

Adjuvantná liečba malígneho melanómu

10. 5. 2022

M. Višňovská

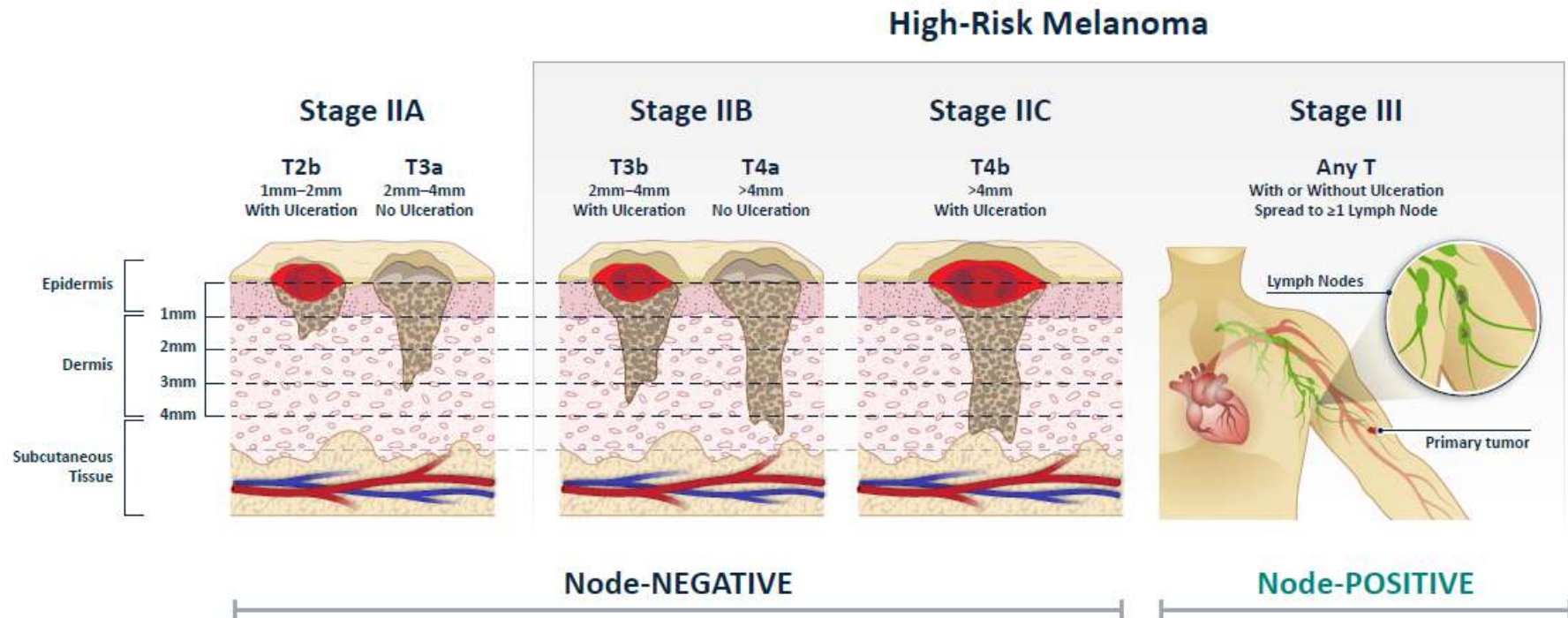
Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov:

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	MSD
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

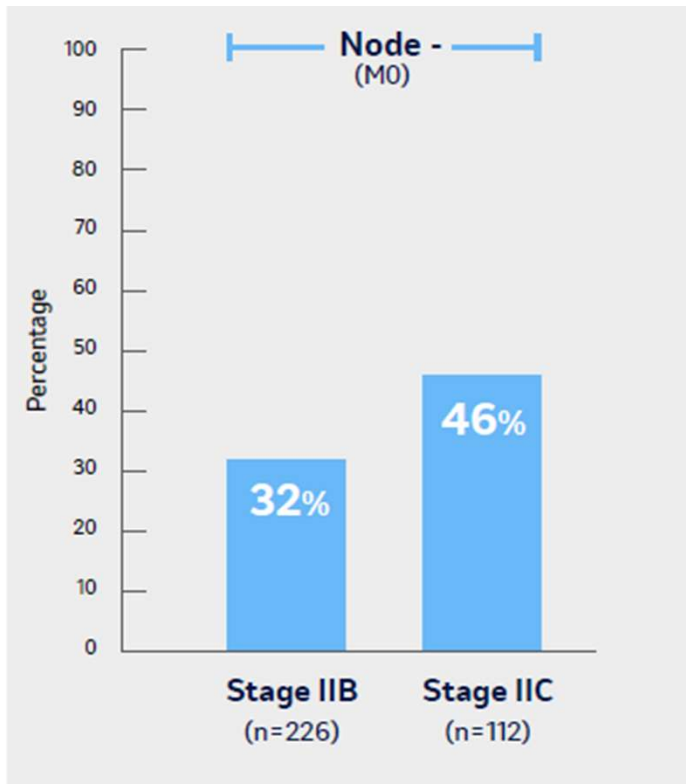
Táto prezentácia vznikla za podpory
spoločnosti MSD

Melanóm s vysokým rizikom recidívy



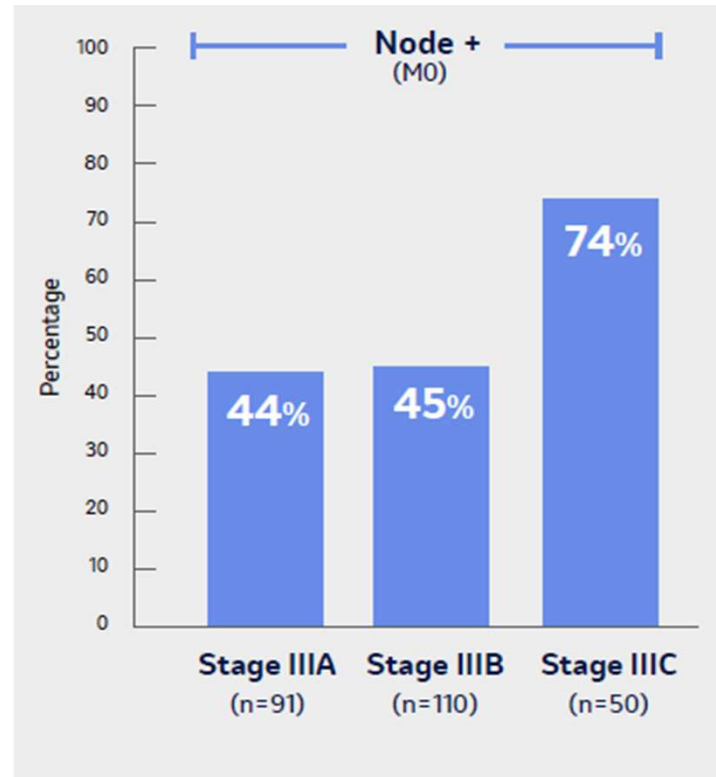
Podiely recidívy u resekovaného melanómu s vysokým rizikom

Podiely recidívy štádia IIB a IIC^{1,a}



^aRetrospective review of 738 adult patients from 1993-2013 with stage II resected Melanoma, of which 338 patients were stage IIB/IIC. Patients in this study were treated at Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Podiely recidívy štádium III (Watch-and Wait)^{2,b}

