

Tiến bộ mới trong điều trị HCC giai đoạn tiến xa

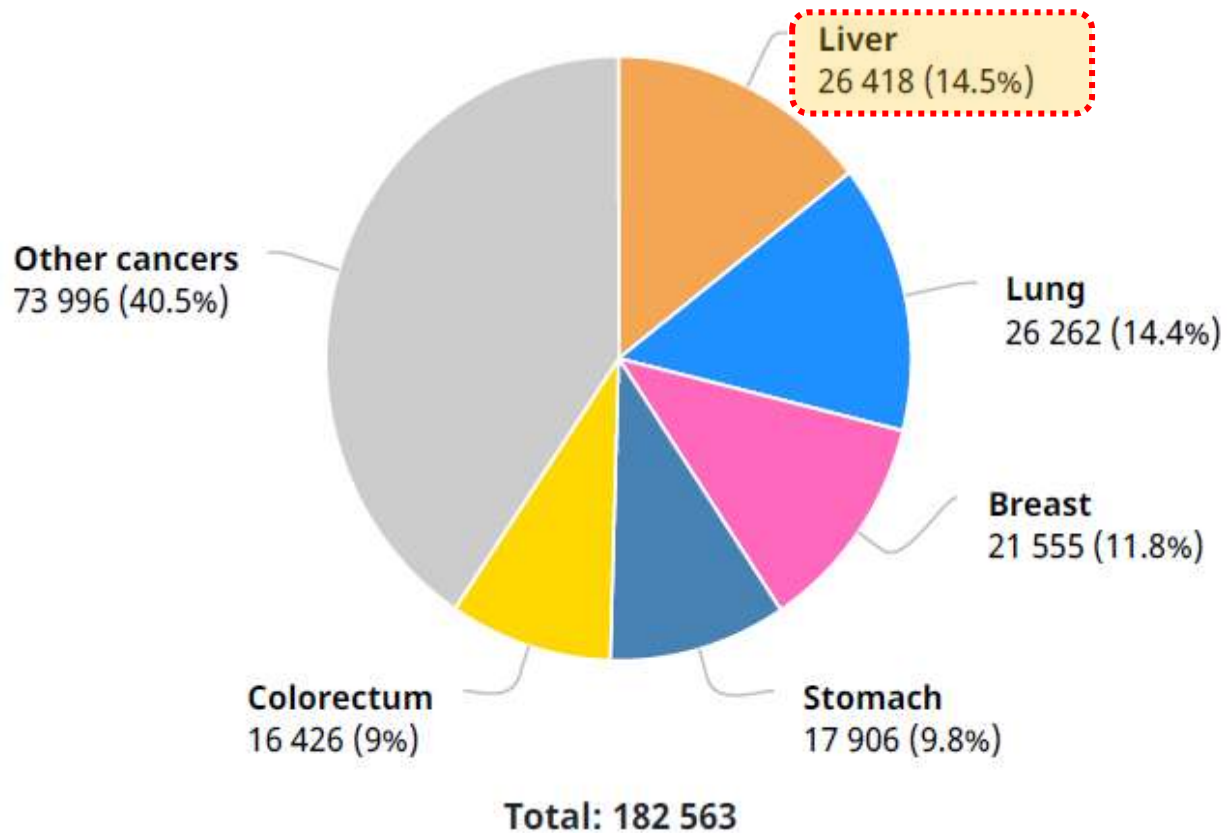
Nguyễn Hoàng Quý

Bộ môn Ung thư - Đại học Y Dược TP.HCM

Nội dung

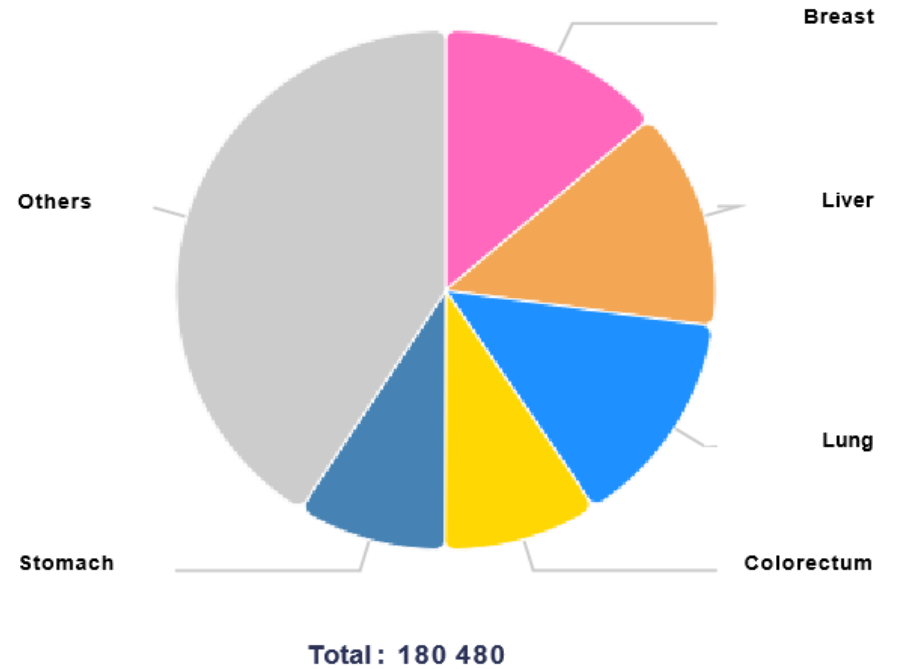
- Giới thiệu HCC tại Việt Nam
- Điều trị toàn thân bước 1 HCC tiến xa
- Điều trị toàn thân bước 2 HCC tiến xa
- Kết luận

Globocan: 2020 vs 2022



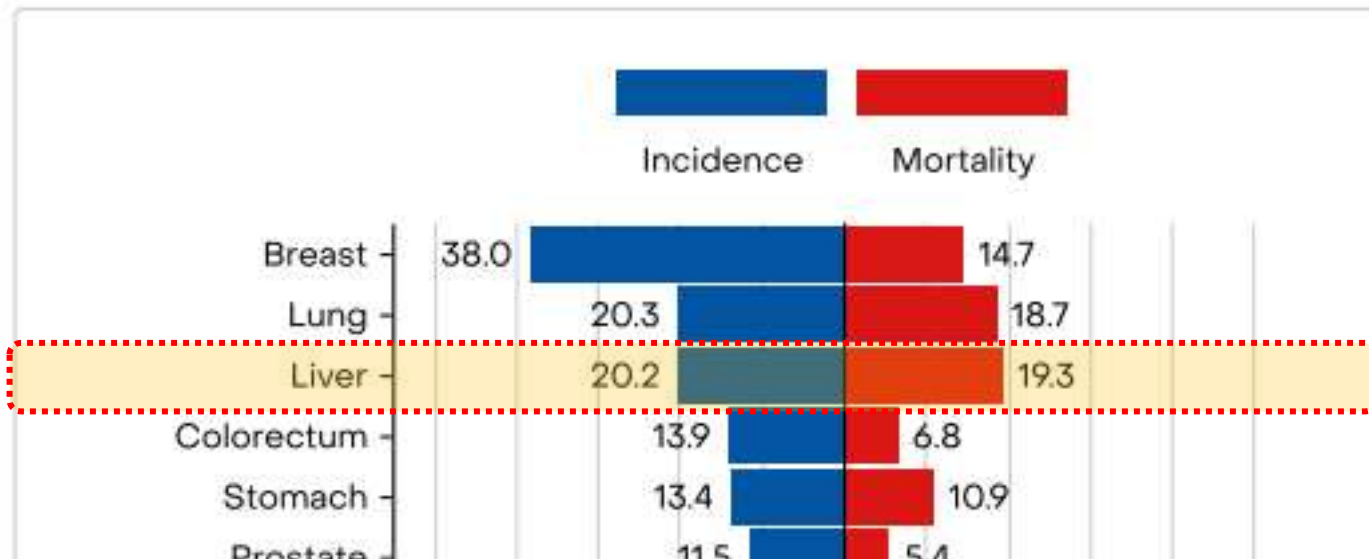
Globocan 2020

Both sexes



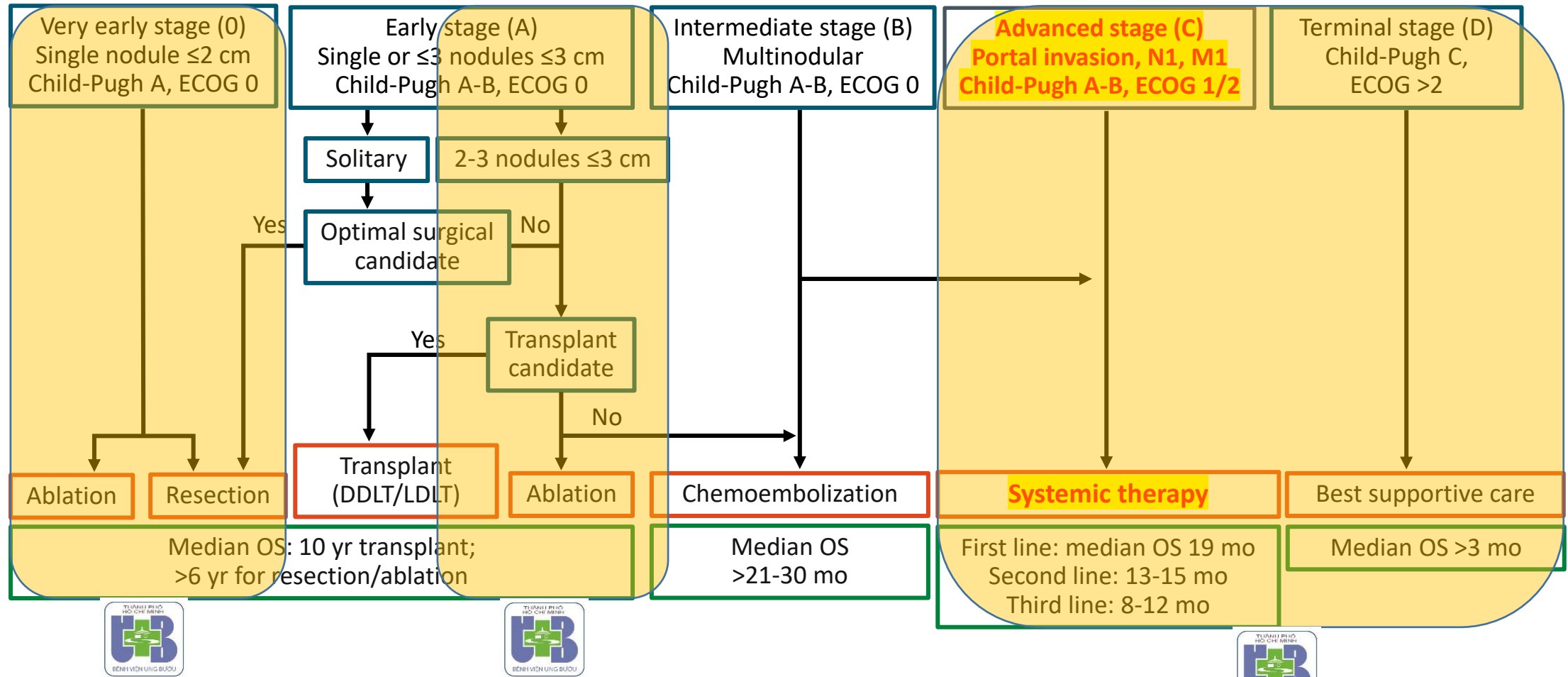
Rank	Cancer site	Number of cases	Percent
1st	Breast	24 563	13.6%
2nd	Liver	24 502	13.6%
3rd	Lung	24 426	13.5%
4th	Colorectum	16 835	9.3%
5th	Stomach	16 277	9.0%

