

# Действуй на опережение: перспективы в адъювантном лечении немелкоклеточного рака легкого

Москва, 19.11.2021

Смолин Алексей Владимирович

Данная презентация подготовлена при финансовой поддержке «АО Рош Москва».  
Информация, размещенная в настоящем материале, содержит сведения о незарегистрированных в РФ лекарственных средствах/показаниях, носит исключительно научный характер и не является рекламой.

M-RU-00005342 Ноябрь 2021

## Стандарт лечения операбельного НМРЛ – хирургическая резекция

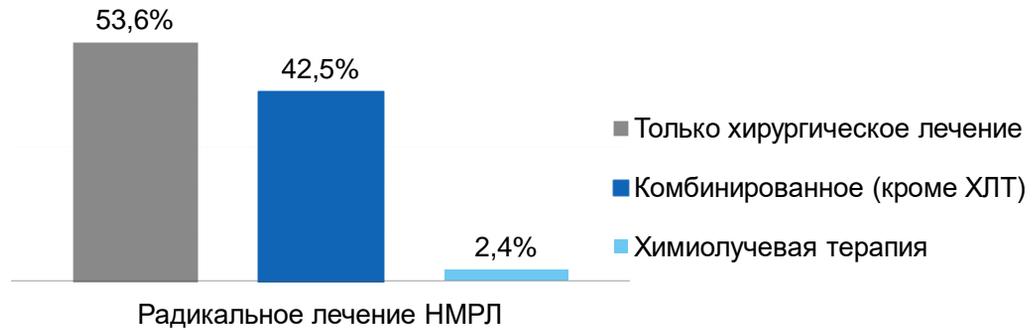


\*MDT, мультидисциплинарная команда

American Cancer Society. Lung cancer. Physician interviews

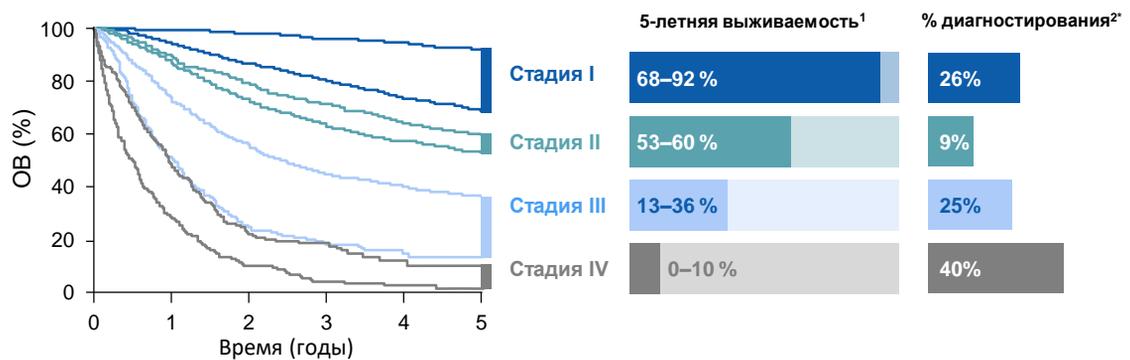
## Хирургия – основа радикального лечения НМРЛ

### Россия, официальная статистика 2019



Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020

## Более 50% пациентов с НМРЛ находятся на I–III стадиях



КТ — компьютерная томография; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОБ — общая выживаемость. \* Данные получены в следующих странах: США, Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания и Япония 1. Goldstraw, et al. J Thorac Oncol 2016. 2. EpiCast report: NSCLC Epidemiology Forecast to 2025. GlobalData. 2016. 3. de Koning, et al. N Engl J Med 2020

## История изучения адъювантной химиотерапии

- Клинические исследования адъювантной химиотерапии при НМРЛ проводились с 1960х, но клиническое преимущество было продемонстрировано только 30–40 лет спустя<sup>1</sup>

1960s

1995

Первый мета-анализ, демонстрирующий преимущество адъювантной химиотерапии<sup>2</sup>

2008

LACE мета-анализ адъювантной химиотерапии<sup>3</sup>

2014

Мета-анализ, демонстрирующий преимущество неоадъювантной химиотерапии<sup>4</sup>

