

Přínosy vs. rizika kombinované imunoterapie v léčbě onkologických pacientů

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie

LF a FN Hradec Kralové

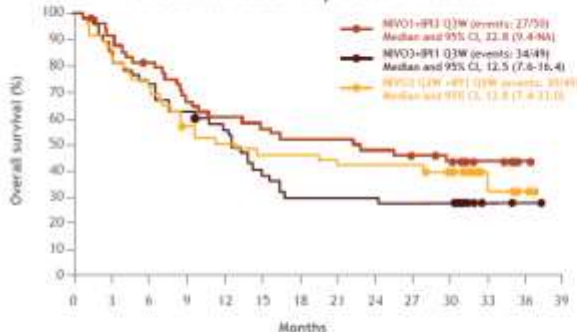
Co uslyšíte

- Účinnost imunoterapie na modelovém příkladu: Melanom
- Rizika imunoterapie
- Existuje spojení mezi toxicitou imunoterapie a účinností?

Overall survival

Primary analysis

Median follow-up 30.7 months

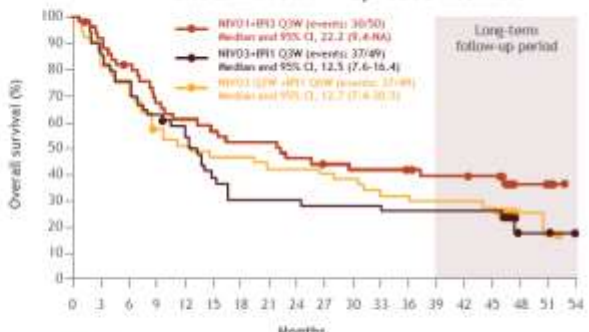


No. at risk

NIVO1+IPI3 Q3W	50	45	39	32	29	27	25	25	23	21	19	7	2	0
NIVO3+IPI1 Q3W	49	41	36	30	26	18	14	14	14	13	13	2	1	0
NIVO3 Q2W + IPI1 Q6W	49	42	36	27	24	22	22	20	20	20	15	4	2	0

Long-term follow-up

Median follow-up 46.5 months

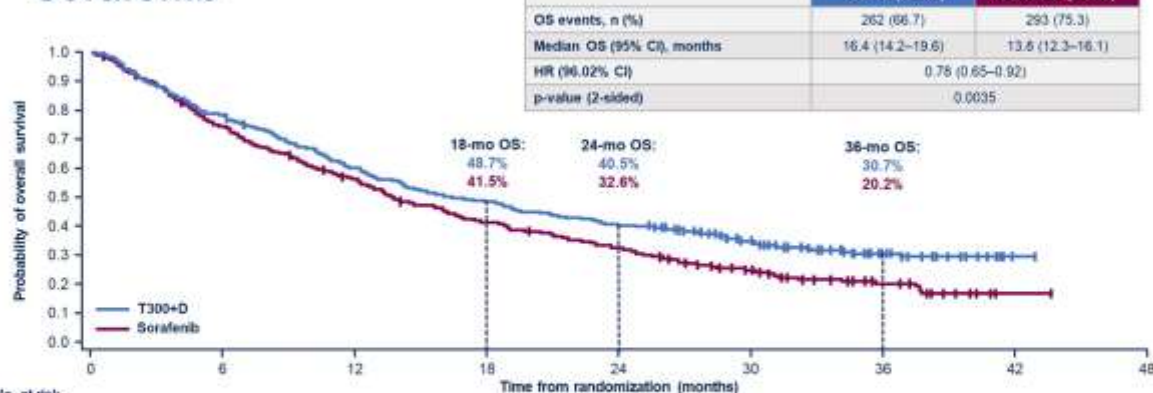


No. at risk

NIVO1+IPI3 Q3W	50	45	39	32	29	27	25	25	22	20	19	19	18	16	16	15	6	4	0
NIVO3+IPI1 Q3W	49	41	36	30	26	18	14	14	14	13	13	12	12	12	12	12	2	2	0
NIVO3 Q2W + IPI1 Q6W	49	42	36	27	24	22	22	20	20	19	18	15	14	14	14	13	5	3	2

Účinnost imunoterapie - hepatocelulární karcinom

Primary objective: overall survival for T300+D vs sorafenib



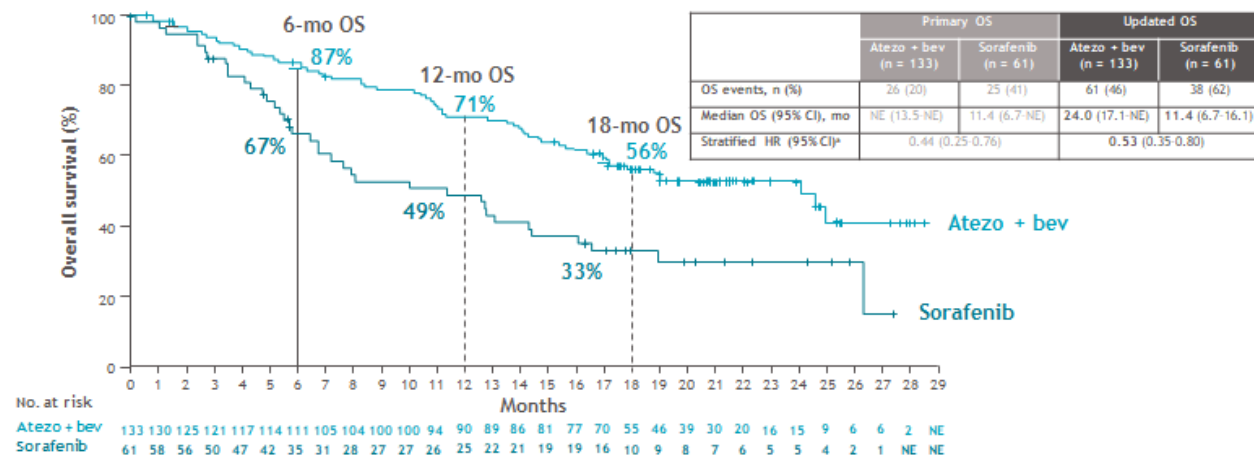
No. at risk

T300+D	393	308	235	190	158	98	32	1	0
Sorafenib	389	283	211	155	121	62	21	1	0

Data cutoff: August 27, 2021. Median duration of follow-up was 33.16 (95% CI, 31.74-34.63) months for T300+D and 32.23 (96% CI, 30.42-33.71) months for sorafenib. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; T300+D, tremelimumab 300 mg + durvalumab 1500 mg Q4W.

IMbrave150: atezo + bev, 1L; median follow-up, 15.6 months (approved 1-O therapies)

IMbrave150: China cohort overall survival



No. at risk

Atezo + bev	133	130	125	121	117	114	111	105	104	100	100	94	90	89	86	81	77	70	55	46	39	30	20	16	15	9	6	6	2	NE
Sorafenib	61	58	56	50	47	42	35	31	28	27	26	25	22	21	19	19	16	10	9	8	7	6	5	5	4	2	1	NE	NE	