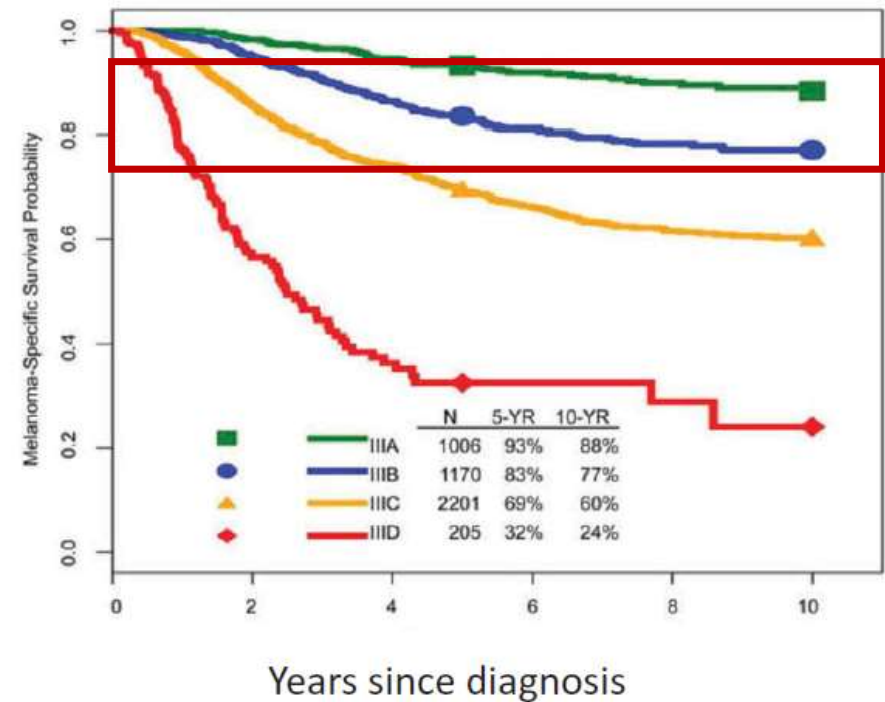
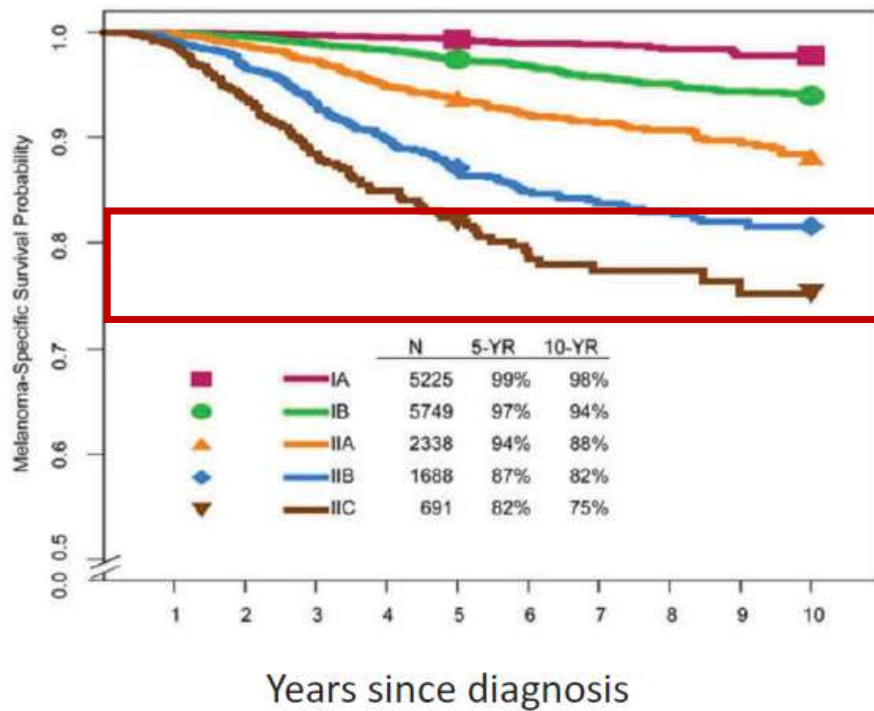


^bRetrospective chart review of 251 patients from 2011-2016 with stage III resected melanoma followed by watch-and-wait. Patients included in this study were from North America, South America, and Europe.

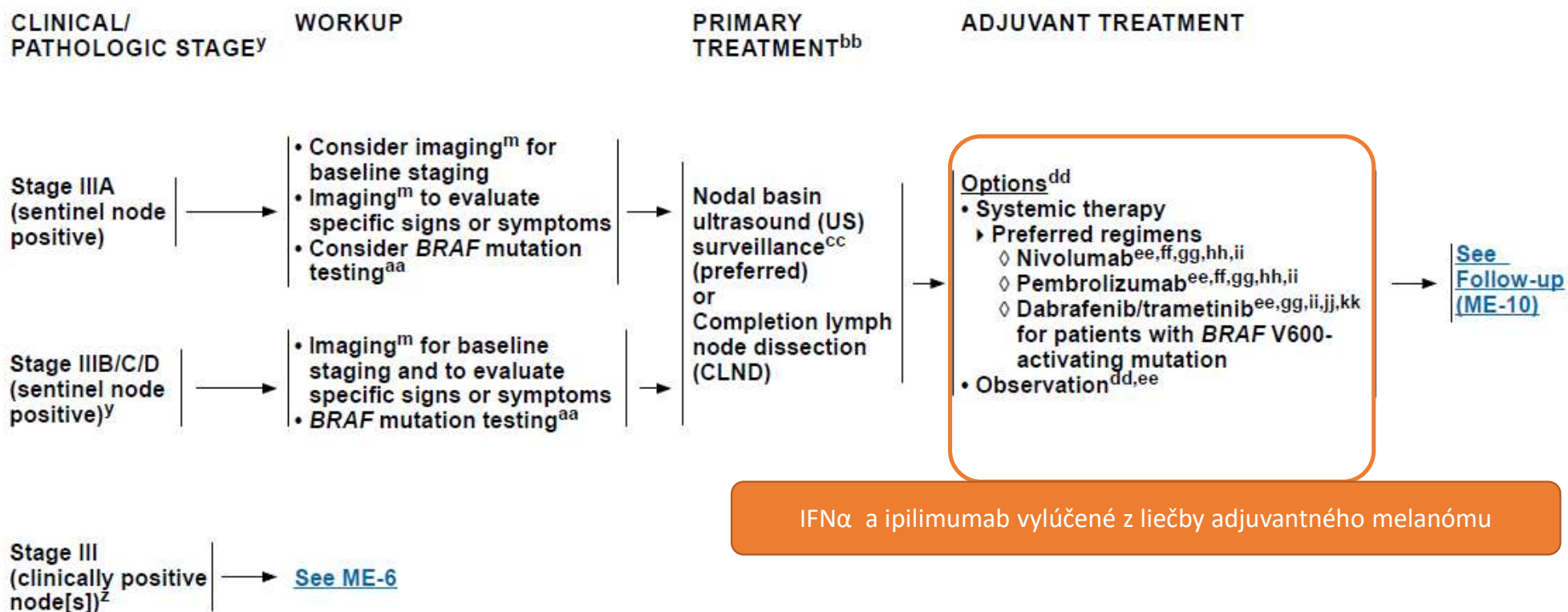
Špecifické prežívanie v štádiách II a III pri melanóme

Špecifické prežívanie pre štádium IIB a štádium IIC je podobné ako pri štádiách IIIA a IIIB

Melanoma-Specific Survival By Stage II & III Subgroups



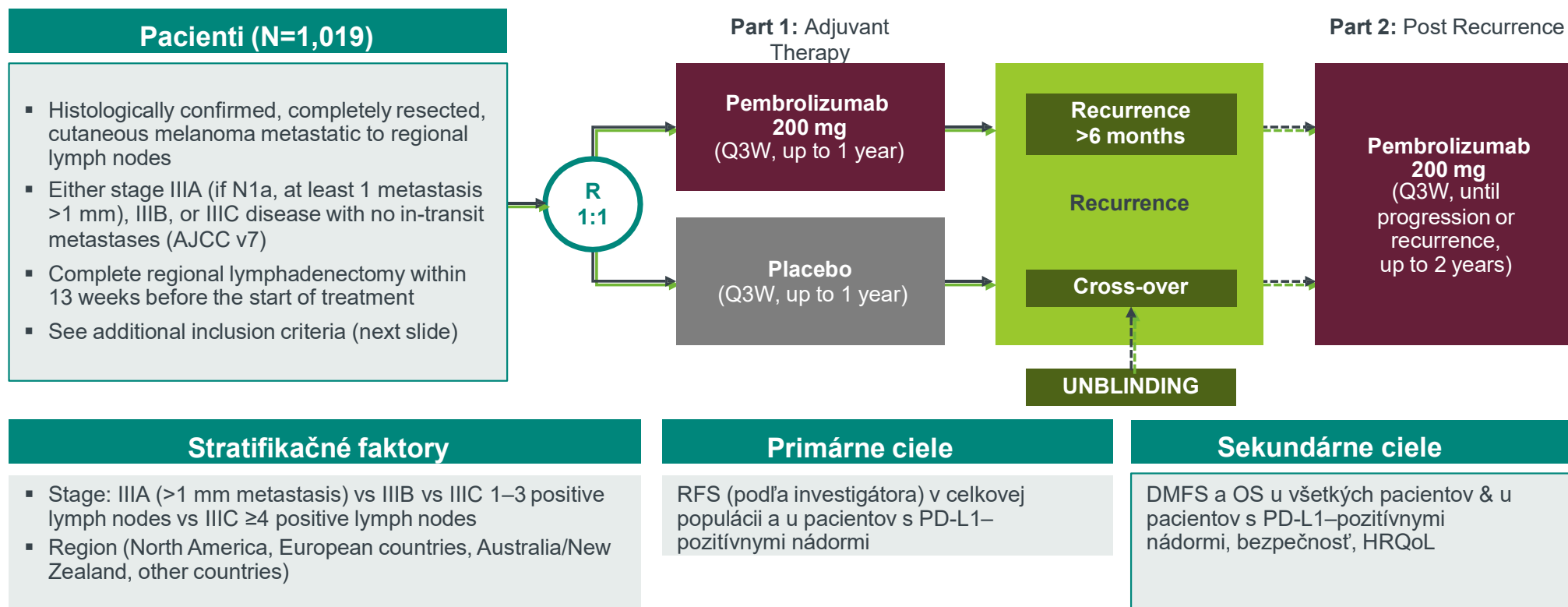
1. Keung EZ et al. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775-784.



