

Научно-практическая конференция
«Рак Легкого» 15 ноября 2019
Москва

ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ EGFR ПРИ НМРЛ

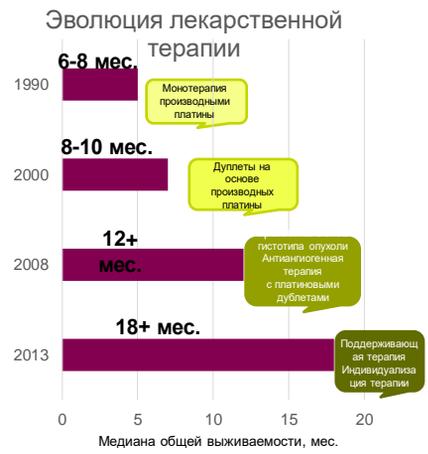
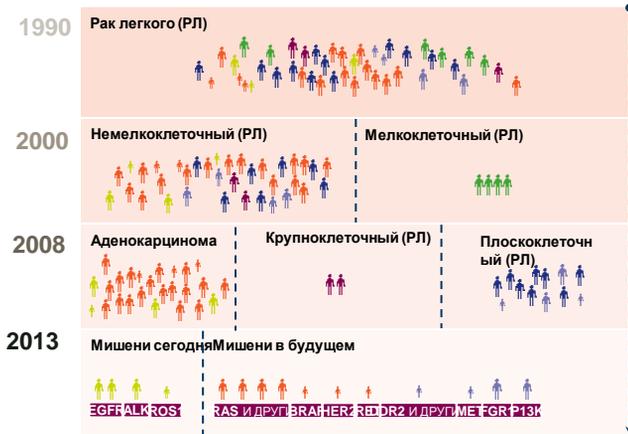
Андреев С.Ю.

Доклад при поддержке компании АстраЗенека



Proprietary and Confidential ©AstraZeneca 2018 • FOR INTERNAL USE ONLY. This document is not to be shared or distributed outside of AstraZeneca

РАК ЛЕГКОГО: от унификации к персонализации терапии

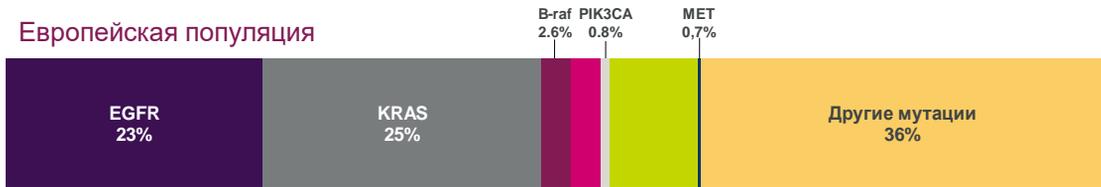


НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого
Non-small cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ 1995;311:889-909; Ciuleanu T et al. Lancet 2009;374:1432-40; Schiller JH, et al. N. Engl J Med. 2002;346:92-98; Sandler A, et al N Engl J Med. 2006;355:2542-2550; Scagliotti G et al Oncologist. 2009; 14:263-263; Fukuoika, et al. J Clin Oncol 2011;29:2866-

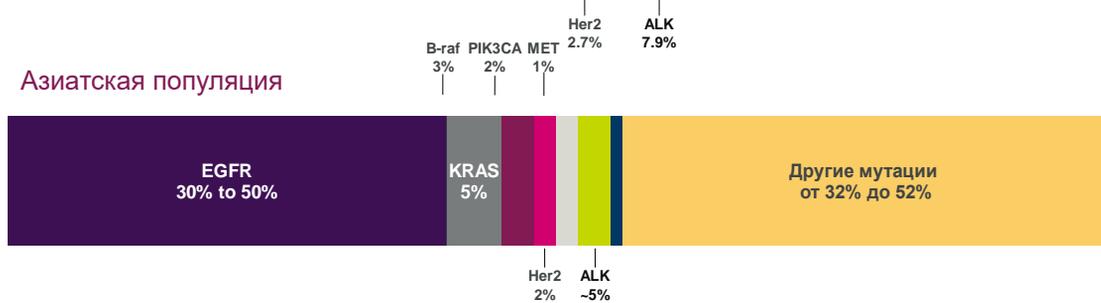
Martin Reck et al., Lancet 2013; 382: 709-19.

