

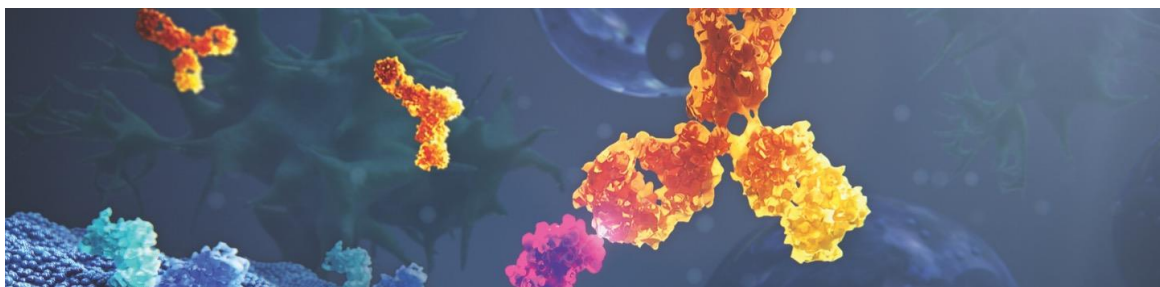
Ассоциация мутационного статуса в гене EGFR с экспрессией PD-L1 у пациентов с рНМРЛ

Андреев Сергей Юрьевич

АстраЗенека

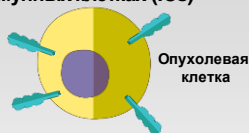
IV Ежегодный Конгресс Российского общества онкопатологов

20 апреля 2019



Биомаркеры иммунного ответа, такие как PD-L1, отличны от традиционных молекулярных биомаркеров

Повышенный уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых (TCs) или инфильтрирующих иммунных клетках (ICs)¹



- Маркеры иммунного ответа^{2,3}
 - Характеризуют иммунную активность в микроокружении опухоли
 - Измерителем является уровень экспрессии, который меняется непрерывно (варьируется от 0 до 1)
 - Примеры включают PD-L1, хемокины, цитокины, В-клетки, Т-клетки

Мутированный EGFR способствует росту и прогрессированию опухоли⁴



- традиционные молекулярные биомаркеры^{3,5}
 - Характеризуют свойства самой опухоли
 - Измерителем является наличие или отсутствие, промежуточных значений нет
 - Примеры включают EGFR, ALK, ROS1

ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; PD-L1, programmed death-ligand 1; ROS1, ROS1 proto oncogene 1 receptor tyrosine kinase.
 1. Chen DS, et al. *Clin Cancer Res.* 2012;18(24):6580-6587. 2. Whiteside TL. *Front Oncol.* 2013;3:107. 3. Kerr KM, et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2016. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2015-0522-SA>. Accessed May 24, 2018. Baselga J. *Oncologist.* 2002;7(suppl 4):2-8. 5. Korpanty GJ, et al. *Front Oncol.* 2014;4(204):1-8.



PD-L1 является предиктивным иммунным биомаркером:

одобренные и исследовательские диагностические решения при метастатическом рНМРЛ^{1,2}

	ниволумаб		пембролизумаб		атезолизумаб
Антитело	28-8 ³	SP263 ⁴	22C3 ⁵	SP263 ⁴	SP142 ⁶
Разработчик	Dako	Ventana	Dako	Ventana	Ventana
Платформа	Autostainer Link 48	BenchMark Ultra	Autostainer Link 48	BenchMark Ultra	BenchMark Ultra
Образец	Формалин-фиксированный образец опухолевой ткани	Формалин-фиксированный образец опухолевой ткани	Формалин-фиксированный образец опухолевой ткани	Формалин-фиксированный образец опухолевой ткани	Формалин-фиксированный образец опухолевой ткани
PD-L1 ИГХ-измеритель*	Опухолевые клетки	Опухолевые клетки	Опухолевые клетки	Опухолевые клетки	Опухолевые и инфильтрирующие опухоль иммунные клетки
Уровни PD-L1 из дизайна клинических исследований	≥1%, ≥5%, ≥10%	≥1%, ≥5%, ≥10%	≥1%, ≥50%	≥1%, ≥50%	Опухолевые клетки: ≥50% (ТС3) [#] Иммунные клетки: ≥10% (IC3) [#]
Уровень PD-L1 для терапии 1L	Не зарегистрирован		≥1%	≥50% ≥1%	Не зарегистрирован
Уровень PD-L1 для терапии 2L	нет	нет	≥1%	≥1%	нет

*All assays score cells at any intensity. #TC0: <1%, TC1: 1% to <5%, TC2: 5% to <50%, TC3: ≥50%; IC0: <1%, IC1: 1% to <5%, IC2: 5% to <10%, IC3: ≥10%.

