

Научно-практическая конференция  
«Рак легкого»

## Портрет пациента для получения максимально эффективной терапии

д.м.н. Людмила Григорьевна Жукова  
ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ»

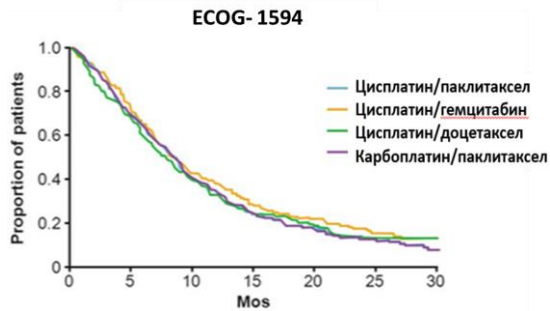
15 ноября 2019 года  
г. Москва

### Выбор варианта терапии при распространенном НМРЛ

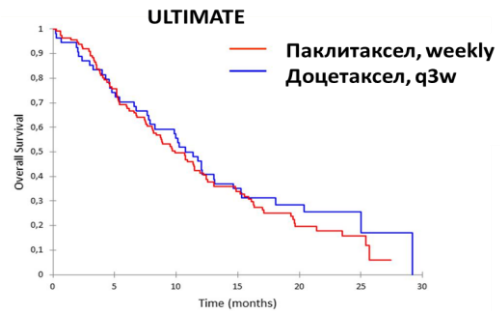


## Эффект химиотерапии конечен одногодичная летальность превышает 50%

Первая линия



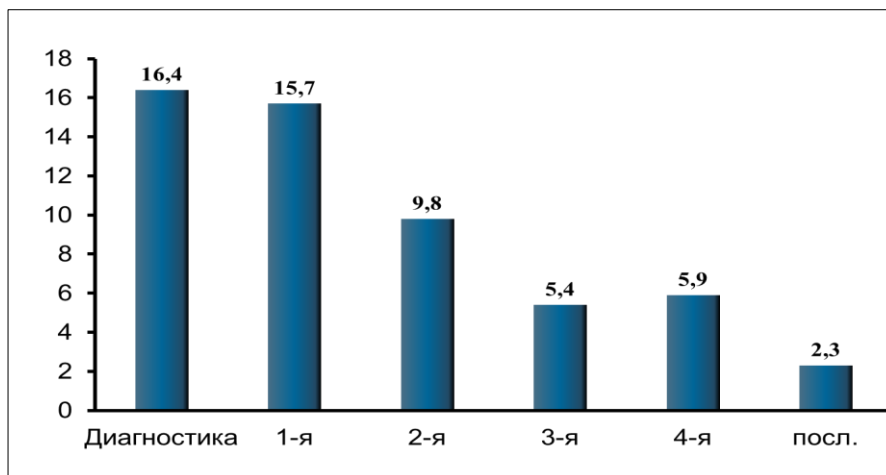
Вторая линия



|          | Объективный ответ, % | Медиана ВБП, мес | Медиана ОВ, мес |
|----------|----------------------|------------------|-----------------|
| I линия  | 17-31                | 4-6              | 8-12            |
| II линия | 5-22                 | 3,9-5,4          | 10-11,4         |

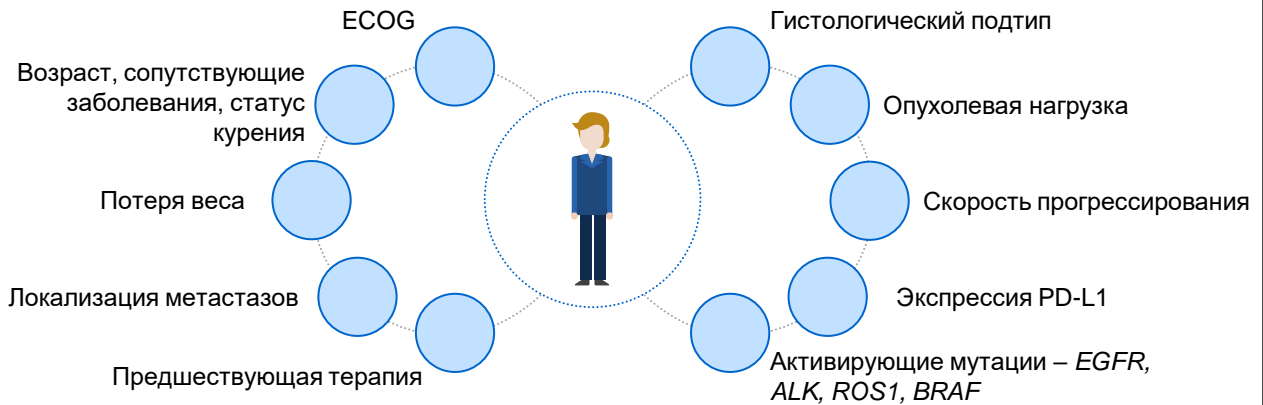
Schiller JH, et al. N Engl J Med. 2002;346:92-98  
Presented By Alexis Cortot at 2016 ASCO Annual Meeting

## Медиана ОВ при НМРЛ уменьшается с каждым последующим режимом химиотерапии



Massarelli et al. Lung Cancer. 2003;39:55-61.

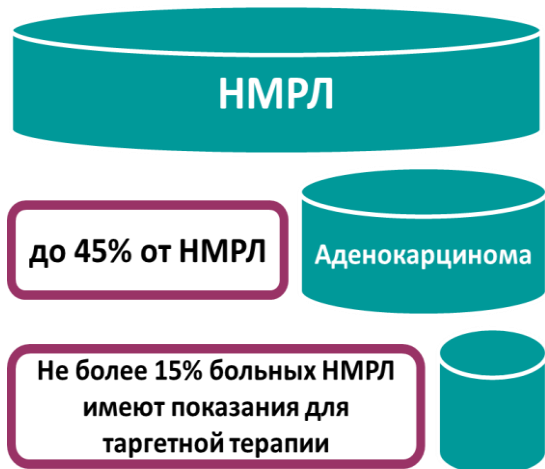
## Факторы, определяющие выбор терапии больных НМРЛ



Planchard, et al. Ann Oncol 2018; NCCN NSCLC guidelines v7 2019

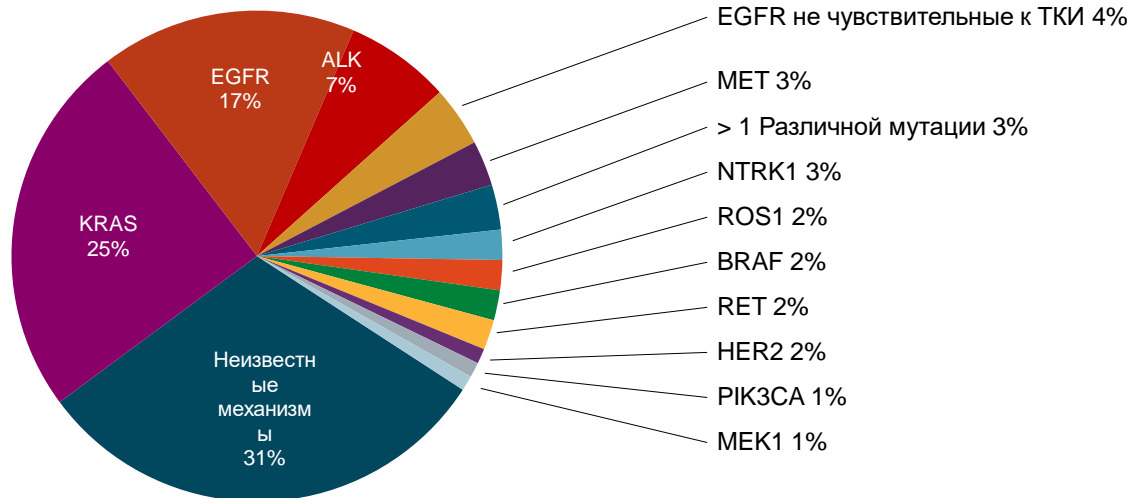
## Популяция больных НМРЛ для получения ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ограничена