Частота мутаций в РЛ для значимых драйверных онкогенов

Европейская популяция



Азиатская популяция



ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; Her2, human epidermal growth factor receptor 2; PIK3CA, phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide. Dearden, et al. *Ann Oncol.* 2013; 00:1-6. doi:10.1093/annonc/mdt205
Sholl, et al. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):768-777. doi: 10.1097/JTO.0000000000000516



ЧАСТЬ ПЕРВАЯ: МУТАЦИИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

EGFR

Норма

Модулирует клеточный фенотип:

- клеточную миграцию
- пролиферацию
- метаболизм
- дифференцировку
- выживаемость

Мутация:

- Лиганд-независимая активация сигнальных путей
- Рецептор в 50 раз более активный, чем дикий тип
- Интенсивная сигнальная трансдукция через анти-апоптотические пути (АКТ и STAT)

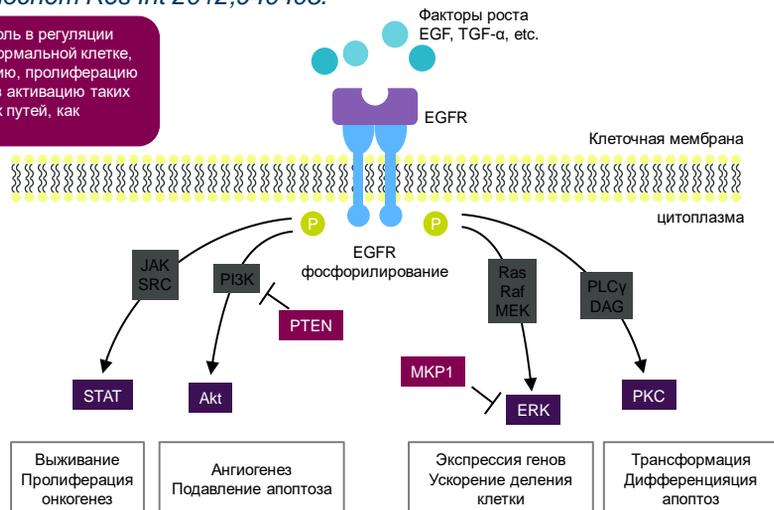
Pao W., Chmielecki J. Nat Rev Cancer. 2010
Nov;10(11):760-74



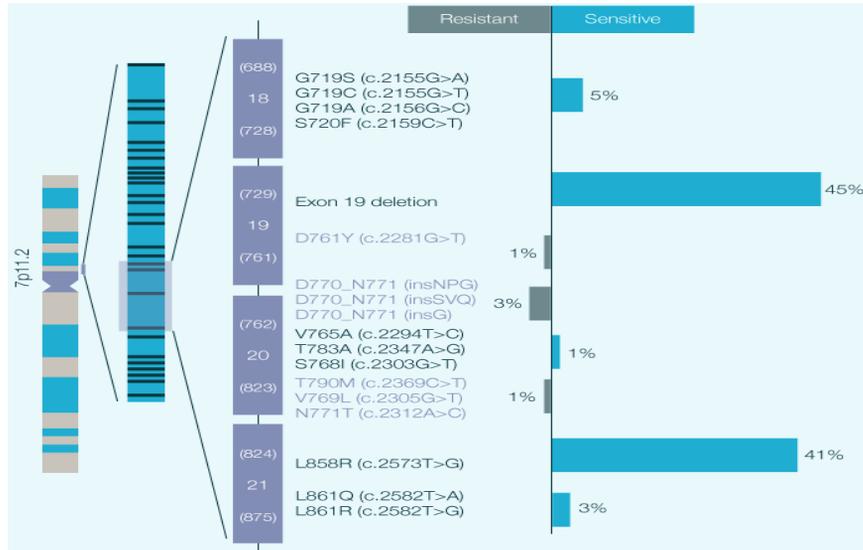
Активация EGFR в норме регулирует клеточную пролиферацию, миграцию, адгезию и выживание

Johnson J et al. Biochem Res Int 2012;940405.