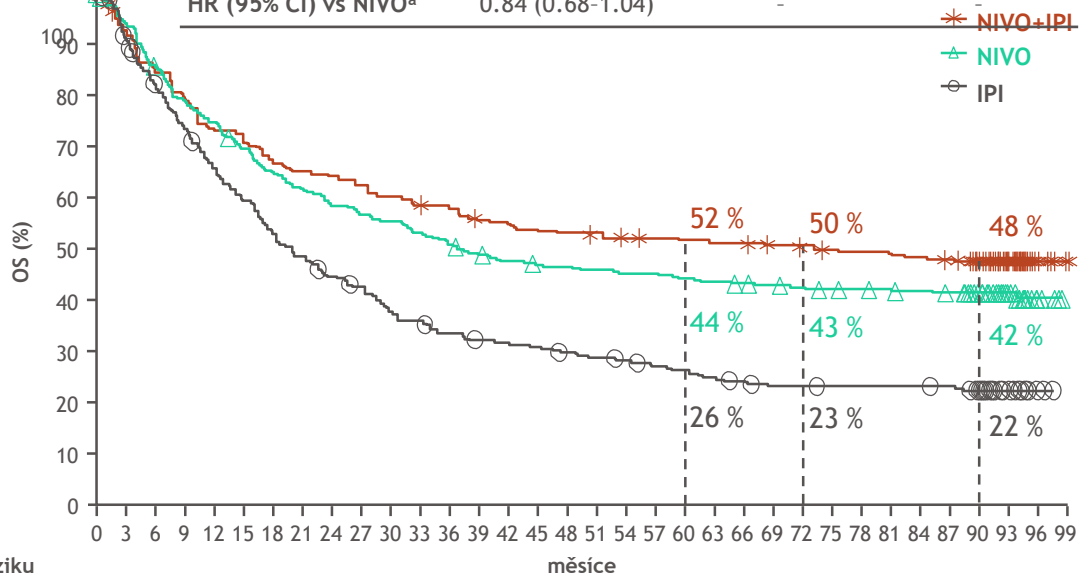
Data cutoff, August 31, 2020. *Stratification factors included in the Cox model are AFP level (< 400 ng/mL vs ≥ 400 ng/mL) at baseline and macrovascular invasion and/or extrahepatic spread (yes vs no) per interactive voice/web response system (iR5). Chinese cohort included 137 patients from global study population + 57 additional Chinese patients who were enrolled in the China extension cohort and were not included in the global analysis. atezo, atezolizumab; bev, bevacizumab. Finn RS et al. Poster presentation at ASCO-GI; January 15-17, 2021; Virtual. Abstract 267.

Účinnost imunoterapie – příklad melanom

Celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) - 7,5leté sledování

NIVO + IPI (n = 314) NIVO (n = 316) IPI (n = 315)

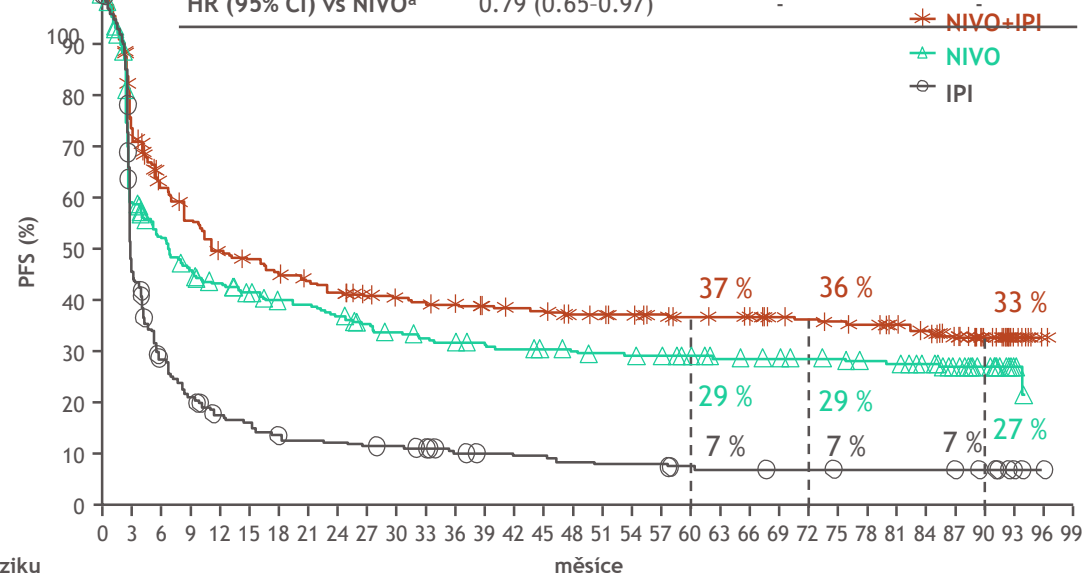
Median, měsíce (95% CI)	72.1 (38.2-NR)	36.9 (28.2-58.7)	19.9 (16.8-24.6)
HR (95% CI) vs IPI	0.53 (0.44-0.65)	0.63 (0.52-0.77)	-
HR (95% CI) vs NIVO ^a	0.84 (0.68-1.04)	-	-



	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	144	143	141	138	129	58	7	0
NIVO+IPI	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	144	143	141	138	129	58	7	0
NIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	123	121	120	118	107	54	4	0
IPI	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	63	63	63	62	57	24	5	0

NIVO + IPI (n = 314) NIVO (n = 316) IPI (n = 315)

Median, měsíce (95% CI)	11.5 (8.9-20.0)	6.9 (5.1-10.2)	2.9 (2.8-3.1)
HR (95% CI) vs IPI	0.42 (0.35-0.51)	0.53 (0.44-0.64)	-
HR (95% CI) vs NIVO ^a	0.79 (0.65-0.97)	-	-



	314	219	175	156	138	133	126	119	112	106	103	100	99	95	93	92	87	86	84	81	78	77	76	72	70	68	66	63	57	50	33	10	1	0
NIVO+IPI	314	219	175	156	138	133	126	119	112	106	103	100	99	95	93	92	87	86	84	81	78	77	76	72	70	68	66	63	57	50	33	10	1	0
NIVO	316	177	151	132	120	112	106	103	97	89	84	80	78	76	73	71	69	67	66	65	62	58	57	56	54	53	50	49	44	37	21	5	0	0
IPI	315	135	78	58	46	42	34	32	31	29	28	26	21	19	18	18	16	15	15	15	12	11	11	10	10	9	9	9	9	7	3	1	0	0

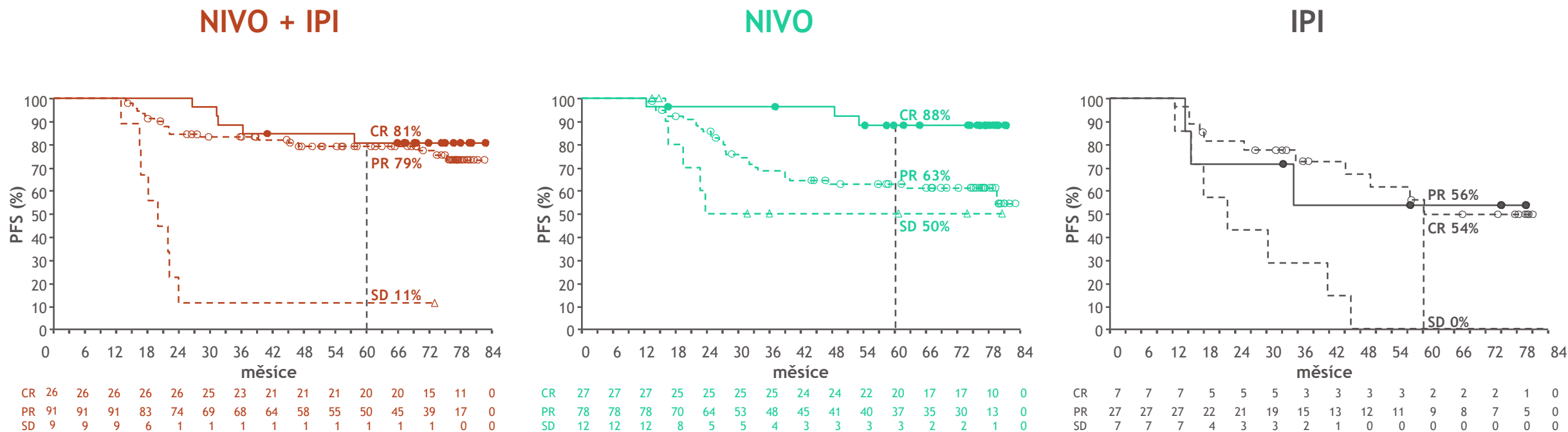
- Medián délky trvání odpovědi nedosažen pro kombinaci NIVO + IPI,
- pro NIVO dosáhl 90,8 měsíce a pro IPI zůstává 19,2 měsíce

^aPopisná analýza. IPI, ipilimumab; NIVO, nivolumab; NR, nedosaženo.

