

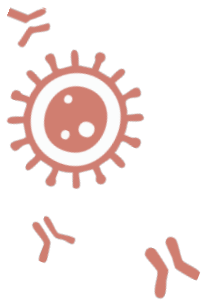


Miscellanea

Barbara Radecka

Klinika Onkologii, Opolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Opolski





Potencjalny konflikt interesu

Wykłady sponsorowane, komitety doradcze, sponsorowane wyjazdy na konferencje, badania kliniczne dla:
Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS, Eisai, Gilead, Lilly, MSD, Merck, Novartis, Pierre-Fabre, Roche, Servier, Swixx, Takeda

Treść wykładu prezentuje moje niezależne poglądy



Wybór doniesień

nowotwory obszaru głowy i szyi

#LBA2; #LBA6005; #6008

raki neuroendokrynne

#2500

nowe leki

#1007

działania niepożądane i postępowanie wspomagające

#12006; #12008; #LBA3501





#LBA2

NIVOPOSTOP (GORTEC 2018-01): A phase III randomized trial of adjuvant nivolumab added to radio-chemotherapy in patients with resected head and neck squamous cell carcinoma at high risk of relapse



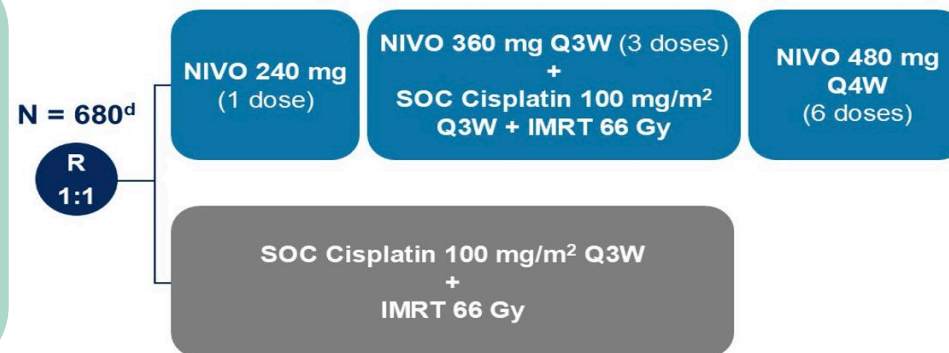
Resekcyjny miejscowo zaawansowany płaskonabłonkowy rak H&N

- Czynniki ryzyka nawrotu – naciekanie poza torebkę węzła chłonnego i/lub dodatni/wąski margines (<1 mm)
- Standardem opieki (SOC) od ponad 20 lat - uzupełniająca radioterapia z cisplatyną (CRT)
- 40-45% nawroty miejscowe i/lub odległe – „unmet needs”
- NIVOPOSTOP – randomizowane badaniem fazy 3 w celu oceny niwolumabu (NIVO) do SOC CRT w porównaniu z samym SOC CRT po operacji

- Wiek < 75 lat
- ECOG PS 0-1
- rak jamy ustnej, gardła środkowego, gardła dolnego lub krtani z wysokim ryzykiem nawrotu po kompletnym makroskopowo wycięciu:
 - obecność naciekania pozatorebkowego
 - dodatnie marginesy guza
 - pTNM III lub IVb wg AJCC w.8

Punkty końcowe

1. DFS w ocenie badacza
2. OS (testowany hierarchicznie, jeśli DFS znamieny), bezpieczeństwo (CTCAE v. 5.0)





NIVOPOSTOP – WYNIKI – DFS

N = 680

Grupy chorych zrównoważone

- płeć
- palenie tytoniu
- lokalizacja pierwotnego guza
- pTNM - > 80% w st. IV
- patomorfologiczne czynniki ryzyka
- PD-L1 wg CPS - > 80% obecna ekspresja

ANALIZA DFS:

252 zdarzenia

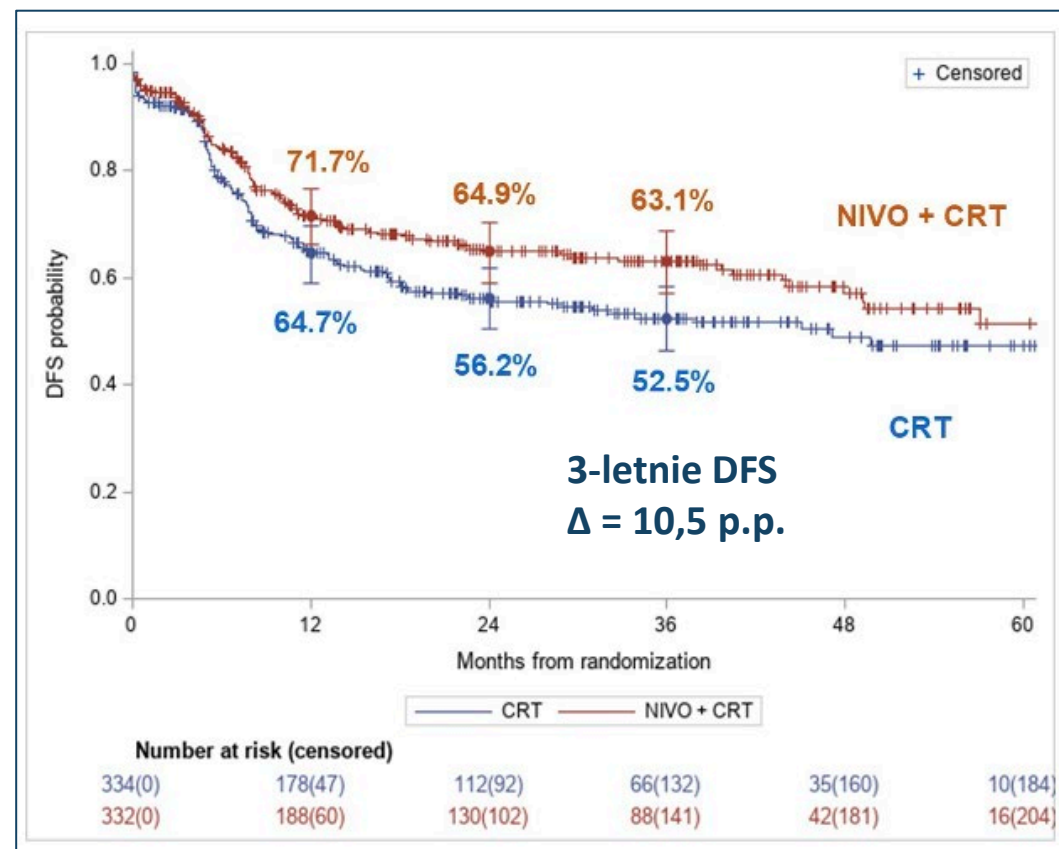
Mediana okresu obserwacji - 30,3 miesiąca

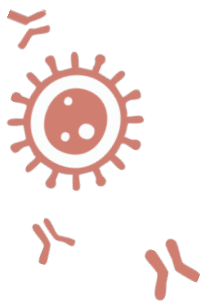
3-letni DFS: (HR 0,76 (95% CI, 0,60-0,98)

63,1% (95% CI, 57-68,7%) z NIVO + CRT

VS.

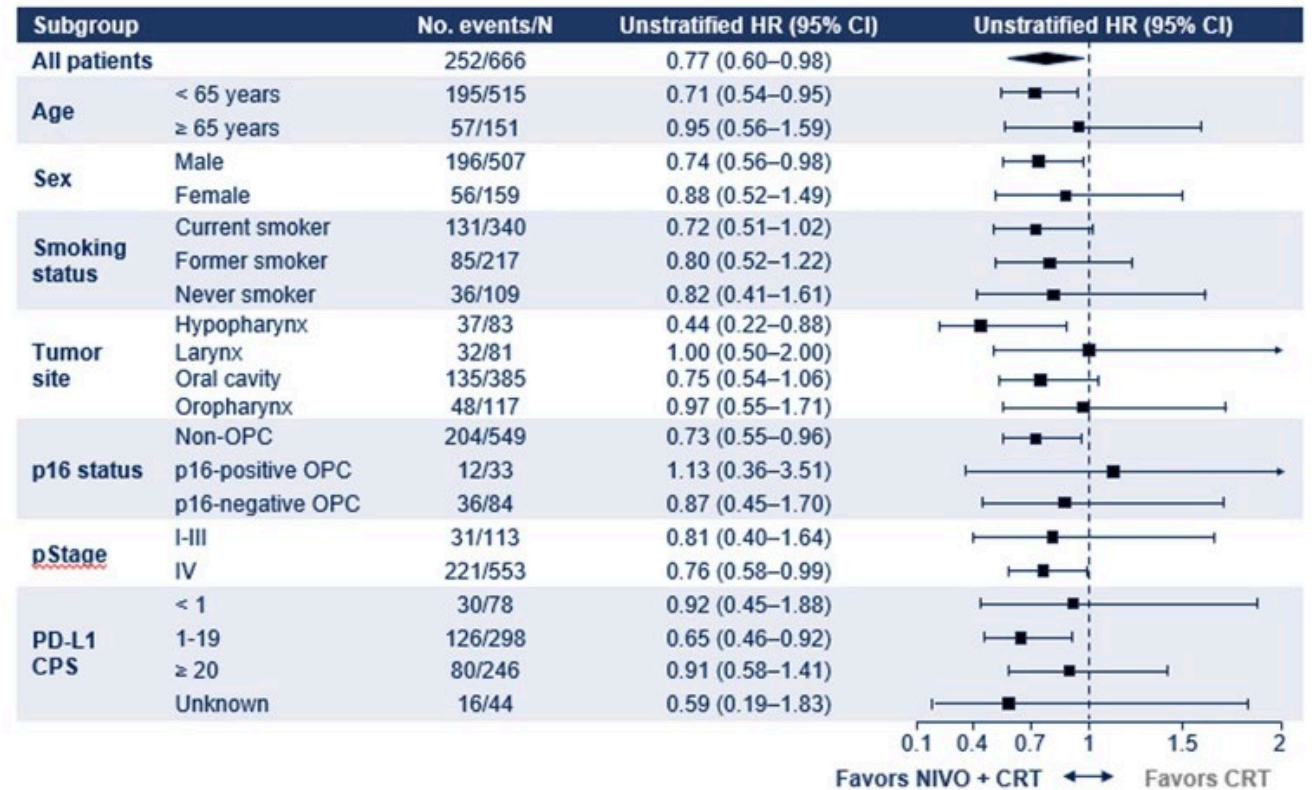
52,5% (95% CI, 46,2-58,4%) z CRT





DFS – analiza podgrup

- Nie było selekcji względem PD-L1 wg CPS
- Korzyść z NIWO spójna w podgrupach
- Poziom CPS nie korelował z DFS

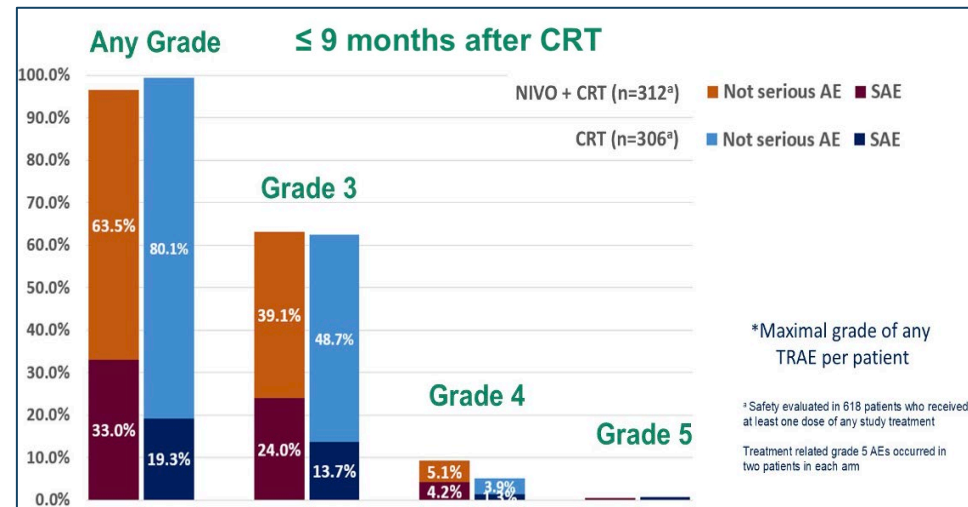
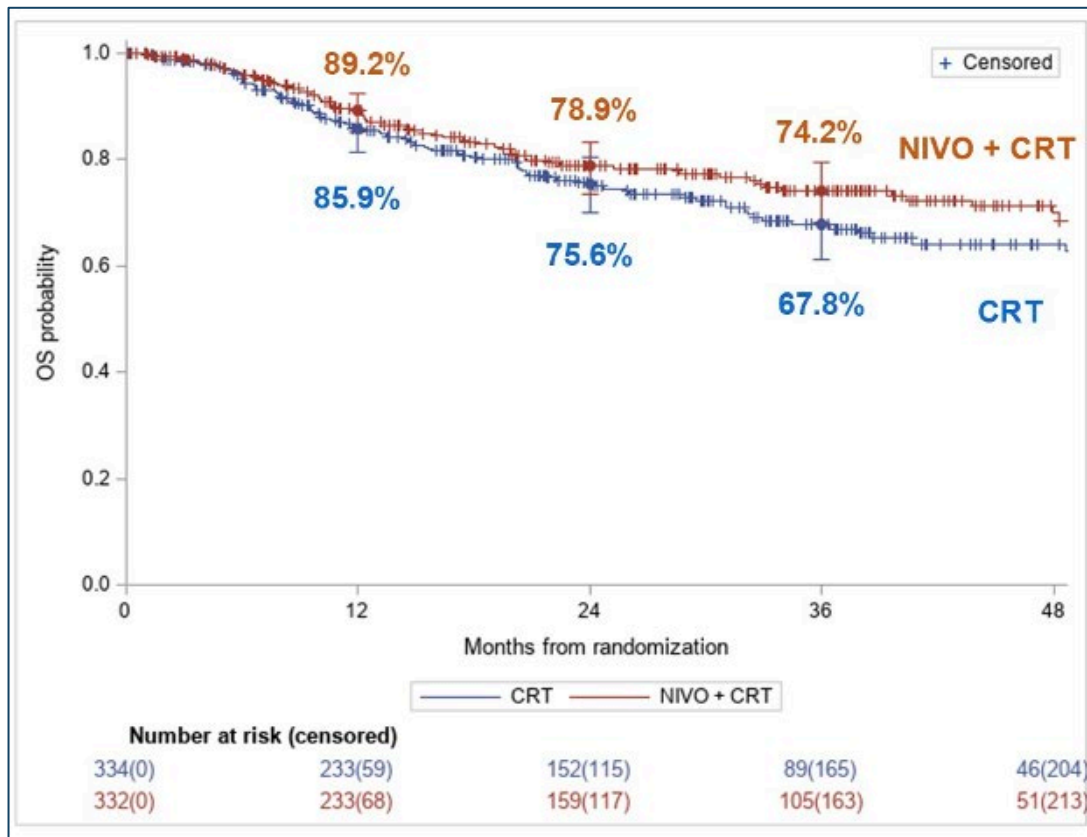




NIVOPOSTOP – WYNIKI – OS i BEZPIECZEŃSTWO

Analiza OS zaplanowana po 283 zgonach

Obecnie wstępne wyniki OS po 158 zgonach wskazują na przewagę NIWO+CRT



zdarzenia niepożądane st 4. do 100 dni po CRT:

- NIVO + CRT vs. CRT (13,1% vs. 5,6%)

zgony związane z leczeniem:

- NIVO + CRT vs. CRT (0,6% vs. 0,7%)





NIVOPOSTOP – WNIOSKI

- Niwolumab dodany do pooperacyjnej RT-CHT znamienne poprawia DFS (HR=0,76) u chorych na miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka H&N z wysokim ryzykiem nawrotu
- Toksyczność jest wyższa, ale nie odnotowano zwiększonego ryzyka zgonu związanego z leczeniem

Post-operative nivolumab added to SOC cisplatin-RT improved patient outcomes for resected high-risk LA-SCCHN, that could be proposed as a new standard treatment, ... for the first time in two decades...