- Препараты таргетной терапии показаны больным РЛ при наличии мутаций в генах *EGFR*, *ALK/ROS1*, *BRAF*
- Частота неплоскоклеточного НМРЛ составляет до 45%
- Частота клинически значимых мутаций составляет до 25% от аденокарциномы легкого или не более 12-15% от всей популяции больных НМРЛ



Lukas Bubendorf, Sylvie Lantuejoul, Adrianus J. de Langen, Erik Thunnissen  
European Respiratory Review 2017 26: 170007; DOI: 10.1183/16000617.0007-2017  
www.mycancergenome.org

## Частота выявления мутаций при НМРЛ



Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancer. Nature. Sep 27 2012;489(7417):519:525.

## EGFR мутации

- Обнаруживаются ~ 10% случаев НМРЛ в США<sup>[1]</sup> и до 17% в РФ
- Чаще выявляется у никогда не куривших, при аденокарциноме, у женщин, азиатов<sup>[2]</sup>
- Преимущественно лоцируется в 18-21 экзонах гена *EGFR*<sup>[3]</sup>
  - 85% - 90% - в виде делеции в 19 экзоне или как единичная точечная мутация в 21 экзоне (L858R)
- Могут выявляться и важные мутации резистентности
  - Мутации первичной резистентности (20экзон) и мутация T790M<sup>[2-4]</sup>

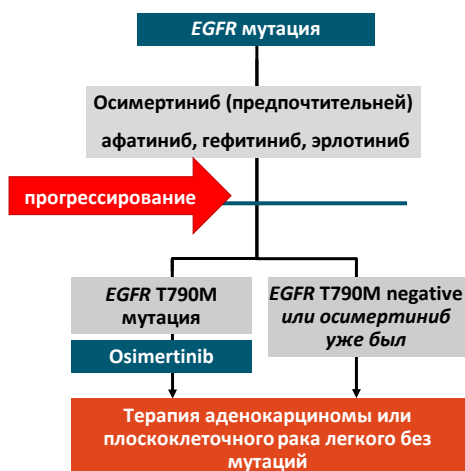
1. Graham. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:163. 2. Wang. Onco Targets Ther. 2016;9:3711.  
3. Fang. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1595. 4. Morgillo. ESMO Open. 2016;1:e000060.

## Первая линия терапии EGFR+ НМРЛ

| Препарат/исследование         | N   | Control Arm             | ORR, %   | Median PFS, Mos |
|-------------------------------|-----|-------------------------|----------|-----------------|
| <b>Гефитиниб</b>              |     |                         |          |                 |
| ▪ NEJ002 <sup>[1]</sup>       | 230 | Carboplatin/paclitaxel  | 74 vs 31 | 10.8 vs 5.4     |
| ▪ WJTOG 3405 <sup>[2,3]</sup> | 172 | Cisplatin/docetaxel     | 62 vs 32 | 9.6 vs 6.6      |
| <b>Эрлотиниб</b>              |     |                         |          |                 |
| ▪ OPTIMAL <sup>[4]</sup>      | 165 | Carboplatin/gemcitabine | 83 vs 36 | 13.1 vs 4.6     |
| ▪ EORTAC <sup>[5]</sup>       | 174 | Plt-based chemotherapy  | 58 vs 15 | 9.4 vs 5.2      |
| <b>Афатиниб</b>               |     |                         |          |                 |
| ▪ LUX-Lung 3 <sup>[6]</sup>   | 345 | Cisplatin/pemetrexed    | 56 vs 23 | 11.1 vs 6.9     |
| ▪ LUX-Lung 6 <sup>[7]</sup>   | 364 | Cisplatin/gemcitabine   | 67 vs 23 | 11.0 vs 5.6     |
| ▪ LUX-Lung 7 <sup>[8]</sup>   | 319 | Gefitinib               | 70 vs 56 | 11.0 vs 10.9    |
| <b>Осимертиниб</b>            |     |                         |          |                 |
| ▪ FLAURA <sup>[9]</sup>       | 556 | Erlotinib or gefitinib  | 80 vs 76 | 18.9 vs 10.2    |
| <b>Дакомитиниб</b>            |     |                         |          |                 |
| ▪ ARCHER 1050 <sup>[10]</sup> | 452 | Gefitinib               | 75 vs 72 | 14.7 vs 9.2     |

1. Maemondo. NEJM. 2010;362:2380. 2. Mitsudomi. Lancet Oncol. 2010;11:121. 3. Yoshioka. ASCO 2014. Abstr 8117.  
 4. Zhou C. Lancet Oncol. 2011;12:735. 5. Rosell. Lancet Oncol. 2012;13:239. 6. Sequist. J Clin Oncol. 2013;31:3327.  
 7. Wu. Lancet Oncol. 2014;15:213. 8. Park. Lancet Oncol. 2016;17:577. 9. Soria. NEJM. 2018;378:113. 10. Wu. Lancet Oncol. 2017;18:1454.

## Парадигма терапии EGFR+ НМРЛ

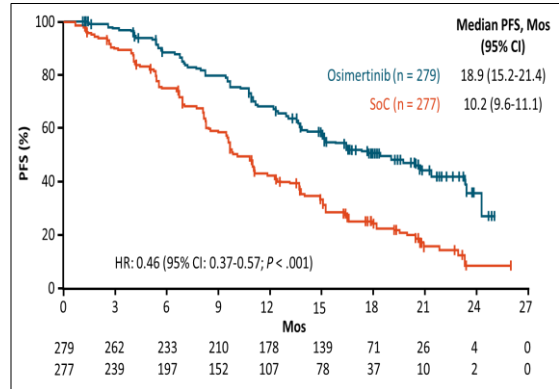


- При мутациях *EGFR* в виде делеции экон 19 или точечной мутации L858R экон 21
  - Афатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, осимертиниб
- При точечных мутациях *EGFR* G719X, S768I, L861Q
  - Афатиниб

Melosky. Clin Lung Cancer. 2018;19:42. Erlotinib PI. Gefitinib PI. Afatinib PI. Osimertinib PI. Dacomitinib PI.