Существует необходимость улучшения исходов НМРЛ на ранних стадиях, поскольку частота рецидивов у пациентов с I–III стадиями заболевания остается высокой (41–68 %) <sup>4–7</sup>

1. Nagasaka and Gadgeel. Expert Rev Anticancer Ther 2018; 2. NSCLC collaborative group. BMJ 1995  
3. Pignon, et al. J Clin Oncol 2008; 4. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Lancet 2014  
5. Martin, et al. J Clin Oncol 2002; 6. Williams, et al. Ann Thorac Surg 2006; 7. Sugimura, et al. Ann Thorac Surg 2007

## Текущие рекомендации по адъювантной терапии НМРЛ после радикальной резекции

**Больным со IIa стадией и факторами высокого риска** (опухоли > 4 см, вовлечение висцеральной плевры, сосудистая инвазия, низкая степень дифференцировки, хирургическое лечение в объеме атипичной резекции, Nx, возраст моложе 75 лет) **и большими стадиями рекомендована адъювантная терапия**

## Текущие схемы адъювантной химиотерапии

### Адъювантная химиотерапия на основе препаратов платины

- Предлагается пациентам II или III стадии НМРЛ после хирургического удаления опухоли и может рассматриваться у пациентов с IV стадией НМРЛ с первичными опухолями диаметром **> 4 см\***
- Адъювантная химиотерапия не рекомендована пациентам с IA стадией заболевания

### Схемы химиотерапии при адъювантной терапии

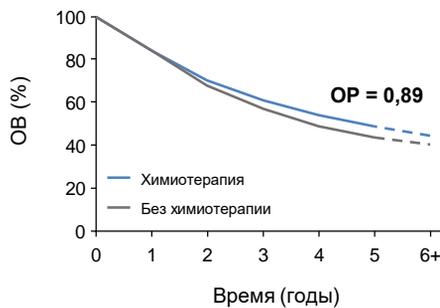
- Цисплатин + винорелбин
- Цисплатин + этопозид
- Цисплатин + пеметрексед
- Карбоплатин + паклитаксел
- Карбоплатин + гемцитабин
- Карбоплатин + пеметрексед

\*Пациентам с Ib–IIIA стадией при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19-й и 21-й экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы EGFR 3-го поколения осимертинибом Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. 2021 г. Интернет-источник... Режим доступа: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema/30\\_3](http://cr.rosminzdrav.ru/schema/30_3) (Дата обращения: 15.02.2021)

7

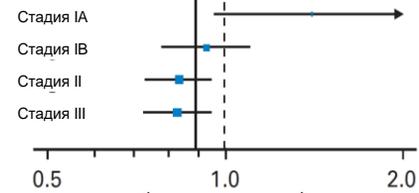
## Цель адъювантной терапии – борьба с микрометастазами

- Адъювантная терапия проводится после основного лечения обычно в целях снижения риска обострений посредством ликвидации микрометастазов
- Адъювантная химиотерапия значительно улучшают показатели ОВ, однако ее преимущество остается довольно незначительным



~5% Улучшение 5-летней ОВ

### Стадия\* ОВ ОР



В пользу адъювантной химиотерапии      В пользу отсутствия химиотерапии

Наибольшее преимущество наблюдалось у пациентов с II–III стадиями\*

\*согласно классификации UICC в 7 издании, ОВ – общая выживаемость, ОР — отношение рисков 1. Lewis, et al. Front. Oncol. 2018; 2. Pignon, et al. J Clin Oncol 2008; 3. Martin, et al. J Clin Oncol 2002; 4. Williams, et al. Ann Thorac Surg 2006; 5. Sugimura, et al. Ann Thorac Surg 2007

8

## IMpower010: исследование III фазы адъювантной терапии атезолизумабом в сравнении с НПТ после адъювантной химиотерапии при операбельном НМРЛ стадии IB–IIIA

- НМРЛ стадии IB ( $\geq 4$  см) – IIIA после резекции согласно классификации UICC/AJCC 7-го издания
  - ECOG 0–1
  - Доступен образец опухоли для анализа степени экспрессии PD-L1
- N = 1280

Цисплатин + пеметрексед, гемцитабин, доцетаксел или винорелбин (до 4 циклов)