Odpověď na léčbu po 6,5 letech

	NIVO + IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
ORR (95% CI), %	58 (53-64)	45 (39-51)	19 (15-24)
Nejlepší celková odpověď, %			
kompletní odpověď	23	19	6
částečná odpověď	36	26	13
stabilizace onemocnění	12	9	22
progrese onemocnění	24	38	50
neurčeno	6	8	9
Medián délky trvání odpovědi (95% CI), měsíce	NR (61,9-NR)	NR (45,7-NR)	19,2 (8,8-47,4)

PFS v závislosti na nejlepší odpovědi, 12měsíční landmark analýza^a



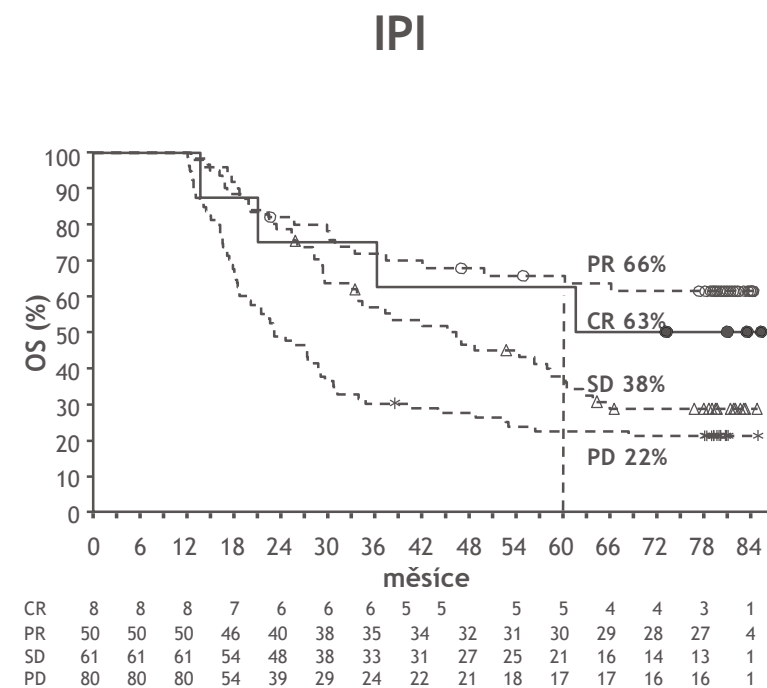
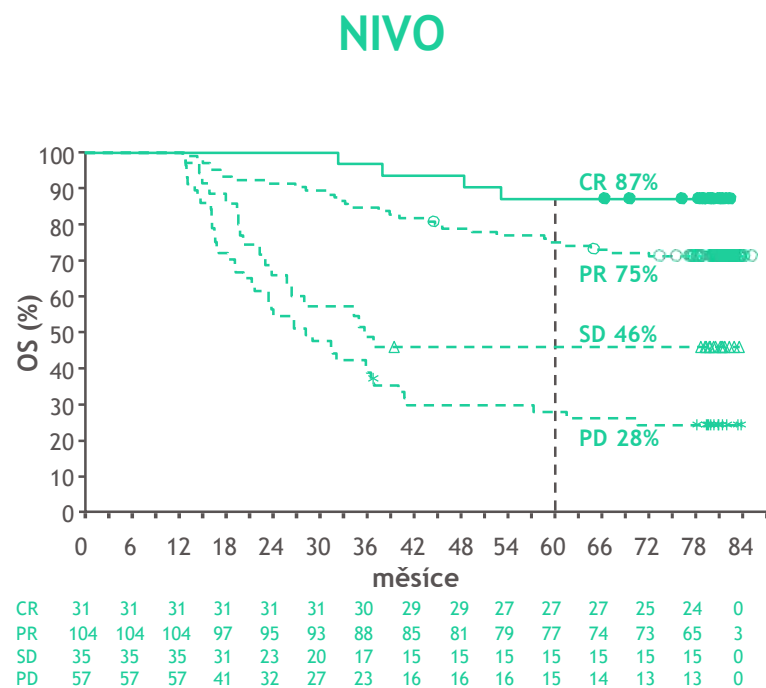
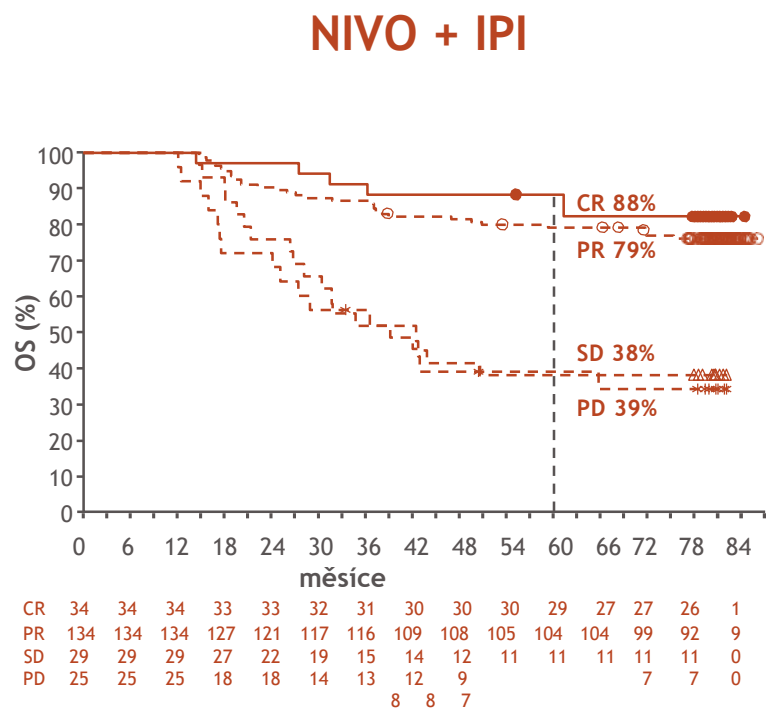
- Pacienti s CR, PR nebo SD po 12 měsících od vstupu do studie byli sledováni v parametru PFS^b

^aPro omezení zkreslení byli vyloučeni pacienti s událostí PFS v průběhu prvních 12 měsíců od vstupu.

^bProtože progrese onemocnění je PFS událost, nebyli pacienti s PD jako nejlepší odpovědi zahrnuti v této analýze.

CR, kompletní odpověď; PR, částečná odpověď; SD, stabilizace onemocnění; PD, progrese onemocnění.

