

2022 ASCO®

NeoTrio: A Randomized Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab ALONE, in SEQUENCE or CONCURRENT with Dabrafenib + Trametinib in Resectable BRAF-Mutant Stage III Melanoma To Determine Optimal Combination of Therapy

Georgina V. Long, Matteo S. Carlino, George Au-Yeung, Andrew Spillane, Kerwin Shannon, David E. Gyorki, Julie Howle, Sydney Ch'ng, Maria Gonzalez, Robyn P.M. Saw, Thomas Pennington, Serigne Lo, Richard A. Scolyer, Alexander M. Menzies

Melanoma Institute Australia, The University of Sydney
Royal North Shore and Mater Hospitals, Sydney, Australia

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Китруда® (пембролизумаб)

Инструкция по медицинскому применению препарата

Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат **Китруда® (пембролизумаб)** относится к фармакотерапевтической группе **противоопухолевых средств** – антитела моноклональные и имеет следующие **показания к применению, зарегистрированные на территории РФ:**

Меланома

Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Препарат Китруда® в виде монотерапии показан в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения у взрослых пациентов с меланомой III стадии с поражением лимфатических узлов.

Немелкоклеточный рак легкого

Препарат Китруда® показан в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK).

Препарат Китруда® показан в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 TPS $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK.

Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 TPS $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®.

Китруда® (пембролизумаб)

Инструкция по медицинскому применению препарата

Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат **Китруда® (пембролизумаб)** относится к фармакотерапевтической группе **противоопухолевых средств** – антитела моноклональные и имеет следующие **показания к применению, зарегистрированные на территории РФ:**

Рак головы и шеи

Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS)) $CPS \geq 1$.

Препарат Китруда® показан в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и 5-фторурацил (5-ФУ), в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с экспрессией PD-L1 $CPS \geq 1$.

Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим ПРГШ с экспрессией PD-L1 $TPS \geq 50\%$ и прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины.

Классическая лимфома Ходжкина

Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) после выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) или после одной и более предшествующих линий терапии при наличии противопоказаний к выполнению аутоТГСК.

Уротелиальный рак

Препарат Китруда® в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины.

Препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) высокого риска при отсутствии ответа на терапию БЦЖ, при наличии карциномы in-situ (CIS) с папиллярной опухолью и без, которым не может быть проведена цистэктомия или отказавшимся от ее выполнения.

Китруда® (пембролизумаб)

Инструкция по медицинскому применению препарата

Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат **Китруда® (пембролизумаб)** относится к фармакотерапевтической группе **противоопухолевых средств** – антитела моноклональные и имеет следующие **показания к применению, зарегистрированные на территории РФ:**

Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности

Препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию.

Колоректальный рак

Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушениями системы репарации ДНК (dMMR).

Рак шейки матки

Препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии.

Почечно-клеточный рак

Препарат Китруда® показан в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР).

Рак эндометрия

Препарат Китруда® показан в комбинации с ленватинибом для лечения взрослых пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

Тройной негативный рак молочной железы

Препарат Китруда® показан в комбинации с химиотерапией для лечения взрослых пациентов с неоперабельным местно-рецидивирующим или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10) по данным валидированного теста.

Китруда® (пембролизумаб)

Инструкция по медицинскому применению препарата

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени.

Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 3 лет).

Беременность.

Период грудного вскармливания.

Препарат Китруда® зарегистрирован в лекарственной форме: концентрат для приготовления раствора для инфузий, состав – действующее вещество пембролизумаб 100 мг в 1 флаконе.

Способ применения и дозы:

Рекомендованная доза препарата Китруда® у взрослых пациентов составляет **200 мг каждые 3 недели** или **400 мг каждые 6 недель**, вводимые внутривенно (в/в) в виде 30-минутной инфузии.

При комбинированной терапии следует смотреть инструкции по медицинскому применению совместно применяемых лекарственных препаратов. При введении препарата Китруда® как части комбинированной внутривенной химиотерапии препарат Китруда® следует вводить первым.

Дети

Рекомендованная доза препарата Китруда® для лечения детей с кЛХ составляет **2 мг/кг (максимум до 200 мг)**, вводимая внутривенно (в/в) в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Тактика лечения определяется лечащим врачом, который несет ответственность за назначенное лечение.

Компания MSD не рекомендует применять лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в утвержденной инструкции по применению.

В каждом конкретном случае решение о возможности назначения того или иного лекарственного препарата, в том числе о способе купирования нежелательных явлений, принимает лечащий врач на основании полной информации о пациенте и данных инструкций всех назначаемых пациенту препаратов.

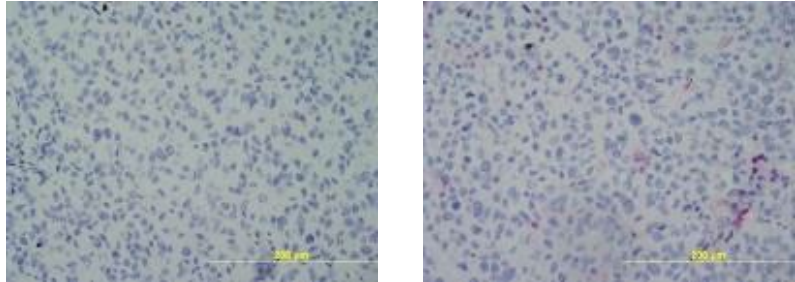
Обращаем Ваше внимание, что данный набор слайдов или публикация могут содержать **информацию, которая относится к показаниям и дозировке, которые не зарегистрированы на территории РФ в установленном порядке**. Данная информация предоставлена исключительно для **ознакомления и не подлежит дальнейшему использованию и/или распространению**.

Любые случаи использования лекарственных средств в целях и способом, не зарегистрированными на территории РФ, а также использования лекарственных препаратов, не зарегистрированных (в т.ч. в соответствующей форме и/или дозировке) на территории РФ, должны соответствовать всем применимым требованиям законодательства РФ.