1L, first line; 2L, second line; IC, immune cells; IVD, in vitro diagnostic; NA, not applicable; NSCLC, non-small cell lung cancer; NSQ, non-squamous; PD-L1, programmed death-ligand 1; SQ, squamous; TC, tumor cells.
1. Buttner R, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3867-3876. 2. Kerr KM. Presented at Nottingham Pathology 2016, 9th Joint Meeting of the International Academy of Pathology and the Pathological Society of Great Britain & Ireland; June 28-July 1, 2016. 3. Dako. pharmDx. PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Accessed April 26, 2018. 4. Roche. Ventana PD-L1 (SP263) Assay. Accessed April 26, 2018. 5. Dako. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Accessed April 26, 2018. 6. Roche. Ventana PD-L1 (SP142) Assay. Accessed April 26, 2018.

Время выполнения исследования (ТАТ) для ИГХ обычно меньше, чем для молекулярного исследования

Лаборатории (для примера)	Время исследования		
	PD-L1 ИГХ	EGFR	NSCLC панель генов
Референсная лаборатория 1 (ARUP Labs)	1-5 дней ¹	10-12 дней ²	12-14 дней ³
Референсная лаборатория 2 (NeoGenomics Laboratories)	2 дней ⁴	7 дней ⁵	14 дней ⁶
Референсная лаборатория 3 (PhenoPath)	1-2 дней ⁷	3-5 дней ⁸	NA
Референсная лаборатория 4 (Quest Diagnostics)	3-5 дней ⁹	3-5 дней ⁹	12 дней ¹⁰

..самый медленный тест будет скоростью-лимитирующим этапом для принятия клинического решения

EGFR, epidermal growth factor receptor; IHC, immunohistochemistry; NA, not applicable; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed death-ligand 1.

1. ARUP Laboratories. PD-L1 22C3 pharmDx. <http://td.aruplab.com/tests/pub/2013284>. Accessed September 25, 2017. 2. ARUP Laboratories. EGFR Mutation Detection by Pyrosequencing. <http://td.aruplab.com/tests/pub/2002440>. Accessed September 25, 2017. 3. ARUP Laboratories. Lung Cancer Panel with KRAS. <http://td.aruplab.com/tests/pub/2008895>. Accessed September 25, 2017. 4. NeoGenomics Laboratories. PD-L1, 22C3. <https://neogenomics.com/test-menu/pd-l1-22c3-1da-keytrudar>. Accessed September 25, 2017. 5. NeoGenomics Laboratories. EGFR Mutational Analysis. <https://neogenomics.com/test-menu/egfr-mutation-analysis>. Accessed September 25, 2017. 6. NeoGenomics Laboratories. NeoTYPE® Lung Tumor Profile. <https://neogenomics.com/test-menu/neo-type-lung-tumor-profile>. Accessed September 25, 2017. 7. PhenoPath. PD-L1 (clone 22C3) pharmDx. <http://phenopath.com/test-item/pd-l1-clone-22c3-pharmdx>. Accessed May 25, 2018. 8. PhenoPath. EGFR Roche cobas® EGFR mutation test (IVD). http://phenopath.com/test-item/egfr_roche-cobas-egfr-mutation-test-ivd. Accessed May 25, 2018. 9. Quest Diagnostics. The Lung Cancer Portfolio from Quest Diagnostics. https://www.questdiagnostics.com/dms/Documents/Other/PD-L1_Overview.pdf. Accessed May 25, 2018. 10. Sacher AG, et al. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1014-1022.

Результаты многочисленных независимых исследований не указывают на связь между экспрессией PD-L1 и наличием мутаций в гене EGFR при рНМРЛ
Данные ограничены результатами ретроспективного анализа и в большинстве представлены единичными центрами*¹⁻⁴

3

*PD-L1 assays varied.

1L, first line; 2L, second line; ADC, adenocarcinoma; EGFR, epidermal growth factor receptor; EGFRm, epidermal growth factor receptor mutation-positive; EGFRwt, epidermal growth factor receptor wild type; NSCLC, non-small cell lung cancer.

5 PD-L1, programmed death-ligand 1; TPS, tumor proportion score.

1. Cronin-Fenton D, et al. Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer, October 15-18, 2017; Yokohama, Japan. Abs P2.01.043. 2. Tang Y, et al. *Oncotarget*. 2015;6(16):14209-14219. 3. Rangachari D, et al. *J Thorac Oncol*. 2017;12(5):878-883. 4. D'Incecco A, et al. *Br J Cancer*. 2015;112(1):95-102.