IFN α a ipilimumab vylúčené z liečby adjuvantného melanómu

KEYNOTE-054: dizajn štúdie

Adjuvantná imunoterapia monoklonálnou protilátkou anti-PD-1 pembrolizumab verzus placebo po kompletnej resekcií vysoko rizikového melanómu štádia III: randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3 EORTC melanoma group



KEYNOTE-054: vstupné charakteristiky

	Pembrolizumab (n=514)	Placebo (n=505)
Medián roky (roky)	54	54
Muži (%)	63	60
Štádium podľa AJCC v7 kritérií (%)^a		
IIIA	15	15
IIIB	47	46
IIIC with 1-3 positive LN	17	19
IIIC with ≥4 positive LN	21	20
Ulceration of primary (%)	41	39
1 vs. 2-3 vs ≥4 positive LN (%)	44 vs. 34 vs. 21	47 vs. 33 vs. 20
LN involvement (%)		
Microscopic	36	32
Macroscopic	64	68

	Pembrolizumab (n=514)	Placebo (n=505)
PD-L1 status (%)^b		
Positive	83	84
Negative	12	11
Indeterminate	5	5
BRAF-mutačný status (%)		
WT	45	42
V600E/K mutated	41	46
Other mutation	7	6
Not assessable	7	6

^aEven though AJCC v8 Staging Guidelines have been released and implemented as of January 1, 2018, AJCC v7 criteria was used in this study since the protocol was approved and last amended by PRC in 2014.²

^bMembranous expression of PD-L1 in tumour and tumour-associated immune cells was assessed by means of a 22C3 antibody assay and was scored on a scale of 0 to 5 (with higher scores reflecting a higher level of expression); a score 2 or higher (ie, staining on >1% of cells) was considered to indicate PD-L1 positivity.¹

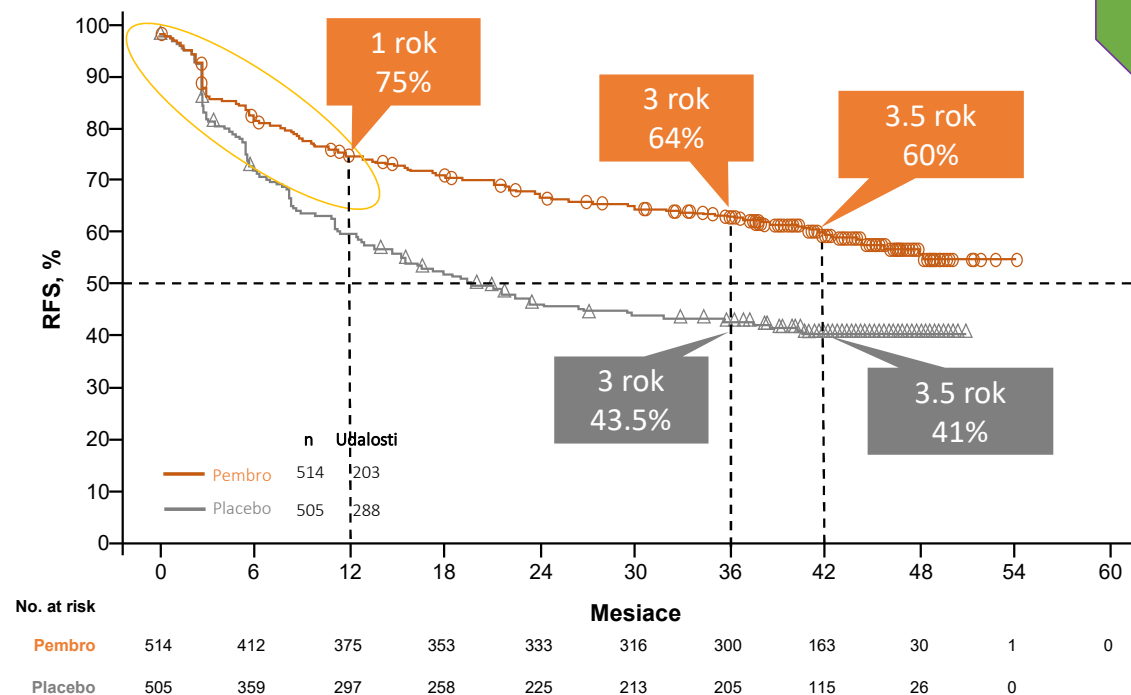
AJCC, American Joint Committee on Cancer; BRAF, B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; LN, lymph node; PD-L1 programmed death ligand 1; WT, wild type.

1. Eggermont AMM et al. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789–1801. 2. Protocol for: Eggermont AMM et al. *N Engl J Med.* 2018;378:1789–1801.

KEYNOTE-054: Prežívanie bez relapsu (RFS) pembrolizumab vs placebo

3.5-ročné RFS: 60% vs 41%
HR 0.59 (95% CI, 0.49-0.70)

redukcia rizika relapsu o 41%

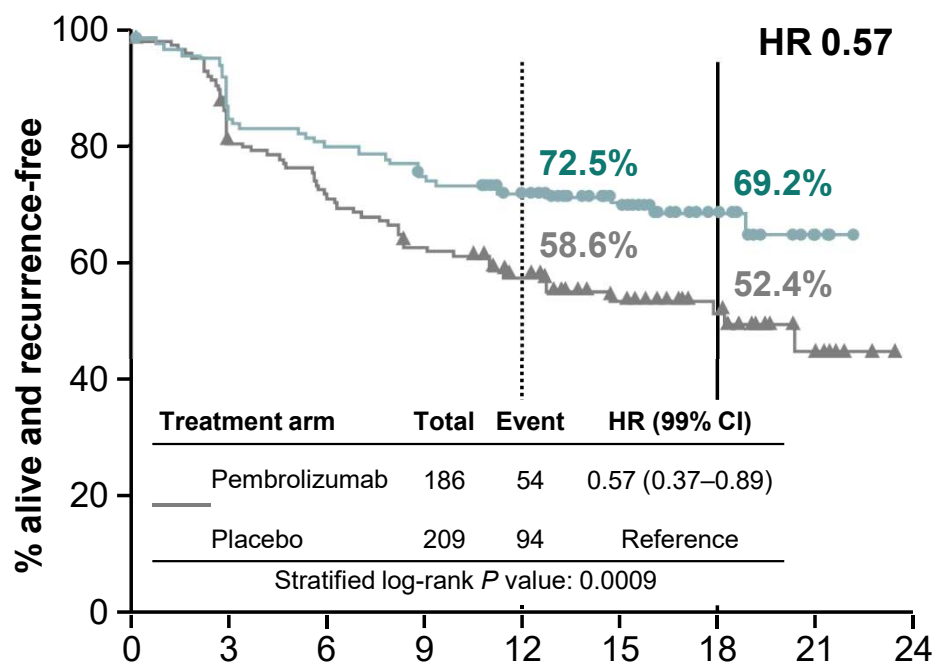


^a Stratified by stage given at randomisation.