OS v závislosti na nejlepší odpovědi, 12měsíční landmark analýza^a

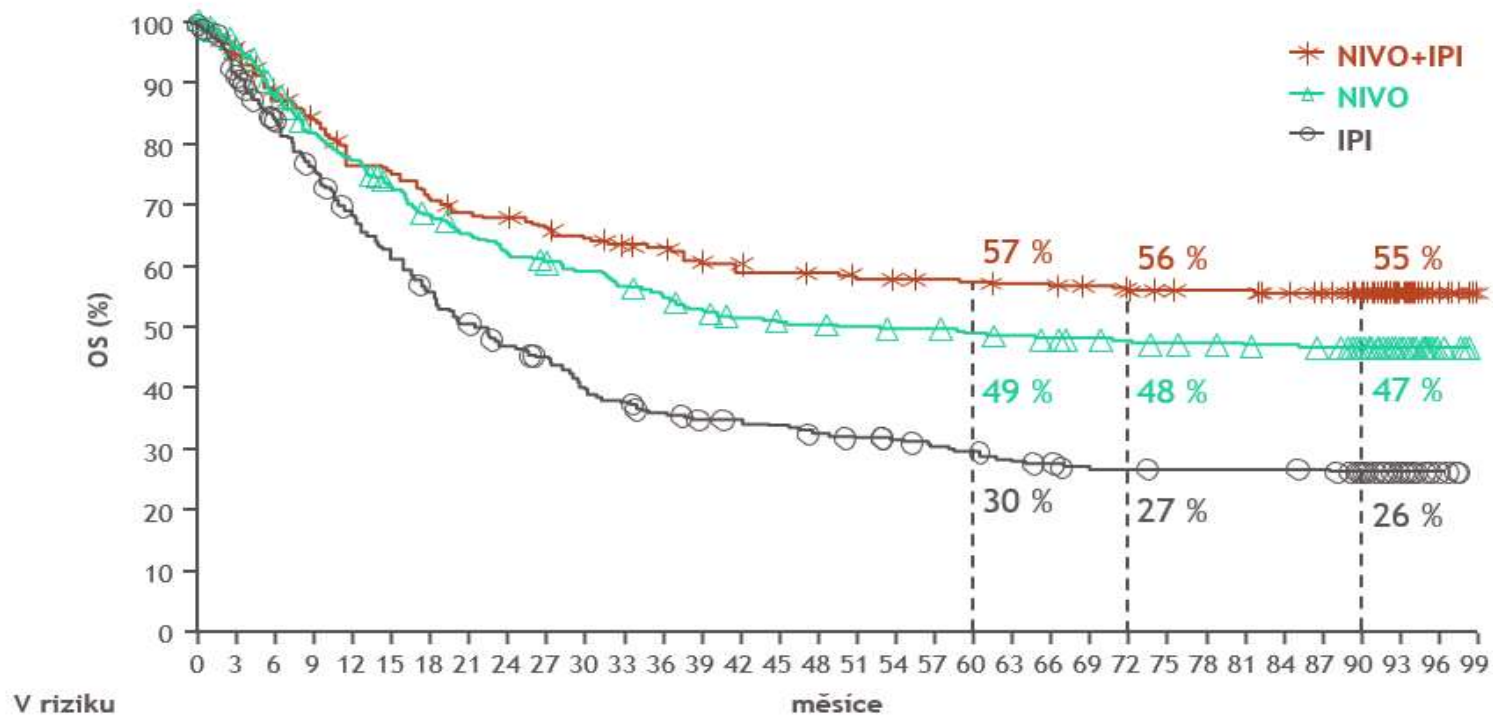


- Pacienti s CR, PR nebo SD po 12 měsících od vstupu do studie byli sledováni v parametru OS

^aPro omezení zkreslení byli vyloučeni pacienti s událostí OS v průběhu prvních 12 měsíců od vstupu.
CR, kompletní odpověď; PR, částečná odpověď; SD, stabilizace onemocnění.

Melanom-specifické přežití – 7,5leté sledování

	NIVO + IPI (n = 314)	NIVO (n = 316)	IPI (n = 315)
Median, měsíce (95% CI)	NR (71.9-NR)	49.4 (35.1-NR)	21.9 (18.1-27.4)
HR (95% CI) vs IPI	0.48 (0.39-0.60)	0.61 (0.49-0.75)	-
(95% CI) vs NIVO ^a	0.79 (0.63-1.00)	-	-



NIVO+IPI	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	144	143	141	138	129	58	7	0
NIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	123	121	120	118	107	54	4	0
IPI	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	63	63	63	62	57	24	5	0

- Žádná změna bezpečnostního profilu během prodlouženého sledování
- Zaznamenáno dalších 10 úmrtí bez souvislosti s léčbou
 - pro progresi základního onemocnění (n = 4)
 - z neznámé příčiny (n = 1)
 - z jiného důvodu (n = 5)^b

^aPopisná analýza; událost definována jako úmrtí na melanom nebo z důvodu eutanázie, úmrtí z jiných důvodů byla cenzorována. ^bBez spojitosti s diagnózou COVID. Po jednom pacientu zemřelo z důvodu pneumonitidy, přirozených příčin, akutního dechového selhání, mrtvice a metastatického karcinomu prostaty. IPI, ipilimumab; OS, celkové přežití;

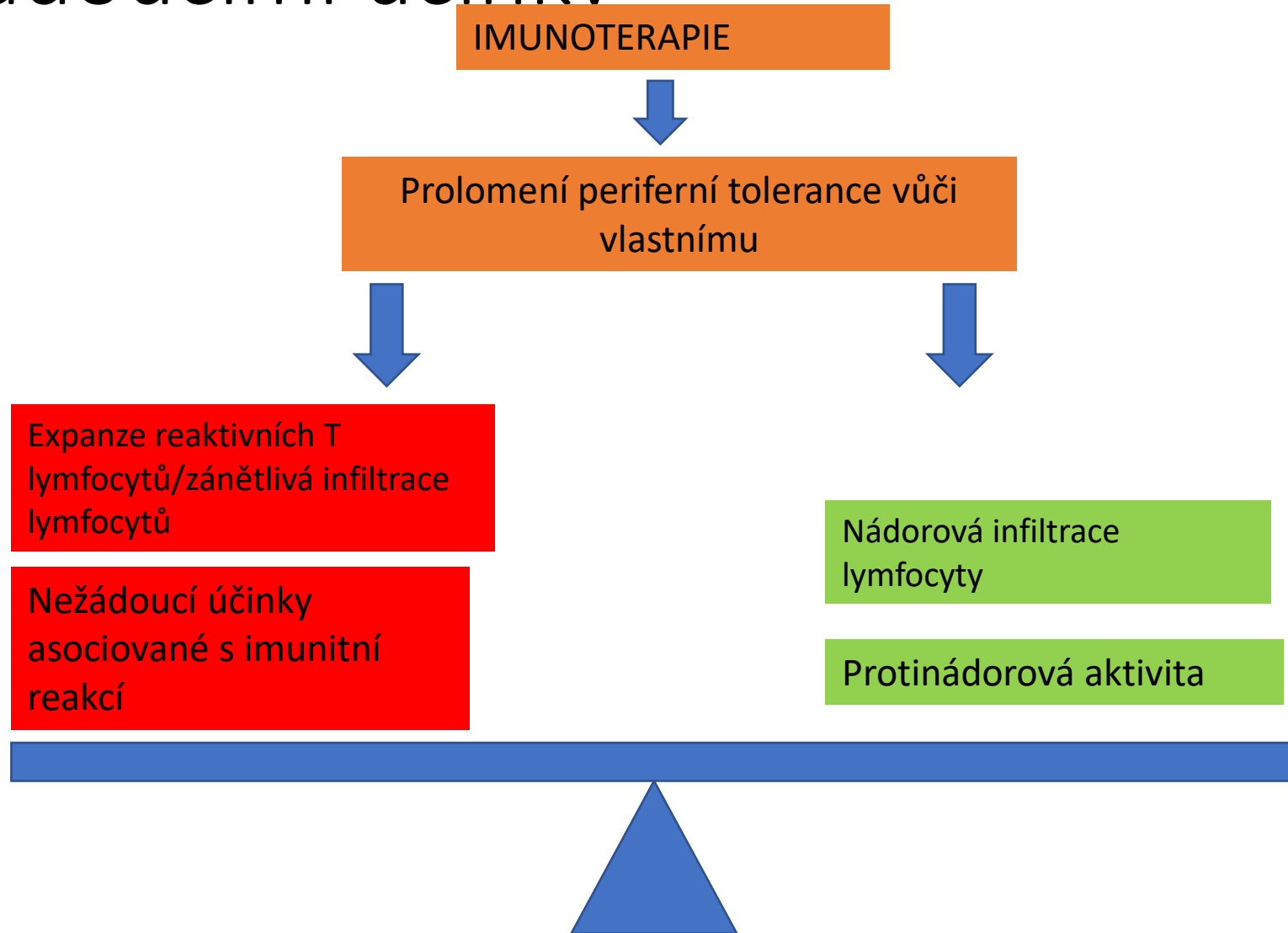
Celkový přehled

	PFS (měsíce)	OS (měsíce)	ORR % (CR%)	% přežití	PFS %	Následná terapie %
Chemoterapie (264)	4,8	12,6	15 (0)	??	??	77
CA184-024 CHT (252)	1. vyšetření	9,1	10,3 (0,8)	8,8 (5)	??	59
CA184-024 IPI (250)	1. vyšetření	11,2	15,2 (1,6)	18,2 (5)	??	54
CA184-169 10 (365)	2,8	15,7	15 (2)	25 (5)	??	36
CA184-169 3 (362)	2,8	11,5	12 (2)	19 (5)	??	38
CA 209-066 N (210)	5,1	37,5	42,9 (20)	39 (5)	28 (5)	48
CA 209-066 CHT (208)	2,2	11,2	14,4 (1)	17 (5)	3 (5)	65
Keynote 006 Pemb (368)	11,6	38,7	46 (14 ⁺)	43 (5)	27 (4)	40 ⁺
Keynote 006 IPI (181)	3,7	17,1	17 (3 ⁺)	33 (5)	8 (4)	52 ⁺
CA 209-067 N+I (314)	11,5	72*	58 (23)	52 (5)	36 (5)	36
CA 209-067 Nivo (316)	6,9	36,9	45 (19)	44 (5)	29 (5)	49
CA 209-067 IPI (315)	2,9	19,9	19 (6)	26 (5)	7 (5)	66

