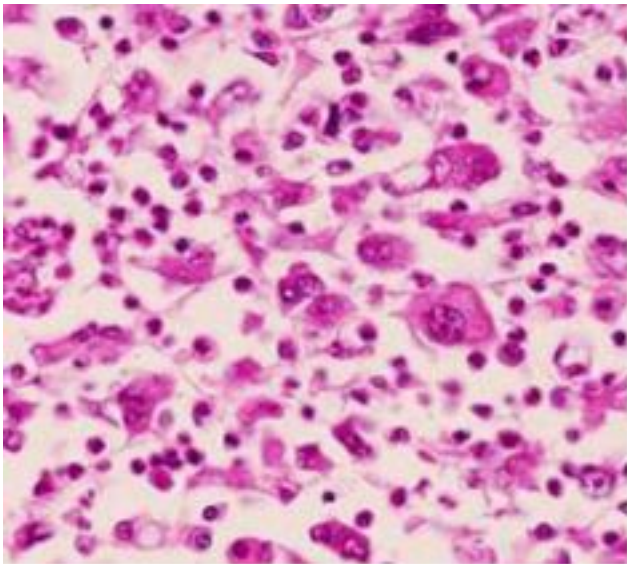


Лекарственная терапия НМРЛ при наличии мутации EGFR

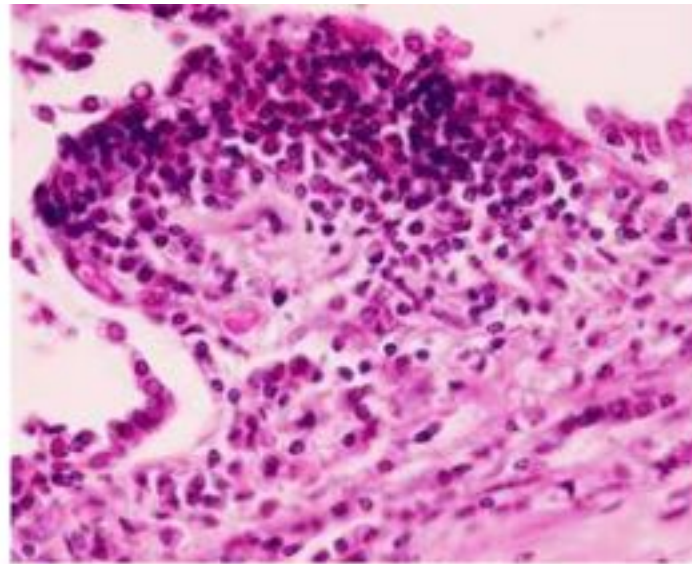
Врач-ординатор
отделения химиотерапии и комбинированного
лечения злокачественных опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ
РФ
Бардовская Катерина Сергеевна

Рак легкого

- Мелкоклеточный
- Немелкоклеточный
 - Аденокарцинома
 - Плоскоклеточный рак
 - Недифференцированный рак



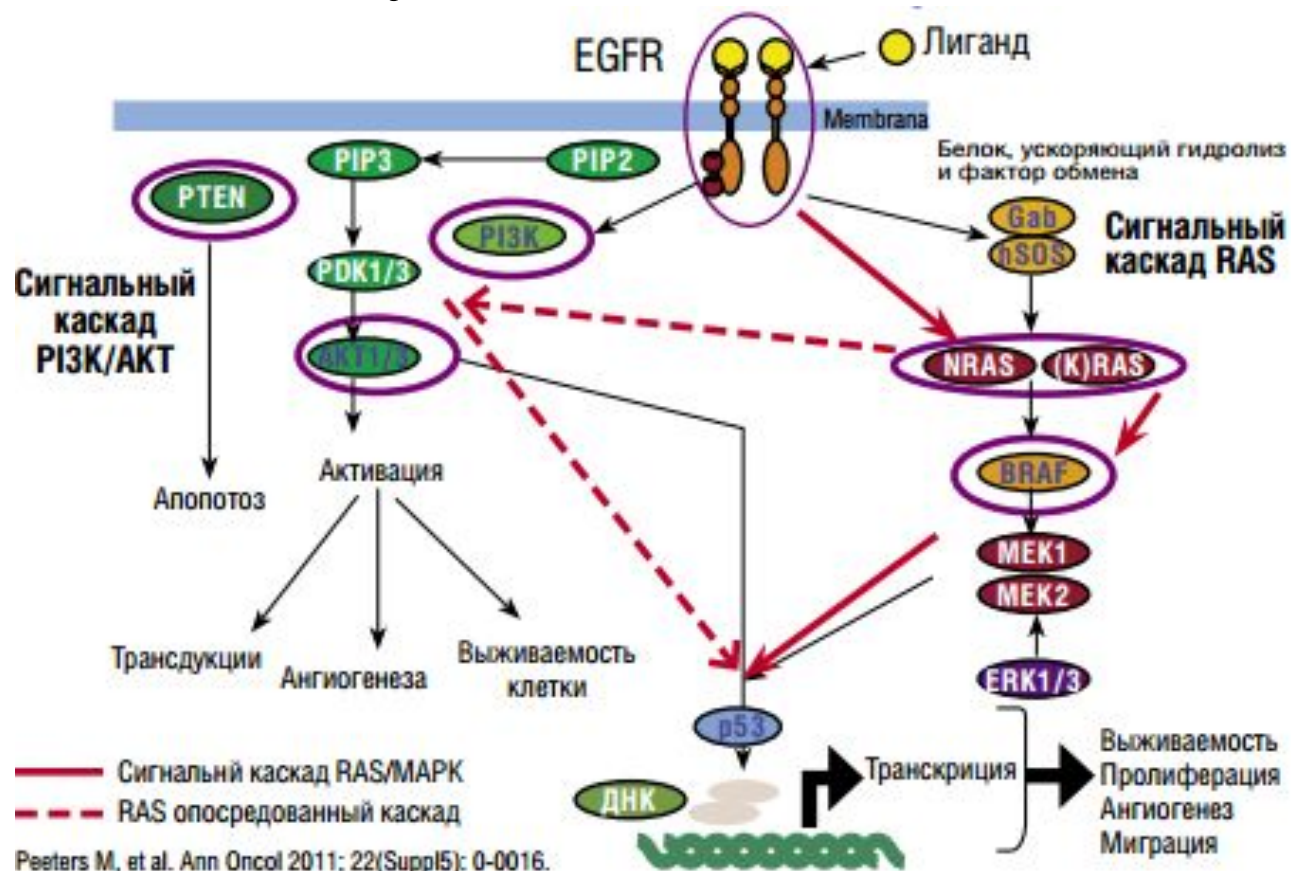
**Немелкоклеточный
рак легкого**



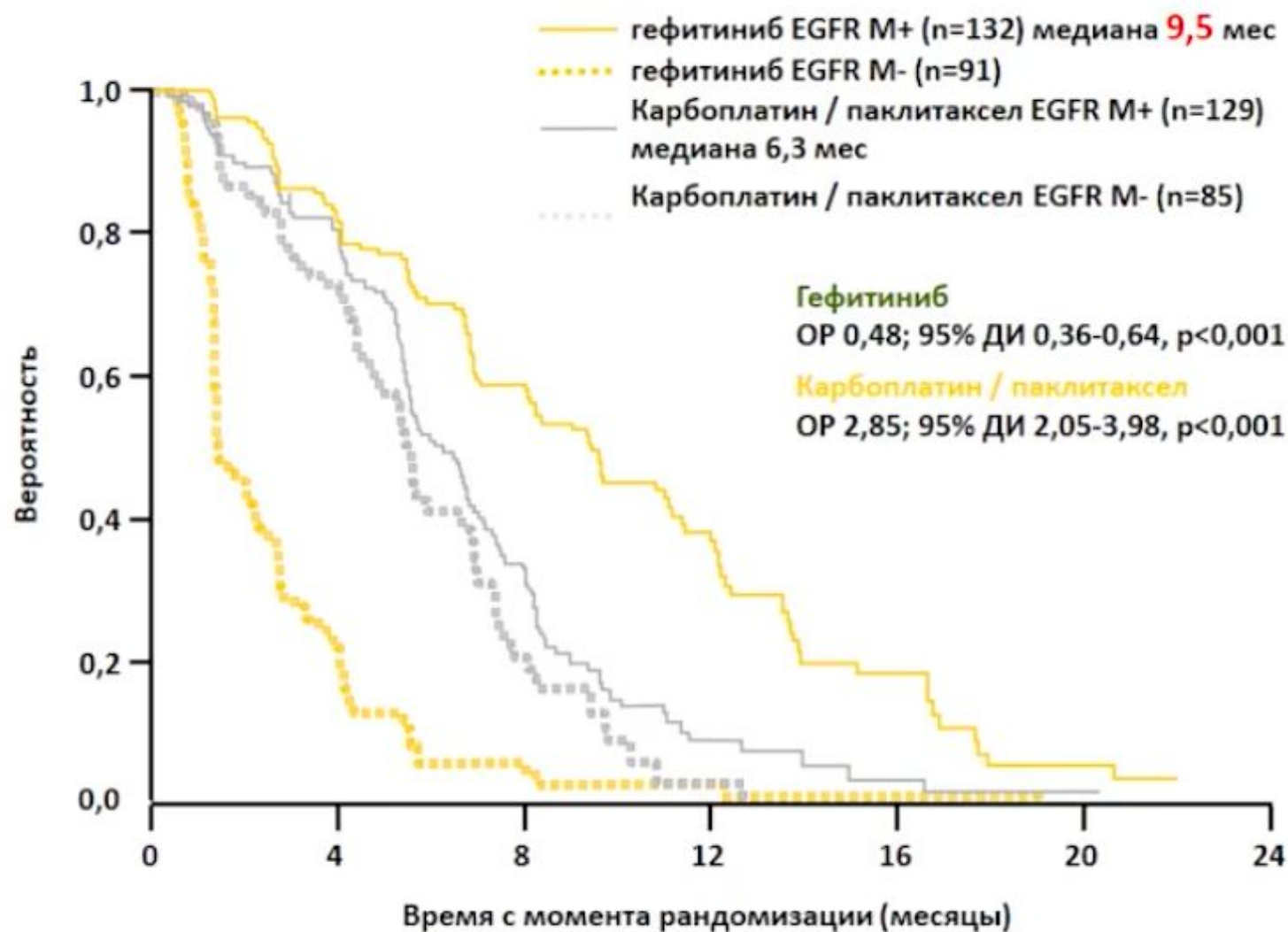
**Мелкоклеточный рак
легкого**

Мутации EGFR


- Активирующие мутации EGFR в экзонах 18-21 встречаются приблизительно у 10-15% больных НМРЛ в европейской популяции и у 20-25% в азиатской популяции