Экспрессия PD-L1 и EGFRm

Ретроспективный метаанализ 9 исследований ¹	Позитивные по PD-L1, ^a %	p-значение
KRAS (n=752)		
Мутантный	51	0,045
Дикий тип	36	
EGFR (n=1182)		
Мутантный	38	0,675
Дикий тип	45	
ALK (n=699)		
Положительный	38	0,954
Отрицательный	37	

ALK = анклаза анапластической лимфомы; EGFR = рецептор эпидермального фактора роста; EGFRm = мутантный рецептор эпидермального фактора роста; KRAS = красная саркома Кирстена; НМРЛ = немелкоклеточный рак легкого; PD-L1 = лиганд белка запрограммированной гибели клеток-1; США = Соединенные Штаты Америки. Методы анализа PD-L1 варьировались; *22C3 ратитид использовался для оценки экспрессии PD-L1.^{1,2} ^aЭкзон 19, мутации помимо делеций; экзон 21, мутации помимо L858R; экзон 18; экзон 20; *T790M с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (≥50 %), ни у одного пациента не было выявлено перекрывающихся мутаций EGFR. Ссылки указаны в заметках к слайдам.

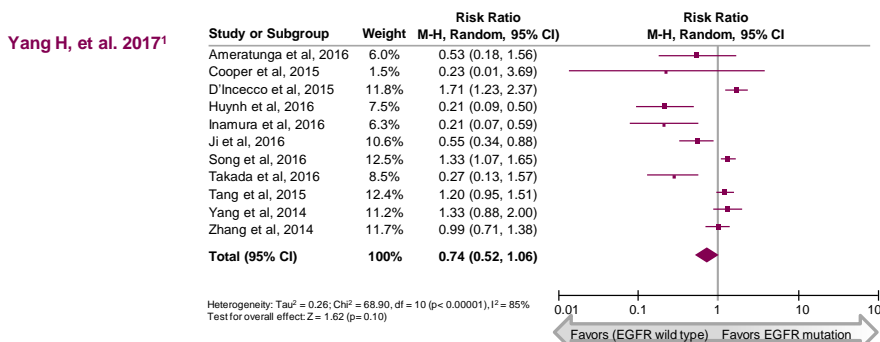
Одноцентровые ретроспективные исследования	N	PD-L1 ≥50 % n (%)
США, ≈75 % распространенного НМРЛ ^{b,2}		
Всего	71	21 (30)
Любая мутация EGFR (экзоны 18–21)	13	0 ^d
Корея, ≈76 % с ранней стадией ^{b,3}		
Общая популяция с мутантным EGFR	319	24 (8)
Делеция 19 экзона	145	9 (6)
L858R экзона 21	121	9 (7)
Другие мутации EGFR ^c	53	6 (11)
США, распространенный НМРЛ ⁴		
Общая популяция с мутантным EGFR	62	7 (11)

- Li D, Zhu X, Wang H, et al. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(7):1372-1379.
- Rangachari D, VanderLaan PA, Shea M, et al. *J Thorac Oncol*. 2017;12(5):878-883.
- Cho JH, Zhou W, Choi Y-L, et al. [published online ahead of print March 17, 2017]. *Cancer Res Treat*. doi: 10.4143/crt.2016.591.
- Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4585-4593.



Мета-анализ показывает отсутствие значимой связи между уровнем экспрессии PD-L1 и статусом мутаций EGFR при НМРЛ^{1,2}

- 2 недавно проведенных мета-анализа показали отсутствие значимой связи между экспрессией PD-L1 и EGFR^{1,2}
- Информация об экспрессии PD-L1 сама по себе не является достаточной для принятия решения о терапии



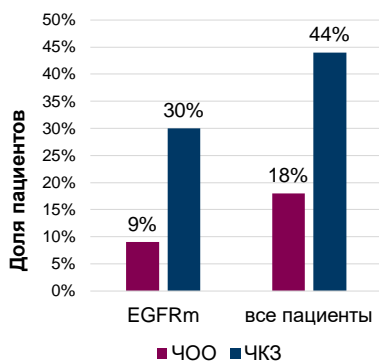
CI, confidence interval; df, degrees of freedom; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; OR, odds ratio; PD-L1, programmed death-ligand 1.
1. Yang H, et al. *Oncotarget*. 2017;8(14):23517-23528. 2. Li D, et al. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(7):1372-1379.



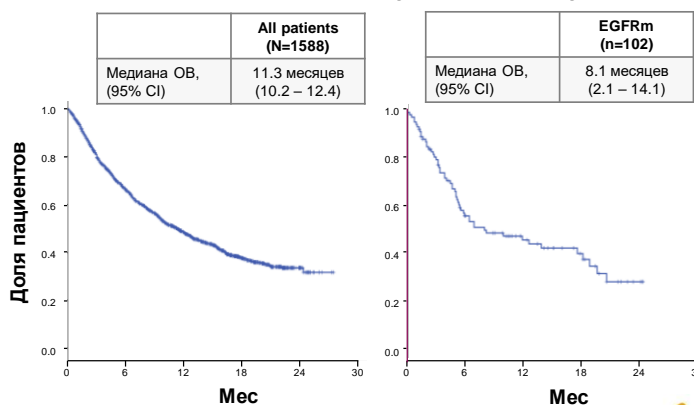
Пациенты с мутациями в гене EGFR показали более низкую ЧОО и низкую выживаемость на фоне иммунотерапии по сравнению с общей популяцией в программе расширенного доступа (Италия)

