

BARCELONA
2024

ESMO

congress

BARCELONA SPAIN
13-17 SEPTEMBER 2024



ESMO CONGRESS 2024
Σημαντικές μελέτες στην ενότητα του
ηπατοκυτταρικού καρκίνου



Πάντζιος Σπυρίδων
Ειδικευόμενος Εσωτερικής Παθολογίας
Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα
ΓΟΝΚ «Οι Άγιοι Ανάργυροι»

Updated efficacy and safety data from IMbrave050: Phase III study of adjuvant atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs active surveillance in patients (pts) with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (HCC)

A. Yopp¹, M. Kudo², M. Chen³, A-L. Cheng⁴, A.O. Kaseb⁵, H.C. Lee⁶, S. Qin⁷, E. Cha⁸, S.P. Hack⁹, Q. Lian⁹, J. Spahn¹⁰, C. Wu¹¹, P. Chow¹²

Background: At the pre-specified interim analysis (IA; median follow-up, 17.4 mo), IMbrave050 met its primary endpoint of improved independent review facility (IRF)-assessed recurrence-free survival (RFS) in pts with high-risk HCC. The RFS HR for atezo + bev vs active surveillance was 0.72 (adjusted 95% CI: 0.53, 0.98; $P=0.012$); overall survival (OS) was immature (HR, 1.42; 95% CI: 0.80, 2.54; Qin Lancet 2023). Here, we report updated analyses.

Methods: IMbrave050 enrolled pts with HCC who had high recurrence risk (based on tumour size and number, vascular invasion and tumour differentiation) following curative-intent resection or ablation. Pts were randomised 1:1 to receive atezo 1200 mg + bev 15 mg/kg IV every 3 weeks (17 cycles) or active surveillance for 1 y; pts were eligible to crossover to atezo + bev following IRF-recurrence. Stratification factors included geographic region and a composite factor comprising the number of high-risk features, curative procedure and use of optional adjuvant transarterial chemoembolisation (1 cycle) post-resection. Secondary endpoints included OS and safety.

Results: The updated RFS HR was 0.90 (95% CI: 0.72, 1.12). At the 2nd IA, OS remained immature (HR, 1.26; 95% CI: 0.85, 1.87). RFS and OS results were consistent across clinically relevant subgroups. No new safety concerns were observed.

Table: LBA39		
	Atezo + bev (n = 334)	Active surveillance (n = 334)
RFS		
Events, n (%)	162 (49)	164 (49)
RFS, median (95% CI), mo	33.2 (24.3, NE)	36.0 (22.7, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.90 (0.72,1.12)	
Stratified log-rank <i>P</i> value	NA; descriptive	
OS		
Events, n (%)	54 (16)	46 (14)
OS, median (95% CI), mo	NE (NE)	NE (NE)
Stratified HR (95% CI)	1.26 (0.85, 1.87)	
Stratified <i>P</i> value	0.250	

Clinical cutoff: 3 May 2024. Median follow-up: 35.1 mo.
NA, not applicable; NE, not estimable.

Conclusions: In this updated analysis, initial RFS benefit with atezo + bev vs active surveillance was not sustained. OS remained immature but showed numerical improvement from the 1st IA. The safety profile of atezo + bev remained manageable and consistent with that of each agent and the underlying disease. The benefit–risk profile does not support atezo + bev as an adjuvant therapy for all high-risk HCC. Efficacy follow-up will continue. These results inform future approaches to improve pt outcomes.

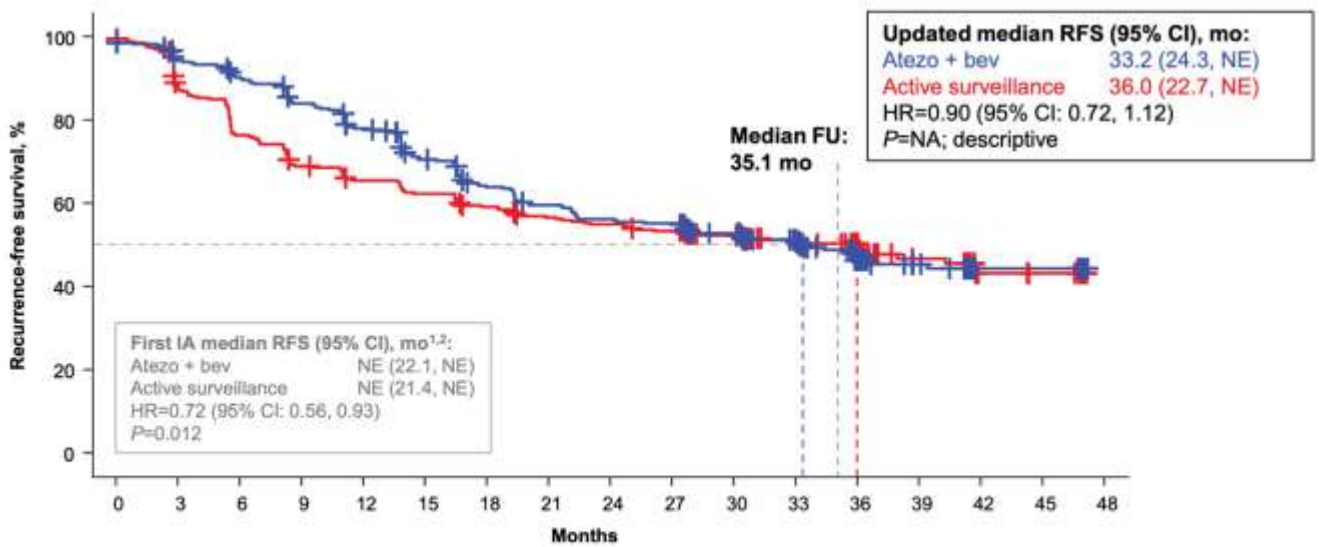
Clinical trial identification: NCT04102098.

Περιγραφή

- Στη μελέτη IMBRAVE050 συγκρίθηκε η χορήγηση επικουρικής θεραπείας Atezo-Beva έναντι της παρακολούθησης για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή ή RFA και είχαν υψηλό κίνδυνο υποτροπής.
- Αν και σε παλαιότερη ανάλυση φάνηκε αρχικά όφελος ως προς τη μη εμφάνιση υποτροπής (RFS) στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν επικουρική ανοσοθεραπεία, στην πρόσφατη ανάλυση με διάμεσο follow-up 35 μηνών, η διαφορά αυτή ως προς το RFS μεταξύ των δύο ομάδων φαίνεται ότι εξαλείφθηκε.
- Μάλιστα, οι δύο ομάδες δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο RFS ακόμη και στην ανάλυση όλων των υποομάδων.
- Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι το αρχικό όφελος στο RFS από την επικουρική θεραπεία φαίνεται να προέκυπτε κυρίως από τους ασθενείς που χειρουργήθηκαν και είχαν μεγαλύτερο φορτίο νόσου (εκτός των up-to-7 κριτηρίων), αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Συνεπώς, οι ασθενείς με σχετικά περιορισμένη νόσο (εντός των up-to-7 κριτηρίων) που χειρουργήθηκαν ή υποβλήθηκαν σε RFA δεν εμφάνισαν καμία απολύτως διαφορά στο RFS είτε έλαβαν επικουρική ανοσοθεραπεία, είτε όχι.