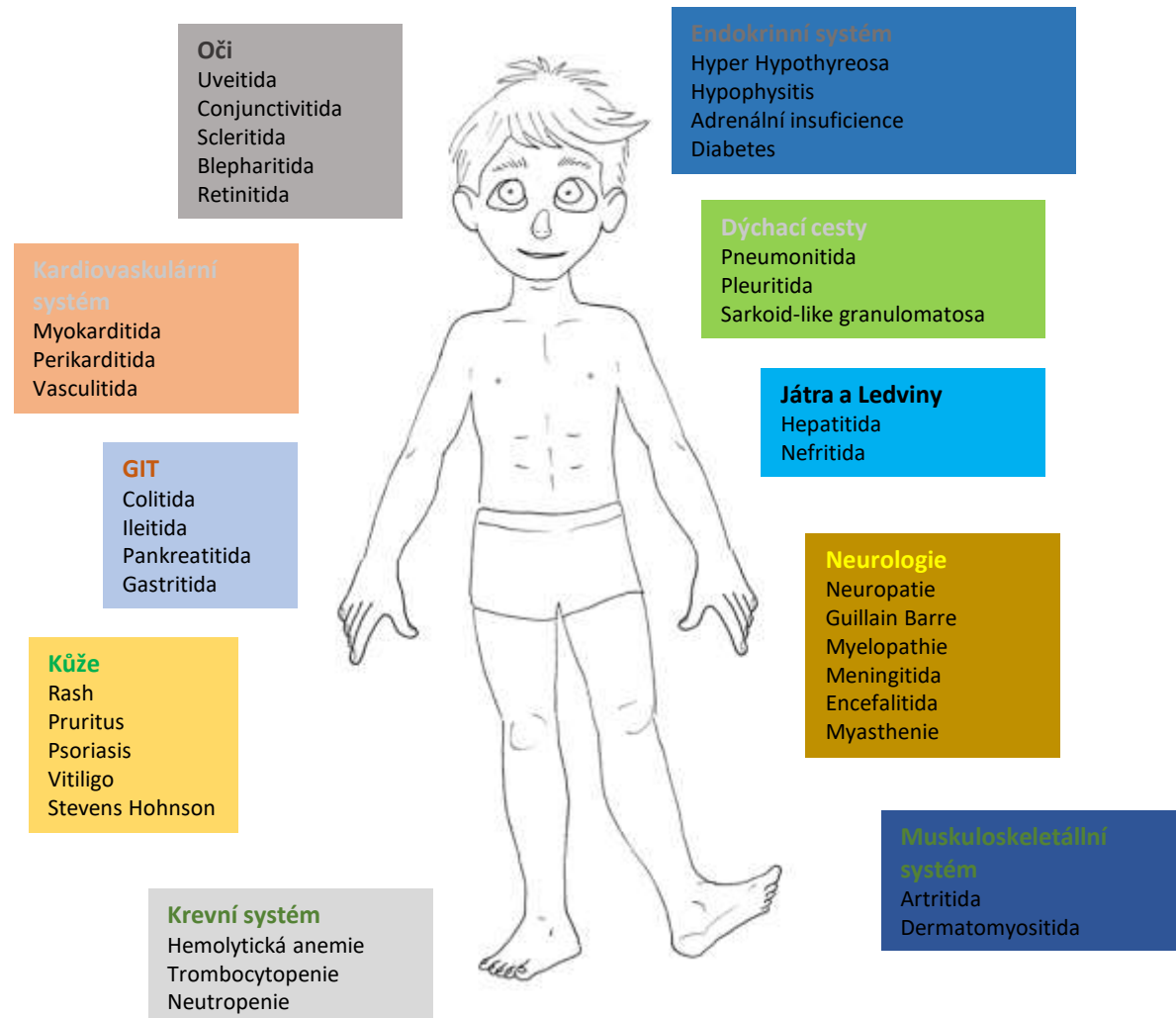
+ data pro nepředléčené a předléčené pacienty * při 6,5 letém sledování

Rizika imunoterapie

Imunoterapie je spojena s odlišnými nežádoucími účinky



Spektrum možného toxického účinku imunoterapie



Vyšší toxicita kombinace NIVO + IPI

CheckMate 067	NIVO+IPI (N=313)		NIVO (N=313)		IPI (N=311)	
Objective response %	58		44		19	
Patients reporting event, %	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Treatment-related adverse event (AE)	95.8	56.5	84.0	19.8	85.9	27.0
Treatment-related AE leading to discontinuation	38.7	30.7	10.5	7.3	15.4	13.5
Treatment-related death*	0		0.3		0.3	

Database lock Nov 2015

*One reported in the NIVO group (neutropenia) and one in the IPI group (colon perforation)

- **68.8% pacientů, kteří ukončili léčbu s IPI + NIVO kvůli treatment-related AEs dosáhlo léčebnou odpověď**

Počet postižených orgánů

CheckMate 067

Počet postižených orgánů	NIVO + IPI (n=313)	NIVO (n=313)	IPI (n=311)
0	91 (29%)	236 (75%)	171 (55%)
1	125 (40%)	61 (20%)	112 (36%)
2	77 (25%)	14 (5%)	24 (8%)
3	15 (5%)	2 (1%)	4 (1%)
>3	5 (2%)	0	0

