



Московская Городская
Онкологическая Больница № 62
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

Особенности определения уровня экспрессии PD-L1 для различных типов опухолей

Савелов Никита Александрович

PD-L1

- «Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу».

- Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.
- Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Исследование экспрессии PD-L1: набор для определения 22C3 pharmDx

- **Экспрессия PD-L1 исследуется иммуногистохимическим методом (ИГХ)**
 - PD-L1 22C3 pharmDx – единственный тест для сопровождающей диагностики НМКРЛ, аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, уротелиального рака и рака шейки матки на гистологическом материале.
- **В разных типах опухоли используется различный алгоритм оценки экспрессии PD-L1 для определения чувствительности опухолей к пембролизумабу:**
 - **Tumor Proportion Score (TPS):** Доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток (с полным или частичным мембранным окрашиванием любой интенсивности) среди общего количества опухолевых клеток. Этот метод оценки используется для НМКРЛ.
 - **Combined Positive Score (CPS):** Количество окрашенных PD-L1 клеток (**опухолевых и лимфоидных**) по отношению к **общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток**, умноженное на 100. Этот метод используется уротелиального рака, рака желудка и рака шейки матки.¹

1. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual, Agilent

Исследование экспрессии PD-L1: TPS и CPS

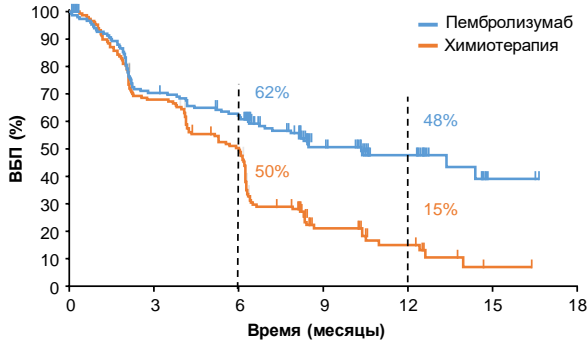
	TPS	CPS
Тип опухоли	НМКРЛ	Другие опухоли
Companion Diagnostic (CDx) status	1L, моно: TPS ≥50% 2L, моно: TPS ≥1%	Желудок 3L; Шейка матки 2L: CPS ≥1 Уротелиальный рак 1L cisplatin-ineligible: CPS ≥10
Опухолевые клетки	✓	✓
Иммунные клетки	–	✓
Шкала	0-100%	0-100
Обоснование	<ul style="list-style-type: none"> • Экспрессия PD-L1 в иммунных клетках не улучшает предсказательную силу теста¹ • Включение иммунных клеток увеличивает долю ложно-положительных случаев и не меняет долю истинно положительных¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Исследование экспрессии PD-L1 совместно в опухолевых и иммунных клетках улучшает выявление пациентов с объективным ответом на терапию пембролизумабом⁵⁻⁹

(1) Dolled-Filhart et al. Arch Pathol Lab Med Vol 140 (1243-1249) Nov 2016 (2) Garon et al NEJM N Engl J Med 2015; 372:2018-28 (5) Plimack et al Lancet Oncol 2017; 18; 212-220 (6) Muro et al Lancet Oncol 2016; 17: 717–26 (7) Chow et al Journal of Clinical Oncology 34 (32) Nov 2016 (8) Bauml et al. J Clin Oncol 2016; 35 (14):1542-49 (9) Bellmunt et al NEJM Feb 2017;376:1015-26.

KEYNOTE-024: Гиперэкспрессия PD-L1 (≥50%) предиктор ответа пембролизумаба у пациентов с НМРЛ в 1-й линии

Исследование: фаза 3, монотерапия пембролизумабом
 Оценка PD-L1: определялась ИГХ, тестом 22C3 на опухолевых клетках
 Безопасность: Число НР на пембролизумабе была ниже, чем на ХТ

Гиперэкспрессия PD-L1 (≥50%)



	Медиана ВБП, мес	HR (95% CI)	P
Пембролизумаб (n=73)	10.3	0.50 (0.37-0.68)	<0.001
Химиотерапия (n=116)	6.0		

Reck M et al. Oral presentation at ESMO 2016. Abstract LBA8.