Σχόλιο

- Όπως γίνεται αντιληπτό, χρειάζονται επί του παρόντος περισσότερες μελέτες και περισσότερα δεδομένα για να μπορέσουμε να στηρίξουμε την εισαγωγή της ανοσοθεραπείας ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με ΗΚΚ.



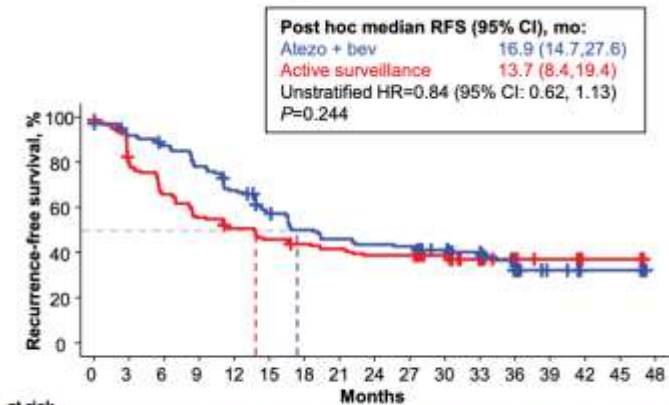
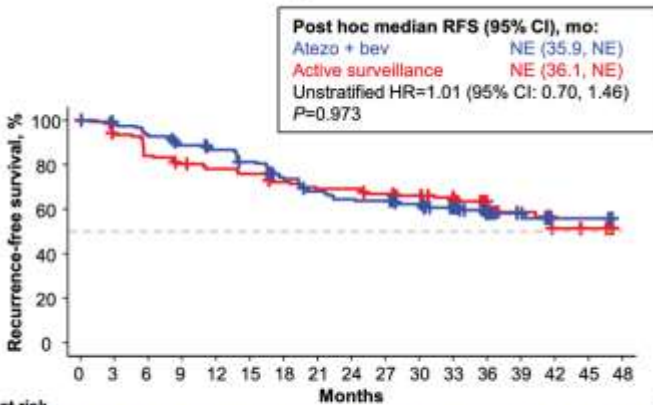
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Atezo + bev	334	305	290	268	245	216	191	177	167	164	147	123	62	45	18	18	NE
Active surveillance	334	265	247	221	207	197	185	175	170	164	145	124	63	42	16	14	NE

Clinical cutoff: 3 May 2024; median follow-up duration: 35.1 mo. At clinical cutoff, 162 of 334 patients (49%) in the atezo + bev arm and 164 of 334 (49%) in the active surveillance arm experienced disease recurrence or death. HRs are stratified. P values are log rank. FU, follow-up; NA, not applicable; NE, not estimable. 1. Qin et al. Lancet 2023. 2. Chow et al. AACR 2023 [abstract CT003].

Yopp et al. IMbrave050 update <https://ter.ii/q4cyf1>

Within up-to-7 criteria

Outside up-to-7 criteria



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Atezo + bev	158	148	141	132	127	118	105	96	91	90	84	70	35	26	7	7	NE
Active surveillance	144	128	115	109	105	102	96	92	92	88	83	75	42	27	9	7	NE

Baseline risk factors	No. of patients	Unstratified HR (95% CI)
All patients	668	0.91 (0.73, 1.13)
<65 years old	427	0.98 (0.75, 1.28)
≥65 years old	241	0.78 (0.54, 1.13)
Male	555	0.91 (0.72, 1.15)
Female	113	0.96 (0.53, 1.73)
Asian	545	0.90 (0.70, 1.15)
White	78	0.79 (0.42, 1.48)
Other race	45	1.32 (0.61, 2.86)
ECOG PS 0	527	0.84 (0.65, 1.07)
ECOG PS 1	141	1.19 (0.75, 1.88)
PD-L1 ≥1%	294	0.98 (0.70, 1.37)
PD-L1 <1%	269	0.73 (0.53, 1.02)
Unknown PD-L1	105	1.39 (0.78, 2.49)
1 high-risk feature ^a	312	0.85 (0.60, 1.22)
>1 high-risk features ^a	273	0.94 (0.69, 1.27)
BCLC 0/A	572	0.92 (0.73, 1.18)
BCLC B	56	0.78 (0.39, 1.56)
BCLC C	40	0.99 (0.47, 2.11)

Baseline risk factors	No. of patients	Unstratified HR (95% CI)
Hepatitis B etiology	418	0.96 (0.72, 1.27)
Hepatitis C etiology	72	1.04 (0.55, 1.99)
Non-viral etiology	86	0.91 (0.50, 1.64)
Unknown etiology	92	0.64 (0.36, 1.13)
Resection	585	0.89 (0.71, 1.12)
Abiatio	83	1.04 (0.55, 1.97)
In patients who underwent resection:		
1 tumour	526	0.91 (0.71, 1.17)
>1 tumours	59	0.75 (0.39, 1.45)
Tumour size >5 cm	327	0.84 (0.64, 1.12)
Tumour size ≤5 cm	258	1.10 (0.73, 1.65)
mVI present	358	0.96 (0.72, 1.28)
mVI absent	227	0.78 (0.53, 1.15)
Poor tumour differentiation	244	0.83 (0.58, 1.17)
No poor tumour differentiation	341	0.94 (0.69, 1.28)
Received TACE	67	1.20 (0.62, 2.31)
Did not receive TACE	518	0.86 (0.67, 1.10)
Within up-to-7 criteria	302	1.01 (0.70, 1.46)
Outside up-to-7 criteria	283	0.84 (0.62, 1.13)

0.3 ← 1 → 3
 Atezo + bev better Active surveillance better

0.3 ← 1 → 3
 Atezo + bev better Active surveillance better

Five-year overall survival (OS) and OS by tumour response measures from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)

L. Rimassa¹, S.L. Chan², B. Sangro³, G. Lau⁴, M. Kudo⁵, V. Breder⁶, M. Varela⁷, O. Crysler⁸, M. Bouattour⁹, V.T. Dao¹⁰, A. Faccio¹¹, J. Furuse¹², L-B. Jeng¹³, Y-K. Kang¹⁴, R.K. Kelley¹⁵, M.J. Paskow¹⁶, M. Makowsky¹⁷, D. Ran¹⁸, A. Negro¹⁷, G.K. Abou-Alfa¹⁹

Background: In the phase 3 HIMALAYA study (NCT03298451) in uHCC, STRIDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) significantly improved OS vs sorafenib in the primary analysis (Abou-Alfa et al. *NEJM Evid* 2022) and demonstrated durable long-term survival with a 4-year OS rate of 25.2% (Sangro et al. *Ann Oncol* 2024). Here, we report the first 5-year OS analysis in uHCC and evaluate survival by multiple tumour response measures.