EGFR играет ключевую роль в регуляции множества процессов в нормальной клетке, включая миграцию, адгезию, пролиферацию и выживание клетки через активацию таких нижележащих сигнальных путей, как PI3K/AKT/mTOR и MAPK



Частота мутаций в гене EGFR и их связь с чувствительностью к таргетной терапии



Gazdar AF et al. Trends Mol Med 2004; 10: 481-486; Rosell et al, N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):958-67; Mok et al., N Engl J Med 2009; 361:947-957; В.М.Моисеенко, С.А.Проценко, И.И.Семенов, Современная Онкология №1, том 12, 2010; Sharma S, et al. Nat Rev Cancer 2007;7:169-81; Stewart et al, Transl Lung Cancer Res. 2015 Feb; 4(1): 67-81

Чувствительность к ИТК-EGFR и ЧОО в зависимости от типа мутации (in vitro)

Мутация EGFR	Приблизительная частота (%)	ИТК EGFR (чувствительность <i>in vitro</i> и ожидаемая частота общего ответа на лечение (ЧОО))		
		Первое поколение Гефитиниб 250 мг Эрлотиниб 150 мг	Второе поколение Афатиниб 40 мг	Третье поколение Осимертиниб 80 мг
Сенсбилизирующие				
Делеция 19 экзона	45,0	++++ (ЧОО >70 %)	++++ (ЧОО >75 %)	++++ (ЧОО >70 %)
L858R	35,0	++++ (ЧОО >60 %)	++++ (ЧОО >70 %)	++++ (ЧОО >60 %)
G719X	3,0	++ (ЧОО >55 %)	+++ (ЧОО >65 %)	++ (ЧОО ?)
L861G	3,0	++ (ЧОО >55 %)	++ (ЧОО >55 %)	++ (ЧОО ?)
S768I	<1,5	+ (ЧОО >45 %)	++ (ЧОО >55 %)	? (ЧОО ?)
(вставки/делеции) в 18 экзоне/E709X	<0,5	++ (ЧОО >55 %)	+++ (ЧОО >65 %)	++ (ЧОО ?)
Вставка 19 экзона	<0,5	++ (ЧОО >55 %)	++ (ЧОО ?)	++ (ЧОО ?)
A763_Y764insFQEA	<0,5	++ (ЧОО >55 %)	++ (ЧОО ?)	++ (ЧОО ?)
Дупликация 18-25 экзона (EGFR-KDD)	<0,5	++ (ЧОО >55 %)	+++ (ЧОО >65 %)	++ (ЧОО ?)
Перестройка (EGFR-RAD51)	<0,5	++ (ЧОО >55 %)	+++ (ЧОО ?)	++ (ЧОО ?)
Несенсбилизирующие				
Вставка 20 экзона	>7,0	- (ЧОО <5 %)	- (ЧОО <10 %)	- (ЧОО ?)
исходная мутация T790M	<1,0	- (ЧОО -0 %)	- (ЧОО -0 %)	++++ (ЧОО >60 %)
Другие	>2,0	? (ЧОО ?)	? (ЧОО ?)	? (ЧОО ?)
Приобретенная резистентность				
T790M + sens.	>50,0 (1 ^{ой} /2 ^{ой} покол. ИТК)	- (ЧОО -0 %)	- (ЧОО <5 %)	++++ (ЧОО >60 %)
C797X + T790M + sens.	<50,0 (осимертиниб)	- (ЧОО -0 %)	- (ЧОО -0 %)	- (ЧОО -0 %)

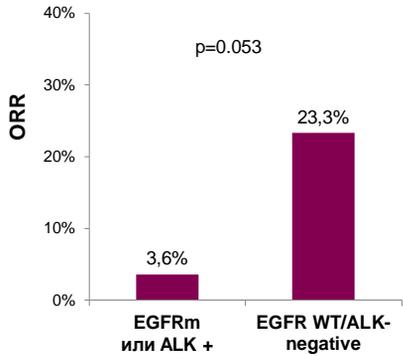
++++ = максимальное ингибирование; +++ = умеренное ингибирование; ++ = адекватное ингибирование; + = минимальное ингибирование; - = отсутствие значимого ингибирования за пределами терапевтического окна для EGFR дикого типа; EGFR = рецептор эпидермального фактора роста; ИТК = ингибитор тирозинкиназы; ? = неизвестно; sens = сенсбилизирующая мутация.