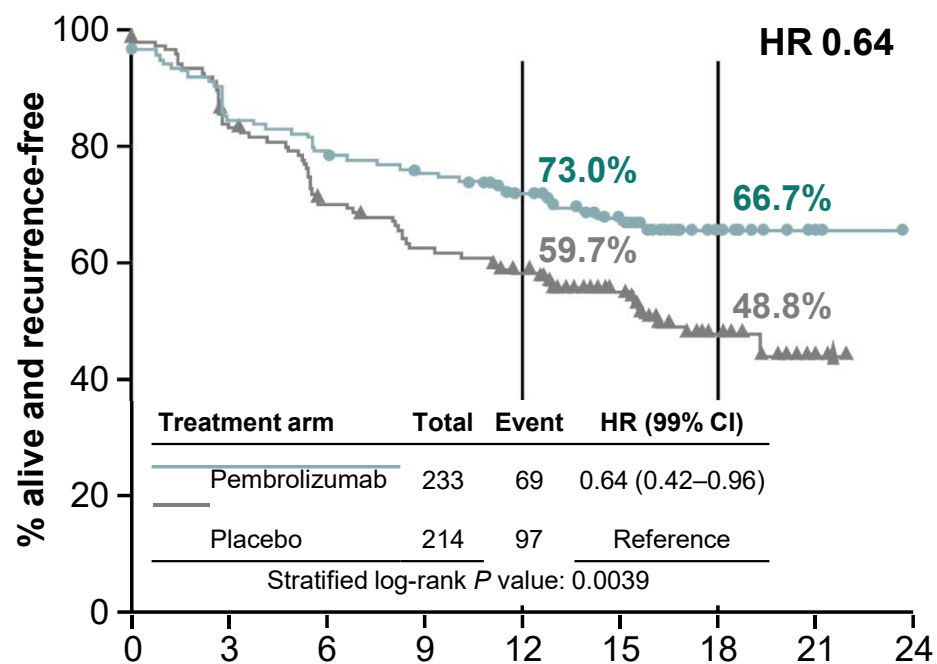
Eggermont AMM, et al. ESMO 2020 [abstract LBA46].

KEYNOTE-054: RFS podl'a statusu *BRAF*

***BRAF*^{V600E/K}**



***BRAF*^{WT}**



Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Pembrolizumab	186	156	147	136	108	64	24	7	0
Placebo	209	167	148	129	103	64	27	9	0

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Pembrolizumab	233	196	183	173	134	77	30	6	0
Placebo	214	178	149	131	116	71	23	5	0

KEYNOTE-054: imunitne podmienené NÚ

%	Pembrolizumab (n=509)		Placebo (n=502)	
	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5
Any irAE	37.3	7.1	9.0	0.6
Endocrine disorders	23.4	1.8	5.0	0
Hypothyroidism	14.3	0	2.8	0
Hyperthyroidism	10.2	0.2	1.2	0
Thyroiditis	3.1	0	0.2	0
Hypophysitis including hypopituitarism	2.2	0.6	0.2	0
Type I diabetes mellitus	1.0	1.0	0	0
Adrenal insufficiency	1.0	0.2	0.8	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	4.7	0.8	0.6	0
Pneumonitis/interstitial lung disease	3.3	0.8	0.6	0
Sarcoidosis	1.4	0	0	0

%	Pembrolizumab (n=509)		Placebo (n=502)	
	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5
Vitiligo or severe skin reactions	5.3	0.6	1.6	0
Vitiligo	4.7	0	1.6	0
Severe skin reactions	0.6	0.6	0	0
Gastrointestinal	3.9	2.0	0.8	0.4
Colitis	3.7	2.0	0.6	0.2
Pancreatitis	0.4	0.2	0.2	0.2
Hepatobiliary disorders	1.8	1.4	0.2	0.2
Hepatitis	1.8	1.4	0.2	0.2
Other irAE	2.9	1.0	1.0	0
Nephritis	0.4	0.4	0.2	0
Uveitis	0.4	0	0	0
Myositis ^a	0.2	0.2	0.2	0
Myocarditis	0.2	0.2	0	0

^aThere was 1 pembrolizumab-related death due to myositis.
 irAE, immune-related adverse event.
 Eggermont AMM et al. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789–1801.

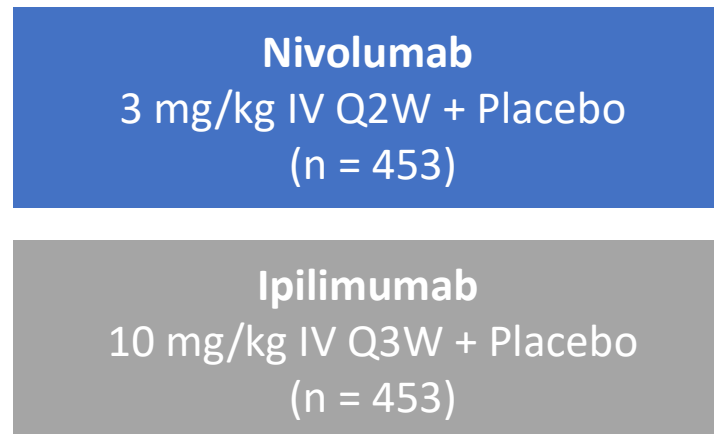
KEYNOTE-054: Závery :

- Pri mediáne sledovania 42 mesiacov bol pembrolizumab v populácii ITT spojený s významne dlhším RFS ako placebo ($p < 0,001$)
- NÚ stupňa 3–5, ktoré súviseli s režimom skúšania, boli hlásené u 14,7 % pacientov v skupine s pembrolizumabom a u 3,4 % pacientov v skupine s placebom
- Ako adjuvančná terapia vysoko rizikového melanómu štádia III, pembrolizumab v dávke 200 mg podávaný Q3W po dobu až do 1 roka viedol k významne dlhšiemu RFS v porovnaní s placebom ($p < 0,001$), pričom neboli identifikované žiadne nové toxické účinky

CheckMate 238: nivolumab v adjuvancii vs ipilimumab u MM s vysokým rizikom

- Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3 adjuvantnej imunoterapie s nivolumabom verzus ipilimumab po kompletnej resekcii melanómu štádia IIIb/c alebo štádia IV u pacientov s vysokým rizikom rekurencie

Patients with
resected high-risk
stage IIIB, IIIC, or IV
melanoma
(N = 906)



Liečba až do 1 roka

- Koprímárne ciele: RFS v ITT populácii
- Sekundárne ciele : OS, bezpečnosť, RFS podľa PD-L1 statusu, QoL
- Exploratory endpoint: DMFS

CheckMate 238: vstupné charakteristiky

	NIVO (n=453)	IPI (n=453)
Medián veku, roky	56	54
Muži, %	57	59
Štádium IIIB+IIIC, %	81	81
Macroscopic lymph node involvement (% of stage IIIB+IIC)	60	58
Ulceration (% of stage IIIB+IIIC)	42	37
Stage IV, %	18	19
M1c without brain metastases (% stage IV)	17	17
Tumour PD-L1 expression \geq 5%,^a %	34	34
<i>BRAF</i> mutation, %	41	43
LDH \leq ULN, %	91	91
Subtyp malanómu, %		
Kutánnny	86	83
Mukózny	4	3
Akrálnny	4	4