#LBA6005

Becotatug vedotin vs. chemotherapy
in pre-heavily treated advanced nasopharyngeal carcinoma:
A randomized, controlled, multicenter, open-label study

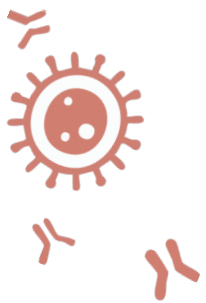


Becotatug vedotyny (MRG003) - ADC ukierunkowanym na EGFR

- ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko EGFR sprzężone z monometyloaurystatyną E (MMAE), pochodną aurystatyny i silnym środkiem zaburzającym mikrotubule
- po internalizacji kompleksu receptora EGFR i ADC uwalnia się MMAE, które wiąże się z tubuliną i hamuje jej polimeryzację, co powoduje zatrzymanie fazy G2/M i apoptozę, zatem hamuje proliferację komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR
- badania fazy I/II wykazały obiecującą aktywność u chorych na R/M NPC z niepowodzeniem po CHT z platynoidem i anty PD-(L)1. Badanie to miało na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa MRG003 u pacjentów w porównaniu z chemioterapią.
- ADC anty-EGFR w badaniach klinicznych – aktualne w 2025 r.

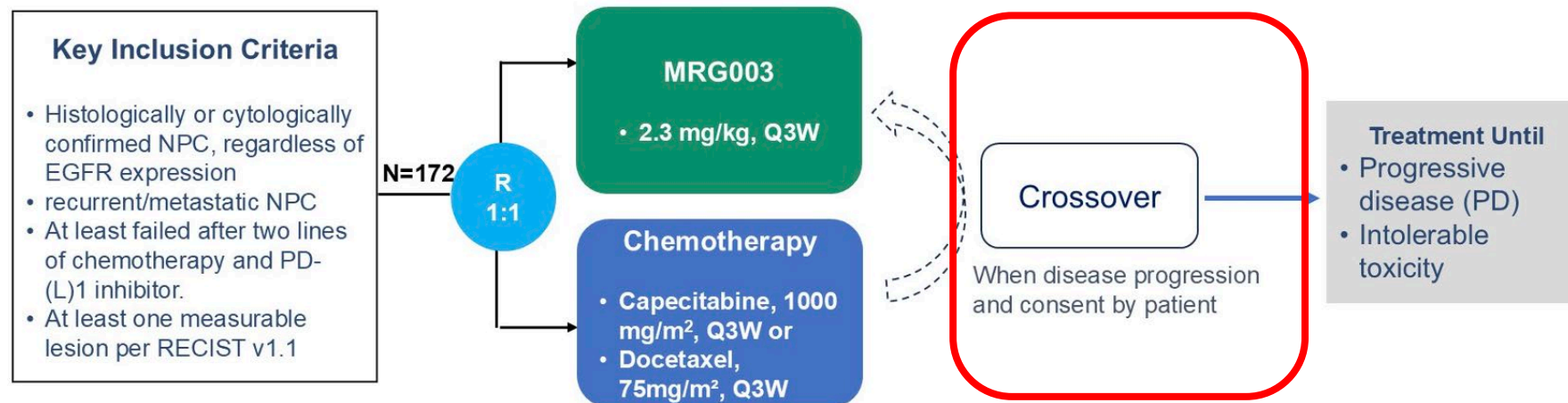
LEK	CYTOSTATYK	FIRMA	STAN BADAŃ
Izalontamab brenigitecan	Inhibitor topoizomerazy 1	BMS/ SysImmune	Izabright-Breast01 ph2/3 w 1. linii TNBC (nie kwalifikuje się do PD-(L)1), vs CHT
Becotatug vedotin (MRG003)	Monometylo aurystatyna E	Lepu Biopharma	China MRG003-010 ph3 w 2/3 linii H&N; monoRx w porównaniu z CET/MTX
			China Magic-C002 ph3 w raku nosogardła w 2 linii; + Pucotenlimab vs CHT
Cetuximab sarotalocan (ASP-1929)	IR700 dye	Rakuten Medical	Global Luzera-301 ph3 w 3 linii H&N; monoRx vs CHT
			Global Eclipse ph3 w 1. linii H&N + PEMBRO vs PEMBRO +/- chemia
CPO301 (SYS6010)	Inhibitor topoizomerazy 1	CSPC Pharmaceutical	China SYS6010-011 ph3 w 2. linii EGFRm NSCLC; monoRx vs CHT





Nawrotowy/przerzutowy rak nosogardła po niepowodzeniu CHT i IT - brak standardu leczenia

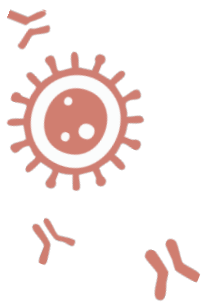
Randomizowane badanie otwarte w celu porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa becotatugu wedotyny z chemioterapią do wyboru lekarza



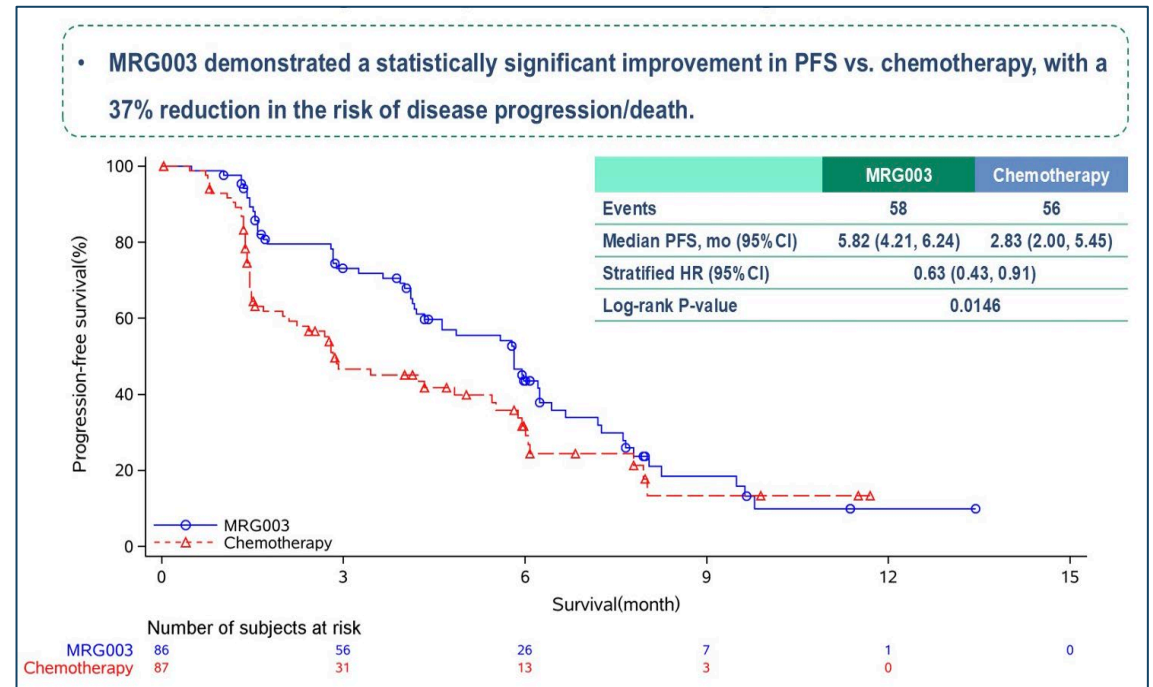
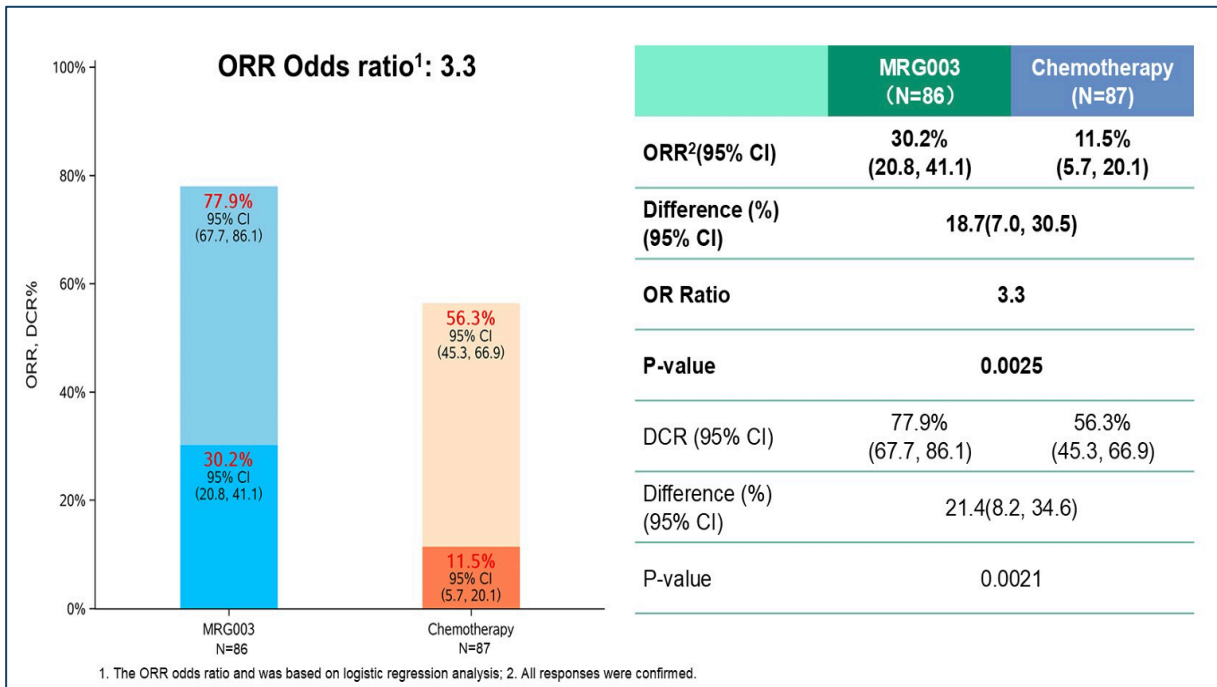
Punkty końcowe:

1. ORR i PFS oceniane przez BICR oraz OS
2. ORR i PFS oceniane przez badacza, bezpieczeństwo





bekotatug wedotyny znamienne poprawia ORR i PFS



N = 173, grupy zrównoważone;

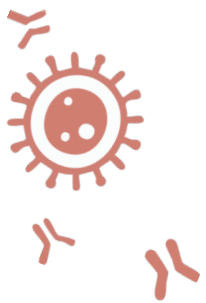
mediana wcześniejszych linii leczenia (zakres) wynosiła 3 (2-10) vs. 3 (2-11)

ECOG 0 wynosił 17,4% vs. 17,2% dla dwóch ramion

ORR oceniany przez BICR: MRG003 vs CHT odpowiednio 30,2% vs. 11,5%, różnica: 18,7 p.p. P = 0,0025

mPFS według BICR: MRG003 vs CHT odpowiednio 5,8 mies. vs. 2,8 mies. HR=0,63 P=0,0146



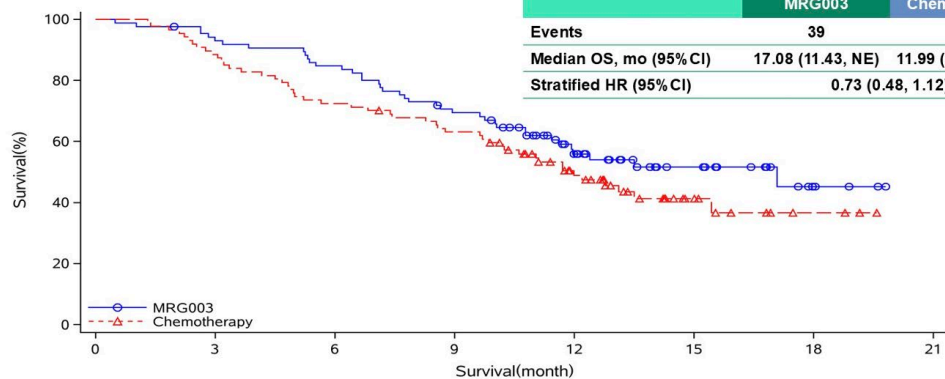


bekotatug wedotyny poprawia OS (w populacji ITT i skorygowanej)

OS in the ITT Population

- MRG003 demonstrated a 27% reduction in the risk of death;
- OS data is not yet mature at this interim analysis; further follow-up is ongoing.

	MRG003	Chemotherapy
Events	39	48
Median OS, mo (95% CI)	17.08 (11.43, NE)	11.99 (9.69, 15.44)
Stratified HR (95% CI)	0.73 (0.48, 1.12)	

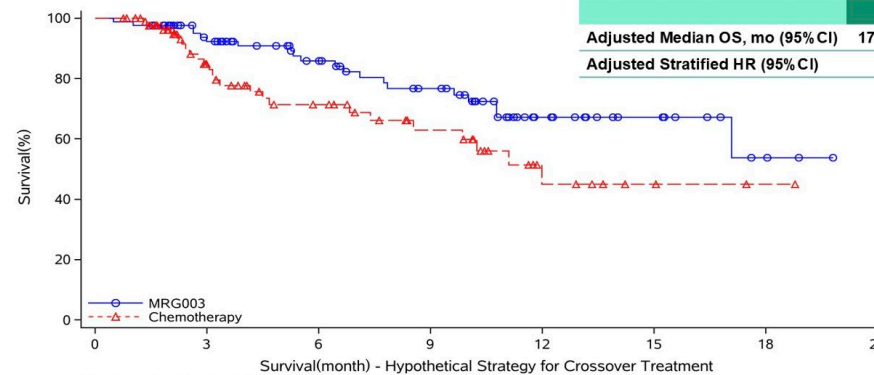


	0	3	6	9	12	15	18	21
MRG003	86	79	72	58	34	16	4	0
Chemotherapy	87	77	63	54	32	11	3	0

Crossover-adjusted Analysis of OS

- 33 patients in control arm received MRG003 after disease progression, with a crossover rate of 37.9%.
- Adjusting for the effect of crossover, MRG003 showed a further improvement in OS vs. chemotherapy.