Methods: Participants (pts) with uHCC were randomised to STRIDE, durvalumab monotherapy or sorafenib. OS, 5-year OS rates, OS by disease control (DC), changes in tumour size and depth of response (DpR; Osgood et al. *J Clin Oncol* 2019) and serious adverse events (SAEs) were assessed. Extended long-term survivors were described. Data cut-off was 1 March 2024.

Results: The OS hazard ratio (HR) for STRIDE vs sorafenib was 0.76 (95% confidence interval [CI], 0.65–0.89) (Table). The 5-year OS rate was 19.6% with STRIDE vs 9.4% with sorafenib (rate ratio, 2.09) and was further improved in pts who achieved DC (28.7% vs 12.7%; rate ratio, 2.26). OS rates for pts who achieved \geq G2 (>25%) tumour shrinkage were 58.0% (57 pts at risk) vs 36.0% (8 pts at risk) at 48 months and 50.7% (34 pts at risk) vs 26.3% (4 pts at risk) at 60 months for STRIDE vs sorafenib, respectively. The rate of treatment-related SAEs with STRIDE did not change from the primary analysis.

Table: 947MO

	STRIDE (n=393)	Durvalumab (n=389)	Sorafenib (n=389)
Median follow-up duration (95% CI), months	62.5 (59.5–64.8)	62.7 (60.8–63.8)	59.9 (58.3–61.5)
OS HR (95% CI)	0.76 (0.65–0.89)	0.85 (0.73–1.00)	
OS rates (95% CI), %			
48 months	25.2 (20.9–29.7)	19.0 (15.1–23.3)	15.1 (11.5–19.1)
60 months	19.6 (15.6–23.8)	14.4 (10.9–18.4)	9.4 (6.5–13.0)
OS rates in pts with DC (95% CI), %			
48 months	36.3 (30.0–42.5)	28.9 (22.7–35.4)	20.2 (15.1–25.9)
60 months	28.7 (22.8–34.9)	21.8 (16.1–28.0)	12.7 (8.4–17.9)
Treatment-related SAEs, n/N (%)	68/388 (17.5)	33/388 (8.5)	37/374 (9.9)

Conclusions: STRIDE demonstrated an unprecedented 5-year survival rate, with no additional serious safety events in the extended follow-up. The improved OS outcomes observed across multiple tumour response evaluations, including DC and DpR, provide novel insights on the clinical benefit of dual immune checkpoint inhibition beyond conventional measures of response. These results set a new benchmark in uHCC, with one in five pts alive with STRIDE at 5 years.

Clinical trial identification: NCT03298451.

Περιγραφή

- Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει την ανάλυση της 5ετούς επιβίωσης των ασθενών της μελέτης HIMALAYA, στην οποία αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού STRIDE (Tremelimumab-Durvalumab) έναντι του sorafenib στην 1^η γραμμή θεραπείας για το προχωρημένο ΗΚΚ.
- Σημαντικό εύρημα αποτελεί ότι περίπου το 20% των ασθενών της μελέτης εμφάνισε 5ετή επιβίωση.
- Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ήταν ακόμη μεγαλύτερο συγκεκριμένα για ασθενείς που εμφάνισαν σταθερή νόσο (28.7%) και αντικειμενική ανταπόκριση (50.7%) και πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με το sorafenib.
- Οι ασθενείς δεν εμφάνισαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σχόλιο

- Τα αποτελέσματα αυτά καθιστούν την χορήγηση συνδυασμένης ανοσοθεραπείας μία άκρως αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή συγκριτικά με το sorafenib, που αυξάνει σημαντικά την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ, καθώς 1 στους 5 ασθενείς με τέτοια έκταση νόσου δύναται πλέον να παραμένει ζωντανός μετά από 5 έτη θεραπείας.

Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Expanded analyses from CheckMate 9DW

T. Decaens¹, T. Yau², M. Kudo³, B. Sangro⁴, S. Qin⁵, L. Da Fonseca⁶, H. Karachivala⁷, J-W. Park⁸, E. Gane⁹, M. Pinter¹⁰, D.W.M. Tai¹¹, A. Santoro¹², G. Pizarro¹³, C-F. Chiu¹⁴, M. Schenker¹⁵, A.R. He¹⁶, Q. Wang¹⁷, T. Ogata¹⁸, J. Hreiki¹⁹, P.R. Galle²⁰

Background: In the phase 3 CheckMate 9DW study, 1L NIVO + IPI demonstrated statistically significant and clinically meaningful overall survival (OS) benefit vs LEN/SOR in patients (pts) with uHCC (NCT04039607). We present additional exploratory analyses from this preplanned interim analysis.

Methods: Pts with previously untreated HCC not eligible for curative surgical or locoregional therapies, Child-Pugh score 5 or 6, and ECOG performance status 0 or 1 were randomized 1:1 to receive NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg Q3W (up to 4 cycles; then NIVO 480 mg Q4W) or LEN 8 mg or 12 mg QD or SOR 400 mg BID until disease progression or unacceptable toxicity. NIVO was given for a maximum of 2 years. The primary endpoint was OS; secondary endpoints included objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) per blinded independent central review (BICR) using RECIST v1.1.

Results: A total of 668 pts were randomized to NIVO + IPI (n = 335) or LEN/SOR (n = 333). At a median follow-up of 35.2 (range 26.8–48.9) months (mo), median OS was 23.7 (95% CI 18.8–29.4) mo with NIVO + IPI vs 20.6 (95% CI 17.5–22.5) mo with LEN/SOR (HR 0.79; 95% CI 0.65–0.96; $P = 0.0180$); 24-mo OS rates were 49% (95% CI 44–55) vs 39% (95% CI 34–45), respectively. OS benefit was generally consistent across pt subgroups. ORR was higher with NIVO + IPI vs LEN/SOR (36% [95% CI 31–42] vs 13% [95% CI 10–17]; $P < 0.0001$), with higher complete response rates (7% vs 2%) and durable responses (median DOR: 30.4 [95% CI 21.2–not estimable] vs 12.9 [95% CI 10.2–31.2] mo). Any-grade treatment-related adverse events (TRAEs) were reported in 84% of pts with NIVO + IPI vs 91% of pts with LEN/SOR; grade 3–4 TRAEs were reported in 41% vs 42% of pts, respectively. Additional exploratory efficacy and safety analyses will be presented.

Conclusions: In pts with previously untreated uHCC, NIVO + IPI demonstrated statistically significant OS benefit vs LEN/SOR, with higher ORR and durable responses, along with manageable safety. These results further support NIVO + IPI as a potential 1L treatment option for uHCC.

Clinical trial identification: NCT04039607.