Costa Transl Lung Cancer Res 2016;5(3):331-37

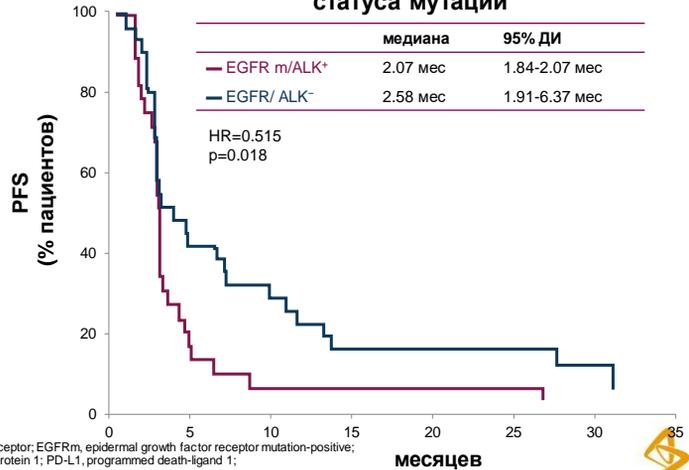
На что еще указывает выявление активирующей мутации EGFR?

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

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



выживаемость без прогрессирования 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.

Клинические рекомендации АОР 2018 и проект 2019 годов

- При отсутствии драйверных молекулярно-генетических нарушений рекомендуется новая опция лечения распространенного НМРЛ – иммунотерапии (пембролизумабом**), для чего необходимо исследование экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками с использованием валидированного теста; при назначении ниволумаба** или атезолизумаба во второй линии терапии исследования экспрессии PD-L1 не требуется (см. раздел 2.3.2.1). В

При отрицательных или неизвестных данных о наличии мутаций EGFR или транслокаций ALK следует проводить тестирование на PD-L1 экспрессию (проводится для неплоскоклеточного и плоскоклеточного немелкоклеточного рака, только гистологический материал) [9, 10]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – Ia)

Комментарии: Молекулярно-генетическое тестирование может быть оправдано и в случаях плоскоклеточного рака или при затруднении (мало материала) в определении гистологического подтипа у некурящих молодых пациентов. [9, 10]

https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_legkogo.pdf

Информация к размышлению по ч. 1

«... Частота «редких» мутаций EGFR составляет по различным данным от 4 до 15%»

Оправдано ли использование тест-систем на все мутации, или достаточно обойтись двумя «главными»?

«...Не все мутации одинаково полезны!» (С)

В случае выявления мутаций, вызывающих резистентность к препаратам 1-2 поколения, всегда ли врач получает об этом информацию? ...И что делать в этом случае?

«...У пациентов с активирующей мутацией иммунотерапия менее эффективна»

Корректно ли и оправдано ли исследование и предоставление информации об экспрессии PD-L1 до определения статуса мутации EGFR?

ЧАСТЬ ВТОРАЯ: МУТАЦИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

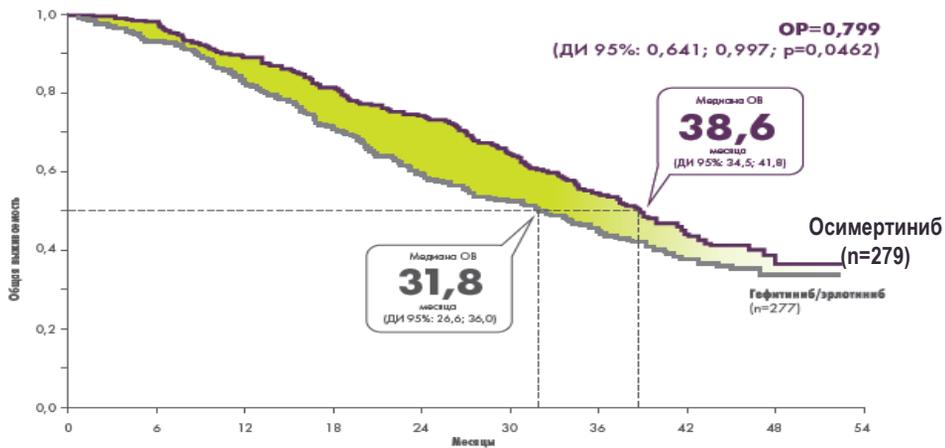
Приобретенная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR 1-2 поколений