## FLAURA: осимертиниб vs терапия по выбору врача (гефитиниб или эрлотиниб) в I линии терапии распространенного EGFR+ НМРЛ

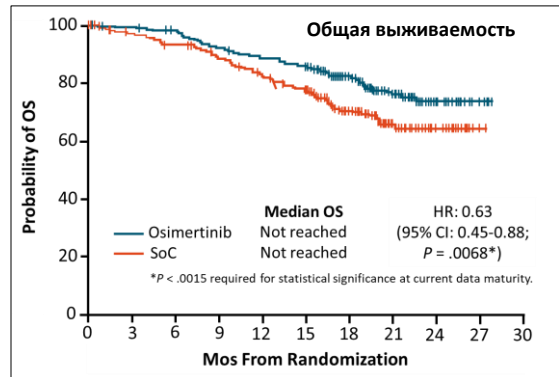
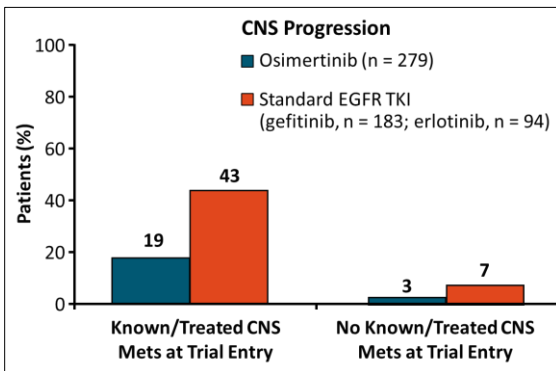
- Двойное слепое исследование III фазы
- Первичная цель: ВБП
- Вторичные цели: ЧОО, длительность ответа, ОВ, безопасность
- При прогрессировании на гефитинибе или эрлотинибе допускался перекрест и терапия осимертинибом



Медиана ВБП: 18,9 мес vs 10,2 мес

Soria. NEJM. 2018;378:113. Ramalingam. ESMO 2017. Abstr LBA2\_PR.

## FLAURA: основные результаты



Soria. NEJM. 2018;378:113. Ramalingam. ESMO 2017. Abstr LBA2\_PR.

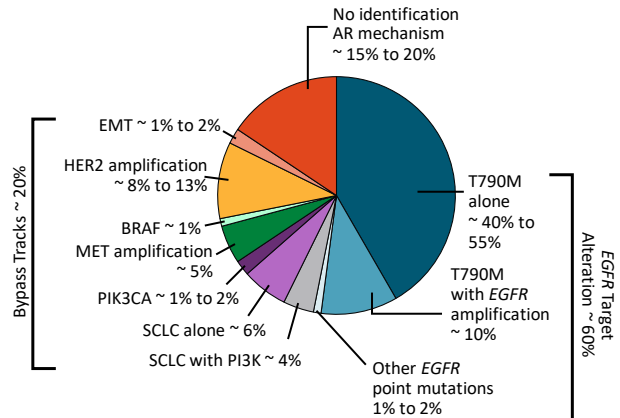
## Прогрессирование на терапии EGFR TKI (эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб)

### Клинические характеристики

- Медленное прогрессирование
- Увеличение размеров отдельных очагов, редко – по всем проявлениям болезни

### Молекулярные характеристики

- Плоскосточная трансформация
- **EGFR T790M (exon 20)**
- MET амплификация
- PIK3CA
- Активация иных путей



Camidge. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11:473.

## ALK+ НМРЛ

- Обнаруживается ~ 5% НМРЛ<sup>[1]</sup>
- Чаще у молодых, мало или никогда не куривших, мужчины, при аденокарциноме<sup>[1,2]</sup>
- Наиболее распространенная транслокация – ALK-EML4 (>15 вариантов)<sup>[3]</sup>
- Взаимоисключается при мутациях *EGFR* <sup>[1-4]</sup>

1. American Cancer Society. Targeted therapy drugs for non-small cell lung cancer. 2. Shaw. J Clin Oncol. 2009;27:4247. 3. Hofman. Cancers (Basel). 2017;9:107. 4. Soda. Nature. 2007;448:561.



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

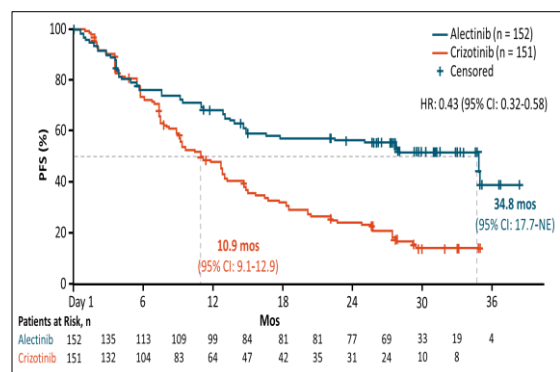
## Первая линия ALK+ НМРЛ: исследования III фазы

| Препарат/исследование                                                | N          | Study Design                                       | ORR, %                   | Median PFS, Mos          |
|----------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Кризотиниб</b><br>▪ PROFILE 1014 <sup>[1]</sup>                   | 343        | Crizotinib vs<br>pemetrexed + cis or carbo         | 74 vs 45                 | 10.9 vs 7.0              |
| <b>Церитиниб</b><br>▪ ASCEND-4 <sup>[2]</sup>                        | 376        | Ceritinib vs<br>pemetrexed + cis or carbo          | 72.5 vs 26.7             | 16.6 vs 8.1              |
| <b>Алектиниб</b><br>▪ J-ALEX <sup>[3]</sup><br>▪ ALEX <sup>[4]</sup> | 207<br>303 | Alectinib vs crizotinib<br>Alectinib vs crizotinib | 92 vs 79<br>82.9 vs 75.5 | NR vs 10.2<br>NR vs 11.1 |
| <b>Бригантиниб</b><br>▪ ALTA-1L <sup>[5]</sup>                       | 275        | Brigatinib vs crizotinib                           | 71 vs 60                 | NR vs 9.8                |

1. Solomon. NEJM. 2014;371:2167. 2. Soria. Lancet. 2017;389: 917. 3. Hida. Lancet. 2017;390:29.  
4. Peters. NEJM. 2017;377:829. 5. Camidge. NEJM. 2018;[Epub].

### ALEX: алектиниб vs кризотиниб в I линии терапии распространенного ALK+ НМРЛ

- Рандомизированное открытое исследование III фазы
- Первичная цель: ВБП
- Вторичные цели: ВБП по мнению НЭК, время до прогрессирования в ЦНС, ЧОО, ОВ, безопасность
- При прогрессировании перекрест не допускаялся



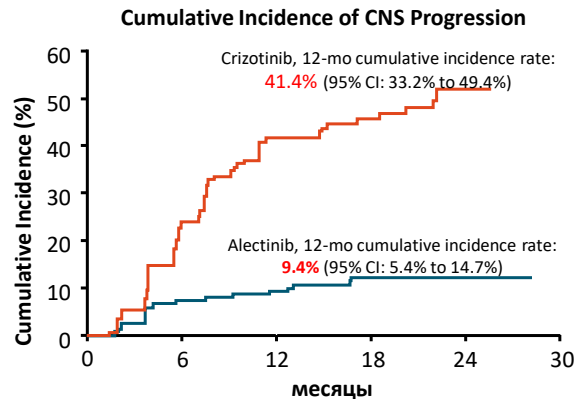
Медиана ВБП: 34,8 мес vs 10,9 мес

Peters. NEJM. 2017;377:829.