Выживаемость до прогрессирования в зависимости от наличия мутации, IPASS



Больной EGFRm+ НМРЛ – Общая выживаемость* в зависимости от выбранного лечения

- 
- ❖ Наилучшая поддерживающая терапия – до 6 месяцев
 - ❖ Производные платины + таксаны, гемцитабин, винорельбин - 9-10 месяцев
 - ❖ Платиновый дуплет+бевацизумаб – 12,3 месяца (неплоскоклеточный НМРЛ)
 - ❖ Производные платины + пеметрексед – 12,6 месяцев (неплоскоклеточный НМРЛ)
 - ❖ **Ингибиторы тирозинкиназы EGFR – 20-36 месяцев**

*На слайде представлены медианы ОВ

ИТК EGFR - стандарт в 1-ой линии при наличии мутации

Название исследования	Тип исследования	Популяция	Пациенты с EGFRm+ (N)	Объективный ответ(%)	Медиана ВБП (мес)		ОВ (мес)
					Все EGFRm	Основные EGFR мутации*	
IPASS ¹ (гефитиниб)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Восточно-азиатская	261	71.2 vs. 47.3	9.5 vs. 6.3 ¹⁰	Нет данных	21.6 vs. 21.9 ¹⁰
First-SIGNAL ² (гефитиниб)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Корейская	42	84.6 vs. 37.5	8.0 vs. 6.3	Нет данных	27.2 vs. 25.6
NEJGSG 002 ³ (гефитиниб)	Проспективный отбор больных	Японская	228	73.7 vs. 30.7	10.8 vs. 5.4 ⁵	Нет данных	30.5 vs. 23.6
WJTOG 3405 ⁴ (гефитиниб)	Проспективный отбор больных	Японская	172	62.1 vs. 32.2	Нет данных	9.2 vs. 6.3	30.9 vs. Мед не достигнута
OPTIMAL ⁵ (эрлотиниб)	Проспективный отбор больных	Китайская	154	83.0 vs. 36.0	Нет данных	13.1 vs. 4.6	22.6 vs. 28.8 ¹⁰
EURTAC ⁶ (эрлотиниб)	Проспективный отбор больных	Европейская	173	58.0 vs. 15.0	Нет данных	9.7 vs. 5.2	19.3 vs. 19.5
TORCH ⁷ (эрлотиниб)	Ретроспективный подгрупповой анализ	Европейская	39	42.1 vs. 25.0	Нет данных	9.7 vs. 6.9	18.1 vs. 32.5
LUX-Lung 3 ⁸ (афатиниб)	Проспективный отбор больных	Азиатская и европейская	345	56.0 vs. 23.0	11.1 vs. 6.9	13.6 vs. 6.9 [†]	16.6 vs. 14.8 ^{**}
LUX-Lung 6 ⁹ (афатиниб)	Проспективный отбор больных	Азиатская	364	66.9 vs. 23.0	11.0 vs. 5.6	11.0 vs. 5.6 [‡]	22.1 vs. 22.2 ^{**}

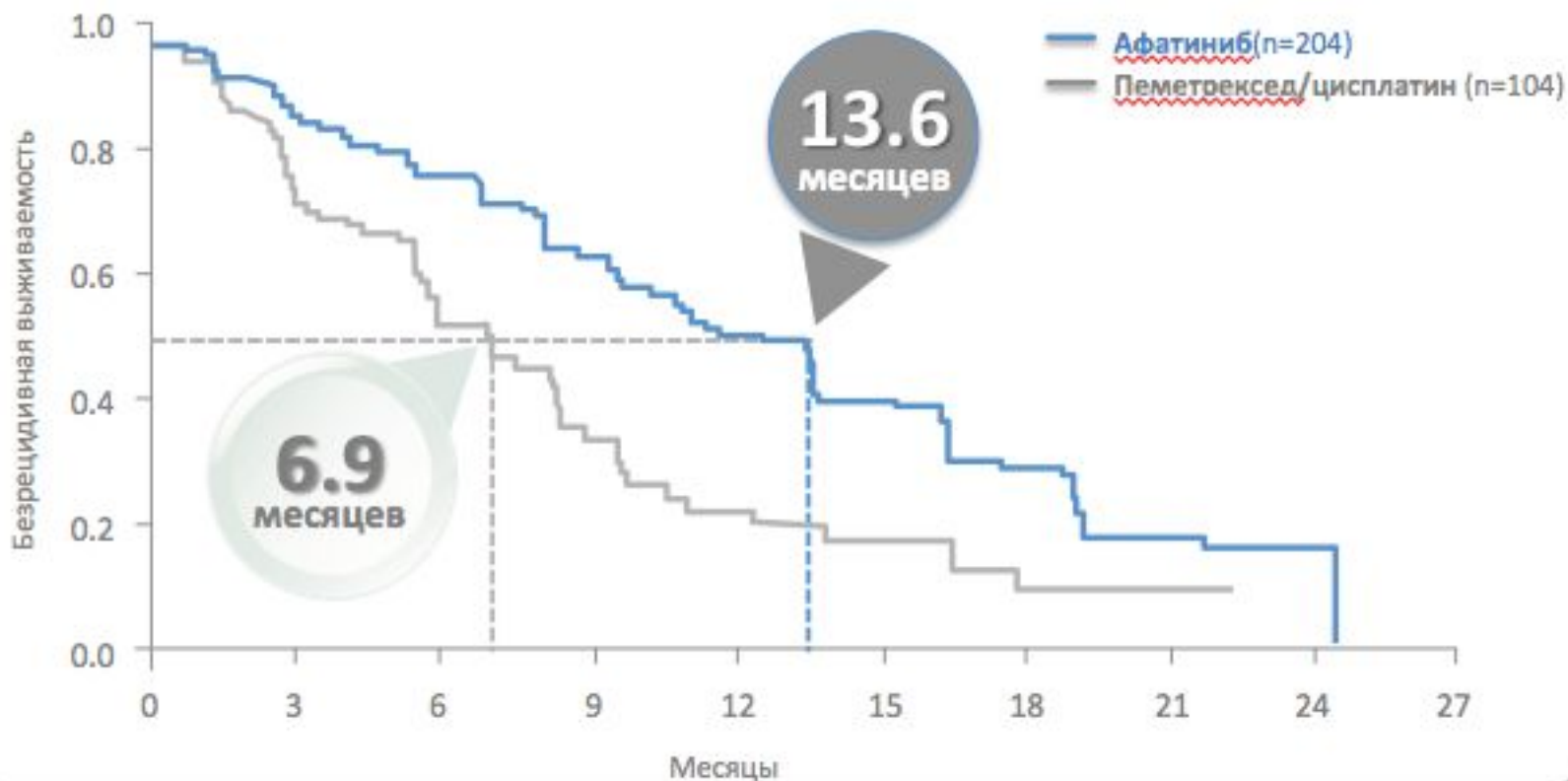
1. Mok T et al. *N Engl J Med* 2009;361:947–957; 2. Han J, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:1122–1228;
3. Maemondo M et al. *N Engl J Med* 2010;362:2380–2388; 4. Mitsudomi T, et al. *Lancet Oncol* 2010;11:121–128;
5. Zhou C et al. *Lancet Oncol* 2011;12:735–742; 6. Rosell R et al. *Lancet Oncol* 2012;13:239–246;
7. Gridelli C et al. *J Clinical Oncol* 2012;30:3002–3011; 8. Sequist L, et al. *J Clin Oncol* 2013;31:3327–3334;
9. Wu Y et al. *Lancet Oncol* 2014;15:213–222; 10. Langer C. *J Clin Oncol* 2013;31:3303–3306

LUX-Lung 3

Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations

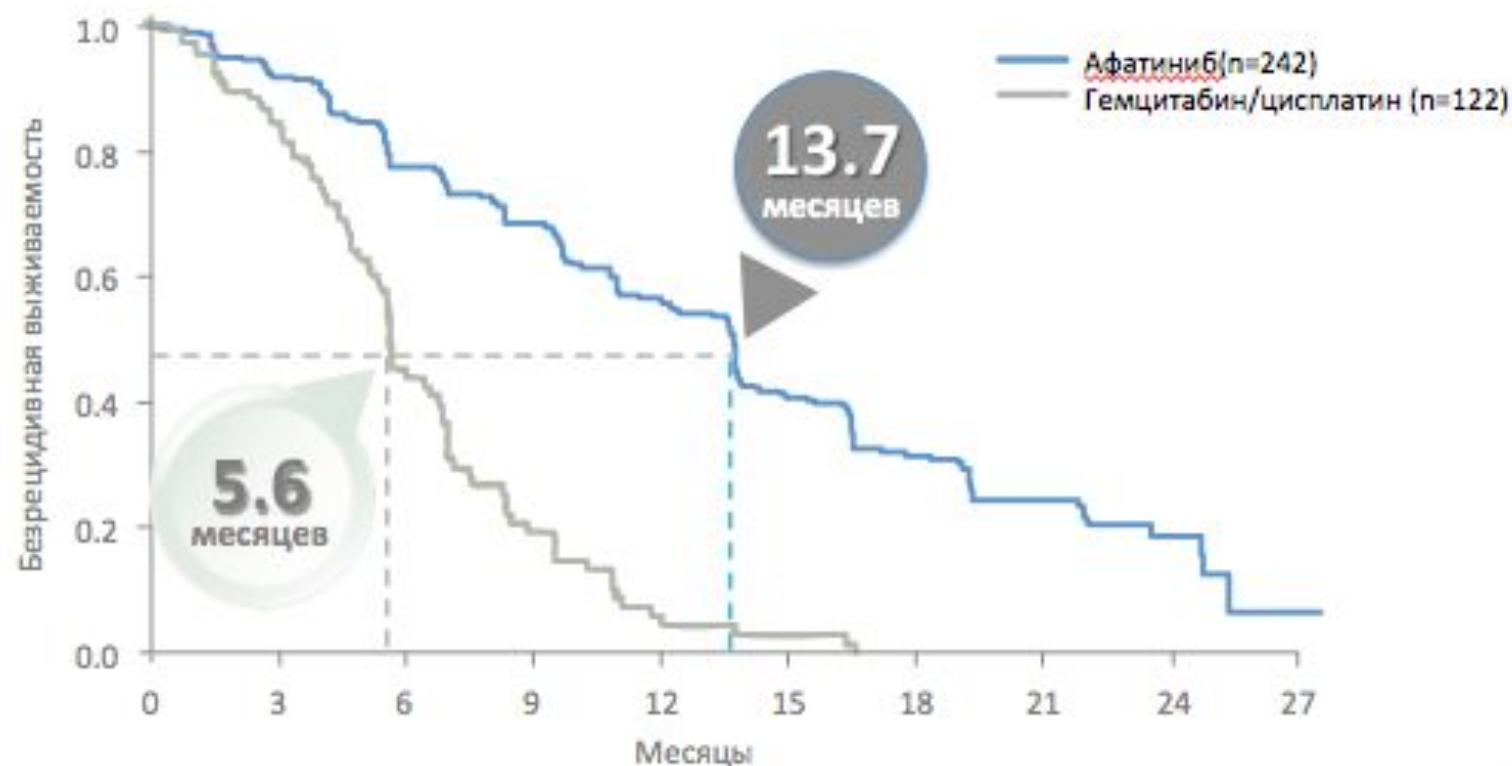
Lecia V. Sequist, James Chih-Hsin Yang , Nobuyuki Yamamoto, Kenneth O'Byrne, Vera Hirsh, Tony Mok, Sarayut Lucien Geater, Sergey Orlov...