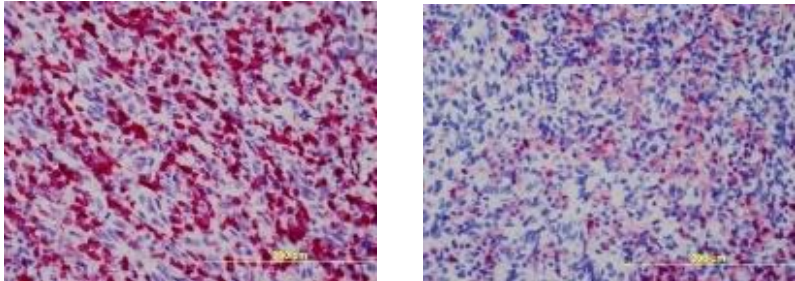
Background – BRAF inhibitors Induce Intratumoural CD8+ T cells

Treatment with BRAF inhibitor
 CD8+ T Cells CD4+ T Cells

Baseline



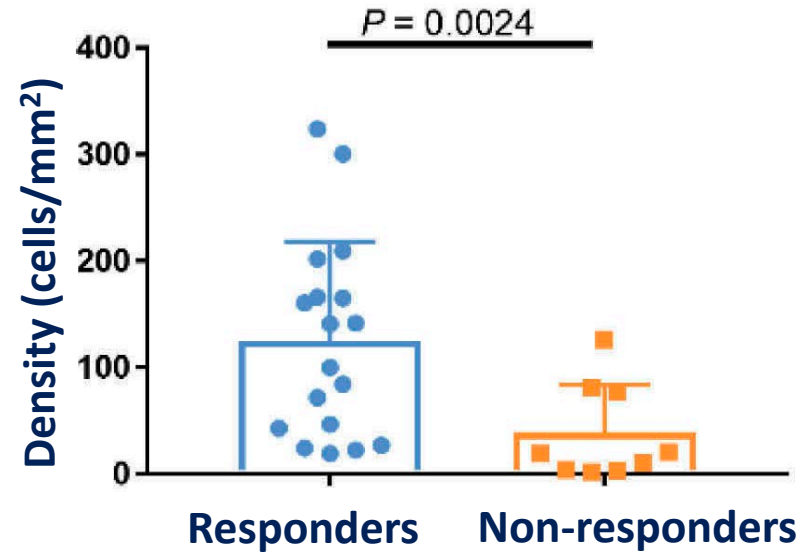
Responding
 Day 7



J Wilmott-Scolyer Long CCR 2012
 Frederick-Wargo CCR 2013

Treatment with Anti-PD1 Checkpoint Inhibitor

Intratumoural CD8+ T cells within 20µM of SOX10+

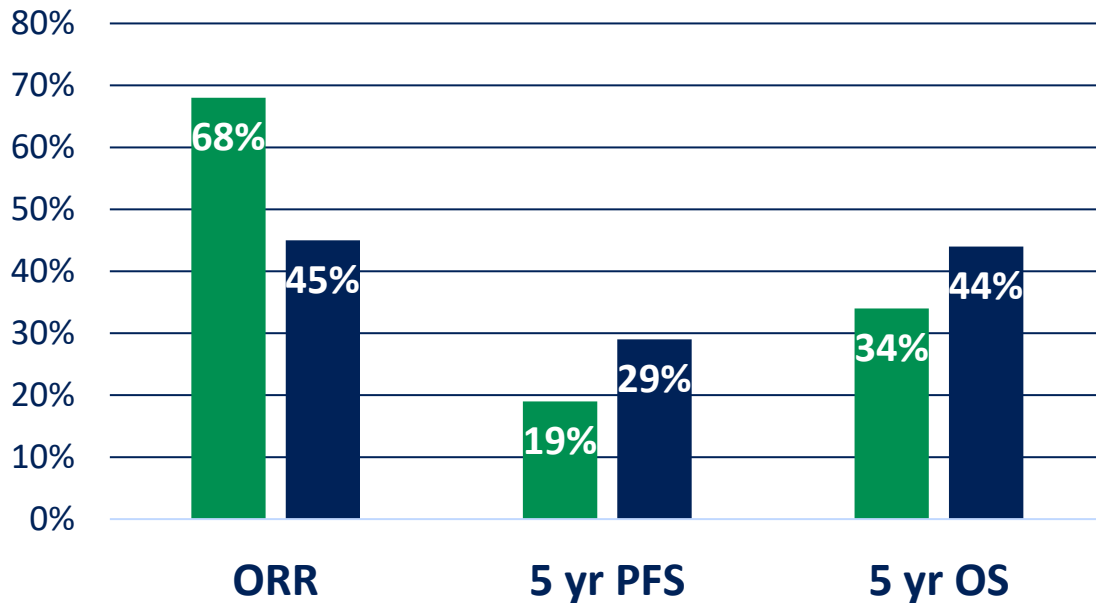


Gide TN Oncoimmunology 2020
 Vilain RE CCR 2017
 Tumeh PC Nature 2014

Background – Maximizing the Benefit of Different Drug Therapies

Response and Durability of Response

■ BRAF+MEKi
■ Anti-PD1



Robert C NEJM 2019; Larkin NEJM 2019.

Combinations examined in advanced melanoma:

- Keynote 022, COMBI-I, IMspire150:

– BRAFi+MEKi+anti-PD(L)-1 vs

– BRAFi+MEKi



Gd 3/4:

58% vs 25%

55% vs 33%

79% vs 73%

- SECOMBIT

– BRAFi+MEKi to PD → PD1+CTLA4 vs

– PD1+CTLA4 to PD → BRAFi+MEKi vs

– Induction BRAFi+MEKi → PD1+CTLA4 to PD → BRAFi+MEKi

Ferrucci F JITC 2021; Dummer R JCO 2022; Gutzmer R Lancet 2020.

Ascierto P ESMO 2021; Atkins M DREAMseq ASCO Plenary Series 2021.