^aPD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

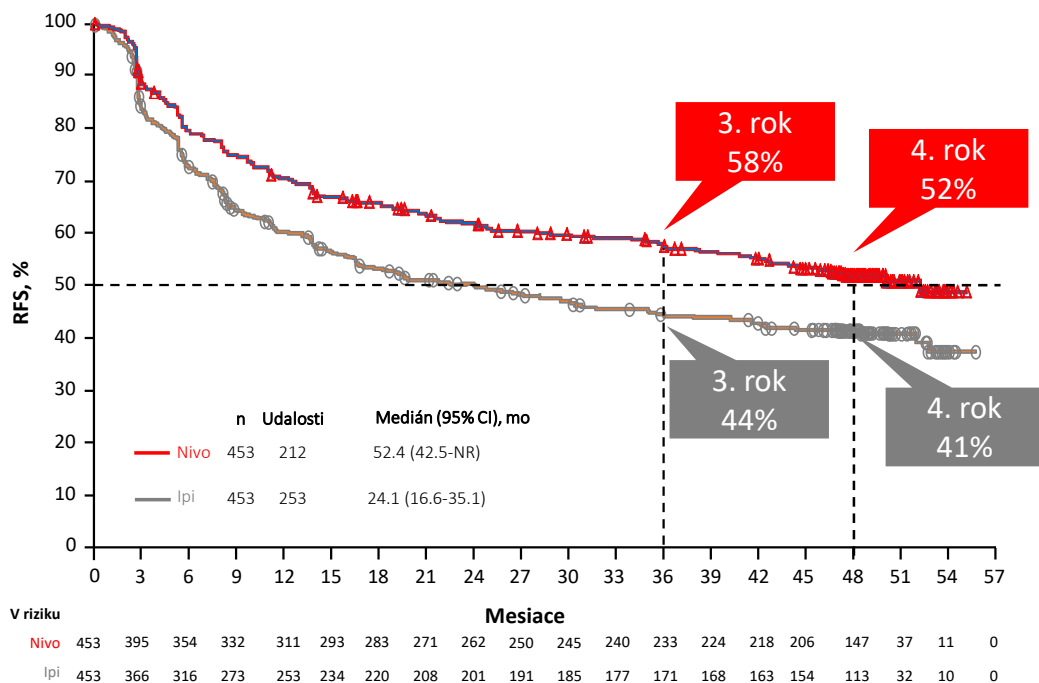
BRAF, B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; LDH, lactate dehydrogenase; PD-L1 programmed death ligand ULN, upper limit of normal.

1. Weber J;

et al. Presented at ESMO 2019. Abstract 2801.

CheckMate 238: primárny cieľ- RFS - Nivolumab vs Ipilimumab^{1,2}

4-ročné RFS: 52% vs 41%
HR,^a 0.71 (95% CI, 0.60-0.86)

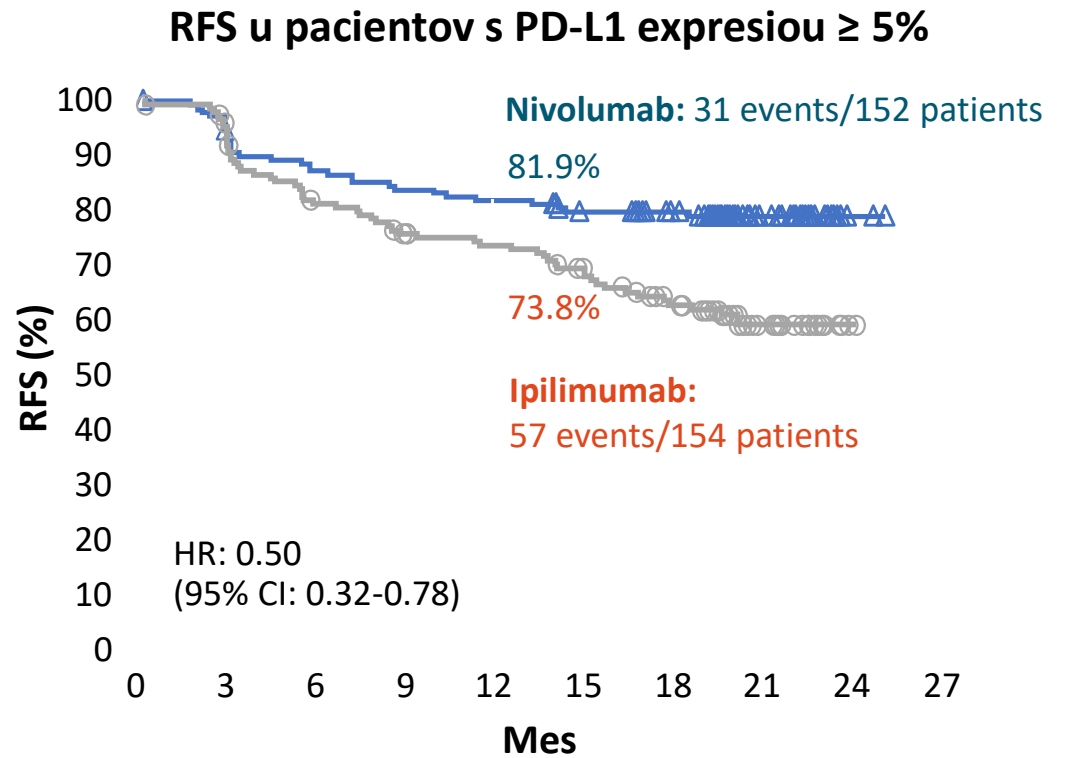
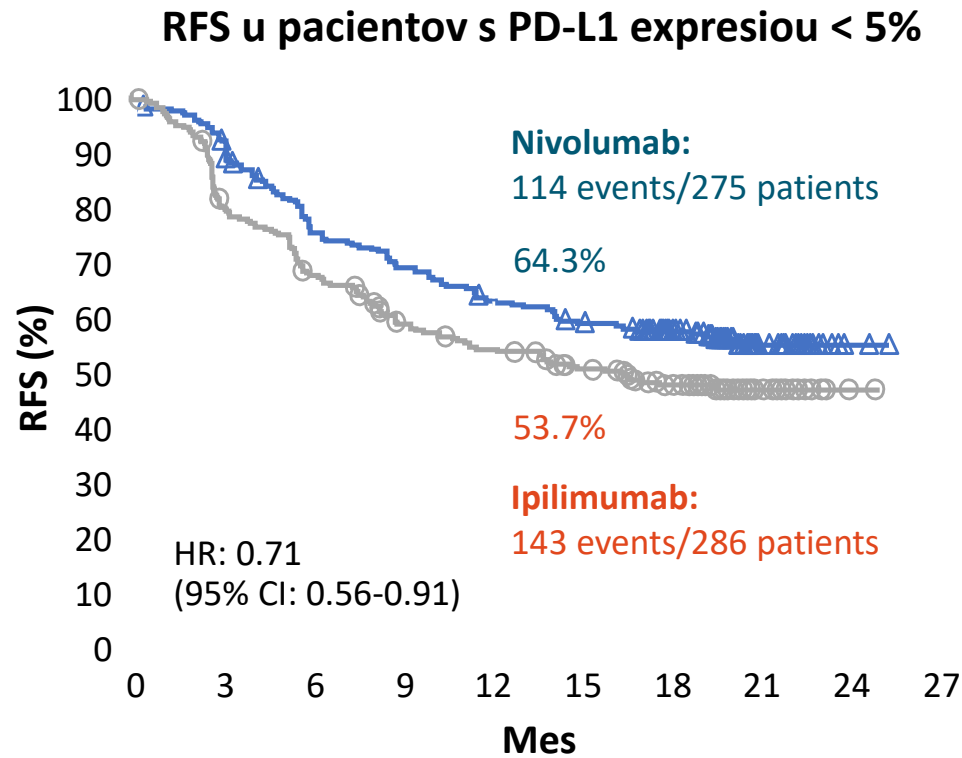


ipi, ipilimumab.