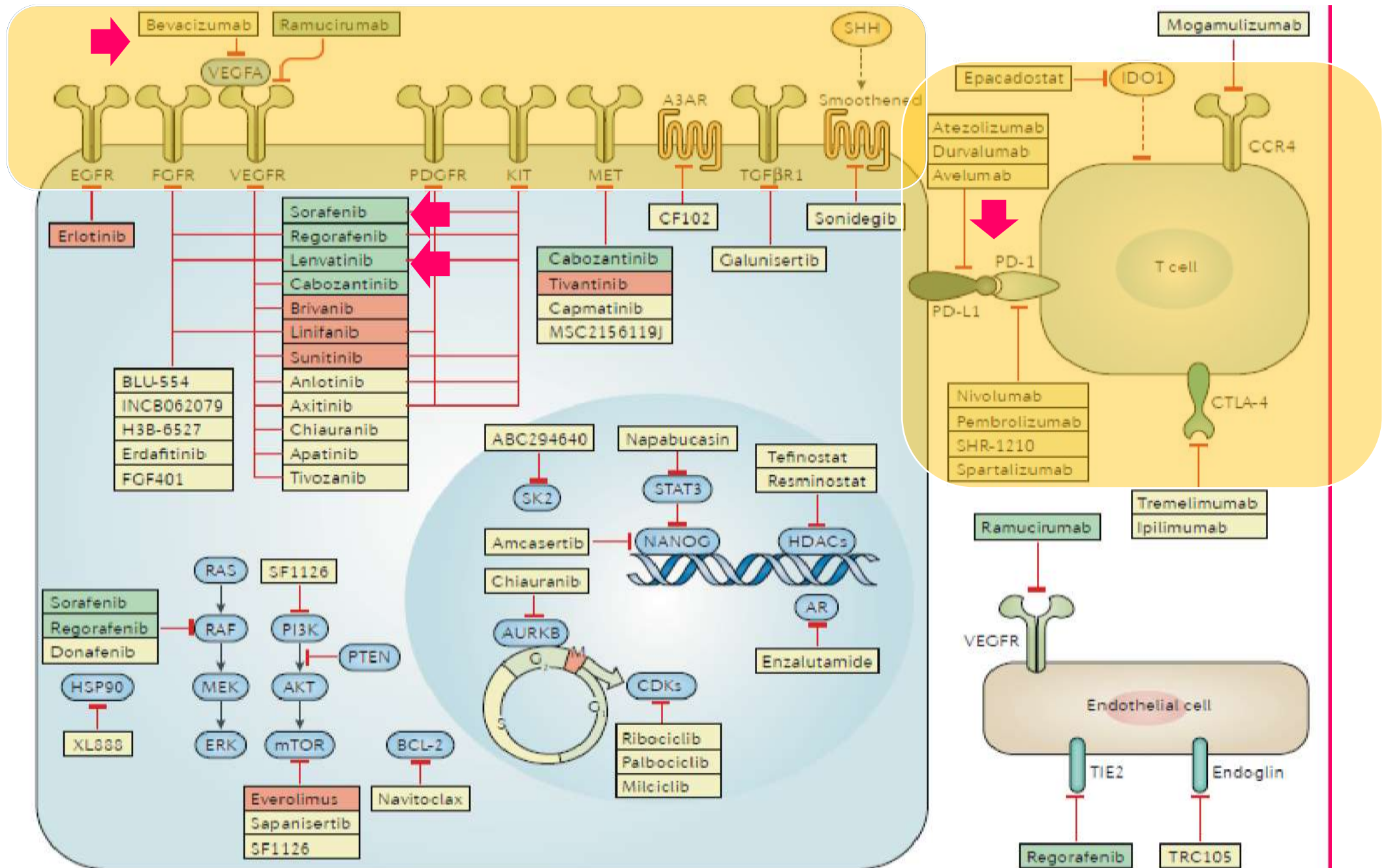
Globocan 2022



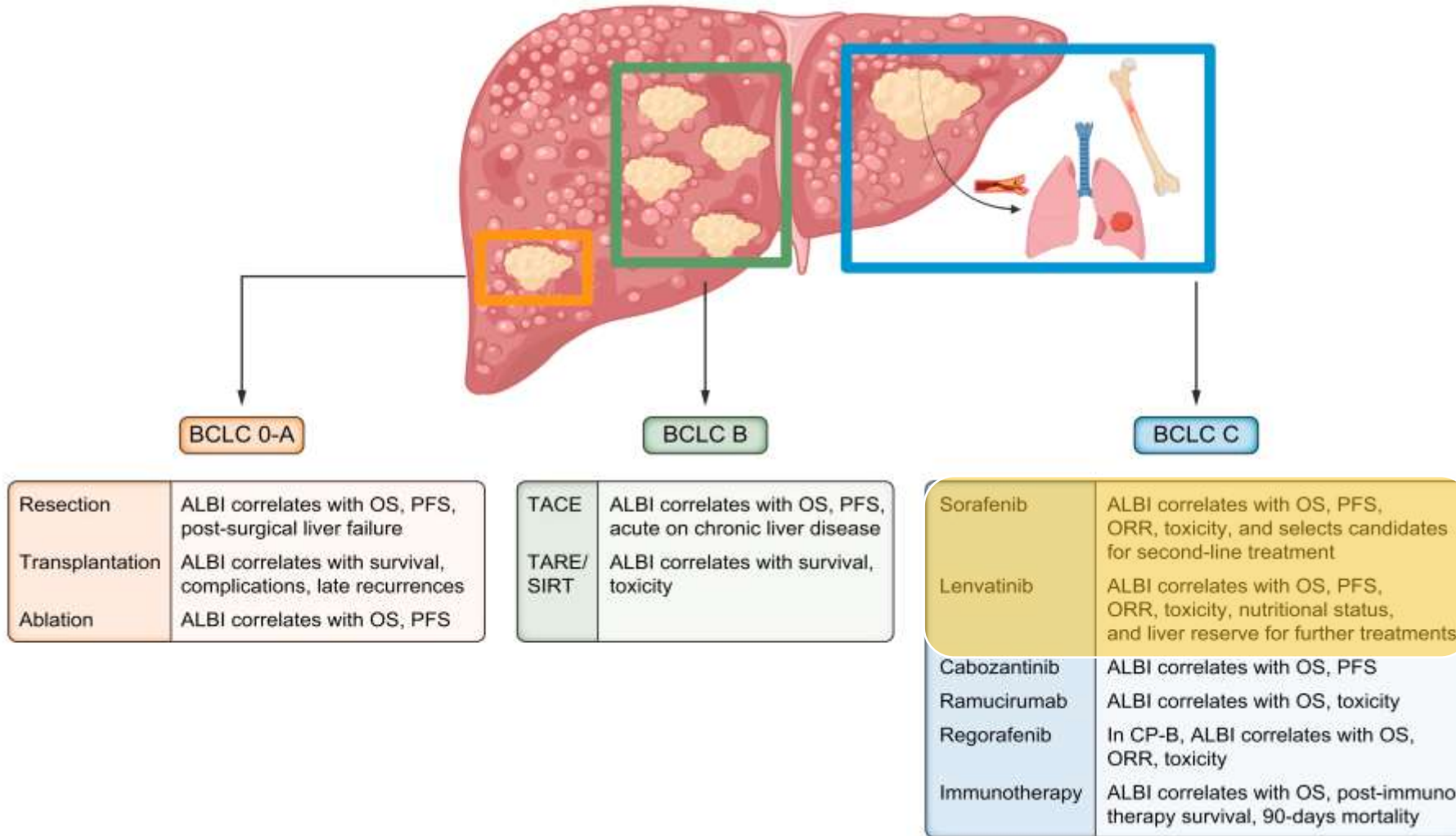
Bước tiến
Chẩn đoán sớm và điều trị
Hiểu biết về sinh học phân tử gan

BCLC và điều trị HCC





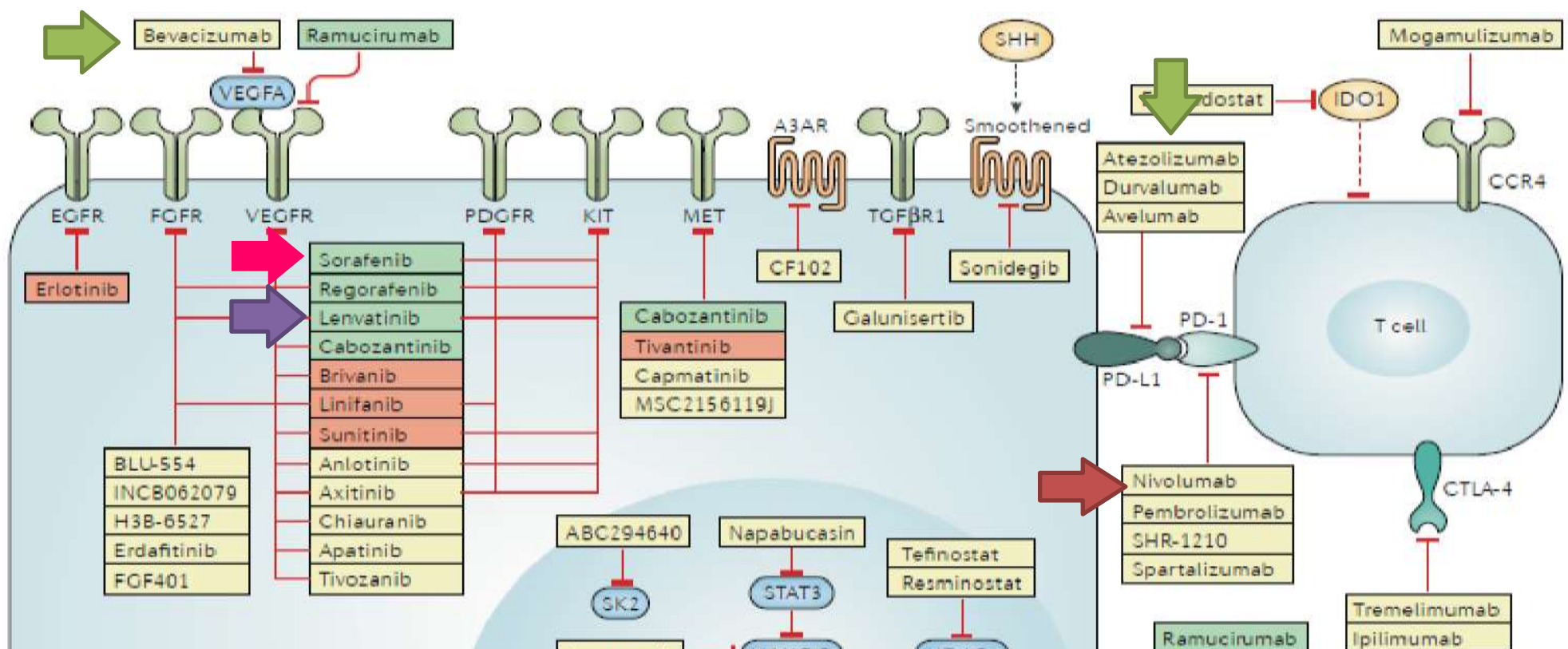
Yếu tố tiên lượng: Child-Pugh và ALBI



1. Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Hepatobiliary Cancers v5.2021.

© National Comprehensive Cancer Network, Inc 2021. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to nccn.org.

2. Pugh. Br J of Surg;60:646-649. 3. Garcia-Tsao. Hepatology. 2017;65:310.



First-line



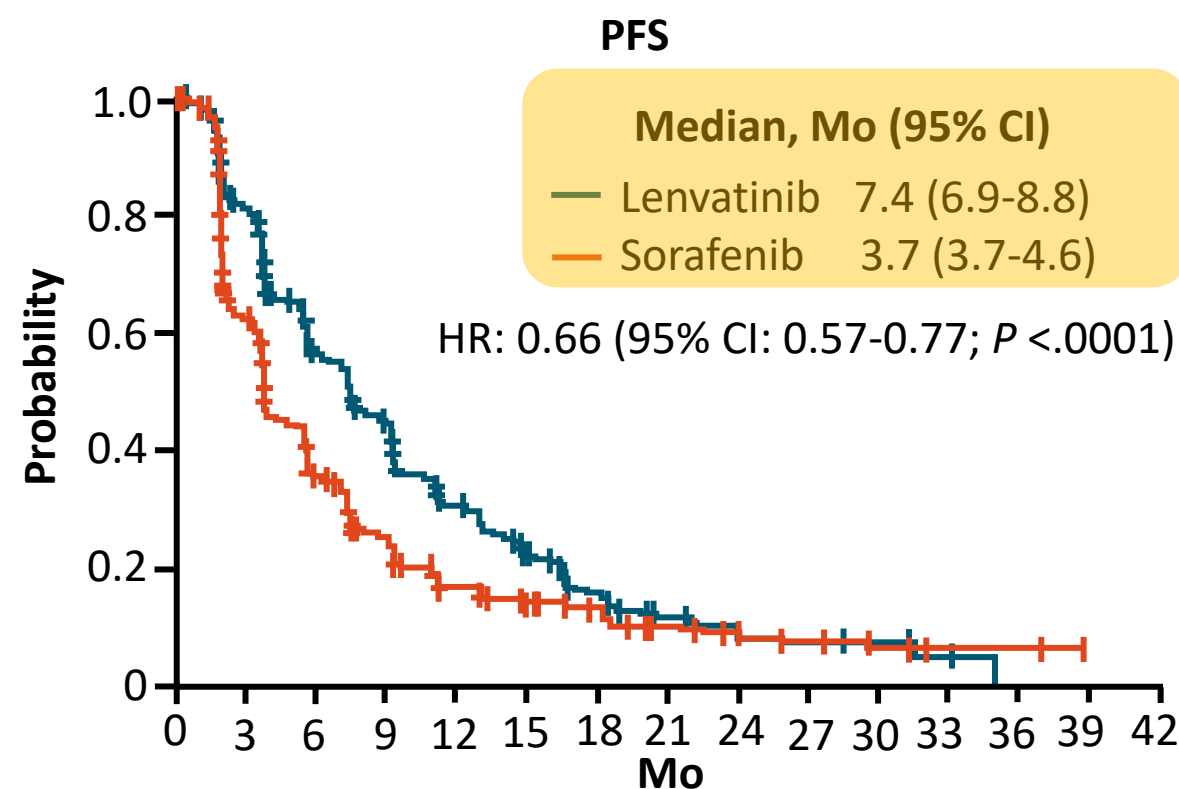
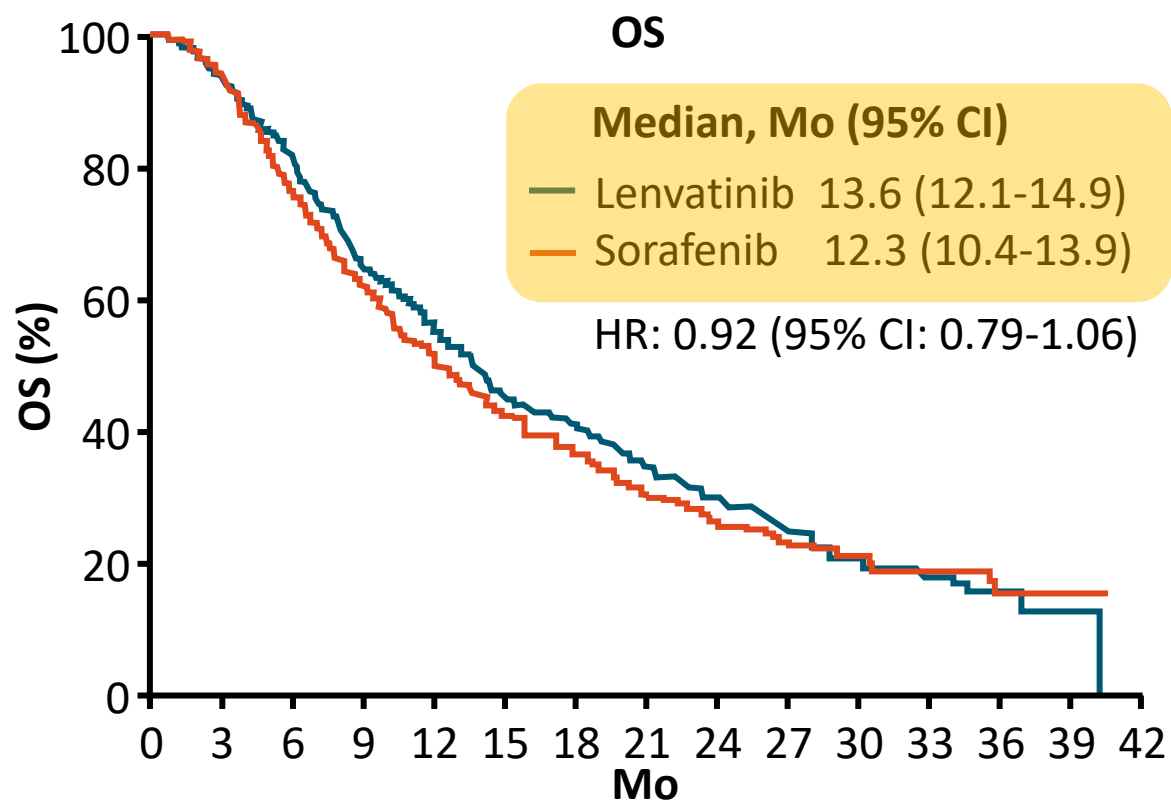
2007 2008 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020

Sorafenib HCC tiến xa: cải thiện OS

Lenvatinib vs Sorafenib ?

REFLECT: Lenvatinib vs Sorafenib HCC tiến xa

- Randomized, open-label, noninferiority phase III trial of lenvatinib vs sorafenib for patients with unresectable HCC, no prior systemic therapy, **Child-Pugh A, BCLC stage B or C** (N = 954)



* $P < .00001$ vs sorafenib.

REFLECT: Tính an toàn

Sự khác biệt chọn lựa bệnh nhân giữa sorafenib vs lenvatinib ?