P  
1:1  
N = 1005

Атезолизумаб 1200 мг один раз в 3 недели в течение 16 циклов (12 месяцев)

Переход не допускается

Наилучшая поддерживающая терапия (НПТ)

### Первичная конечная точка:

- БРВ по оценке исследователя в трех популяциях в рамках первичного анализа:
  - НМРЛ стадий II–IIIA, PD-L1+
  - НМРЛ стадий II–IIIA с любым статусом PD-L1
  - ИТТ-популяция

### Основные вторичные конечные точки:

- ОВ, 3- и 5-летняя БРВ, безопасность

### Основные критерии отбора

- НМРЛ стадии IB ( $\geq 4$  см) – IIIA после резекции
- ECOG — 0–1
- $\geq$  лобэктомия
- доступен образец опухоли для анализа степени экспрессии PD-L1

### Факторы стратификации:

- мужской/женский пол
- распространенность заболевания
- гистология
- статус PD-L1 согласно ИГХ

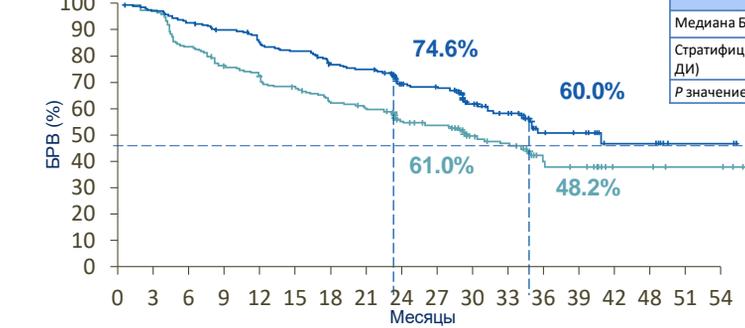
ИГХ — иммуногистохимия \* T2–3 N0, T1–3 N1, T1–3 N2, T4 N0–1 Информация с сайта clinicaltrials.gov по состоянию на 17 января 2021 г. NCT02486718; Wakelee HA, et al. IMpower010: Primary results of a Phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected Stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) [ASCO 2021 Abstract 8500].

## IMpower010: характеристики пациентов

	Все пациенты (N=1005)	PD-L1 TC $\geq 1\%$ (SP263) (стадии II–IIIA)		Все рандомизированные (стадии II–IIIA)		ИТТ (стадии IB–IIIA)	
		Атезолизумаб (n=248)	НПТ (n=228)	Атезолизумаб (n=442)	НПТ (n=440)	Атезолизумаб (n=507)	НПТ (n=498)
ECOG, n (%)							
0	556 (55.3)	140 (56.5)	125 (54.8)	239 (54.1)	252 (57.3)	273 (53.8)	283 (56.8)
1	446 (44.4)	107 (43.1)	102 (44.7)	201 (45.5)	187 (42.5)	232 (45.8)	214 (43.0)
Гистология, плоскоклеточный, n (%)	659 (65.6)	152 (61.3)	143 (62.7)	292 (66.1)	296 (67.3)	328 (64.7)	331 (66.5)
Стадия, n (%)							
IB	123 (12.2)	–	–	–	–	65 (12.8)	58 (11.6)
IIA	295 (29.4)	85 (34.3)	76 (33.3)	147 (33.3)	148 (33.6)	147 (29.0)	148 (29.7)
IIIB	174 (17.3)	46 (18.5)	37 (16.2)	90 (20.4)	84 (19.1)	90 (17.8)	84 (16.9)
IIIA	413 (41.1)	117 (47.2)	115 (50.4)	205 (46.4)	208 (47.3)	205 (40.4)	208 (41.8)
Статус курения, n (%)							
Никогда не курили	222 (22.1)	51 (20.6)	41 (18.0)	100 (22.6)	96 (21.8)	114 (22.5)	108 (21.7)
Курят сейчас/курили ранее	783 (77.9)	197 (79.4)	187 (82.0)	342 (77.4)	344 (78.2)	393 (77.5)	390 (78.3)
PD-L1, SP263, TC $\geq 1\%$ , n (%) <sup>a</sup>	535 (54.6)	248 (100)	228 (100)	248 (57.8)	228 (53.0)	283 (57.4)	252 (51.9)
EGFR мутация, n (%) <sup>b</sup>							
Положительный	117 (11.6)	23 (9.3)	20 (8.8)	49 (11.1)	60 (13.6)	53 (10.5)	64 (12.9)
Отрицательный	527 (52.4)	123 (49.6)	125 (54.8)	229 (51.8)	234 (53.2)	261 (51.5)	266 (53.4)
Неизвестно <sup>c</sup>	361 (35.9)	102 (41.1)	83 (36.4)	164 (37.1)	146 (33.2)	193 (38.1)	168 (33.7)
Транслокация ALK, n (%) <sup>b</sup>							
Положительный	33 (3.3)	12 (4.8)	11 (4.8)	14 (3.2)	17 (3.9)	15 (3.0)	18 (3.6)
Отрицательный	574 (57.1)	133 (53.6)	121 (53.1)	251 (56.8)	256 (58.2)	280 (55.2)	294 (59.0)
Неизвестно <sup>c</sup>	398 (39.6)	103 (41.5)	96 (42.1)	177 (40.0)	167 (38.0)	212 (41.8)	186 (37.3)