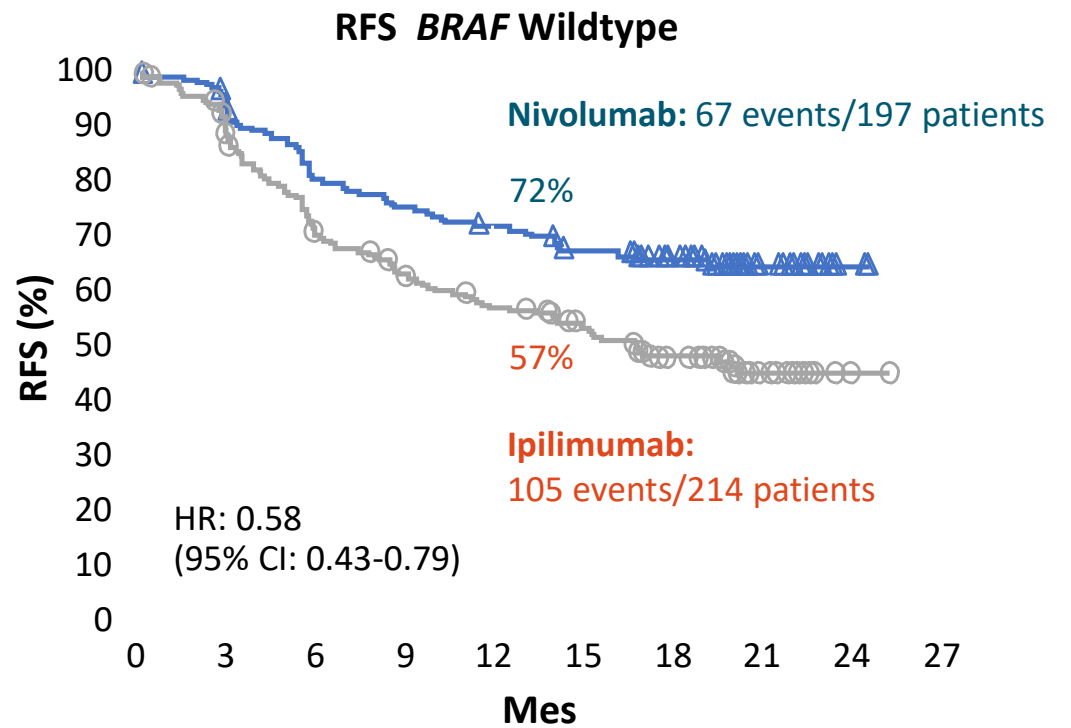
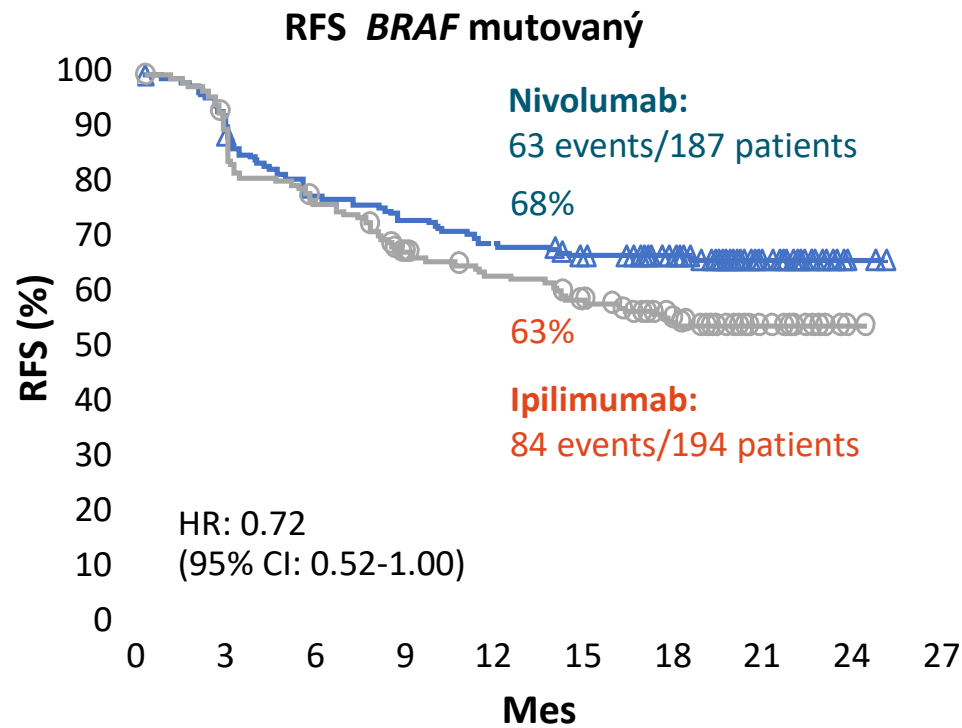
^a Stratified.

1. Ascierto P, et al. *Lancet Oncol*. Published online 19 September 2020; 2. Weber J, et al. ESMO 2020 [abstract 10760].

CheckMate 238: RFS podľa PD-L1 expresie

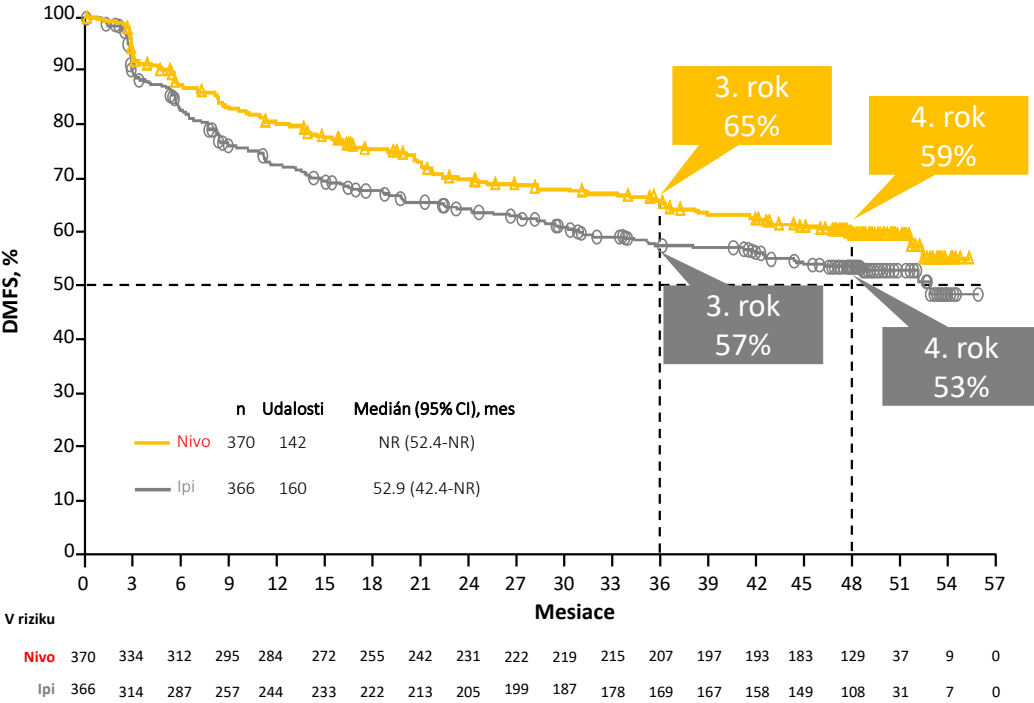


CheckMate 238: RFS podľa *BRAF* statusu



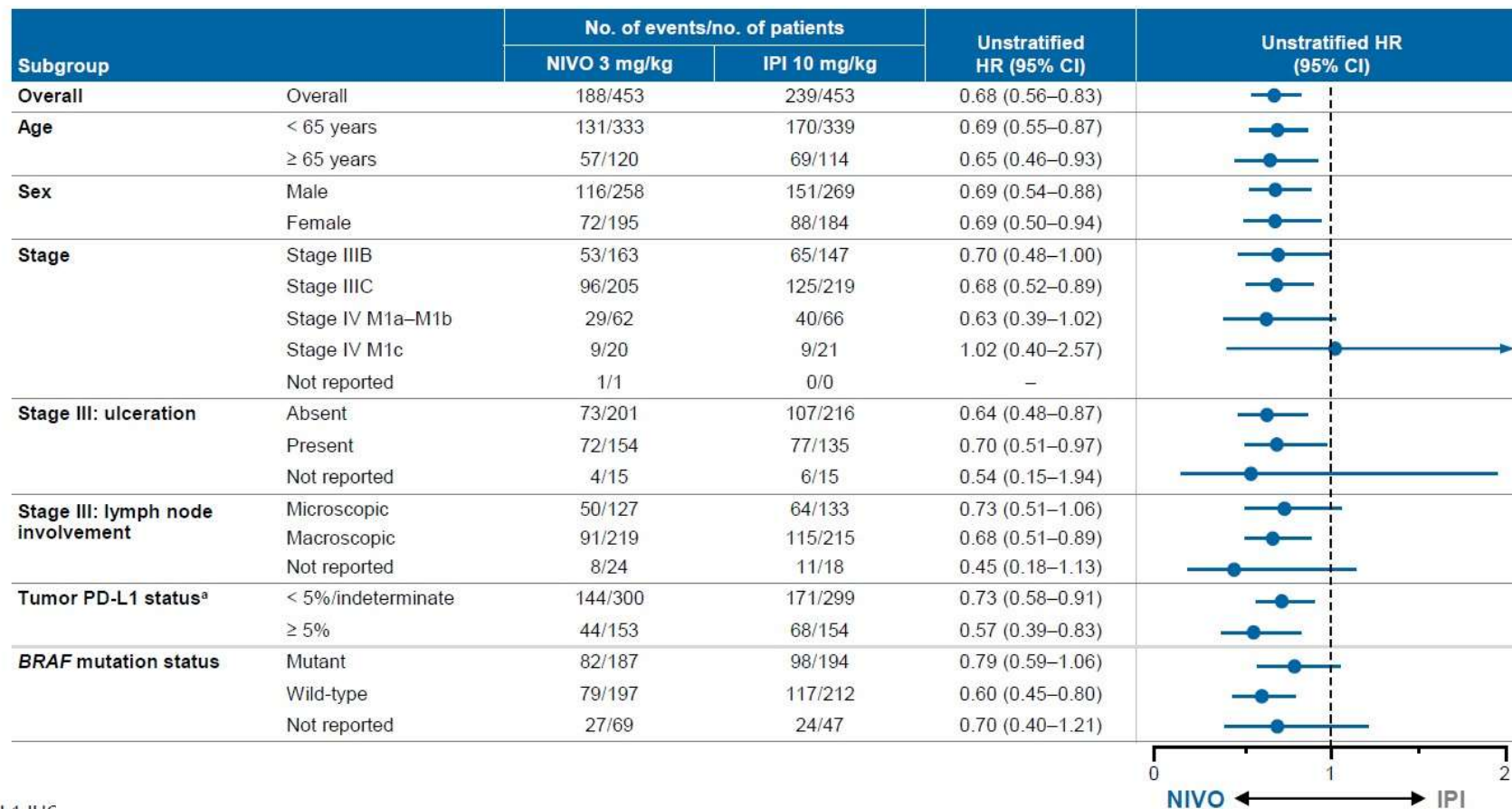
CheckMate 238: Distant Metastasis-Free Survival^a

