

Systemová léčba metastatického karcinomu pankreatu + “future perspectives”

MUDr. Michal Eid

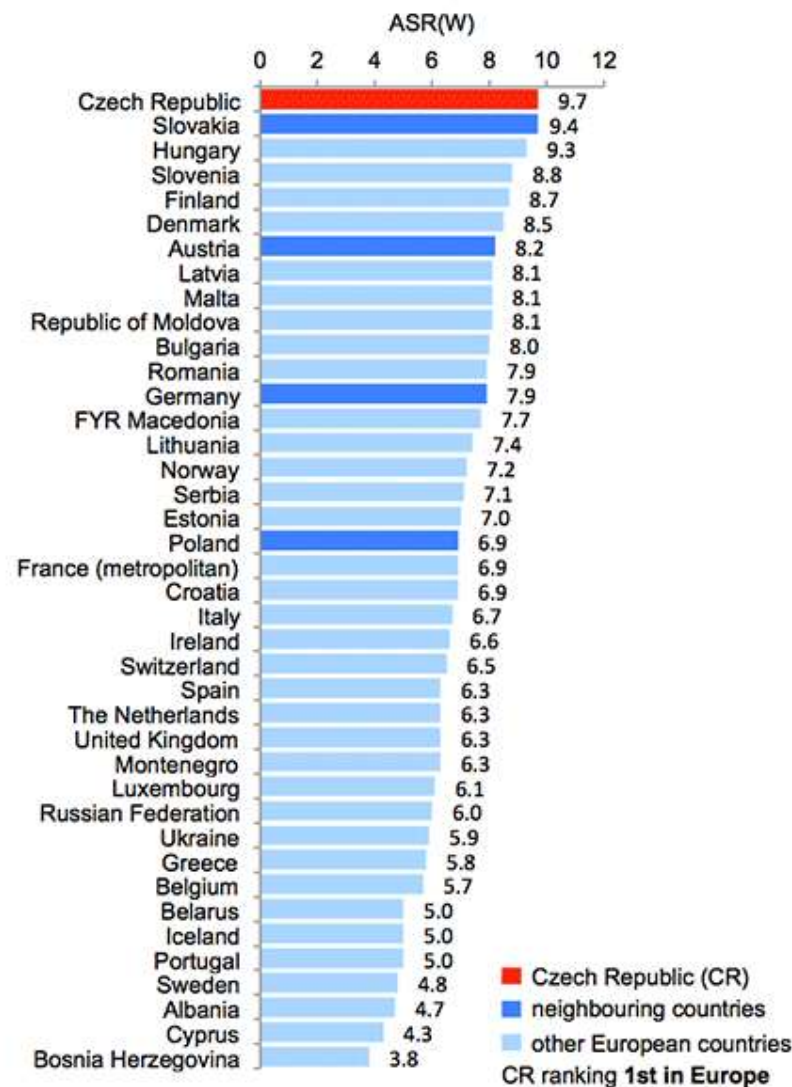
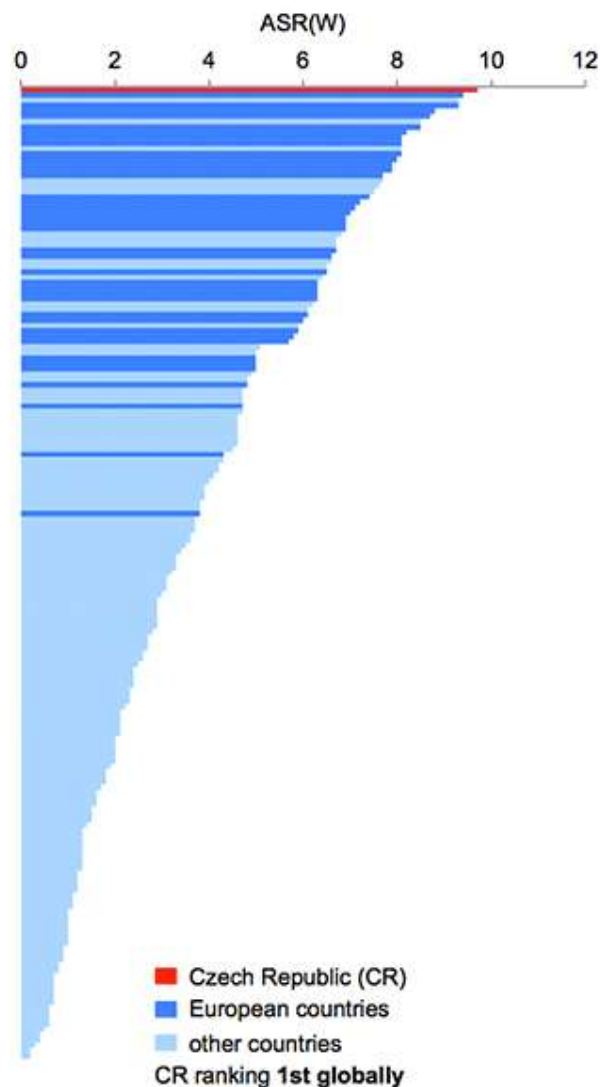
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU

Medlov, KVMO, 25.6.2022

Podpořeno grantem na specifický výzkum číslo MUNI/A/1330/2021

International comparison of **pancreatic cancer (C25) incidence rates in both sexes.**

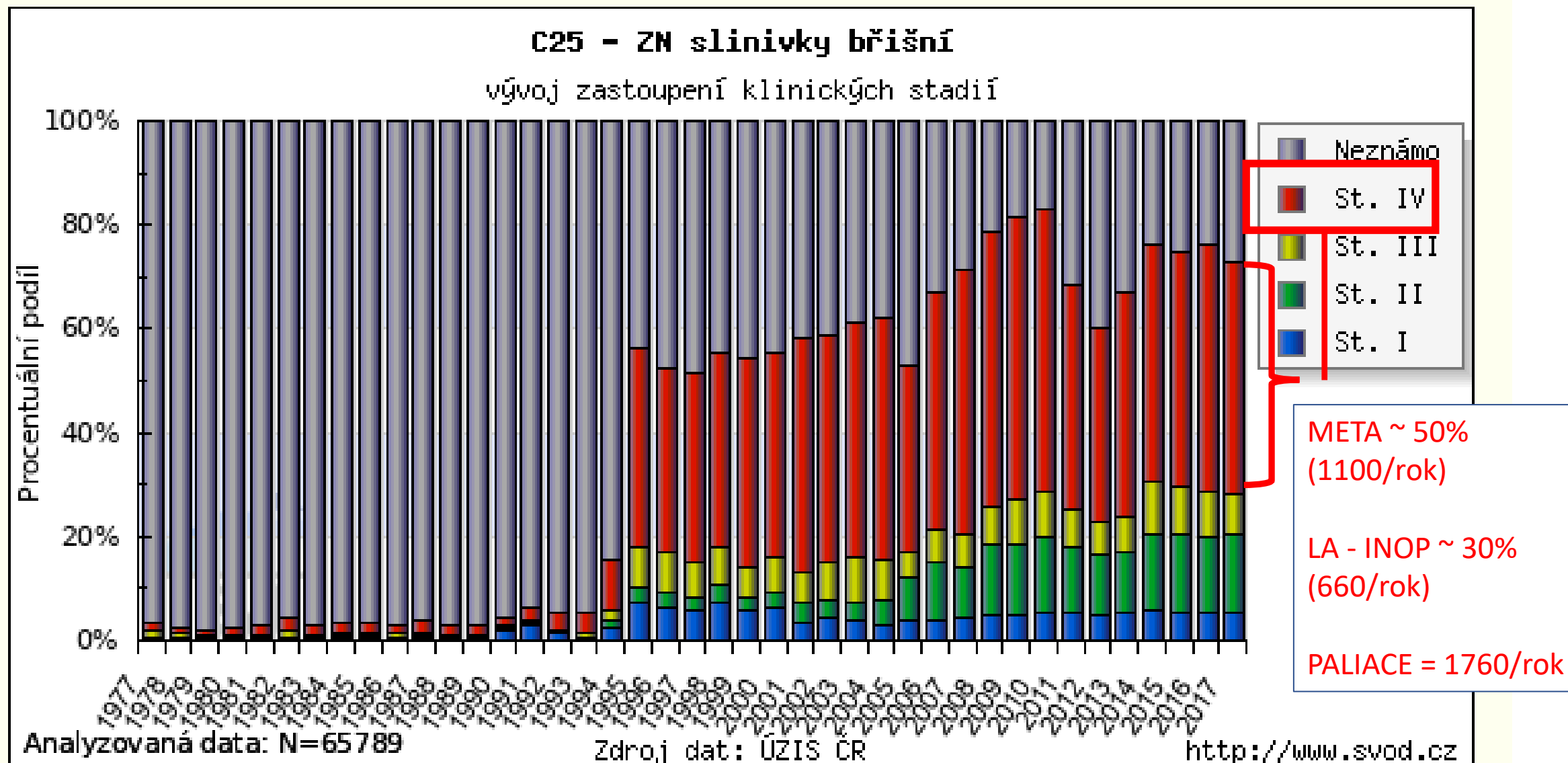
ASR(W) – age-standardised world incidence rate per 100,000 population.