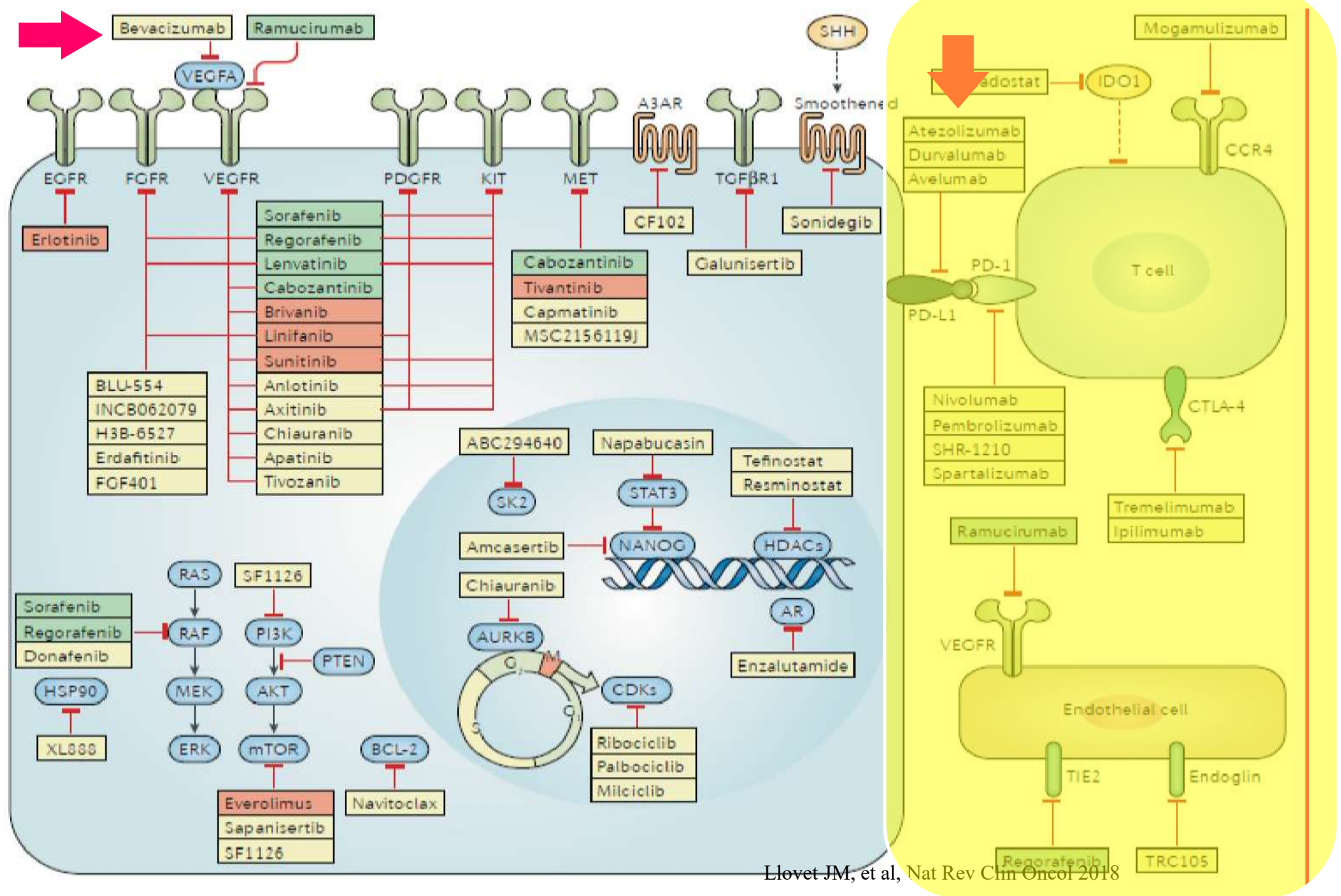
Lenvatinib vs Sorafenib

Advanced HCC (vascular invasion and/or extrahepatic spread)
Intermediate HCC failed or progressive after loco-regional therapies

1. Liệu pháp miễn dịch có thể cải thiện OS ?

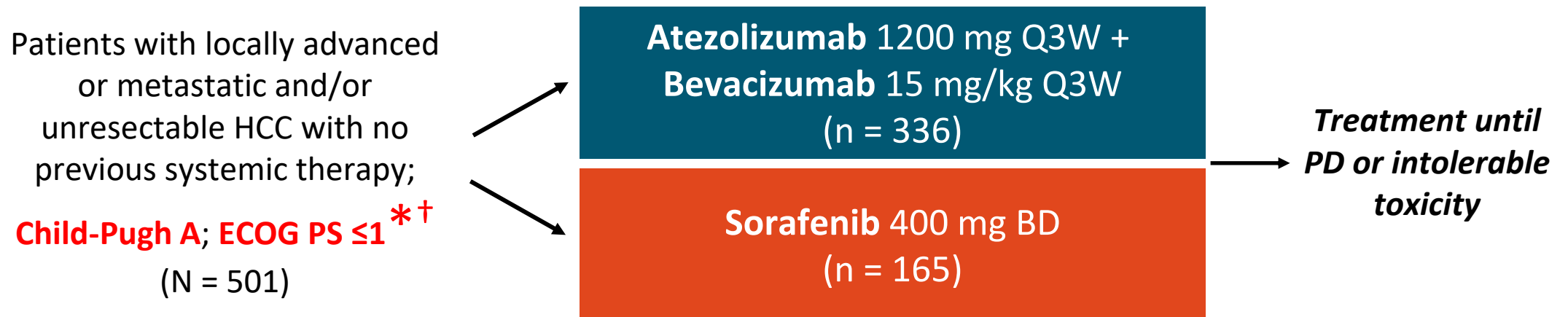
^aOne patient in the sorafenib group had a BCLC score of D and a Child–Pugh class of C.

* Llovet Jel al. N Engl J Med 2008;359:378-90. ** Kudo M et al, Lancet 2018;391(10126):1163-1173. *** Bouattour M et al, Liver Cancer 2019;8(5):341-358



IMbrave150: Atezolizumab + Bevacizumab

- Multicenter, randomized, open-label phase III trial¹
 - GO30140: randomized phase Ib study showed potential benefit of atezolizumab + bevacizumab for patients with advanced HCC (ORR 36%)²



- Coprimary endpoints: OS and PFS

* Trial **included** subgroups of **high-risk patients** excluded from other contemporary phase III trials: **≈ 40% had macrovascular invasion**; specifically included patients with 50% hepatic involvement or main portal vein invasion or invasion of the portal vein branch contralateral to the primarily involved lobe.

[†] **Excluded** patients with untreated or **incompletely treated varices with bleeding or high risk for bleeding**.

IMbrave150: ORR

Outcome	RECIST 1.1		HCC mRECIST	
	Atezo + Bev (n = 326)	Sorafenib (n = 159)	Atezo + Bev (n = 325)	Sorafenib (n = 158)
Confirmed ORR,% (95% CI)	30 (32-35)	11 (7-17)	35 (30-41)	14 (9-20)
CR, n (%)	25 (8)	1 (<1)	39 (12)	4 (3)
PR, n (%)	72 (22)	17 (11)	76 (23)	18 (11)
SD, n (%)	144 (44)	69 (43)	121 (37)	65 (41)
DCR, n (%)	241 (74)	87 (55)	236 (73)	87 (55)
PD, n (%)	63 (19)	40 (25)	65 (20)	40 (25)
Ongoing response, n (%)	54 (56)	5 (28)	58 (50)	6 (27)
Median DoR, mo (95% CI)	18.1 (14.6-NE)	14.9 (4.9-17.0)	16.3 (13.1-21.4)	12.6 (6.1-17.7)

IMbrave150: OS và PFS

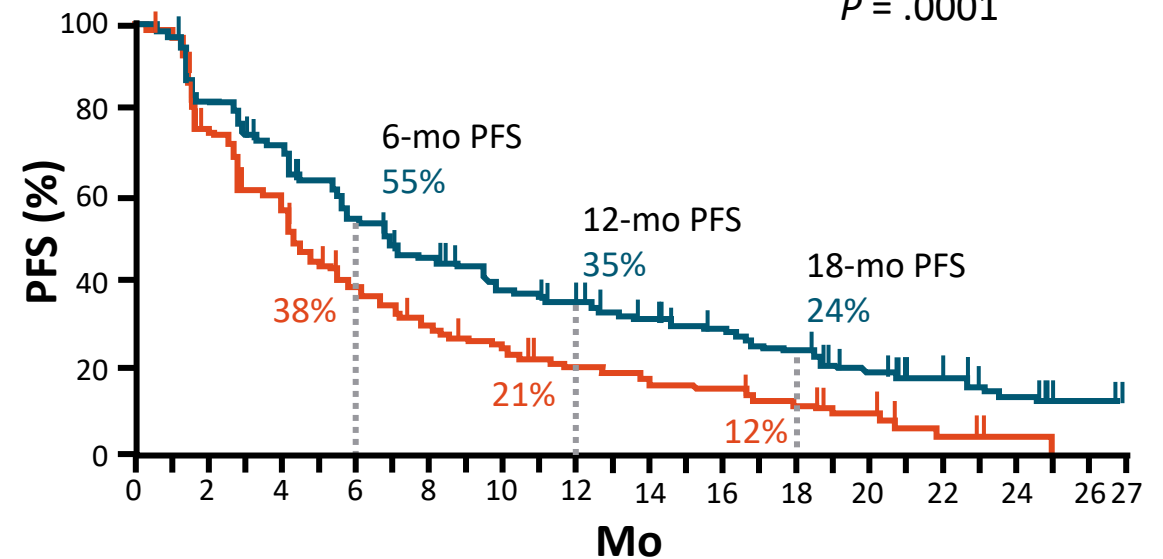
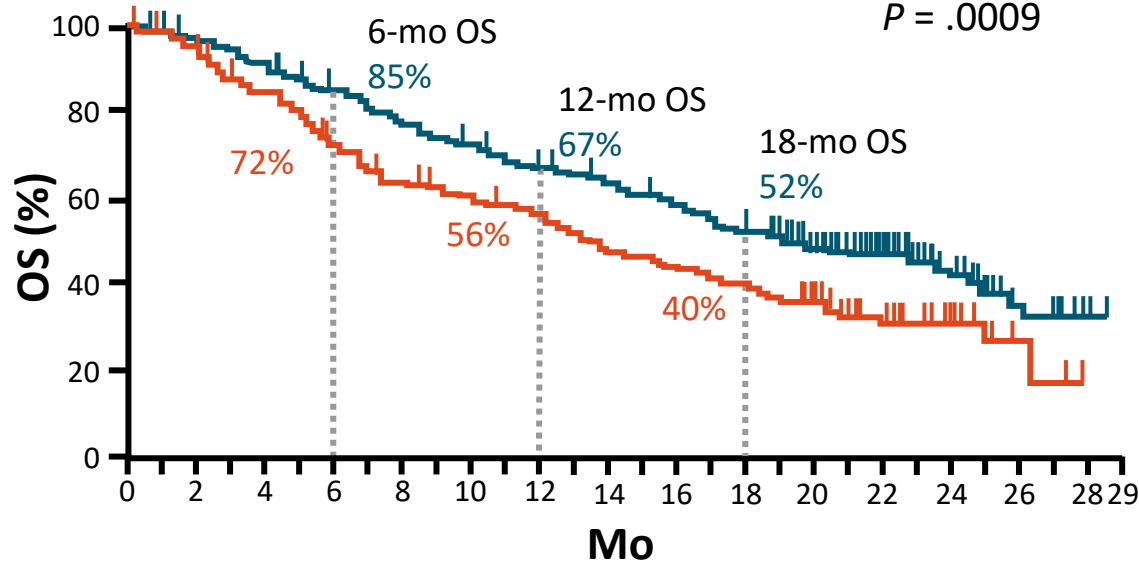
- Primary analysis OS/PFS HR: 0.58/0.59 (median f/u 8.6 mo)

	Atezo + Bev (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
Median OS, mo (95% CI)	19.2 (17.0-23.7)	13.4 (11.4-16.9)

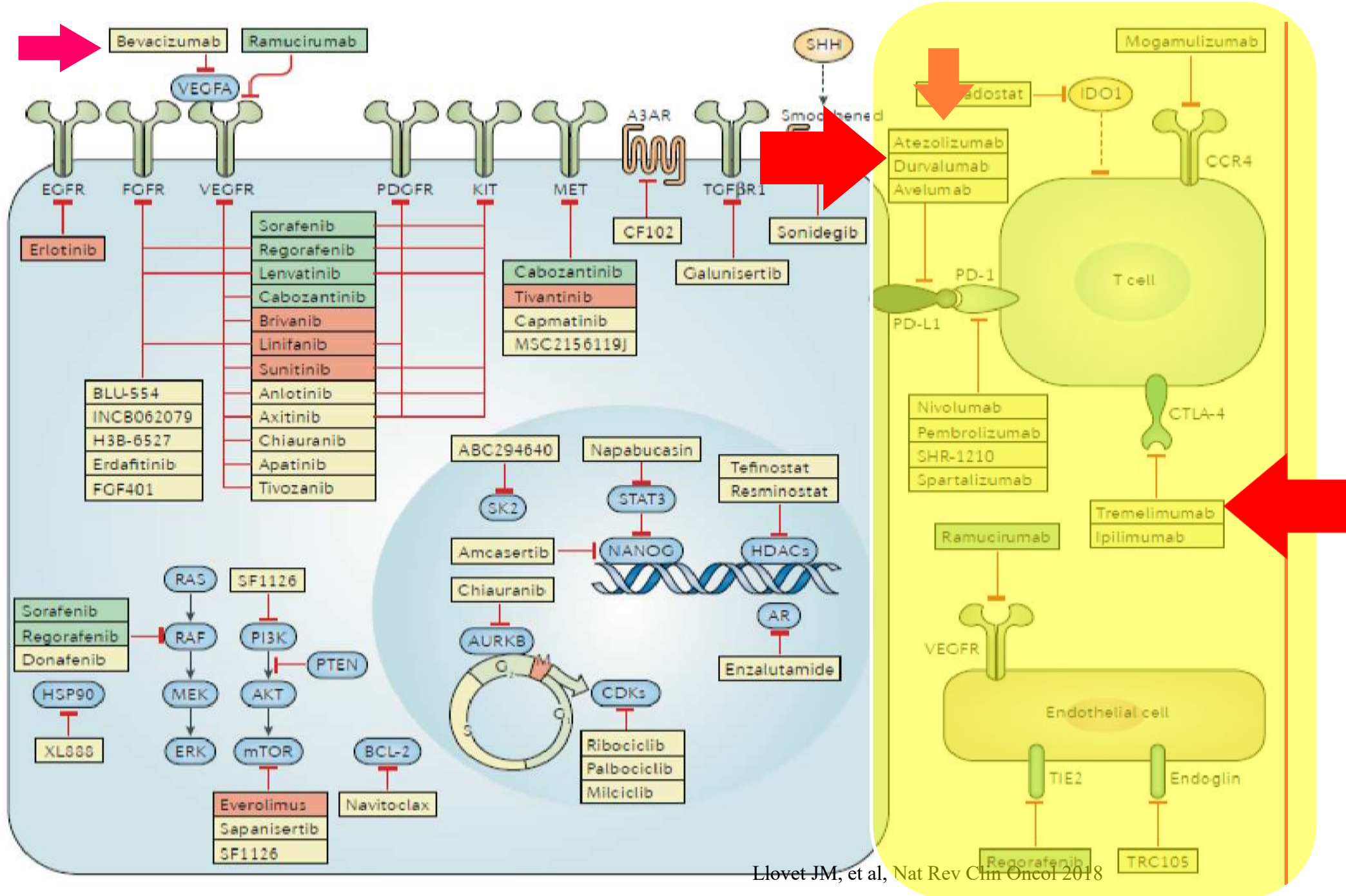
	Atezo + Bev (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
Median PFS, mo (95% CI)	6.9 (5.7-8.6)	4.3 (4.0-5.6)