Περιγραφή

- Η μελέτη CheckMate 9DW ήταν μία μελέτη φάσης 3, στην οποία μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Nivolumab-Ipilimumab στην 1^η γραμμή θεραπείας για ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ, έναντι της χορήγησης sorafenib ή lenvatinib.
- Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν TKIs (23.7 έναντι 20.6 μήνες), ενώ επίσης οι ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία εμφάνισαν πολύ συχνότερα αντικειμενική ανταπόκριση (36%).
- Παράλληλα, η θεραπεία ήταν σχετικά καλώς ανεκτή από τους ασθενείς.

Σχόλιο

- Τα αποτελέσματα αυτά δύνανται να χρησιμοποιηθούν για την καθιέρωση του τρίτου κατά σειρά σχήματος ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική 1^{ης} γραμμής των ασθενών με προχωρημένο ΗΚΚ.
- Στα θετικά της μελέτης ήταν ότι σε σύγκριση με τις δύο άλλες εγκριτικές μελέτες ανοσοθεραπείας (IMBRAVE150, HIMALAYA), σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων. Επίσης, η σύγκριση της ανοσοθεραπείας έγινε με δύο TKIs πρώτης γραμμής και όχι μόνο με το sorafenib όπως συνέβη στις άλλες δύο εγκριτικές μελέτες.
- Τα δεδομένα ασφάλειας επιτρέπουν την αξιοποίηση αυτής της θεραπείας στις θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής για τον προχωρημένο ΗΚΚ.

Primary results from the phase III ALTN-AK105-III-02 study: Anlotinib plus penpulimab versus sorafenib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)

J. Zhou¹, J. Fan¹, S.C. Jiao², L. Bai², J. Luo³, Y. Bai⁴, Y. Pan⁵, Y. Gao⁶, R. Shi⁷, W. Zhang⁸, J. Zheng⁹, X. Hua¹⁰, X. Aibing¹¹, S. Hu¹², M. Da¹³, R. Wang¹⁴, J. Ma¹⁵, W. Jia¹⁶, W. Wu¹⁷, C. Peng¹⁸

Background: This randomized, controlled, openlabel, multicenter, phase III study aimed to evaluate the efficacy and safety of anlotinib (VEGFR/PDGFR/FGFR/c-kit-TKI) + penpulimab (anti-PD-1 IgG1 monoclonal antibody) vs sorafenib as 1L therapy for aHCC.

Methods: Eligible pts with aHCC were randomized 2:1 to anlotinib (10 mg, po, qd, d1-14) plus penpulimab (200 mg, iv, q3w) or sorafenib (400 mg, po, bid). Pts were stratified by macrovascular invasion and/or extrahepatic metastases, baseline serum AFP (<400 vs ≥400 ng/mL), and ECOG PS (0 vs 1). The dual primary endpoints were PFS (per RECIST v1.1 by IRC) and OS; secondary endpoints included PFS, ORR, DCR, DOR and safety. The final analysis for PFS was done after 312 PFS events occurred and the planned interim analysis of OS was done after 332 deaths occurred.

Results: 649 pts were randomized (anlotinib + penpulimab, 433; sorafenib, 216). Demographic and baseline characteristics were generally balanced across arms. Overall, 41% of pts had macrovascular invasion, and 62% had extrahepatic metastasis. At the final analysis for PFS (data cutoff: 5 June 2023), 313 PFS events had occurred. The median PFS was significantly improved with anlotinib + penpulimab vs sorafenib (6.9 mo [95% CI 5.8-8.0] vs 2.8 mo [2.7-4.1]; HR 0.53 [95% CI 0.41-0.68]); p<0.0001). At interim analysis for OS (data cutoff: 29 January 2024), 338 OS events had occurred. The median OS was significantly prolonged with anlotinib + penpulimab vs sorafenib (16.5 mo [95% CI 14.7-19.7] vs 13.2 mo [95% CI 9.7-16.9]; HR 0.69 [95% CI 0.52-0.92]; p=0.0013). Incidence rates of grade ≥3 TRAEs were 48.2% in the anlotinib+penpulimab arm and 47.4% in the sorafenib arm. AEs leading to dose modification (16.2% vs 29.9%) were lower with anlotinib + penpulimab compared with sorafenib. The incidence of any grade immune-mediated AEs was lower in anlotinib+penpulimab-treated pts: pneumonitis (2.5%), colitis (0.9%), and hepatitis (0.5%).

Conclusions: The combination of anlotinib + penpulimab significantly prolonged PFS and OS vs sorafenib with no new safety signals observed, and presents as a new 1L treatment option for aHCC.

Clinical trial identification: NCT04344158.

Περιγραφή

- Στην μελέτη αυτή συγκρίθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού penpulimab (anti-PD1)/anlotinib (TKI πολλαπλής στόχευσης) με το sorafenib στην 1^η γραμμή συστηματικής θεραπείας για τον προχωρημένο ΗΚΚ.
- Ανευρέθη μεγάλο όφελος επιβίωσης τόσο για το OS (16.5 μήνες για τον συνδυασμό έναντι 13.2 για το sorafenib), όσο και για το PFS (6.9 μήνες για το συνδυασμό έναντι 2.8 μηνών για το sorafenib).
- Ο συνδυασμός penpulimab/anlotinib εμφάνισε λιγότερα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε διακοπή θεραπείας συγκριτικά με το sorafenib.

Σχόλιο

- Κατανοεί κανείς πόσο γρήγορα αυξάνονται πλέον οι θεραπευτικές επιλογές στην πρώτη γραμμή, καθώς αυτή είναι η 5^η κατά σειρά RCT που αναδεικνύει όφελος επιβίωσης ενός συνδυασμού που περιλαμβάνει immune checkpoint inhibitor σε σύγκριση με το sorafenib στην 1^η γραμμή θεραπείας του προχωρημένου ΗΚΚ (Atezolizumab-Bevacizumab, Tremelimumab-Durvalumab, Nivolumab-Ipilimumab, Camrelizumab-Rivoceranib και τώρα Penpulimab-Anlotinib).

Iparomlimab and tuvonralimab (QL1706) with bevacizumab and/or chemotherapy in first-line (1L) treatment of advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): A randomized, open-label, phase II/III study (DUBHE-H-308)

S. Qin¹, J. Fan², F. Yang³, J. Zhou², Y. Zhang⁴, D. Cai⁵, Z. Yu⁶, Y. Chen⁷, X. Shi⁸, D. Li⁹, Y. Li¹⁰, J. Yao¹¹, Y. Tan¹², D. Wu¹³, X. Yang¹⁴, M. Da¹⁵, L. Li¹⁶, P. Shao¹⁷, X. Kang¹⁶

Background: QL1706, a single bifunctional MabPair product consisting of two engineered monoclonal antibodies (anti-PD-1 and anti-CTLA-4), plus bevacizumab (bev) as 1L therapy in aHCC showed promising antitumor activity and favorable safety profile in a Phase 1b/2 study. Thus the Phase 2 part of DUBHE-H-308 study (NCT05976568) investigating QL1706 with bev and/or chemotherapy (chemo) for 1L treatment of aHCC was conducted and the results were reported here.

