie

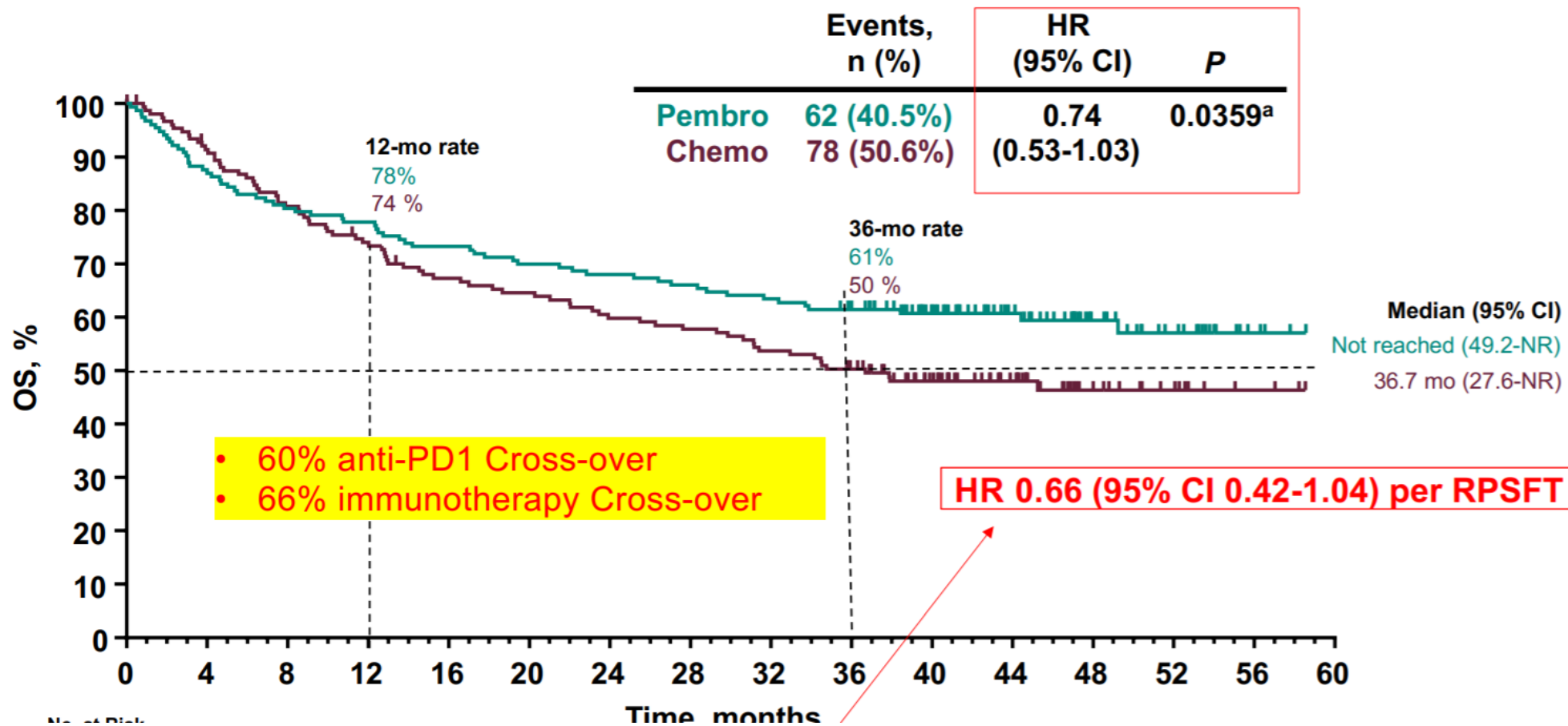


KEYNOTE-177: Pembrolizumab vs Chemoterapie u MSI-H/dMMR metastazujících kolorektálních karcinomů

Randomized, open-label phase III study of pembrolizumab vs CT* for patients with treatment-naive MSI-H/dMMR mCRC (N = 307)



*mFOLFOX-6 ± bevacizumab or cetuximab or FOLFIRI ± bevacizumab or cetuximab.