Stratified HR (95% CI) 0.66 (0.52-0.85)
P = .0009

Stratified HR (95% CI) 0.65 (0.53-0.81)
P = .0001



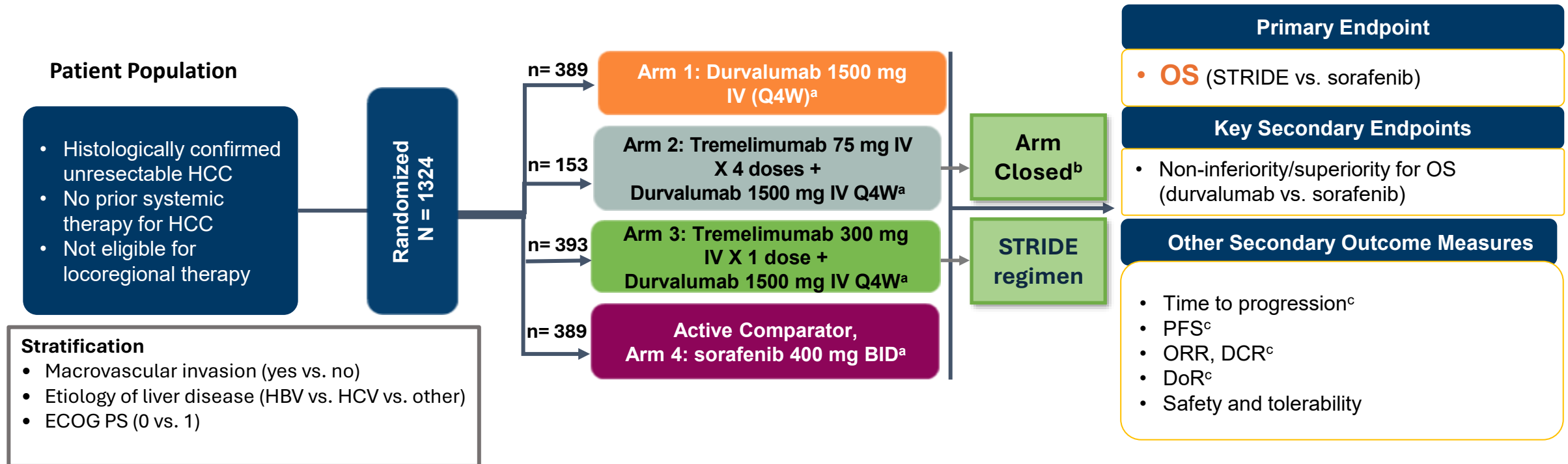
Median follow-up: 15.6 mo.



HIMALAYA: Thiết kế nghiên cứu

Phase III, randomized, open-label, multicenter, global study

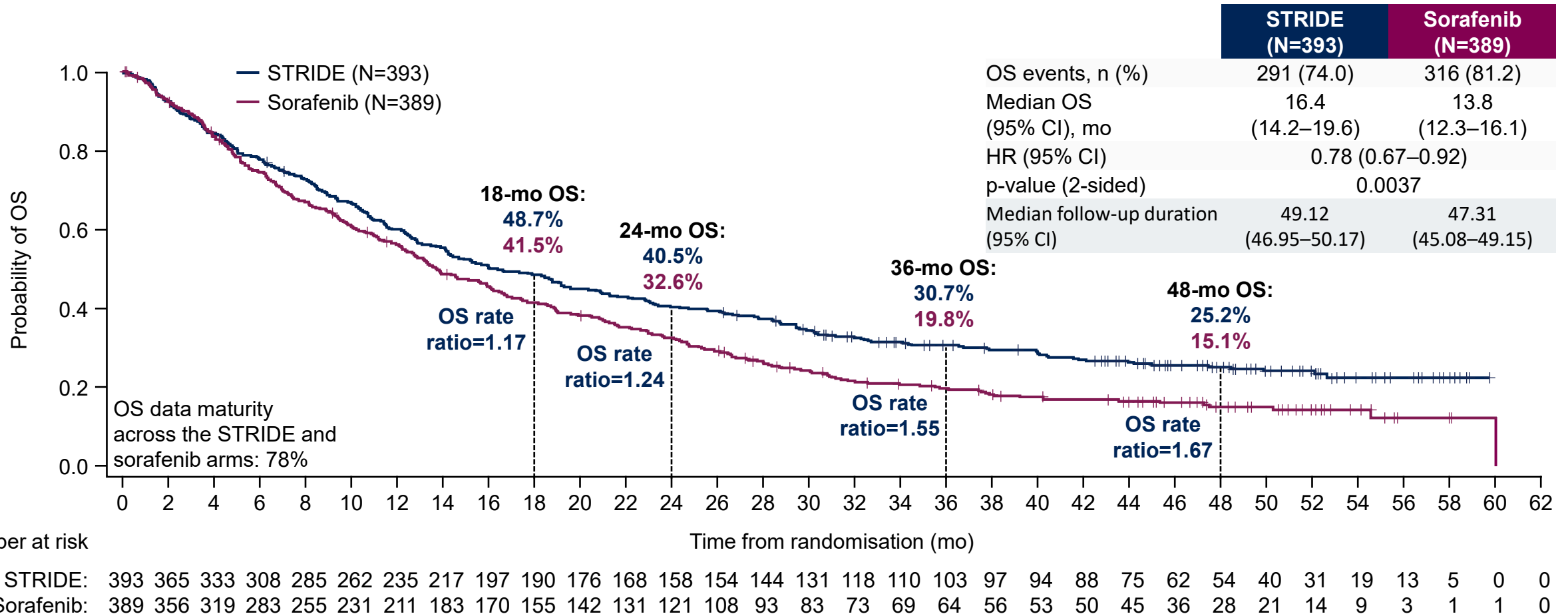
To evaluate the efficacy and safety of durvalumab plus tremelimumab combination therapy and durvalumab monotherapy versus sorafenib in the 1L treatment of patients with unresectable HCC



• Vui lòng CHỈ tham khảo và tuân thủ theo hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt tại Việt Nam.

• Theo TTKT được phê duyệt tại Việt Nam: Durvalumab được chỉ định để điều trị bệnh nhân trưởng thành bị NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật mà bệnh chưa tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp hóa xạ trị đồng thời có platinum. Durvalumab phối hợp với etoposide và carboplatin hoặc cisplatin, được chỉ định là liệu pháp điều trị bước 1 cho bệnh nhân trưởng thành bị SCLC giai đoạn lan tràn. Và chưa được phê duyệt cho chỉ định điều trị trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

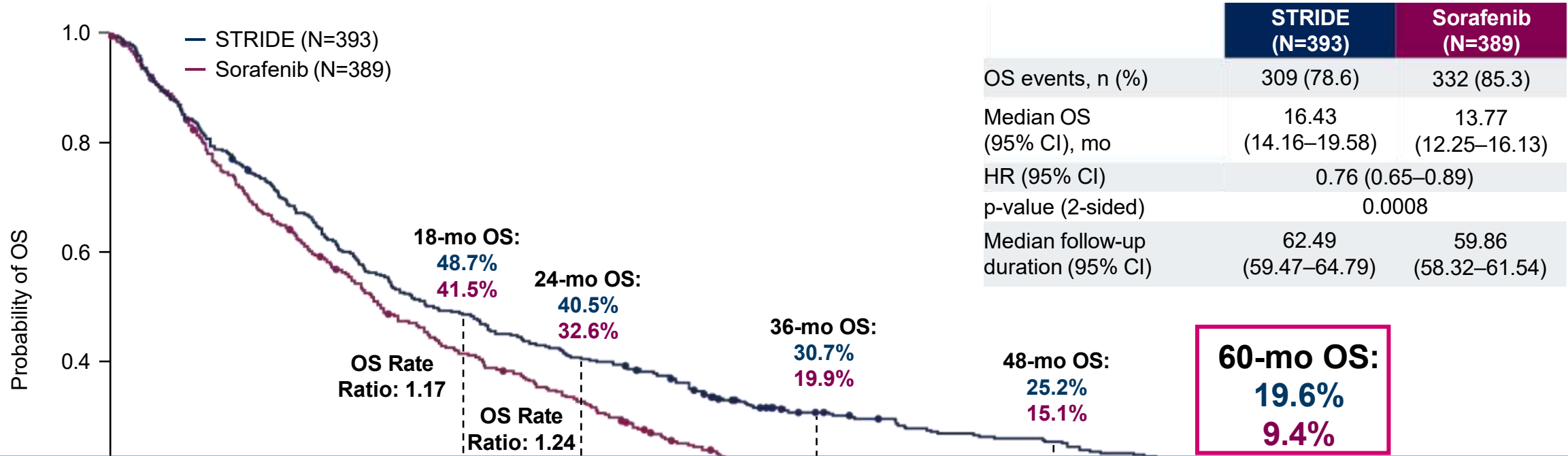
STRIDE: OS 4 năm



- Vui lòng CHỈ tham khảo và tuân thủ theo hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt tại Việt Nam.
- Theo TTKT được phê duyệt tại Việt Nam: Durvalumab được chỉ định để điều trị bệnh nhân trưởng thành bị NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật mà bệnh chưa tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp hóa xạ trị đồng thời có platinum. Durvalumab phối hợp với etoposide và carboplatin hoặc cisplatin, được chỉ định là liệu pháp điều trị bước 1 cho bệnh nhân trưởng thành bị SCLC giai đoạn lan tràn. Chưa được phê duyệt cho chỉ định điều trị trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

OS 5 năm

STRIDE demonstrated an unprecedented **one in five** survival rate **at 5 years**



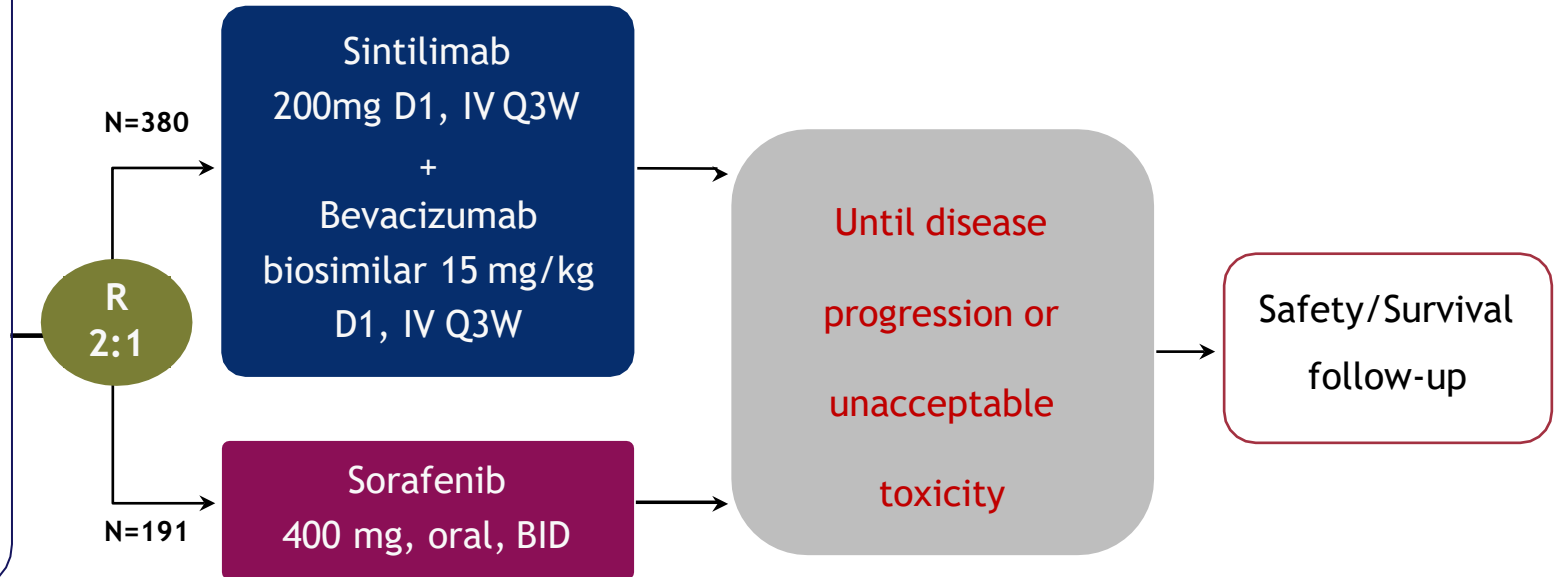
Kết hợp điều trị với bevacizumab ?