Дата среза данных: Январь 21, 2021. а 26 пациентов в ИТТ популяции имели неизвестный PD-L1 статус, оцененный с SP263. б Для пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, EGFR/ALK статус был определен локально или централизованно, с 89.2% пациентов с неизвестным EGFR статусом и 80.7% пациентов с неизвестным ALK статусом в ИТТ популяции имели плоскоклеточный НМРЛ и не требовалось проведение локального или централизованного тестирования. Wakelee HA, et al. IMpower010: Primary results of a Phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected Stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) [ASCO 2021 Abstract 8500].

## IMpower010: БРВ для пациентов II-IIIА стадии\* с положительной экспрессией PD-L1 (первичная конечная точка)



	Атезолизумаб (n=248)	НПТ (n=228)
Медиана БРВ (95% ДИ), мес	НД (36.1, НД)	35.3 (29.0, НД)
Стратифицированное ОР (95% ДИ)	0.66 (0.50, 0.88)	
P значение <sup>b</sup>	0.004	

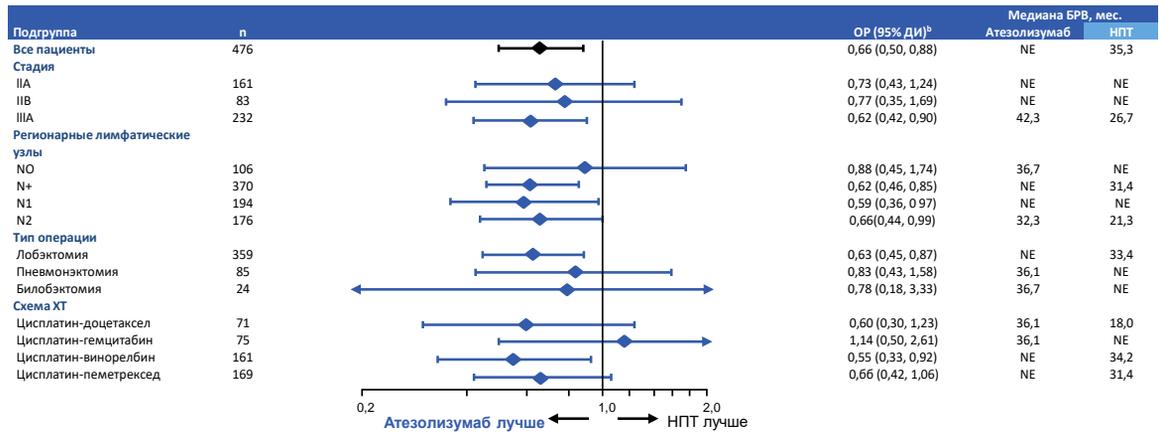
Медиана наблюдения: 32.8 мес (0.1-57.5)

**No, at risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	48	51	54	
Атезолизумаб	248	235	225	217	206	198	190	181	159	134	111	76	54	31	22	12	8	3	3
НПТ	228	212	186	169	160	151	142	135	117	97	80	59	38	21	14	7	6	4	3