**What is the optimal regimen for Anti-PD1 and BRAF+MEK inhibitors?
Combination or induction sequence?**

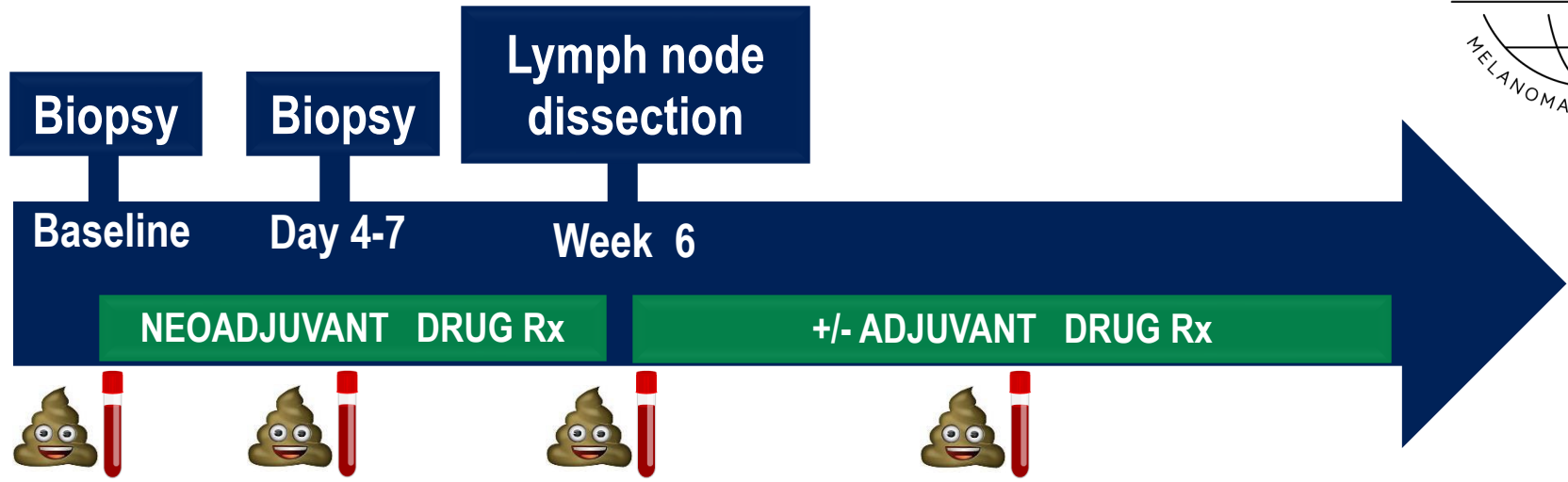
PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Background – The Neoadjuvant Platform*



Stage III Resectable
RECIST Measurable
Able to have two Biopsies



Primary Endpoint: Pathological Response

Key Secondary Endpoint: Relapse-Free Survival

Pathological Response Category	% Tumour Remaining
Pathological Complete Response (pCR)	0%
Near Pathological Complete Response (near-pCR)	≤10%
Pathological Partial Response (pPR)	10-50%
Pathological Non Response (pNR)	>50%

*Amaria Lancet Onc 2019
Tetzlaff Annals Onc 2018

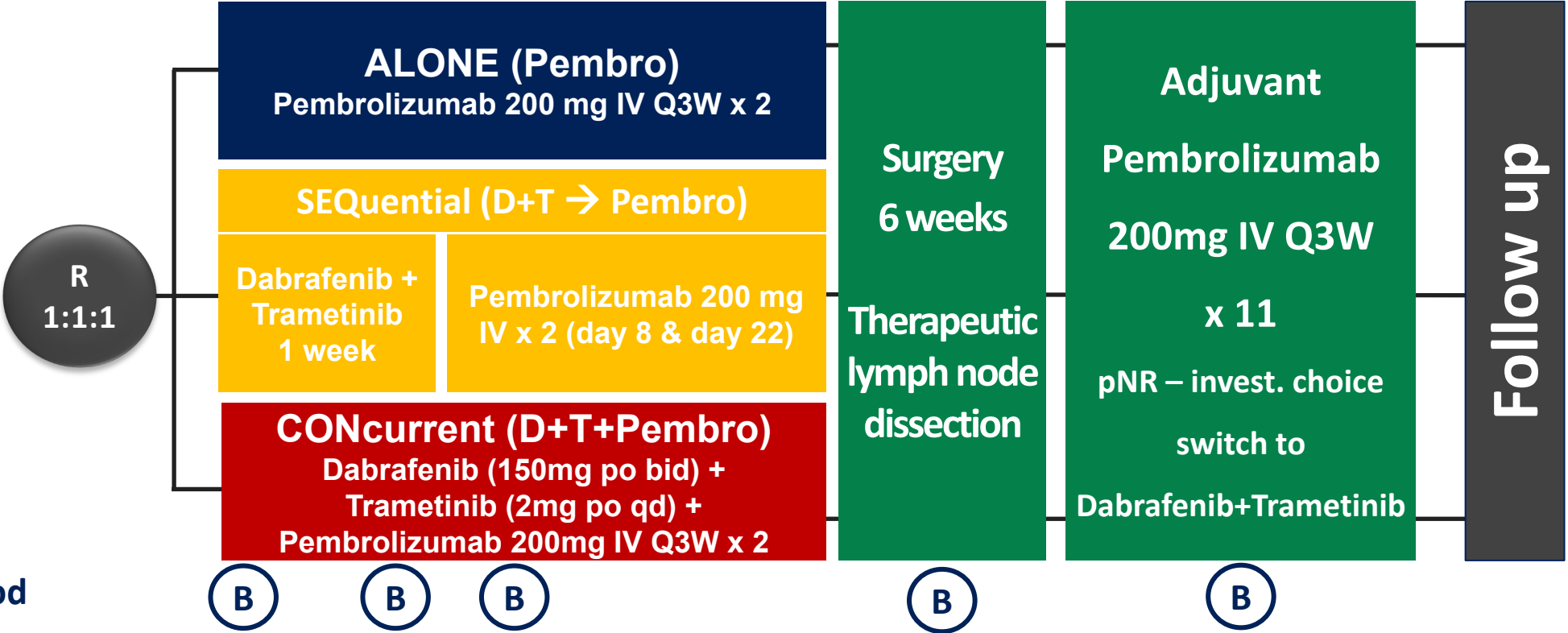
PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

NeoTrio Study Design (NCT02858921)

Median follow up 20.3 months (range* 11-51 months)

- Key Eligibility Criteria**
- Stage III resectable nodal melanoma
 - V600 BRAF mutation
 - RECIST measurable
 - No in-transits
 - ECOG PS 0 or 1



Endpoints

- Primary: Pathological response rate at 6 weeks (pCR + near pCR + pPR)
- Secondary: RECIST response, Event Free Survival (EFS), RFS, OS, Safety, Translational endpoints
- Exploratory analyses: metabolic response, gut microbiome, recurrence melanoma tissue

Data cut 29th April 2022.

*Range calculated for living patients at data cut.