Camidge, D. R, et al. (2014) Acquired resistance to TKIs in solid tumors: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014. doi:10.1038/nrclinonc.2014.104
 Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, Ciardiello F. Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000060. doi:10.1136/esmoopen-2016-000060



ESMO 2019: FLAURA, результаты по ОБ



Качество подходов с вероятностью наступления противоположного исхода

Осимертиниб	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
Гефитиниб/эрлотиниб	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

Ramalingam et al, Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019, LBA5

Осимертиниб обладает избирательным действием в отношении сенсбилизирующих мутаций и мутации T790M в гене EGFR

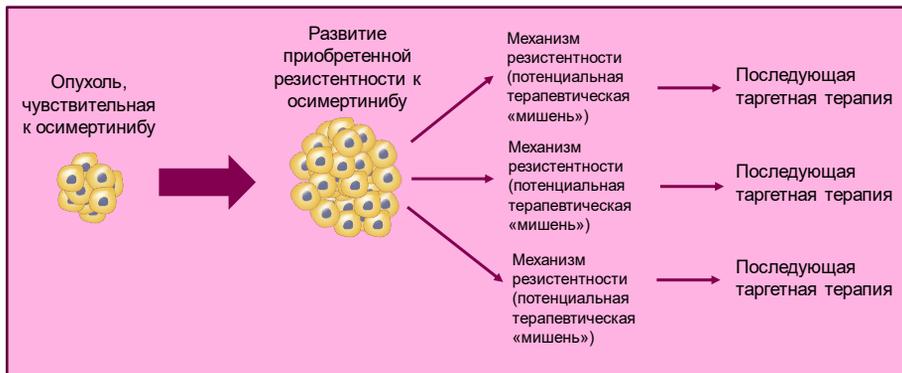
- Уникальный профиль осимертиниба открывает новые возможности преодоления механизмов резистентности к ИТК EGFR третьего поколения



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тегисуб (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ПТ-004482 от 18.10.2017. 2. Cross DA, и соавт. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061. Balard P, и соавт. 16-ая Всемирная конференция по вопросам рака легкого, 6-9 сентября 2015 г., Денвер, Колорадо, США. 2. Balard P, и соавт. CSM Cancer Res. 2016;22(20):5135-5140.



Понимание механизмов резистентности поможет определить новые терапевтические «мишени», спланировать клинические исследования и разработать схемы лечения



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тегисуб (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ПТ-004482 от 18.10.2017. 2. Cross DA, и соавт. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061. Balard P, и соавт. 16-ая Всемирная конференция по вопросам рака легкого, 6-9 сентября 2015 г., Денвер, Колорадо, США. 2. Balard P, и соавт. CSM Cancer Res. 2016;22(20):5135-5140.



Механизмы резистентности к осимертинибу можно разделить на 3 группы, как и для ИТК 1-го и 2-го поколений