	MRG003	Chemotherapy
Adjusted Median OS, mo (95% CI)	17.08 (11.43, NE)	11.10 (8.54, NE)
Adjusted Stratified HR (95% CI)	0.59 (0.37, 0.93)	



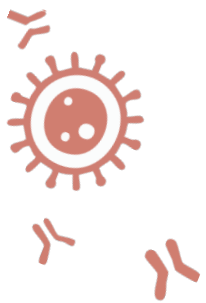
	0	3	6	9	12	15	18	21
MRG003	86	68	51	39	18	10	3	0
Chemotherapy	87	48	31	20	7	3	1	0

mOS: 17,1 mies. vs. 12,0 mies.; HR=0,73

W analizie z wyłączeniem crossover: HR OS = 0,59

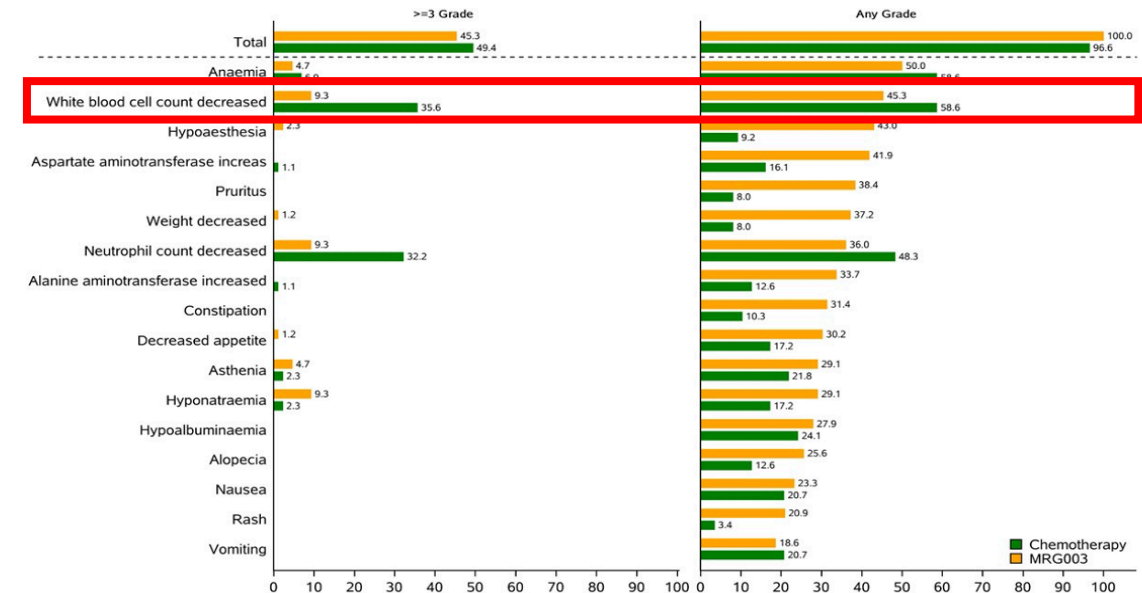
OS będzie stale monitorowany.





bekotatug wedotyny wykazał akceptowalny profil bezpieczeństwa

	MRG003 (N=86)	Chemotherapy (N=87)
Treatment-related AEs (TRAEs)	86 (100)	84 (96.6)
Dose reduction ¹	26 (30.2)	18 (20.7)
Treatment discontinuation ²	3 (3.5)	3 (3.4)
Death ³	1 (1.2)	1 (1.1)
≥3 Grade TRAEs	39 (45.3)	43 (49.4)
Treatment-related SAEs	29 (33.7)	26 (29.9)



Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu ramionach była podobna. Neutropenia była najczęstszym TRAE st. 3 w obu ramionach (9,3% dla BW vs. 35,6% dla CHT).

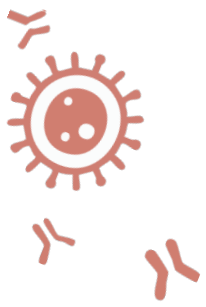
WNIOSKI: Badanie to doprowadzi do zmiany paradygmatu w leczeniu chorych na nawrotowego/przerzutowego raka nosogardła po niepowodzeniu CHT i IT





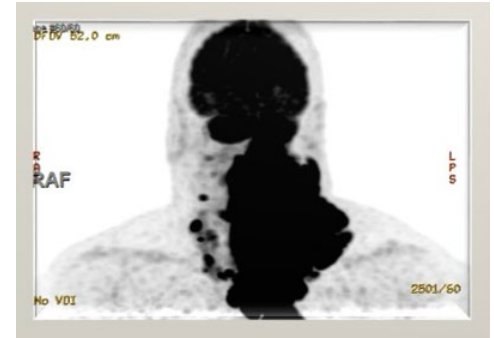
#6008

Neoadjuvant pembrolizumab in combination with dabrafenib and trametinib (DTP) for BRAF V600E-mutated anaplastic thyroid cancer (BRAFM-ATC):
A multicenter phase 2 trial



Anaplastyczny rak tarczycy

choroba o ponurym rokowaniu, „unmet need”

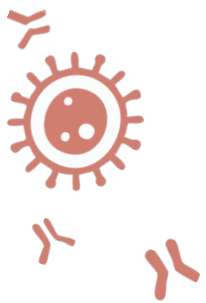


- Historycznie mediana OS: 3-4 mies.
- Leczenie operacyjne poprawia rokowanie, jednak większość chorych w chwili rozpoznania jest poza możliwościami leczenia operacyjnego
- W ok. 40% raków stwierdza się mutację *BRAF^{V600E}*
- Dabrafenib+trametynib (D+T) poprawia wyniki leczenia
 - ROAR: mPFS 6,7 mies., mOS 14,5 mies.
 - RWD: krótsza mOS: 9 mies., 7 mies.
 - Problemem jest oporność na D+T
 - Dodanie anty-PD1 do neoadjuwantowego D+T poprawia kontrolę miejscową (analiza retrospektywna)

Cel badania:

ocena skuteczności i bezpieczeństwa D+T+P w prospektywnym badaniu II fazy 2





DTP w BRAFm-ATC

jednoramiennie otwarte wielośrodkowe badanie II fazy

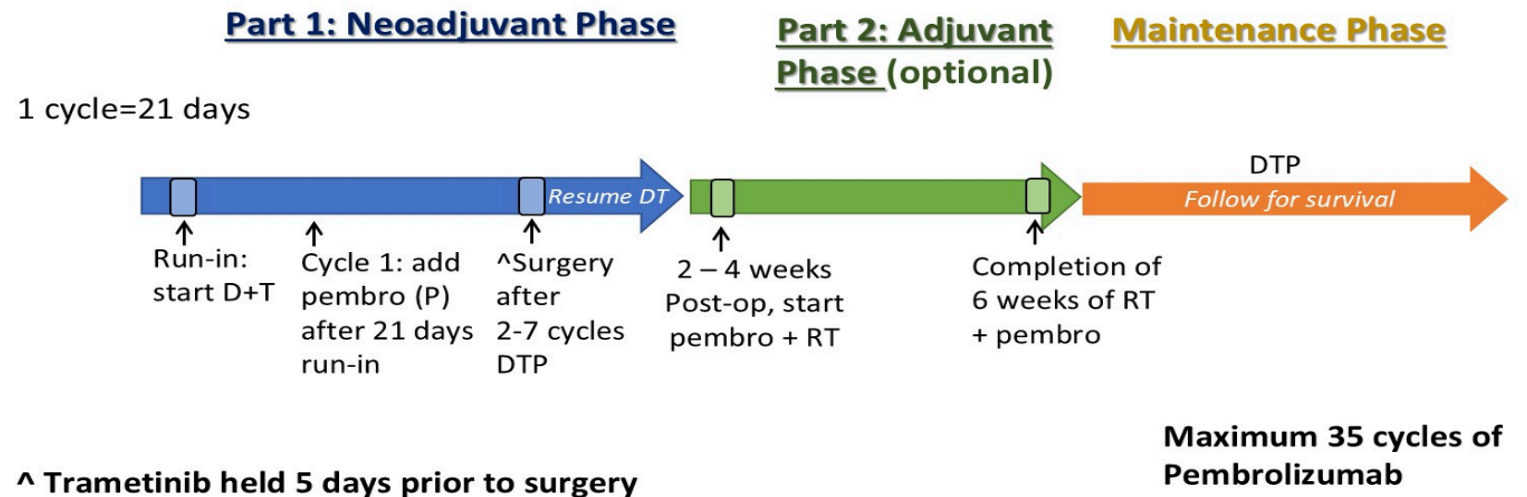
Potwierdzony histopatologicznie ATC

stadium IVB/IVC

mutacja *BRAF*^{V600E}

PS wg ECOG 0-1

≤ 42 dni od rozpoczęcia D+T



Po 3-6 tygodniowym okresie D (150 mg dwa razy na dobę) i T (2 mg na dobę), dodano P (200 mg Q3W)
Po operacji kontynuacja P (lub DTP) z radioterapią lub DTP (do 26 cykli).

Punkty końcowe:

1. odsetek resekcji R0/R1 (historycznie 5%) i przeżycie całkowite (OS)
2. odpowiedź RECIST 1.1 po DTP i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), chorobowość okołoperacyjna, bezpieczeństwo



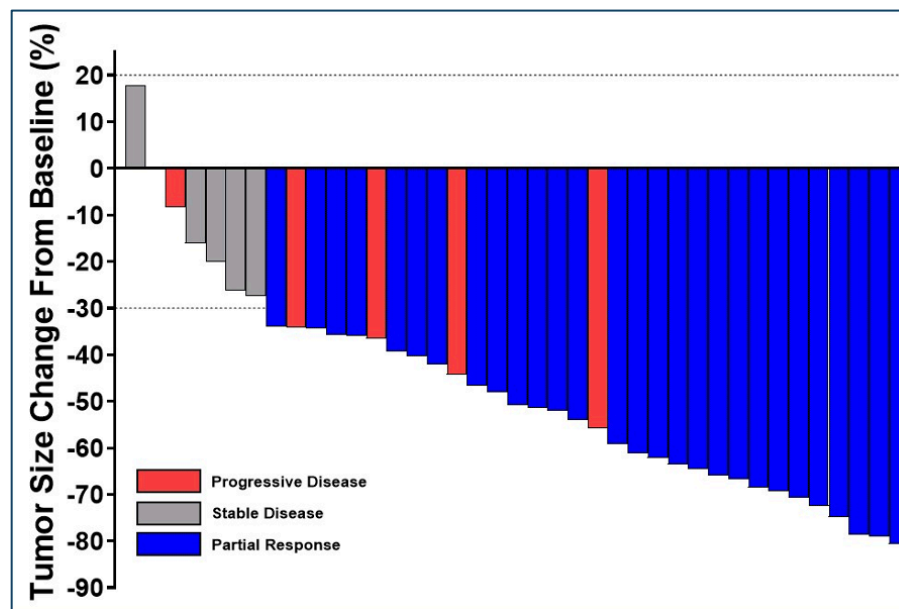


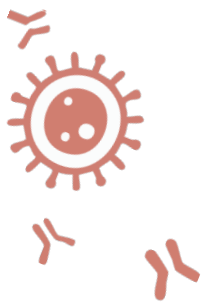
DTP w BRAFm-ATC - WYNIKI

N = 40 chorych, ocena 39 chorych (status operacyjny jednego chorego nieznany)

Overall response before surgery		
PR	SD	PD
28 (72%)	6 (15%)	5 (13%)

Average size reduction : -48% (95% CI: -55% – -40%)





DTP w BRAFm-ATC – WYNIKI LECZENIA CHIRURGICZNEGO

30 pacjentów (83%) operowano po neoadiuwantowym DTP
resekcja R0/R1 w 29/30 (97%)

Surgical resection status			
R0	R1	R2	No surgery
23 (59%)	6 (15%)	1 (3%)	9 (23%)

pCR u 20/30 pacjentów (67%)

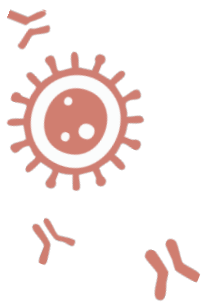
7 chorych – PD, 2 chorych – opóźnienie operacji

Po operacji:

11/30 (37%) - adiuwantowa RT szyi

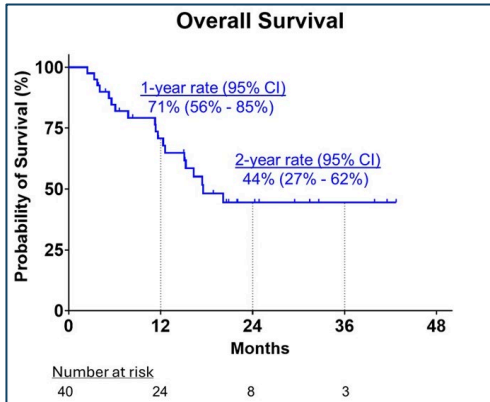
28/36 (78%) – ukończenie DTP (mediana 11; zakres: 1-26 cykli)



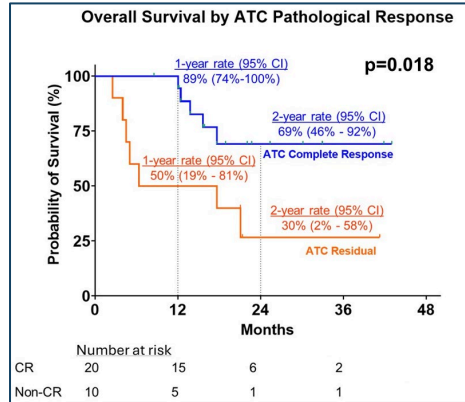


DTP w BRAFm-ATC – WYNIKI – PRZEŻYCIE

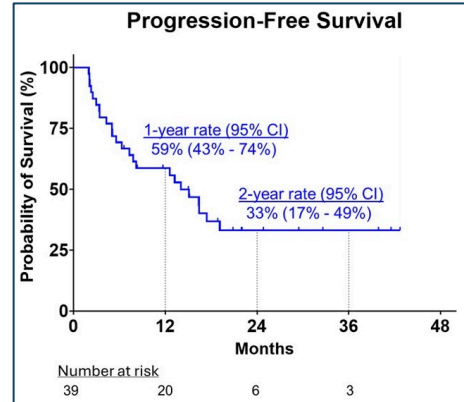
mediana czasu obserwacji - 18 miesięcy



Mediana OS - 20 mies.
(95% CI: 12,6-NR);
1- i 2-letnie OS
odpowiednio 71% i 48%



pCR lepszy 2-letni OS
niż przy resztkowym ATC
(69% vs. 22%, p=0,02)



Mediana PFS - 13,9 mies.
(95% CI, 7,5-NR);
1- i 2-letni PFS
Odpowiednio 57% i 36%

	n	Median OS	Median PFS
Dabrafenib+Trametinib (ROAR phase 2)	36	14.5 months	6.7 months
		↓	↓
Neoadjuvant Dabrafenib+Trametinib +Pembrolizumab (Current phase 2 trial)	39	18 months	13.9 months

Wyniki zdecydowanie lepsze
niż historyczne





DTP w BRAFm-ATC – BEZPIECZEŃSTWO I WNIOSKI

Zdarzenia niepożądane st. 5. - 8 pacjentów (22%), w tym dwa związane z leczeniem (1 - perforacja dwunastnicy i 1 – sepsa) i 6 mało prawdopodobnych/niezwiązanych zgonów związanych z leczeniem.