Methods: Patients (pts) were randomly assigned (1:1:1:1) to the arm 1 QL1706 (7.5 mg/kg, Q3W) + bev (15 mg/kg, Q3W)+chemo (aHCC regimen, namely oxaliplatin 85 mg/m² plus capecitabine 1000 mg/m², Q3W, up to 4 cycles), the arm 2 QL1706 + bev, the arm 3 QL1706 + chemo, or the arm 4 another PD-1 antibody sintilimab (200 mg, Q3W)+ bev. Primary endpoints for this Phase 2 study included ORR by investigator per RECIST v1.1, and safety.

Results: In total, 120 pts were enrolled. As of data cutoff (12 Jul 2024), median follow-up was 6.7 months. The baseline characteristics were generally balanced across 4 arms. ORR and DCR were showed in the table. At this time progression free survival (PFS) was not mature. The 6-month PFS rate was 78.5%, 64.3%, 53.8% and 50.3% in the above 4 arms, respectively. Grade ≥ 3 treatment-related AEs in 4 arms occurred in 46.7%, 50.0%, 46.7% and 37.9% of pts, respectively. Only one pt died due to treatment-related hepatic failure in the arm 4.

Conclusions: In the Phase 2 part of DUBHE-H-308 study, QL1706 plus bev with chemo showed encouraging preliminary efficacy and a manageable safety profile in 1L treatment of aHCC. QL1706 + bev + XELOX was selected as study arm by Independent Data Monitoring Committee for future Phase 3 study.

Clinical trial identification: NCT05976568.

Table: LBA38 The efficacy of 4 arms				
	QL1706+bev+chemo (Arm 1, n=31)	QL1706+bev (Arm 2, n=30)	QL1706+chemo (Arm 3, n=30)	Sintilimab+bev(Arm 4, n=29)
Best overall response, n (%)				
CR	1 (3.2)	0	0	0
PR	10 (32.3)	11 (36.7)	11 (36.7)	4 (13.8)
SD	16 (51.6)	13 (43.3)	15 (50.0)	17 (58.6)
PD	2 (6.5)	5 (16.7)	3 (10.0)	5 (17.2)
Not done	2 (6.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10.3)
ORR, % (95% CI)	35.5 (19.2-54.6)	36.7 (19.9-56.1)	36.7 (19.9-56.1)	13.8 (3.9-31.7)
DCR, % (95% CI)	87.1 (70.2-96.4)	80.0 (61.4-92.3)	86.7 (69.3-96.2)	72.4 (52.8-87.3)

Περιγραφή

- Στην αυτή τη μελέτη φάσης 2, μελετήθηκε το μόριο QL1706 (συνδυασμός anti-PD1/anti-CTLA4) σε συνδυασμό με bevacizumab ή/και χημειοθεραπεία με capecitabine/oxaliplatin (ΧΜΘ). Αν και με μικρό follow-up (6.7 μήνες), φάνηκε ότι ο συνδυασμός QL1706+bev+ΧΜΘ εμφανίζει υψηλά ποσοστά ελέγχου της νόσου (μόλις το 13% των ασθενών εμφάνισε πρόοδο νόσου) και ικανοποιητικά ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων (ως 35.5%), με σχετικά αποδεικτά επίπεδα ασφάλειας.
- Αν και αναμένονται επόμενες αναλύσεις και τα δεδομένα είναι σχετικά πρώιμα, οι ασθενείς που έλαβαν QL1706+bev+ΧΜΘ εμφάνισαν καλύτερο PFS στους 6 μήνες συγκριτικά με τις τρεις άλλες ομάδες ασθενών (βλ. πίνακα).

Σχόλιο

- Η μελέτη θα προχωρήσει στη φάση 3 με το συνδυασμό QL1706+bev+ΧΜΘ και αναμένονται τα αποτελέσματα. Είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιεί συνδυασμένη χημειοθεραπεία-ανοσοθεραπεία με υποσχόμενα αποτελέσματα στην 1^η γραμμή θεραπειών του ΗΚΚ.

Outcomes by baseline tumour burden in EMERALD-1: A phase III, randomised, placebo (PBO)-controlled study of durvalumab (D) ± bevacizumab (B) with transarterial chemoembolisation (TACE) in participants (pts) with embolisation-eligible unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC)

M. Kudo¹, R. Lencioni², J.P. Erinjeri³, S.L. Chan⁴, S. Qin⁵, Z. Ren⁵, Y. Arai⁷, J. Heo⁸, V. Breder⁹, M. Bouattour¹⁰, F. Dayyani¹¹, J-H. Yoon¹², C-F. Chiu¹³, T. Suttichaimongkol¹⁴, T. Decaens¹⁵, R. Griffin¹⁶, C. Morgan¹⁷, S.K. Ali¹⁸, K. Balaji¹⁹, B. Sangro²⁰

Background: In EMERALD-1 (NCT03778957), D + B + TACE significantly improved progression-free survival (PFS) vs TACE in pts with embolisation-eligible uHCC. The up-to-7 criterion measures tumour burden based on tumour number and diameter, which are prognostic for HCC. Here, outcomes were assessed by baseline tumour burden based on the up-to-7 criterion.

Methods: Pts were randomised 1:1:1 to D + B + TACE, D + TACE or TACE arms. Pts received D (1500 mg) + TACE or PBO for D (Q4W) + TACE. After completing last TACE, pts received D (1120 mg) + B (15 mg/kg), D (1120 mg) + PBO for B or PBOs for D and B (Q3W). PFS and time to progression (TTP) (BICR RECIST 1.1) in the intent-to-treat (ITT) population and safety in the safety analysis set (SAS; pts received ≥1 dose of study treatment [tx], regardless of randomisation) are reported by baseline tumour burden (within [≤7] or beyond up-to-7 criterion [>7]).

Results: At screening, the >7 group included more pts with ECOG PS1, BCLC Stage C, HAP C or D scores or PVI vs the ≤7 group. Disease characteristics were generally consistent across arms in the ≤7 and >7 groups. PFS improved with D + B + TACE vs TACE in the ≤7 and >7 groups, while PFS improved with D + TACE in the ≤7 group only. Trends were similar for TTP with marked improvement with D + B + TACE vs TACE in the ≤7 and >7 groups, and TTP improvement with D + TACE vs TACE, which was greater in the ≤7 group. Max Grade 3–4 tx-related adverse event (TRAE) frequencies were numerically higher with D + B + TACE vs TACE in the ≤7 and >7 groups; differences were reduced when adjusted for exposure. No tx-related deaths with D + B + TACE were observed.

Conclusions: In a broad population, PFS and TTP benefits were observed with D + B + TACE vs TACE with manageable safety, regardless of tumour burden. Data further support a favourable risk-benefit profile with D + B + TACE in embolisation-eligible uHCC.

Clinical trial identification: NCT03778957.