- 60% anti-PD1 Cross-over
- 66% immunotherapy Cross-over

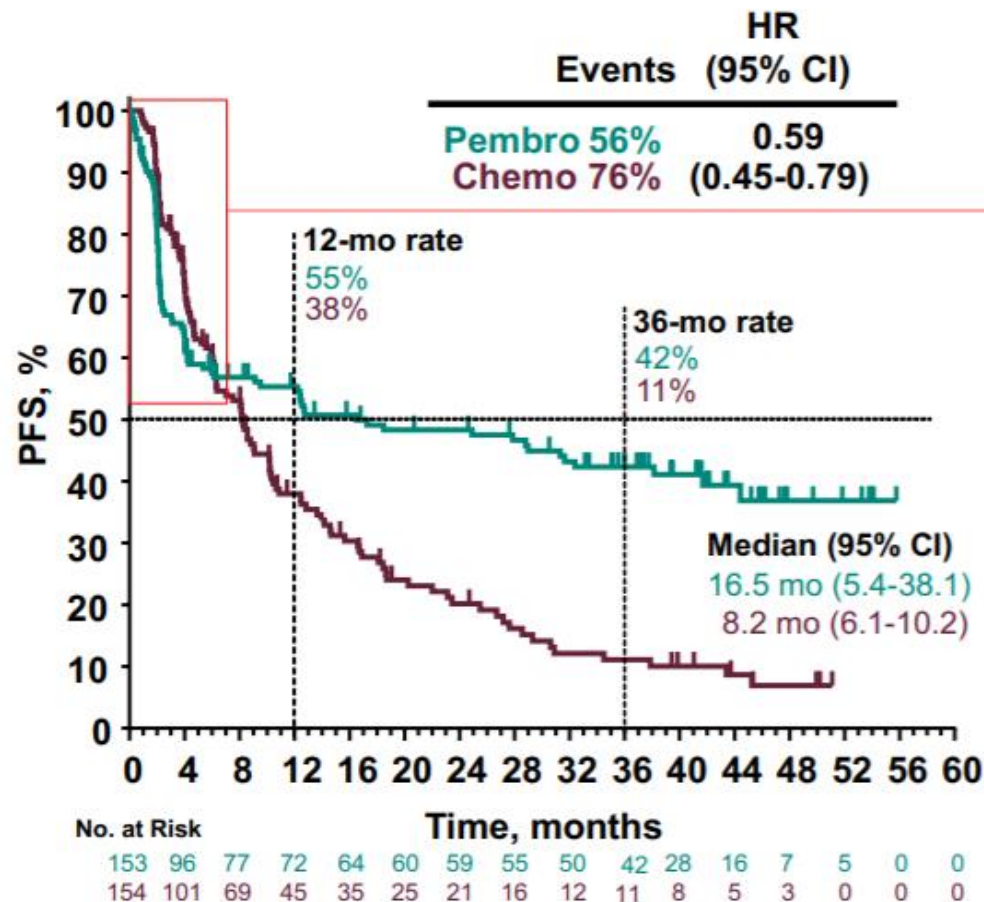
HR 0.66 (95% CI 0.42-1.04) per RPSFT model

Tři možné závažné klinické scénáře v prvních 10 týdnech od zahájení léčby:

1. primární resistance 2.hyperprogrese 3.pseudoprogrese

PFS

Time from randomization to progression or any cause death

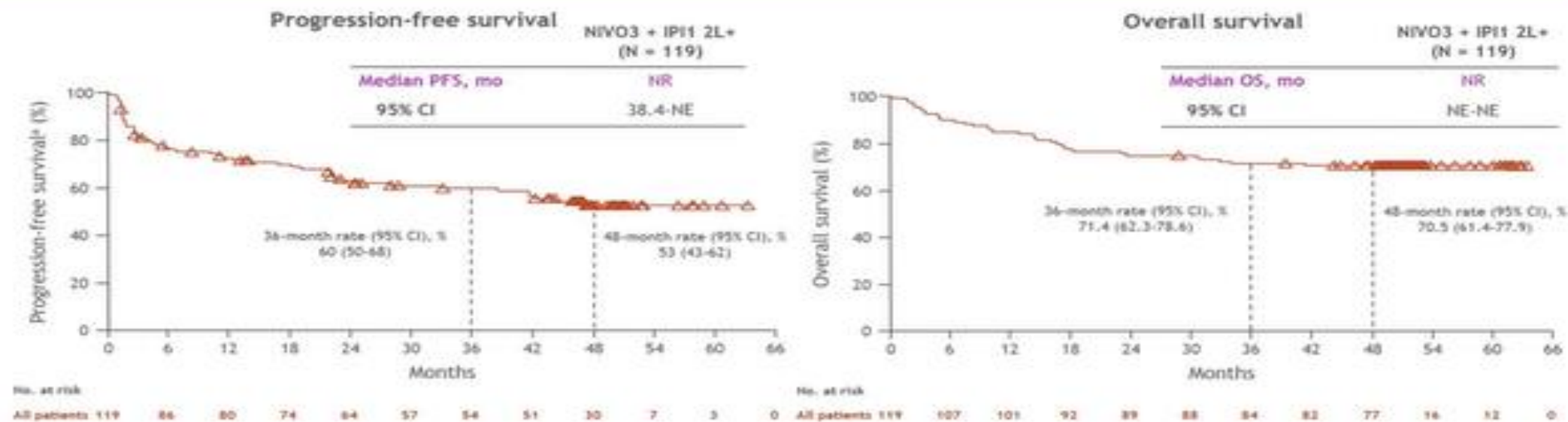


29% PD as best response with pembro
12.3% PD with chemo

Who are these patients?

Profiles of progressors	Clinical portrait	Action
Primary resistant pts	Impairment	Shift to chemo
Hiper-progressors	Impairment	Shift to chemo
Pseu-doprogressors	Improvement	Continue treatment

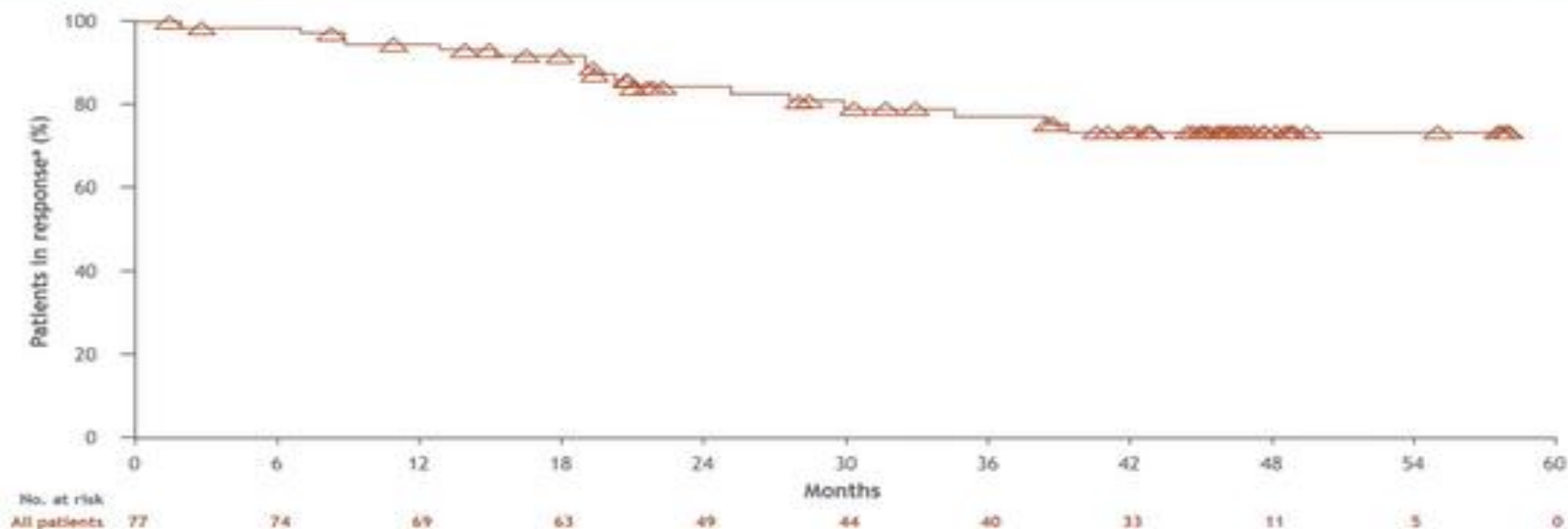
Progression-free survival and overall survival



- Median PFS was not reached; the 48-month PFS rate was 53%
- Median OS was not reached; the 48-month OS rate was 70.5%

*Per investigator assessment.