Del9/L858R mutations



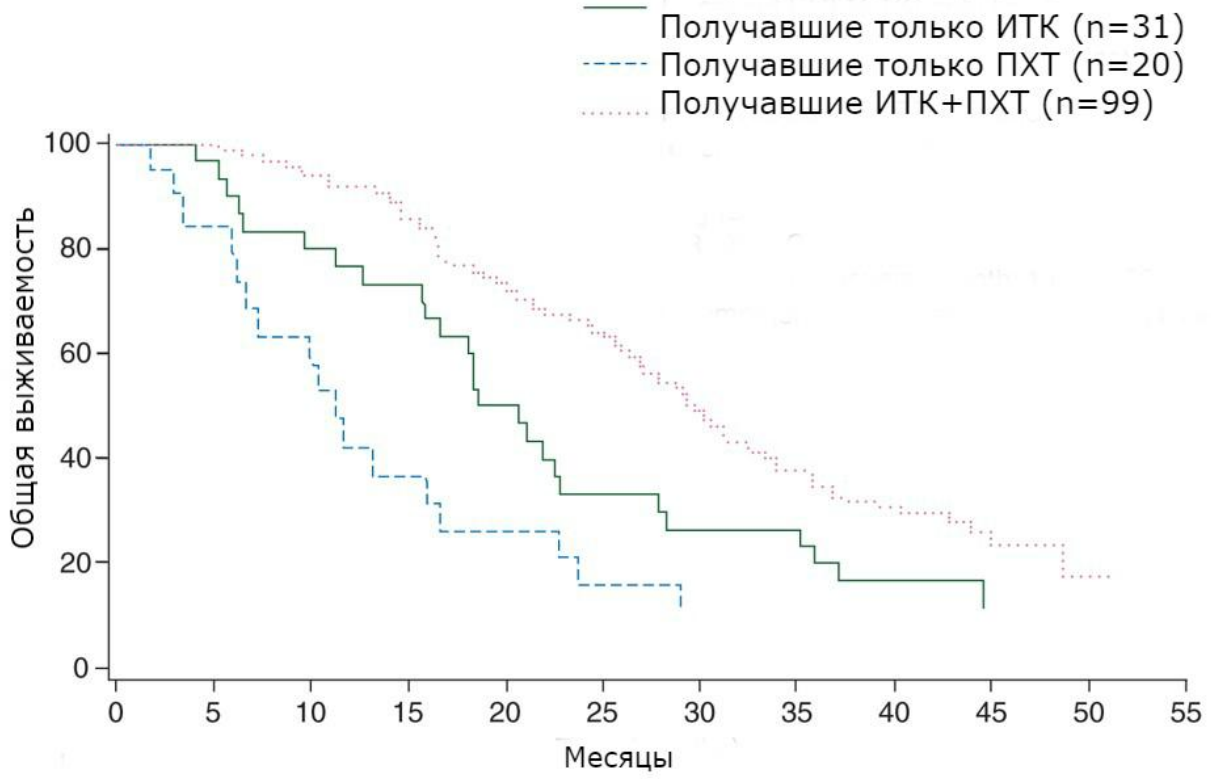
Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.

Wu YL¹, Zhou C², Hu CP³, Feng J⁴, Lu S⁵, Huang Y⁶, Li W⁷, Hou M⁸, Shi JH⁹, Lee KY¹⁰, Xu CR¹¹, Massey D¹², Kim M¹³, Shi Y¹⁴, Geater SL¹⁵.



Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802).

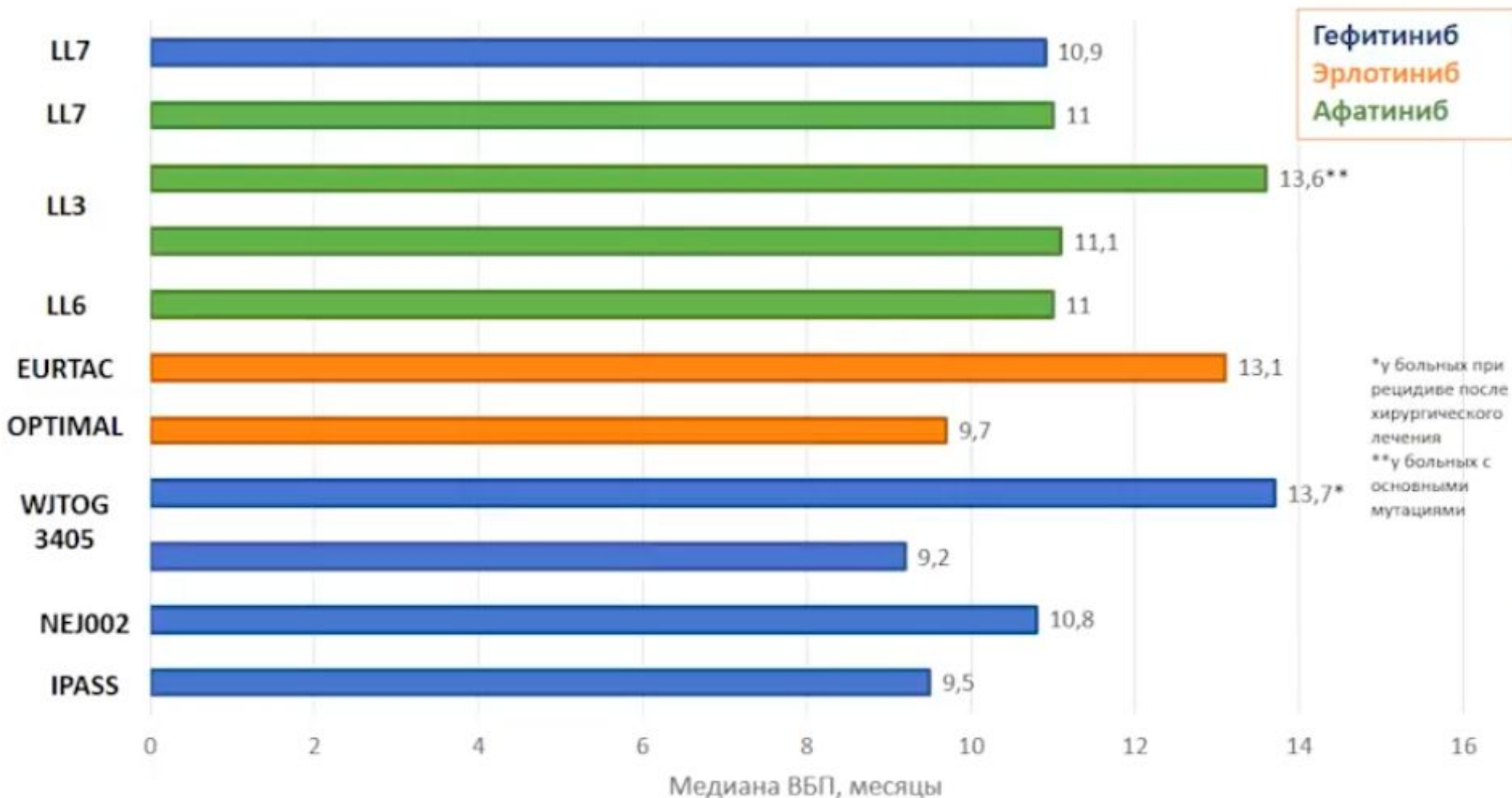
Zhou C¹, Wu YL², Chen G³, Feng J⁴, Liu XQ⁵, Wang C⁶, Zhang S⁷, Wang J⁸, Zhou S⁹, Ren S⁹, Lu S¹⁰, Zhang L¹¹, Hu C¹², Hu C¹³, Luo Y¹⁴, Chen L¹⁵, Ye M¹⁶, Huang J¹⁷, Zhi X¹⁸, Zhang Y¹⁹, Xiu Q²⁰, Ma J²¹, Zhang L²², You C²³.