• Vui lòng đọc kỹ thông tin trong tài liệu hướng dẫn sử dụng của thuốc.
 • Theo FDA được phê duyệt tại Việt Nam, Durvalumab được chỉ định để điều trị bệnh nhân trưởng thành bị NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật mà bệnh chưa tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp hóa xạ trị đồng thời có platinum. Durvalumab phối hợp với etoposide và carboplatin hoặc cisplatin, được chỉ định là liệu pháp điều trị bước 1 cho bệnh nhân trưởng thành bị SCLC giai đoạn lan tràn. Và chưa được phê duyệt cho chỉ định điều trị trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

ORIENT-32 Study Design

Key Eligibility Criteria

- Unresectable or metastatic, systemic treatment naive HCC
- ≥18 years old
- ECOG PS 0 or 1
- BCLC stage C or stage B (unsuitable for radical surgery and/or local treatment)
- Child-Pugh ≤7
- At least one measurable lesion per RECIST v1.1

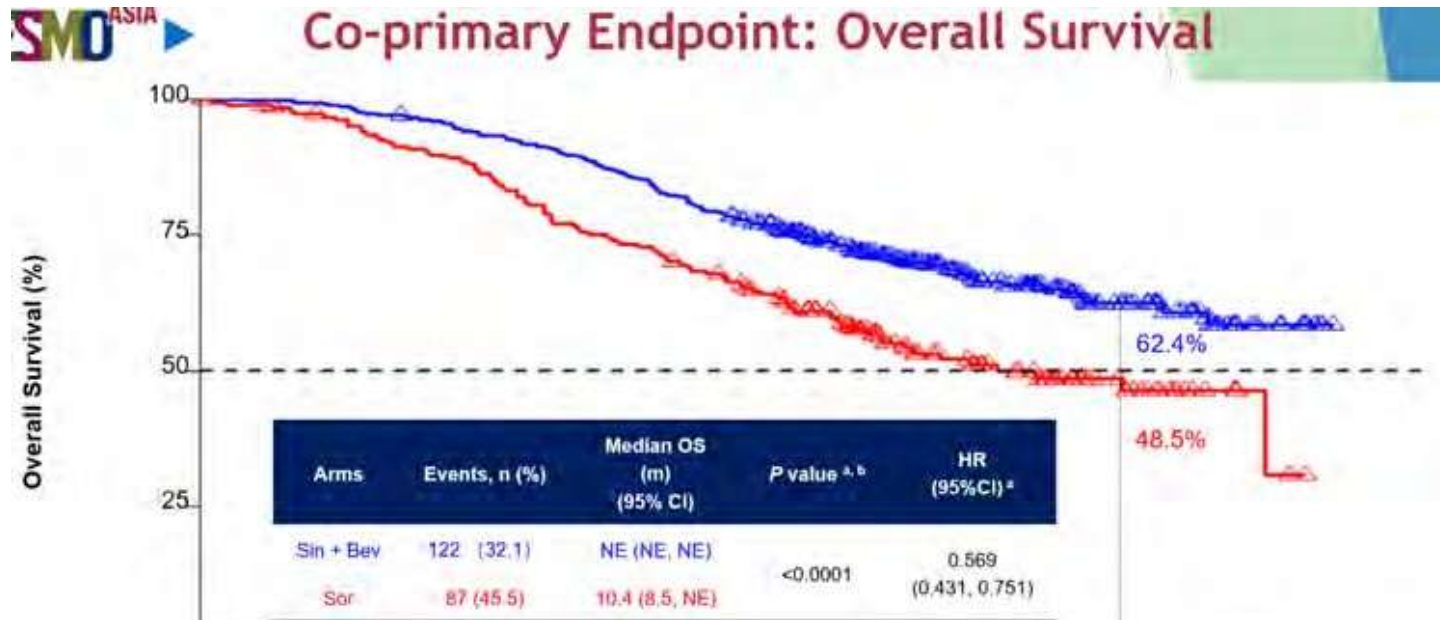


Co-primary endpoints

- OS
- PFS by independent radiologic review committee (IRRC) per RECIST v1.1

Key secondary endpoints: PFS, ORR (RECIST; mRECIST)

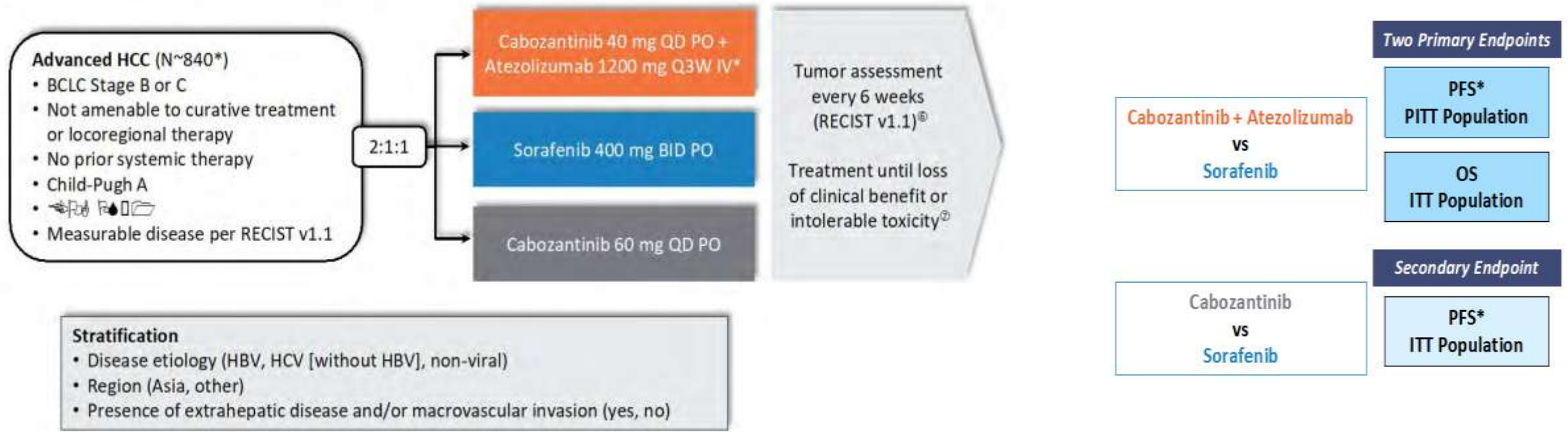
ORIENT-32 Dữ liệu hiệu quả



- Improved PFS 4.5m vs 2.8m, $p < 0.001$
- ORR (by RECIST 1.1) 20.3% vs 4% , $p < 0.001$
- G3/4 Adverse events similar in both arms

Kết hợp điều trị với Atezolizumab ?

COSMIC-312 Study Design



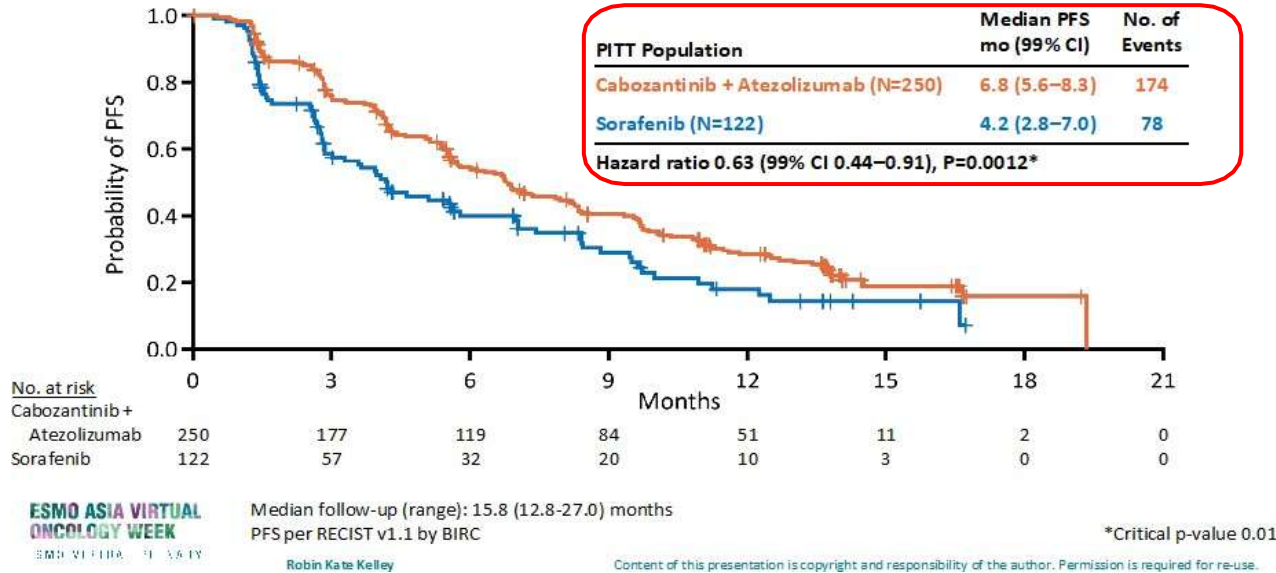
*Doses for the combination were determined from the phase 1b COSMIC-021 trial (NCT03170960)

[®]Every 6 weeks for the first 48 weeks, then every 12 weeks thereafter

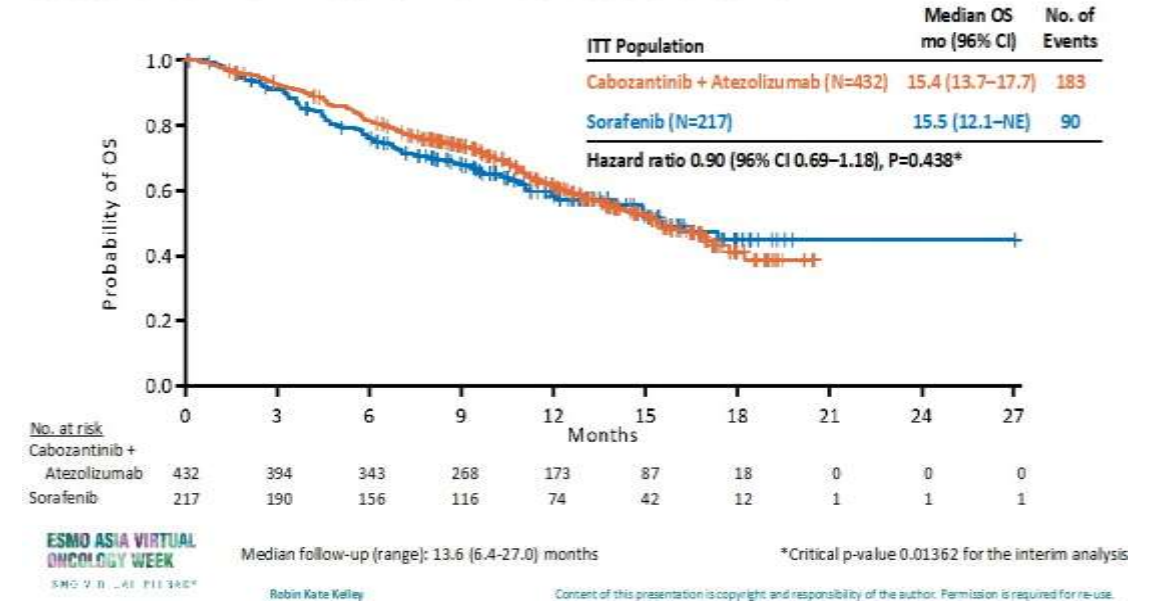
[®]Patients may be treated beyond progression if there is a clinical benefit in the opinion of the investigator

Dữ liệu hiệu quả COSMIC-312

Primary Endpoint of PFS: Final Analysis Cabozantinib + Atezolizumab vs Sorafenib



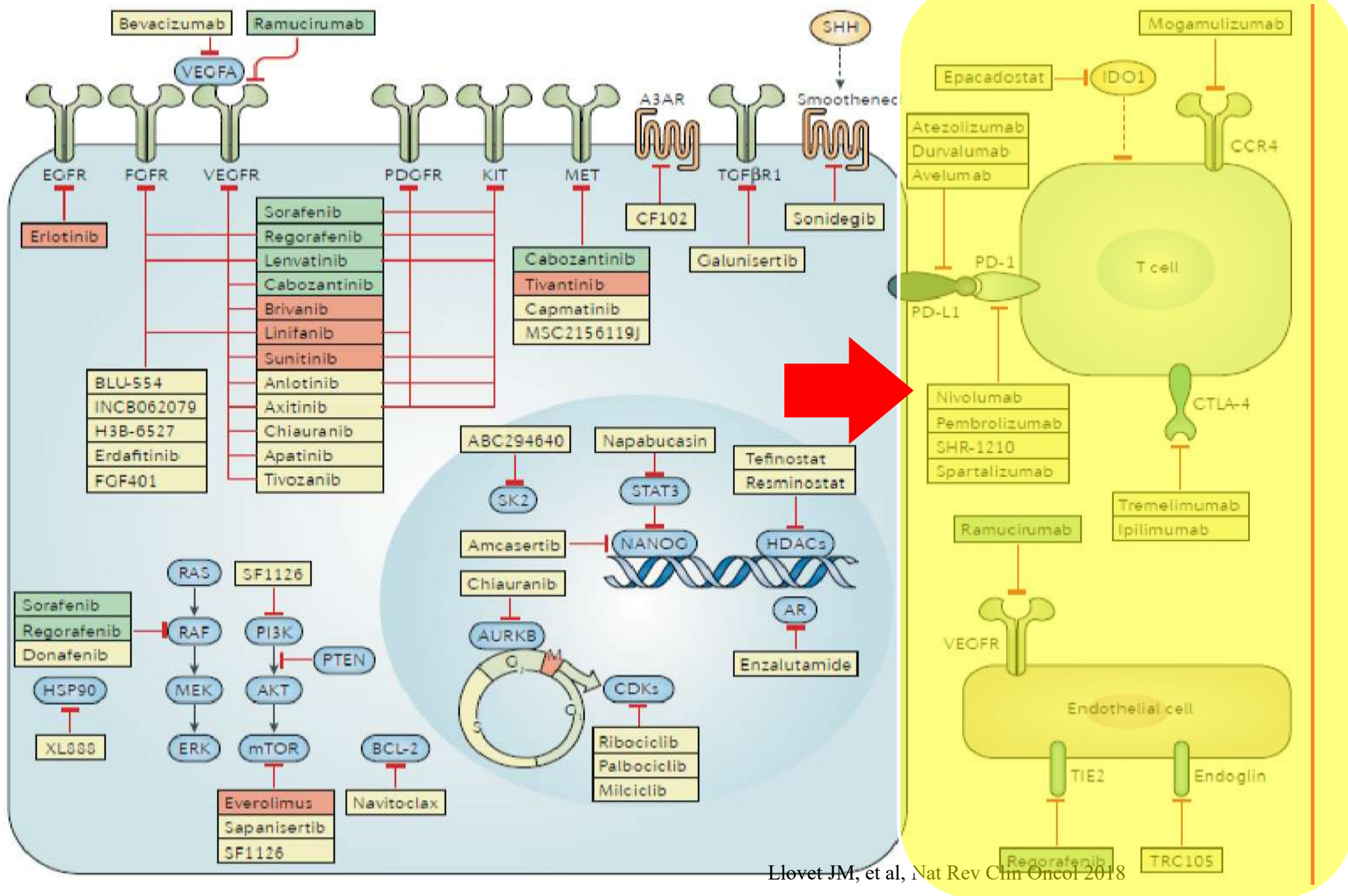
Primary Endpoint of Overall Survival: Interim Analysis Cabozantinib + Atezolizumab vs Sorafenib



Tumor Response (ITT Population)

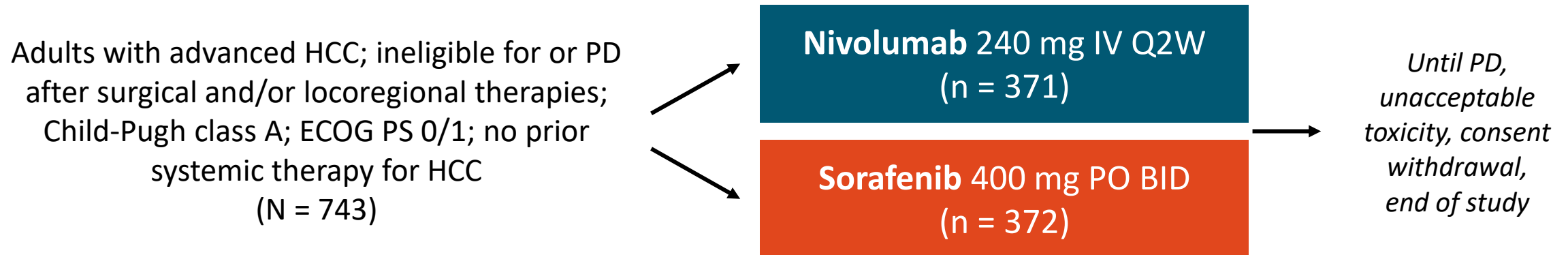
	Cabozantinib + Atezolizumab (N=432)	Sorafenib (N=217)	Cabozantinib (N=188)
Objective response rate (95% CI), %	11 (8.1-14)	3.7 (1.6-7.1)	6.4 (3.3-11)
Best overall response, %			
Complete response	0.2	0	0
Partial response	11	3.7	6.4
Stable disease	67	61	77
Progressive disease	14	20	11
Not evaluable	7.9	15	5.9
Median time to objective response (range), mo	4.0 (1.3-10.0)	3.5 (1.0-5.4)	4.2 (1.4-6.9)
Median duration of response (95% CI), mo	10.6 (7.1-12.7)	8.8 (3.0-NE)	15.1 (4.4-NE)
Disease control rate, %	78	65	84