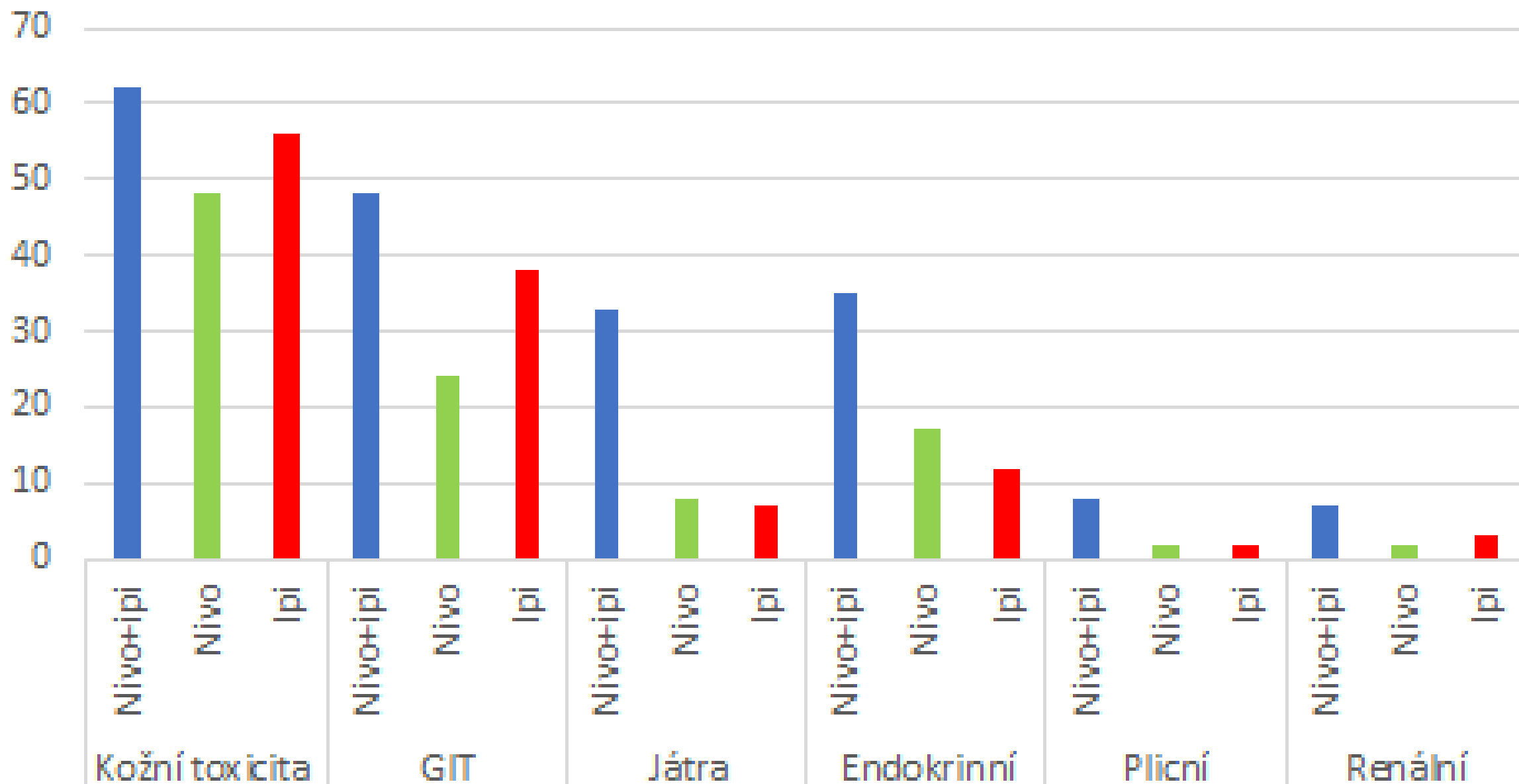
Orgány: kůže, GIT, endokrinní žlázy, játra, plíce, ledviny

Úmrtí ve studii CM 067

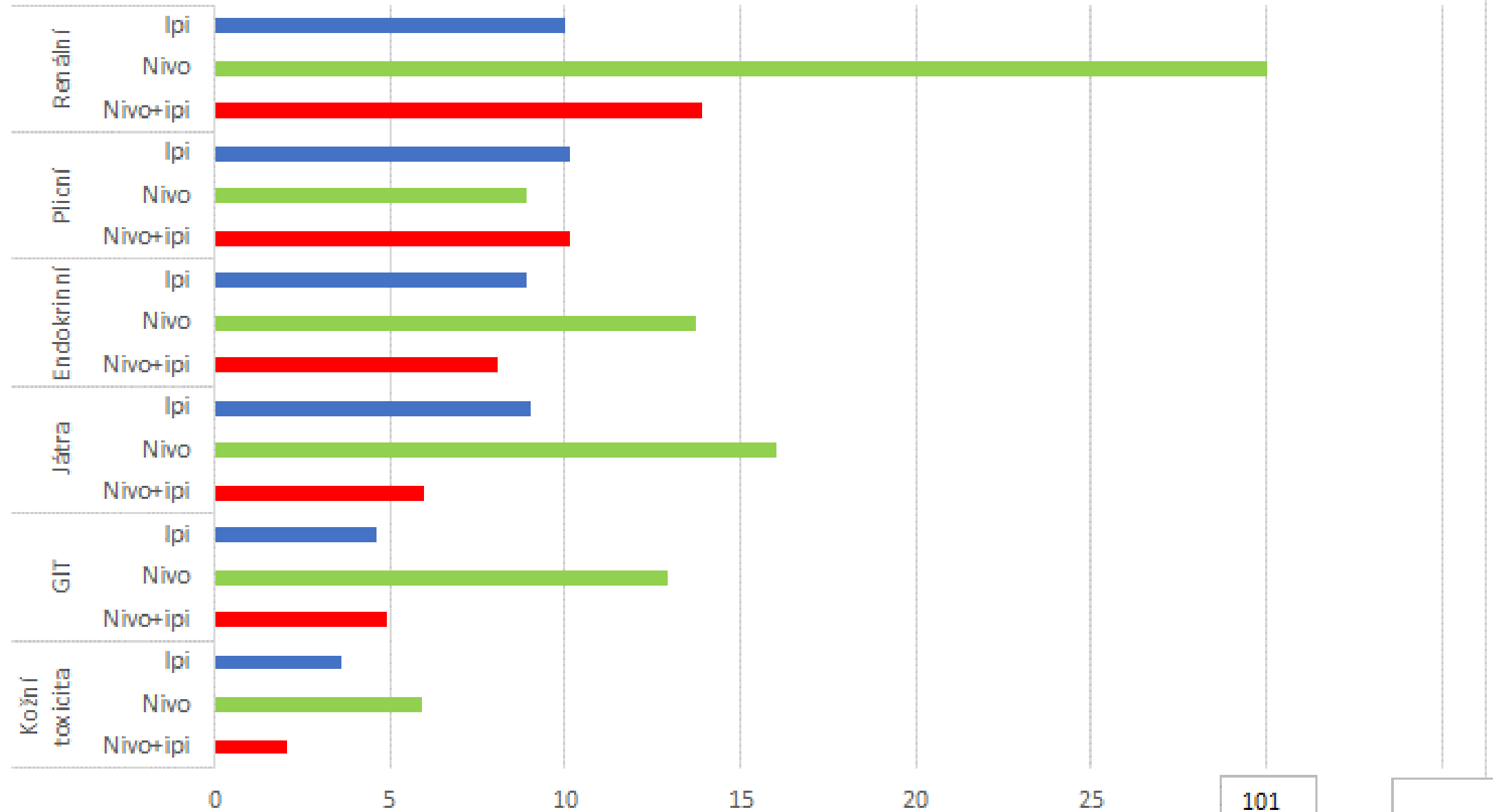
	Nivolumab Plus Ipilimumab (N = 313)	Nivolumab (N = 313)	Ipilimumab (N = 311)
Patients who died, No. (%)	156 (50)	178 (57)	231 (74)
Disease	130 (42)	152 (49)	210 (68)
Study drug toxicity	2 (1) ^b	1 (< 1) ^c	1 (< 1) ^d
Unknown	4 (1)	9 (3)	5 (2)
Other	20 (6)	16 (5)	15 (5)
Patients who died since the 5-year analysis, No.	5	3	3
Disease	3	3	2
Study drug toxicity	0	0	0
Unknown	0	0	1
Other	0	2 ^e	0

^aAnalysis performed in the safety population (treated patients). There were four additional deaths in the

Nežádoucí účinky výskyt (%)

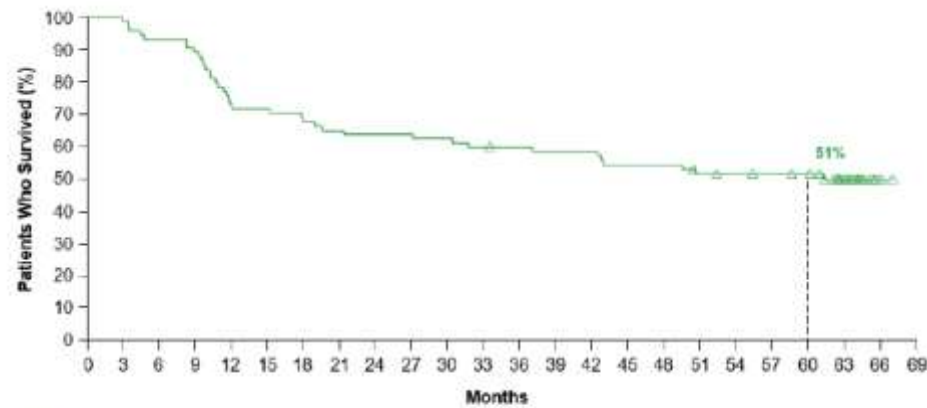


Nástup nežádoucího účinky (týdny)