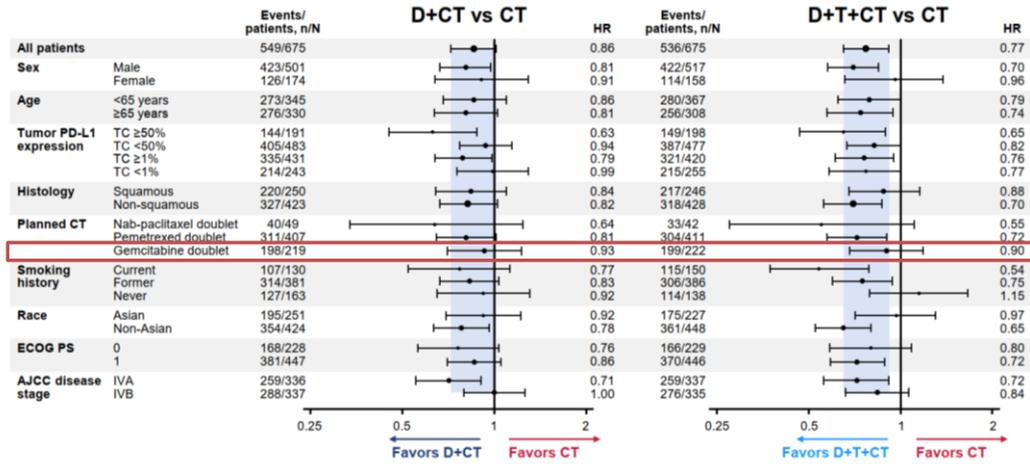
Дата среза данных: Январь 21, 2021. ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков; НД, не достигнуто, а SP263. b логранговое со стратификацией. \*согласно классификации UICC в 7 издании; Wakelee HA, et al. IMpower010: Primary results of a Phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected Stage IB-IIIА non-small cell lung cancer (NSCLC) [ASCO 2021 Abstract 8500].

## IMpower010: подгрупповой анализ БРВ для пациентов II-IIIА стадии с положительной экспрессией PD-L1



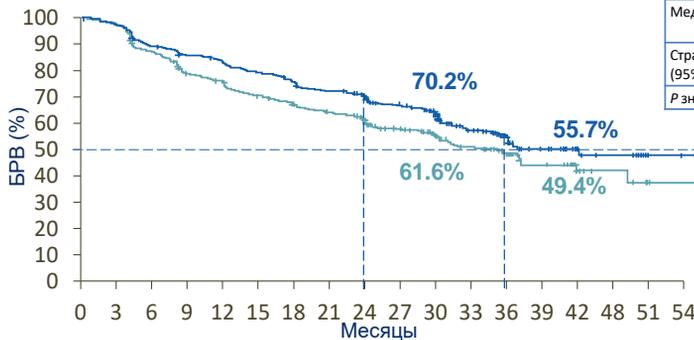
Дата среза данных: Январь 21, 2021. ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков, а SP263. b логранговое со стратификацией, с 89.2% и 80.7% пациентов в ИТТ популяции с неизвестным EGFR или ALK статусом, соответственно, имели плоскоклеточный НМРЛ и им не требовалось тестирование. \*согласно классификации UICC в 7 издании; Nasser Alkorki, et al IMpower010: Characterization of Stage IB-IIIА NSCLC Patients by Type and Extent of Therapy Prior to Adjuvant Atezolizumab [WLLCC 2021].

## ОВ в исследовании POSEIDON: подгрупповой анализ



Melissa L Johnson et al. IASLC 2021, 8-14 september

## ИМpower010: БРВ для всех рандомизированных пациентов II-IIIА стадии\* (первичная конечная точка)



	Атезолизумаб (n=442)	НПТ (n=440)
Медиана БРВ (95% ДИ), мес	42.3 (36.0, НД)	35.3 (30.4, 46.4)
Стратифицированное ОР (95% ДИ)	0.79 (0.64, 0.96)	
P значение <sup>a</sup>	0.02	