Baseline Characteristics

	ALONE N=20 Pembro	SEQ N=20 D+T→Pembro	CON N=20 D+T+Pembro	Overall N=60
Age, median (range), years	56 (51 - 64)	50 (38 - 63)	53 (42 - 61)	53 (42 - 63)
Female, n (%)	8 (40%)	8 (40%)	9 (45%)	25 (42%)
ECOG 0, n (%)	20 (100%)	19 (95%)	20 (100%)	59 (98%)
BRAF mutation subtype, n (%)				
BRAF V600E	16 (80%)	16 (80%)	17 (85%)	49 (82%)
BRAF V600K/R	4 (20%)	4 (20%)	3 (15%)	11 (18%)
N category AJCC 8th edn, n (%)				
N1b	13 (65%)	11 (55%)	14 (70%)	38 (63%)
N2b	3 (15%)	6 (30%)	3 (15%)	12 (20%)
N3b	4 (20%)	3 (15%)	3 (15%)	10 (17%)
Lymph Node Site, n (%)				
Neck	8 (40%)	3 (15%)	5 (25%)	16 (27%)
Axilla	7 (35%)	9 (45%)	10 (50%)	26 (43%)
Inguinal	5 (25%)	8 (40%)	5 (25%)	18 (30%)

D = dabrafenib; T = Trametinib; Pembro = pembrolizumab

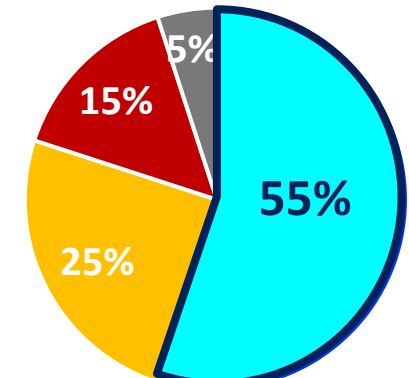
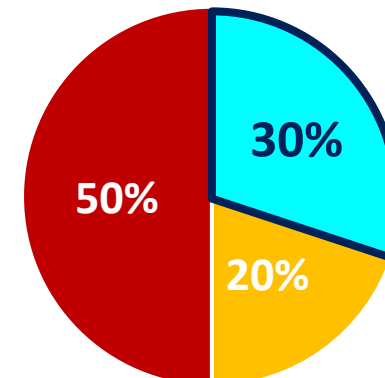
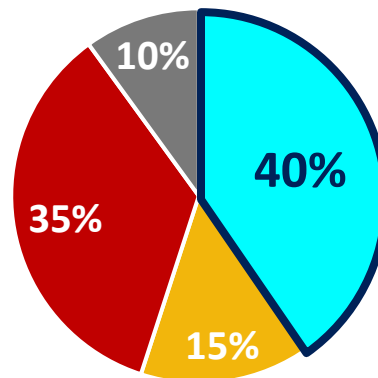
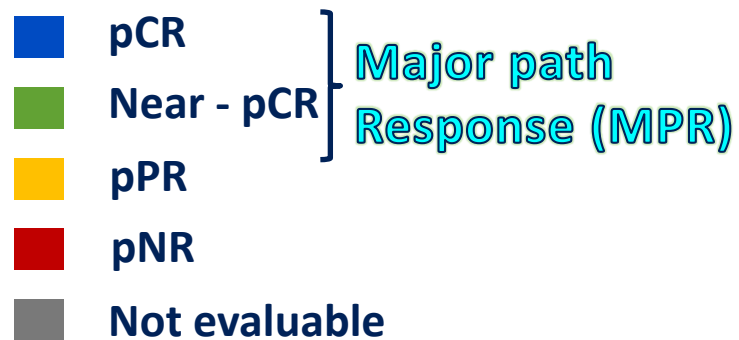
PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Pathological Response

	ALONE N=20 Pembro	SEQ N=20 D+T→Pembro	CON N=20 D+T+Pembro
Any pathological response, n (%) (95% CI)	11 (55%) (36%-83%)	10 (50%) (27-73%)	16 (80%) (60-97%)
pCR	6 (30%)	3 (15%)	10 (50%)
near-pCR	2	3	1
pPR	3	4	5
pNR	7	10	3
Not evaluable*	2	0	1

* 3pts did not undergo surgery due to progression in neoadjuvant period.