## ALEX: время до прогрессирования в ЦНС

| CNS Progression, No Previous Systemic PD | Алектиниб (n = 152)      | Кризотиниб (n = 151) |
|------------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Число событий, n (%)                     | 18 (12)                  | 68 (45)              |
| Cause-specific HR (95% CI) P value       | 0.16 (0.10-0.28) < .0001 |                      |



Peters. NEJM. 2017;377:829.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## Таргетная терапия второй линии при НМРЛ

### EGFR мутации

- Только в 60% случаев сохраняются мутации EGFR, предполагающие чувствительность к терапии антиEGFR (T790M – в 55%)
- Афатиниб после анти-EGFR 1 поколения
  - Медиана ВБП – 4,4 мес
- Осимертиниб после анти-EGFR 1-2 поколения
  - Медиана ВБП – 10,1 мес

### ALK/ROS1

- Церитиниб после кризотиниба
  - ЧОО – 38-56%
  - Медиана ВБП – 5,7-6,9 мес
- Алектиниб после кризотиниба
  - ЧОО – 48-50%
  - Медиана ВБП – 8,1-8,9 мес

## Терапия *ROS1*+ или при мутации *BRAF V600E* НМРЛ

| Генетическое нарушение                  | Частота                                                                                                         | FDA-Approved Testing Method | FDA-Approved Targeted Agents          | ORR, %               | Median PFS, Mos (95% CI)         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| <i>ROS1</i> rearrangements              | 1% to 2%; more common in younger patients, never-smokers, adenocarcinoma, high-grade histology <sup>[1,2]</sup> | NGS* <sup>[3]</sup>         | Кризотиниб <sup>[4]</sup>             | 72 <sup>[5]</sup>    | 19.2 (14.4-NR) <sup>[5]</sup>    |
| <i>BRAF V600E</i> mutation <sup>†</sup> | 1% to 2%; more common in adenocarcinoma; occurs in both smokers and never-smokers <sup>[6,7]</sup>              | NGS <sup>[3]</sup>          | Дарафениб + траметиниб <sup>[8]</sup> | 63.2 <sup>‡[9]</sup> | 9.7 (6.9-19.6) <sup>‡[9]</sup>   |
|                                         |                                                                                                                 |                             |                                       | 64 <sup>§[10]</sup>  | 10.9 (7.0-16.6) <sup>§[10]</sup> |

\*Other methodologies commonly employed include FISH, IHC, and RT-PCR.<sup>[1,3]</sup> †Non-V600E mutations have variable kinase activity and response to these agents.<sup>[11]</sup> ‡Previously treated patients. §Previously untreated patients.

- Дабрафениб + траметиниб<sup>1</sup>: any-grade AEs, pyrexia (46%), nausea (40%), vomiting (35%), and diarrhea (33%); most frequent grade  $\geq 3$  AE, neutropenia (9%)

1. Bergethon. J Clin Oncol. 2012;30:863. 2. Gainor. Oncologist. 2013;18:865. 3. FDA. List of cleared or approved companion diagnostic devices. 4. Crizotinib PI. 5. Shaw. NEJM. 2014;371:1963. 6. Chen. PLoS One. 2014;9:e101354. 7. Paik. J Clin Oncol. 2011;29:2046. 8. Dabrafenib PI. 9. Planchard. Lancet Oncol. 2016;17:984. 10. Planchard. Lancet Oncol. 2017;18:1307. 11. Litvak. J Thorac Oncol. 2014;9:1669.

## Другие важные мишени при терапии НМРЛ

| Генетическое нарушение                                                    | Частота                                                                           | Таргетные препараты                    |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>MET</i> exon 14 alterations/ <i>MET</i> amplification <sup>[1,2]</sup> | 3% to 5% (exon 14 skipping; more common in adenocarcinoma)                        | Кризотиниб                             |
| <i>RET</i> rearrangements <sup>[3]</sup>                                  | 1% to 2%; more common in adenocarcinoma; occurs in both smokers and never-smokers | Кабозантиниб<br>Вандетаниб<br>LOXO-292 |
| <i>NTRK</i> rearrangements <sup>[3]</sup>                                 | $\leq 1\%$ ; clinical and pathologic features not well characterized              | Larotrectinib<br>Entrectinib           |
| <i>HER2</i> mutations <sup>[4,5]</sup>                                    | 2% to 4%                                                                          | Трастузумаб эмтанзин                   |

- **NTRK1-ингибиторы** was recently approved by the FDA for adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) gene fusion without a known acquired resistance mutation, that are either metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and who have no satisfactory alternative treatments or whose cancer has progressed following treatment<sup>[6]</sup>

1. Gallant. J Pathol. 2018;244:565. 2. Yap. J Thorac Oncol. 2017;12:12. 3. Farago. Transl Lung Cancer Res. 2017;6:550. 4. Kim. PLoS One. 2017;12:e0171280. 5. Pillai. Cancer. 2017;123:4099. 6. Larotrectinib PI.

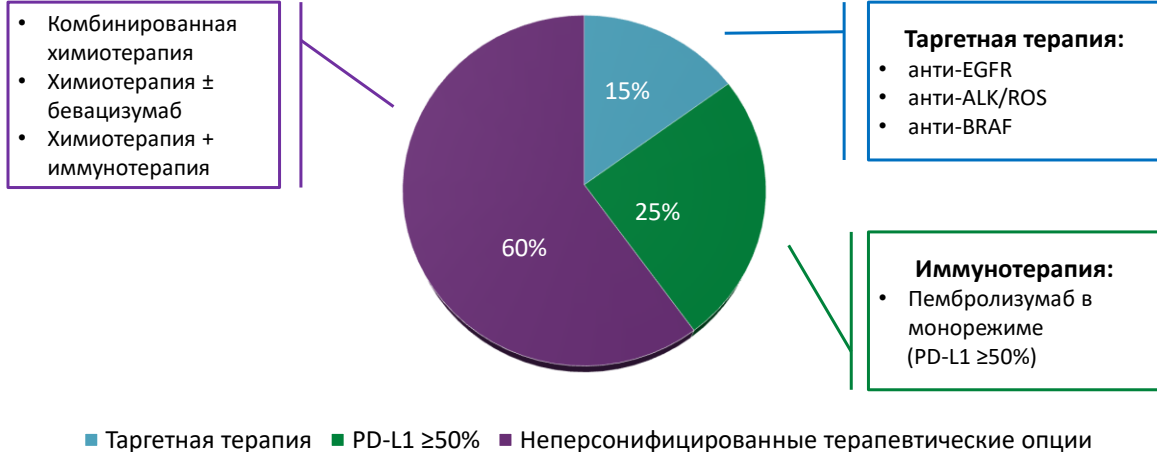
## Экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках при НМРЛ



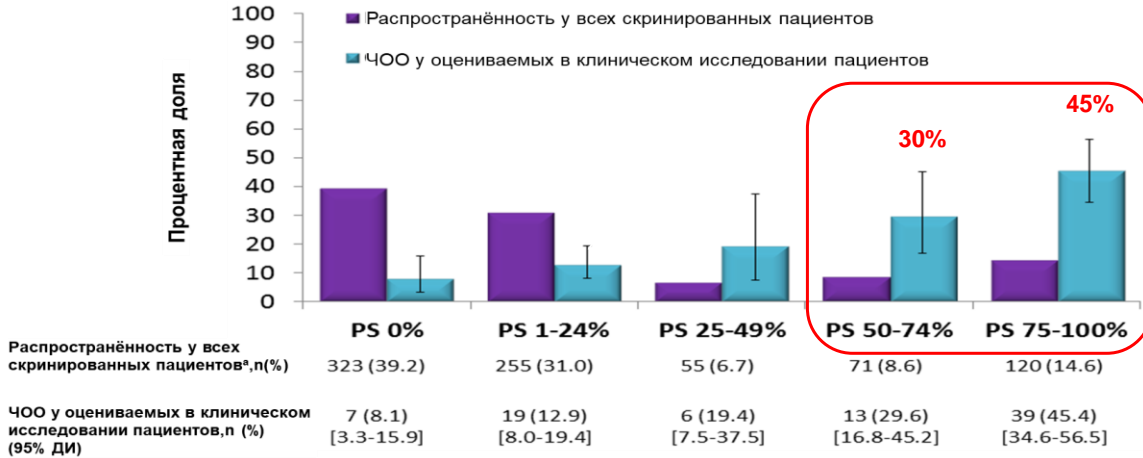
**TPS** (tumor positive score) – число опухолевых клеток, имеющих на поверхности PD-L1 от общего числа опухолевых клеток, в %

