Иммунотерапия в 1 линии лечения немелкоклеточного рака легкого

д.м.н. Болотина Лариса Владимировна

13 сентября 2018

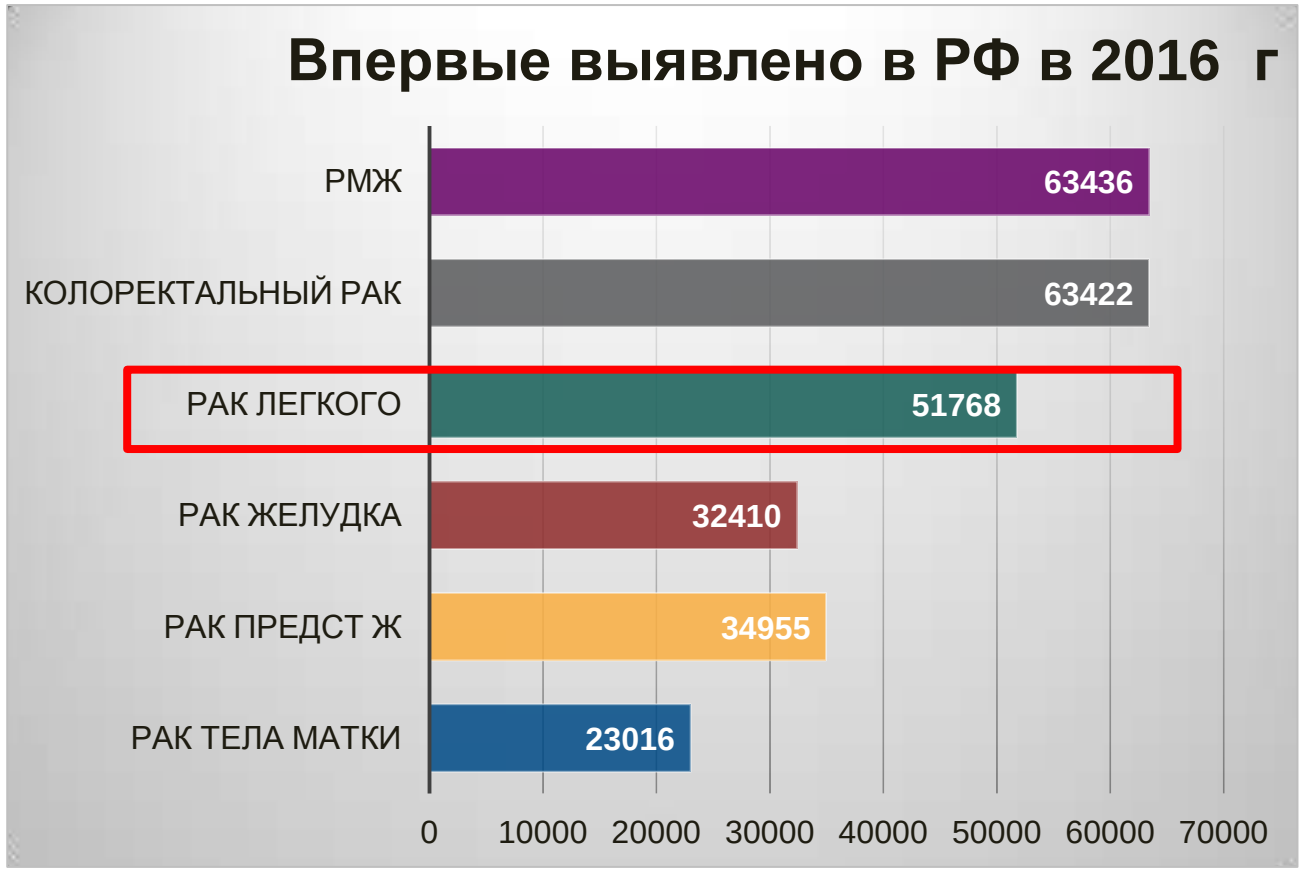
г. Екатеринбург

ЭТА ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНА В КАЧЕСТВЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ ВРАЧЕЙ И ОТРАЖАЕТ МНЕНИЕ ДОКЛАДЧИКОВ, КОТОРОЕ НЕ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОТРАЖАЕТ ТОЧКУ ЗРЕНИЯ MERCK & CO., INC., WHITEHOUSE STATION, NJ, USA, И ДРУГИХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ КОМПАНИИ.
В СВЯЗИ С РАЗЛИЧИЯМИ В ТРЕБОВАНИЯХ РЕГУЛИРУЮЩИХ ИНСТАНЦИЙ В РАЗНЫХ СТРАНАХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, УПОМИНАЮЩИХСЯ В ДАННОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ, МОГУТ ВАРЬИРОВАТЬ.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ЛОКАЛЬНЫМИ ИНСТРУКЦИЯМИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫМИ КОМПАНИЯМИ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ.

ПОЛНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДОСТУПНЫ ПО ЗАПРОСУ.
НАСТОЯЩИМ ЛЕКТОР ПОДТВЕРЖДАЕТ, ЧТО ОН 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.

Рак легкого в России



Тыс. человек

- Почти 28 тыс. пациентов с выявленным раком легкого умерло в течение 2016
- 50% умирает в 1-й год после диагностики
- 70% диагностируются на поздних стадиях заболевания

- Самая низкая 5-летняя ОВ



Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году , Москва 2017
American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell). http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates. Accessed October 27, 2015.

Рак легкого - занимает первое место по смертности среди онкологических заболеваний



Рак простаты - 12523



Рак молочной железы - 22248



Колоректальный рак - 18183

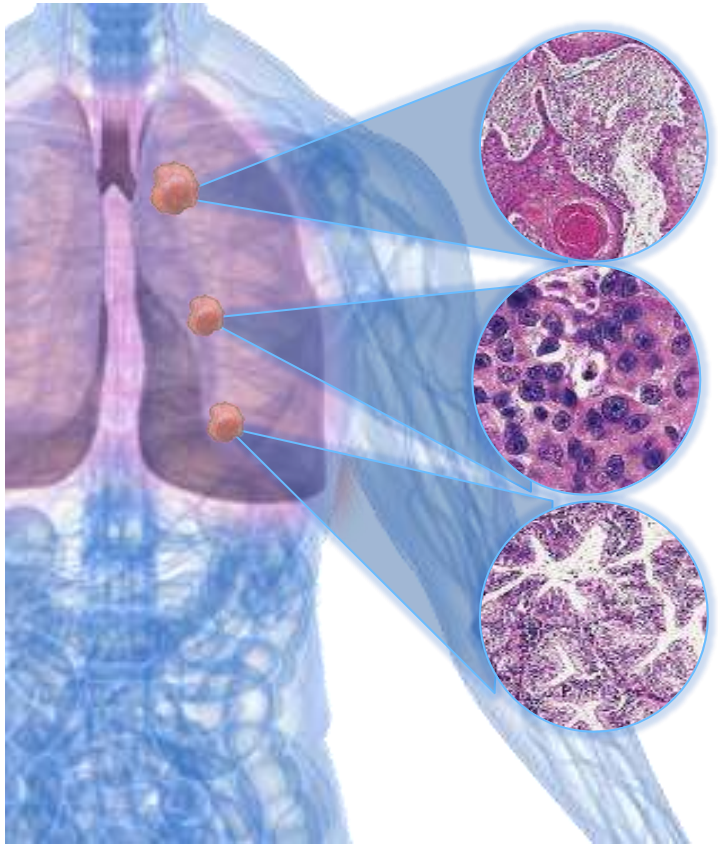
=



Рак легкого – 51476

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ В 2016 ГОДУ (ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ) *Под редакцией А.Д. КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО, Г.В. ПЕТРОВОЙ* Москва 2017