Pacienti kteří ukončili léčbu v průběhu indukční fáze pro toxicitu

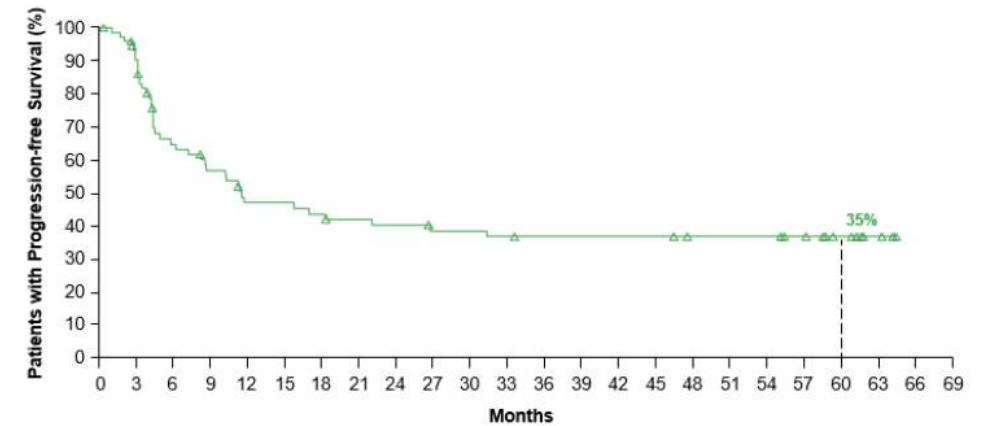
mOS 61.4 měsíců (95% CI, 30.5- NR)



No. at risk
Discontinued treatment because of a treatment-related AE during the induction phase

Months	74	73	69	66	54	53	51	48	47	47	46	44	43	42	42	39	39	38	35	34	33	21	2	0	
0	74																								
3		73																							
6			69																						
9				66																					
12					54																				
15						53																			
18							51																		
21								48																	
24									47																
27										47															
30											46														
33												44													
36													43												
39														42											
42															42										
45																39									
48																	39								
51																		38							
54																			35						
57																				34					
60																					33				
63																						21			
66																							2		
69																								0	

mPFS 11.1 měsíců (95% CI, 5.9 -26.7)



No. at risk
Discontinued treatment because of a treatment-related AE during the induction phase

Months	74	56	39	34	27	27	25	23	22	20	20	19	18	18	18	18	18	18	18	16	16	16	16	14	10	5	0	0	
0	74																												
3		56																											
6			39																										
9				34																									
12					27																								
15						27																							
18							25																						
21								23																					
24									22																				
27										20																			
30											20																		
33												19																	
36													18																
39														18															
42															18														
45																18													
48																	16												
51																		16											
54																			16										
57																				16									
60																					14								
63																						10							
66																							5						
69																								0					

Kombinace IO + TKI (např. pembrolizumab + axitinib)

	Keynote 426				Checkmate 214			
	Pembro + axitinib (N=432)		Sunitinib (N=429)		Sunitinib (N=422)		Nivo + Ipi (N=425)	
Objective response %	59		36		27		42	
Patients reporting event, %	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Treatment-related adverse event (AE)	96,3	62,9	97,6	58,1	97	63	93	46
Treatment-related AE leading to discontinuation	25,9	NR	10,1	NR	12	NR	22	NR
Treatment-related death*	0,9 (4)*		1,6 (7)		4		8+	

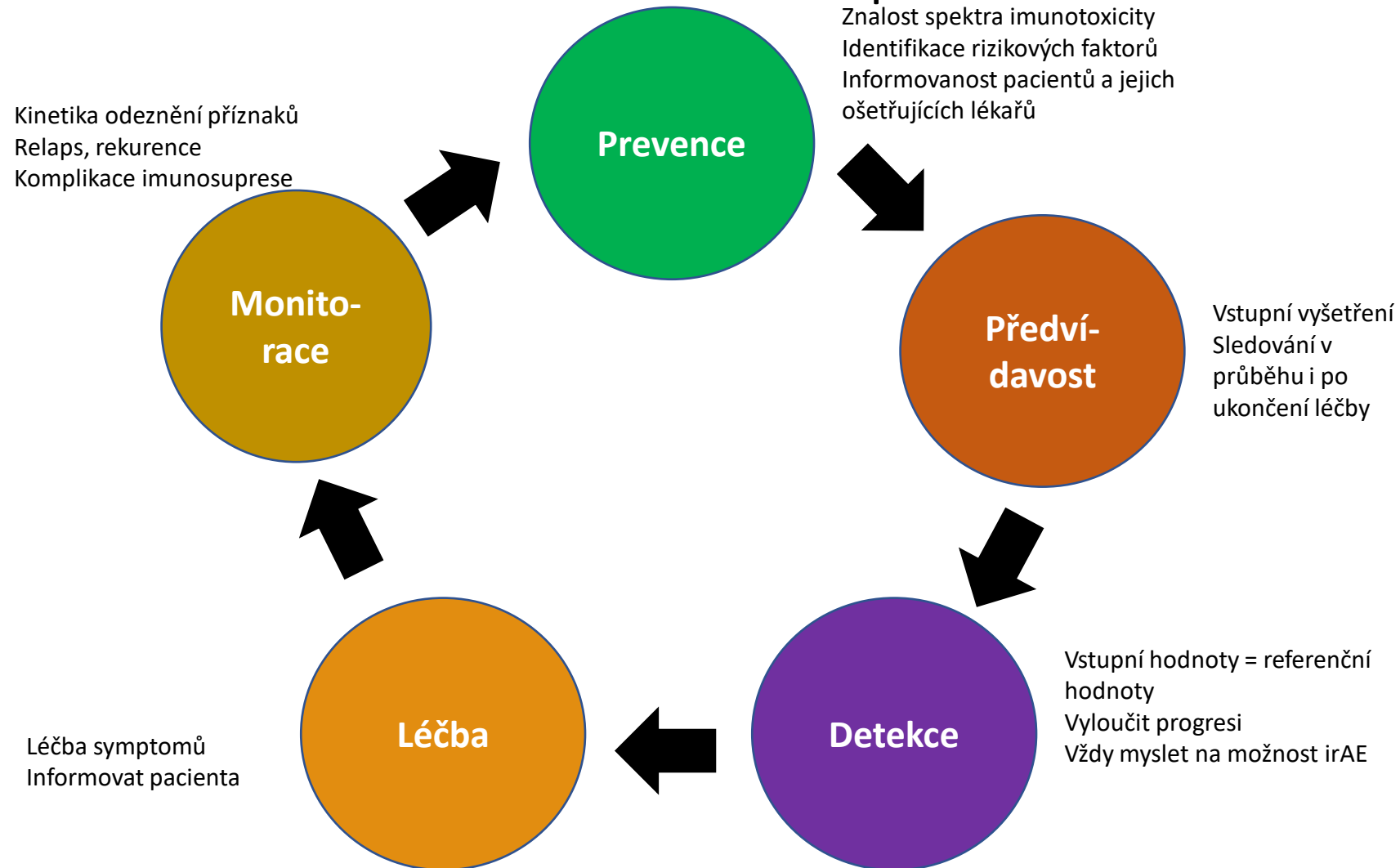
* Myasthenia gravis, myocarditis, necrotizing fasciitis pneumonitis + pneumonitida, aplastická anemie, krvácení GIT, hepatotoxicita