Περιγραφή

- Η μελέτη EMERALD-1 ήταν μία μελέτη η οποία πρόσφατα μελέτησε ασθενείς με ενδιάμεσου σταδίου ΗΚΚ οι οποίοι έκαναν TACE και durvalumab παράλληλα με τις συνεδρίες TACE και συνδυασμό durvalumab-bevacizumab επικουρικά μετά την τελευταία συνεδρία TACE. Οι ασθενείς αυτοί φάνηκε ότι είχαν πολύ καλύτερη επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο TACE, με σχετικά αποδεκτή ασφάλεια.
- Σε αυτήν την ανάλυση τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν με βάση την αρχική έκταση της νόσου χρησιμοποιώντας το κριτήριο up-to-7 και φάνηκε ότι η χρήση της επιπρόσθετης ανοσοθεραπείας και αντιαγγειογενετικής θεραπείας ανέδειξε όφελος στο PFS ανεξαρτήτως αν οι ασθενείς εμφάνιζαν μικρό ή μεγάλο φορτίο νόσου.

Σχόλιο

- Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη RCT μεγάλης κλίμακας που έδειξε όφελος στο PFS για ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία, αντιαγγειογενετική θεραπεία και TACE, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία TACE.
- Όπως γίνεται αντιληπτό, η μελέτη αυτή μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την evidence-based χορήγηση της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με πιο πρώιμα στάδια της νόσου, ακόμη και σε ασθενείς που εμφανίζουν μικρή έκταση της νόσου ενδοηπατικά (π.χ. πρώιμο BCLC-B στάδιο).

950P Outcomes by baseline tumour burden in EMERALD-1: A phase III, randomised, placebo (PBO)-controlled study of durvalumab (D) ± bevacizumab (B) with transarterial chemoembolisation (TACE) in

Table: 950P

ITT	Within up-to-7			Beyond up-to-7		
	D + B + TACE n=97	D + TACE n=97	TACE n=102	D + B + TACE n=106	D + TACE n=110	TACE n=103
mPFS, mo (95% CI)	19.4 (13.9–24.9)	13.6 (10.0–16.5)	11.1 (7.0–14.0)	11.1 (6.7–16.6)	6.8 (4.8–9.7)	6.9 (5.2–8.5)
PFS HR vs TACE (95% CI)	0.72 (0.51–1.03)	0.83 (0.58–1.17)		0.79 (0.57–1.09)	1.01 (0.74–1.39)	
mTTP, mo (95% CI)	24.9 (19.4–30.2)	13.6 (11.0–19.2)	11.1 (7.1–16.6)	16.7 (12.5–22.3)	9.2 (6.7–13.7)	8.2 (6.9–14.1)
TTP HR vs TACE (95% CI)	0.59 (0.40–0.87)	0.80 (0.55–1.15)		0.64 (0.44–0.93)	0.95 (0.67–1.35)	
SAS n (%)	n=82	n=106	n=99	n=72	n=126	n=101
Event rate per 100 pt-year						
Max Grade 3–4 TRAE	20 (24.4) 15.9	4 (3.8) 3.1	9 (9.1) 6.5	21 (29.2) 21.6	11 (8.7) 11.5	3 (3.0) 3.4

HR, hazard ratio; m, median

Vessels that encapsulate tumor clusters (VETC): A promising prognostic predictor for patients with hepatocellular carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor and immunotherapy combinations

Y. Yin¹, W. Zhang², Z. Wei², X. Che², X. Bi¹

Background: Vascular encapsulated tumor clusters (VETC) represent a distinctive manifestation of hepatocellular carcinoma (HCC). VETC-positive cases exhibit a characteristic pattern wherein neoplastic cells are surrounded by a contiguous layer of endothelial cells, promoting vascular dissemination and metastasis. Treatment strategies for advanced HCC predominantly involve tyrosine kinase inhibitors (TKI) and immune checkpoint inhibitors (ICI). The resurgence of interest in HCC morphology, prompted by the increasing utilization of HCC biopsy in clinical studies, underscores the potential utility of morphological features as prognostic or predictive biomarkers.

Methods: The investigated cohort comprised 125 patients, each possessing obtainable tumor biopsy specimens and comprehensive clinical records, inclusive of longitudinal follow-up data. For each case, five consecutive tissue sections were subjected to staining with H/E, CD34, GS, CD3, and CD79. CD34 immunostaining was employed to discern the presence of VETC, utilizing a defined threshold of 5% positivity to delineate VETC-positive cases. Additionally, GS, CD3, and CD79 served as surrogate markers for the immune classification of HCC.

Results: Among clinical features, BCLC stage and alpha-fetoprotein (AFP) showed a significant impact on OS in multivariable analysis. Among morphological features, namely HCC histotype and grade, VETC+, high number of CD3/CD79 and diffuse and strong GS staining, were not correlated with prognosis. In particular, VETC+ cases had a median OS of 12 months as compared to 11 months for VETC- cases [P=0.91]. By contrast, VETC showed an important correlation with treatment's benefit. Indeed, VETC+ patients had a significantly longer OS when treated with TKI and ICI combinations as compared to those treated with ICI or TKI alone [P=0.001]. This difference was not observed in the subgroup of patients with VETC- phenotype [P=0.51].

Conclusions: In advanced HCC, VETC+ cases have a significantly better response to tyrosine kinase inhibitor and immunotherapy combinations. This result candidates VETC+ as a powerful predictive biomarker in HCC.

Περιγραφή

- Η μελέτη αυτή εξέτασε την επίδραση στην επιβίωση και στην ανταπόκριση, της ιστολογικής κατηγορίας VETC σε ασθενείς με ΗΚΚ που έλαβαν immune-checkpoint inhibitors (ICIs) ή TKIs.
- Από τη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η ύπαρξη VETC δεν επηρέαζε ανεξάρτητα την συνολική επιβίωση των ασθενών στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Ωστόσο, το σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς με VETC(+) που έλαβαν συστηματική θεραπεία με συνδυασμό ICIs+TKIs εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τους VETC(+) που έλαβαν μονοθεραπεία (ICIs ή TKIs).
- Η διαφορά αυτή δεν παρατηρήθηκε στους VETC(-) ασθενείς.

Σχόλιο

- Παρά την ευρεία πλέον χρήση της ανοσοθεραπείας στον προχωρημένο ΗΚΚ, υπάρχει μεγάλη έλλειψη προγνωστικών δεικτών ανταπόκρισης και συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς υπό ανοσοθεραπεία.
- Η σημασία αυτής της μελέτης έγκειται στην χρήση των ιστολογικών χαρακτηριστικών του όγκου ως προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με ανοσοθεραπεία και TKIs.
- Είναι μεγάλης σημασίας η ανεύρεση ιστολογικών προγνωστικών παραγόντων (όπως η ύπαρξη VETC προτύπου), οι οποίοι σχετίζονται με όφελος σε συγκεκριμένη θεραπεία έναντι κάποιας άλλης, καθότι αυτή μπορεί στο μέλλον να οδηγήσει στην εξατομικευμένη χορήγηση συστηματικής θεραπείας και στην ανεύρεση εκείνων των υποπληθυσμών που εμφανίζουν όφελος επιβίωσης με τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας.