Морфологические подтипы НМРЛ в России



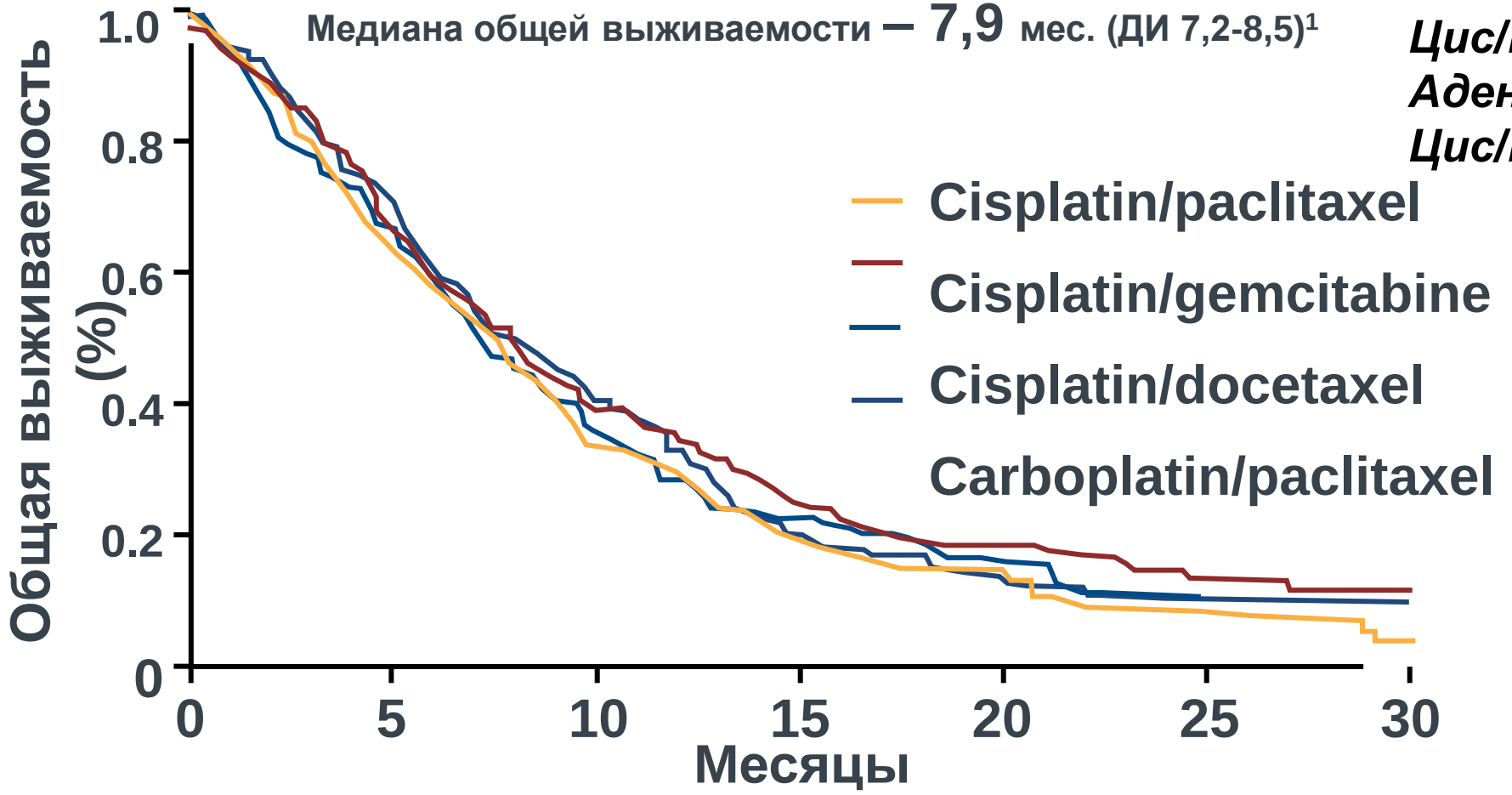
- **Плоскоклеточный рак 54%**
- Аденокарцинома 31 %
- Другие формы 14.7%

Тюляндин С.А.[1], Моисеенко В.М.[2], Имянитов Е.Н.[3] и др, 2015
A. Sarrato el al, 2014

ECOG 1594: Химиотерапия при НМЛР достигла терапевтического плато

недостаток терапевтических опций!

1 линия:
Плоскоклеточный
Цис/Гем – 10,8 мес.
Аденокарцинома
Цис/Пем – 12,6 мес.[2]



Рандомизированное исследование 4-х химиотерапевтических режимов для больных распространенным НМЛР