Pathological & RECIST Response

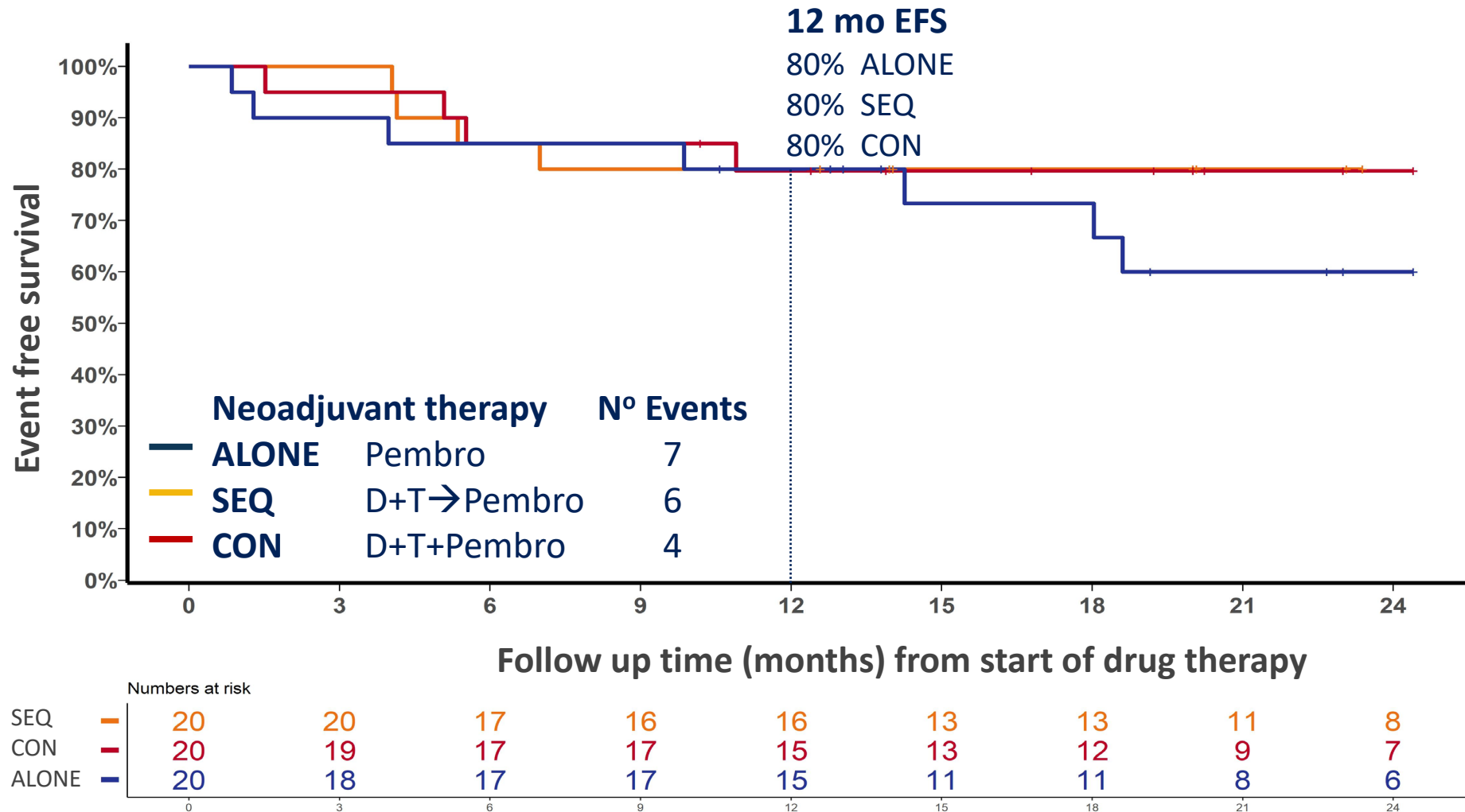
	ALONE N=20 Pembro	SEQ N=20 D+T→Pembro	CON N=20 D+T+Pembro
Any pathological response, n (%) (95% CI)	11 (55%) (36%-83%)	10 (50%) (27-73%)	16 (80%) (60-97%)
pCR	6	3	10
near-pCR	2	3	1
pPR	3	4	5
pNR	7	10	3
Not evaluable*	2	0	1
RECIST response, n (%)	6 (30%)	9 (45%)	14 (70%)
CR	2	0	7
PR	4	9	7
SD	5	1	1
PD	9	10	5

* 3pts did not undergo surgery due to progression in neoadjuvant period.

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Event Free Survival (EFS)*



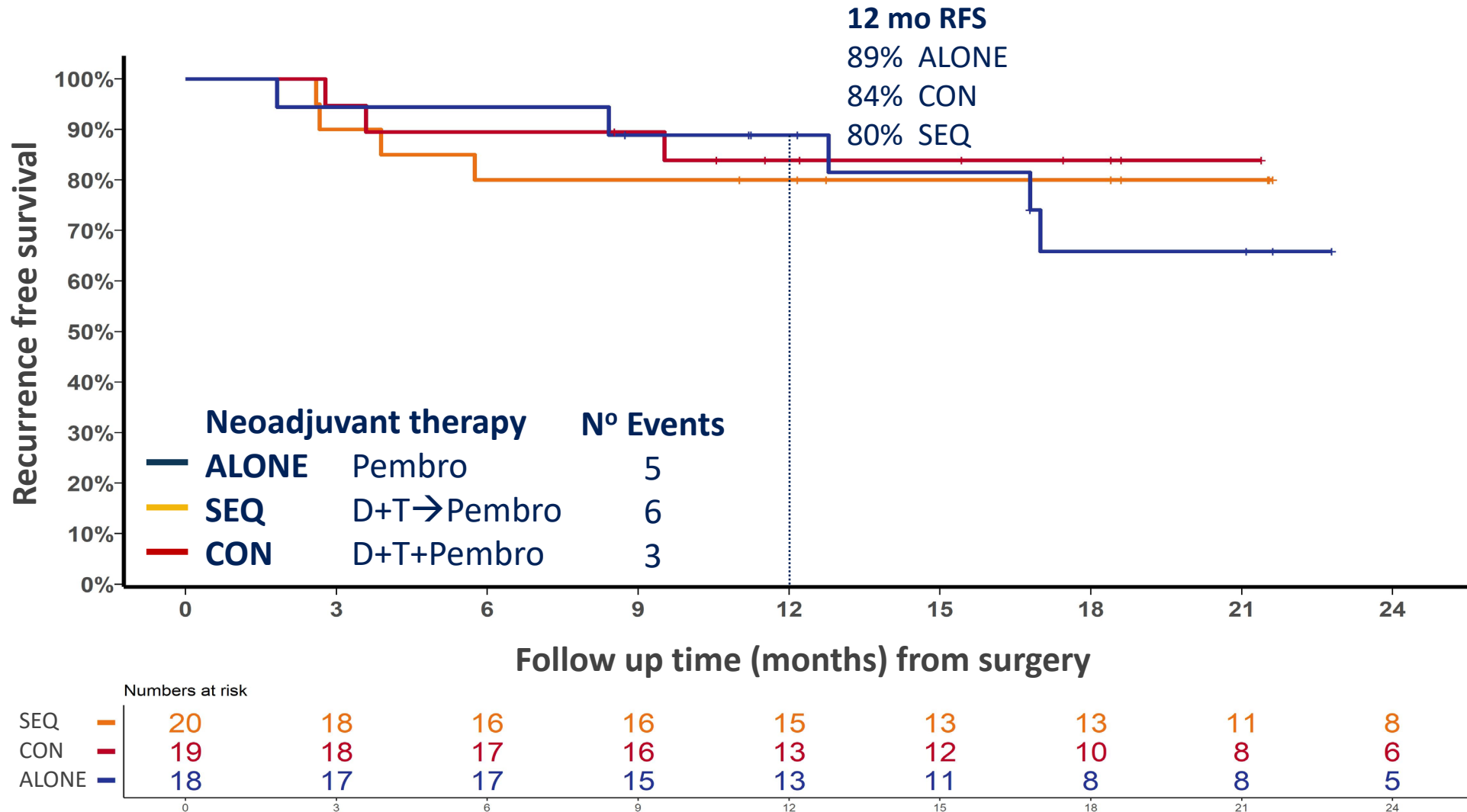
*EFS defined as time from start of drug therapy to progression prior to surgery, recurrence after surgery, or death.