Adverse Event*	Grade 3/4, n (%)
Lymphocyte Count Decreased	6 (15.0%)
Fatigue	5 (12.5%)
Hypotension	4 (10.0%)
Hyponatremia	4 (10.0%)
Fever	4 (10.0%)
Vomiting	3 (7.5%)
Acute Kidney Injury	3 (7.5%)
Weight Loss	2 (5.0%)
Pneumonitis	2 (5.0%)
Pain	2 (5.0%)
Nephritis	2 (5.0%)
Nausea	2 (5.0%)
Hypokalemia	2 (5.0%)
Diarrhea	2 (5.0%)
Chills	2 (5.0%)

*occurring in $\geq 5\%$:

Neoadiuwantowy DTP u chorych na w BRAFm-ATC:

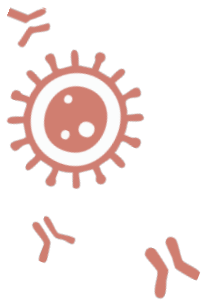
- pozwala uzyskać PR u 72%
- umożliwia chirurgiczną resekcję R0/R1 u 74%
- w porównaniu z historycznymi wynikami poprawia mPFS i mOS (pCR koreluje z przeżyciem)
- **powinien być uważany za SOC**



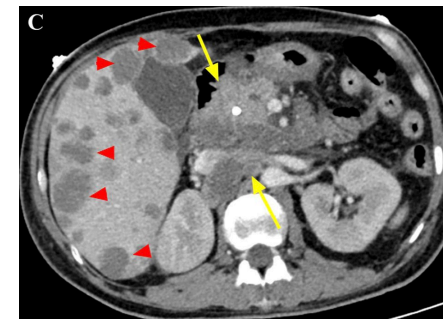


#2500

Assessment of efficacy of LBL-024,
a novel and uniquely designed bispecific antibody against PD-L1 and 4-1BB,
combined with etoposide/platinum-based chemotherapy
in treatment-naive advanced extrapulmonary neuroendocrine carcinoma (EP-NEC):
A multicenter phase Ib/II trial

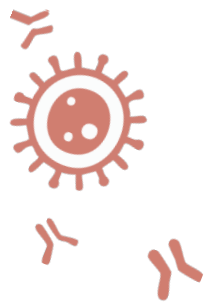


EP-NEC Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas choroba o ponurym rokowaniu, „unmet need”

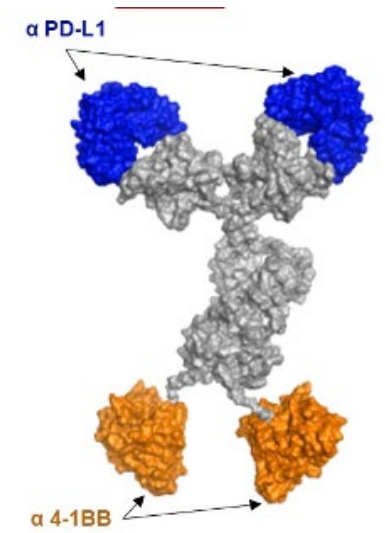
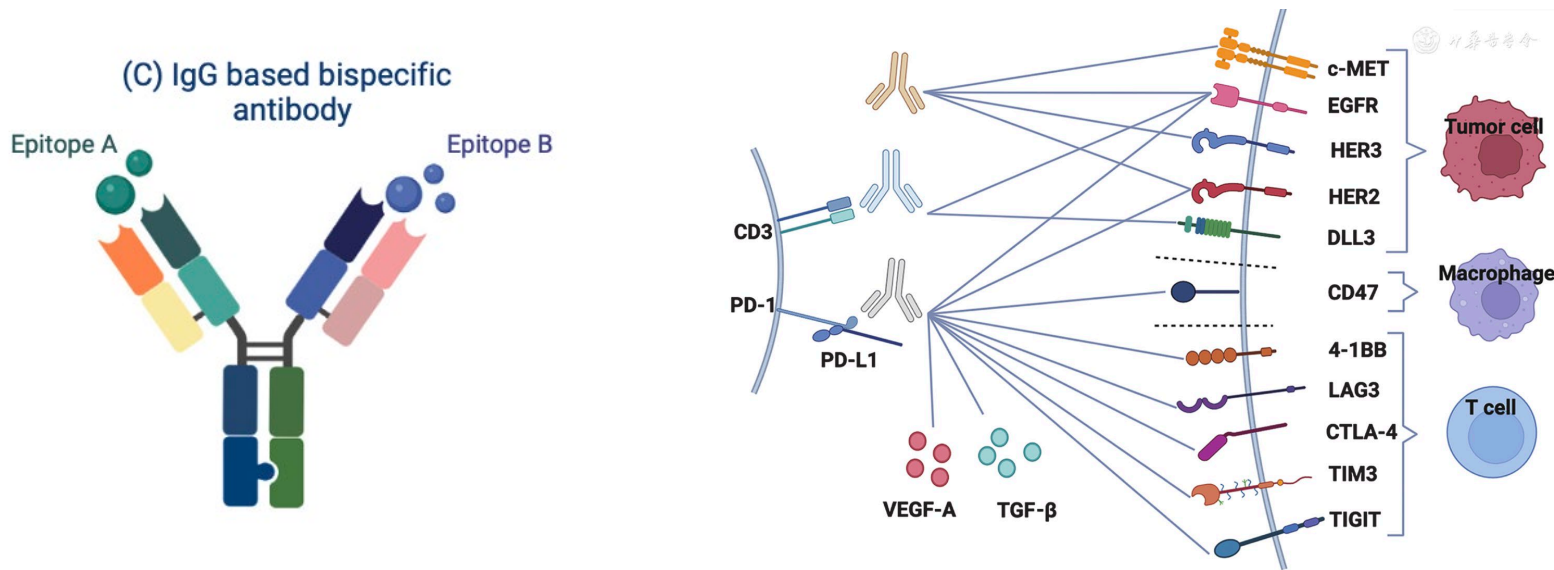


- Raki neuroendokrynne - słabo zróżnicowane i bardzo agresywne nabłonkowe nowotwory neuroendokrynnymi.
- Najczęstszym miejscem pierwotnym jest płuco, ale mogą prezentować pierwotne pozapłucne lokalizacje
 - przewód pokarmowy i trzustkowy (GEP) – 37%,
 - układ moczowo-płciowy
- Występują rzadko; niedostatek dowodów do formułowania zaleceń dotyczących leczenia
- Rokowanie bardzo złe
- Uznana metoda leczenia zaawansowanej choroby w pierwszej linii – CHT oparta na etopozydzie/platynie
- Brak standardowego leczenia kolejnych linii





Przeciwciała bispecyficzne czyli dwuswoiste, np. LBL-024

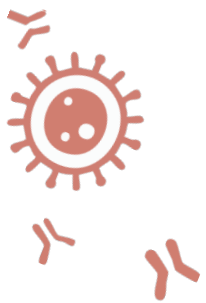


rekombinowane białka - połączone 2 zmienne fragmenty jednołańcuchowe lub 2 przeciwciała zdolne do wiązania się z:

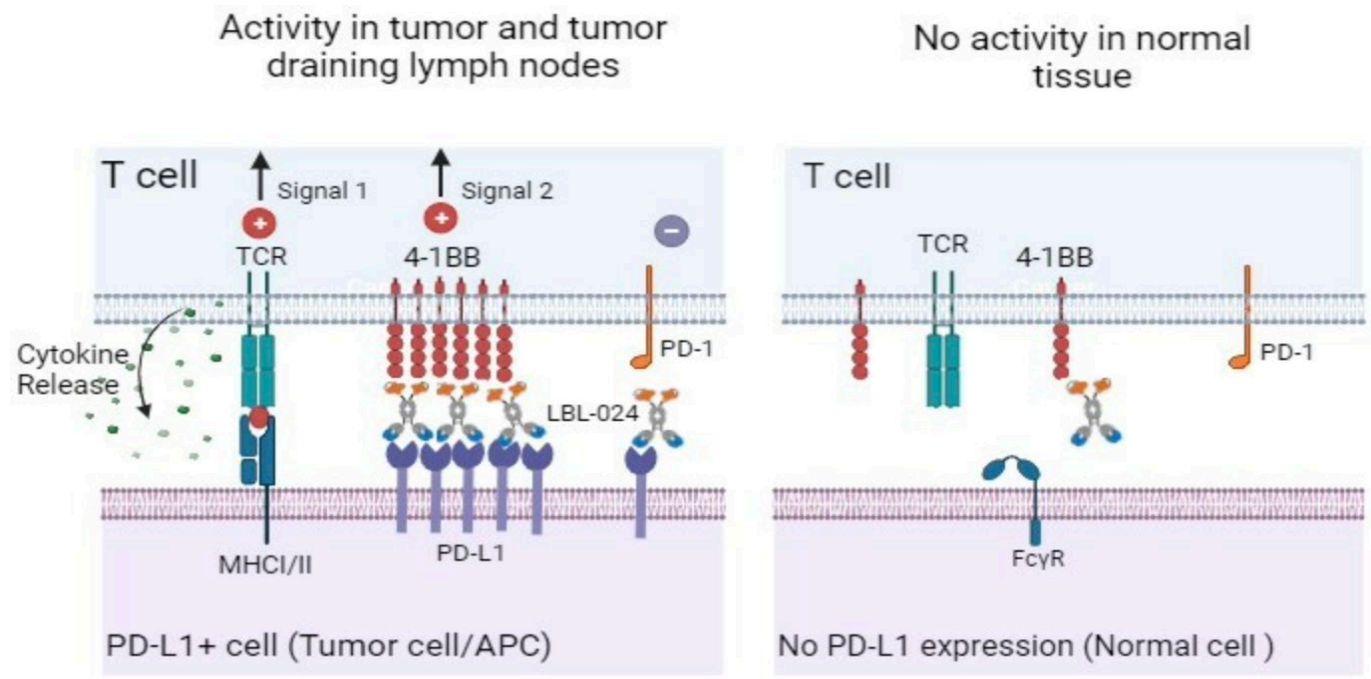
dwoma różnymi antygenami na komórce nowotworowej lub antygenem na komórce nowotworowej i cząsteczką powierzchniową na komórkach odpornościowych (limfocyty T – CD3 i komórki NK – CD16)

LBL-024 złożone z:
przeciwciał anty-PD-L1
i
anty-4-1BB (CD137)





LBL-024 – przeciwciało bispecyficzne czyli dwuswoiste



Wiąże się z PD-L1 z wysokim powinowactwem, blokując szlak immunosupresyjny PD-L1 / PD-1, jednocześnie aktywuje szlak kostymulujący 4-1BB w mikrośrodowisku guza.

Ta aktywacja limfocytów T wywiera silną odpowiedź immunologiczną, co skutkuje silniejszym działaniem przeciwnowotworowym niż same przeciwciała monoklonalne anty-PD-1 / PD-L1.

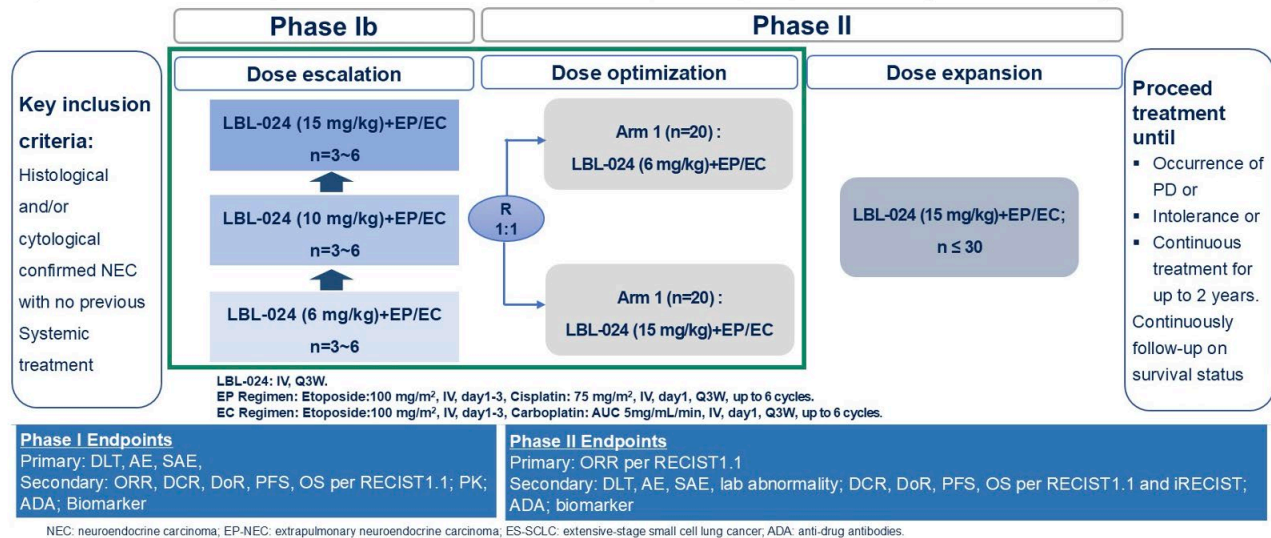
LBL-024 w monoterapii zarejestrowany przez FDA i NMPA do leczenia różnych nowotworów w drugiej i kolejnej linii na podstawie badań fazy I/II: dobry profil bezpieczeństwa i zachęcająca skuteczność





Cel badania – ocena bezpieczeństwa i skuteczności LBL-024 w skojarzeniu z etopozydem i cisplatyną lub karboplatyną (EP/EC) jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na zaawansowany NEC

badanie polegające na eskalacji (faza Ib) optymalizacji/rozszerzaniu dawki (faza II)



N = 55 chorych:

15 w fazie Ib i 40 w fazie II (optymalizacja)

Mężczyźni 76%

ECOG 0/1 13%/87%

Lokalizacja:

- żołądek 27%
- Przełyk 18%
- Trzustka 11%
- Jelito grube 7%
- Pęcherzy żółciowy 6%
- Drogi moczowe 6%
- Inne 25%

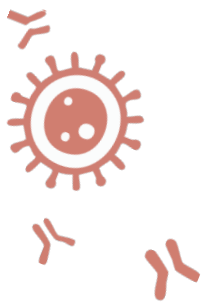
Ki67 >55% 93%

St. IV 96%

Punkty końcowe:

1. tolerancja, bezpieczeństwo, skuteczność (RECIST 1.1)
2. farmakokinetyka, PD i ADA.





LBL-024 – przeciwciało dwuswoiste w EP-NEC – aktywność (N=52)

ORR - 75%, DCR - 92,3% dla wszystkich poziomów dawek w fazie Ib

ORR dla:

- 6 mg/kg 73%
- 10 mg/kg 67%
- 15 mg/kg 79%

nie zaobserwowano DLT i nie osiągnięto MTD

Na podstawie porównania bezpieczeństwa i skuteczności wybrano 6 i 15 mg/kg do etapu optymalizacji dawki

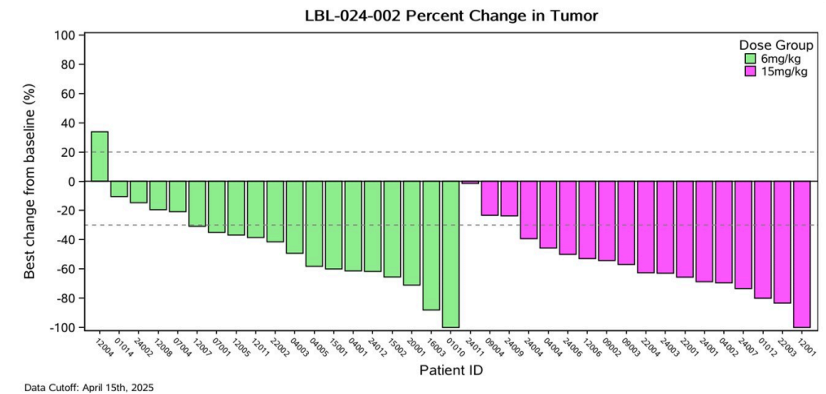
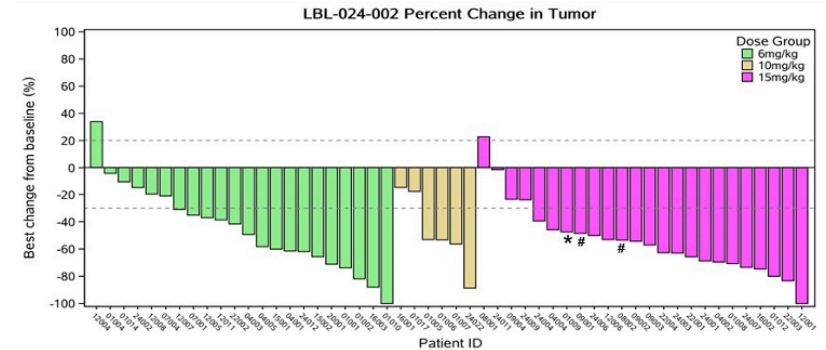
tendencja w kierunku wyższego ORR w grupie 15 mg/kg vs 6 mg/kg

tendencja w kierunku wyższego ORR w grupie 15 mg/kg vs 6 mg/kg

ponad połowa chorych - zmniejszenia guza >50%

znacząca odpowiedź kliniczna we wszystkich lokalizacjach

ORR > 80% w NEC układu moczowo-płciowego i trzustki





LBL-024 – przeciwciało dwuswoiste w EP-NEC – bezpieczeństwo

- Bezpieczeństwo dawki 15 mg/kg i 6 mg/kg porównywalne w zakresie toksyczności st. ≥ 3 , przerw w leczeniu i przedwczesnego zakończenia
- najczęstszymi TEAE były związane z chemioterapią (mielotoksyczność i nudności)
- irAE st. ≥ 3 = 7 chorych (pojedyncze zdarzenia)

irAE (Grade ≥ 3)	
Preferred Terms, n (%)	Total, n=55
Immune-mediated myocarditis	2 (3.6)
AST increased	1 (1.8)
Diabetes mellitus	1 (1.8)
Myasthenia	1 (1.8)
Acute kidney injury	1 (1.8)
Cytokine release syndrome	1 (1.8)

AST, aspartate aminotransferase. Data Cutoff date: April 15th, 2025, Data from China.