Duration of response



- Median duration of response was not reached
- Responses lasting ≥ 12 , ≥ 24 , and ≥ 36 months were observed in 90%, 64%, and 52% of patients, respectively

*Response per investigator assessment. Ongoing response includes responders who had neither progressed nor initiated subsequent therapy at the time of analysis and excludes responders censored prior to 8 weeks of the clinical data cutoff date if a patient is still in the first 24 weeks of follow-up period, otherwise, the window is 14 weeks. Overall, 60 patients (78%) were censored.

Stay-at-home messages

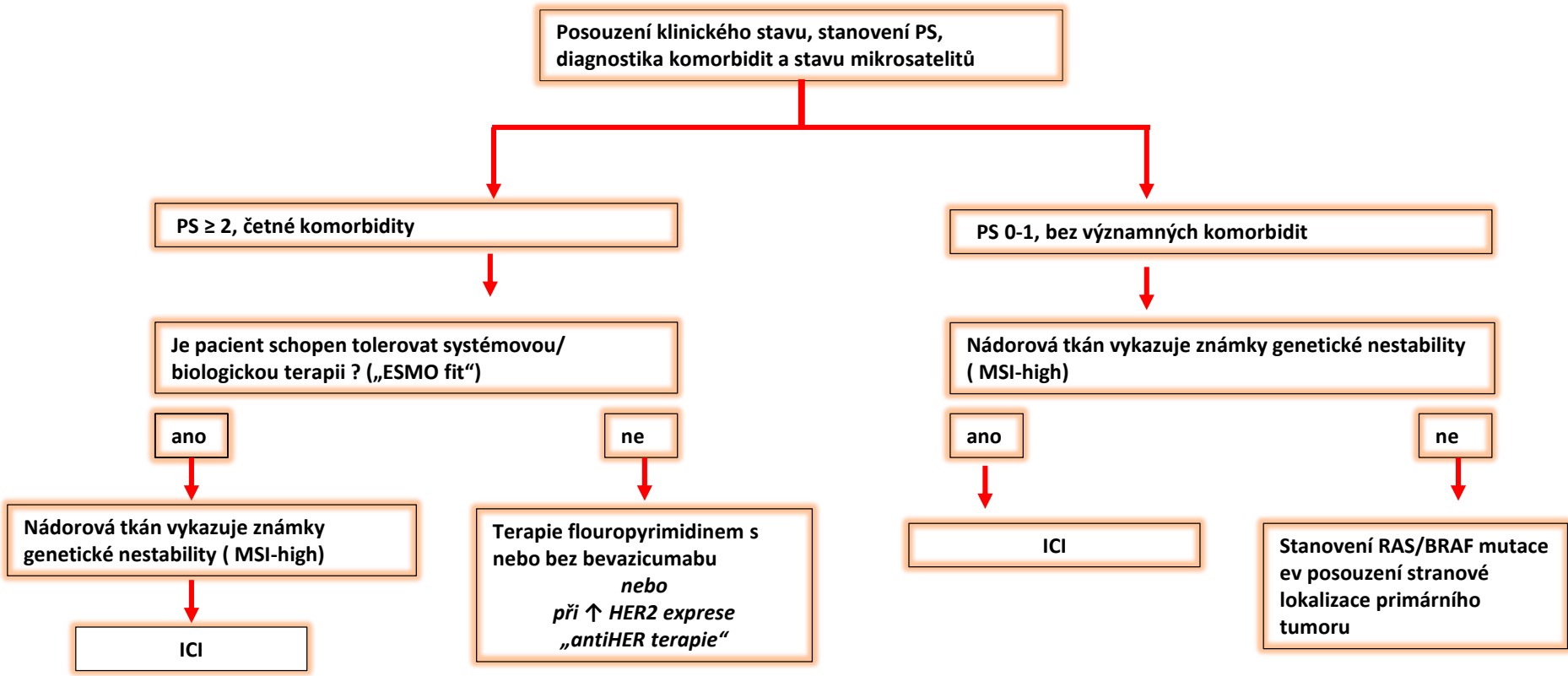
- Anti PD-1 monoterapie nebo kombinace s anti-CTLA4 je účinnější a méně toxická ve srovnání s chemoterapií
- Anti PD-1 monoterapie je novým standardem léčby 1.linie pokročilých MSI-H kolorektálních karcinomů v roce 2021