Garon\_AACR 2015\_19Apr15

## До 40% больных распространенным НМРЛ могут получать персонализированную терапию в первой линии

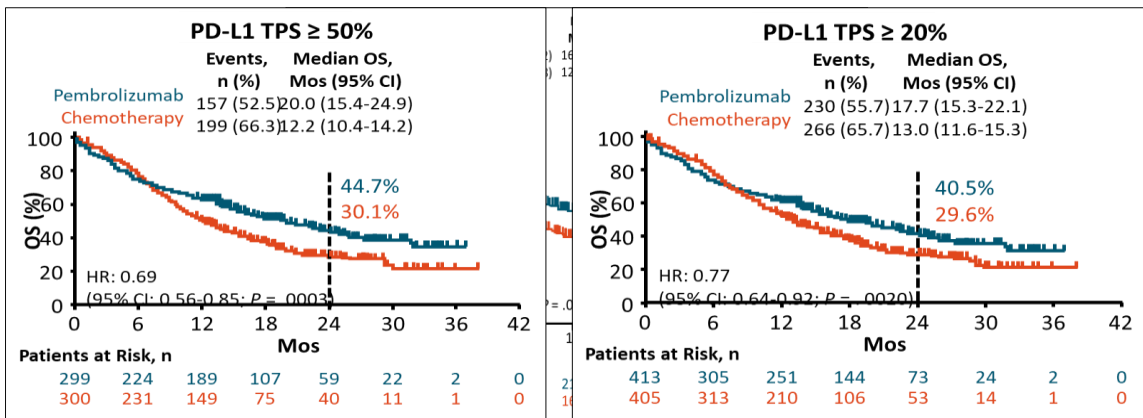


# Эффективность пембролизумаба в зависимости от экспрессии PD-L1



Garon EB et al NEJM 2015;372:2018-28

## KEYNOTE-042: ОБ при PD-L1 TPS ≥ 50% and ≥ 20%



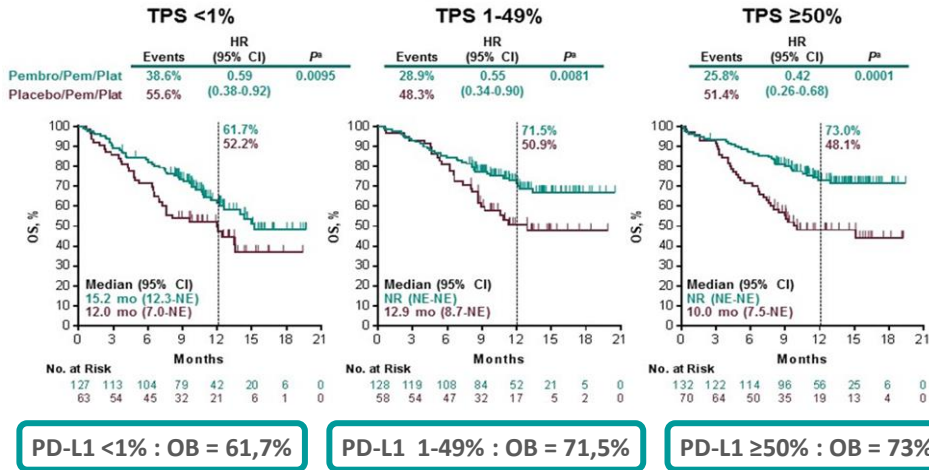
2-летняя ОБ: 44,7%

2-летняя ОБ: 39,3%

2-летняя ОБ: 40,5%

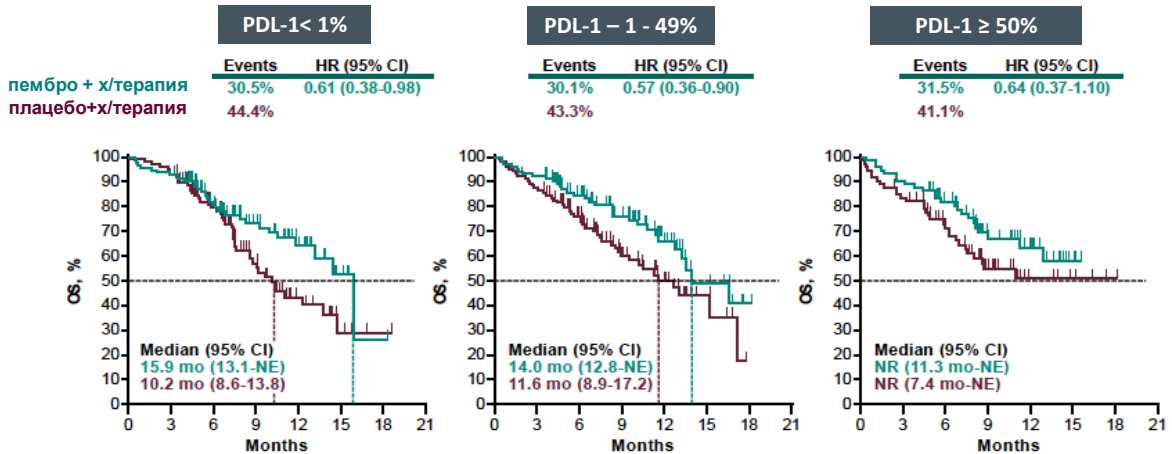
Lopes. ASCO 2018. Abstr LBA4.

## Keynote-189: Преимущество по общей выживаемости в зависимости от экспрессии PD-L1 (не плоскоклеточный РЛ)



L. Gandhi, D. Rodriguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer DOI: 10.1056/NEJMoa1801005

## KEYNOTE-407: плоскоклеточный РЛ Эффект не зависит от экспрессии PD-L1



Paz-Arez et al. // ASCO Annual Meeting (2018)

## Алгоритм терапии для больных НМРЛ, опухоли которых не имеют драйверных мутаций

### PD-L1 $\geq 50\%$ ( $\geq 1\%$ ?)

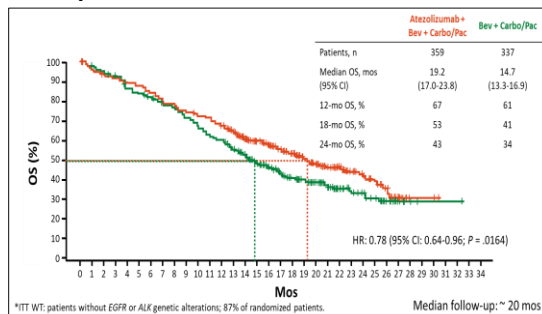
- монотерапия пембролизумабом
  - (при PD-L1  $\geq 1\%$  при малосимптомном процессе)
- химио/иммунотерапия при плоскоклеточном варианте и при агрессивном течении болезни
  - карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел + пембролизумаб для плоскоклеточного РЛ

### PD-L1 $< 1\%$

- Химио/иммунотерапия в зависимости от морфологического варианта
  - Цисплатин или карбоплатин + пеметрексед + пембролизумаб для **немелкоклеточного РЛ**
  - Карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел + пембролизумаб для **плоскоклеточного РЛ**