		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
ИТК	31	29	24	22	15	10	8	8	5	2	0	0	
ПХТ	20	16	11	7	5	3	2	2	2	2	0	0	
ИТК+ПХТ	99	99	93	85	73	64	48	37	29	11	2	0	

- ОВ выживаемость эрлотиниб vs ХТ с учетом перекреста

Выживаемость без прогрессирования различных ИТК



1. Mok T et al. N Engl J Med 2009;361:947–957; 2. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010;362:2380–2388; 3. Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol 2010;11:121–128; 4. Zhou C et al. Lancet Oncol 2011;12:735–742; 5. Rosell R et al. Lancet Oncol 2012;13:239–246; 6. Sequist L, et al. J Clin Oncol 2013;31:3327–3334; 7. Wu Y et al. Lancet Oncol 2014;15:213–222; 10. Park et al, ESMO Asia 2015 LBA2_PR

Больные – долгожители

(ретроспективное исследование EGFRm+, IV ст НМРЛ или рецидив, n=137)

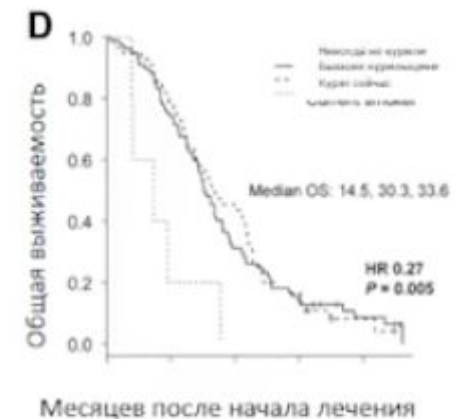
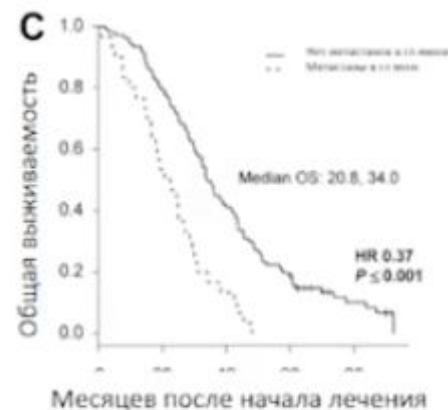
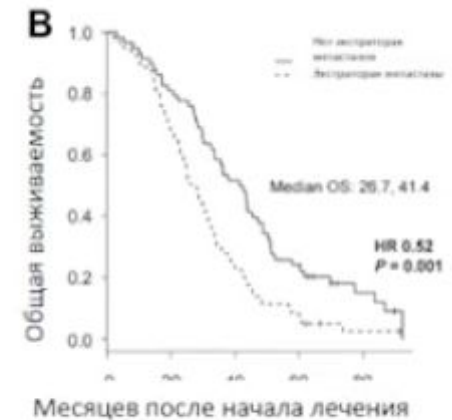
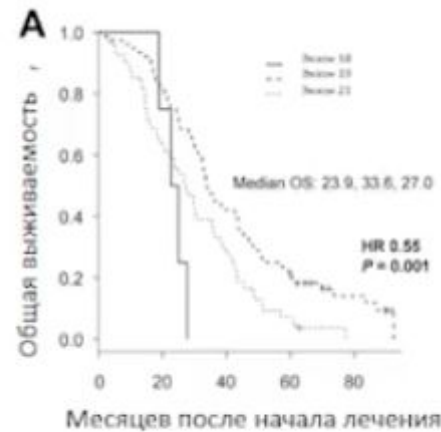
Сколько таких больных?

5-летняя выживаемость на ИТК 1-го поколения составляет **14,6%**

Что это за больные?

Переменные, независимо связанные с увеличением выживаемости:

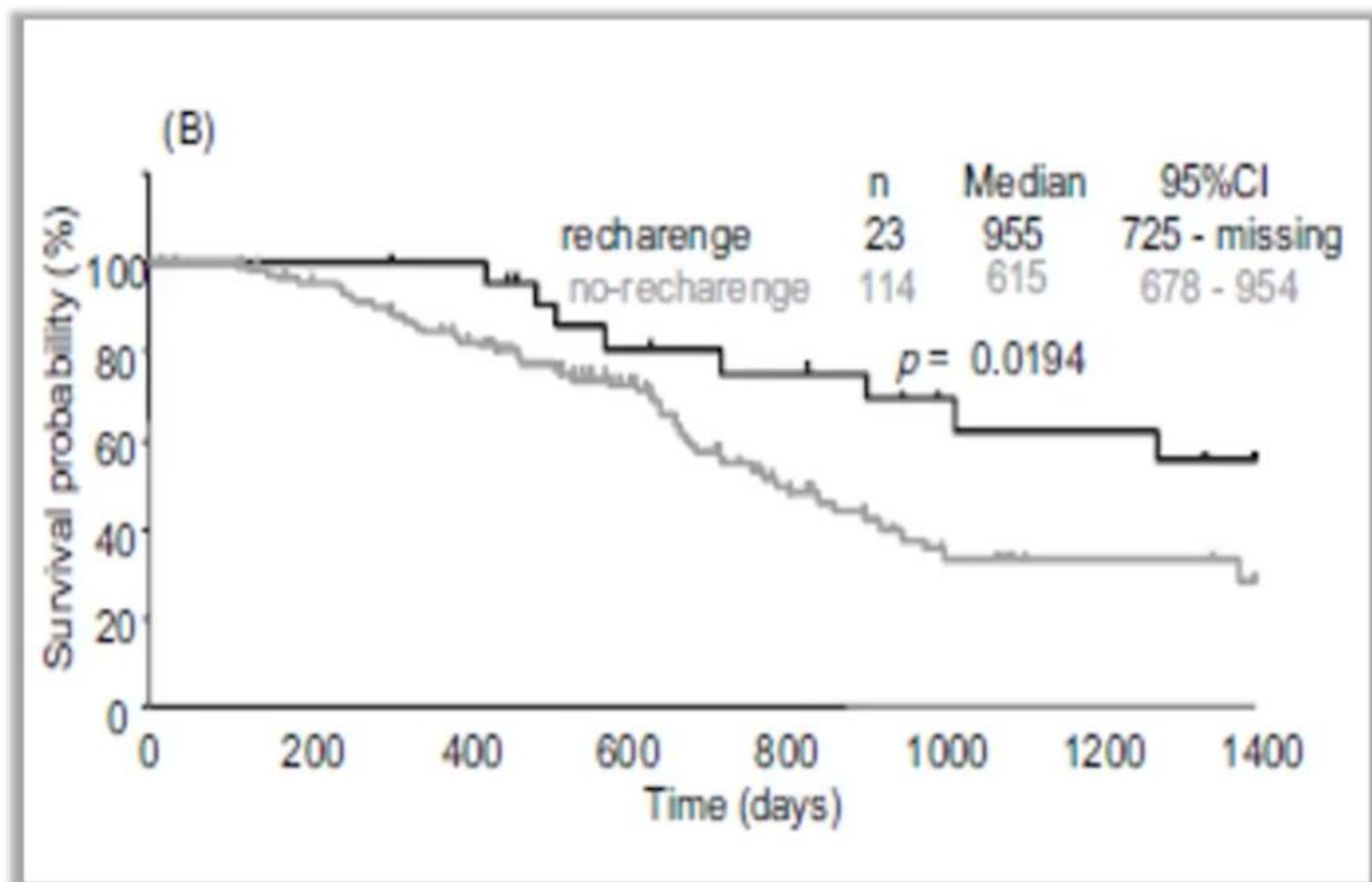
- Мутация гена EGFR в 19-м экзоне
- Отсутствие экстраторакальных метастазов
- Отсутствие метастазов в головной мозг
- Некурящие больные



Активность ИТК при метастазировании в ЦНС

Препарат	n	Критерии включения	ОО очагов в ЦНС	ОВ, мес	Авторы
Эрлотиниб	17	EGFR +	82%	NS	Porta et al
Гефитиниб или эрлотиниб	28	EGFR +	83%	15.9 мес	Park et al
Подгруппа гефитиниба	22	EGFR +	82%	NS	
Гефитиниб	9	EGFR +	89%	NS	Li et al
Гефитиниб или эрлотиниб	23	Азиаты, никогда не курившие	74%	18.8 мес	Kim et al
Эрлотиниб	40	Неотобранная популяция	86%	11.8 мес	Welsh et al
Гефитиниб	41	EGFR +	88%	21.9 мес	Luchi et al
Афатиниб	31	EGFR +, предлеченные ИТК	35%	9.8 мес	Hoffknecht et al

ОВ у EGFR+ пациентов при повторном назначении гефитиниба



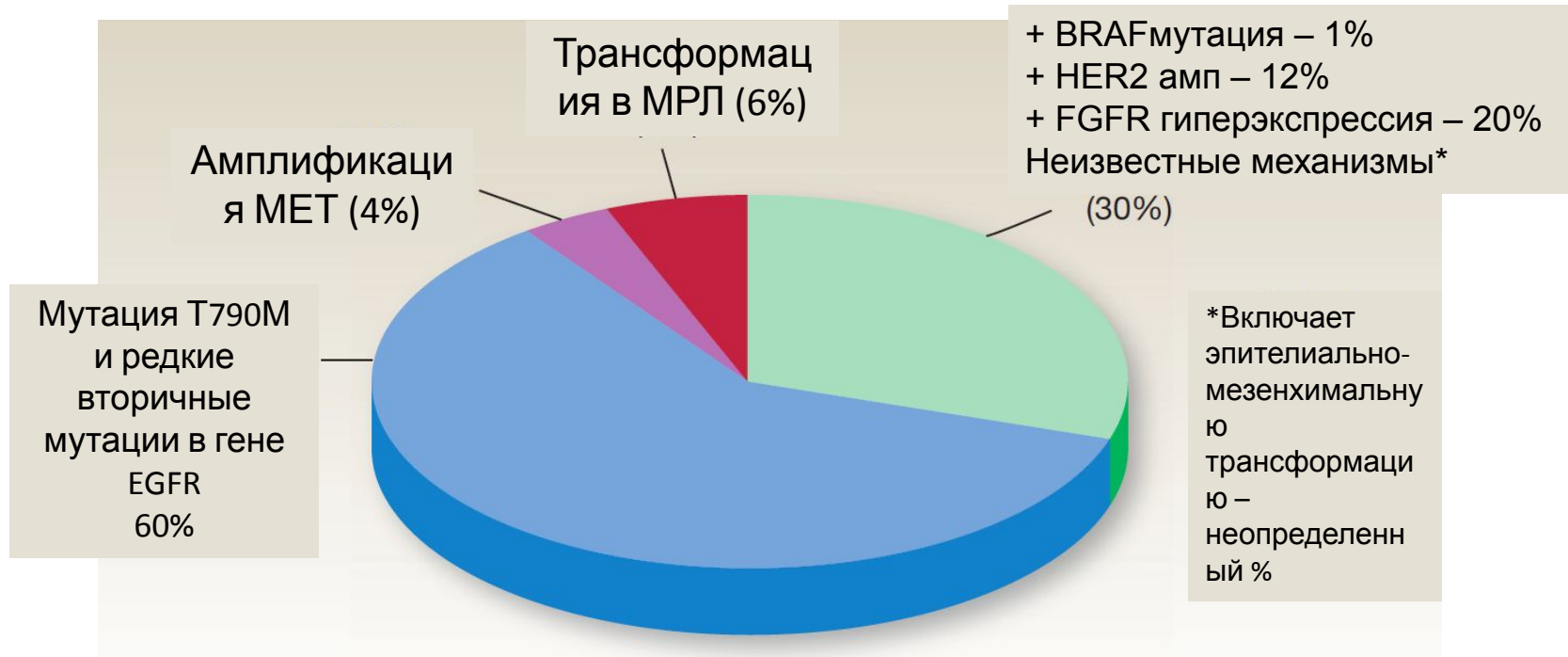
Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers.