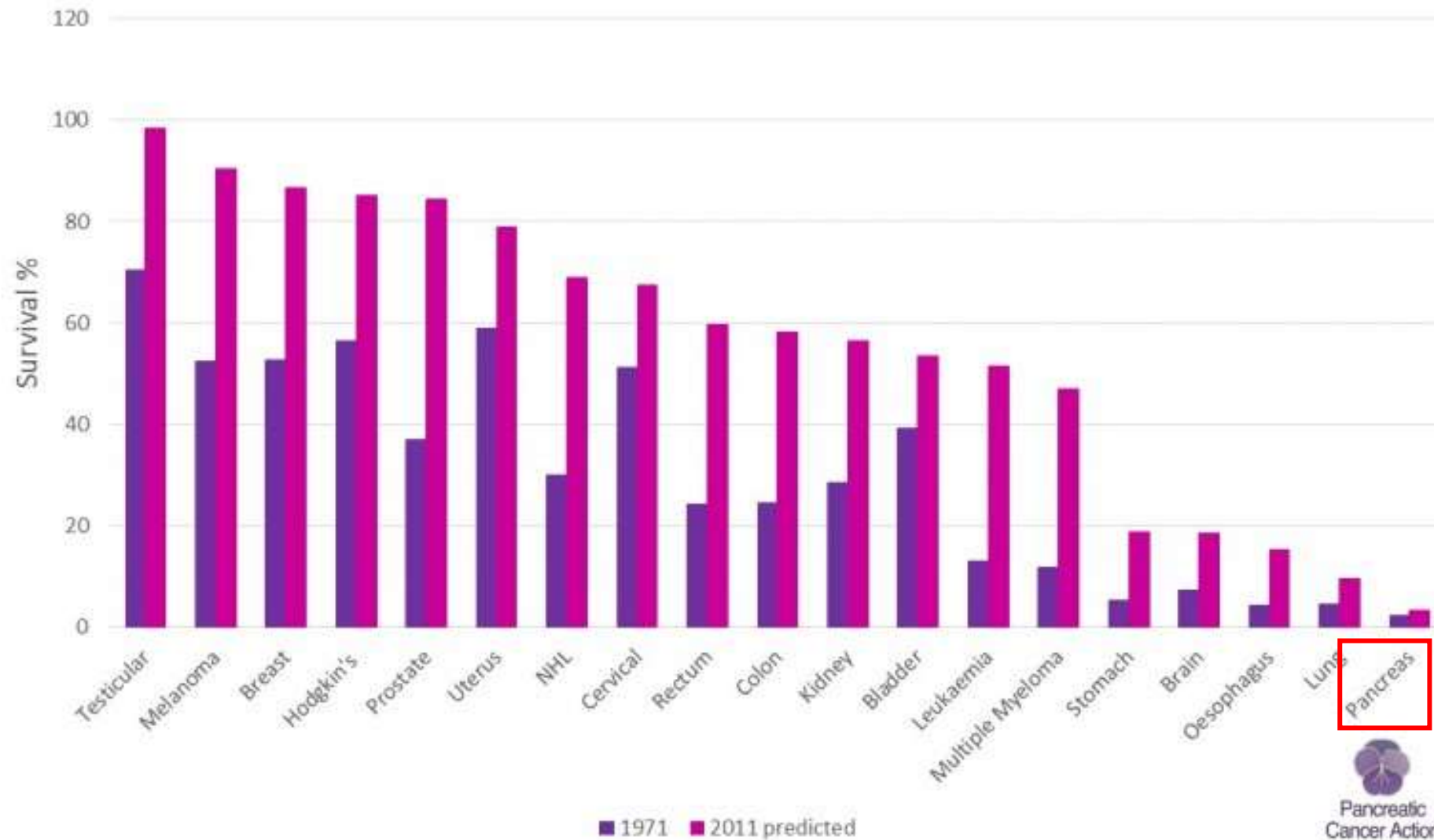
Source: Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [online]. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

Zastoupení klinických stadií v čase

Graf zobrazuje časový vývoj % zastoupení klinických stadií. Klinická stadia jsou určována na základě TNM klasifikace platné v době stanovení diagnózy pacienta.



5-year survival by tumour type 1971 vs 2011 (predicted)



K2

Mortalita 25%

Meta PDAC = chronické onemocnění



1. linie pro meta PDAC

Medián věku při dg. PDAC: 70 let ± komorbidita

Cíle: ↑ QoL, ↑ OS

5-FU

Gemcitabin

1997

Gemcitabin
+ erlotinib

2007

PRODIGE 4:
FOLFIRINOX

2011

MPACT:
Gemcitabin + nab-paklitaxel

2013

Gem vs. 5-FU

mOS: 5,65 vs. 4,41 m

ORR: 5,4% vs. 1%

Nový standard

ECOG 2

Gem+erlot. vs. gem

mOS: + 14 dní

ORR: 8,6% vs. 8%

mj. finanční toxicita

FOLFIRINOX vs. gem

mOS: 11,1 vs. 6,8 m

mPFS: 6,4 vs. 3,3 m

ORR: 31,6% vs. 9,4%

↑ toxicita

Nový standard

ECOG 0-1

Gemcitabin+nab-paklitaxel vs. gem

mOS: 8,5 vs. 6,7 m

mPFS: 5,5 vs. 3,7 m

ORR: 23% vs. 7%

Nový standard

ECOG 0-2

Cross-Over Comparison FOLFIRINOX vs. Gem/Nab-Paclitaxel Trials

	FOLFIRINOX	Gem/nab-paclitaxel
Phase	2, 3	3
Centers	48	151
Countries	1 (France)	11 (3 cont.)
N=	342 (167 vs. 169)	861 (430 vs. 430)
ECOG	0 + 1	0 – 2
Age	<75a	10% > 75a
Overall survival	11.1 vs. 6.8 (HR: 0.57)	8.5 vs. 6.7 (HR: 0.72)
Progression free survival	6.4 vs. 3.3	5.5 vs. 3.7
Response	Investigator ass. 31.6% vs. 9.4%	29 % vs. 8 %
Neutropenie (°3+)	45 %	38 %
Fatigue (°3+)	23.6 %	17 %
Diarrhea (°3+)	12.7 %	6 %

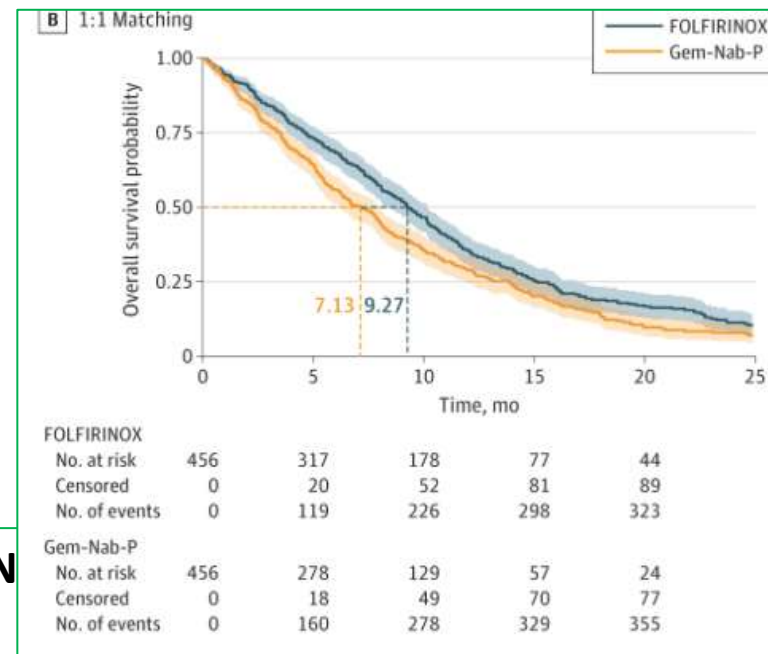
Conroy t, et al. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25

Goldstein D, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 31

vHoff, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1691-1703

Comparison of FOLFIRINOX vs Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Avital Klein-Brill¹, Shlomit Amar-Farkash¹, Gabriella Lawrence¹, Eric A Collisson²,
Dvir Aran^{1 3 4 5}



Retrospektivní komparativní studie srovnávající účinnost režimu FOLFIRINOX a GN

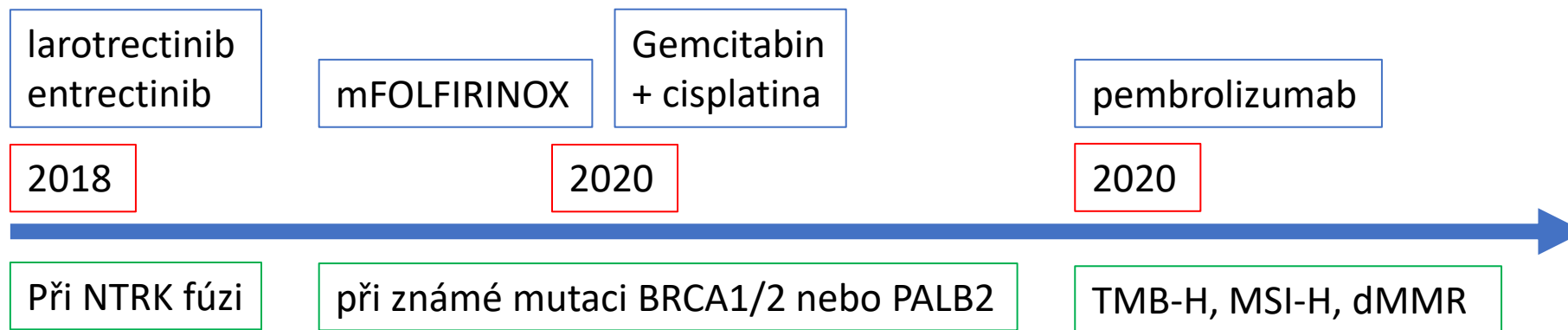
- **1102 pacientů s mPDAC (2016-2019) léčených v 388 onkologických centrech ve 44 státech USA**
 - 1. linie FOLFIRINOX vs. GN: **51,4 % vs. 48,6 %**
 - 56,1% mužů
 - Medián věku ve skupině s FOLFIRINOX vs GN: **59,1 vs. 61,2 let**
 - PS 0 ve skupině s FOLFIRINOX vs. GN: **39,9% vs. 32,8%**
 - Méně komorbidit v rameni s FOLFIRINOX
 - Bez signifikantního rozdílu v metastatických lokalizacích v obou skupinách
- **mOS: FFX 9,37 vs. GN 6,84 m**
- **mOS z analýzy matchingu 1:1** (celkem 912 pacientů, 456 v každé kohortě, 82,7 % z celkového počtu pts):
 - **FFX 9,27 vs. GN 7,13 měsíců**, ($p < 0,001$)
- Tento benefit v OS (rozdíl ~ 2 měsíců) byl pozorován ve všech podskupinách, včetně ECOG PS, věku, meta lokalizacích
- FOLFIRINOX skupina měla o **17,3% méně** hospitalizací spojených s komplikacemi po chemo