4-ročné DMFS: 59% vs 53%
HR, 0.79 (95% CI, 0.63-0.99)



^a Includes patients with stage III disease at baseline only.
 Weber JS, et al. ESMO 2020 [abstract 10760].

CheckMate 238: RFS v klíčových podskupinách



^aPD-L1 IHC

^aPD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

BRAF, B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; PD-L1 programmed death ligand 1; RFS, recurrence-free survival.

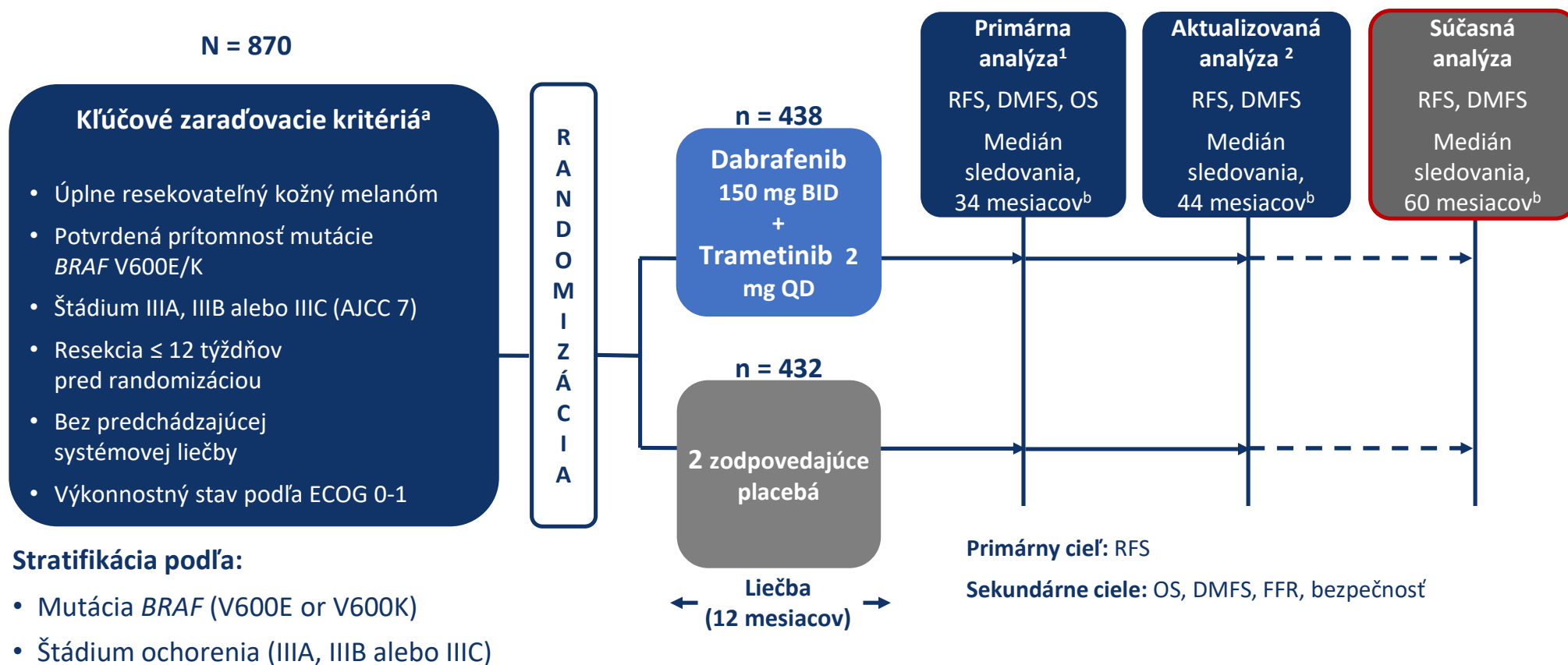
1. Weber J et al. Presented at ESMO 2019. Abstract 2801.

CheckMate 238: závery

- Dlhodobé sledovanie v CheckMate 238 preukázalo lepšiu RFS s NIVO v porovnaní s aktívnym komparátorom IPI u pacientov s resekovaným melanómom v štádiu III/IV (HR=0,68; 95 % CI, 0,56–0,82; $p < 0,0001$)
 - NIVO naďalej preukazoval prínos RFS vo väčšine vopred špecifikovaných testovaných podskupín
 - Tieto údaje ďalej podporujú použitie NIVO pri resekovanom štádiu III/IV melanómu