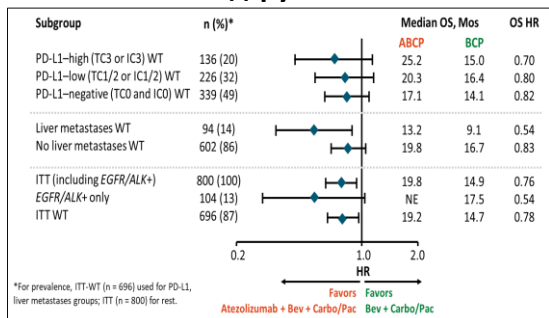
## IMpower150: комбинация атезолизумаб + бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел

### Общая выживаемость



**Медиана ОВ 19,4 мес vs 14,7 мес**

### Анализ ОВ в подгруппах



## Комбинированная иммуно-химиотерапия в первой линии у больных распространённым НМРЛ

Неплоскоклеточный НМРЛ

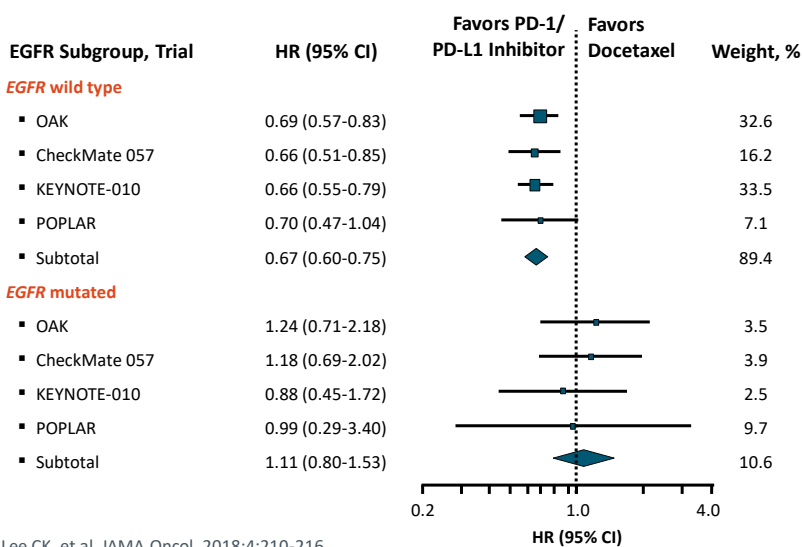
пембролизумаб 200 мг  
+ карбоплатин/цисплатин  
+ пеметрексед

атезолизумаб 1200 мг  
+ бевацизумаб + карбоплатин +  
паклитаксел

Плоскоклеточный НМРЛ

пембролизумаб + карбоплатин  
+ паклитаксел / наб –  
паклитаксел

## Checkpoint-ингибиторы в терапии *EGFR+* НМРЛ

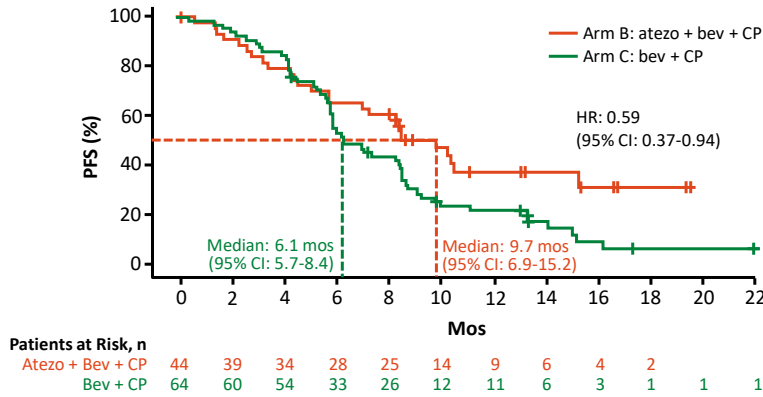


Lee CK, et al. JAMA Oncol. 2018;4:210-216.

Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

- *EGFR* mutation **only** clinical variable associated with no benefit
- Has led to expert recommendation to defer immunotherapy to late salvage, if ever, in *EGFR* mutation-positive NSCLC

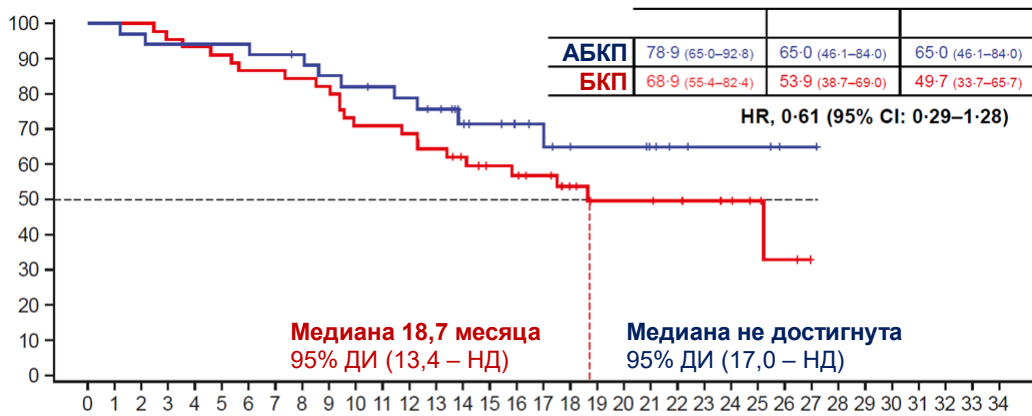
## Есть ли место иммунотерапии у пациентов с EGFR/ALK+ НМРЛ? IMpower150: выживаемость без прогрессирования



- In atezolizumab arm, PD-L1 expression in EGFR/ALK+ patients was similar to population at large
  - PD-L1 < 1% (57%); PD-L1 ≥ 5% (25%); PD-L1 ≥ 50% (9%)

Socinski MA, et al. N Engl J Med. 2018;378:2288-2301.

## Есть ли место иммунотерапии у пациентов с EGFR/ALK+ НМРЛ? IMpower150: общая выживаемость



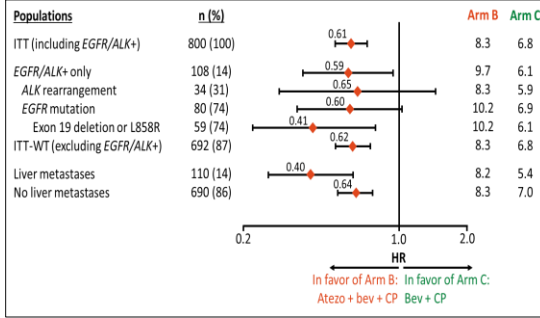
| Атезо + БКП | 34 | 34 | 33 | 32 | 32 | 32 | 32 | 31 | 30 | 28 | 27 | 26 | 25 | 23 | 17 | 15 | 12 | 11 | 9  | 8  | 8  | 6  | 4  | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| БКП         | 45 | 45 | 45 | 43 | 42 | 41 | 39 | 39 | 38 | 37 | 32 | 32 | 31 | 29 | 25 | 22 | 21 | 19 | 14 | 11 | 11 | 11 | 10 | 8 | 6 | 4 | 2 |   |

Reck M, et al. Lancet Respir Med. 2019

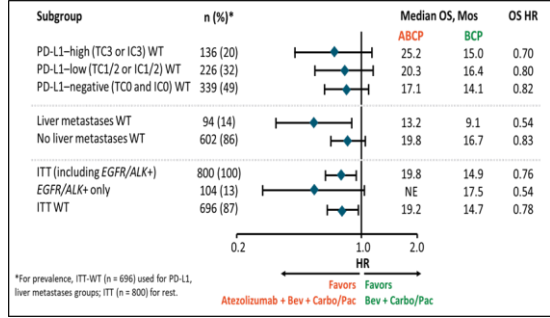


## Есть ли место иммунотерапии у пациентов с EGFR/ALK+ НМРЛ? IMpower150: (атезо + бев + ХТ)

### Выживаемость без прогрессирования



### Общая выживаемость



Kowanetz M, et al. AACR 2018. Abstract CT076.