Tumor response per RECIST v1.1 by BIRC
Disease control rate = complete response + partial response + stable disease



CheckMate 459: Nivolumab vs Sorafenib

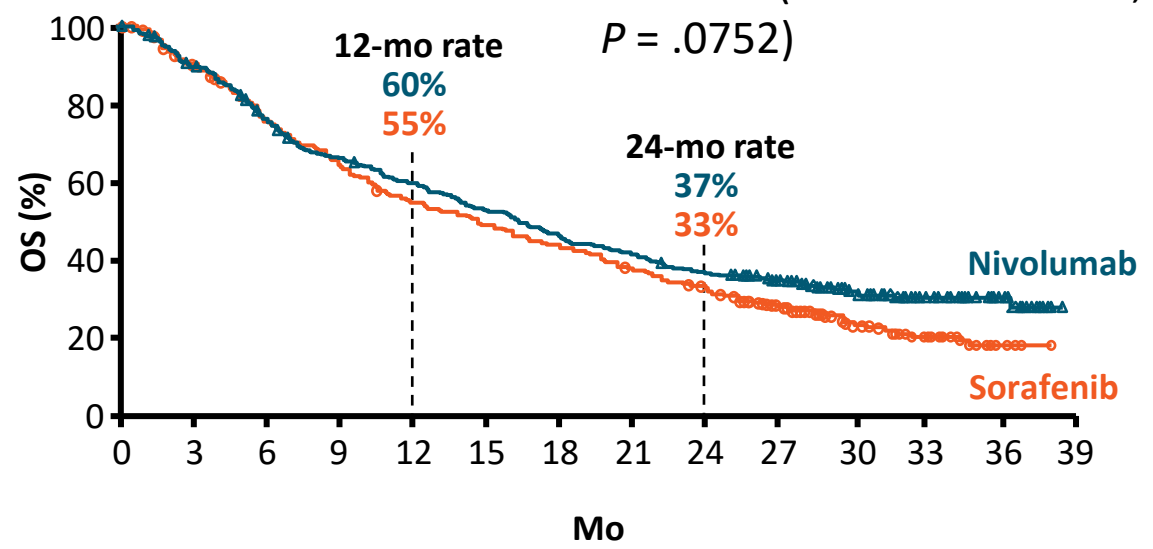
- International, open-label, randomized phase III trial (minimum follow-up: 22.8 mo)



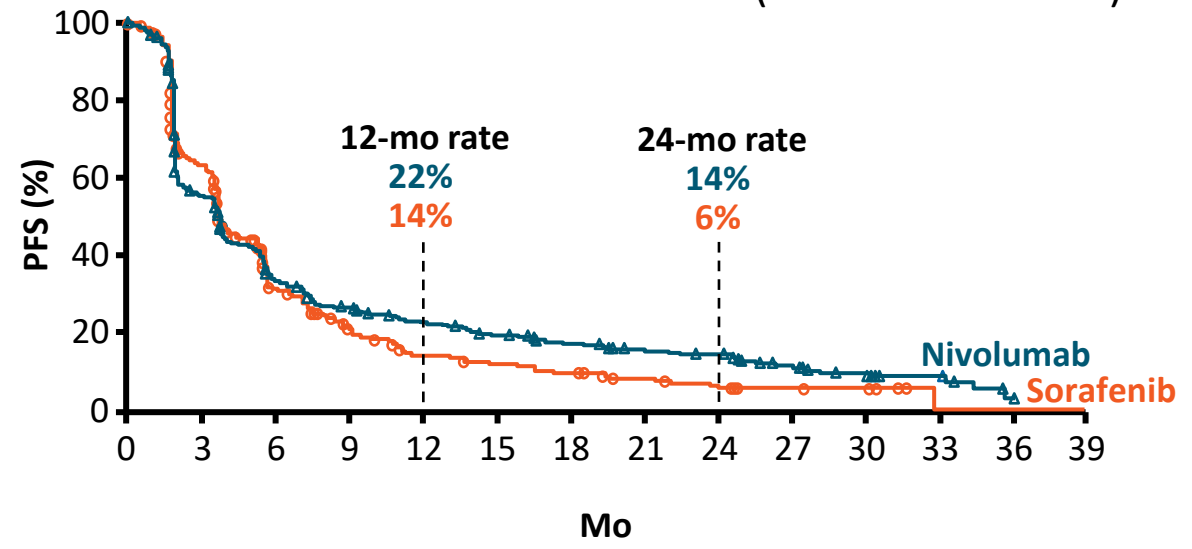
- Primary endpoint: OS
 - Predefined threshold for statistical significance: HR of 0.84 ($P = .0419$)
- Secondary endpoints: PFS, ORR, association between PD-L1 expression and efficacy

CheckMate 459: OS và PFS

Median OS, Mo (95% CI)
— Nivolumab 16.4 (13.9-18.4)
— Sorafenib 14.7 (11.9-17.2)
HR: 0.85 (95% CI: 0.72-1.02;
P = .0752)



Median PFS, Mo (95% CI)
— Nivolumab 3.7 (3.1-3.9)
— Sorafenib 3.8 (3.7-4.5)
HR: 0.93 (95% CI: 0.79-1.10)

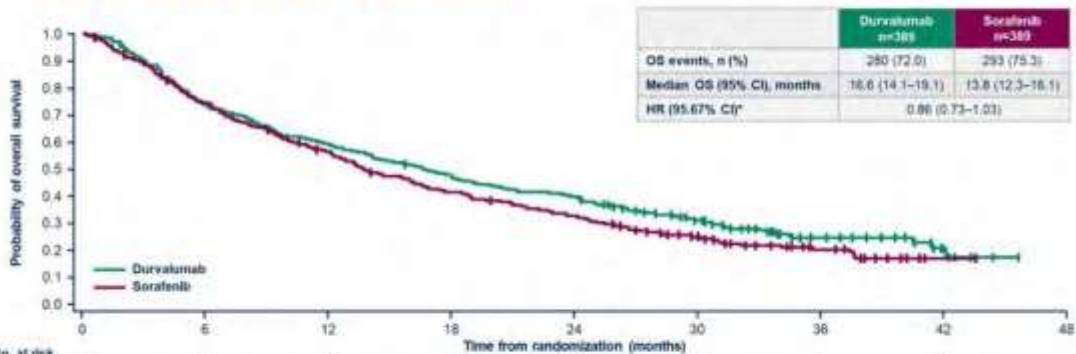


- Predefined threshold of statistical significance for OS with nivolumab not met, although nivolumab demonstrated clinical benefit
- ORR: nivolumab, 15%; sorafenib, 7%

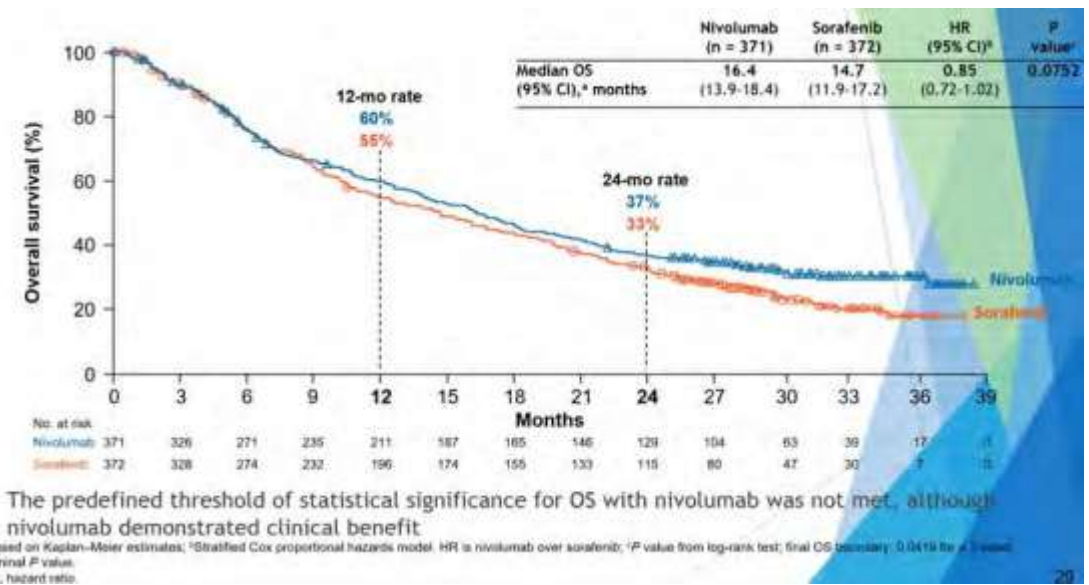
Nếu chỉ đơn trị miễn dịch ?

HIMALAYA

Secondary objective: overall survival for durvalumab vs sorafenib



CM459

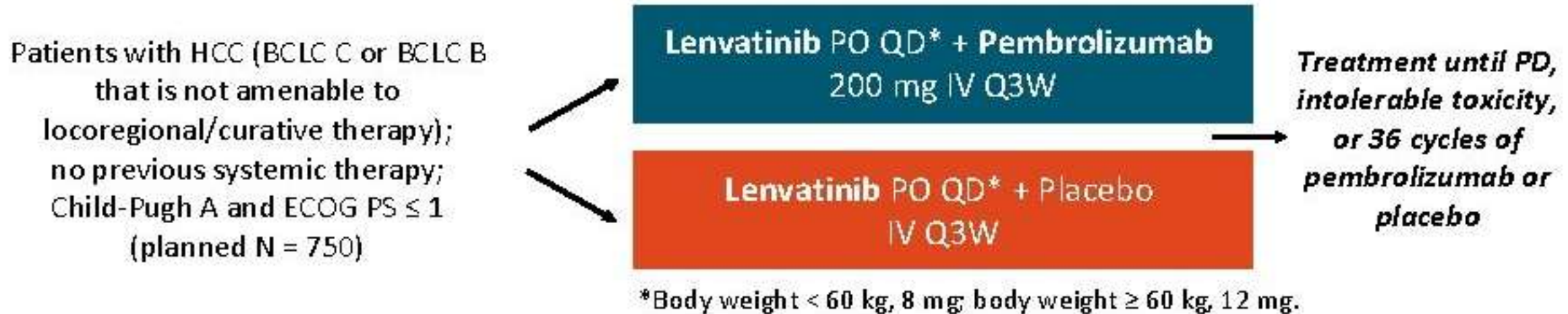


Median OS with single agent IO is about 16months
 Median PFS was 3.7 months for both agents
 ORR was 17% for durvalumab and 15% for nivolumab
 The OS in sorafenib control arm was about 13-14 months

- Vui lòng CHỈ tham khảo và tuân thủ theo hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt tại Việt Nam.
- Theo TTKT được phê duyệt tại Việt Nam: Durvalumab được chỉ định để điều trị bệnh nhân trưởng thành bị NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật mà bệnh chưa tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp hóa xạ trị đồng thời có platinum. Durvalumab phối hợp với etoposide và carboplatin hoặc cisplatin, được chỉ định là liệu pháp điều trị bước 1 cho bệnh nhân trưởng thành bị SCLC giai đoạn lan tràn. Và chưa được phê duyệt cho chỉ định điều trị trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

LEAP-002: Lenvatinib + Pembrolizumab

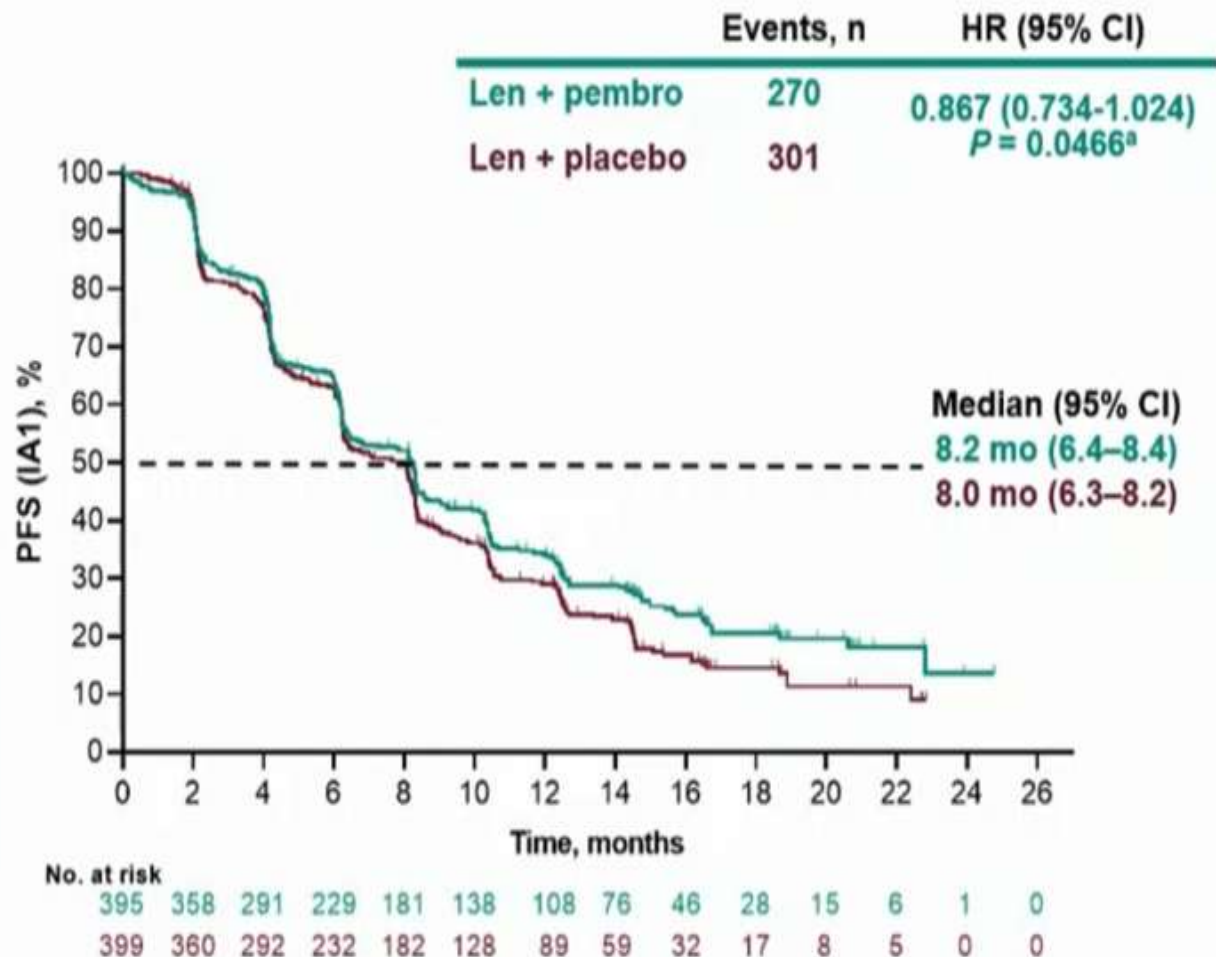
- Multicenter, double-blind phase III trial