Možnosti adjuvantnej liečby u pacientov s mutáciou *BRAF*

Dizajn štúdie COMBI-AD



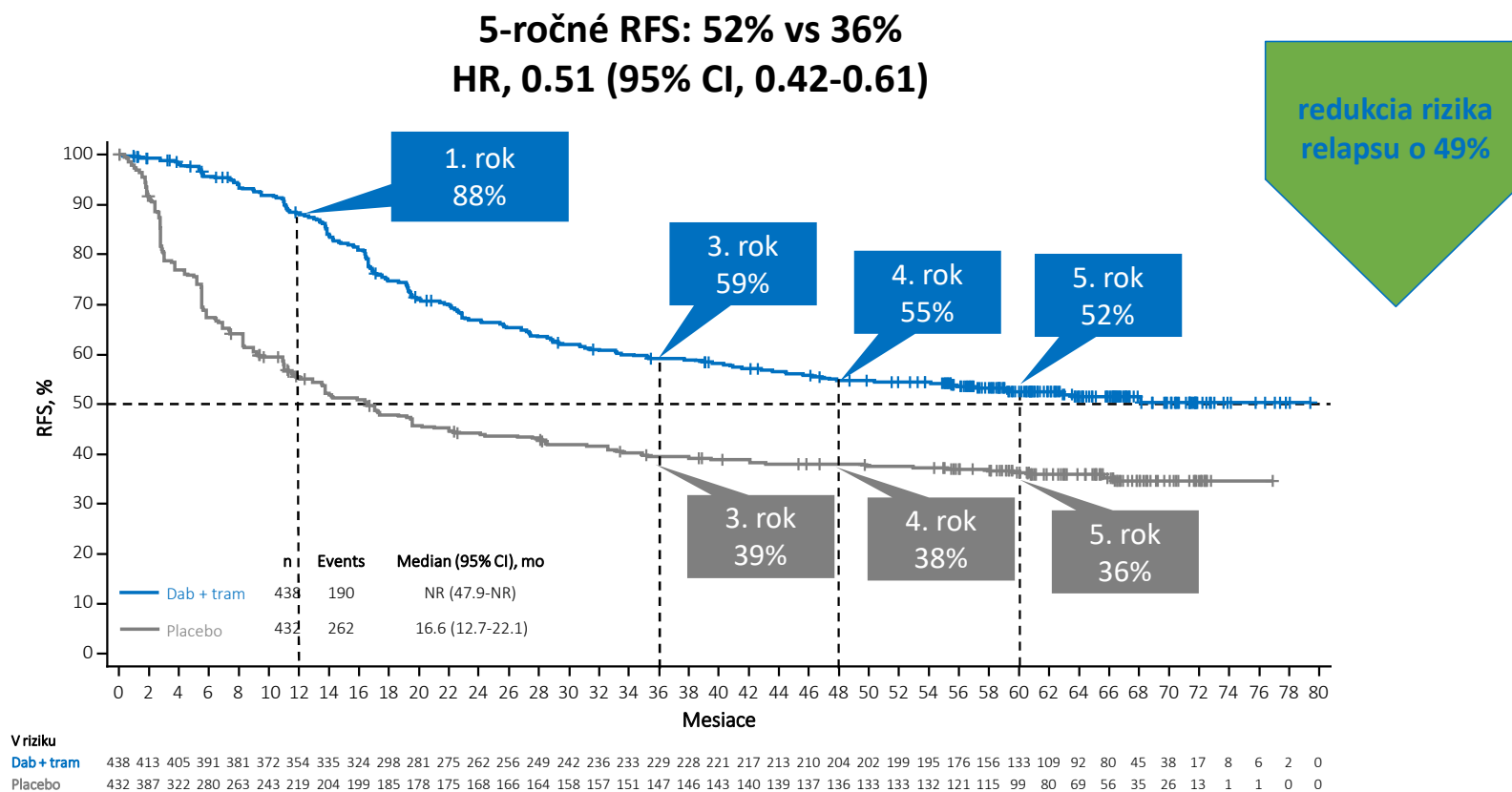
AJCC 7, American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th edition; BID, dvakrát denne; DMFS, prežívanie bez prítomnosti vzdialených metastáz;

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FFR, neprítomnosť relapsu; OS, celkové prežívanie; QD, raz denne; RFS, prežívanie bez relapsu ochorenia.

^a Klinická štúdia COMBI-AD je registrovaná na stránke ClinicalTrials.gov (NCT01682083); navštívené jún 2020, ^b Medián sledovania je uvedený pre rameno dabrafenib plus trametinib.

1. Long GV, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-1823; 2. Hauschild A, et al. *J Clin Oncol.* 2018; 36:3441-3449.

COMBI-AD: Prežívanie bez relapsu (RFS) Dabrafenib + Trametinib vs placebo^{1,2}

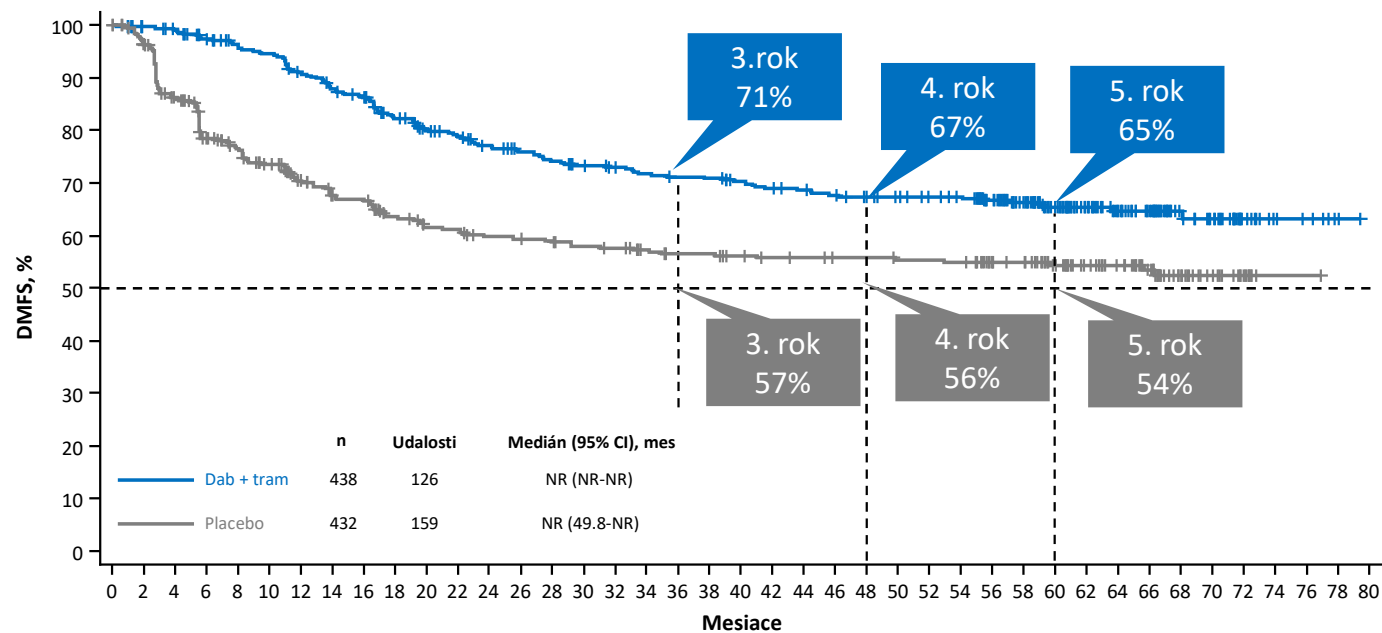


HR, hazard ratio; NR, not reached.

1. Dummer R, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148; 2. Hauschild A, et al. ASCO 2020 [abstract 10001].

COMBI-AD: Distant Metastasis-Free Survival^a 1,2

5-ročné DMFS: 65% vs 54%
HR, 0.55 (95% CI, 0.44-0.70)



V riziku

Dab + tram	438	413	407	390	380	373	352	336	327	301	285	278	265	257	251	243	238	234	231	230	223	219	216	212	208	205	201	197	179	158	135	110	93	80	45	38	17	8	6	2	0
Placebo	432	393	329	284	266	247	221	206	202	186	179	176	169	168	165	161	159	153	149	148	145	141	140	138	138	135	135	134	121	116	100	80	69	56	35	26	13	1	1	0	0

^a Pacienti s lokoregionálnym relapsom nie sú zahrnutí v tejto analýze. Per protocol, pacienti, ktorí mali prvý lokoregionálny relaps nemuseli byť ďalej sledovaní pre výskyt vzdialených mts a boli cenzorovaní.
 1. Dummer R, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-1148; 2. Hauschild A, et al. ASCO 2020 [abstract 10001].

COMBI-AD: nežiadúce účinky

NÚ, %	Dabrafenib + Trametinib (n = 435)		Placebo (n = 432)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Akékoľvek NÚ	97	41	88	14
▪ Pyrexia	63	5	11	< 1
▪ Únava	47	4	28	< 1
▪ Nausea	40	1	20	0
▪ Bolesť hlavy	39	1	24	0
▪ Triaška	37	1	4	0
▪ Diarrhea	33	1	15	< 1
NÚ vedúce k dose interruption	66	NA	15	NA
NÚ vedúce k dose reduction	38	NA	3	NA
NÚ vedúce k d/c režimu štúdie	26	NA	3	NA

Záver:

- Potreba adjuvantnej liečby MM pre selektovanú skupinu vznikla na podklade jednak nepriaznivého pomeru riziko- benefit pri liečbe interferónom ,a zároveň dostupnosti nových liekov ,ktoré dokázali predĺžiť OS u metastatických pacientov ¹⁻³
- Nedávne výsledky klinických štúdií CheckMate 238, COMBI-AD, a KEYNOTE-054, (t.j.-významné zlepšenie RFS, DMFS), podporili schválenie nových liekov do adjuvantnej liečby MM pre pacientov s uzlinovým postihnutím ⁵⁻⁷
- Klinické skúšanie sa rozširuje aj do včasnejších štádií ochorenia (štádium IIB a IIC) ,a to do fázy 2 a 3 ⁸

Ďakujem za pozornosť