Lenvatinib (L) versus sorafenib (S) second-line therapy in hepatocellular carcinoma (HCC) patients (P) progressed to atezolizumab plus bevacizumab (AB)

M. Persano¹, M. Rimini², T. Tada³, G. Suda⁴, S. Shimose⁵, M. Kudo⁶, C. Yoo⁷, J. Cheon⁸, F. Finkelmeier⁹, H.Y. Lim¹⁰, J. Presa¹¹, F. Rossari², E. Amadeo², F. Vitiello², S. Camera², S. Foti², L. Mascia¹², M. Scartozzi¹, S. Cascinu², A. Casadei Gardini¹³

Background: This retrospective multicenter real-world study aims to compare outcomes reached by L and S second-line therapy in HCC P treated with first-line AB.

Methods: The overall cohort included 891 HCC P from 5 countries (Italy, Germany, Portugal, Japan, and the Republic of Korea) treated with AB in first-line setting. 53.0% of P had progressive disease after first-line therapy, of which 51.5% received a second-line treatment. Data from 137 P were available: 37.2% received S and 62.8% L.

Results: L second-line subgroup achieved a median overall survival (mOS) of 18.9 months (mo), significant longer ($p = 0.01$; HR: 2.24) compared to S subgroup that reached a mOS of 14.3 mo. After adjusting for positive clinical covariates at univariate analysis, multivariate analysis highlighted ALBI 1 grade [$p < 0.01$; hazard ratio (HR): 5.23] and L second-line therapy ($p = 0.01$; HR: 2.18) as positive prognostic factor for OS. Forest plot highlighted a positive trend in terms of OS in favor of P treated with L second-line regardless of baseline characteristics before first-line therapy. In particular, L second-line subgroup had a better OS compared to S second-line subgroup in male P, aged ≤ 70 years, with viral etiology, BCLC C stage, α fetoprotein < 400 ng/mL, Child-Pugh A, NLR < 3 , ALBI 1 grade, performance status ≤ 1 , presence of portal vein thrombosis. Regarding first-line outcomes, L second-line subgroup achieved a median progression-free survival (mPFS) of 3.5 mo, while S second-line subgroup reached a mPFS of 4.3 mo without any significant difference ($p 0.42$; HR: 1.15). There was no difference in overall response rate (L 26.1% vs. S 19.8%; $p = 0.29$) and disease control rate (L 76.8% vs. S 66.4%; $p = 0.71$) between the two subgroups. Among the group of P reaching a first-line PFS inferior to 6.0 mo, P treated with L second-line achieved a mOS of 17.0 mo significant longer ($p = 0.02$; HR: 2.24) compared to those treated with S second-line (9.2 mo). Within the group of P reaching a first-line PFS superior to 6.0 mo, there was no difference in mOS between the two subgroups (S 15.7 mo vs. L not reached; $p = 0.12$; HR: 2.41).

Conclusions: L second-line therapy is superior to S in HCC P progressed to first-line AB.

Περιγραφή

- Στην αναδρομική αυτή μελέτη, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της 2^{ης} γραμμής θεραπείας με lenvatinib ή sorafenib μετά από αποτυχία (λόγω προόδου νόσου) της θεραπείας 1^{ης} γραμμής με Atezolizumab-Bevacizumab.
- Η θεραπεία με lenvatinib και το ALBI-I ήταν προγνωστικοί παράγοντες καλύτερης επιβίωσης. Οι ασθενείς που έλαβαν 2^{ης} γραμμής lenvatinib είχαν 18.9 μήνες συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν 2^{ης} γραμμής sorafenib (14.3 μήνες, $p=0.01$), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο για το PFS όσο και για την ανταπόκριση στη θεραπεία μεταξύ των δύο ομάδων.
- Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι το όφελος συνολικής επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν 2^{ης} γραμμής lenvatinib συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν 2^{ης} γραμμής sorafenib, αφορούσε κυρίως τους ασθενείς που εμφάνισαν γρήγορη πρόοδο νόσου (εντός 6 μηνών) με τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής (Atezo-Beva), ενώ η διαφορά αυτή μεταξύ των ομάδων lenvatinib και sorafenib εξαλείφθηκε για τους ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή μετά από 6 μήνες θεραπείας με Atezo-Beva.

Σχόλιο

- Επί του παρόντος, είναι εν πολλοίς άγνωστο, ποια είναι η ιδανική θεραπεία 2^{ης} γραμμής μετά από αποτυχία της 1^{ης} γραμμής θεραπείας με Atezolizumab-Bevacizumab, καθώς δεν υπάρχουν ακόμη RCTs με σημαντικά αποτελέσματα.
- Η μελέτη αυτή, αν και αναδρομική, ήταν σημαντική γιατί σε έναν όχι και τόσο περιορισμένο αριθμό ασθενών 2^{ης} γραμμής, κατέδειξε την υπεροχή της θεραπείας με lenvatinib έναντι του sorafenib μετά από αποτυχία της 1^{ης} γραμμής θεραπείας με Atezo-Beva.
- Χρειάζονται, ωστόσο, προοπτικές RCTs για την επιβεβαίωση των ως άνω αποτελεσμάτων και την εφαρμογή τους στην κλινική πρακτική.

Development and validation of a novel digital PCR assay targeting circulating tumor DNA methylation biomarkers for hepatocellular carcinoma screeningH-J. Wang¹, J. Han², Y.Y. Lee², J. An², Y. Moon²¹Department of Surgery, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Republic of Korea; ²R&D Center, Gencurix Inc., Seoul, Republic of Korea

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer and the third leading cause of cancer-related deaths worldwide in 2020. However, current HCC screening tests, including serum alpha-fetoprotein (AFP) and ultrasound, are still limited by low accuracy. This study aims to discover and validate new HCC-specific biomarkers in blood samples.

Methods: To select HCC-specific biomarkers, DNA methylation profiles of >10,000 tissue samples from HCC, normal, and other cancers were analyzed using a high-throughput public database. A multi-step biomarker selection process using digital PCR identified the 3 HCC-associated CpG sites and validated these biomarkers in cancer cell lines, tissues, and plasma samples.

Results: Initially, three CpG sites were validated in several cancer cell lines derived from liver, lung, prostate, stomach, breast and pancreatic cancer. Remarkably, all three biomarkers showed hypermethylation in liver cancer cell lines, indicating their high specificity for HCC. These biomarkers were then tested in tissue samples including 50 liver cancer samples, 4 colorectal cancer samples, 3 lung cancer samples and 3 gastric cancer samples. As a result, two biomarkers were significantly hypermethylated in HCC, and the third showed liver tissue-specific methylation patterns. In addition, a novel digital PCR-based detection system using three biomarkers, termed the HEPA eDX, was optimized and subsequently validated in plasma samples (n=80) including healthy individuals, patients with liver diseases, and HCC patients. This validation achieved a sensitivity of 80% (95% CI, 50.9-91.3) and a specificity of 96.7% (95% CI, 88.5-99.6), and the HEPA eDX showed superior performance for HCC detection compared to AFP.