Data cut 29th April 2022. Median follow up 20.3 months (range 11-51 months).

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Recurrence Free Survival (RFS)*



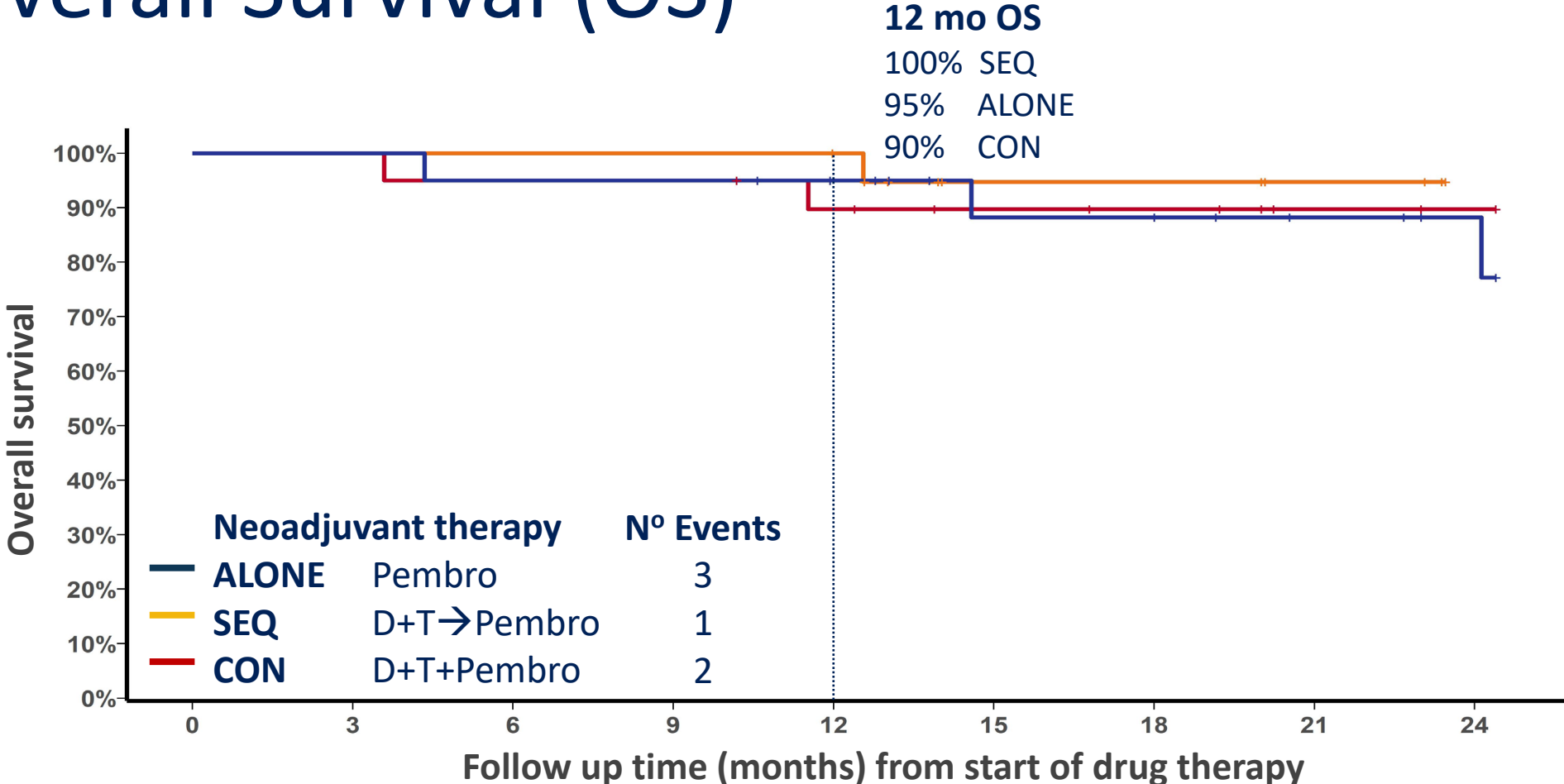
*4 pts progressed prior to surgery, and 3 did not undergo surgery and are not included; 2 in ALONE, 0 in SEQ, 1 in CON.

Data cut 29th April 2022. Median follow up 20.3 months (range 11-51 months).

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Overall Survival (OS)



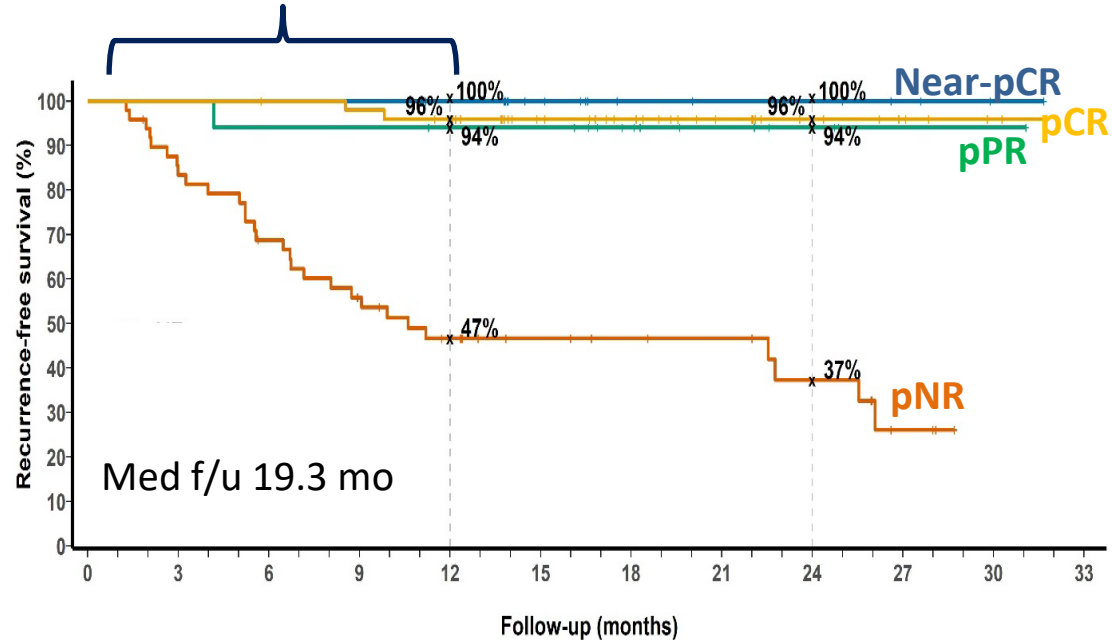
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
SEQ	20	20	20	20	19	14	14	12	8
CON	20	20	19	19	17	15	14	11	9
ALONE	20	20	19	19	17	13	13	10	8

Data cut 29th April 2022. Median follow up 20.3 months (range 11-51 months).