- Пациенты, получающие ниволумаб, спродигировавшие после ≥1 линии предшествующей терапии при IIIB/IV стадии непилоскоклеточного НМРЛ

Ответ в зависимости от мутационного статуса



ОБ в зависимости от мутационного статуса

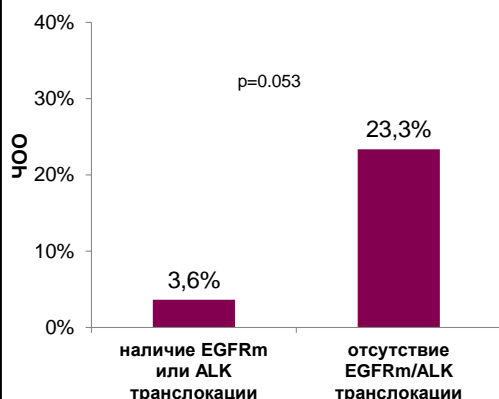


CI, confidence interval; DCR, disease control rate; EGFR, epidermal growth factor receptor; EGFRm, epidermal growth factor receptor mutation-positive; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-1, programmed cell death protein 1.
Sarassino MC, et al. Presented at: IASLC 16th World Conference on Lung Cancer, October 15-18, 2017, Yokohama, Japan. Abs MA11.11.

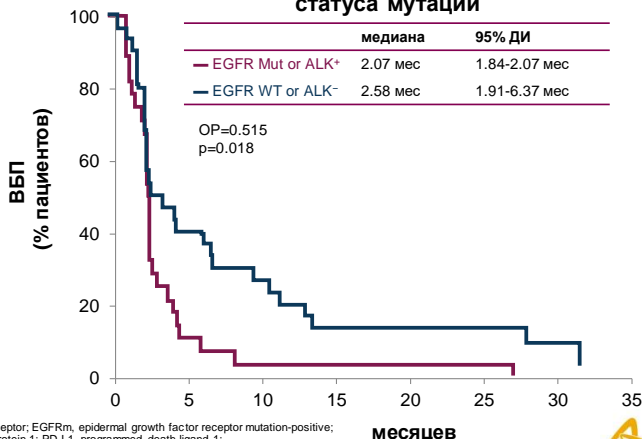


Пациенты с мутациями EGFR показали более низкий ЧОО и низкую ВБП на иммунотерапии по сравнению с EGFR WT в ретроспективном анализе при рНМРЛ

ЧОО (PD-1/PD-L1 иммунотерапия, в зависимости от статуса мутации)



ВБП на терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 у пациентов в зависимости от статуса мутации



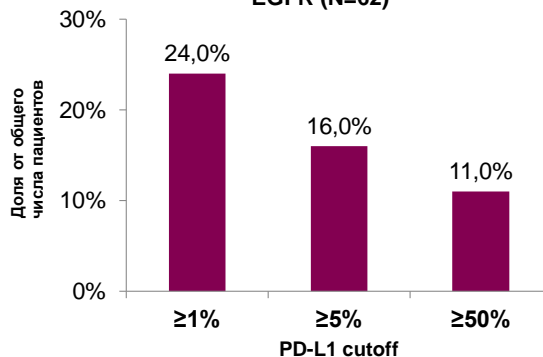
ALK, anaplastic lymphoma kinase; CI, confidence interval; EGFR, epidermal growth factor receptor; EGFRm, epidermal growth factor receptor mutation-positive; HR, hazard ratio; Mut, mutant; ORR, objective response rate; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PFS, progression-free survival; WT, wild type.

Gainor JF, et al. *Clin Cancer Res.* 2016;22(18):4585-4593.

Существует корреляция между экспрессией PD-L1 и статусом мутаций в гене EGFR

- Существует корреляция PD-L1 экспрессии наличия EGFR мутаций, наблюдаемая при уровне PD-L1 $\geq 50\%$ ¹
- Независимо от статуса PD-L1, пациентам с активирующими мутациями EGFR рекомендовано назначение EGFR-ТКИ^{2,3}
 - Иммунотерапия менее эффективна для пациентов с мутациями EGFR независимо от уровня экспрессии PD-L1¹

Экспрессия PD-L1 у пациентов с наличием мутации EGFR (N=62)¹



EGFR, epidermal growth factor receptor; PD-L1, programmed death-ligand 1; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

1. Gainor JF, et al. *Clin Cancer Res.* 2016;22(18):4585-4593. 2. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung V.3.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. Accessed February 21, 2018. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. 3. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – metastatic non-small cell lung cancer algorithms. <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Algorithms>. June 28, 2017. Accessed November 6, 2017.