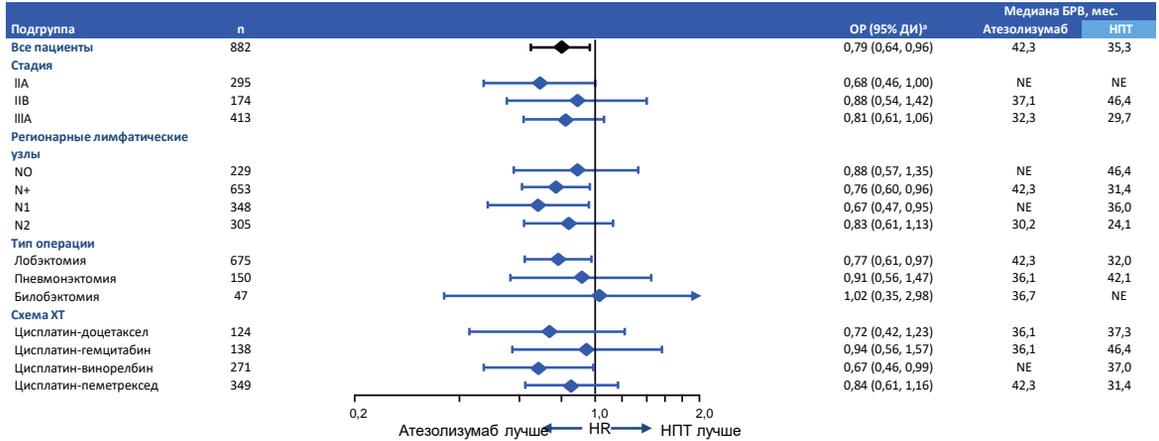
Медиана наблюдения: 32.2 мес (0-57.5)

No, at risk

Атезолизумаб	442	418	384	367	352	337	319	305	269	225	185	120	84	48	34	16	11	5	3
НПТ	440	412	366	331	314	292	277	263	230	182	146	102	71	35	22	10	8	4	3

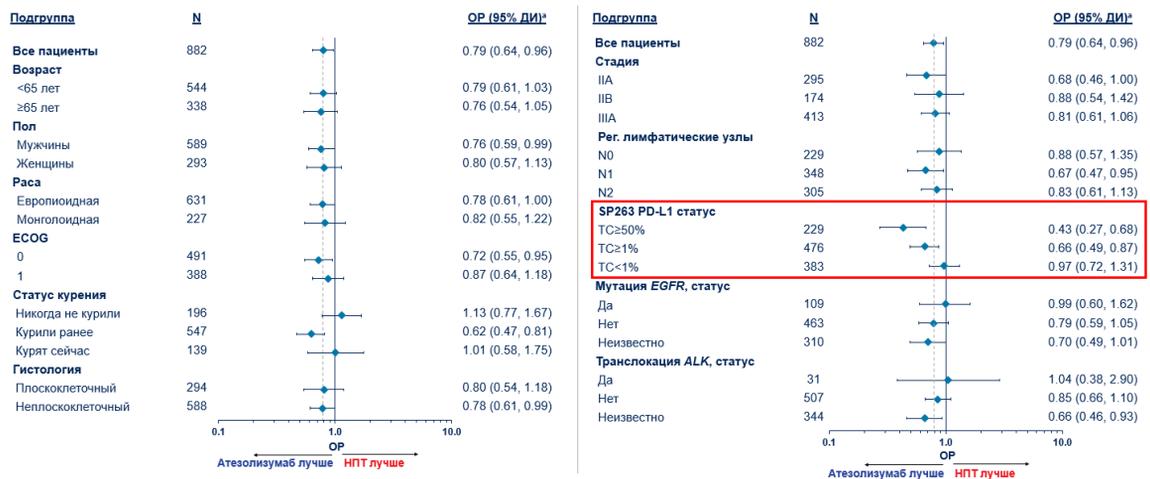
Дата среза данных: Январь 21, 2021, а Стратифицировано; \*согласно классификации UICC в 7 издании; Wakelee HA, et al. IMpower010: Primary results of a Phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected Stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) [ASCO 2021 Abstract 8500].