Obiecująca aktywność, korzystny profil bezpieczeństwa uzasadnia rozpoczęcie badania fazy III, porównującego LBL-024 + CHT E/P vs *placebo* + CHT E/P jako leczenie pierwszego rzutu EP-NEC



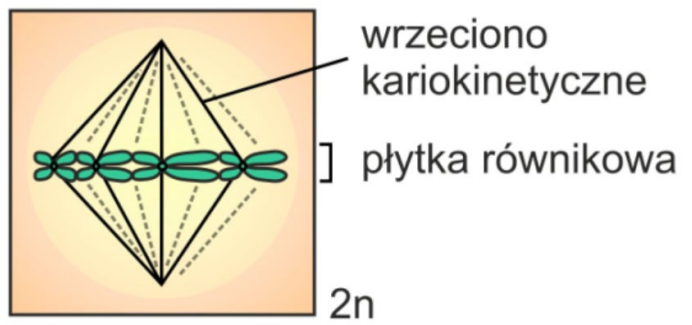
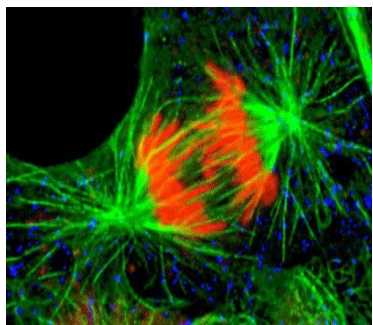
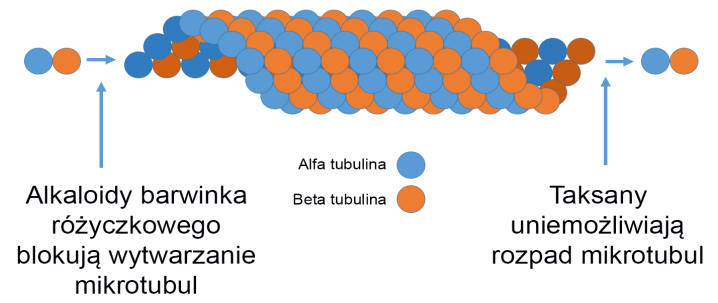


#1007

Phase III of oral paclitaxel (DHP107) vs intravenous paclitaxel in HER2-negative recurrent or metastatic breast cancer (mBC): Primary analysis of a multinational optimal trial (NCT03315364)

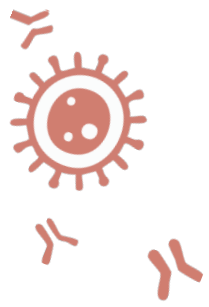


Paklitaksel wiąże się z podjednostką beta tubuliny na końcach mikrotubul, co stabilizuje mikrotubule i blokuje depolimeryzację



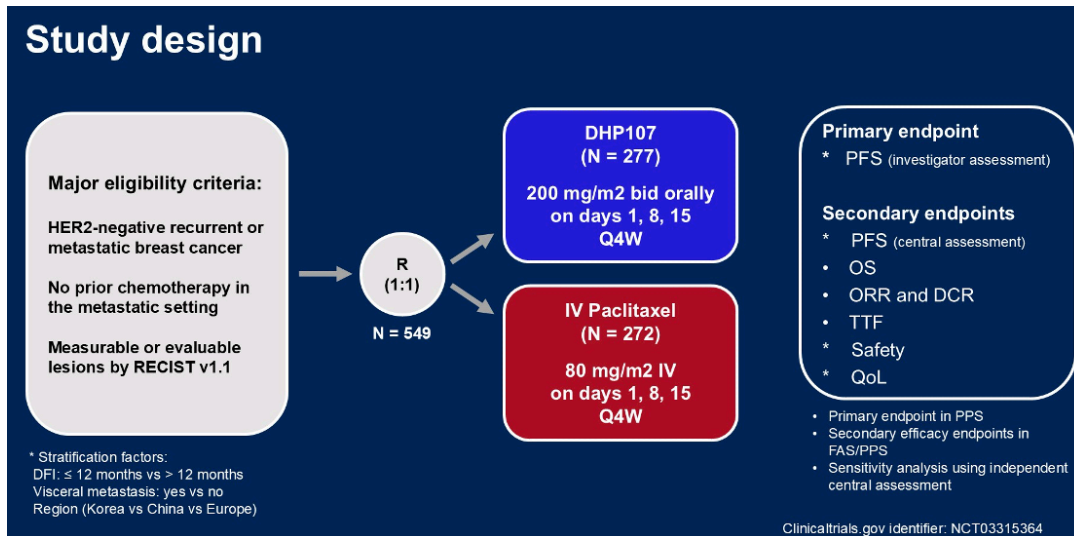
- Nadmierna stabilizacja mikrotubul utrudnia przebieg wielu procesów komórkowych, w tym zaburzenia przebiegu rozdziału wrzeciona podziałowego, co indukuje śmierć komórki
- Paklitaksel jest aktywny w leczeniu szeregu nowotworów
- W niektórych nowotworach wykazano przewagę dawkowania cotygodniowego nad co trzytygodniowym, jednak to wymaga częstszych wizyt w placówce
- W postaci dożylniej jego nośnikiem jest kremofor EL (CrEL) - niejonowy surfaktant, który pomaga w rozpuszczaniu paklitakselu w wodzie, umożliwiając jego podanie dożylne
- CrEL może powodować reakcje alergiczne
- Doustna postać paklitakselu mogłaby stanowić wartościową alternatywę





DHP107 – LIPORAXEL - doustny paklitaksel, wolny od CrEL zatwierdzony w Korei Południowej i Chinach do leczenia chorych na raka żołądka

- u chorych na raka żołądka - porównywalna z formą dożylną skuteczność, a mniejsza neuropatia (i bez reakcji nadwrażliwości!) (badanie III fazy; Kang J Clin Oncol 2016)
- aktywny w monoterapii w pierwszej linii leczenia chorych na HER2- mBC (badanie fazy II OPTIMAL; Kim Ther Adv Med Oncol 2021):
 - ORR - 55%; DCR 74%; mPFS - 8,9 mies.; akceptowalny profil działań niepożądanych

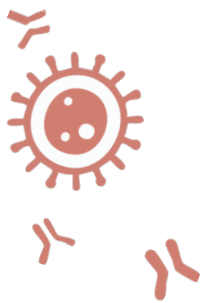


- otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie fazy III w celu oceny równoważności DHP107 i IV paklitakselu u chorych na mBC
- **marginę równoważności = 1,33**
- Chorzy z Korei, Chin i Europy

Punkty końcowe:

1. PFS oceniany przez badacza
2. OS, ORR, DCR, QoL i bezpieczeństwo

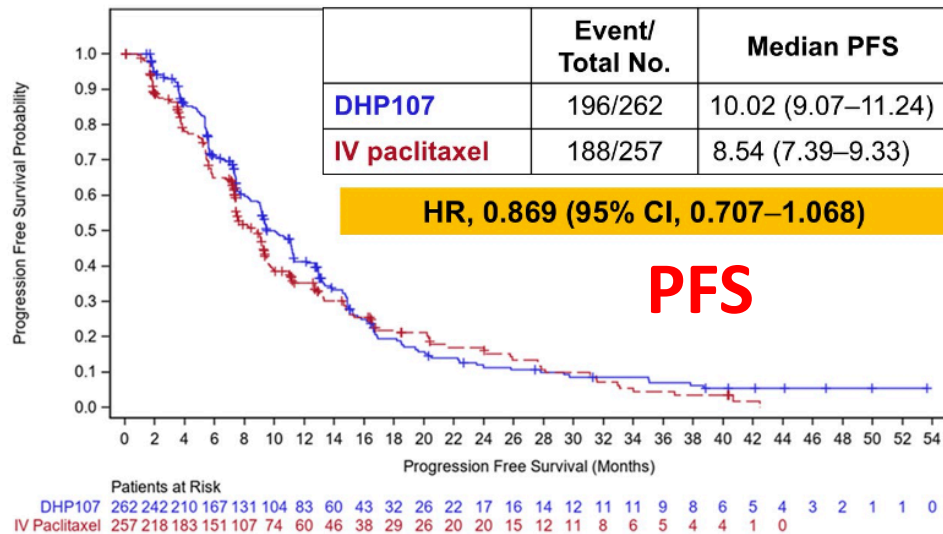




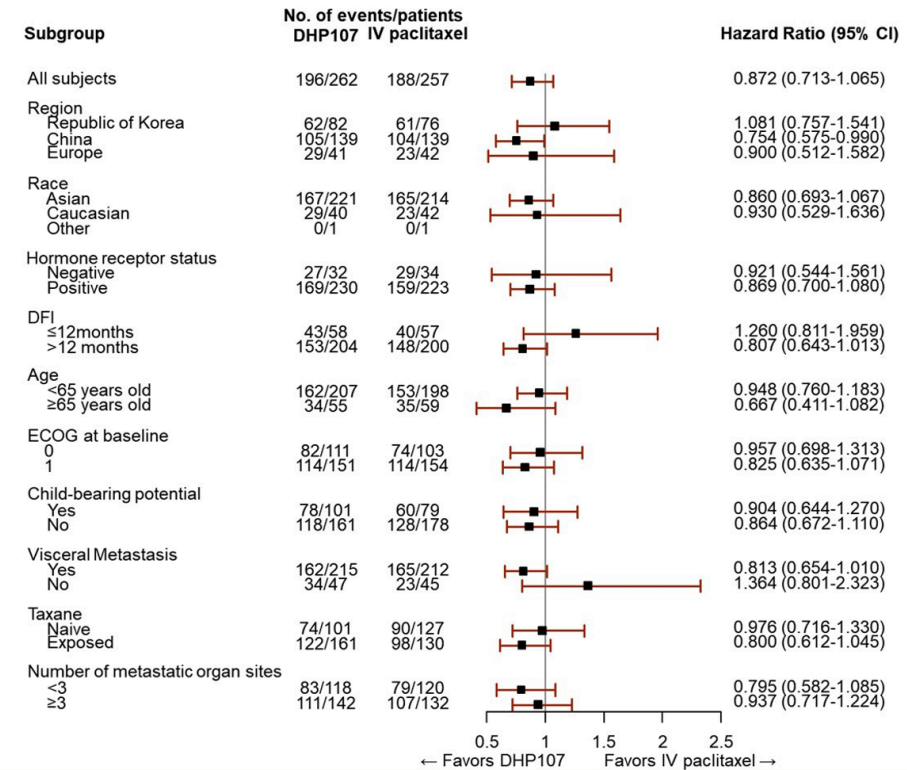
DHP107 – doustny paklitaksel u chorych na mBC

WYNIKI - mediana czasu obserwacji - 38,8 mies.

mediana wieku 56 lat; HR+ 87%; TN – 13%

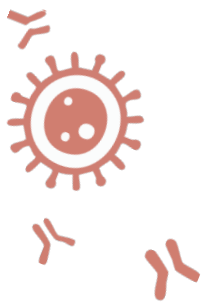


Liporaxel nie gorszy niż IV PCT w PFS:
 mPFS: 10,02 vs. 8,54 mies.
 HR 0,869, 95% CI 0,707–1,068).



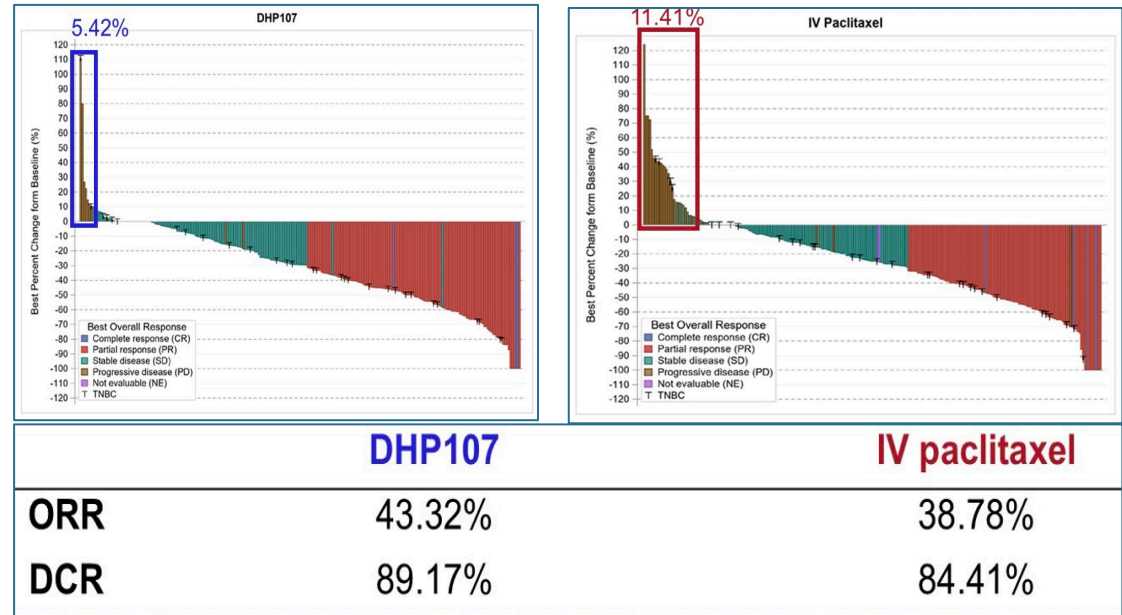
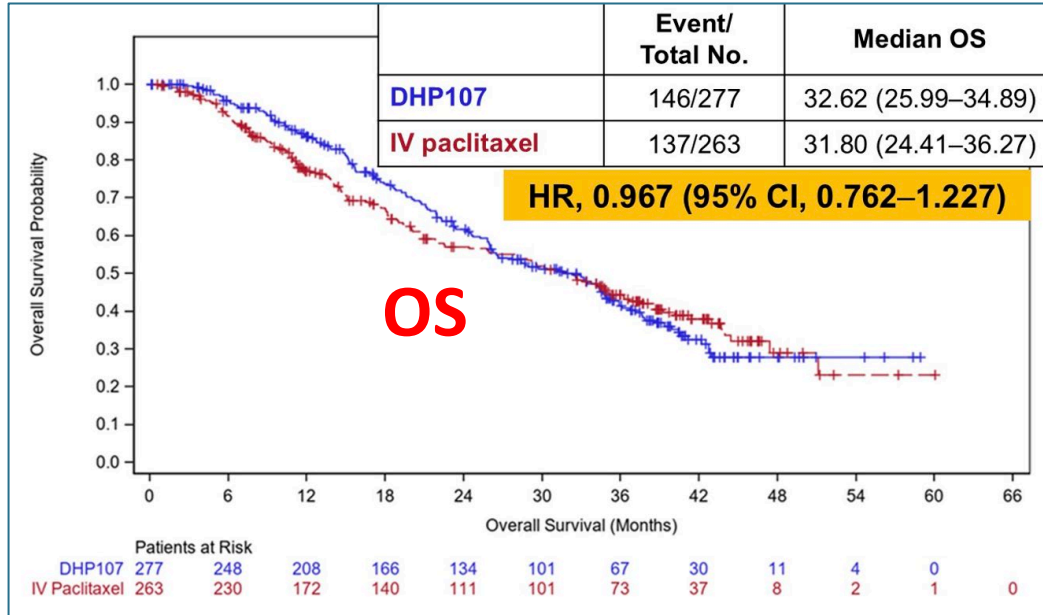
mPFS dla HR+HER2-:
 10,74 mies. dla DHP107 vs. 9,07 mies. dla IV pct
 HR 0,869, 95% CI 0,700-1,080





DHP107 – doustny paklitaksel u chorych na mBC

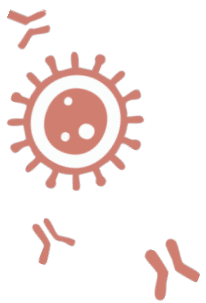
WYNIKI - mediana czasu obserwacji - 38,8 mies.