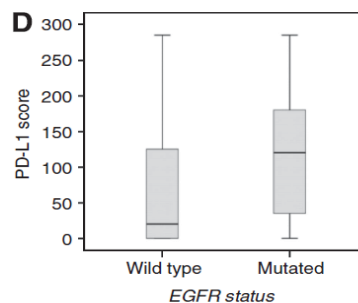
Корреляция между наличием мутации в гене EGFR и экспрессией PD1/PD-L1 в опухоли



PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients

A D'Incecco¹, M Andreozzi², V Ludovini³, E Rossi¹, A Capodanno⁴, L Landi¹, C Tibaldi¹, G Minuti¹, J Salvini¹, E Coppi¹, A Chella⁵, G Fontanini⁶, M E Filice¹, L Tornillo⁶, R M Incensati¹, S Sani¹, L Crino⁶, L Terracciano⁷ and F Cappuzzo¹

¹Department of Medical Oncology, Istituto Toscano Tumori, Civil Hospital, Viale Alfieri 36, 57124 Livorno, Italy; ²Department of Pathology, Basel Hospital University, Schönbeinstrasse 40, 4003 Basel, Switzerland; ³Division of Medical Oncology, Santa Maria della Misericordia Hospital, Località S. Andrea delle Fratte 1, 06134 Perugia, Italy; ⁴Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, University Hospital, via Roma 57, 56126 Pisa, Italy and ⁵Department of Surgical, Medical, Molecular Pathology and Critical Area, Pisa University, via Roma 57, 56126 Pisa, Italy



Уровень PD-L1 экспрессии на опухолевых клетках оказался выше у пациентов с EGFR мутацией

A D'Incecco et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients / British Journal of Cancer volume 112, pages 95–102 (06 January 2015)



11

Исследования и характеристика пациентов, включенных в мета-анализ

Исследование, год	Лечение сравнения	ОВ	EGFR m+, N =186	EGFR дикий тип, %	N
CHECKMATE 057 2015	Ниволумаб vs доцетаксел	12,2 vs. 9,4	14	58	582
KEYNOTE 010 2015	Пембролизумаб vs доцетаксел	10,4* vs. 12,7** vs. 8,5	8	85	1034
POPLAR, 2016	Атезолизумаб vs доцетаксел	12,6 vs. 9,7	6	51	287

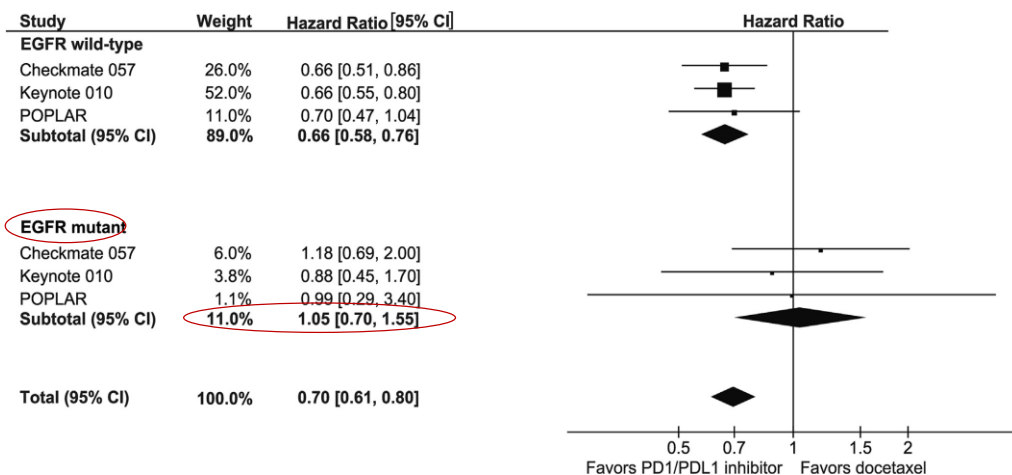
*пембролизумаб 2 мг/кг,
**пембролизумаб 10 мг/кг

12

Chee Khoon Lee et al, Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 2: 403-407



Результаты Мета-анализа ОВ у пациентов, получающих PD-1 или PDL-1 Подгрупповой анализ: пациенты EGFRm+ и EGFRm-



13

Chee Khoon Lee et al, Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 2: 403-407



Почему PD-1/PDL-1 ингибиторы не работают при EGFR(m+) НМРЛ ?