## IMpower010: подгрупповой анализ БРВ для всех рандомизированных пациентов II-IIIА стадии\*



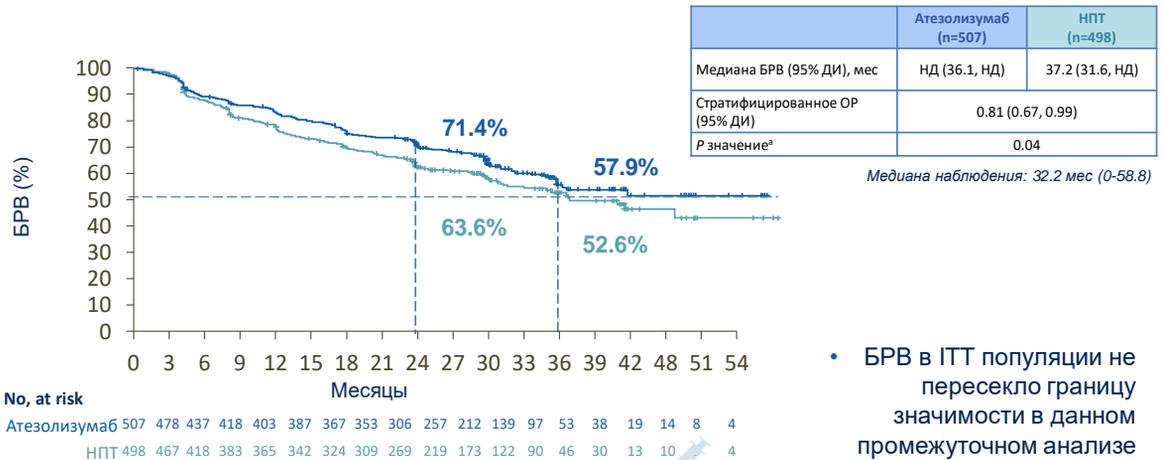
Дата среза данных: Январь 21, 2021. a Stratified for all patients; unstratified for all other subgroups. b Subgroups with <10 patients are not shown. ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков. \*согласно классификации UICC в 7 издании; Nassier Altorki, et al IMpower010: Characterization of Stage IB-IIIA NSCLC Patients by Type and Extent of Therapy Prior to Adjuvant Atezolizumab [Nasser Altorki et al. WJCC 2021].

## IMpower010: подгрупповой анализ БРВ для всех рандомизированных пациентов II-IIIА стадии\*



Дата среза данных: Январь 21, 2021. ДИ, доверительный интервал; ОР, отношение рисков. \*согласно классификации UICC в 7 издании; Wakelee HA, et al. IMpower010: Primary results of a Phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected Stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) (ASCO 2021 Abstract 8500).

## IMpower010: БРВ в ИТТ популяции (стадии IB-IIIА\*; первичная конечная точка)



Дата среза данных: Январь 21, 2021. а Стратифицировано. ; \*согласно классификации UICC в 7 издании; Wakelee HA, et al. IMpower010: Primary results of a Phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected Stage IB-IIIА non-small cell lung cancer (NSCLC) [ASCO 2021 Abstract 8500].

## IMpower010: показатели безопасности<sup>a</sup>

n (%)	Атезолизумаб (n=495)	НПТ (n=495)
НЯ, вызванные любыми причинами	459 (92.7)	350 (70.7)
НЯ, связанные с лечением	335 (67.7)	–
НЯ 3-4 степени тяжести	108 (21.8)	57 (11.5)
НЯ 3–4 степени тяжести, связанные с лечением	53 (10.7)	–
Серьезные НЯ	87 (17.6)	42 (8.5)
Серьезные НЯ, связанные с лечением	37 (7.5)	–
НЯ 5 степени тяжести	8 (1.6) <sup>p</sup>	3 (0.6) <sup>c</sup>
НЯ 5 степени тяжести, связанные с лечением	4 (0.8)	–
НЯ, которые привели к прерыванию лечения	142 (28.7)	–
НЯ, которые привели к отмене лечения	90 (18.2)	–
Иммуноопосредованные НЯ	256 (51.7)	47 (9.5)
Иммуноопосредованные НЯ 3-4 степени тяжести	39 (7.9)	3 (0.6)
Иммуноопосредованные НЯ, требующие использования ГКС	60 (12.1)	4 (0.8)