Yu HA¹, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Riely GJ.

У примерно половины больных
распространенным НМРЛ
прогрессирование возникнет в течение 12
месяцев от начала первой линии EGFR-
ИТК

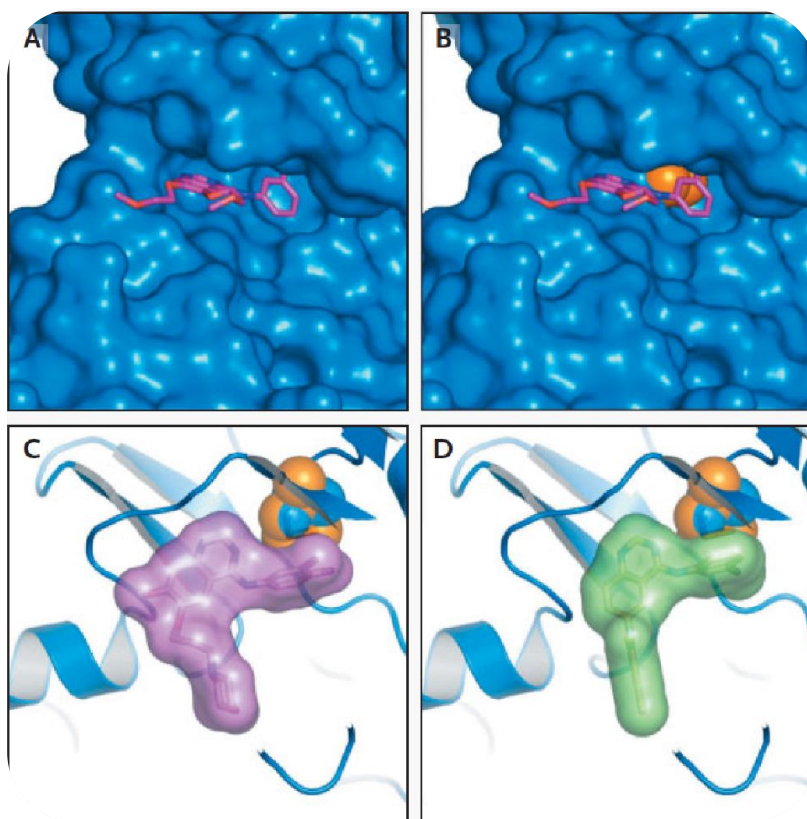
Медиана ВБП для EGFR-ИТК составляет
8-14 мес.

Механизмы резистентности к ИТК



Почему T790M мутация вызывает резистентность к ИТК первого поколения?

- Замена треонина на метионин в позиции 790
- T790M не дает ТКИ связаться с рецептором EGF



ИТК EGFR ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ - ОСИМЕРТИНИБ

Дизайн исследования AURA3

Основные критерии

- ≥18 лет (≥20 years in Japan)
- Местнораспространенный или метастатический НМРЛ
- Подтвержденное прогрессирование на 1ой линии терапии ИТК EGFR
- Документальное подтверждение наличия EGFR мутации до 1ой линии терапии и подтверждение центральной лаборатории о наличии мутации T790M в биопсийном материале, полученном на момент прогрессирования на 1ой линии терапии ИТК EGFR
- Соматический статус по ВОЗ 0-1
- Не более 1 линии терапии по поводу рНМРЛ
- Неаодъюватная и адъюватная ХТ в течение 6 месяцев до начала лечения первым ИТК EGFR – критерий исключения
- В исследование могли включаться больные со стабильными* бессимптомными метастазами в ЦНС

R
2:1

Осимертиниб (n=279)
80 мг/сут

Химиотерапия (n=140)
Пеметрексед 500 мг/м² +
карбоплатин AUC5 или
цисплатин 75 мг/м²
Q3W до 6 циклов
+ поддерживающая терапия
пеметрекседом опционально[#]

Конечные точки

Первичные:

- ВБП по оценке исследователя (RECIST 1.1)

Вторичные:

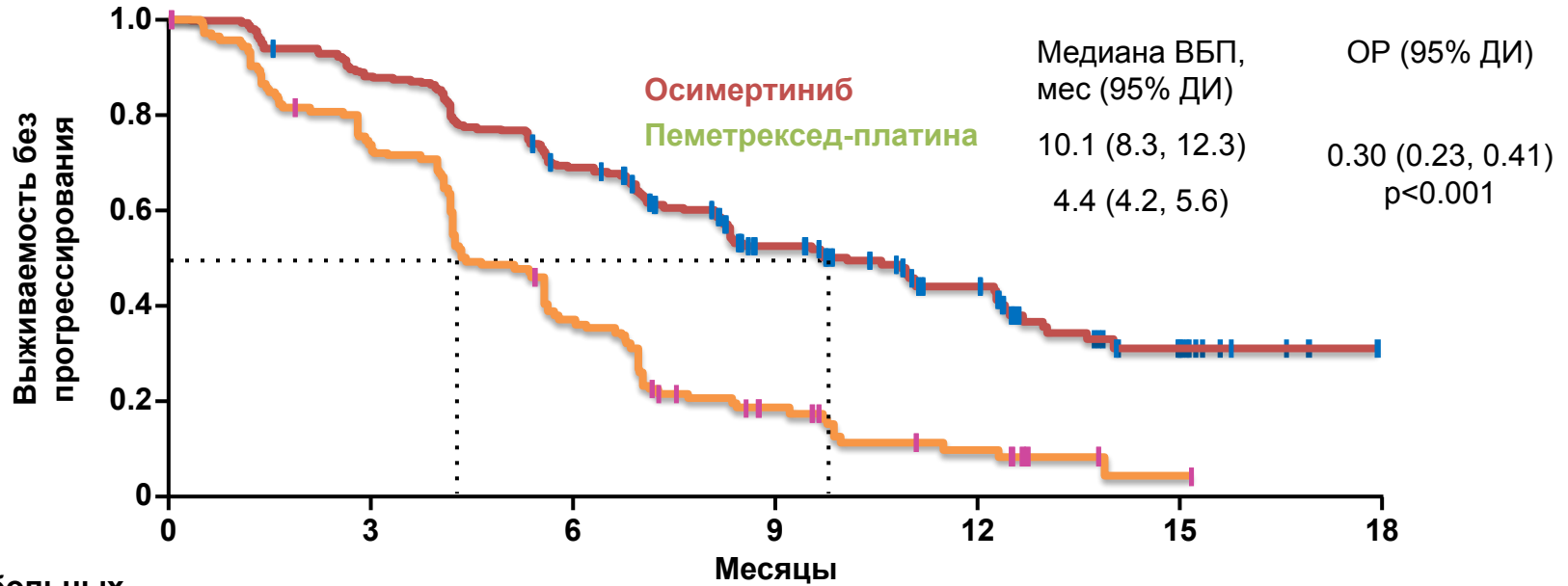
- Общая выживаемость
- Объективный ответ
- Продолжительность ответа
- Контроль заболевания
- Уменьшение размеров опухоли
- ВБП по данным независимой заслепленной оценки
- Исходы, сообщаемые больными
- Безопасность и переносимость

- Оценка по RECIST 1.1 проводилась каждые 6 недель до прогрессирования
- Пациенты могли получать лечение после прогрессирования до тех пор, пока у них отмечалось клиническое преимущество

*Не требовавшие лечения кортикостероидами в течение 4 недель до рандомизации; [#]Для больных без прогрессирования заболевания после 4 циклов Q3W, каждые 3 недели; R, рандомизация;

ИТК EGFR ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

AURA3 основная конечная точка:
ВБП по оценке исследователя



Число больных							
Осимертиниб	279	240	162	88	50	13	0
Пеметрексед-платина	140	93	44	17	7	1	0

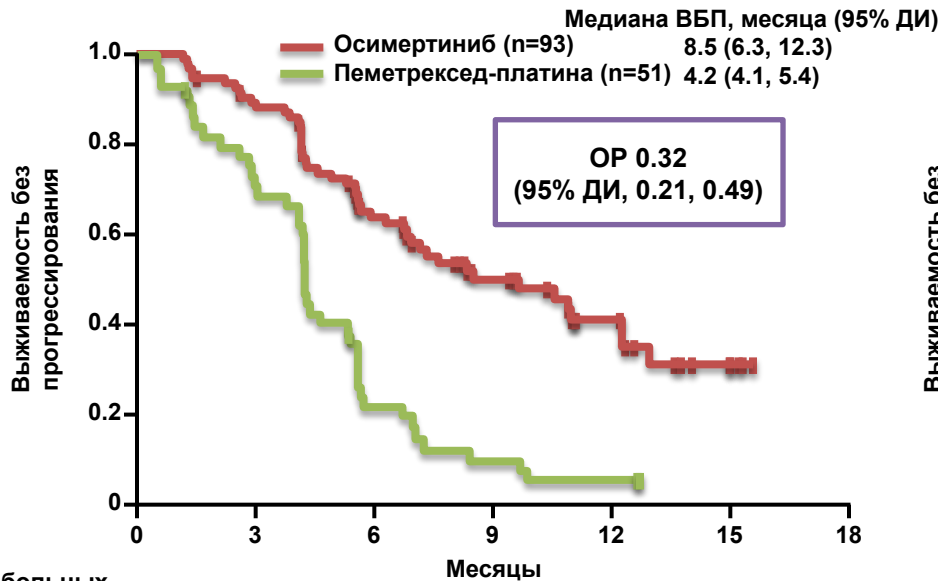
- Анализ ВБП по данным независимой заслепленной оценки: **ОР 0.28** (95% ДИ 0.20, 0.38), p<0.001; Медиана ВБП 11,0 для осимертиниба в сравнении с 4,2 месяца для ХТ