Гипотезы

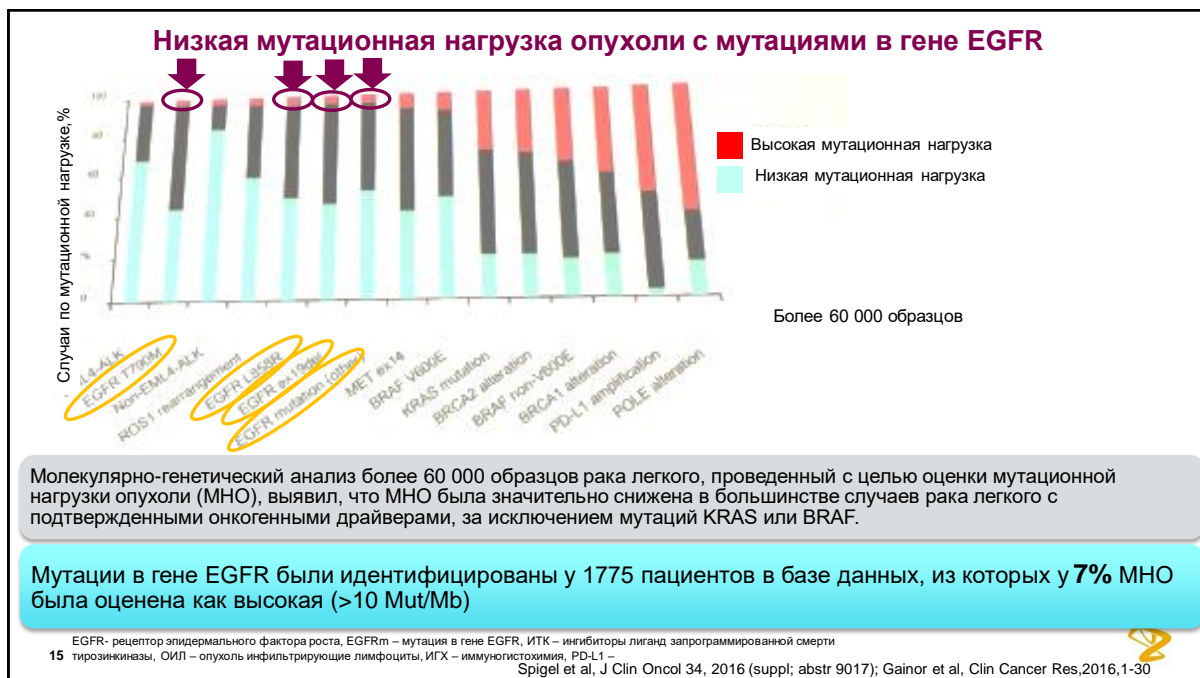
- Мутационная нагрузка в опухолях с наличием мутации в гене EGFR ниже, чем в общей группе НМРЛ, и поэтому, они в меньшей степени распознаются иммунной системой.
- Возможно, ингибиторы контрольных точек применяются слишком поздно. Это было продемонстрировано *in vitro*: PD-L1 экспрессия на фоне применения эрлотиниба (ингибитора ТК) в клеточных линиях с мутациями в гене EGFR уменьшалась. Т.е. цель «исчезала» на фоне ИТК.*



14

* «PD-1 Axis Inhibition in EGFR Positives: A Blunt Sword?» David F. Heigener, MD, Martin Reck, MD, PhD
Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 2: 171-172, 2017





***Результаты Мета-анализа подтверждаются в исследовании ОАК, фаза III**

- ✓ **Лечение:** Атезолизумаб (PDL-1 ингибитор) & Доцетаксел, 2-ая линия распространенного НМРЛ
- ✓ **Пациенты:** 10% EGFR(m+) пациентов из 850 рандомизированных.
- ✓ **Результаты:** EGFR(m+) пациенты, получающие доцетаксел, имели лучшие результаты лечения по сравнению с пациентами EGFRm+ на атезолизумабе. HR = 1.24, (95% ДИ не сообщается)

* «PD-1 Axis Inhibition in EGFR Positives: A Blunt Sword?» David F. Heigener, MD, Martin Reck, MD, PhD
Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 2: 171-172, 2017



Современные исследования сфокусированы на уровне экспрессии PD-L1 - в качестве маркеров на терапию ингибиторами контрольных точек. НО...

- В исследовании KEYNOTE 001 пациенты с PD-L1>50% (гиперэкспрессия), и с EGFR(m+) имели значительно более короткую выживаемость при лечении пембролизумабом, чем пациенты с гиперэкспрессией PDL-1>50% и EGFR(m-). Медиана ОВ 6.5 мес. & 15.7 мес.



- Значение гиперэкспрессии PD-L1, в качестве предикторов ответа на терапию ингибиторами контрольных точек, особенно для EGFRm+ пациентов, остается неясным.

17



Исследования иммуноонкологической терапии 1Л при распространенном НМРЛ

Исследования	Описание исследования	Пациенты с EGFRm, ранее не получавшие ИТК
KEYNOTE-024 ¹⁰	Монотерапия пембролизумабом	Нет
KEYNOTE-042 ¹¹		Нет
KEYNOTE-021 Когорта G1 ¹²	Пембролизумаб+Химиотерапия	Нет
KEYNOTE-189 ¹³		Нет
CHECKMATE 026 ⁵	Монотерапия ниволумабом	Нет
CHECKMATE 227 ¹⁴	Монотерапия ниволумабом +/- ипилимумаб или двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины	Нет
IMpower150 ¹⁵	Атезолизумаб+ карбоплатин+ паклитаксел+ бевацизумаб	Нет (включались после прогрессии на фоне ИТК)

1. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 2. Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Updated analysis of Keynote-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced metastatic NSCLC with a PD-L1 TP ≥1%: open-label, phase 3 KEYNOTE042 study (abstract and oral presentation). Presented at: American Society of Clinical Oncology, June 2017; Abstract 809. 3. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):1875-1884. doi:10.1056/NEJMoa1507797. PMID: 26150784. 4. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 5. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 6. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 7. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 8. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 9. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 10. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 11. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 12. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 13. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 14. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553. 15. Brahmer J, Reck M, Rodriguez-Abreu D, et al. First-Line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(5):2027-2036. doi:10.1056/NEJMoa1500454. PMID: 26028553.