Экспрессия PD-L1 на опухоли и на иммунных клетках является предиктором ответа на пембролизумаб при разных опухолях

$$\text{Combined positive score (CPS)} = \frac{\text{Количество клеток с экспрессией PD-L1 (опухоль, лимфоциты, макрофаги)}}{\text{Общее количество опухолевых клеток}} \times 100$$

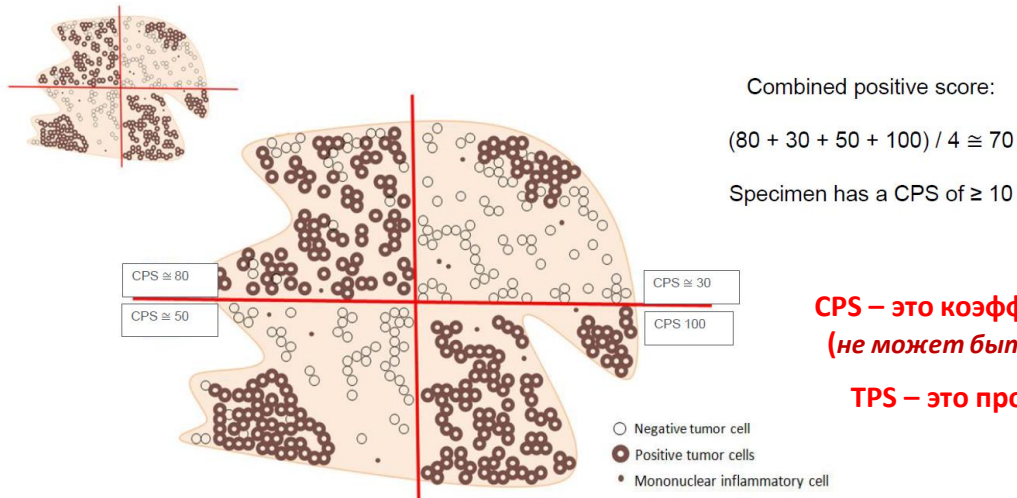
Положительная экспрессия PD-L1 является предиктором ответа при различных опухолях

	3L+ Аденокарцинома желудка/ПЖП ¹	2L+ Рак шейки матки ¹	1L Метастатический уротелиальный рак ^{1,2}	1L ПРГШ ³
Порог	CPS ≥1	CPS ≥1	CPS ≥10	CPS ≥20
Первичная цель	ЧОО 13.3% (95% CI: 8.2-20.0)	ЧОО 14.3% (95% CI: 7.4-24.1)	ЧОО 47% (95% CI: 38-57)	ОВ достигнута ВБП не достигнута
Безопасность	Нет новых сигналов безопасности ¹⁻³			

Оптимизация порогового значение является ключевым для понимания: какой пациент будет иметь максимальное преимущество от иммунотерапии

1. KEYTRUDA [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2018. 2. KEYTRUDA [SmPC]. Haarlem, The Netherlands: Merck, Sharpe & Dohme B.V.; 2018. 3. Merck [press release]. July 25, 2018. <https://www.mrknewroom.com/news-release/oncology/keytruda-pembrolizumab-monotherapy-met-primary-endpoint-phase-3-keynote-048-tr>. Accessed July 25, 2018.

Исследование экспрессии PD-L1: CPS



1. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual, Agilent

Достижение клинических конечных точек для первой линии терапии уротелиального рака: TPS vs CPS