Популяция: intent-to-treat – т.е. получали хотя бы 1 дозу препарата в рамках исследования.
Штрихи отражают цензурированные данные ; ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

ИТК EGFR ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

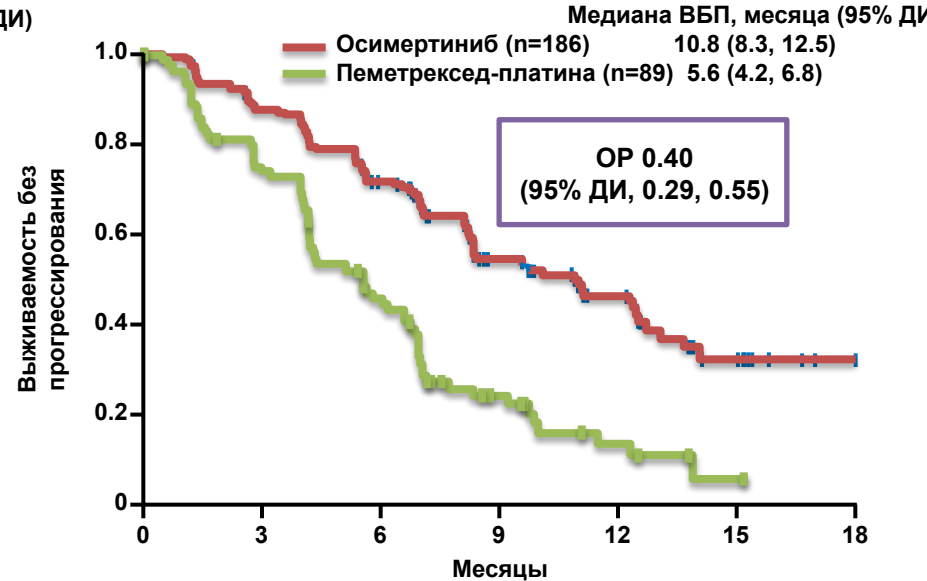
Выживаемость без прогрессирования у пациентов в зависимости от наличия метастазов в ЦНС

С метастазами в ЦНС



Число больных	0	3	6	9	12	15	18
Осимертиниб	93	80	46	27	14	4	0
ХТ	51	32	9	4	2	0	0

Без метастазов в ЦНС



Число больных	0	3	6	9	12	15	18
Осимертиниб	186	160	116	61	36	9	0
ХТ	89	61	35	13	5	1	0

Популяция: intent-to-treat – т.е. получали хотя бы 1 дозу препарата в рамках исследования.
 Штрихи отражают цензурированные данные; ОР <1 означает снижения риска прогрессирования в группе осимертиниба 80 мг

ИТК EGFR ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом по оценке исследователя*

N (%)	Осимертиниба (n=279)		Пеметрексед-платина (n=136)	
	Любая степень	≥3 степени	Любая степень	≥3 степени
От 15% и чаще				
Любое НЯ	231 (83)	16 (6)	121 (89)	46 (34)
Диарея	82 (29)	2 (1)	8 (6)	1 (1)
Сыпь [#]	79 (28)	1 (<1)	6 (4)	0
Паронихии [#]	57 (20)	0	1 (1)	0
Сухость кожи [#]	52 (19)	0	2 (2)	0
Тошнота	21 (8)	0	64 (47)	4 (3)
Сниженный аппетит	20 (7)	1 (<1)	43 (32)	4 (3)
Анемия [†]	9 (3)	1 (<1)	35 (26)	13 (10)
Слабость	19 (7)	0	32 (24)	1 (1)
Нейтропения [#]	15 (5)	0	27 (20)	15 (11)
Тошнота	11 (4)	0	25 (18)	3 (2)
Тромбоцитопения [#]	21 (8)	0	22 (16)	9 (7)
Констипация	7 (3)	0	21 (15)	0
НЯ особого интереса				
Интерстициальная болезнь легких [#]	9 (3)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)
QT пролонгация	7 (3)	0	1 (1)	0

Популяция: все больные, получившие хотя бы одну дозу препарата и по которым были данные после начала лечения

[#]Пациенты с несколькими явлениями в рамках одной категории считались как одно явление для этой категории; НЯ, нежелательное явление; *степень указана на основании Общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений СТСАЕ, версия 4.0

Osimertinib in Untreated *EGFR*-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

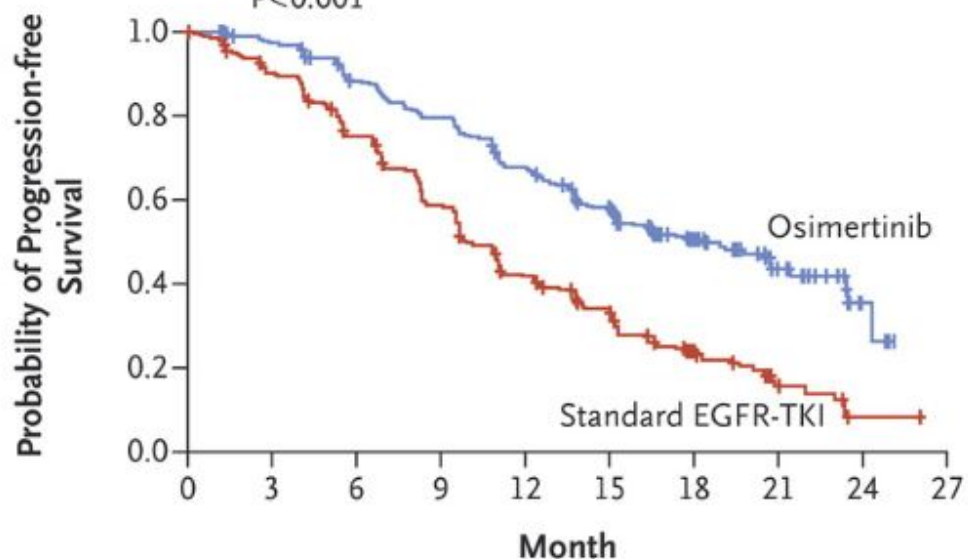
Jean-Charles Soria, M.D., Ph.D., Yuichiro Ohe, M.D., Ph.D., Johan Vansteenkiste, M.D., Ph.D., Thanyanan Reungwetwattana, M.D., Busyamas Chewaskulyong, M.D., Ki Hyeong Lee, M.D., Ph.D., Arunee Dechaphunkul, M.D., Fumio Imamura, M.D., Ph.D., Naoyuki Nogami, M.D., Takayasu Kurata, M.D., Ph.D., Isamu Okamoto, M.D., Ph.D., Caicun Zhou, M.D., Ph.D., Byoung Chul Cho, M.D., Ph.D., Ying Cheng, M.D., Eun Kyung Cho, M.D., Ph.D., Pei Jye Voon, M.D., David Planchard, M.D., Ph.D., Wu-Chou Su, M.D., Jhanelle E. Gray, M.D., Siow-Ming Lee, M.D., Ph.D., Rachel Hodge, M.Sc., Marcelo Marotti, M.D., Ph.D., Yuri Rukazenkov, M.D., Ph.D., and Suresh S. Ramalingam, M.D., for the FLAURA Investigators*

November 18, 2017 | DOI: 10.1056/NEJMoa1713137

A Progression-free Survival in Full Analysis Set

	No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>
Osimertinib	279	18.9 (15.2–21.4)
Standard EGFR-TKI	277	10.2 (9.6–11.1)

Hazard ratio for disease progression or death,
0.46 (95% CI, 0.37–0.57)
 $P < 0.001$