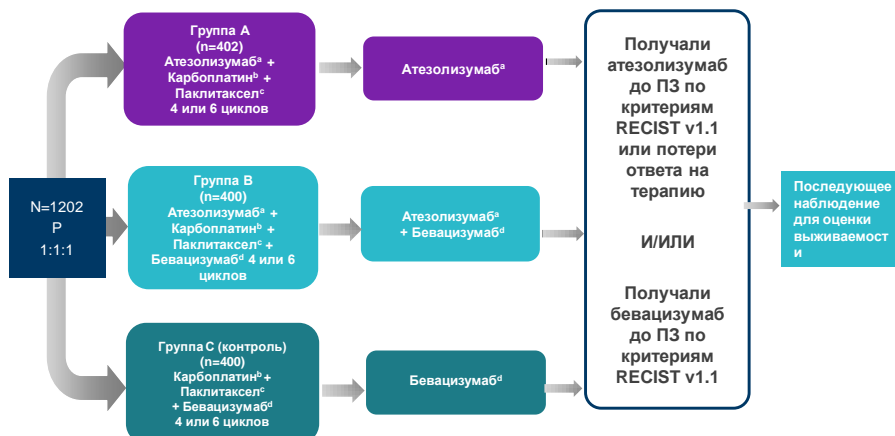
18

Возможности терапии после прогрессирования на фоне осимертиниба. Исследование IMpower150

Пациенты

- Метастатический неплоскоклеточный НМРЛ IV стадии или рецидивирующий
- Не получавшие химиотерапии
- У **_____** пациентов с **_____** сенсибилизирующей **_____** мутацией **_____** EGFR или транслокацией ALK должно быть **_____** зарегистрировано прогрессирование **_____** заболевания или непереносимость лечения при применении **_____** одного или **_____** нескольких **_____** утвержденных **_____** видов **_____** таргетной **_____** терапии
- Наличие образцов опухолевой ткани для анализа биомаркеров
- Любой статус PD-L1 по данным ИГХ
- Факторы стратификации
 - Пол
 - Экспрессия PD-L1, оцененная с помощью ИГХ
 - Метастазы в печень

Поддерживающая терапия (переход на другую терапию был запрещен)



ALK - kinase антителоскопической лимфомы; EGFR - рецептор эпидермального фактора роста; ИГХ - иммуногистохимия; ив - внутривенный; НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого; ПЗ - прогрессирование заболевания; PD-L1 - лиганд белка запрограммированной гибели клеток; 1, 1 р3 нед. - 1 раз в 3 недели; P - рандомизированы; RECIST v1.1 - Критерии оценки ответа при онкологических заболеваниях, версия 1.1

^a Атезолизумаб 1200 мг ив 1 р3 нед. ^b Карбоплатин АСC 6 мг 1 р3 нед. ^c Паклитаксел 200 мг/м² ив 1 р3 нед. ^d Бевацизумаб 15 мг/м² ив 1 р3 нед.

^e СФР - статус фактора стратификации

Socinski MA, Jotte R, Cappuzzo F, et al. IMpower150: Overall survival analysis of a randomization Phase III study of atezo + chemo + bev versus chemo + bev in 1L non-squamous NSCLC [abstract and presentation]. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 1-5, 2018; Chicago, IL. J Clin Oncol. 2018;36(suppl): Abs 9002.

Показания для ингибиторов иммунных контрольных точек, зарегистрированные в России

ниволумаб¹

В качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии

атезолизумаб²

Показан при метастатическом неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии НМРЛ у взрослых. Показан при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого после предшествующей химиотерапии.

пембролизумаб³

В качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1≥1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR и ALK.

В комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и метотрексед в качестве 1-й линии терапии у пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого при отсутствии мутаций в генах EGFR и ALK.