OS był porównywalny między grupami:
 mOS: 32,95 vs. 32,46 mies.
 HR 0,979, 95% CI 0,769–1,246)

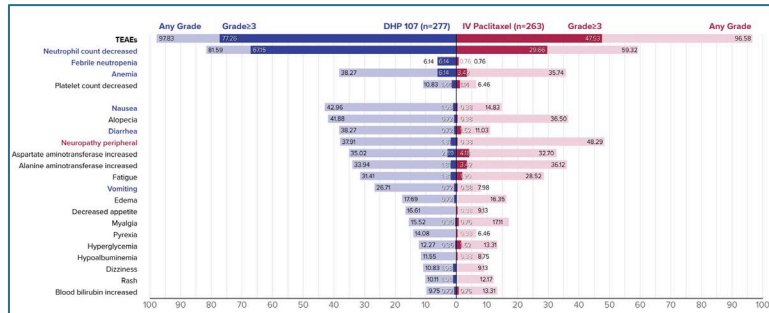
DHP107 – porównywalna aktywność





DHP107 – doustny paklitaksel u chorych na mBC

WYNIKI - bezpieczeństwo



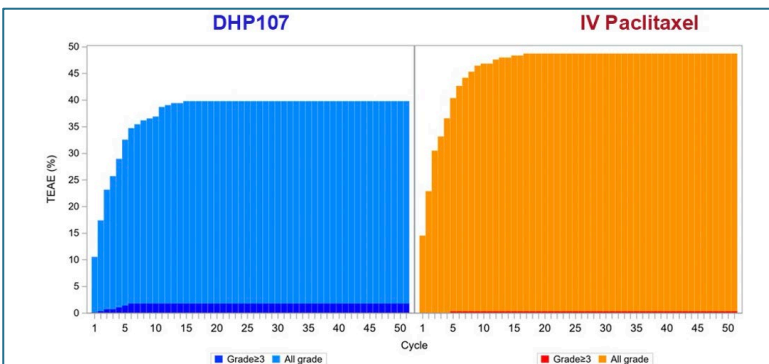
Neutropenia była najczęstszą toksycznością w obu grupach w grupie DHP107

- częściej neutropenia (81,6% vs. 59,3%); w st. 3 dwukrotnie częściej!!!
- częściej neutropenia G 3,4 (67,15% vs. 29,66%)
- częściej gorączka neutropeniczna (6,14% vs. 0,76%)

	DHP107 (N=277)		IV Paclitaxel (N=263)	
	Total n (%)	Grade≥3 n (%)	Total n (%)	Grade≥3 n (%)
Hypersensitivity	2 (0.72)	0	7 (2.66)	1 (0.38)
Infusion related reaction	1 (0.36)	0	7 (2.66)	0
Peripheral neuropathy	105 (37.91)	5 (1.81)	127 (48.29)	1 (0.38)

mniej reakcji nadwrażliwości

mniej zaburzeń mięśniowo-szkieletowych

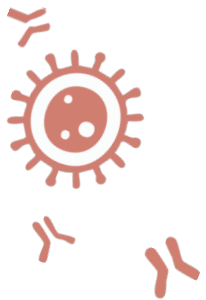


mniejsza częstość neuropatii obwodowej (37,91% vs. 48,29%)

porównywalny odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

wyniki QoL nie wykazały istotnych różnic





DHP107 – doustny paklitaksel u chorych na mBC WNIOSKI

- DHP107 wykazał porównywalną skuteczność do paklitakselu podawanego dożylnie z tolerowaną i możliwą do opanowania toksycznością.
- Wyniki te wskazują, że DHP107 jest skuteczną i wygodną alternatywą dla paklitakselu podawanego dożylnie u pacjentów z HER2-ujemnym mBC, co potwierdza jego potencjalną rolę w rutynowej praktyce klinicznej.





#12006

A multicenter, randomized, controlled, open-label trial to determine the optimal duration of steroid therapy for mild pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors



Immunologiczne zapalenie pęcherzyków płucnych



	1. stopień	2. stopień	3. stopień	4. stopień	5. stopień
Objawy	Zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych	Objawy kliniczne	Nasilone objawy kliniczne	Objawy zagrażające życiu	Zgon
Bez objawów klinicznych		Ograniczenie aktywności chorego Wskazana interwencja	Tlenoterapia		

	Grade 1	Grade 2	Initial dose of steroid	Duration of steroid
ASCO	Close monitoring If no improvement, should treat as G2.	Start prednisolone	Prednisolone 1–2 mg/kg/day	4–6 weeks
ESMO	Close monitoring If no improvement, should treat as G2 or 3–4.	Start prednisolone	Prednisolone 1 mg/kg/day	4–6 weeks
SITC	Close monitoring	Start prednisolone	Prednisolone 1–2 mg/kg/day	4–6 weeks

ASCO: American society for clinical oncology; ESMO: European society for medical oncology; SITC: Society of immunotherapy of cancer;

- Mild cases
- Long-term use of steroids
- Insufficient corticosteroid therapy

- Lower mortality.
- Adverse events and may reduce the effectiveness of ICIs.
- Potential risk of treatment failure

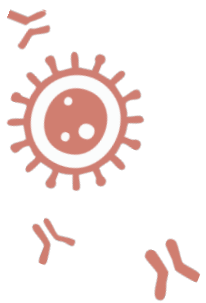
CORTICOSTEROID



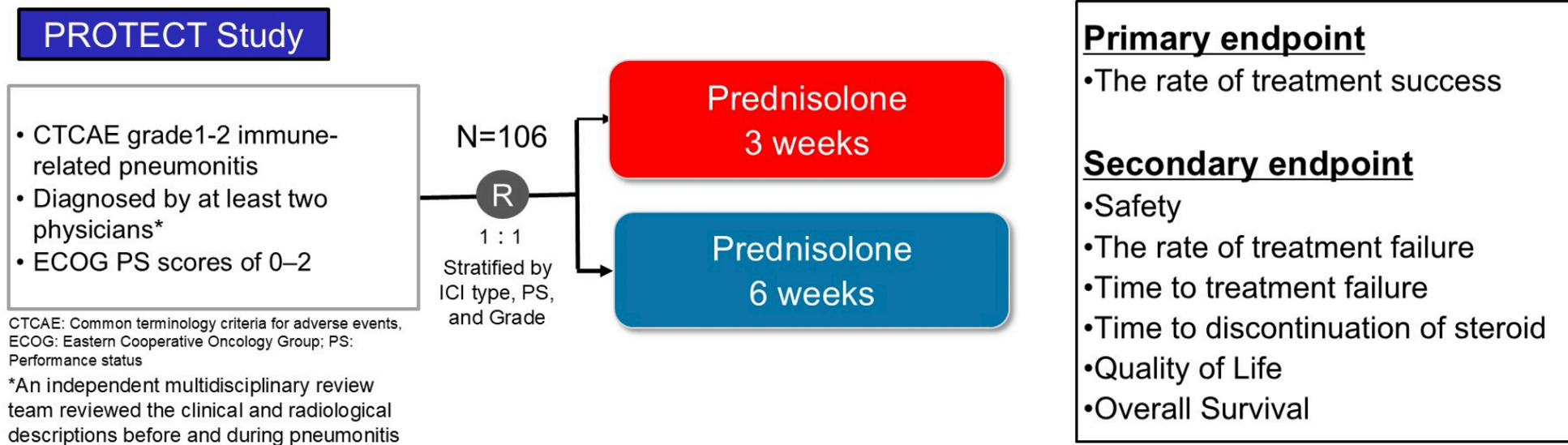
Schneider BJ, et al. J Clin Oncol 2021.
Haanen J, et al. Ann Oncol 2022. Brahmer JR, et al. J Immunother Cancer 2021.
Atchley WT, et al. Chest 2021. Naidoo J, et al. J Clin Oncol 2017. Fujimoto D, et al. Sci Rep 2023

- Optymalny czas trwania korykosteroidoterapii w zapaleniu płuc związanym z ICI jest klinicznie istotny.
- Kilka wytycznych zaleca 4 - 6 tygodni w st. 2 (łagodnym)
- Dane z badań klinicznych są ograniczone.
- Pierwsze randomizowane badanie do oceny wartości krótkoterminowej korykosteroidoterapii w takim wskazaniu.





PROTECT - wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne w 22 instytucjach w Japonii



Badanie typu *non-inferiority* z marginesem równoważności = 16%
Pierwotna hipoteza: 3-tyg. nie będzie gorsze od 6-tyg. pod względem 1. punktu końcowego.
Punkty końcowe:

1. wskaźnik powodzenia leczenia po 8 tygodniach od rozpoczęcia podawania steroidów – SpO₂ ≥ 90% w spoczynku bez zwiększania dawki steroidów i bez innego leczenia
2. bezpieczeństwo, odsetek niepowodzeń, jakość życia i czas przeżycia całkowitego





PROTECT – WYNIKI - analiza równoważności

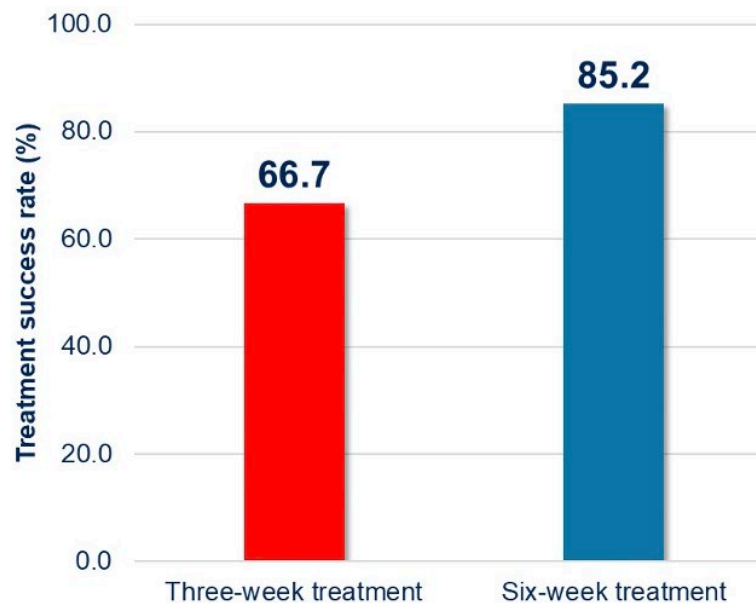
N = 106 chorych (1 wykluczony, ITT=105: 51 pacjentów w grupie 3-tyg. i 54 w grupie 6-tyg. mediana wieku 72 lata; 81% - mężczyźni, a 73% - stopień 2. na początku badania

 Both groups received 1 mg/kg/day for the first week

Dosing regimen for individuals weighing 50–70 kg		
Number of days after the initiation of treatment	Three-week	Six-week
Days 1–7	60 mg	60 mg
Days 8–14	30 mg	40 mg
Days 15–21	10 mg	30 mg
Days 22–28	Off	20 mg
Days 29–35		10 mg
Days 36–42		5 mg
Days 43–56		Off

Partial description of the treatment protocol

Treatment success rate
(non-inferiority margin: 16% points)



Wskaźnik powodzenia leczenia:

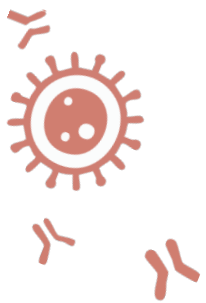
- 3 tyg. - 66,7%
- 6 tyg. - 85,2%

BADANIE NEGATYWNE

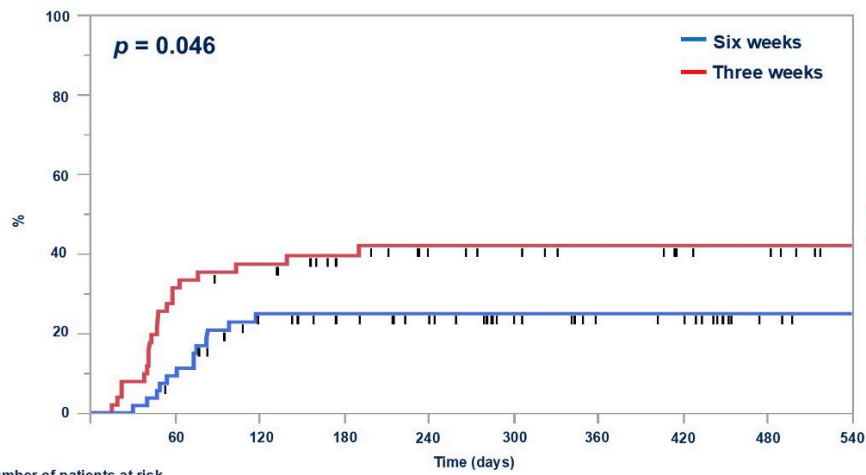
3 tyg. gorsze niż 6 tyg.
($p = 0,621$)

eksploracyjna analiza „*superiority*”
wykazała przewagę schematu 6 tyg.
($p = 0,013$).

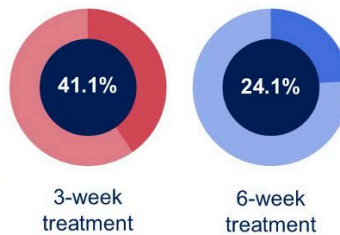




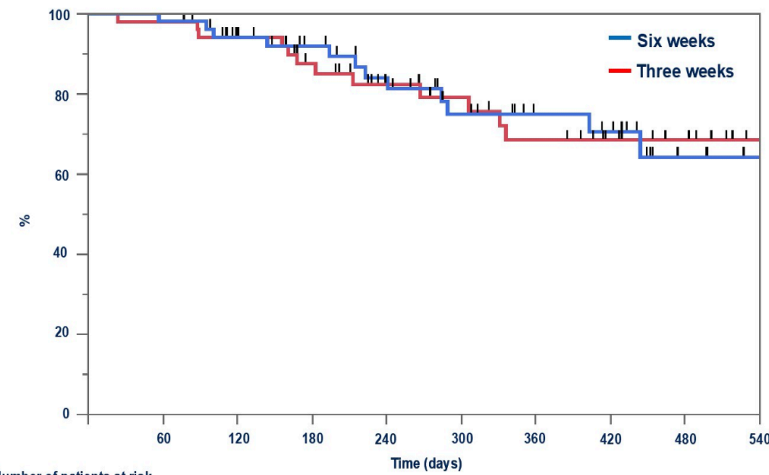
PROTECT – WYNIKI – nawroty i nasilenie zapalenia



Rate of relapse or exacerbation



Number of patients at risk		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540
Six weeks	54	48	35	31	27	19	13	12	3	1	
Three weeks	51	35	31	24	18	15	12	9	8	3	



Number of patients at risk		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540
Six weeks	54	52	43	37	31	23	17	15	6	3	
Three weeks	51	50	46	36	26	23	19	14	10	4	

	Three weeks	Six weeks
Median, days (95% CI)	NR	NR
Hazard ratio (HR) (95% CI)	1.03 (0.46–2.29)	
p Value	0.95	

W całym okresie badania częstość nawrotów lub zaostrzeń zapalenia pęcherzyków płucnych:

- 41,1% w grupie 3-tygodniowej
- 24,1% w grupie 6-tygodniowej

Przeżycie całkowite porównywalne w obu grupach



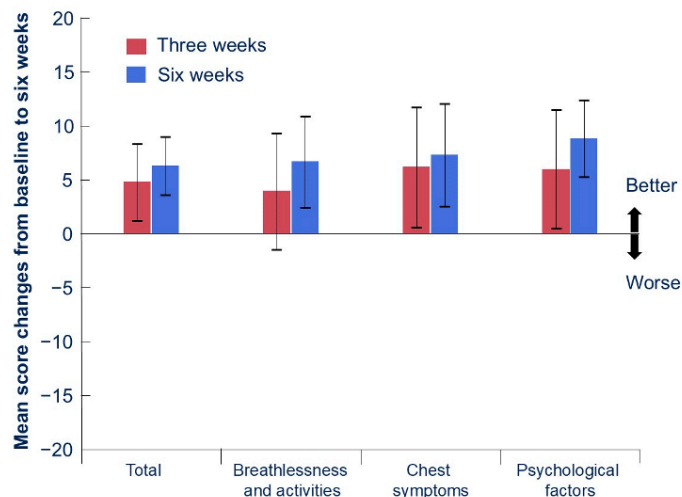


PROTECT – WYNIKI – analiza bezpieczeństwa

Events, n(%)	Three-week regimen (N = 51)	Six-week regimen (N = 54)
Any grade	40 (78)	42 (78)
Grade ≥ 3	6 (12)	13 (24)
Leading to steroid discontinuation or reduction	0 (0)	0 (0)
Leading to death	0 (0)	0 (0)

Zdarzenia niepożądane st. ≥ 3

- 12% w grupie 3-tyg.
- 24% w grupie 6-tyg.



jakość życia (przy użyciu skali K-BILD) poprawiła się w porównaniu do wartości wyjściowej bardziej spójnie w grupie 6-tyg.