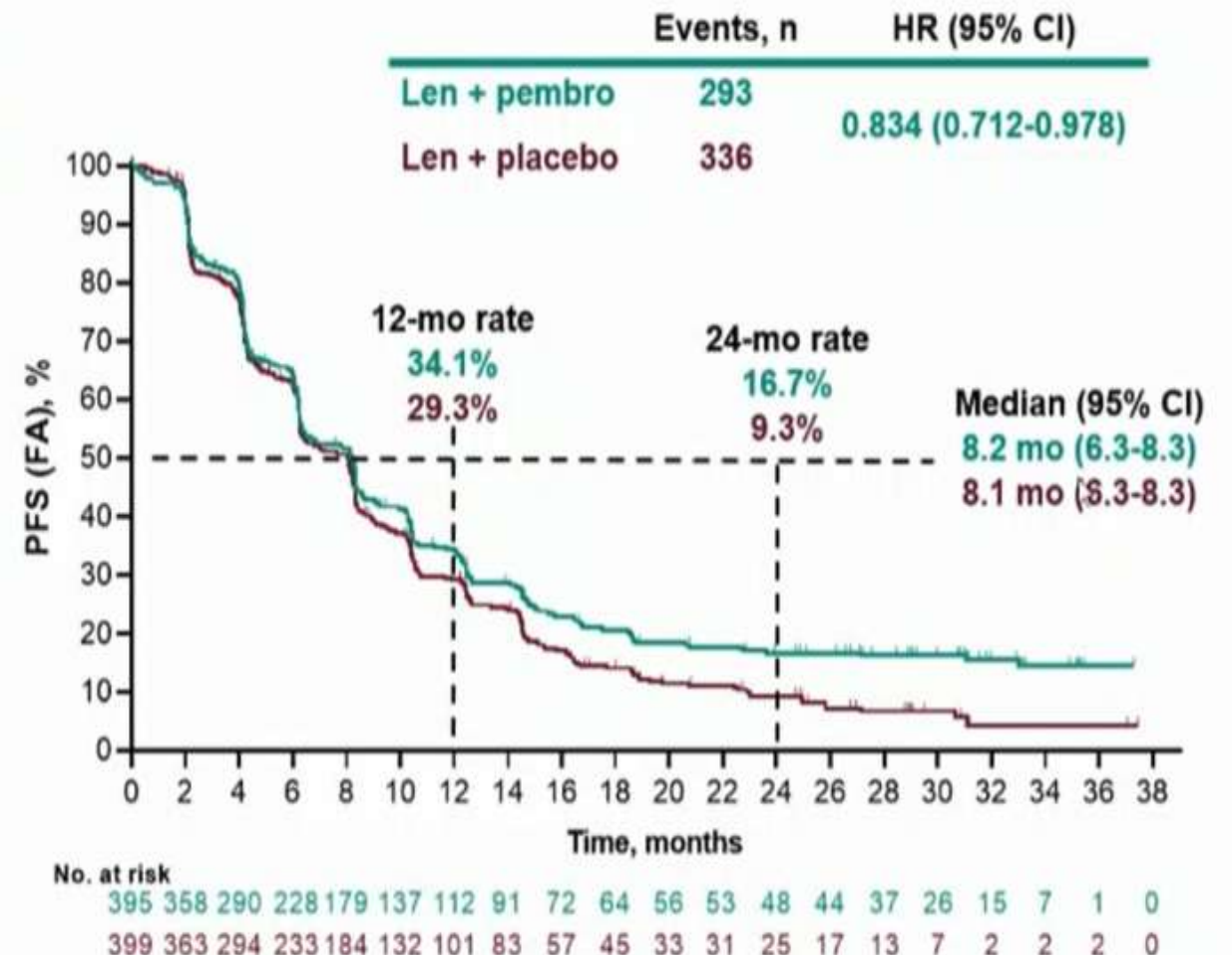
- Primary endpoints: PFS, OS
- Secondary endpoints: ORR, DoR, DCR, TTP, safety

LEAP-002: Lenvatinib + Pembrolizumab -> PFS

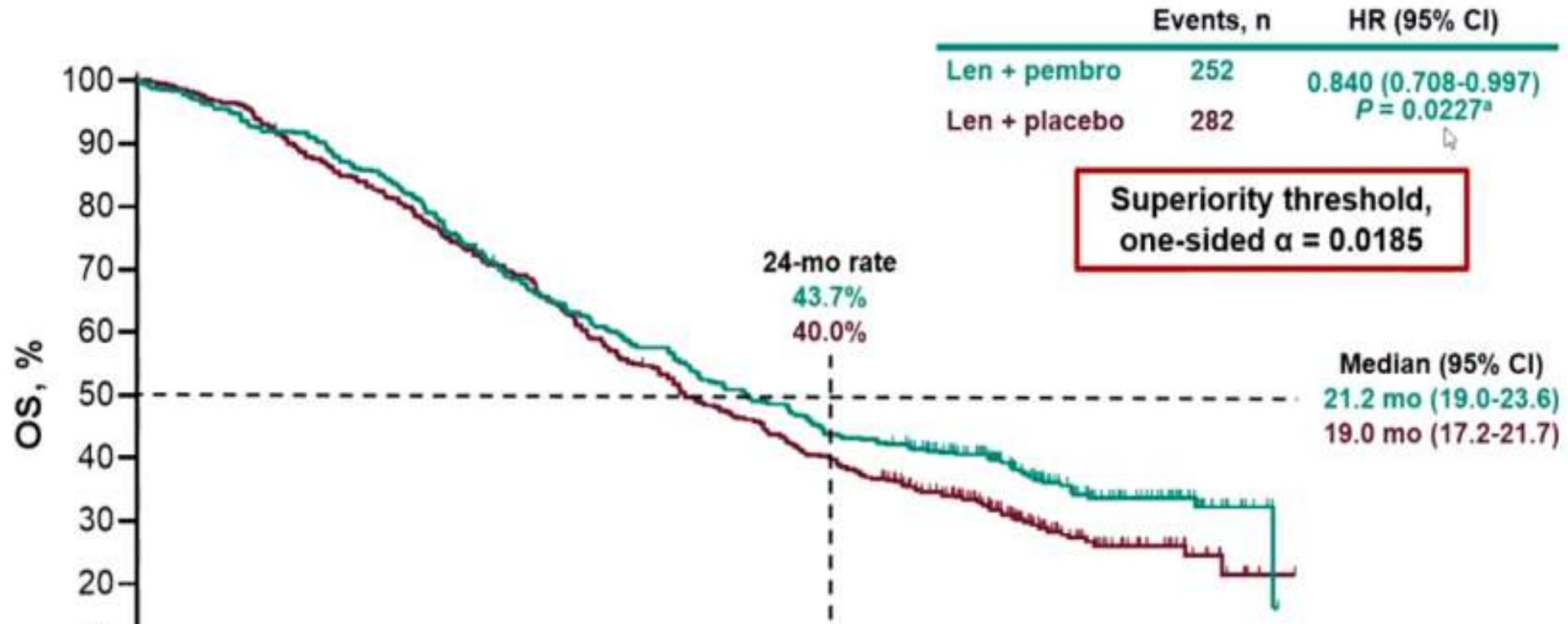
IA1 (Final PFS Analysis)



FA



LEAP-002: Lenvatinib + Pembrolizumab -> OS



Cập nhật NCCN v2024

Điều trị bước 1 HCC

Printed by Quy Nguyen on 8/7/2024 9:43:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2024 Hepatocellular Carcinoma

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

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a,b,c}

First-Line Systemic Therapy

Preferred Regimens

- Atezolizumab + bevacizumab (category 1)^{d,e,f,1}
- Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1)^{e,2}

Other Recommended Regimens

- Durvalumab (category 1)^{e,2}
- Lenvatinib (category 1)^{3,4}
- Sorafenib (category 1)^{5,6}
- Tislelizumab-jsgr (category 1)^{e,7}
- Pembrolizumab (category 2B)^{e,8}

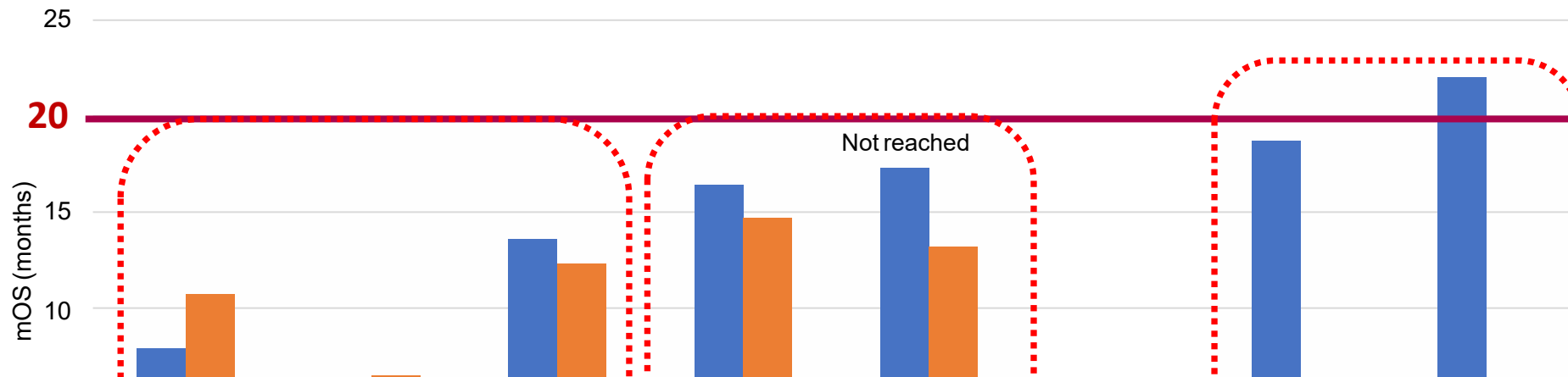
Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene-fusion positive tumors:
 - ▶ Repotrectinib (category 2B)⁹

Lựa chọn nào tối ưu ?

mOS trong điều trị bước 1 HCC tiến xa - BCLC C

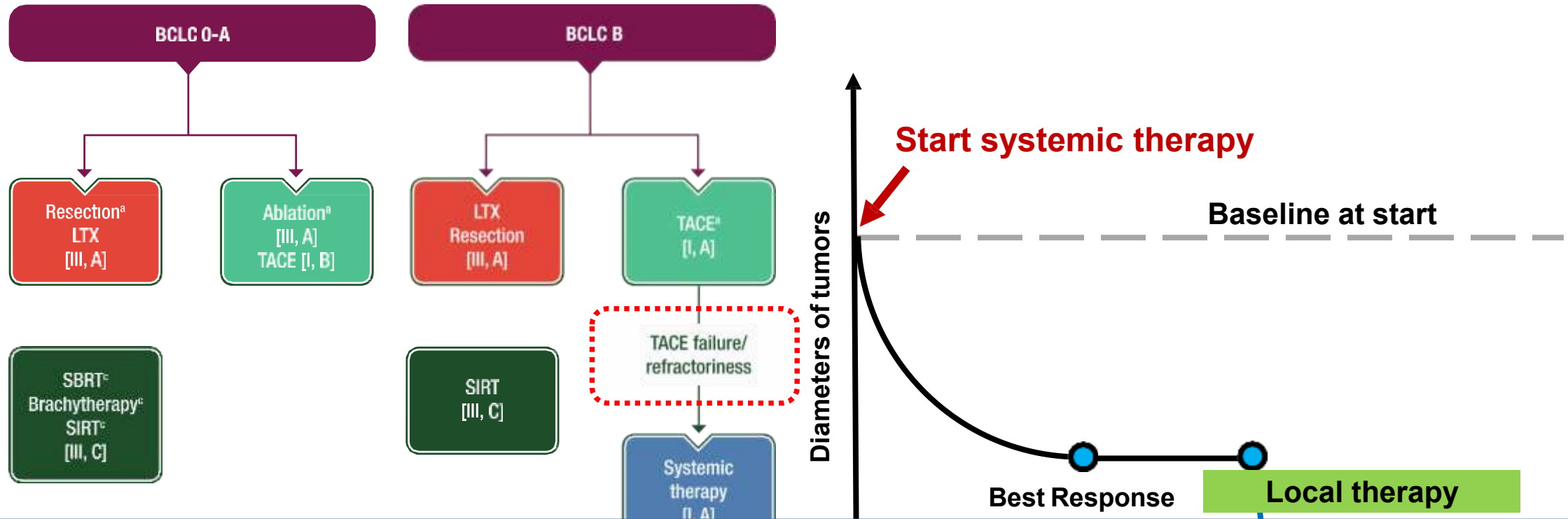
First-line



Nếu đạt được đáp ứng tốt ?