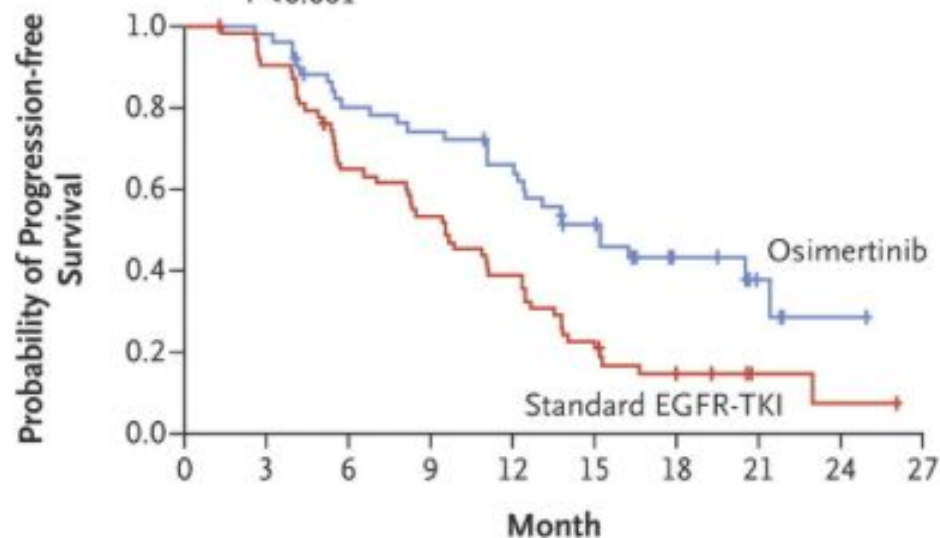


Пациенты с метастазами в ГОЛОВНОЙ МОЗГ

B Progression-free Survival in Patients with CNS Metastases

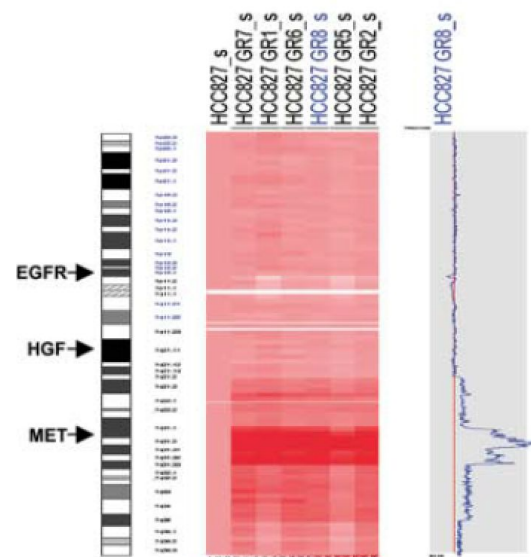
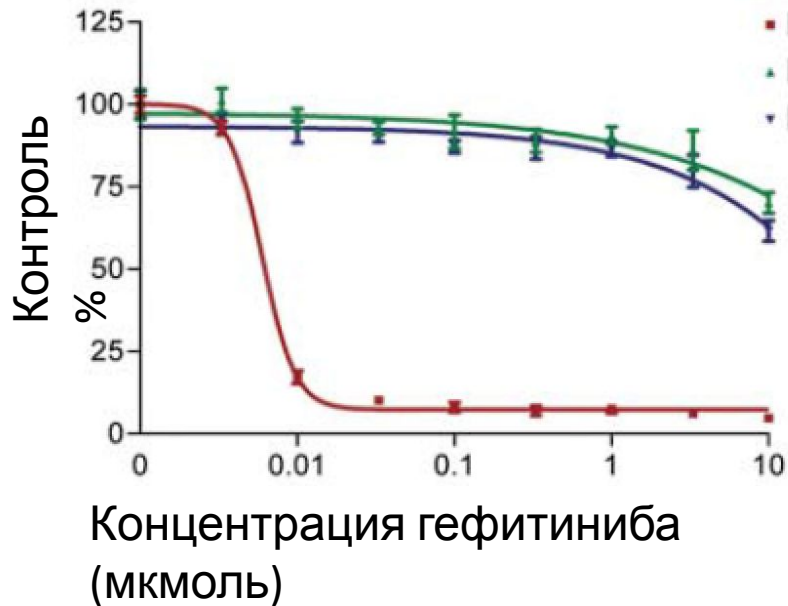
	No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>
Osimertinib	53	15.2 (12.1–21.4)
Standard EGFR-TKI	63	9.6 (7.0–12.4)

Hazard ratio for disease progression or death,
0.47 (95% CI, 0.30–0.74)
 $P < 0.001$

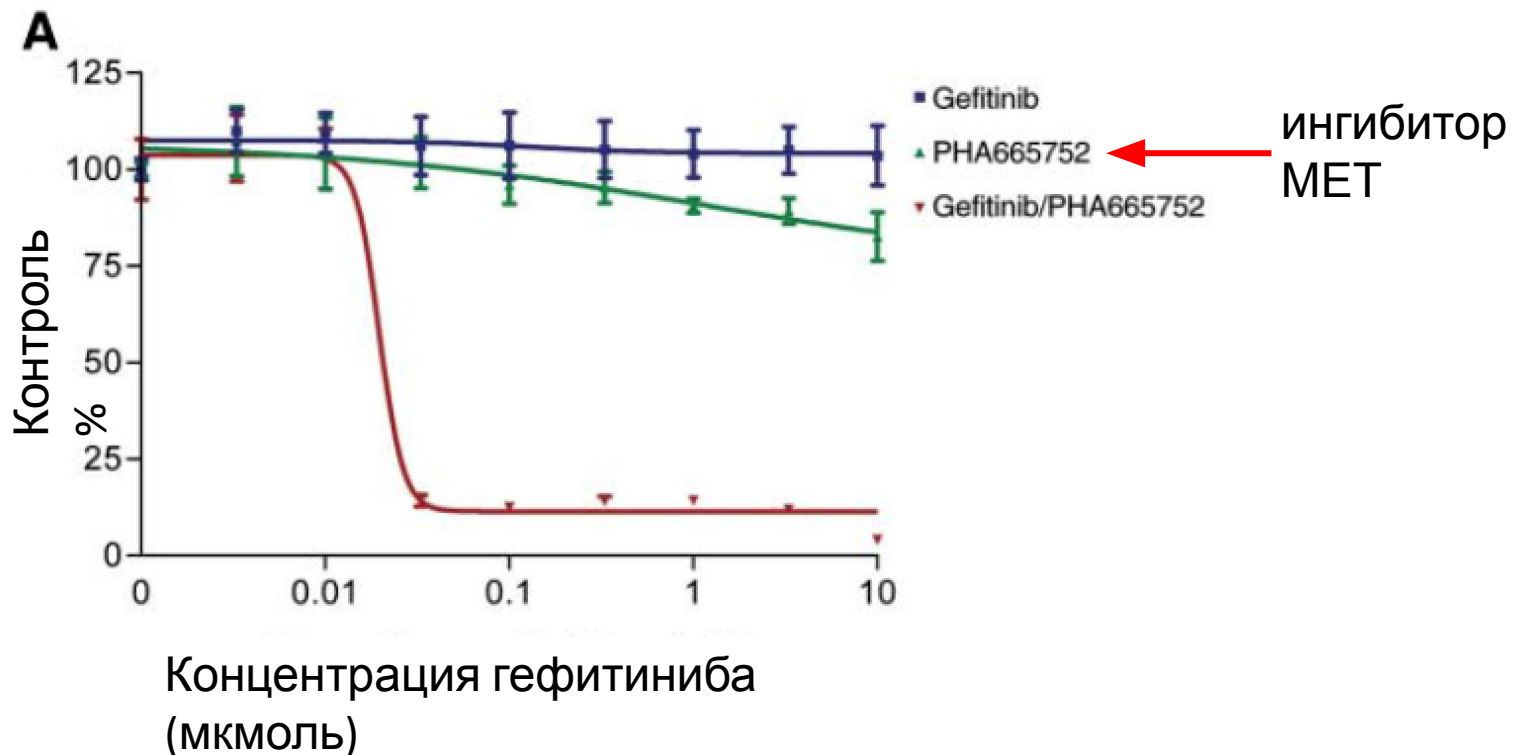


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Osimertinib	53	51	40	37	32	22	9	4	1	0
Standard EGFR-TKI	63	57	40	33	24	13	6	2	1	0

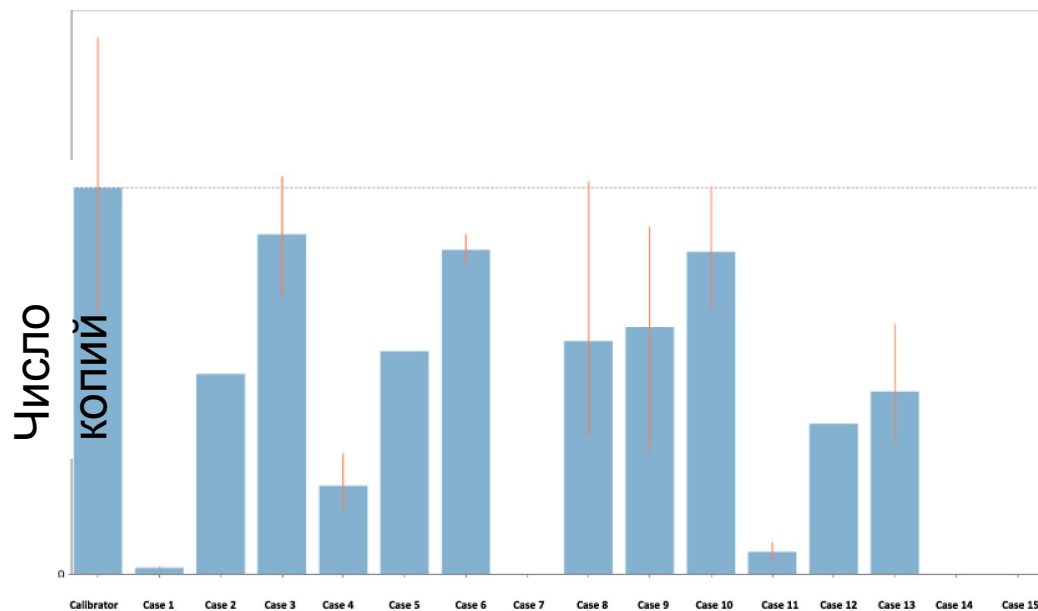
Активация MET – механизм резистентности



Комбинация анти-EGFR и анти-MET эффективна при возникновении резистентности



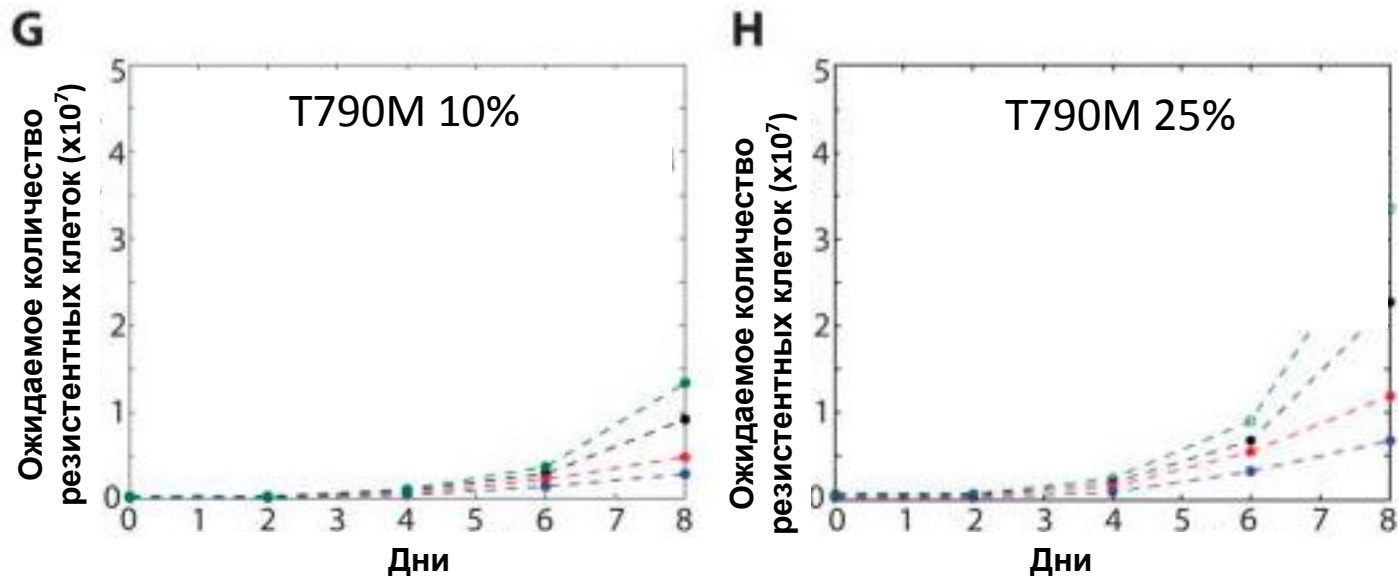
Частота амплификации MET при резистентности к ингибиторам EGFR 1-го поколения