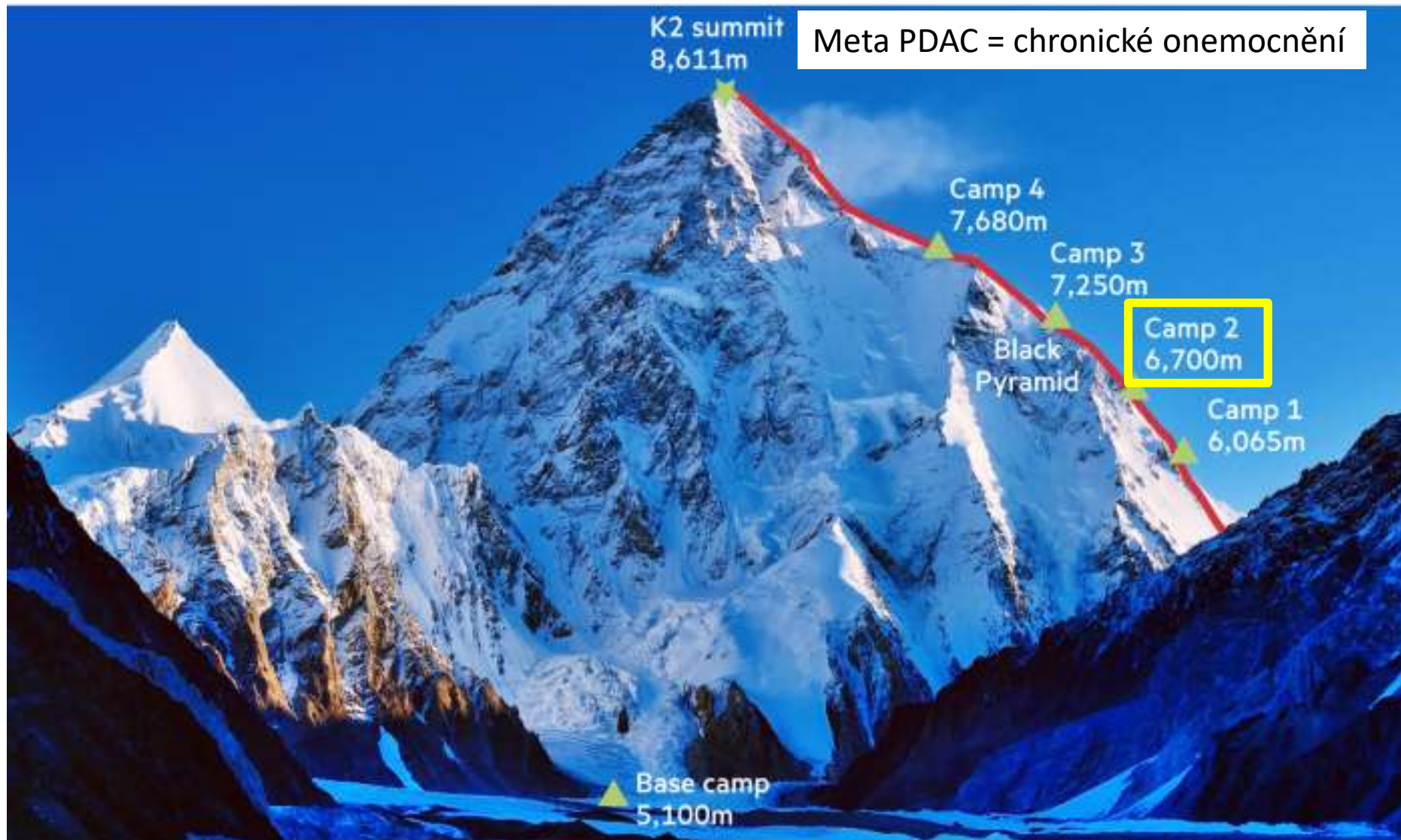


Meta PDAC = chronické onemocnění

1. linie pro meta PDAC

V éře molekulární onkologie





1. linie pro meta PDAC - udržovací terapie



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2022 Pancreatic Adenocarcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (Maintenance Therapy)

- Patients who have response or stable disease after 4–6 months of chemotherapy may undergo maintenance therapy.

Preferred Regimens

- If previous platinum-based chemotherapy:
 - Olaparib (only for germline *BRCA1/2* mutations)

Other Recommended Regimens

- Clinical trial
or
- If previous first-line FOLFIRINOX:
 - Capecitabine
- or
- If previous first-line gemcitabine + albumin-bound paclitaxel:
 - Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel modified schedule (category 2B)
 - Gemcitabine single agent (category 2B)

Useful in Certain Circumstances

- If previous first-line FOLFIRINOX:
 - 5-FU ± irinotecan^{k,19}
 - FOLFOX^l (category 2B)
- Prior platinum-based therapy
 - Rucaparib (for germline or somatic *BRCA1/2* or *PALB2* mutations)^{m,20}

Design of PRODIGE 35 PANOPTIMOX study

Patients with metastatic pancreatic cancer
Not pretreated with CT

R

Arm A: 12 cycles of Folfirinox*

Arm B: Folfirinox (8 cycles) followed by LV5FU2**
for disease control and reintroduction of
Folfirinox in case of progression

Arm C: sequential treatment with Folfiri 3***
(2 months) and Gemcitabine**** (2 months)

Stratification factors

- Center
- Biliary stent
- Age <65 vs >65 years

*Oxaliplatin 85 mg/m², Irinotecan 180 mg/m², Leucovorin 200 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m², 5FU infusion 2400 mg/m² 46h; 14 days cycle

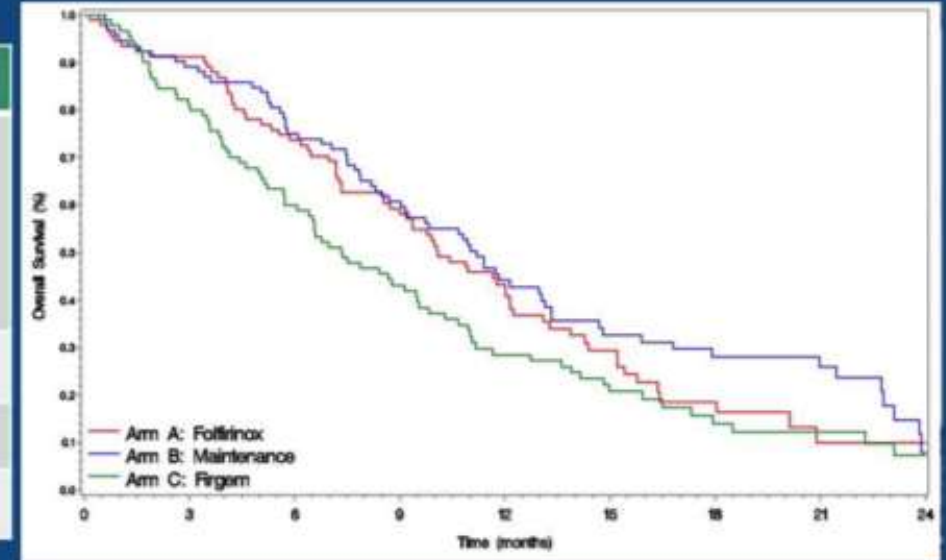
** Leucovorin 200 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m², 5FU infusion 2400 mg/m² 46h; 14 days cycle

*** Irinotecan 90 mg/m² D1, leucovorin 200 mg/m², 5FU bolus 400 mg/m², 5FU infusion 2400 mg/m² 46h, Irinotecan 90 mg/m² D3; 14 days cycle

**** Gemcitabine 1000 mg/m² D1,D8,D15; 28 days cycle

OVERALL SURVIVAL (OS)

ITT Set	Arm A (N = 91)	Arm B (N = 92)	Arm C (N = 90)
Overall survival (months)			
- Median	10.1	11.0	7.3
- 95% CI	8.5-12.2	8.7-13.1	5.7-9.5
6 months OS (%)	73.6	75.0	60.0
12 months OS (%)	43.3	44.1	28.5
18 months OS (%)	18.5	28*	13.9



*Exploratory analysis for overall survival: $p < 0.05$

Epub 2019 Jun 2.

Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

Talia Golan¹, Pascal Hammel¹, Michele Reni¹, Eric Van Cutsem¹, Teresa Macarulla¹, Michael J Hall¹, Joon-Oh Park¹, Daniel Hochhauser¹, Dirk Arnold¹, Do-Youn Oh¹, Anke Reinacher-Schick¹, Giampaolo Tortora¹, Hana Algül¹, Eileen M O'Reilly¹, David McGuinness¹, Karen Y Cui¹, Katia Schlienger¹, Gershon Y Locker¹, Hedy L Kindler¹

154 pacientů s PDAC se zárodečnou BRCA1/2 mutací:

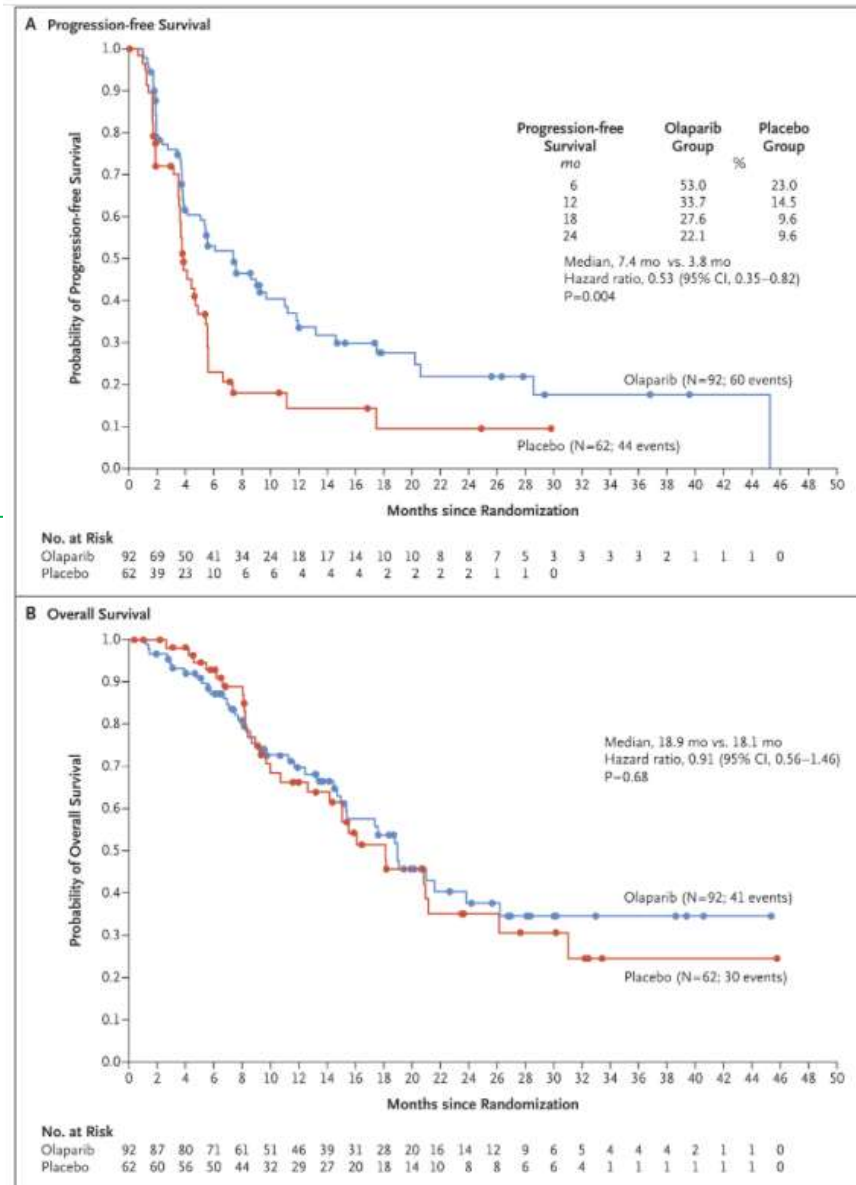
- Předchozí platina-based CHT: FOLFIRINOX > 80%, gem + cis < 5%, další režimy
- CR/PR či SD (medián délky 1. linie terapie 5m)

Randomizace 3:2:

- 92 do ramene s olaparibem
- 62 do ramene s placebem

Výsledky:

- mPFS: 7,4 vs. 3,8m, HR: 0,53, P=0,004
- ORR u 20% pacientů s olaparibem (2x CR)
- mOS: 18,9 vs. 18,1m, HR: 0,91, P=0,68



Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in *BRCA1*, *BRCA2*, or *PALB2*

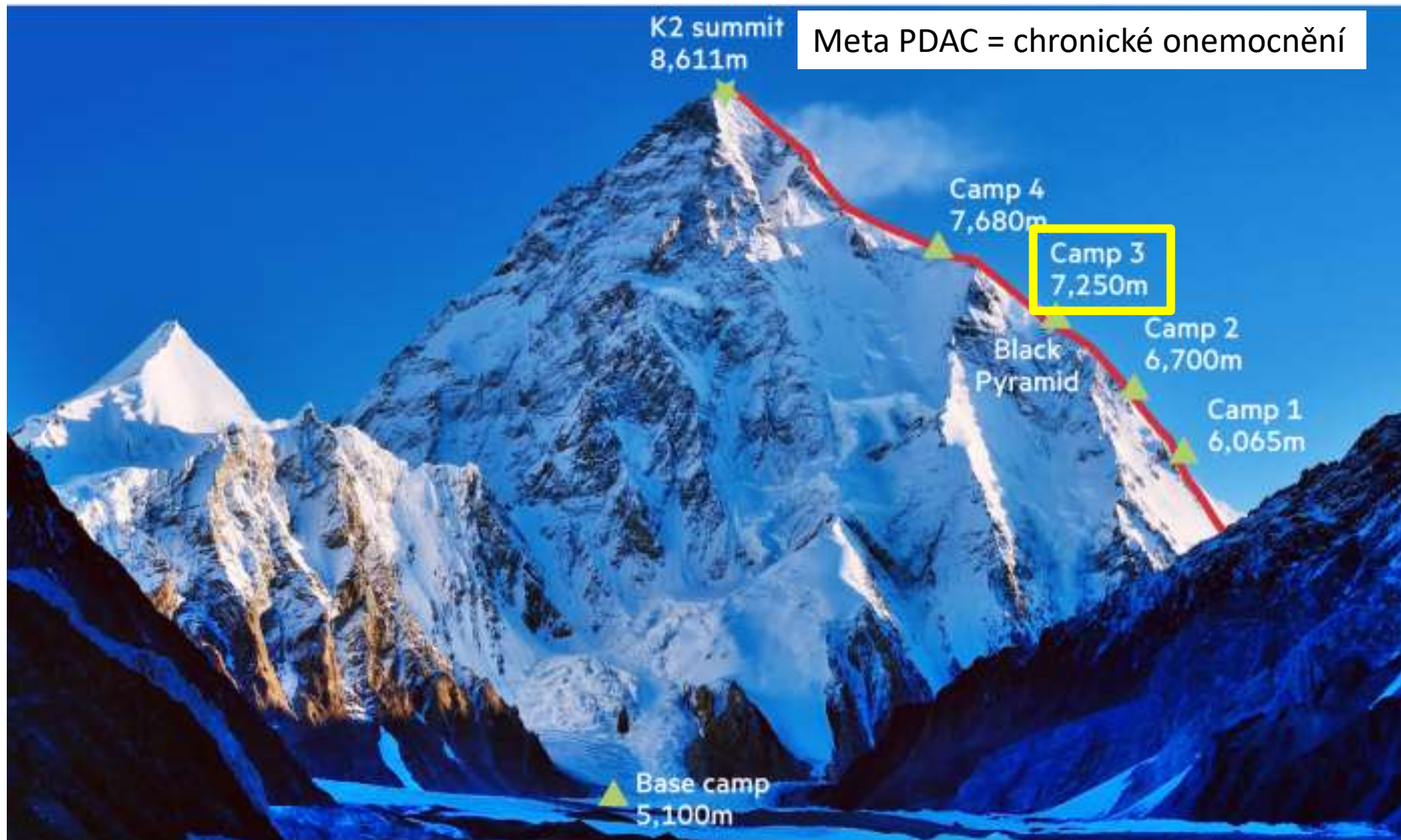
Kim A Reiss^{1 2}, Rosemarie Mick^{1 3}, Mark H O'Hara^{1 2}, Ursina Teitelbaum^{1 2}, Thomas B Karasic^{1 2}, Charles Schneider^{1 2}, Stacy Cowden¹, Traci Southwell¹, Janae Romeo¹, Natallia Izgur¹, Zain M Hannan¹, Rashmi Tondon^{1 4}, Katherine Nathanson^{1 2}, Robert H Vonderheide^{1 2}, Max M Wattenberg^{1 2}, Gregory Beatty^{1 2}, Susan M Domchek^{1 2}

Jednoramenná studie fáze II

46 pacientů s germinální nebo somatickou mutací v genu BRCA1/2 nebo PALB2 po předchozí SD či PR na chemo s platinovým derivátem – indikováno k udržovací terapii rucaparibem.

Výsledky:

- PFS ve 12ti měsících: **54,8 %**
- ORR: **41,7 %**
- DCR: **66,7 %**
- mDOR: **17,3 m**
- mOS **23,5 m**