Incidence irAE na základě typu nádoru

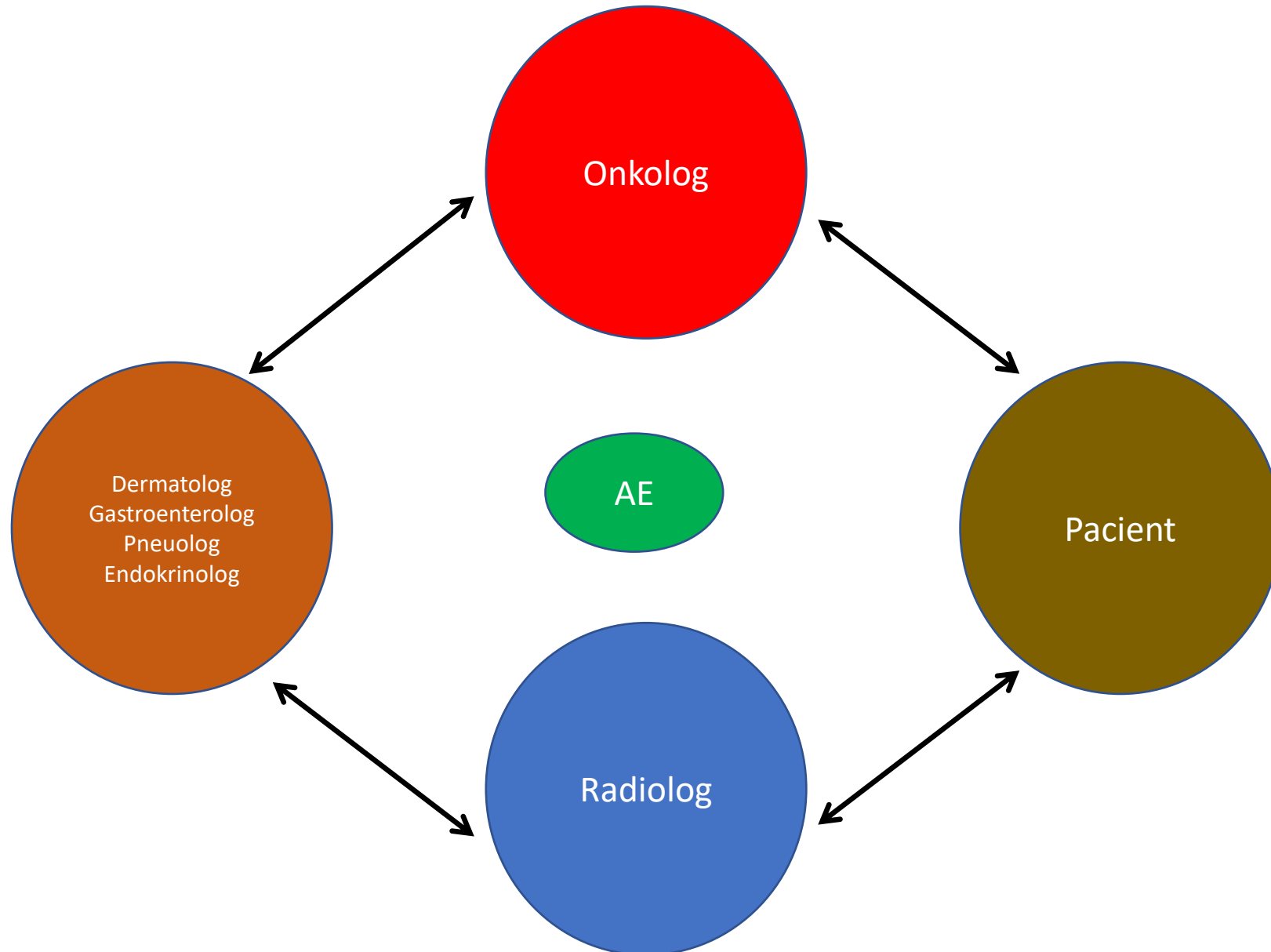
Table 2. Comparison of the incidence of irAE between tumour types for patients receiving anti PD-1 agent

irAE	Melanoma versus NSCLC OR (95% CI)	P value	Melanoma versus RCC OR (95% CI)	P value
Colitis	4.2 (1.3–14.0)	0.01	NA (no event for RCC)	
Diarrhoea	1.9 (1.5–2.5)	<0.001	1.3 (1.1–1.8)	0.04
Pruritus	2.4 (1.9–3.1)	<0.001	1.5 (1.2–2.0)	0.003
Rash	1.8 (1.4–2.3)	<0.001	1.6 (1.2–2.1)	0.002
Pneumonitis	0.4 (0.3–0.7)	<0.001	0.3 (0.2–0.6)	<0.001

Pět hlavních pilířů v managementu nežádoucích účinků imunoterapie



Multioborová spolupráce



Nežádoucí účinky a účinnost
léčby

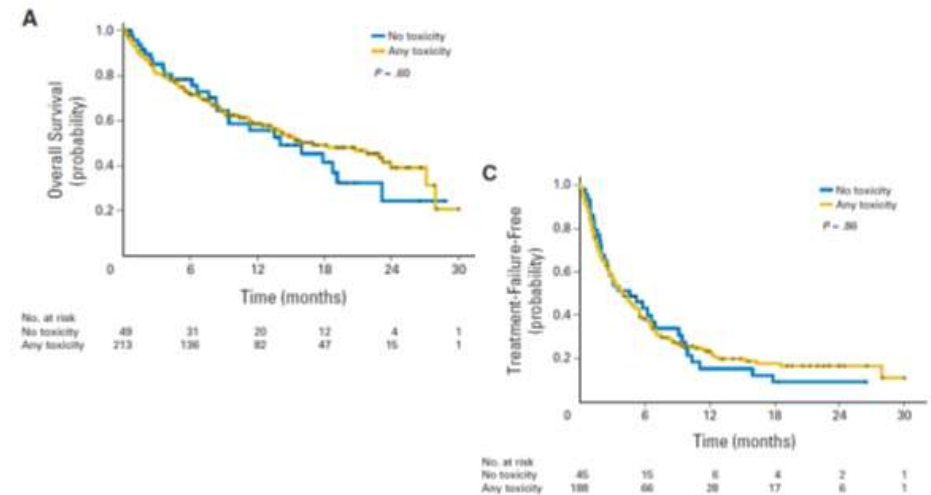
Otázka výskytu irAE a účinnosti IO

- Nežádoucí účinky ovlivňují účinnost onkologické léčby (minimálně tím, že nemůže být podávána)
- Snaha od jak živa o možnost propojení výskytu nežádoucích účinků s účinností
- Např. vysoký krevní tlak u TKI, akneiformní rash u antiEGFR léčbě apod.

irAE a účinnost u anti-CTLA-4

- Nejednoznačný závěr
- Ve směs se jedná jen o melanom
- Možná i limitací počtu dávek
- Retrospektivní sledování
- Dáno pravděpodobně i mechanismem účinku

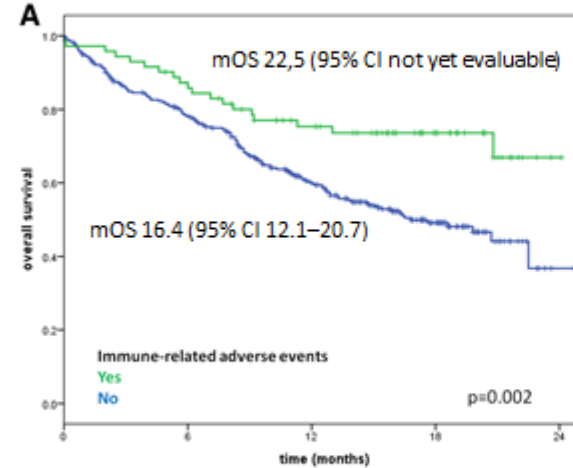
Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients with metastatic melanoma



irAE a účinnost u anti-PD-1

- Ve směs pozitivní trend mezi výskytem irAE a účinností
- Nejde ani tak o grade ale o počet irAE
- Pozitivní korelace
 - Kožní
 - Střevní
 - Endokrinní
- Negativní korelace
 - Jaterní
 - Plicní

Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program.



V celé populaci (n=389):
mPFS 4,5 měsíce (95% CI 3.7–6.2)
1-year OS 63%

Endokrinní, kožní a GIT irAE spojeno s lepším OS (1-year OS 92,3, 81,6 a 78,6%)
Jaterní a plicní irAE souviseli s horším OS (1-year OS 42,9 a 25%)

irAE 1-year OS 69.0% 2-year OS 46.6%
Non irAE 1-year OS 59.7% 2-year OS 43.6%,

Má to tedy smysl?

Děkuji za pozornost