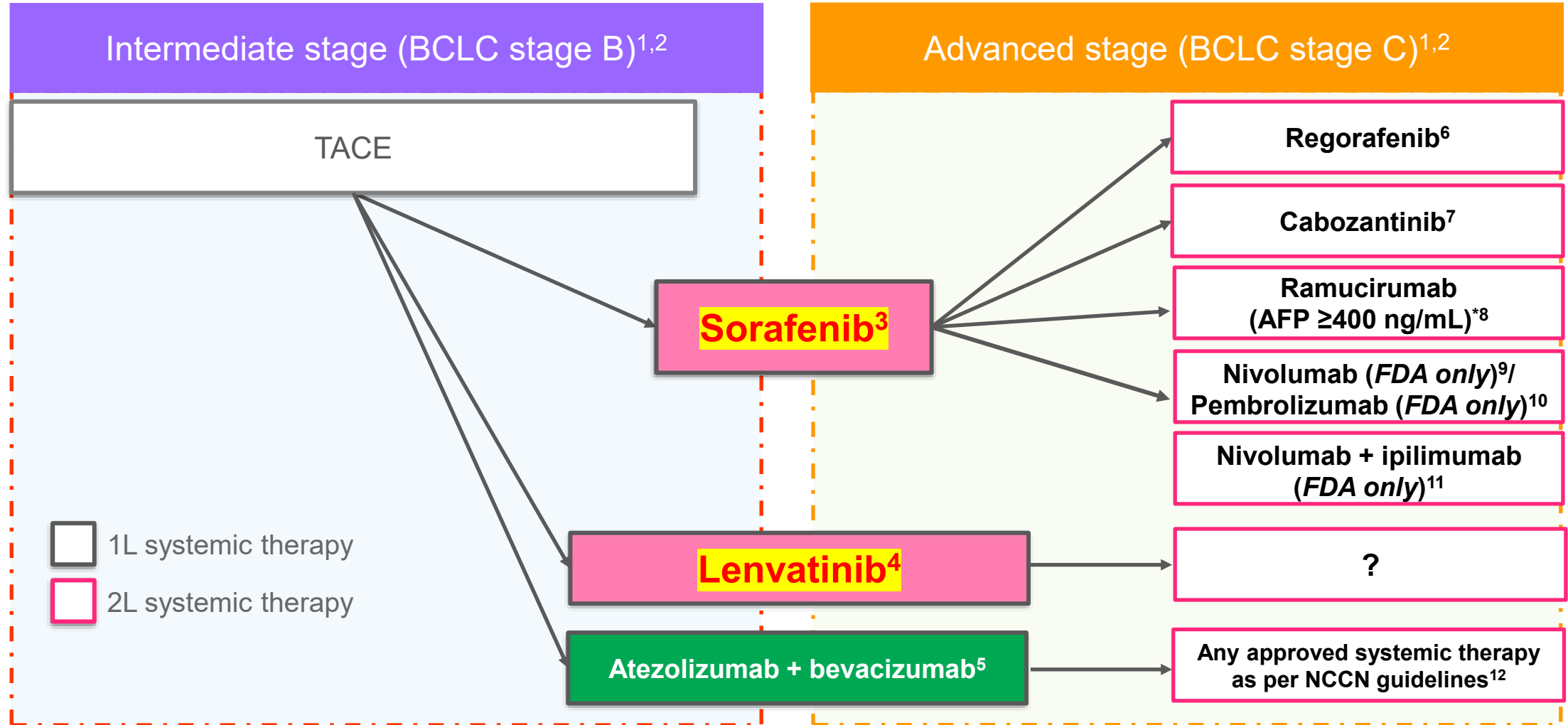
Vui lòng CHỈ tham khảo và tuân thủ theo hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt tại Việt Nam. ■ Experimental mOS ■ Sorafenib mOS
 Theo TTKT được phê duyệt tại Việt Nam: Durvalumab được chỉ định để điều trị bệnh nhân trưởng thành bị NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật mà bệnh chưa tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp hóa xạ trị đồng thời có platinum. Durvalumab phối hợp với etoposide và carboplatin hoặc cisplatin, được chỉ định là liệu pháp điều trị bước 1 cho bệnh nhân trưởng thành bị SCLC giai đoạn lan tràn. Và chưa được phê duyệt cho chỉ định điều trị trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.
 Bruix et al. NEJM 2008. Cheng et al Lancet Oncology 2009. Kudo et al. Lancet 2018. Finn et al. NEJM 2020. Zhu AX et al. @ASCO 2020. Kelleev et al. @ASCO 2020 n.r. not reached. *Phase-II

Điều trị toàn thân: giảm giai đoạn cho các điều trị tại chỗ



Nếu không đạt được đáp ứng: PD ?

Điều trị bước 2 HCC tiến xa



*Patients with AFP ≥ 400 ng/mL. References in notes section

Điều trị bước 1 uHCC tiến xa tại Việt Nam

Điều trị bước 2 ?

Regorafenib



Cabozantinib

Ramucirumab

Nivolumab*

Pembrolizumab



Nivolumab
+ ipilimumab

*April 2021: FDA Oncologic Drugs Advisory Committee voted 5 to 4 against continuing the indication of nivolumab monotherapy for patients with HCC who previously received sorafenib.

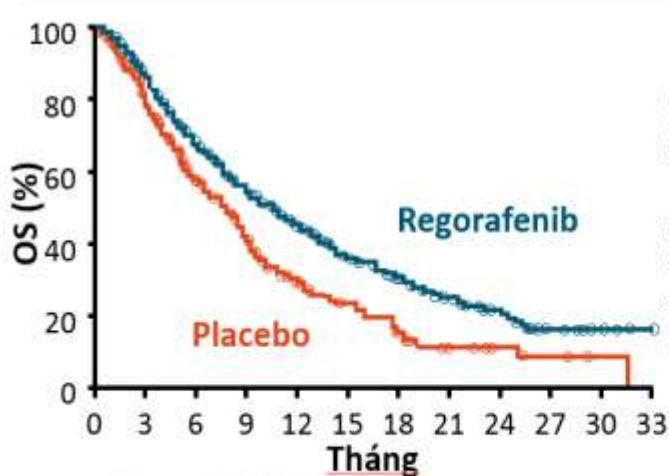


Slide credit: clinicaloptions.com

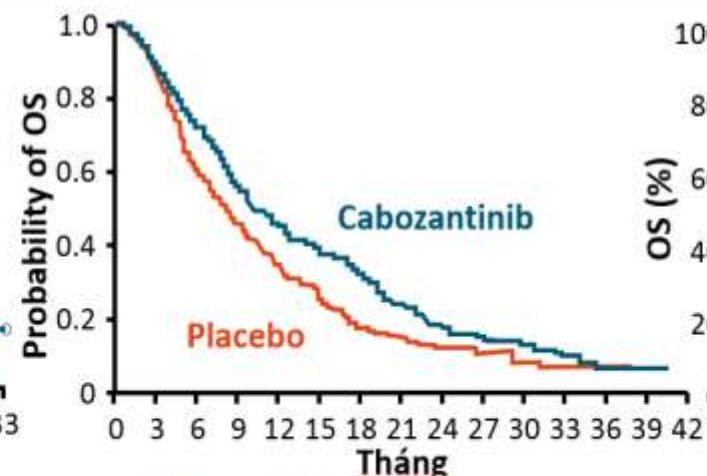
- Vui lòng CHỈ tham khảo và tuân thủ theo hướng dẫn sử dụng thuốc đã được phê duyệt tại Việt Nam.
- Theo TTKT được phê duyệt tại Việt Nam: Durvalumab được chỉ định để điều trị bệnh nhân trưởng thành bị NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật mà bệnh chưa tiến triển sau khi điều trị bằng liệu pháp hóa xạ trị đồng thời có platinum. Durvalumab phối hợp với etoposide và carboplatin hoặc cisplatin, được chỉ định là liệu pháp điều trị bước 1 cho bệnh nhân trưởng thành bị SCLC giai đoạn lan tràn. Và chưa được phê duyệt cho chỉ định điều trị trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.

ĐT đa đích VEGF có hoạt tính sau Sorafenib: các dữ liệu Phase III

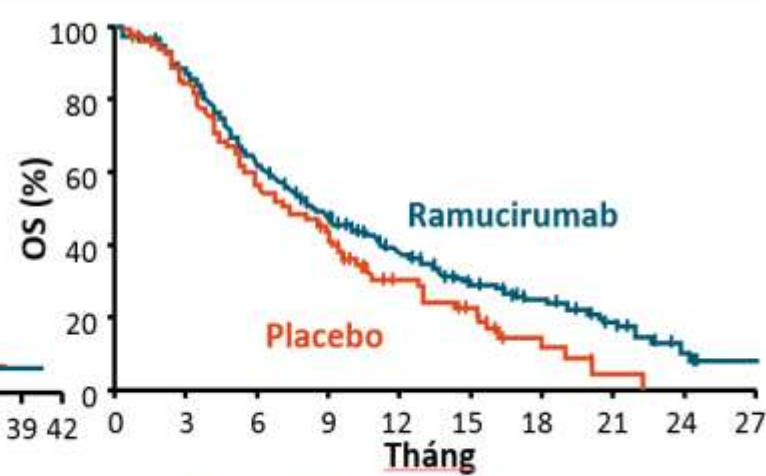
RESORCE	CELESTIAL	REACH-2
Regorafenib sv placebo	Cabozantinib sv placebo (N = 707)	Ramucirumab sv placebo
2L, chỉ Bn dung nạp sorafenib (N = 573)	2L hoặc 3L (N = 707)	2L, AFP ≥ 400 ng/mL (N = 292)
Median OS: 10.6 sv 8.0 tháng	Median OS: 10.2 sv 8.0 tháng	Median OS: 8.5 sv 7.3 tháng
HR: 0.63 (P < .0001)	HR: 0.76 (P = .005)	HR: 0.71 (P = .0199)



Regorafenib: multitargeted TKI



Cabozantinib: multitargeted TKI



Ramucirumab: anti-VEGFR2 Ab

Bruix. Lancet. 2017;389:56. Abou-Alfa. NEJM. 2018;379:54. Zhu. Lancet Oncol. 2019;20:282.

CheckMate 040: Nivolumab + Ipilimumab /HCC tiến xa

- NC nhãn mở phase I/II 3 phác đồ liều nivolumab + ipilimumab khác nhau/ bn HCC & ĐT *sorafenib* trước đó; Child-Pugh score A5-A6; ECOG PS 0/1

Kết quả	NIVO1/IPI3 Q3W (n = 50)	NIVO3/IPI1 Q3W (n = 49)	NIVO3 Q2W/IPI1 Q6W (n = 49)
ORR, % (95% CI)	32 (20-47)	31 (18-45)	31 (18-45)
▪ CR, %	8	6	2
DCR, %	54	43	49
Median TTR, tháng	2.0	2.6	2.7
Median DoR, tháng	17.5	22.2	16.6

- Kết hợp được FDA phê duyệt/ bn ĐT *sorafenib* trước đó

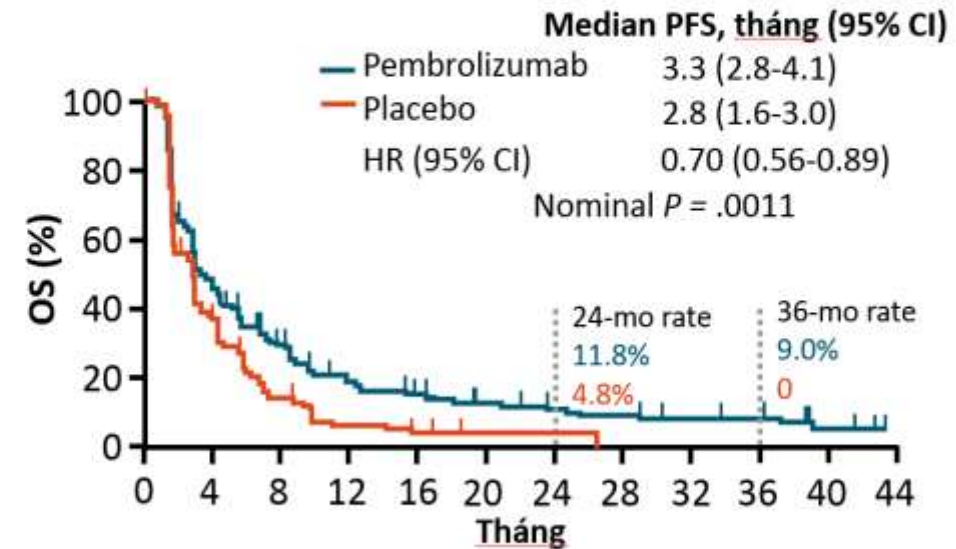
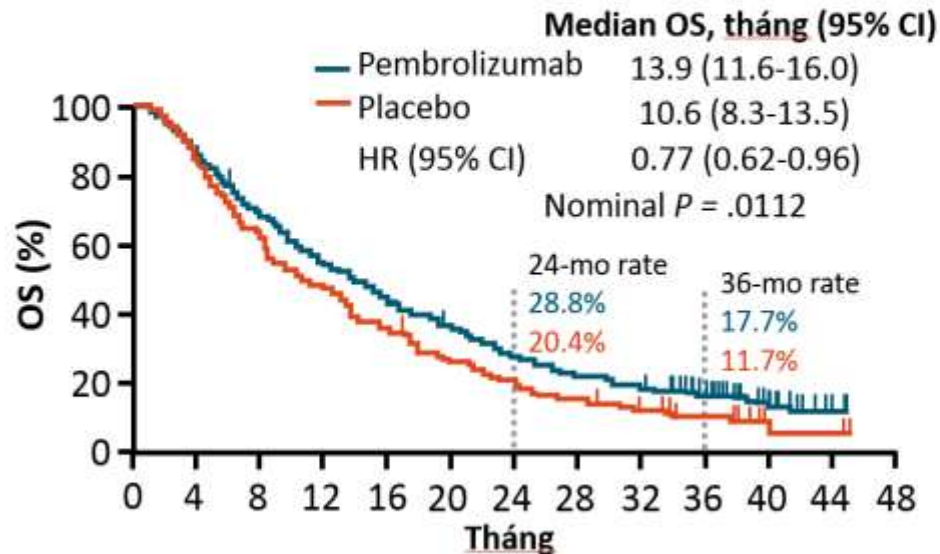
Yau. JAMA Oncol. 2020;6:e204564. Melero. WCGI 2022. Abstr SO-12.



Slide credit: clinicaloptions.com

KEYNOTE-240: Pembrolizumab / bn HCC ĐT trước đó

- NC ngẫu nhiên, mù đôi phase III pembrolizumab sv placebo (cả 2 + BSC) / bn HCC tiến xa không dung nạp hoặc PD trong hoặc sau ĐT sorafenib; Child-Pugh A; chưa xâm lấn tĩnh mạch cửa (N = 413)
- Thất bại / đạt được ý nghĩa thống kê ở mức định trước cho phân tích ban đầu OS, PFS; phân tích cập nhật với thêm 18 tháng theo dõi



- ORR: pembrolizumab, 18.3%; placebo 4.4%

Finn. JCO. 2020;38:193, Merle. ASCO GI 2021. Abstr 268, Finn. ASCO 2021. Abstr 4072.

CCO
Slide credit: clinicaloptions.com

Điều trị bước 2 HCC tiến xa

Printed by Quy Nguyen on 8/7/2024 9:43:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2024 Hepatocellular Carcinoma

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

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a,b,c}

First-Line Systemic Therapy

anti-PDL-1 vs anti-VEGF: Atezolizumab + Bevacizumab

Atezolizumab + bevacizumab (category 1)

Durvalumab (category 1)

Regimens

(category 1)^{e,2}

3,4

6

(category 1)^{e,7}

(category 2B)^{e,8}

Useful in Certain Circumstances

- For *NTRK* gene-fusion positive tumors:
 - ▶ Repotrectinib (category 2B)⁹

anti-PDL-1 : Durvalumab

TKIs: Lenvatinib > Sorafenib

Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression^{g,h,i}

Options

- Cabozantinib (category 1)¹²

anti PD1: Pembrolizumab

- Sorafenib

TKIs: Lenvatinib, Regorafenib, Sorafenib

Other Recommended Regimens

- Nivolumab + ipilimumab^{e,j,14-16}

Useful in Certain Circumstances

- Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL) (category 1)²⁰
- Nivolumab^{e,k,l,21-24}
- For MSI-H/dMMR tumors
 - ▶ Dostarlimab-gxly (category 2B)^{e,k,l,n,25}
- For *RET* gene fusion-positive tumors:
 - ▶ Selpercatinib (category 2B)²⁶

Xin Cảm ơn