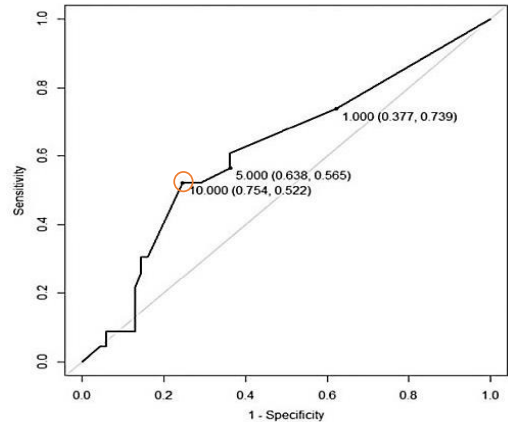
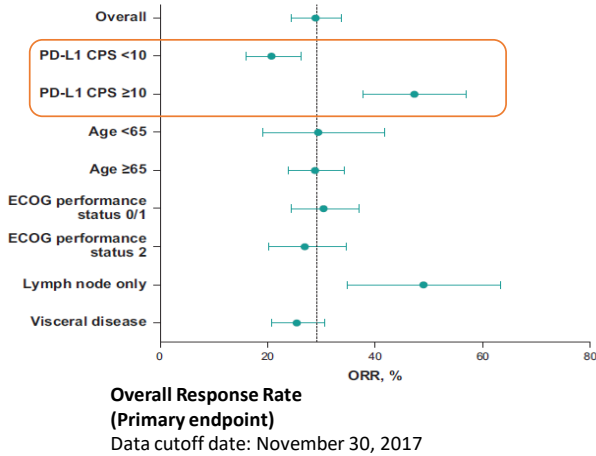
KEYNOTE-012 мультикогортное исследование 1b фазы, включавшее пациентов с локально продвинутыми и метастатическими стадиями уротелиального рака, рака желудка, трижды негативного рака молочной железы, рака головы и шеи.

KN-012 Когорта уротелиального рака	TPS (n=25)		CPS (n=25)	
	n	ORR (95% CI)	n	ORR (95% CI)
Негативные (<1)	11	27% (6-61)	4	0% (0-60)
Позитивные (≥ 1)	14	14% (2-43)	21	24% (8-47)

- TPS не коррелировал с объективными ответами
- CPS, коррелировал с объективными ответами

1. Plimack et al. 2017. 18; 212-220

Определение порогового значения экспрессия PD-L1: KEYNOTE-052 (1L cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma)¹

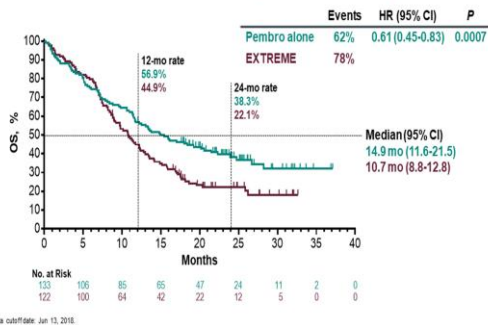


Data cutoff: March 9, 2017.
CPS, combined positive score; ROC, receiver operating characteristic.
CPS determined using PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Dako North America, Carpinteria, CA).

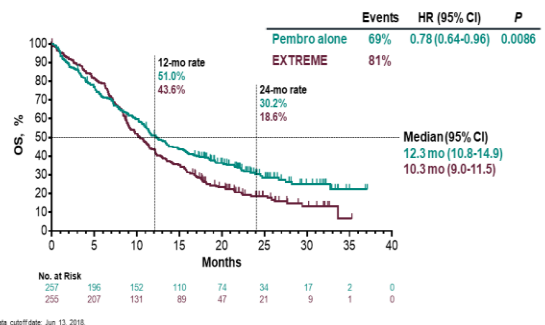
1. O'Donnell et al. Presented at ASCO 2017 June 2-6 2017.
2. Vuky et al. Presented at ASCO 2018. June 1-5 2018.

Клиническая значимость CPS PD-L1 для монотерапии пембролизумабом рака головы и шеи

Overall Survival: P vs E, CPS ≥20 Population



Overall Survival: P vs E, CPS ≥1 Population



KEYNOTE-048 is a randomized, phase 3, active-controlled, multicenter, open-label trial of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs standard of care (EXTREME regimen – platinum + 5-FU + cetuximab) as first-line therapy in patients with R/M HNSCC

1. Burtness, et al. Presented at ESMO 2018; Munich, Germany. October 19-23

Заключение

- PD-L1 важный предиктивный биомаркер иммунотерапии для улучшения результатов лечения пациентов
- Не существует таких понятий как «PD-L1 позитивная» или «PD-L1 негативная» опухоль
- Правильная, клинически значимая, интерпретация экспрессии PD-L1 возможна только в мультидисциплинарной команде
- Важно выбрать тест, валидированный для данного препарата, ибо универсальных тестов не существует!

PD-L1=programmed death ligand 1.