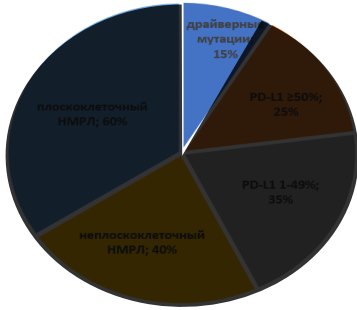
## Есть ли место иммунотерапии у пациентов с EGFR+ НМРЛ?

ТКИ EGFR (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб)



NSCLC ESMO guidelines, 2018

# Международные клинические рекомендации: неплоскоклеточный НМРЛ с драйверными мутациями



NCCN Guidelines Version 4.2019  
 Non-Small Cell Lung Cancer  
 NCCN Evidence Blocks™

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

## TARGETED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE

### Monitoring During Initial Therapy

• Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known sites of disease with or without contrast or when clinically indicated.

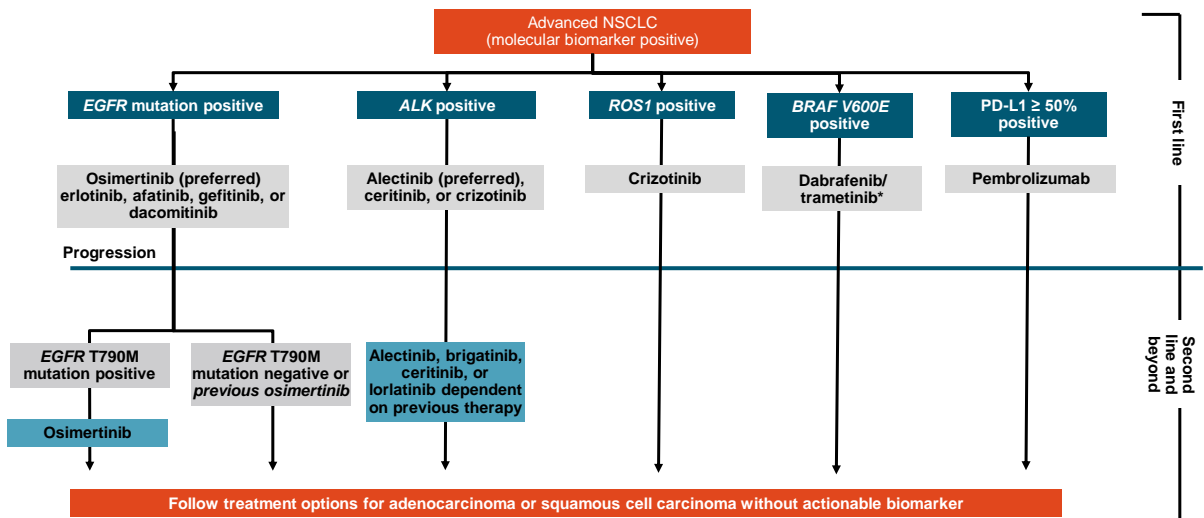
### Monitoring During Subsequent Therapy

• Response assessment with CT of known sites of disease with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

Для аденокарциномы НМРЛ с драйверными мутациями таргетная терапия в первой линии является предпочтительной

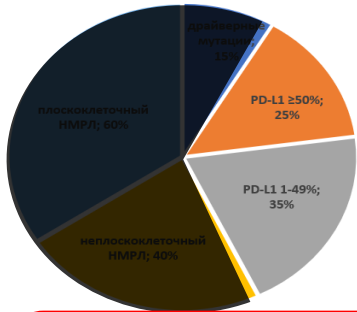
- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sensitizing EGFR Mutation Positive</b><br>• First-line therapy<br>• Afatinib <sup>1</sup><br>• Erlotinib <sup>2</sup><br>• Dacomitinib <sup>3</sup><br>• Gefitinib <sup>4,5</sup><br>• Osimertinib <sup>6</sup><br>• Subsequent therapy<br>• Osimertinib <sup>7</sup>                                                            | <b>BRAF V600E Mutation Positive</b><br>• First-line therapy<br>• Dabrafenib/trametinib <sup>20</sup><br>• Subsequent therapy<br>• Dabrafenib/trametinib <sup>21,22</sup><br><b>NRK Gene Fusion Positive</b><br>• First-line/Subsequent therapy<br>• Larotrectinib <sup>23</sup> |
| <b>ALK Rearrangement Positive</b><br>• First-line therapy<br>• Alectinib <sup>8,9</sup><br>• Brigatinib <sup>10</sup><br>• Ceritinib <sup>11</sup><br>• Crizotinib <sup>6,12</sup><br>• Subsequent therapy<br>• Alectinib <sup>13,14</sup><br>• Brigatinib <sup>15</sup><br>• Ceritinib <sup>16</sup><br>• Lorlatinib <sup>17</sup> | <b>ROS1 Rearrangement Positive</b><br>• First-line therapy<br>• Ceritinib <sup>18</sup><br>• Crizotinib <sup>19</sup>                                                                                                                                                           |

# Алгоритм терапии НМРЛ при наличии драйверных мутаций



\*Or as second-line after chemotherapy

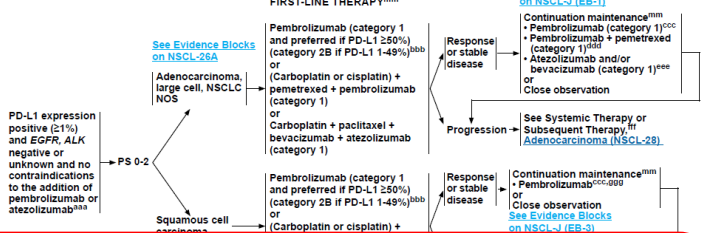
## Международные клинические рекомендации: НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 1%



NCCN Guidelines Version 4.2019  
Non-Small Cell Lung Cancer  
NCCN Evidence Blocks™

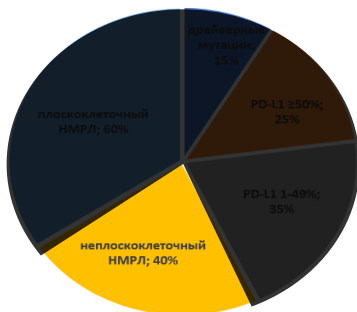
NCCN Guidelines Index  
Table of Contents  
Discussion

PD-L1 EXPRESSION POSITIVE (≥1%)<sup>hh</sup>



- При PD-L1 ≥ 50% опция выбора – пембролизумаб в монотерапии (уровень доказательности 1)
- При PD-L1 1-49% пембролизумаб в монотерапии при наличии противопоказаний к ХТ, коморбидности (уровень доказательности 2B)
- Для неплоскоклеточного НМРЛ возможны опции и пембролизумаб/атезолизумаб + ХТ независимо от PD-L1 (уровень доказательности 1)
- Для плоскоклеточного НМРЛ возможны опции и пембролизумаб + ХТ независимо от PD-L1 (уровень доказательности 1)