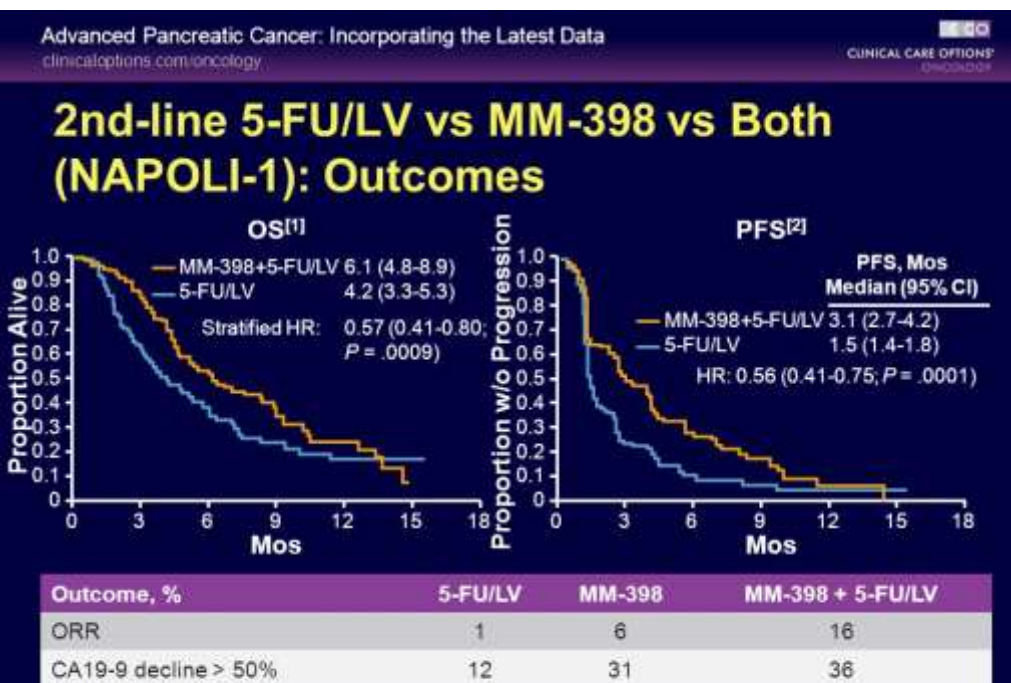
2. linie pro meta PDAC

Týká se do 50% pacientů

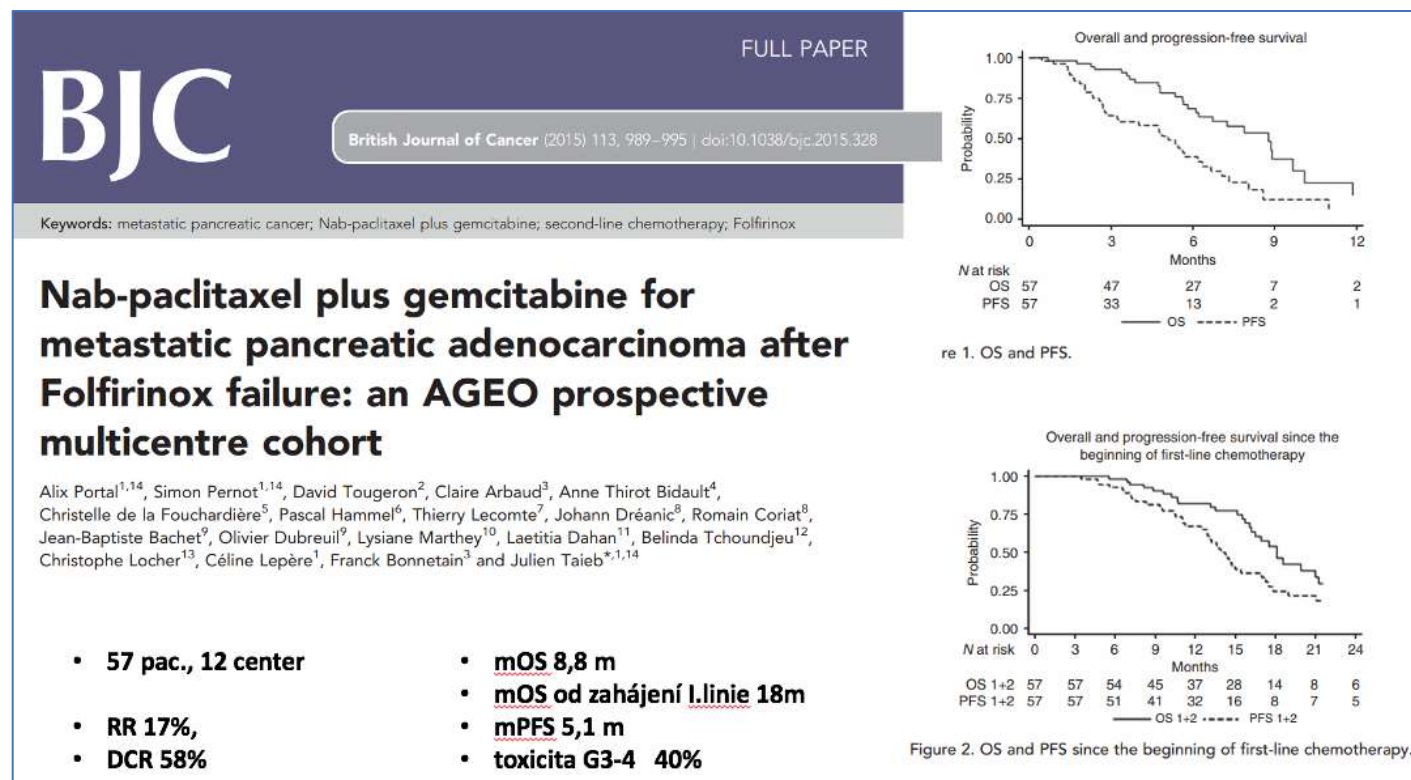
- PRODIGE 4 - ACCORD-11: **47%** pts. zahájilo 2. linii
- MPACT: **38%** pts.

Gemcitabin based → **nal-IRI + 5-FU/LV** nebo FOLFIRINOX/FOLFOX/OFF/FOLFIRI/CAPOX/kapecitabin/5-FU

5-FU based → **gemcitabin + nab-paklitaxel** nebo gemcitabin/gemcitabin+cisplatina u BRCA1/2 nebo PALB2 mutovaných

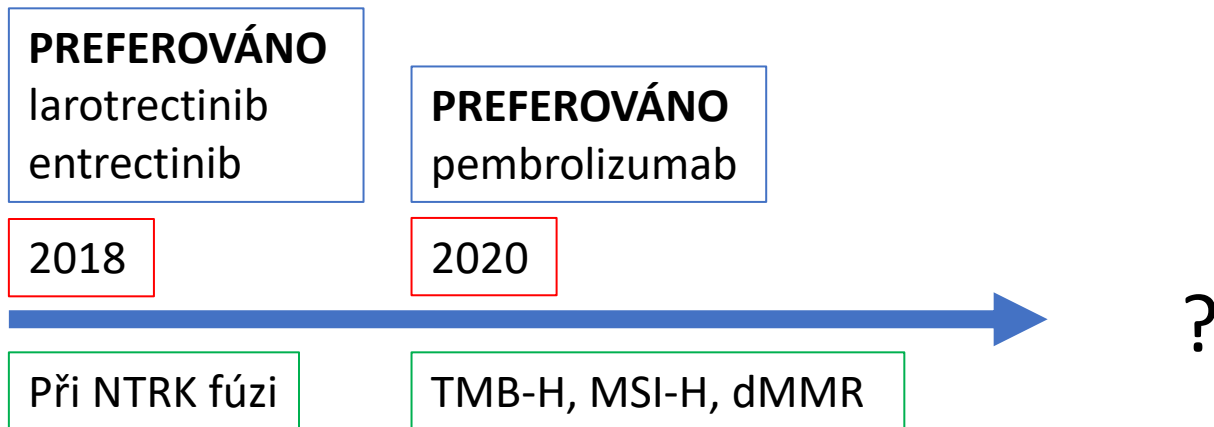


1. Cheng L-T, et al. ASCO GI 2015. Abstract 234.
2. Von Hoff D, et al. ESMO 2014. Abstract O-0003.

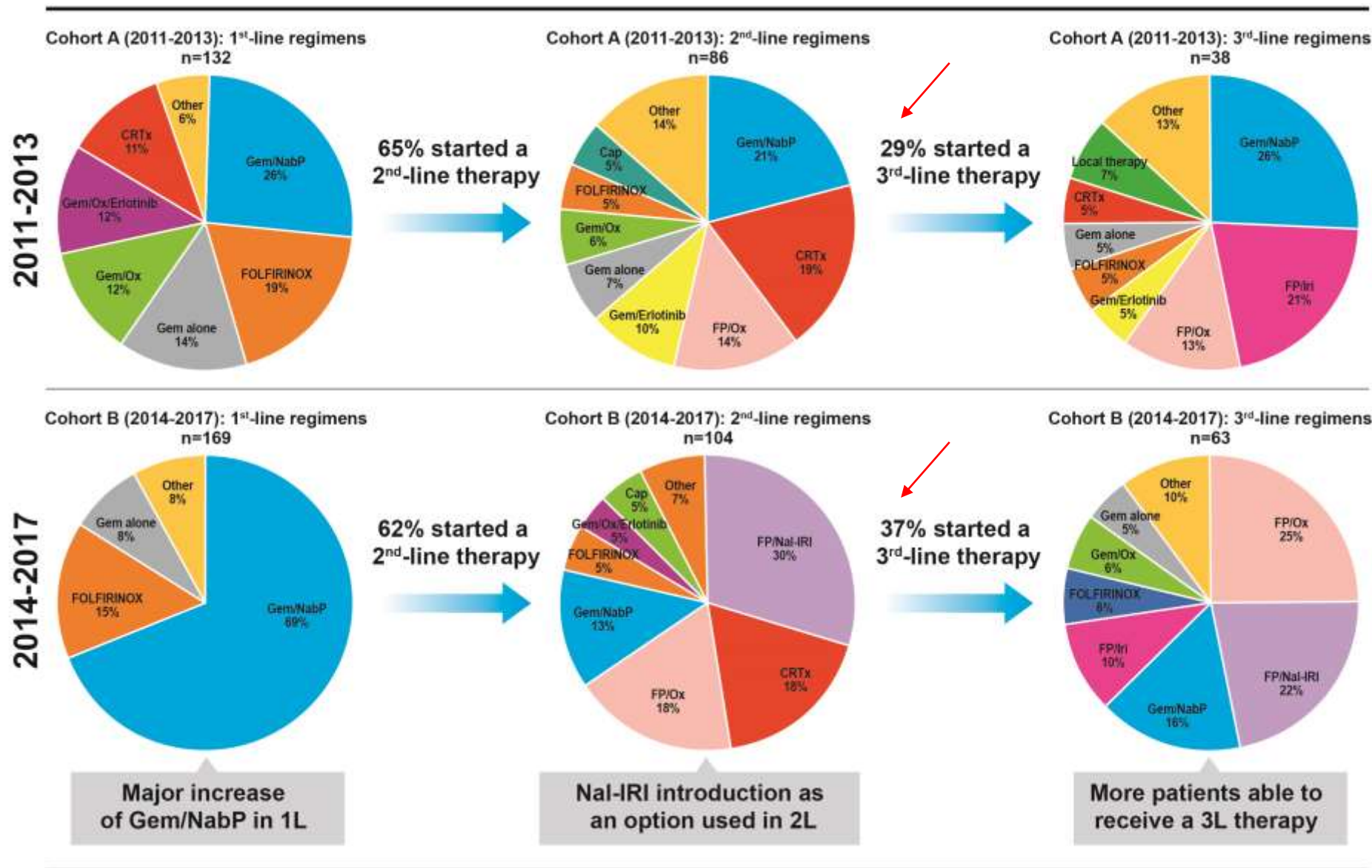


2. linie pro meta PDAC

V éře molekulární onkologie



Porovnání léčebných sekvencí mezi lety 2011-13 and 2014-17 - data z University of Vienna