WNIOSKI

U chorych z łagodnym zapaleniem płuc o podłożu immunologicznym **nie potwierdzono równoważności** 3-tyg. leczenia kortykosteroidami w porównaniu z 6-tyg. w całej populacji, a **częstość nawrotów lub zaostrzeń zapalenia płuc była wyższa** w grupie 3-tyg. przez cały okres badania.

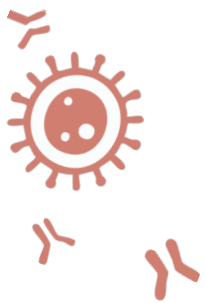
Terapia kortykosteroidami krótsza niż czas trwania zalecany w wytycznych nie jest rekomendowana





#12008

Carica papaya leaf extract (CPLE) versus placebo
to improve chemotherapy induced thrombocytopenia (CIT):
Results of a phase III triple blinded, randomized placebo-controlled trial (PACT study)



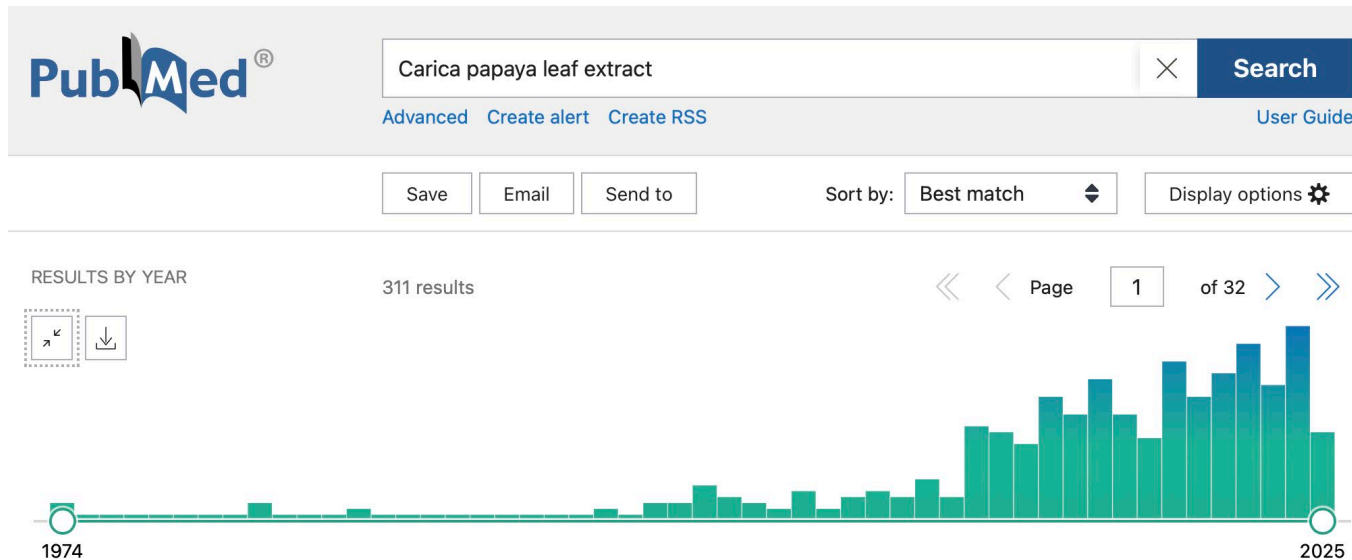
Wyciąg z liści papai

znany z tego, że zwiększa liczbę płytek krwi w niektórych infekcjach



Przegląd od AI

Wyciąg z liści *Carica papaya*, czyli papai, jest stosowany w medycynie naturalnej i suplementach diety, głównie w celu zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u osób z trombocytopenią (niską liczbą płytek krwi). Wyciąg z liści papai jest również badany pod kątem właściwości przeciwutleniających, immunomodulujących i przeciwbakteryjnych.



YerbaMarket
<https://www.yerbamarket.com/product-pol-19403-Pa...>

Papaja liść - sproszkowane liście papai (melonowiec ...

Nasz suplement diety, zawierający 100% sproszkowanych liści papai, które wspomagają prawidłowe funkcjonowanie organizmu.

49,99 zł · W magazynie

DOZ
<https://www.doz.pl/ziola/z2095-papaja>

Papaja – właściwości. Jak smakuje i na co pomaga?

Częstym składnikiem kosmetyków jest ekstrakt z owoców papai tj. **Carica Papaya Fruit Extract**. Ekstrakt posiada właściwości złuszczone martwe komórki naskórka.

Apteka Zawiszy
<https://aptekazawiszy.pl/proherbis-papaja-liscie-ciete-1...>

PROHERBIS Papaja Liście Cięte, 100 g

Opis PROHERBIS Papaja Liście Cięte- herbatka Zalecane spożycie 1 łyżeczkę produktu (2,5g) zalać szklanką wrzącej wody (250ml), parzyć 5-10 minut.

20,48 zł · W magazynie · 5,0 ★★★★★ (1)

Naturmed Scientific
<https://naturmedscientific.com/product/papaya-leaf-...>

Suchy ekstrakt z liści papai | Suplement Carica Papaja

Liście papai zawierają kilka fitozwiązków, a mianowicie flawonoidy, karpainę, antrachinon, saponiny, garbniki, które zapewniają wiele korzyści terapeutycznych.

Little India
<https://www.littleindia.pl/Zdrowie/SokiAjurwedyjskie>

Sok ajurwedyjski Papaya Leaf Juice Krishna's 500ml

Kluczowym składnikiem produktu jest ekstrakt z liści papai, który przynosi liczne korzyści zdrowotne. Pomaga w poprawie trawienia, zwalcza infekcje wirusowe, ...

30,00 zł · W magazynie

mmonroe.pl
<https://mmonroe.pl/KosmetykiNaturalne/Ziola>

Nanga cięte liście Papaja 50g - MMonroe.pl

Nanga cięte liście Papaja 50g ; Przeciwwskazania. Ciąża, karmienie piersią, nadwrażliwość na roślinę. ; Sposób użycia. Napar: 1-2 łyżeczki liści wsypać do kubka, ...

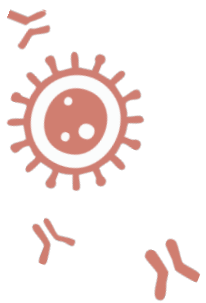
18,00 zł · W magazynie

Natural Expert
<https://www.naturalexpert.pl/HerbatkiZiolowe>

PAPAJA LIŚCIE SUSZONE 1kg

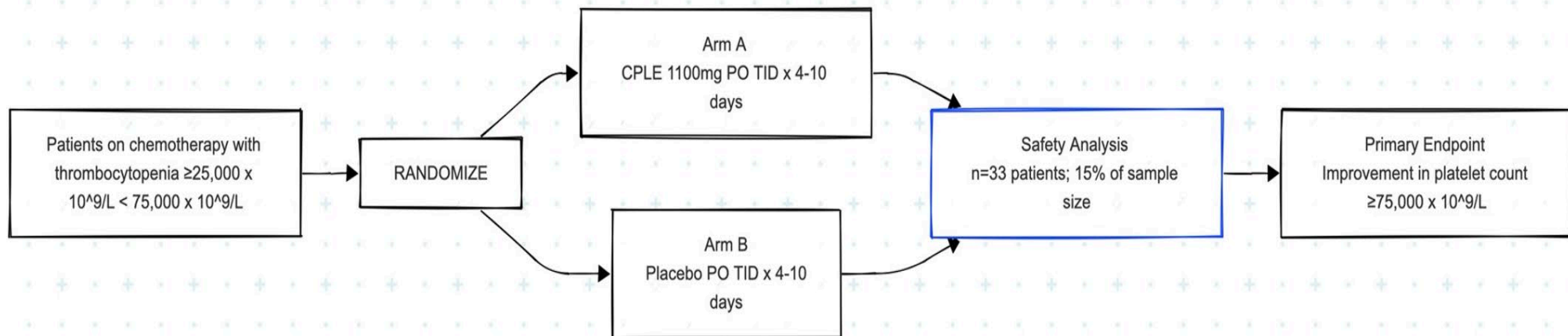
Papaja Liście Suszone NATURAL EXPERT to starannie wyselekcjonowane, naturalnie suszone liście papai, które charakteryzują się delikatnym, lekko gorzkawym ...

121,00 zł · W magazynie



Brakuje uznanych leków do stosowania w celu leczenia (i/lub zapobiegania) trombocytopenii indukowanej chemioterapią

PACT zaślepione, randomizowane badanie III fazy prowadzone w dwóch ośrodkach w Indiach u chorych na nowotwory lite otrzymujących CHT i doświadczających CIT w st. 2 lub 3 (wg CTCAE)



R 2:1

CPL (kapsułka CPL p.o. 1100 mg 3 x dz.) vs placebo (kapsułka p.o. 3 x dz.) do poziomu $>75\,000 \times 10^9 / \text{litr}$ lub 10 dni





PACT – punkty końcowe

1. ocena, czy CPLE poprawia PC istotnie szybciej (zgodnie z oceną na podstawie D+4 interwencji) i powyżej 75 000 x 10e9 /L w porównaniu z *placebo*
2. ocena w dniu D+10

PACT – populacja

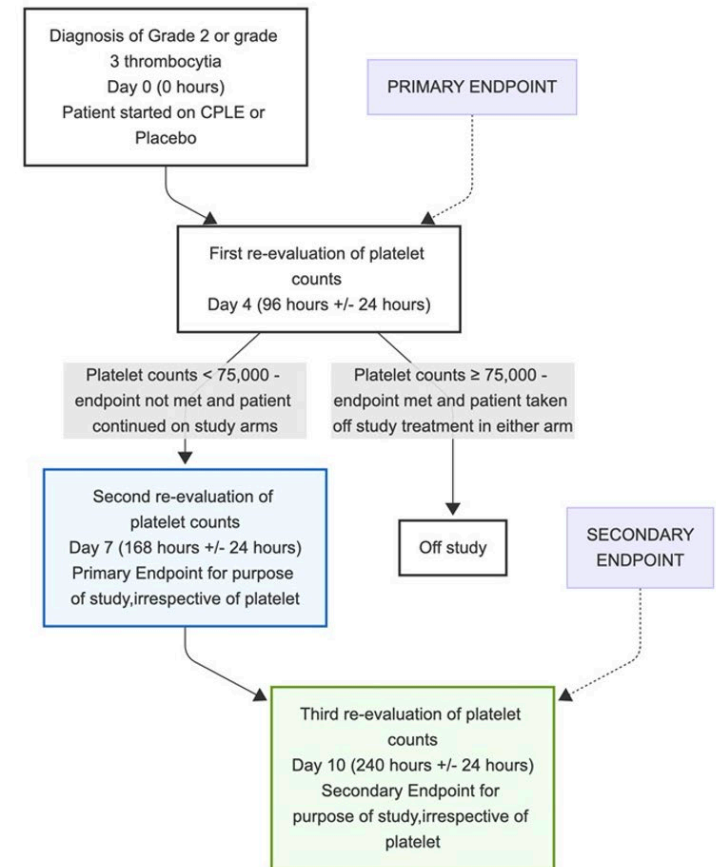
N = 219

Najczęstsze nowotwory:

- rak piersi
- narząd rodny
- przewód pokarmowy

Najczęstsze schematy CHT – zawierające: oksaliplatynę (37%) i karboplatynę (27%)

Grupy zrównoważone, z wyjątkiem liczby chorych z małopłytkowością st. 3. Liczba płytek ≈ 50 tys./ul

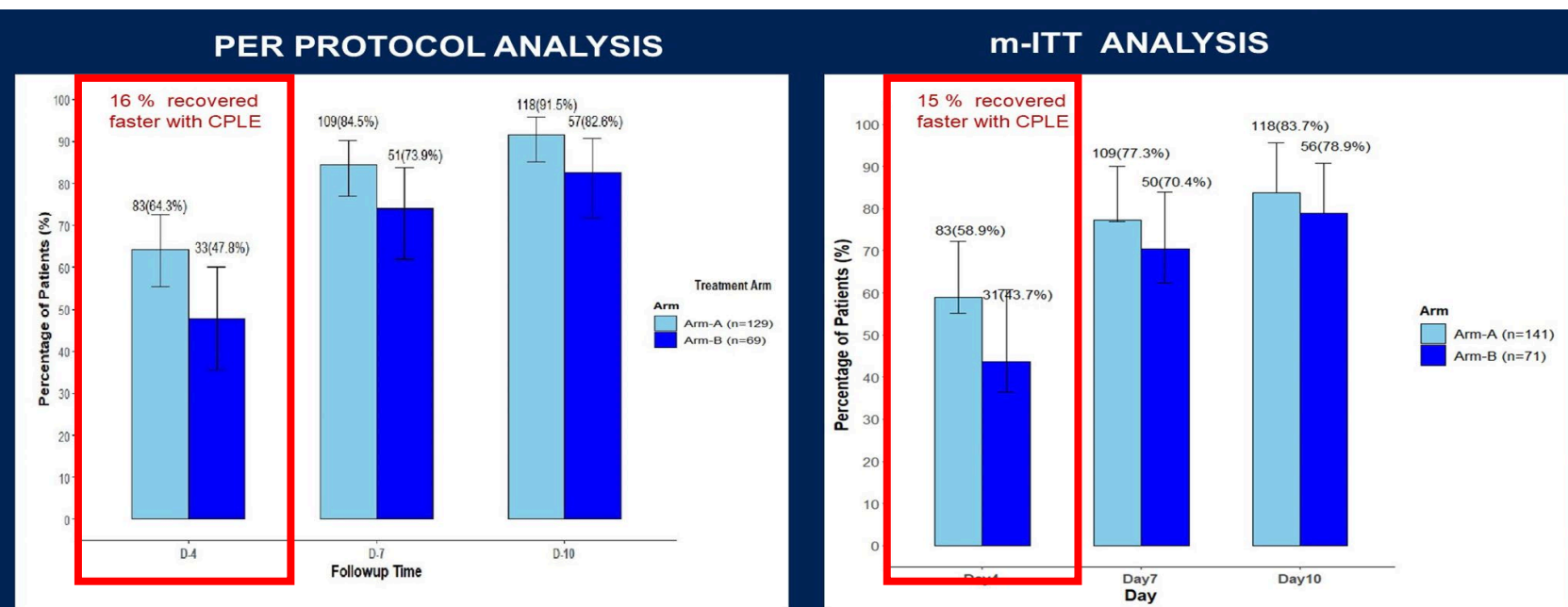


Baseline Characteristic	Placebo (N = 73)		CPLE (N = 146)	
Thrombocytopenia grade	Gr 2	Gr 3	Gr 2	Gr 3
% of patients	75	25	86	14





PACT – WYNIKI - zwiększenie płytek $>75\ 000 \times 10^9$ / litr w D+4



Day 4 PLC $\geq 75,000/\mu\text{L}$: (per protocol analysis)

- CPLE (129/146) : Placebo (73/76)
- Recovery at D4: 64% vs 48%
- $p = 0.034$

Day 4 PLC $\geq 75,000/\mu\text{L}$: (modified intention to treat)

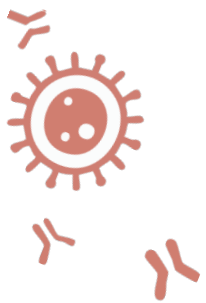
- CPLE (141/146) : Placebo (71/73)
- Recovery at D4: 59 % vs 44 %
- $p = 0.042$