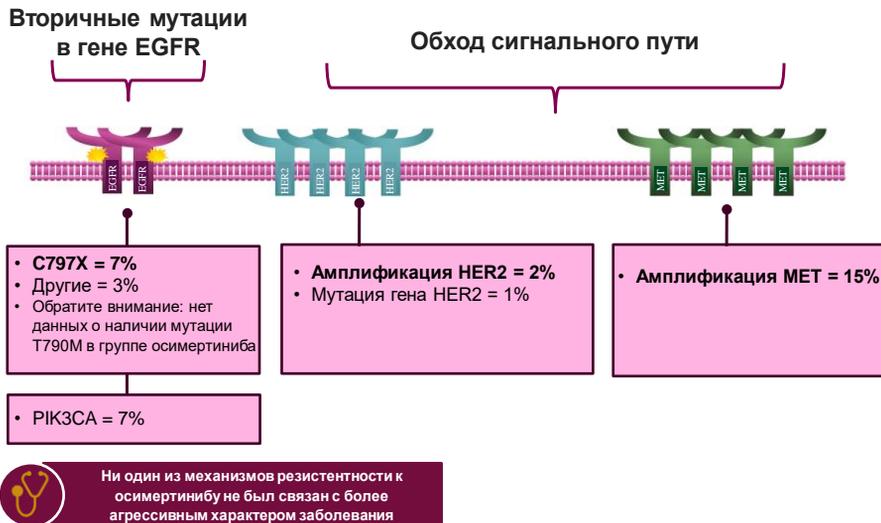


- В некоторых случаях данные механизмы могут сочетаться

EMT, эпителиально-мезенхимальный переход; МКРЛ, мелкоклеточный рак легких

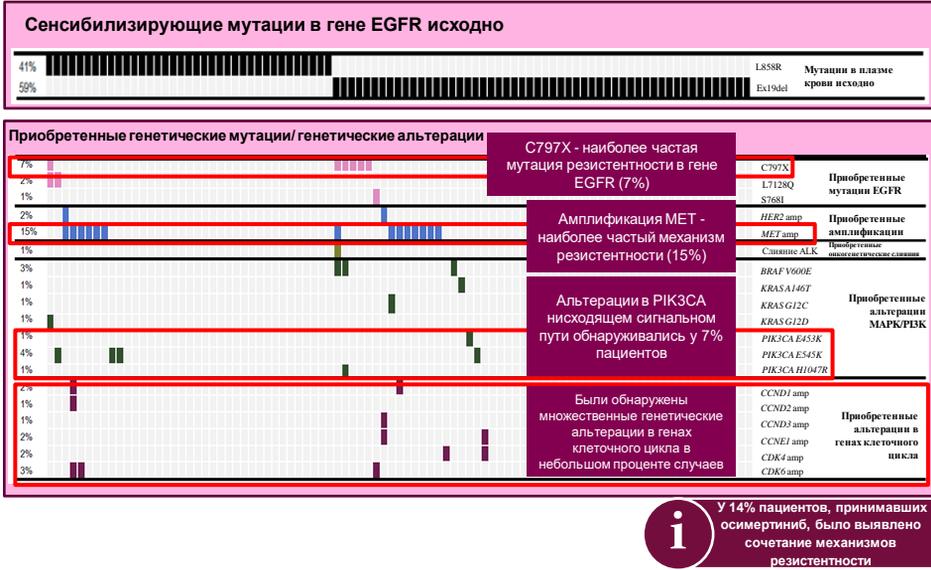
Ramalingam SS et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.

Наиболее распространенные механизмы резистентности к осимертинибу в исследовании FLAURA



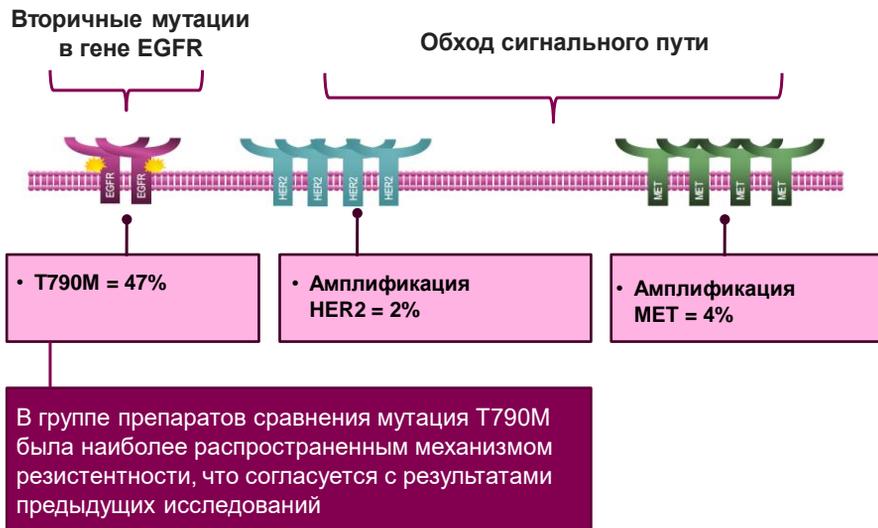
Ramalingam SS et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.