Частота мутации T790M и амплификации MET в биопсийных образцах, полученных при развитии резистентности к ИТК

Исследование	N	T790M	MET амплиф-я	Оба мех-ма	Ни одного
Engelman и др	18	10 (56%)	4 (22%)	2	6
Bean и др	43	20 (47%)	9 (21%)	4	18

Альтернативные режимы дозирования позволяют отсрочить возникновение резистентности



Постоянная экспозиция 3 мкмоль

Пульсовое введение 1 день 20 мкмоль, 6 дней 1 мкмоль

Пульсовое введение 2 дня 20 мкмоль, 5 дней 1 мкмоль

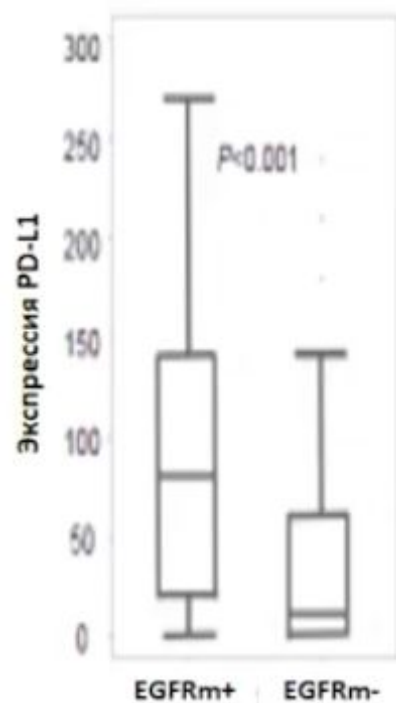
Juliana P. Chouinard et al. // Sci Transl Med (2011) Vol. 3, Issue 90, pp. 90ra59

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИТК ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

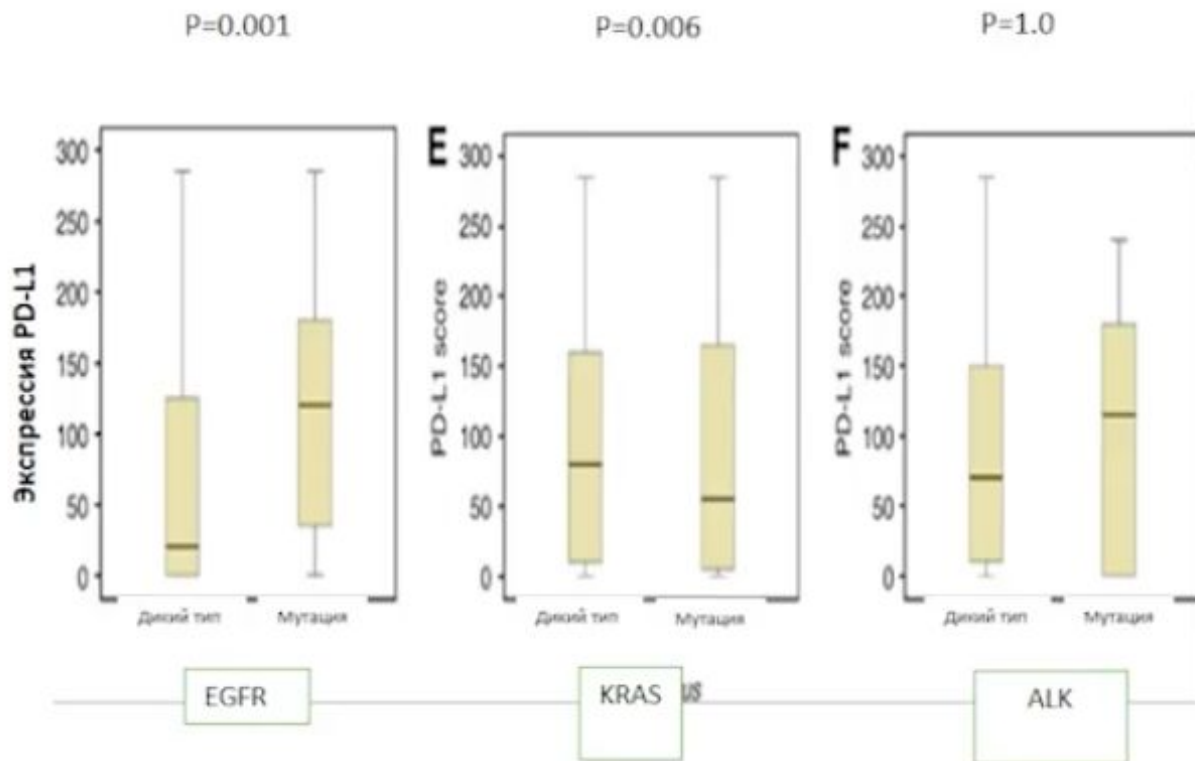
Динамическое изменение молекулярного профиля

Мутация гена EGFR	Пациент 1			Пациент 2		Пациент 3
	Плазма 0 мес	Плазма 6 мес	Плазма 7 мес	Гистол Блок	Плазма 7 мес	Плевральн Выпот 13 мес
p.745_750del (c.2235_2249del)	86%	87%	82%	12%	28%	71%
p.T751I (c.C2252T)	86%	87%	82%	-	-	-
p.T790M (c.C2369T)	78%	81%	79%	-	14%	7%
p.C797S (c.T2389A)	-	34%	34%	-	1%	6%
p.C797S (c.G2390C)	-	20%	20%	-	-	-
p.C797G (c.T2389G)	-	1%	1%	-	-	-
p.C797N (c.TG2389_2390AA)	-	-	0.27%	-	-	-
p.L792H (c.T2375A)	-	3%	4%	-	8.8%	-
p.L792F (c.C2374T)	-	1%	2%	-	0.5%	1%
p.L792Y (c.2374_2375CT>TA)	-	-	-	-	3.0%	-
p.L718Q (c.T2153A)	-	1%	1%	-	-	-
Relative copy number gain*	13.6x	9.6x	8.1x	-	-	2.7x

Наличие мутации гена EGFR связано с повышенной экспрессией PD-L1



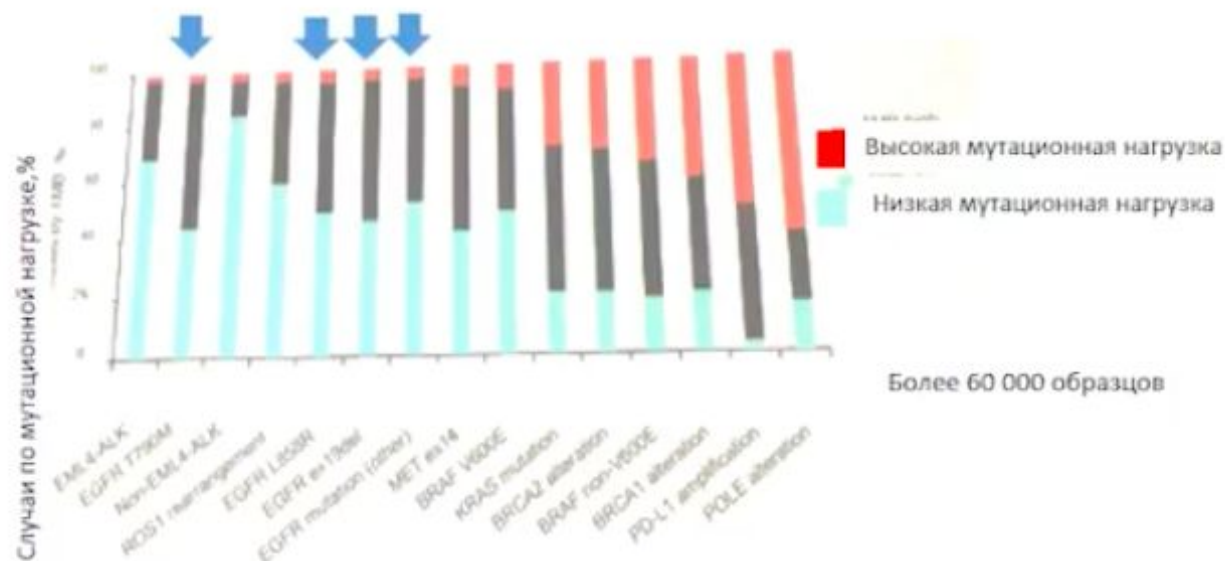
N=164



N=125

Почему не смотря на повышенную экспрессию PD-L1 иммунотерапия мало эффективна у больных с мутацией гена EGFR?

Низкая мутационная нагрузка



Недостаточно опухоль инфильтрирующих лимфоцитов (CD8+ TILs)

	EGFRm+ (до ИТН) n=62
PD-L1+ (≥50%)	7(11%)
PD-L1+ (≥5%)	10(16%)
CD8+ TILs	
2+	2 (4.2%)
3+	0 (0%)
Сочетание PD-L1 экспрессии и CD8+ TILs высокого грейда (ИHC)	
PD-L1+ (≥ 50%) & CD8+ TILs (грейд 2-3)	1/48 (2.1%)
PD-L1+ (≥ 5%) & CD8+ TILs (грейд 2-3)	1/48 (2.1%)

Спасибо за внимание!