Дата среза данных: Январь 21, 2021. НЯ, нежелательное явление; <sup>a</sup> анализ проводился в популяции пациентов, получивших ≥1 дозы атезолизумаба или НПТ и совершивших ≥1 визита после рандомизации; <sup>b</sup> интерстициальное заболевание легких, пневмоторакс, синдром полиорганной недостаточности, острое нарушение мозгового кровообращения, аритмия, миокардит, острый миелопейлоз, острая сердечная недостаточность, с пневмония, легочная эмболия, тампонада полости перикарда и септический шок у одного пациента

# 15 октября 2021 атезолизумаб одобрен FDA в качестве адъювантной терапии НМРЛ



Базель, 15.10.2021

**FDA одобрило атезолизумаб для адъювантной терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого**

- ◆ Атезолизумаб является первой и единственной противоопухолевой иммунотерапией, одобренной для лечения НМРЛ в адъювантном режиме.
- ◆ Одобрение основано на исследовании III фазы IMpower010, которое продемонстрировало, что **атезолизумаб на 34% снижает риск рецидива** для пациентов с PD-L1-положительным НМРЛ стадии II-IIIА (UICC/AJCC, 7-е издание) по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией.

<https://www.roche.ru/ru/media/novosti/news-2021-10-15-tecentriq-approved-by-the-fda.html>

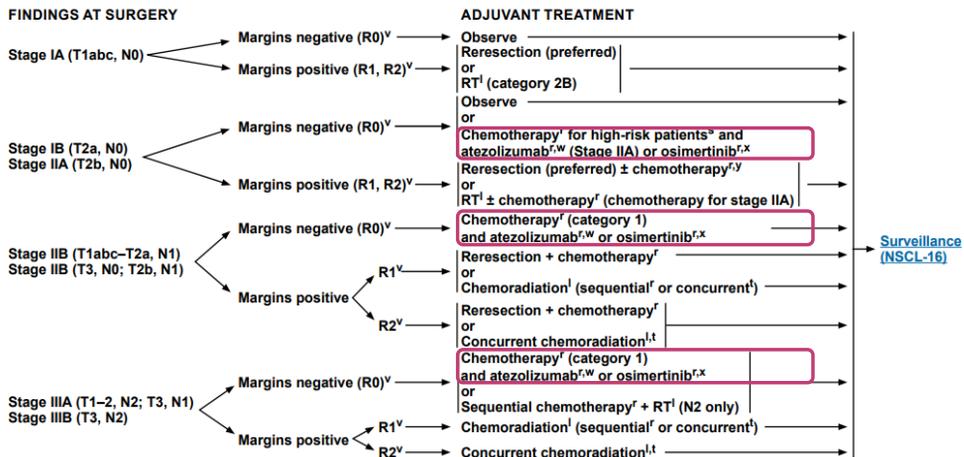
Printed by Veronika Nechaeva on 11/2/2021 5:19:54 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines Version 7.2021 Non-Small Cell Lung Cancer

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



Карбоплатин АУС 5 в/в в 1-й день, пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день, каждые 3 нед., 4 цикла (для неплоскоклеточного НМРЛ) на фоне премедикации фолиевой кислотой и вит. В12
Осимертиниб 80 мг внутрь ежедневно при наличии активирующих мутаций в гене EGFR до 3 лет или развития непереносимой токсичности
#Атезолизумаб 1200 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед. или 840 мг в/в каждые 2 нед. или 1680 мг в/в каждые 4 нед. при наличии положительной экспрессии PD-L1 в ≥1% опухолевых клеток до 1 года или развития непереносимой токсичности <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата

Пациентам с Ib–IIIA стадией при выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19-й и 21-й экзоны) рекомендуется адъювантная таргетная терапия ингибитором тирозинкиназы EGFR 3-го поколения осимертинибом с целью улучшения безрецидивной выживаемости. При выявлении активирующих мутаций гена EGFR (19 и 21 экзоны) адъювантная терапия осимертинибом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость независимо от того, была ли проведена адъювантная ХТ до назначения осимертиниба, и может быть назначена как после операции, так и после проведения адъювантной ХТ.

При выявлении положительной экспрессии PD-L1 в ≥1% опухолевых клеток у пациентов с II–IIIB стадией, ранее получавших адъювантную платиносодержащую ХТ, адъювантная терапия атезолизумабом позволяет увеличить безрецидивную выживаемость.