Исходный и приобретенный генетический профиль пациентов, принимавших осимертиниб, в исследовании FLAURA



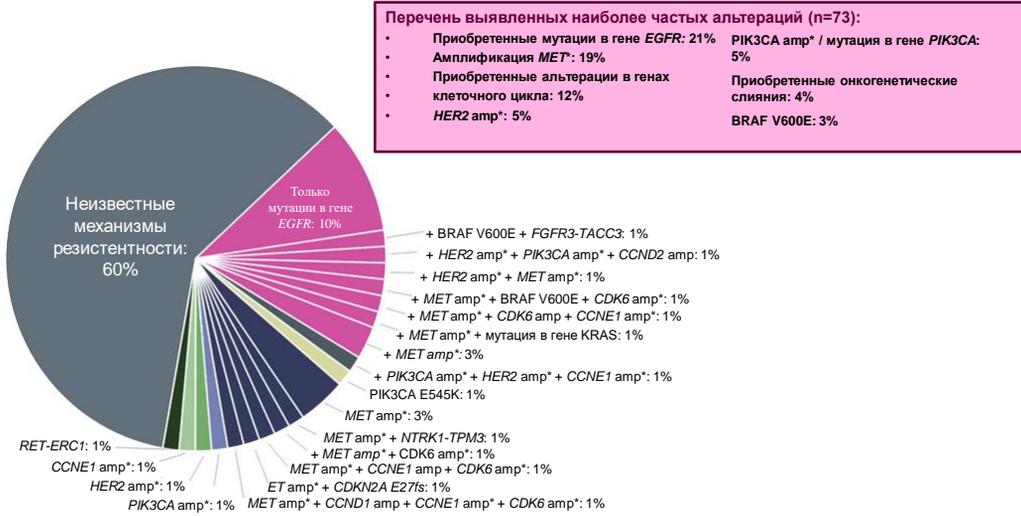
Ramalingam SS et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.

Наиболее распространенные механизмы резистентности к препаратам сравнения (гефитиниб или эрлотиниб) в исследовании FLAURA



Ramalingam SS et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.

Механизмы приобретенной резистентности после терапии осимертинибом в исследовании AURA3



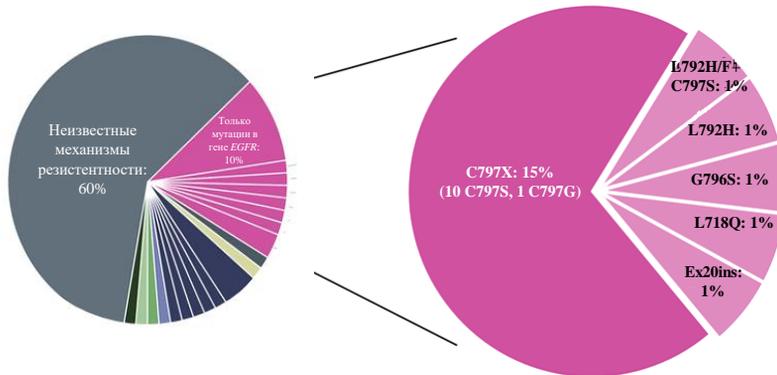
Papadimitrakopoulou V et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.



21

Приобретенные мутации в гене EGFR после терапии осимертинибом в исследовании AURA3

- C797X - наиболее распространенная приобретенная мутация в гене EGFR, обнаруженная у 15% пациентов (~71% из всех приобретенных мутаций в гене *EGFR*)