Pooled Analysis Neoadjuvant Therapy*

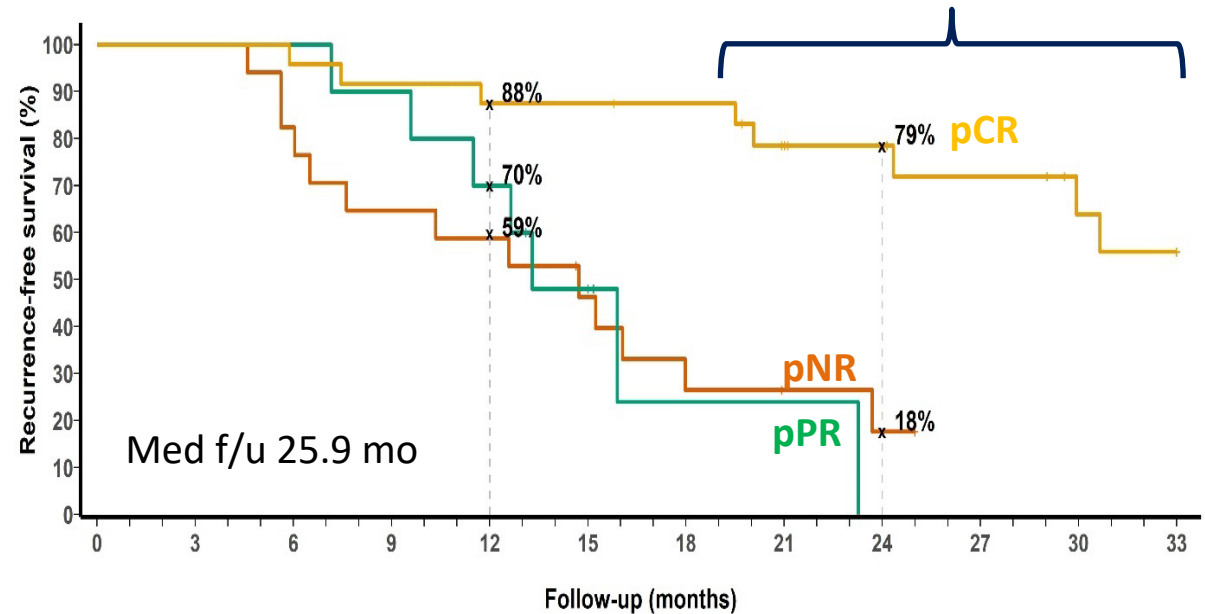
Anti-PD1 +/- Anti-CTLA4

Any path response; few recurrences, and occur early



BRAF + MEK inhibitors

pCR; many recurrences, and occur later



* Menzies A et al Nat Med 2021

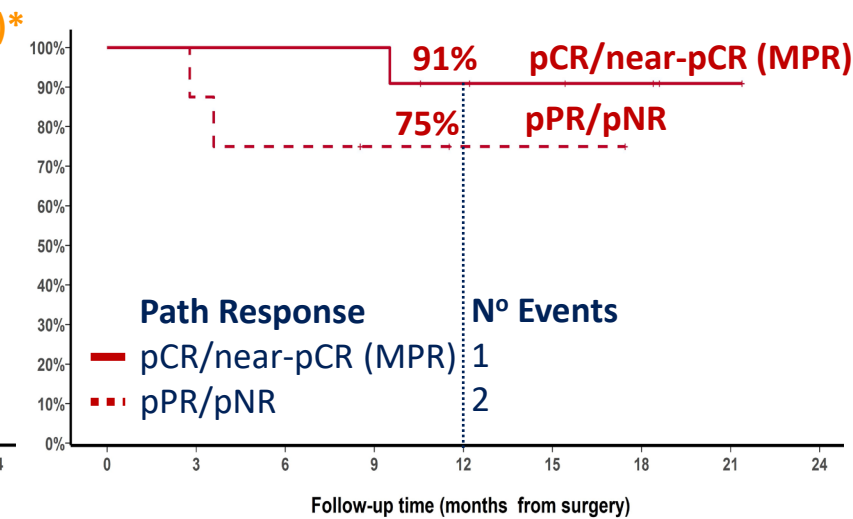
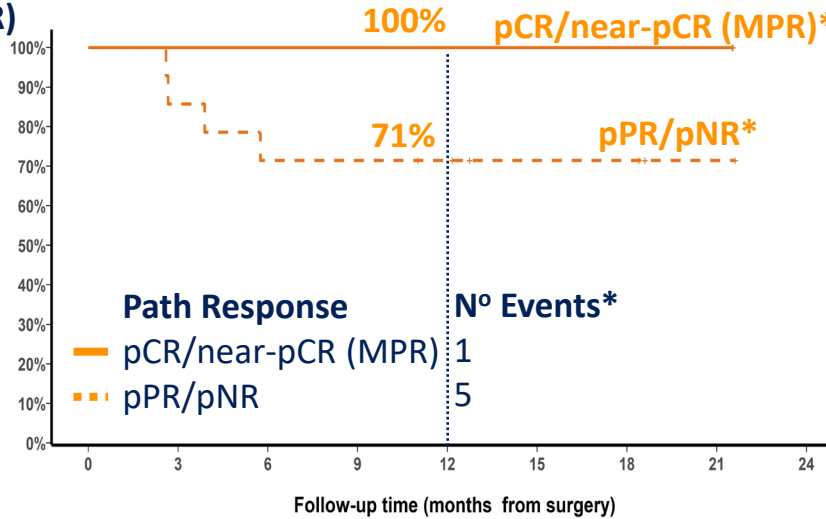
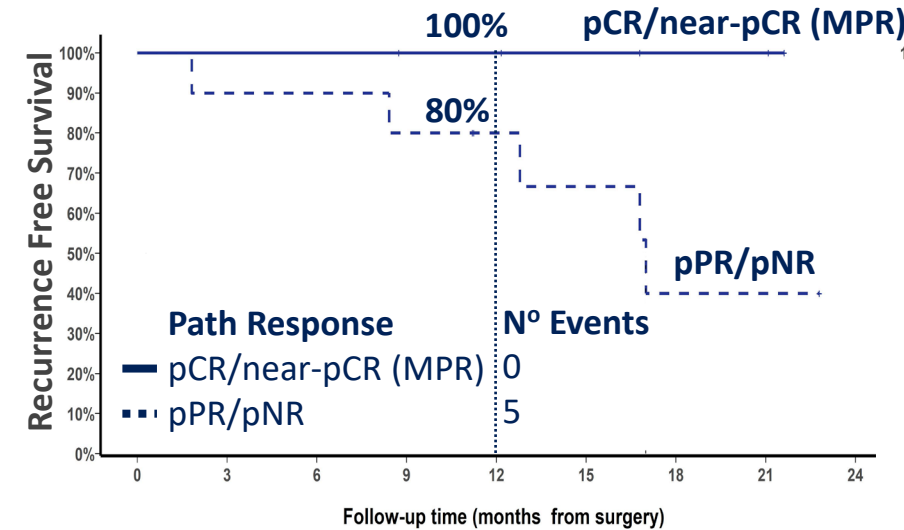
Recurrence Free Survival by Pathological Response