Poprawa ta była znacznie szybsza w podgrupach:

- schematy 3-tyg. vs 1-tyg. lub 2-tyg.
- leczenie paliatywne vs radykalne

Nie stwierdzono
TRAE st. 3. lub 4.
związanych z CPLE





PACT – WNIOSKI

- CPLE pierwsza interwencja terapeutyczna preparatu naturalnego oceniona w badaniu III fazy, która poprawia małopłytkowość w st. 2 i 3 wywołaną chemioterapią w większym stopniu niż placebo
- Powinien być stosowany jako profilaktyka wtórna w celu utrzymania ciągłości chemioterapii
- Nie stwierdzono większych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania CPLE
- Niskie koszty
- Pozwala uniknąć opóźnień w chemioterapii

OGRANICZENIA

- badanie tylko w dwóch ośrodkach,
- heterogenność schematów chemioterapii
- brak analizy przeżycia dla tych pacjentów





#LBA3510

A randomized phase III trial of the impact of a structured exercise program on disease-free survival (DFS) in stage 3 or high-risk stage 2 colon cancer: Canadian Cancer Trials Group (CCTG) CO.21 (CHALLENGE)



**A Phase III Study of the Impact of a Physical Activity
Program on Disease-Free Survival in Patients with
High-Risk Stage II or Stage III Colon Cancer:**

The CHALLENGE Trial (CO.21)

Christopher M. Booth, Janette L. Vardy, Christopher J. O'Callaghan,
Sharlene Gill, Christine M. Friedenreich, Rebecca K.S. Wong,
Haryana M. Dhillon, Victoria Coyle, Neil Sun Chua, Derek J. Jonker,
Philip J. Beale, Kamal Haider, Patricia A. Tang, Tony Bonaventura, Ralph Wong,
Howard J. Lim, Matthew E. Burge, Patti O'Brien, Dongsheng Tu, Kerry S. Courneya

CHALLENGE: Colon Health and Life-Long Exercise Change trial

Disclosures

I have no relationships with the pharmaceutical industry

(or the exercise industry)

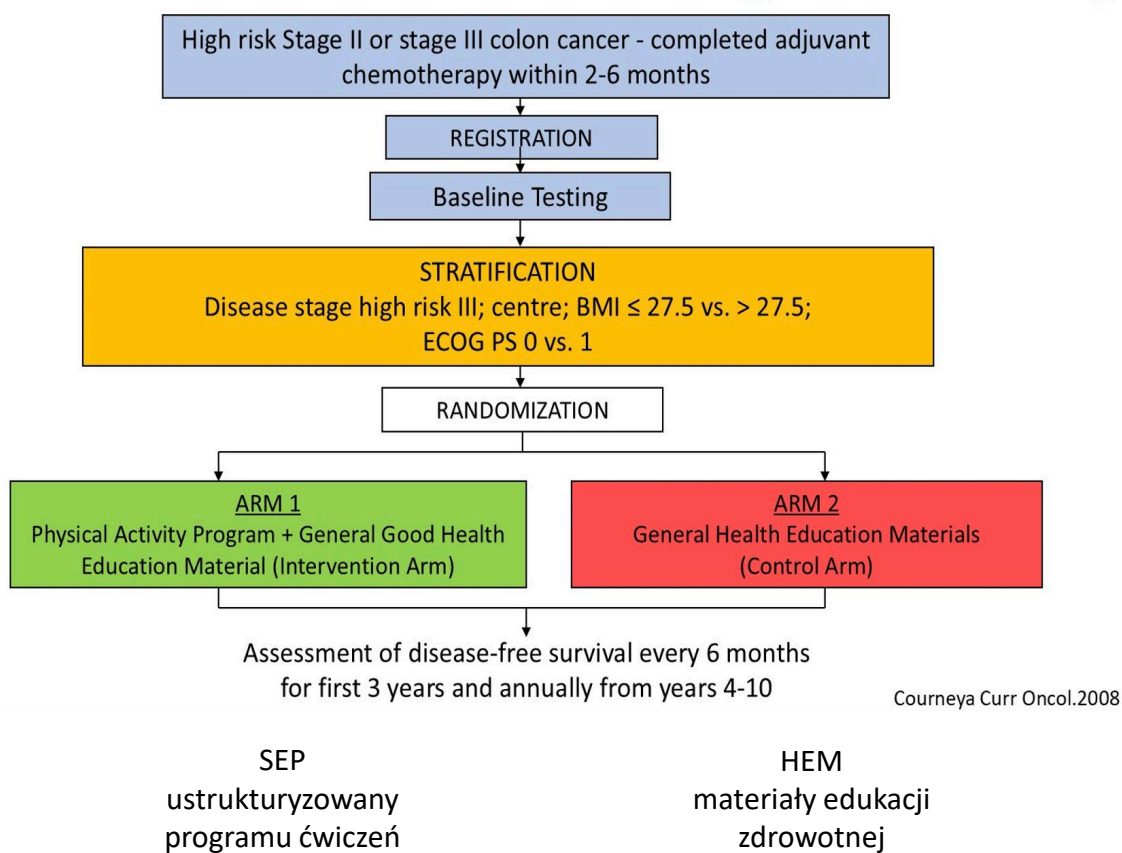
- Dane obserwacyjne sugerują:
 - silny związek między ćwiczeniami fizycznymi a przeżyciem zależnym od raka u chorych na RJG (raporty Meyerhardta, JCO 2006; metaanaliza Markozannes, Int J Cancer 2024)
 - aktywność fizyczna po rozpoznaniu RJG wiąże się ze zmniejszoną częstością nawrotów we wczesnym stadium raka jelita grubego
- Ale pacjenci, którzy ćwiczą, mogą różnić się pod innymi względami od tych, którzy tego nie robią
- CHALLENGE to pierwsze na świecie badanie z randomizacją, które ocenia, czy ćwiczenia mogą poprawić przeżywalność chorych na raka





Cel:

przetestowania hipotezy, że znaczący wzrost rekreacyjnej aktywności fizycznej po adjuwantowym leczeniu jest osiągalny i poprawi DFS u chorych na RJG w st. III i II z wysokim ryzykiem nawrotu



- Celem ćwiczeń było zwiększenie aktywności fizycznej o 10 MET/godz./tydzień w stosunku do wartości wyjściowej
- MET = Metabolic Equivalent of Task - jednostka miary intensywności wysiłku fizycznego.
- 1 MET ≈ spalenie 1 kcal na kilogram masy ciała w ciągu godziny siedzenia = zużycie 3.5 ml tlenu na kilogram masy ciała na minutę w spoczynku.
- MET pomaga oszacować, ile razy więcej energii zużywa organizm podczas danej aktywności w porównaniu do spoczynku.
- 1 godzina szybkiego marszu = 4 godziny MET



Aktywność fizyczna szyta na miarę

CO.21 Behavior Change Intervention

Timing	Phase I 0-6 mos	Phase II 6-12 mos	Phase III 12-36 mos
Behavior Support	12 mandatory sessions q2 weeks In-person	12 mandatory sessions q2 weeks In-person or virtual	24 mandatory sessions q monthly In-person or virtual
Supervised PA	12 mandatory sessions (combined with above) 12 strongly recommended sessions	12 recommended sessions	Monthly recommended sessions
PA Goal	Gradually increase recreational PA by 10 MET hrs/week over baseline	Individualized target based on Phase I with upper limit increase of 20 MET hrs/week	Individualized target based on Phase II with upper limit of 27 MET hrs/week

Canadian Cancer
Trials Group

Groupes canadiens
des essais sur le cancer

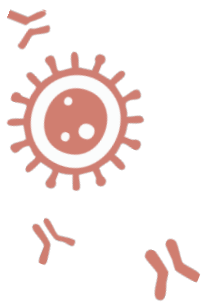
Punkty końcowe

1. DFS (zweryfikowany substytut OS; Sargent JCO 2005, 2007)
2. OS, PRO (skala sprawności fizyczne SF-36), bezpieczeństwo ćwiczeń, biomarkery, ekonomia zdrowia

To jest 3x więcej niż wyjściowe założenie, może być trudne do realizacji

- Uczestnicy SEP współpracowali z konsultantem ds. Aktywności Fizycznej, który przez 3 lata prowadził interwencję ruchową z wykorzystaniem zmiany zachowania.
- Celem SEP było zwiększenie rekreacyjnego PA o co najmniej 10 godzin MET / tydzień w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu pierwszych 6 miesięcy i utrzymanie tego przez 3 lata.
- Uczestnicy wybierali rodzaj, częstotliwość, intensywność i czas trwania ćwiczeń aerobowych
- **Większość pacjentów może osiągnąć swój cel, dodając 45-60 minut szybkiego marszu 3-4 razy w tygodniu**





Wyniki

2009-2024

N=889: SEP (n = 445) lub HEM (n = 444);

51% kobiet

mediana wieku 61 lat

90% stadium 3 choroby

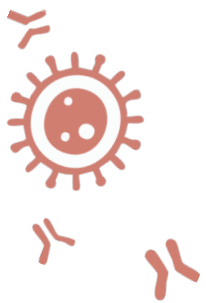
SEP – znamienna poprawą aktywności fizycznej przez 3-letni okres interwencji

mediana czasu obserwacji 7,9 lat

- zdarzenia 224 (93 w SEP i 131 w HEM)
- zgony 107 (41 w SEP i 66 w HEM)

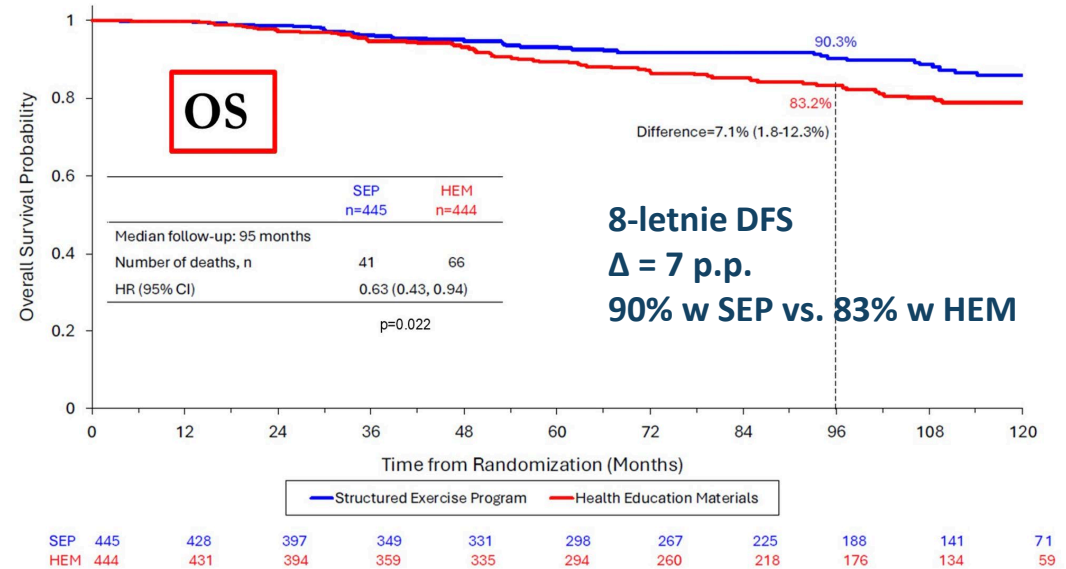
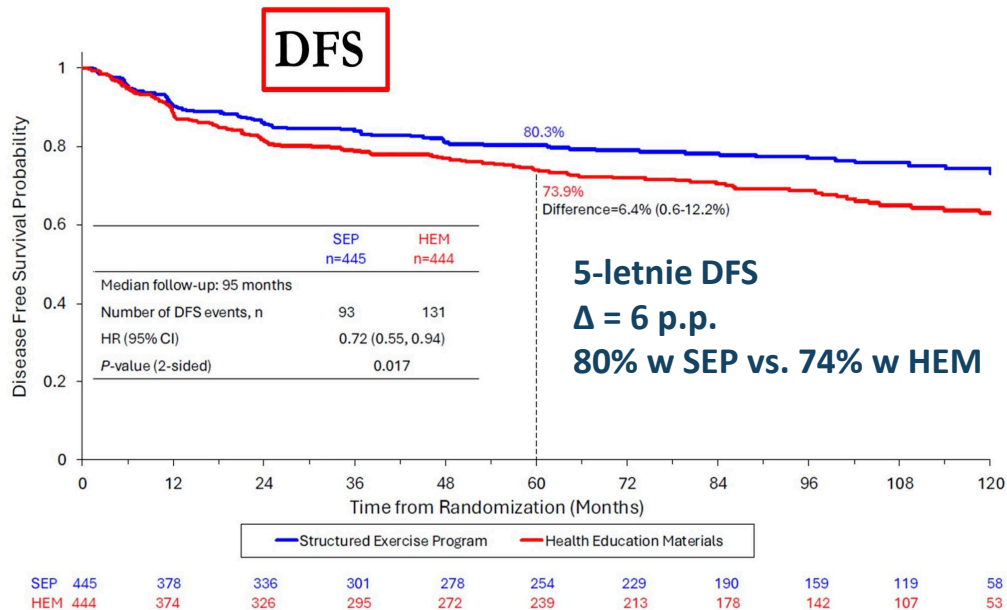
	SEP (n=445)	HEM (N=444)
DFS event	93 (21%)	131 (30%)
Recurrence	65 (15%)	81 (18%)
Local colon	12	12
Liver	16	29
Lung	20	19
Other	30	33
New Primary	23 (5%)	43 (10%)
Breast	2	12
Prostate	5	9
CRC	0	5
Other	17	17





For every 16 people, exercise prevented one person from recurrent/new cancer

For every 14 people, exercise prevented one person from dying

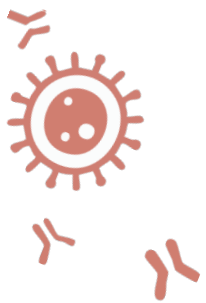


Analiza bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (MSK AE)

SEP: 19% (79/428) vs. HEM: 12% (50/433)

10% (8/79) MSK AE na SEP uznano za związane z uczestnictwem w programi





Precautions to avoid harm:

- Severe anemia – wait until Hb improves
- Immune compromised – avoid public gyms/pools
- Severe fatigue – begin with stretching only
- Severe osteoporosis, arthritis – care to avoid fall
- Ostomy – infection prevention, avoid contact sports, avoid heavy weightlifting
- During radiation therapy – avoid chlorinated pools
- Peripheral neuropathy/ataxia – use stationary bike

Campbell et al, Med Sci Sports Exer, 2019

Rock et al, Ca Cancer J Clin, 2022





Wnioski

- 3-letni ustrukturyzowany program ćwiczeń rozpoczęty wkrótce po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej poprawia DFS, OS i sprawność fizyczną.
- „first in class” działanie przeciwnowotworowe
- Wielkość korzyści DFS i OS jest porównywalna z wieloma standardowymi terapiami medycznymi
- **Wyniki badania wyznaczają nowy standard opieki**
- **Systemy opieki zdrowotnej powinny uwzględniać ustrukturyzowane programy ćwiczeń jako standard opieki nad tą populacją pacjentów.**
- Sama wiedza nie zmieni zachowania pacjenta ani jego wyników
- Siła akademickich grup badawczych w celu uzyskania odpowiedzi na pytania istotne dla pacjentów

Interwencja	Choroba	Δ OS
ćwiczenia uzupełniająco	RJG	7% w skali 8 lat
oksaliplatyną uzupełniająco	RJG	5% w skali 10 lat
ozymertynib uzupełniająco	NDRP	8% w skali 5 lat
durwalumab konsolidująco	NDRP	10% w skali 5 lat
trastuzumab uzupełniająco	RP	5% w skali 5 lat
pertuzumab uzupełniająco	RP	1,8% w skali 10 lat
pembrolizumab okołooperacyjnie	RP	5% w skali 5 lat



U progu lata...