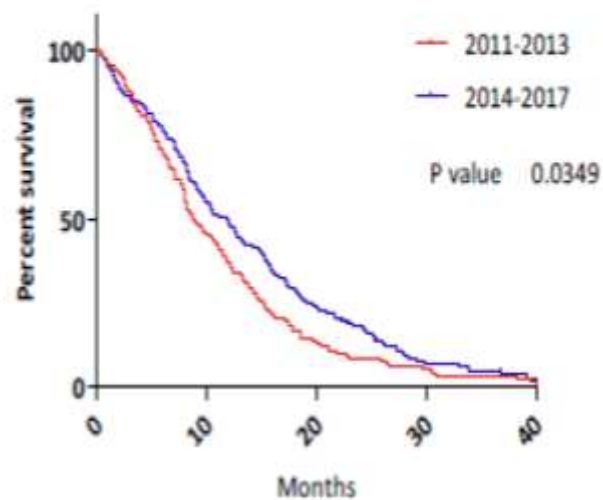


Evidence-based sekvence zvyšuje přežívání pacientů

	2011-13	2014-17
12-MO	37.1%	49.1%
18-MO	16.7%	28.7%
24-MO	8.3%	17.3%

A

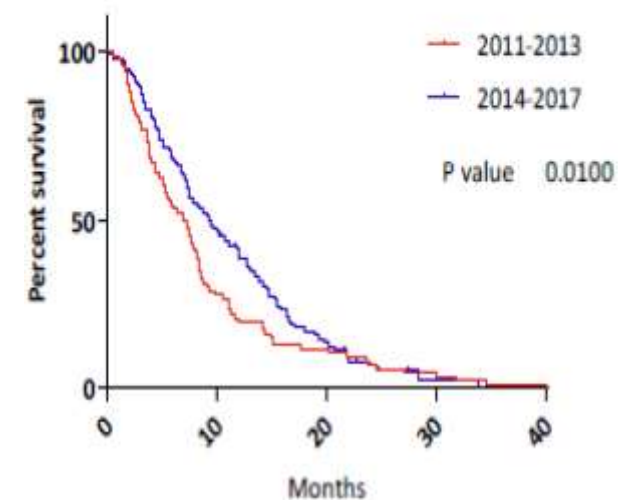
Survival from 1st line
2011-2013 vs 2014-2017



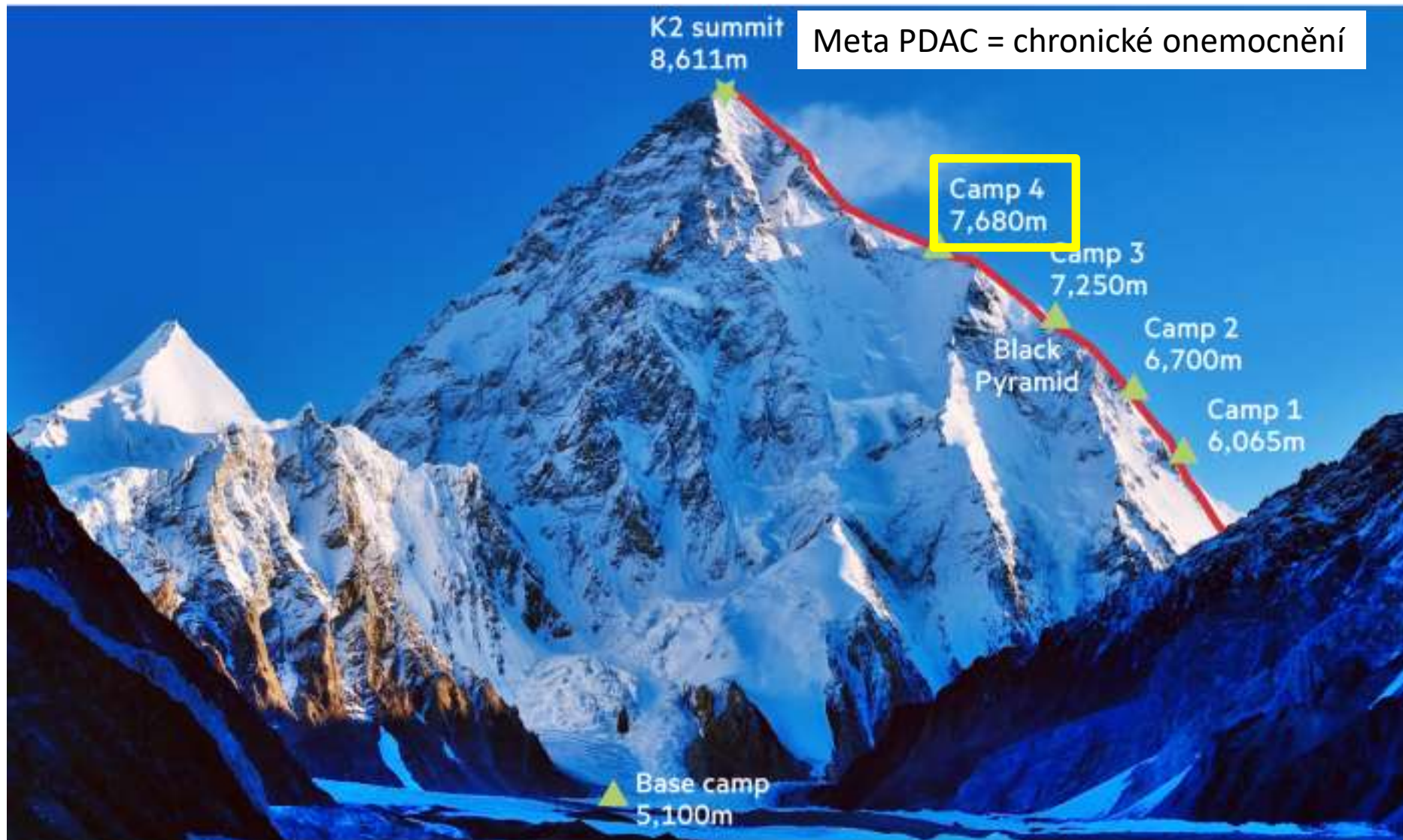
8.89 m vs. 11.9 m
(**$p=0.035$** , HR 0.77, CI 0.61-0.98).

B

Survival from 2nd line
2011-2013 vs 2014-2017



7.14 m vs 9.39 m
(**$p=0.010$** , HR 0.77, CI 0.57-1.04)



Meta PDAC = chronické onemocnění

Bottleneck

- největší překážka v cestě za úspěchem
- místo nejčastějších „failů“



Meta PDAC = chronické onemocnění

Bottleneck (kuloár, 8 211 m)

“ FUTURE PERSPECTIVES “

clinicaltrials.gov (k 16.6.2022): pro metastatický PDAC, předléčený/nepředléčený, studie fáze I-III

- kompletní: **297**
- aktivní, bez náboru: **55**
- aktivní, s nábořem: **125**
- nábor zatím nebyl zahájen: **34**

- Cytostatika
- Imunoterapie
- CAR-T cells
- Nádorové vakcíny
- TKI inhibitory
- Inhibitory Brutonovy kinázy
- mTOR inhibitory
- KRAS inhibitory
- PARP inhibitory
- Inhibitory Hedgehog dráhy
- PI3K inhibitory
- CDK4/6 inhibitory
- Onkolytické adenoviry
- Genová terapie
- Inhibitory Akt-1 protein-kinázy
- IRE u meta PDAC
- Atenuovaná Salmonella typhimurium s genem pro IL-2
- Intraarteriální chemoterapie pro meta jaterní

Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial

Michael J Pishvaian¹, Edik M Blais², Jonathan R Brody³, Emily Lyons⁴, Patricia DeArbeloa², Andrew Hendifar⁵, Sam Mikhail⁶, Vincent Chung⁷, Vaibhav Sahai⁸, Davendra P S Sohal⁹, Sara Bellakbira², Dzung Thach², Lola Rahib⁴, Subha Madhavan¹⁰, Lynn M Matrisian⁴, Emanuel F Petricoin 3rd¹¹

Retrospektivní analýza pacientů s PDAC z programu KYT

- 1° endpoint: mOS od dg. pokročilého stádia
- 2° endpoint: mOS a mPFS od zahájení 2. linie terapie

3 kohorty pacientů:

- Target + doporučená cílená terapie
- Target + standardní terapie
- Bez targetu + standardní terapie

Celkově 1005 pacientů s PDAC (6/2014 - 3/2019), centra v USA

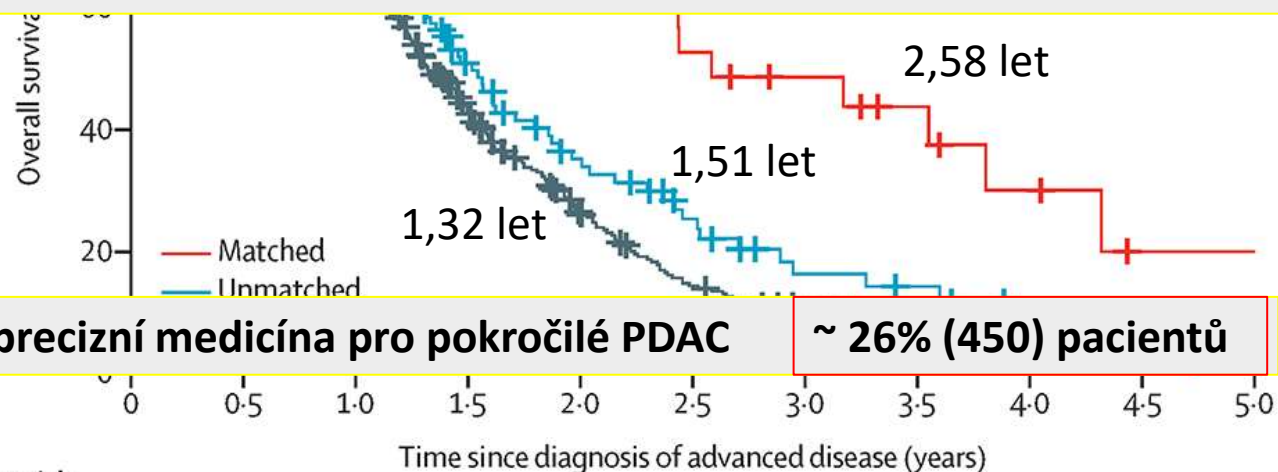
- Analyzované FFPE vzorky byly majoritně odebrány do 1 roku před samotným NGS testováním
- 97% FMI
- **26% (282) pacientů s targetabilním nálezem**