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

Imunoterapie (ICI) u MSI-H KRK v 1L – současná doporučení

- Při identifikaci MSI-H/dMMR je v první linii systémové léčby doporučeno upřednostnit ICI před jinou systémovou modalitou
- Při volbě ICI v první linii je doporučeno v prvních 10 týdnech léčby časné hodnocení léčebné odpovědi k detekci progresu a časné změny na systémovou chemoterapii
- Při extenzivním postižení je vhodné upřednostnit podání systémové chemoterapie v první linii léčby
 - Účinnost kombinace ICI + CT je předmětem klinických studií fáze III
- *U nádorů MMR (pMMR), je při ↑ TMB jev ICI možnou alternativu pro druhou nebo další linii léčby ICI*

Zařazení ICI do algoritmu léčby pokročilých karcinomu tlustého střeva a konečníku v roce 2021



Děkuji za pozornost

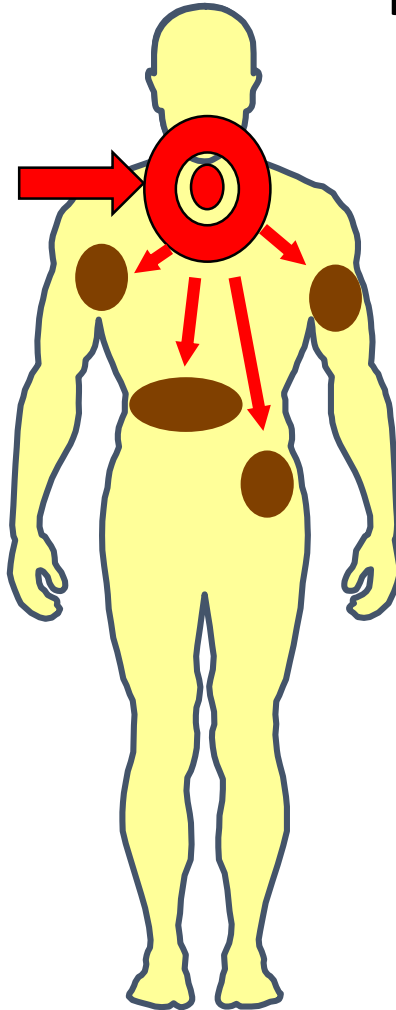
imunoterapie \neq terčová (cílená) terapie