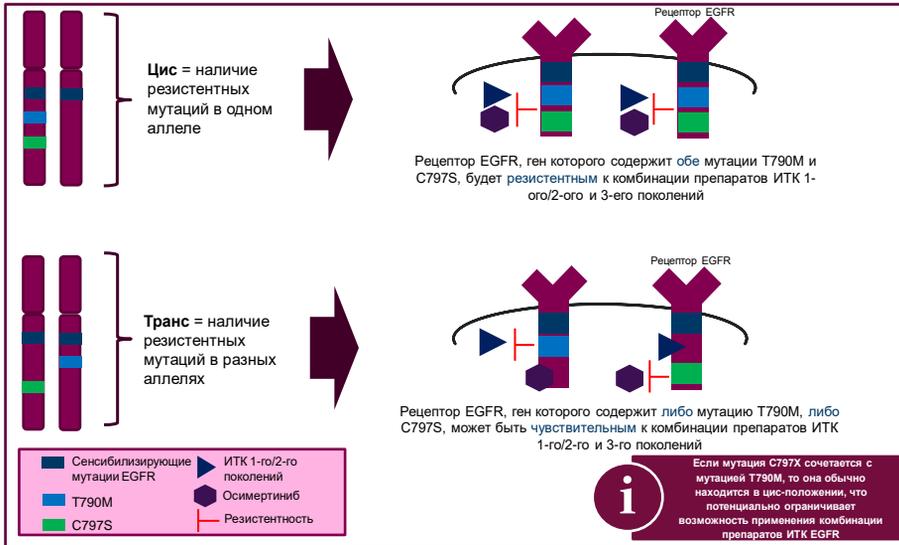


Papadimitrakopoulou V et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.



22

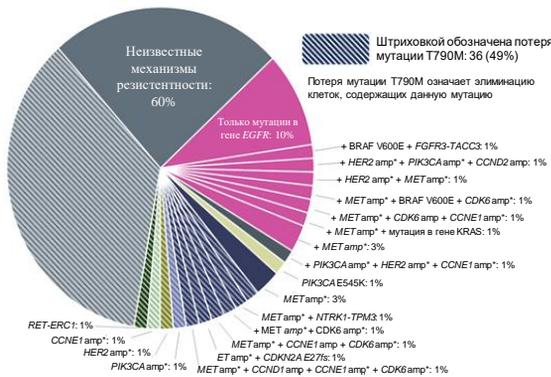
В рамках второй линии терапии наличие мутаций T790M и C797S в одном или разных аллелях может повлиять на последующие терапевтические возможности



1. Niederst MJ, et al. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3924-3933. 2. Costa DB. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(3):331-337.

Приблизительно половина пациентов утратили мутацию T790M в ответ на лечение осимертинибом в ходе второй линии терапии

- В 49% образцов отмечалась потеря мутации T790M согласно результатам исследования AURA3
 - У большинства пациентов с потерей мутации T790M были обнаружены сенсibiliзирующие мутации ex19del (83%), в отличие от L858R (14%)



Потеря мутации T790M часто совпала с появлением других конкурирующих механизмов резистентности

- У 68% пациентов с ранней резистентностью наблюдалась потеря мутации T790M
- Потеря мутации T790M ассоциирована с меньшей ВБП:
 - Потеря мутации T790M = 5,54 мес (95% ДИ, 4,14, 9,69)
 - Сохранение мутации T790M: 7,06 мес (95% ДИ 5,62, 10,97)

Papadimitrakopoulou V et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.



Механизмы резистентности к осимертинибу одинаковы при первой и второй линии терапии

Наиболее частые обнаруженные механизмы резистентности к осимертинибу	1Л (FLAURA)	2Л (AURA3)
Амплификация MET	15%	19%
Мутация С797S в гене EGFR	7%	15%
PIK3CA мутации/амплификация	7%	5%
Амплификация HER2	2%	5%

Механизмы резистентности к осимертинибу, обнаруженные на фоне первой и второй линии терапии, были в целом схожи и включали несколько общих путей

Обратите внимание: анализ цДНК из плазмы крови позволяет определить только генетические механизмы резистентности; негенетические механизмы резистентности, такие как трансформация в мелкоклеточный рак легких, не будут учтены¹

- Papadimitrakopoulou V et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany
- alingam SS et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; October 19-23, 2018; Munich, Germany.

Резюме ч. 2

Приобретенные механизмы резистентности к осимертинибу в рамках первой линии терапии включают амплификацию MET и мутацию С797S в гене EGFR; ни у одного пациента, получавшего осимертиниб, не выявлена мутация резистентности T790M

Не выявлено новых механизмов резистентности, приводящих к агрессивному течению заболевания

Приобретенные механизмы резистентности к осимертинибу в ходе второй линии терапии схожи с таковыми при первой линии терапии и включают амплификацию MET и мутацию С797S в гене EGFR

Продолжающиеся исследования (ORCHARD и SAVANNAH) позволят выяснить дополнительные механизмы резистентности осимертинибу в рамках первой линии терапии и изучить возможные терапевтические подходы



Тест система на три мутации EGFR с последующим «каскадом»

Панель “actionable” генов по НМРЛ

?