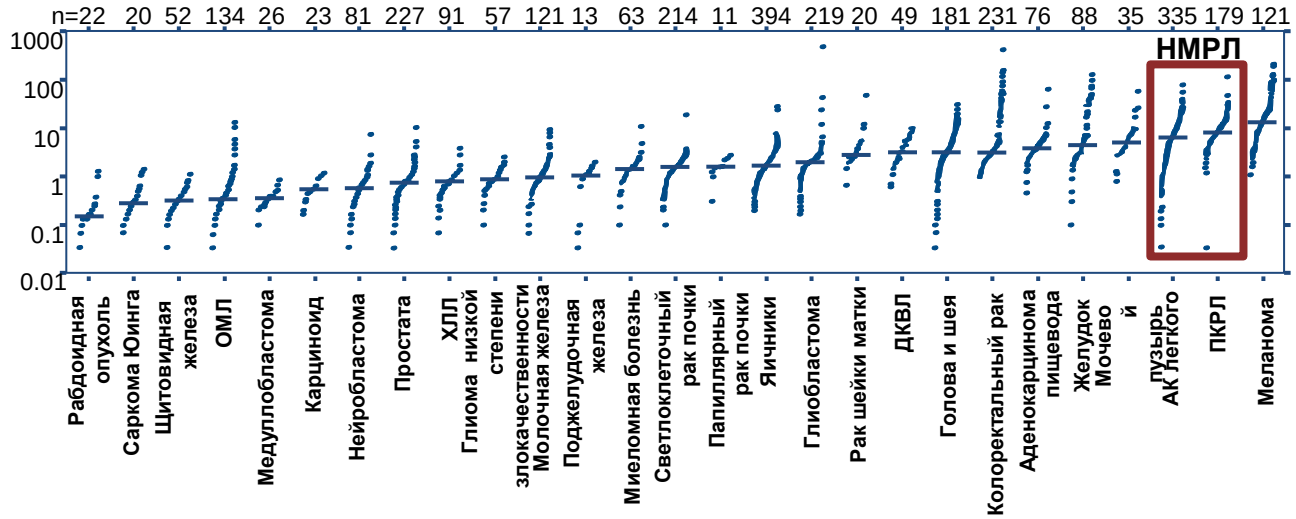
1.Shiller et al. N Engl.J Med. 2002; 346; 92-98, January 10, 202; 2 Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3543-3551. Fukuoka, et al. J Clin Oncol 2011;29:2866–2874

При раке легкого высокая частота соматических мутаций

- **Частота мутаций при НМРЛ самая высокая из всех видов рака после меланомы**
- **Курение, возможно, - основной стимулятор высокой частоты мутаций при НМРЛ**
- **Высокая частота мутаций приводит к высокой экспрессии антигенов при НМРЛ** → ***потенциальная эффективность ИО препаратов***

необходимо изучение целесообразности их включения в 1 линию терапии

Частота мутаций при различных видах рака



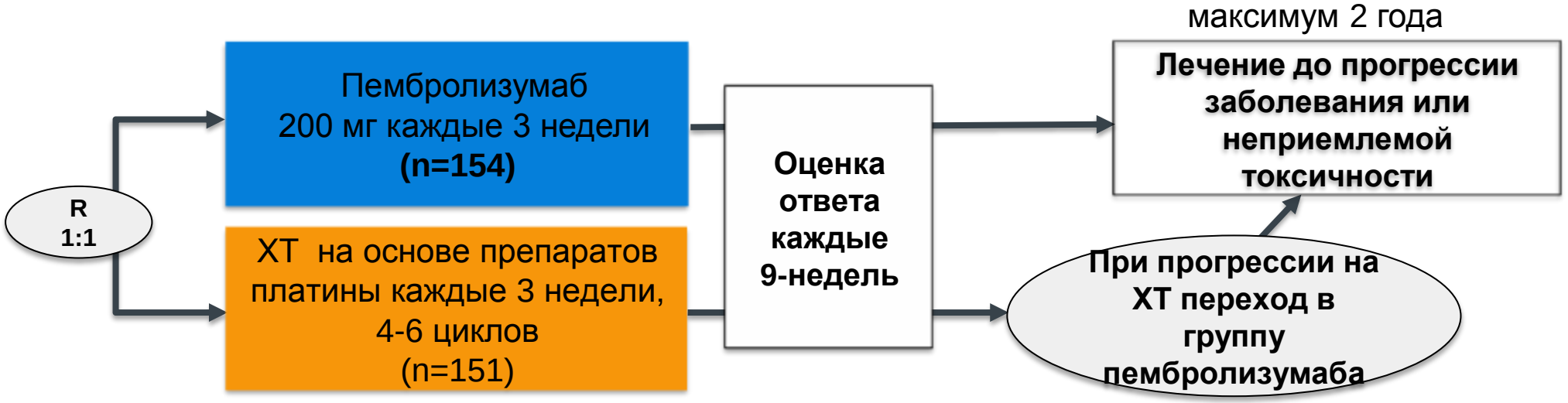
Lawrence MS, et al. *Nature*. 2013;499(7457):214-218.
Soria JC, et al. Oral presentation at ECC 2013. 3408.
Janeway CA, et al. *Immunobiology*: *The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Science; 2001.