Late recurrences in SEQ and CON

ALONE
Pembro

SEQ
Dab+Tram → Pembro

CON
Dab+Tram+Pembro



Numbers at risk

8	8	8	7	7	6	5	5	3
10	9	9	8	6	5	3	3	2

Numbers at risk

6	6	6	6	6	6	6	6	4
14	12	10	10	9	7	7	5	4

Numbers at risk

11	11	11	11	9	8	7	5	3
8	7	6	5	4	4	3	3	3

* 2 events occurred > 24 mo; 1 in MPR and 1 in pNR

Data cut 29th April 2022. Median follow up 20.3 months (range 11-51 months).

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Averse Events (AE)

	ALONE N=20 Pembro	SEQ N=20 D+T→Pembro	CON N=20 D+T+Pembro
All Treatment-Related AE, n (%)	17 (85%)	19 (95%)	20 (100%)
Grade 3/4 Treatment-Related AE, n (%)	1 (5%)	5 (25%)	11 (55%)
Any Treatment Discontinuation during NAT, n (%)	1 (5%)	0	8(40%)
Dabrafenib	-	0	7 (35%)
Trametinib	-	0	7 (35%)
Pembrolizumab	1 (5%)	0	2 (10%)
Any Treatment Interruption during NAT, n (%)	0	3 (15%)	19 (95%)
Dabrafenib	-	3 (15%)	19 (95%)
Trametinib	-	0	19 (95%)
Pembrolizumab	0	0	0
Treatment-Related Death, n (%)	0	0	0

NAT = neoadjuvant therapy; D = dabrafenib; T = Trametinib; Pembro = pembrolizumab

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Averse Events (AE)

Treatment–Related AE ≥ 20%, n (%)	ALONE, N=20 Pembro		SEQ, N=20 D+T→Pembro		CON, N=20 D+T+Pembro	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Pyrexia	0	0	4 (20%)	0	17 (85%)	3 (15%)
Fatigue	13 (65%)	0	14 (70%)	0	14 (70%)	0
Rash	9 (45%)	0	7 (35%)	0	7 (35%)	0
Pruritus	7 (35%)	0	8 (40%)	0	2 (10%)	0
Vitiligo	5 (25%)	0	3 (15%)	0	0	0
Headache	1 (5%)	0	8 (40%)	0	9 (45%)	0
Nausea	3 (15%)	0	6 (30%)	0	8 (40%)	0
Vomiting	1 (5%)	0	1 (5%)	0	6 (30%)	1 (5%)
Diarrhoea	5 (25%)	1 (5%)	2 (10%)	0	3 (15%)	0
Myalgia	0	0	1 (5%)	0	5 (25%)	0
Arthralgia	4 (20%)	0	3 (15%)	0	4 (20%)	0
ALT/AST elevated	1 (5%)	0	2 (10%)	1 (5%)	4 (20%)	2 (10%)
Hyperthyroid/Hypothyroid	2 (10%)	0	1 (5%)	0	4 (20%)	0

D = dabrafenib; T = Trametinib; Pembro = pembrolizumab

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Surgical Considerations*

	ALONE N=18 Pembro		SEQ N=20 D+T→Pembro		CON N=19 D+T+Pembro	
	Any Grade	Grade 3	Any Grade	Grade 3	Any Grade	Grade 3
All Surgical Adverse Events, n (%)	15 (75%)	4 (20%)	16 (80%)	3 (15%)	8 (45%)	2 (10%)
Wound Infection	4 (20%)	2 (10%)	6 (30%)	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)
Lymphoedema	3 (15%)	0	3 (15%)	0	4 (20%)	0
Operability; week 6 compared with week 0, n (%)						
Easier		2		4		8
Harder		5		2		3
No different		10		13		6
Total Pts Assessed		17		19		17

* 3 pts did not undergo surgery due to progression in neoadjuvant period, and are not included. Operability was not assessed in an additional 4 pts.

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA

Summary

- **CONcurrent** Dabrafenib+Trametinib+Pembrolizumab:
 - Had the highest pathological response rate (80%) and pCR rate (50%)
 - Was toxic (55% Gd 3/4; 40% discontinued in NAT)
 - Had a similar EFS and RFS compared with pembro alone
- Short-course induction with D+T, followed in **SEQuence** by pembro:
 - Had a lower path response rate than concurrent D+T+Pembro (50% vs 80%)
 - Had a similar pathological response rate to pembro alone (50% vs 55%)

Conclusions

- T cells induced by short-course BRAF+MEK inhibitors **do not** enhance the PD1 response
- Pathological response must be interpreted in context of therapy-type;
 - Patients with a pCR or near-pCR (Major Pathological Response) with regimens containing BRAF-targeted therapy may recur.
- Trial follow up is ongoing, and translational studies @ESMO 2022

PRESENTED BY:

Georgina V Long  @ProfGLongMIA