Conclusions: The HEPA eDX test has demonstrated outstanding sensitivity and specificity, establishing its potential as a superior alternative to current HCC screening methods such as AFP.

Περιγραφή

- Στη μελέτη αυτή, επιλέχθηκαν 3 διαφορετικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με μεθυλίωση ctDNA σε καρκινικές κυτταρικές σειρές που σχετίζονται με ΗΚΚ. Ακολούθως, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο που χρησιμοποιεί PCR, το οποίο περιλάμβανε αυτούς τους 3 βιοδείκτες και ελέγχθηκε σε 80 ασθενείς (υγιείς, με χρόνια ηπατικό νόσημα ή με ΗΚΚ).
- Το μοντέλο αυτό ανέδειξε 80% ευαισθησία και 96.7% ειδικότητα για την διάγνωση του ΗΚΚ και καλύτερη απόδοση συγκριτικά με την aFP για τη διάγνωση του ΗΚΚ. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι θα μπορούσε αυτό το test να χρησιμοποιηθεί για το screening ασθενών για ΗΚΚ, δεδομένης της καλύτερης απόδοσης συγκριτικά με την aFP.

Σχόλιο

- Πλην της aFP, δεν υπάρχουν άλλοι σημαντικοί βιοδείκτες που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο screening για την πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ.
- Η εισαγωγή της υγρής βιοψίας (ctDNA) έχει προσφέρει μία προοπτική προς αυτή την κατεύθυνση, με την πρόωρη διάγνωση καρκινικού DNA στον ορό ασθενών πριν ακόμη εμφανιστεί απεικονίσιμη νόσος, να μπορεί να προβλέψει με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια την εμφάνιση ΗΚΚ.
- Ωστόσο, η εγκαθίδρυση προγράμματος screening, προϋποθέτει οι βιοδείκτες εκτός από υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, να έχουν αποδεκτό κόστος από τα συστήματα υγείας και να είναι ευρέως προσβάσιμοι.
- Συνεπώς, αν και βρισκόμαστε προς την σωστή κατεύθυνση για την ανάπτυξη νέων βιοδεικτών screening για ΗΚΚ, απαιτούνται ακόμη μεγαλύτερες μελέτες για να αποδειχθεί η διαγνωστική τους αξία και να ελεγχθεί η σχέση κόστους-οφέλους.

D.-Y. Kim¹, P.S. Sung², B.H. Kim³, J.Y. Jang⁴, H. Park⁵, Y. Choi⁶, Y. Chang⁷

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ²Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea - Seoul St. Mary's Hospital - Catholic Medical Center, Seoul, Republic of Korea; ³Center for Liver and Pancreatobiliary Cancer, NCC - National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea; ⁴Clinical Institute for Digestive Research, Digestive Disease Center, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁵Clinical Development Division, Eutilex Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea; ⁶CGT Division, Eutilex Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea; ⁷Product and Process Development Team, Eutilex Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea

Background: EU307 is an innovative anti-GPC3 CAR-T cell therapy developed specifically for treating GPC3-positive advanced hepatocellular carcinoma. GPC3, which is prominently expressed in HCC, represents a promising target for CAR-T cell therapy. However, the efficacy of CAR-T cell therapy in solid tumors like HCC is hindered by challenges such as identifying targetable antigens and overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment. To address these challenges, EU307, as a fourth-generation CAR-T therapy, incorporates genetic engineering to secrete Interleukin-18 (IL-18), thereby enhancing CAR-T cell persistence and function within the solid tumor environment while specifically targeting the HCC-specific tumor antigen GPC3. This dual action stimulates autocrine co-stimulation of CAR-T cells and leads to the reprogramming of the tumor microenvironment into an environment conducive to tumor eradication.

Trial design: This is the first-in-human, open-label, multicenter Phase 1 dose-escalation trial to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and anti-tumor activity of EU307. Eligibility criteria include patients with GPC3-positive advanced hepatocellular carcinoma who have failed standard therapy. Patients undergo lymphodepletion with cyclophosphamide and fludarabine before receiving EU307 CAR-T cell infusion. The starting dose of 1.0×10^8 cells was determined based on the minimally anticipated biological effect level and pharmacologically active dose evaluation in non-clinical conditions. The primary objective is to assess safety through the evaluation of dose-limiting toxicities (DLT) and adverse events, and to determine the maximum tolerated dose (MTD) and recommended Phase 2 dose (RP2D). Secondary objectives include evaluating preliminary efficacy using mRECIST criteria, and exploring the pharmacokinetic properties of EU307 and changes in immune cells. The study is currently underway at four institutions in South Korea, with enrollment of the first participant in September 2023 and recruitment expected to be completed by 2024.

Clinical trial identification: NCT05783570.

Περιγραφή

- Η μελέτη αυτή είναι μία μελέτη φάσης 1 που βρίσκεται σε εξέλιξη και μελετά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της CAR-T κυτταρικής θεραπείας έναντι της γλυπικάνης-3 σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ που εκφράζουν γλυπικάνη-3.

Σχόλιο

- Η χρήση της CAR-T κυτταρικής θεραπείας αποτελεί ένα από τα τελευταία μεγάλα επιτεύγματα στον τομέα της Ανοσολογίας, της Ογκολογίας και της Αιματολογίας. Βασίζεται στον in vitro επαναπρογραμματισμό των T-κυττάρων του ασθενούς, έτσι ώστε αυτά να φέρουν πλέον στην επιφάνειά τους αντίσωμα εξειδικευμένο για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο που εκφράζεται από τα καρκινικά κύτταρα. Έχει ήδη εφαρμοστεί με μεγάλη επιτυχία σε αρκετές αιματολογικές κακοήθειες.
- Η μεγαλύτερη πρόκληση στην εφαρμογή της θεραπείας αυτής στους συμπαγείς όγκους, είναι η δυσκολία ανίχνευσης ενός στοχεύσιμου καρκινικού αντιγόνου, καθώς και η ύπαρξη ανοσοκατασταλτικού μικροπεριβάλλοντος στον όγκο, που δεν επιτρέπει την απρόσκοπτη δράση των T κυττάρων.
- Η παρούσα μελέτη είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί αποτελεί την πρώτη παγκοσμίως μελέτη CAR-T θεραπείας σε ασθενείς με ΗΚΚ. Τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που θα προκύψουν από αυτή τη φάσης 1 μελέτη ενδέχεται στο μέλλον να επιφέρουν μεγάλη επανάσταση στη θεραπευτική του ΗΚΚ.