Pro finální analýzu bylo vybráno 677 pacientů, kteří dostali alespoň 1 linii chemo a měli dostatečný follow-up

- V této kohortě 189 pacientů s targetabilním nálezem, 24% z nich (46) zahájilo doporučenou cílenou terapii

Doposud schváleno FDA pro pokročilé PDAC:

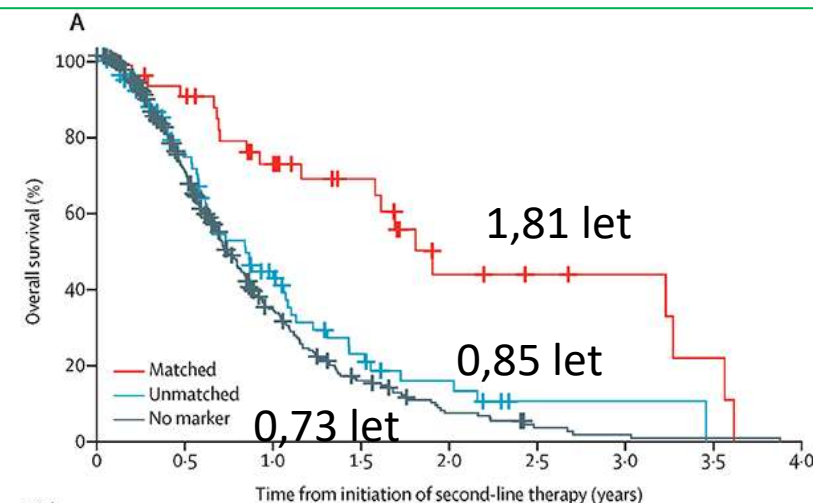
- PARP inhibitory pro zárodečné BRCA1/2 mutace ~ 8-10 % pacientů
- TRK inhibitory pro NTRK1/2/3 fúze
- pembrolizumab pro TMB-high, MSI-high a MMR-deficientní nádory



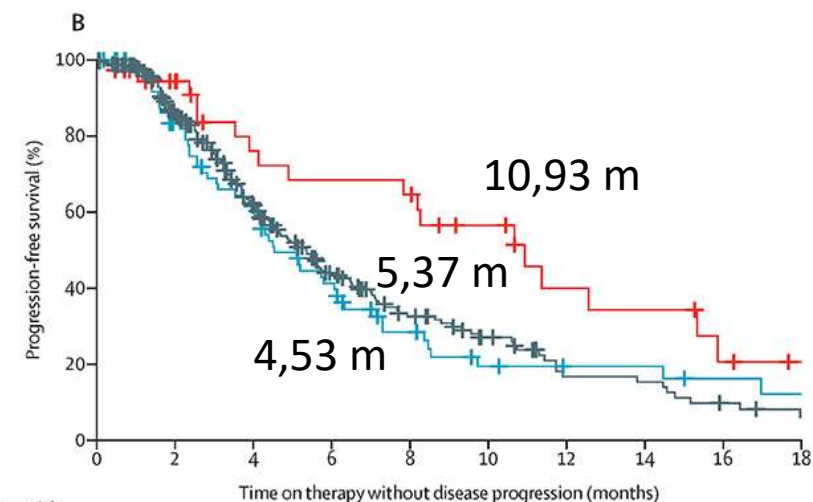
NGS + precizní medicína pro pokročilé PDAC

~ 26% (450) pacientů

Number at risk (number censored)		Time since diagnosis of advanced disease (years)										
Matched therapy		46	42	36	32	18	13	10	7	4	1	1
		(0)	(3)	(4)	(2)	(8)	(1)	(2)	(2)	(1)	(2)	(0)
Unmatched therapy		143	116	78	44	27	16	8	6	2	1	0
		(0)	(19)	(11)	(15)	(4)	(4)	(3)	(1)	(2)	(1)	(0)
No marker		488	384	241	124	63	33	22	14	10	8	5
		(0)	(66)	(55)	(39)	(15)	(4)	(4)	(3)	(2)	(0)	(0)



Number at risk (number censored)		Time from initiation of second-line therapy (years)									
Matched therapy		39	33	23	16	7	5	4	2	0	0
		(0)	(2)	(4)	(6)	(4)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)
Unmatched therapy		83	49	24	11	6	1	1	0	0	0
		(0)	(15)	(6)	(3)	(2)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)
No marker		288	167	65	27	11	4	2	1	0	0
		(0)	(45)	(25)	(4)	(3)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)



Number at risk (number censored)		Time on therapy without disease progression (months)									
Matched therapy		38*	29	20	18	17	12	7	6	3	1
		(0)	(8)	(3)	(0)	(0)	(3)	(2)	(0)	(1)	(2)
Best unmatched therapy		84	58	41	25	14	8	6	6	4	3
		(0)	(14)	(2)	(3)	(4)	(2)	(2)	(0)	(1)	(0)
Best therapy, no marker		288	195	120	65	40	26	12	11	6	3
		(0)	(61)	(26)	(21)	(10)	(8)	(6)	(0)	(1)	(1)

ASCO[®] Gastrointestinal
Cancers Symposium

KRYSTAL-1: Updated Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Patients (Pts) With Unresectable or Metastatic Pancreatic Cancer (PDAC) and Other Gastrointestinal (GI) Tumors Harboring a KRAS^{G12C} Mutation

TS Bekaii-Saab¹, AI Spira², R Yaeger³, GL Buchsacher Jr.⁴, AJ McRee⁵, JK Sabari⁶, ML Johnson⁷, M Barve⁸, N Hafez⁹, K Velastegui¹⁰, JG Christensen¹⁰, T Kheoh¹⁰, H Der-Torossian¹⁰, SM Gadgeel¹¹

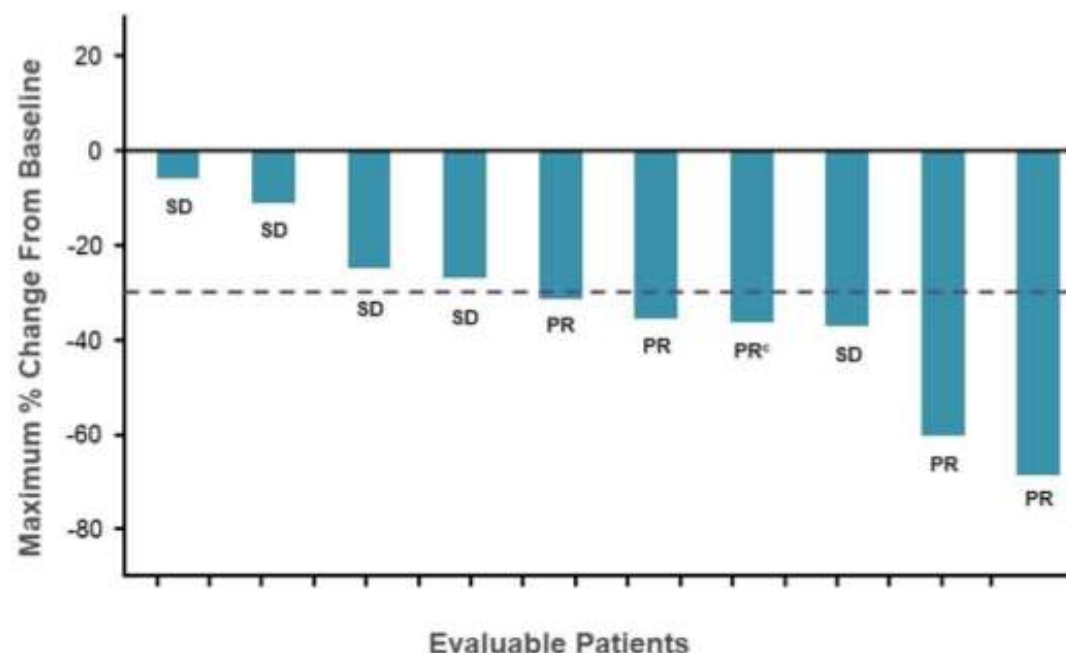
¹Department of Medical Oncology and Hematology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA; ²Virginia Cancer Specialists, Fairfax, Virginia, NEXT Oncology, Virginia, US Oncology Research, The Woodlands, Texas, USA; ³Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, USA; ⁴Kaiser Permanente Southern California, Los Angeles, California, USA; ⁵Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; ⁶Perlmutter Cancer Center, New York University Langone Health, New York, New York, USA; ⁷Sarah Cannon Research Institute, Tennessee Oncology, Nashville, Tennessee, USA; ⁸Mary Crowley Cancer Research, Dallas, Texas, USA; ⁹Yale Cancer Center, New Haven, Connecticut, USA; ¹⁰Mirati Therapeutics, Inc., San Diego, California, USA; ¹¹Henry Ford Cancer Institute/Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, USA



Copies of this slide deck obtained through Quick Response (QR) Code are for personal use only and may not be reproduced without permission from ASCO® or the author of these slides.