В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1≥1%, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR и ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом пембролизумаб.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Опдиво (ниволумаб), Регистрационное удостоверение ЛП-004026 от 02.11.2018
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тезтрик (атезолизумаб), Регистрационное удостоверение ЛП-004652 от 11.09.2018
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Китрда (пембролизумаб), Регистрационное удостоверение ЛП-03972 от 09.10.2018

Как бы не говорилось ранее, само по себе значение экспрессии PD-L1 недостаточно для принятия терапевтического решения

- В силу принятых в лабораториях алгоритмов тестирования, с большой вероятностью заключение PD-L1 будет доступно ранее, чем данные молекулярно-генетического анализа¹
- Важно установить молекулярно-генетический статус опухоли в начале терапии, на основании которого на основе статуса PD-L1. В отличие от статуса ключевых мутаций, экспрессия PD-L1 не является сама по себе основанием для назначения терапии²

В отличие от статуса ключевых мутаций, экспрессия PD-L1 не является сама по себе основанием для назначения терапии²



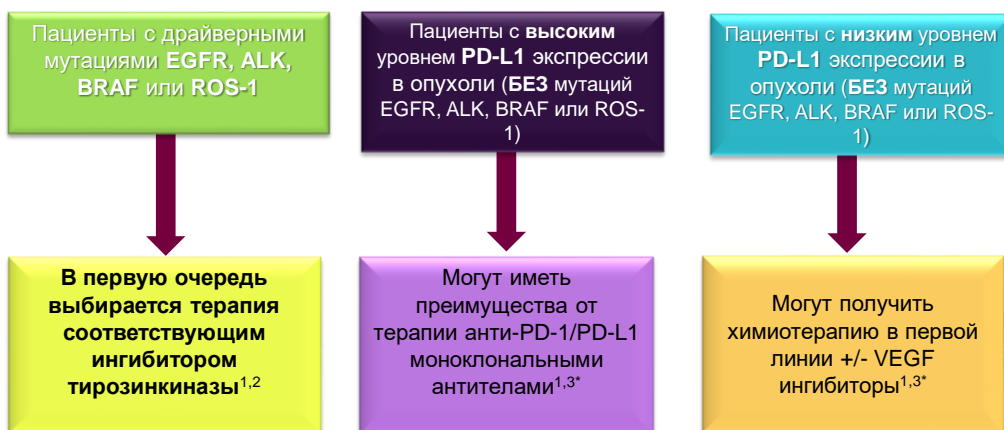
¹ ALK and ROS1 may be tested by IHC or molecular testing⁵ ² If genetic alteration testing is not feasible results can be considered unknown.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BRAF, v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; EGFR, epidermal growth factor receptor; IHC, immunohistochemistry; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed death-ligand 1; ROS1, ROS1 proto oncogene 1 receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

1. Bubendorf L, et al. *Eur Respir Rev*. 2017. <https://doi.org/10.1183/16000617.0007-2017>. Accessed May 25, 2018. 2. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Non-Small Cell Lung V.3.2018. © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. Accessed February 21, 2018. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. 3. ARUP Laboratories. PD-L1 22C3 phamDx. <http://fd.aruplab.com/tests/pub/2013284>. Accessed September 25, 2017. 4. PhenoPath. PD-L1 (clone 22C3) phamDx. <http://phenopath.com/test-item/pd-l1-clone-22c3-phamdx>. Accessed May 25, 2018. Accessed September 25, 2017. 5. ARUP Laboratories. EGFR Mutation Detection by Pyrosequencing. <http://fd.aruplab.com/tests/pub/2002440>. Accessed September 25, 2017. 6. Rogers T-M, et al. *J Thorac Oncol*. 2015;10:611-618.

21

Выбор терапии НМРЛ в зависимости от драйверной мутации и уровня экспрессии PD-L1



* Pembrolizumab in combination with chemotherapy is indicated in the US for first-line treatment of patients with metastatic non-squamous NSCLC regardless of PD-L1 expression. ALK, anaplastic lymphoma kinase; BRAF, gene encoding B-Raf; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed cell death ligand-1; ROS-1, gene encoding ROS receptor tyrosine kinase; VEGF, vascular endothelial growth factor

1. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204114s005lbl.pdf (accessed Jan 2018); 2. Trametinib package insert. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204114s005lbl.pdf (accessed Jan 2018); 3. Pembrolizumab package insert. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf (accessed Jan 2018)



Выводы

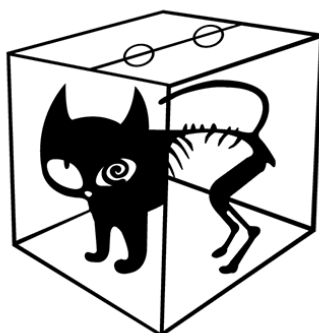
- При распространенном EGFRm НМРЛ, ингибиторы контрольных точек в монотерапии не показали преимущества по ОВ по сравнению с доцетакселом во второй линии терапии.
- Исследования блокаторов иммунных контрольных точек в первой линии терапии не включали пациентов с активирующими мутациями EGFR, таким образом в настоящее время отсутствуют данные о возможности применения анти PD1/ анти PD-L1 препаратов у данной группы пациентов
- При прогрессировании на фоне ИТК EGFR рекомендуется определять механизмы приобретенной резистентности для выбора дальнейшей терапии

23



Ассоциация мутационного статуса в гене EGFR с экспрессией PD-L1 ???

SCHRÖDINGER'S CAT IS
ALIVE



24