odlišné mechanismy účinku

Imunoterapie



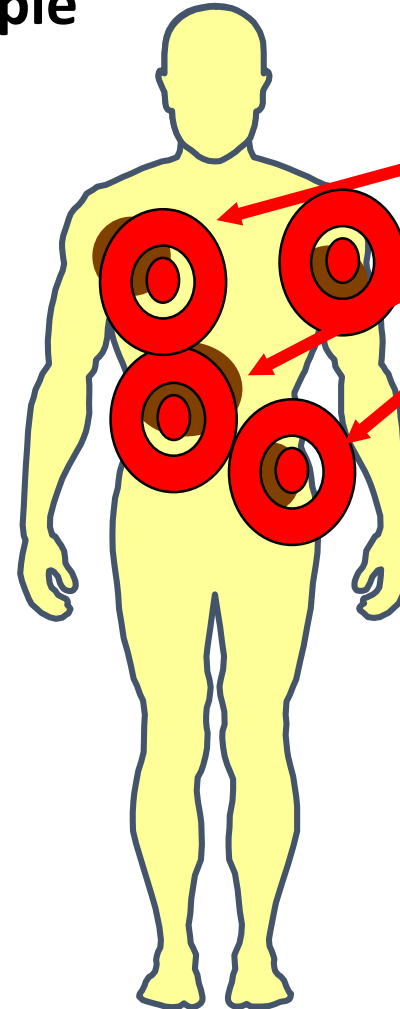
hostitel nemoci

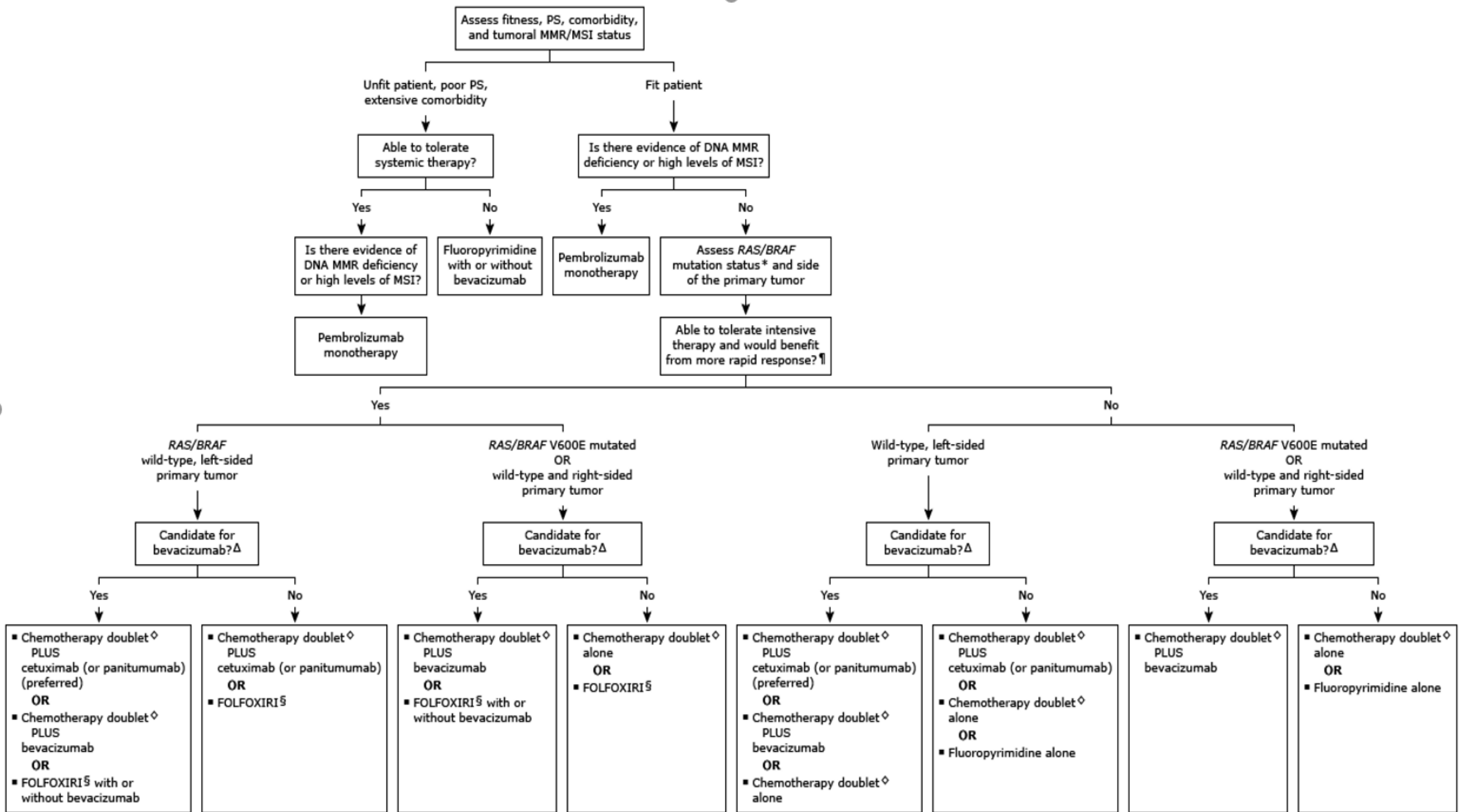


Terčová terapie

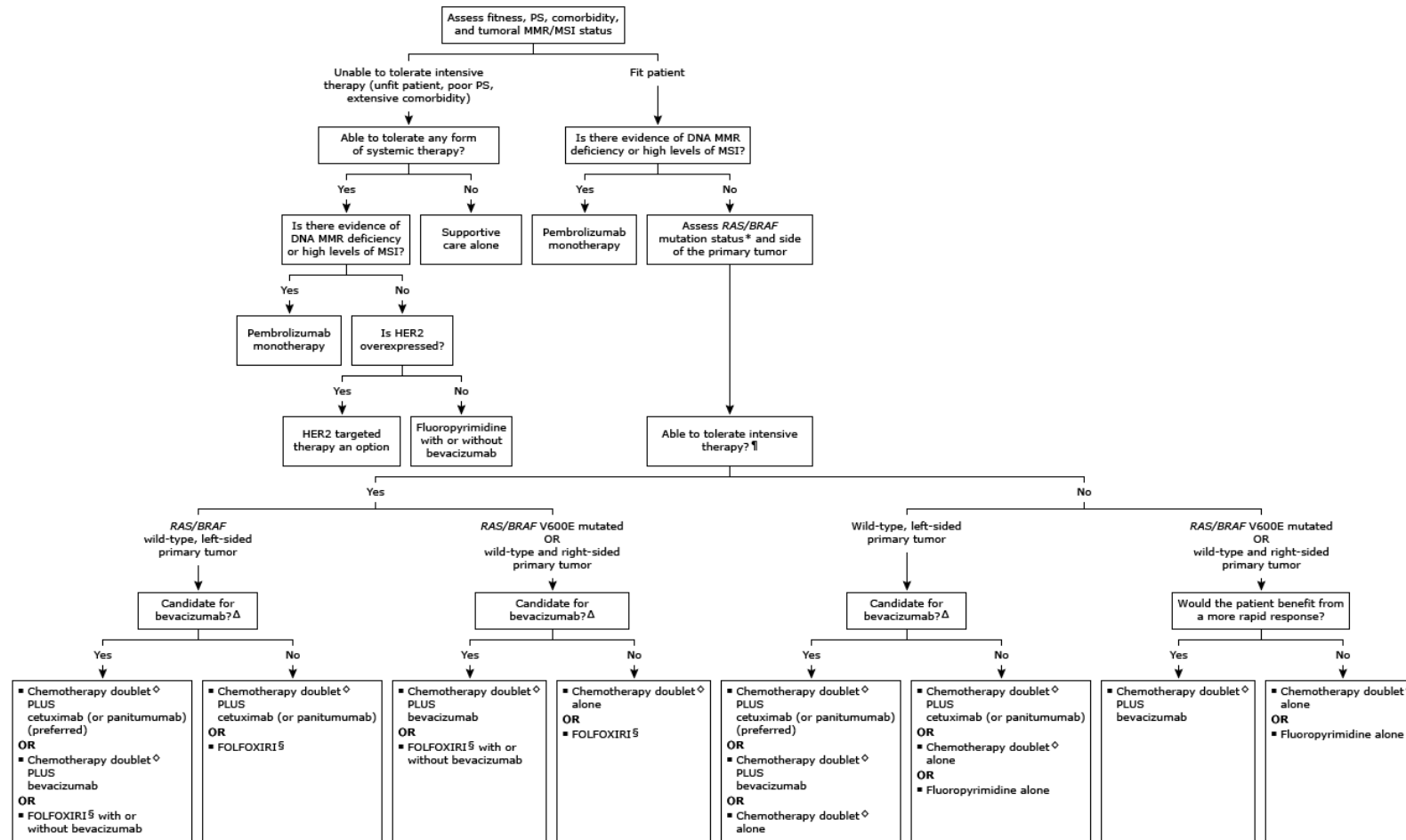


nádor





Approach to selection of first-line chemotherapy for inoperable metastatic colorectal cancer



PS: performance status; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; FOLFOX: oxaliplatin plus leucovorin and short-term infusional fluorouracil; FOLFOXIRI: infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan; FOLFIRI: irinotecan plus leucovorin and short-term infusional fluorouracil.

* Use of cetuximab and panitumumab is contraindicated in patients with tumoral *RAS* mutations or *BRAF* V600E mutations.

† For example, high tumor burden, highly symptomatic disease, initially unresectable but potentially resectable liver metastases.

Δ Contraindications to bevacizumab may include:

- Major surgery within 28 days
- Active bleeding
- Untreated hemorrhagic brain metastases
- Arterial thromboembolic event within the last 6 to 12 months

◊ Backbone chemotherapy doublets appropriate for use with cetuximab or panitumumab include FOLFOX or FOLFIRI. An additional doublet that can be used alone or in combination with bevacizumab is oxaliplatin plus capecitabine (CAPOX/XELOX). FOLFIRI is preferred over an oxaliplatin-containing regimen for patients who received adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy within the last 12 months or if there was any oxaliplatin-related neuropathy.

§ Although it is more toxic than doublet therapy, triplet therapy may be preferred for patients with a good PS who are able to tolerate it and who have biologically aggressive/poor-prognosis cancer (eg, right-sided cancer, *BRAF* V600E mutation, large tumor volume, need for strong response to be eligible for metastasectomy).