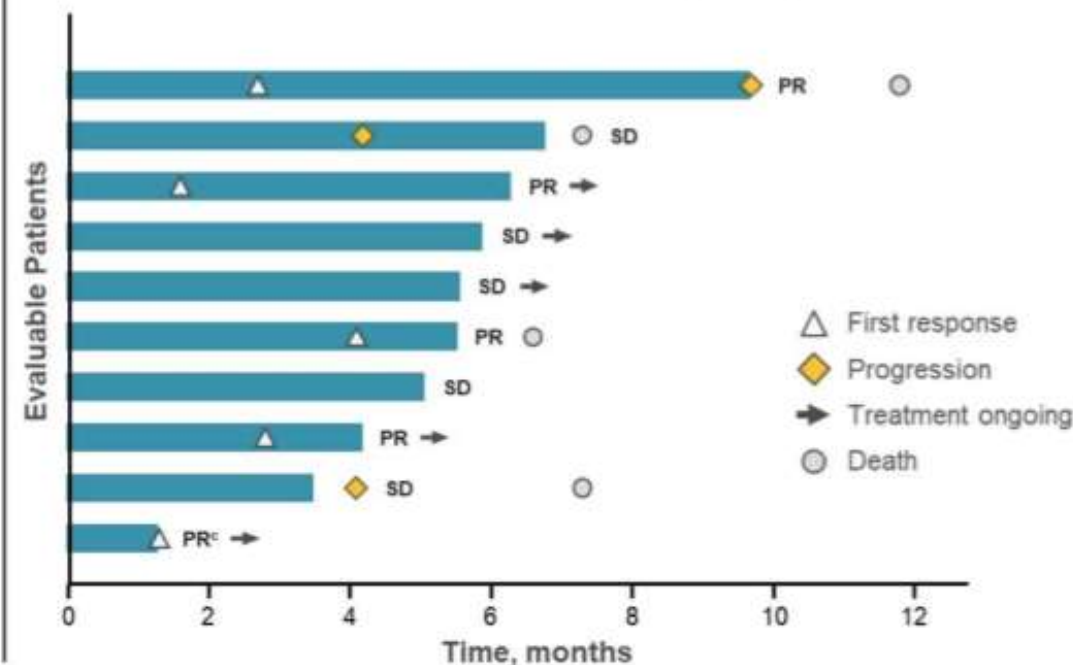
Adagrasib in Patients With Unresectable or Metastatic PDAC: Best Tumor Change From Baseline and Duration of Treatment

Best Tumor Change From Baseline (n=10)^{a,b}



- Response rate: 50% (5/10), including 1 unconfirmed PR
- SD: 50% (5/10 patients)
- DCR: 100% (10/10 patients)

Duration of Treatment (n=10)^{a,b}



- Median TTR: 2.8 months
- Median DOR: 6.97 months
- Median PFS: 6.6 months (95% CI 1.0–9.7)
- Treatment ongoing in 50% (5/10) of patients

DCR, disease control rate; DOR, duration of response; PR, partial response; SD, stable disease; TTR, time to response.

^aEvaluable population (n=10) excludes 2 patients who had discontinued treatment prior to first scan due to unrelated adverse events and were not evaluable for clinical activity. ^bAll results are based on investigator assessments.

^cAt data cut-off, 1 patient had unconfirmed PR.

Data as of 10 Sept 2021 (median follow-up: 8.1 months).

Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer

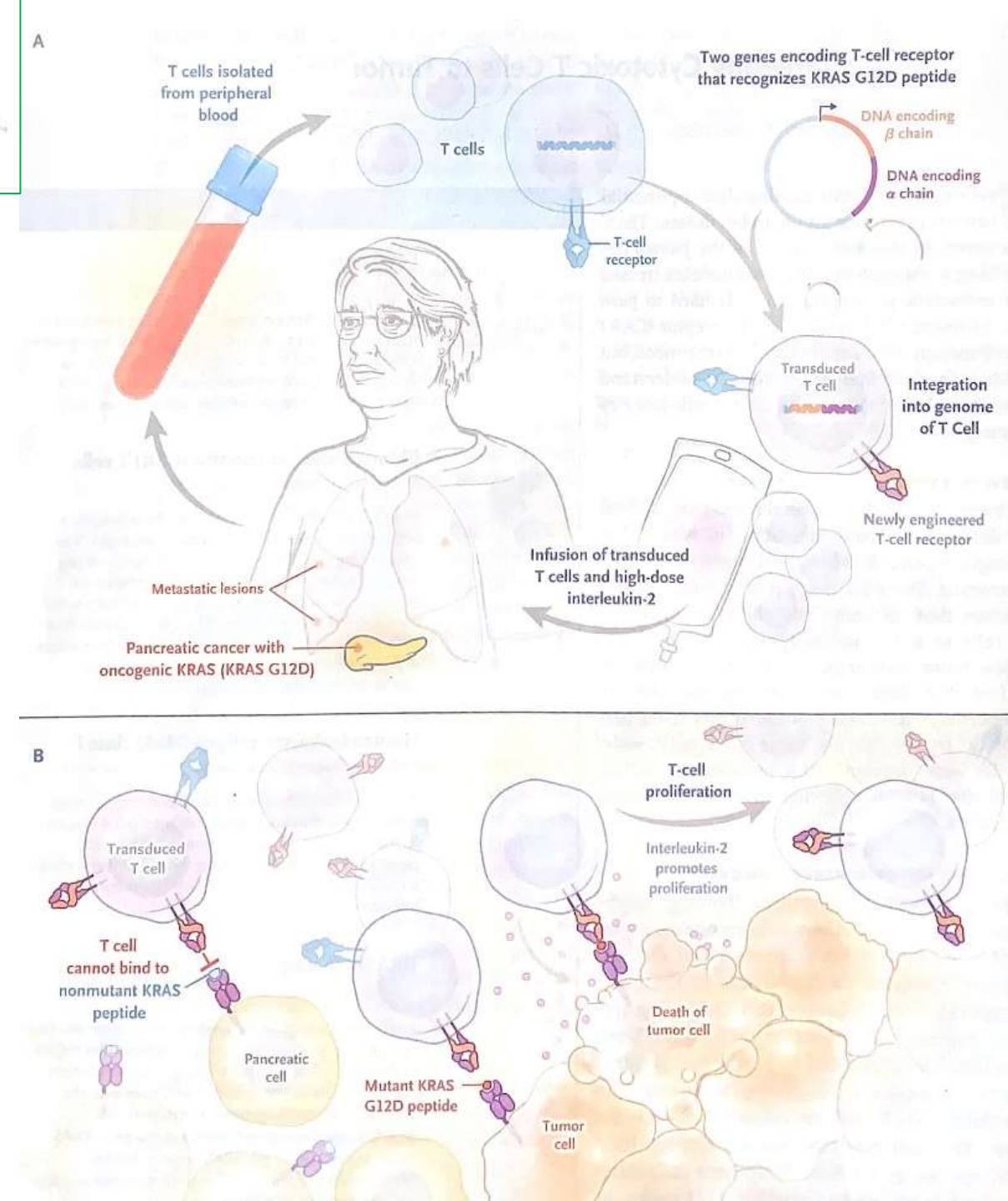
Roni Leidner, M.D., Nelson Sanjuan Silva, B.S., Huayu Huang, M.S., David Sprott, B.S., Chunhong Zheng, Ph.D., Yi-Ping Shih, Ph.D., Amy Leung, B.S., Roxanne Payne, M.N., Kim Sutcliffe, B.S.N., Julie Cramer, M.A., Steven A. Rosenberg, M.D., Ph.D., Bernard A. Fox, Ph.D., et al.

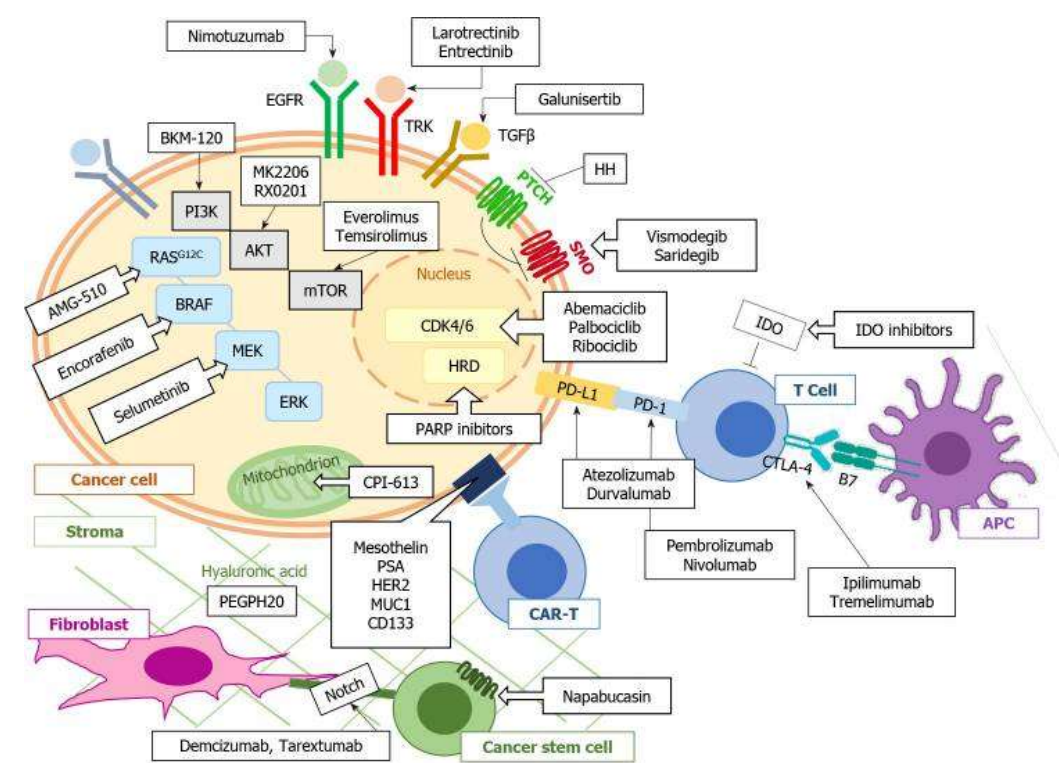
June 2, 2022

N Engl J Med 2022; 386:2112-2119

DOI: 10.1056/NEJMoa2119662

- 71 letá pacientka
- 2018 – resekce + FOLFIRINOX perioperačně
- ypT3pN1M0, grade3
- Adjuv CHTRT
- 2019 – plicní meta
- 2020 – v rámci studie – terapie s TIL + IL-2 – časná progresa
- Molekulární a genomická analýza:
 - PD-L1 negativní
 - TMB low
 - MSS
 - KRAS p.G12D mut
 - TP53 mut
 - CDKN2A mut
 - ROS1 mut
- 6/2021: imunomodulační příprava + terapie autologními periferními T lymfocyty s geneticky upraveným TCR s vazbou na peptidy KRAS p.G12D na nádorových buňkách → **6m trvající 72% PR dle RECIST**
- **Efekt závisí na přítomnosti HLA-C*08:02 – u bělochů 8%**





Take-home message



THIS TIME
IT'S
PERSONAL

Bottleneck



chronik



Děkuji za pozornost