## Международные клинические рекомендации: неплоскоклеточный НМРЛ (без учета/<1% PD-L1)



NCCN Guidelines Version 4.2019  
Non-Small Cell Lung Cancer  
NCCN Evidence Blocks™

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE<sup>bb</sup>

### Initial Systemic Therapy Options

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 0-1)

No contraindications to the addition of pembrolizumab or atezolizumab<sup>c</sup>

- Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)<sup>1,2,d</sup> (preferred)
- Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1)<sup>2,d</sup> (preferred)
- Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (category 1)<sup>3,d,e,f,g</sup>

Contraindications to the addition of pembrolizumab or atezolizumab<sup>c</sup>

- Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)<sup>4,e,f,g</sup>
- Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed<sup>4,e,f,g</sup>
- Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed<sup>6,e,f,g</sup>
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel (category 1)<sup>7</sup>
- Carboplatin/docetaxel (category 1)<sup>8</sup>
- Carboplatin/etoposide (category 1)<sup>9,10</sup>
- Carboplatin/gemcitabine (category 1)<sup>11</sup>
- Carboplatin/paclitaxel (category 1)<sup>12</sup>
- Carboplatin/pemetrexed (category 1)<sup>13</sup>

Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 2)

- Albumin-bound paclitaxel<sup>19</sup>
- Carboplatin/albumin-bound paclitaxel<sup>20,21</sup>
- Carboplatin/docetaxel<sup>8</sup>
- Carboplatin/etoposide<sup>9,10</sup>
- Carboplatin/gemcitabine<sup>11</sup>
- Carboplatin/paclitaxel<sup>12</sup>
- Carboplatin/pemetrexed<sup>13</sup>
- Docetaxel<sup>22,23</sup>
- Gemcitabine<sup>24,26</sup>
- Gemcitabine/docetaxel<sup>17</sup>
- Gemcitabine/vinorelbine<sup>18</sup>
- Paclitaxel<sup>27-29</sup>
- Pemetrexed<sup>30</sup>

В качестве предпочтительной терапии в первой линии у больных неплоскоклеточным НМРЛ рекомендован пембролизумаб в комбинации с препаратами платины и пеметрекседом. Рекомендации имеют наивысший уровень доказательности

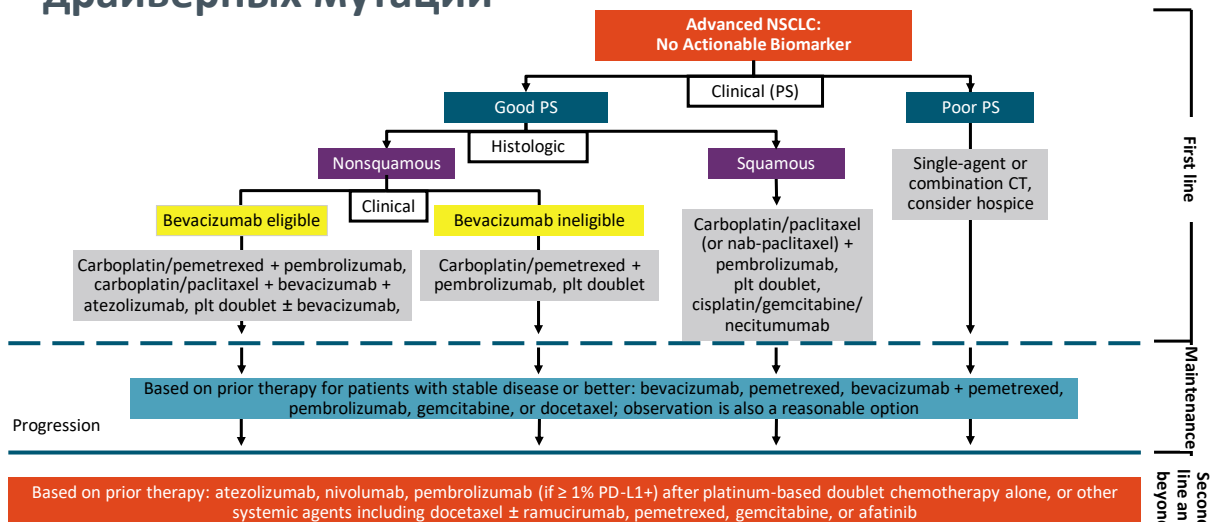
## Иммунотерапия во второй линии терапии НМРЛ

| Compound      | Trial                        | ORR, %           | PFS, Mos (Range)           | OS, Mos (Range)  |
|---------------|------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| Ниволумаб     | CheckMate 017 <sup>[1]</sup> | 20.0             | 3.5 (2.1-4.9)              | 9.2 (7.3-13.3)   |
|               | CheckMate 057 <sup>[2]</sup> | 19.2             | 2.3 (2.2-3.3)              | 12.2 (9.7-15.0)  |
| Пембролизумаб | KEYNOTE 010* <sup>[3]</sup>  | 18               | 3.9 (3.1-4.1)              | 10.4 (9.4-11.9)  |
|               |                              |                  | 4.0 (2.7-4.3)              | 12.7 (10.0-17.3) |
| Атезолизумаб  | OAK <sup>[4]</sup>           | 14.0             | 2.8 (2.6-3.0)              | 13.8 (11.8-15.7) |
| Avelumab      | JAVELIN <sup>[5]</sup>       | 12.0             | 11.6 wks<br>(8.4-13.7 wks) | 8.4 (7.3-10.6)   |
| Durvalumab    | ATLANTIC <sup>††[6]</sup>    | 7.5 (3.1-14.9)   | 1.9 (1.8-1.9)              | 9.3 (5.9-10.8)   |
|               |                              | 16.4 (10.8-23.5) | 3.3 (1.9-3.7)              | 10.9 (8.6-13.6)  |
|               |                              | 30.9 (20.2-43.3) | 2.4 (1.8-5.5)              | NR (5.9-NE)      |

\*2 and 10 mg/kg at PD-L1 TPS  $\geq$  1%. <sup>†</sup>PD-L1 < 25%,  $\geq$  25%, and  $\geq$  90%. <sup>††</sup>EGFR/ALK wild-type patients.

1. Brahmer J, et al. N Engl J Med. 2015;373:123-135. 2. Borghaei H, et al. N Engl J Med. 2015;373:1627-1639.  
3. Herbst RS, et al. Lancet. 2016;387:1540-1550. 4. Rittmeyer A, et al. Lancet. 2017;389:255-265. 5. Gulley JL, et al. Lancet Oncol. 2017;18:599-610. 6. Garassino MC, et al. Lancet Oncol. 2018;19:521-536.

## Алгоритм терапии НМРЛ при отсутствии драйверных мутаций



Melosky. Front Oncol. 2017;7:38. Masters. J Clin Oncol. 2015;33:3488. Necitumumab PI. Pembrolizumab PI. Atezolizumab PI. Nivolumab PI. Afatinib PI. Ramucirumab PI. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Metastatic non-small-cell lung cancer algorithms. June 28, 2017.

## Key message:

- Молекулярное тестирование «жизненно» необходимо при определении варианта терапии НМРЛ
  - ингибиторы *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* – предпочтительная терапия первой линии при выявлении драйверных мутаций
- PD-L1-тестирование является обязательным
  - Высокая PD-L1 экспрессия – позволяет идентифицировать пациентов для монотерапии пембролизумабом
- Комбинированная химиотерапия + ИТ – стандарт первой линии для пациентов, не имеющих в опухоли драйверных мутаций или с невысоким уровнем PD-L1 экспрессии

**Спасибо за внимание!**