.

KEYNOTE-024: Пембролизумаб в сравнении со стандартной химиотерапией в 1 линии лечения НМРЛ. Дизайн исследования

- Рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование III фазы в первой линии терапии при метастатическом НМРЛ с высоким уровнем **PD-L1 экспрессии (≥50%)**[1]

- **НМРЛ IV стадия**
- **Старше 18 лет**
- **Измеряемый очаг по критериям RECIST**
- **ECOG 0-1**
- **Свежая биопсия для определения PD-L1**
- **PD-L1 ≥50%**
- **Отсутствие EGFR мутации или ALK транслокации**



- **Основная цель исследования :** выживаемость без прогрессирования (централизованная независимая оценке, RECIST v1.1.[1])
- **Вторичные:** общая выживаемость, объективный ответ (ПО + ЧО), безопасность
- **Дополнительные:** длительность ответа

1. Reck M et al. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1–11.

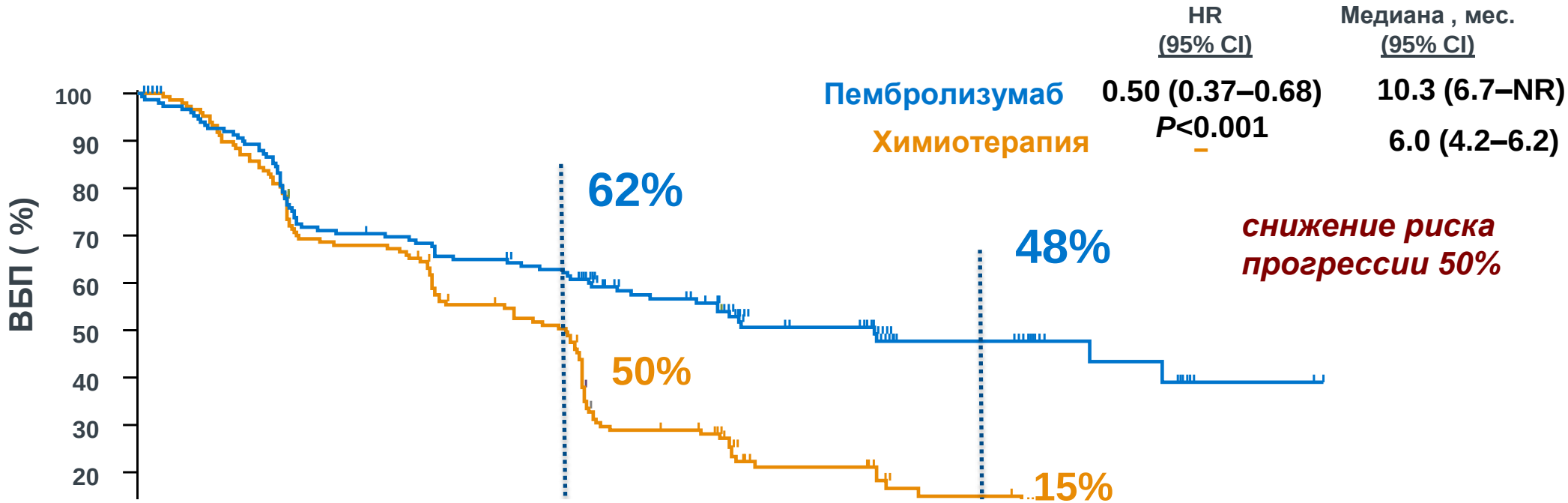
KEYNOTE-024: Пембролизумаб в сравнении со стандартной химиотерапией. Основные характеристики пациентов[1]

Характеристики пациентов[a] n (%)	Пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед. (n=154)	Химиотерапия (n=151)
Средний возраст (диапазон), г.	**64** (33–90)	66.0 (38–85)
Мужчины	92 (**60%**)	95 (**63%**)
Статус ECOG 0	54 (**35%**)	53 (**35%**)
Статус ECOG 1	99 (**65%**)	98 (**65%**)
Статус курения		
курят в настоящее время	34 (**22%**)	31 (**21%**)
курили раньше	115 (**75%**)	101 (**67%**)
никогда не курили	5 (**3.2%**)	19 (**12.6%**)
Гистология		
плоскоклеточный рак	29 (**19%**)	27 (**18%**)
неплоскоклеточный рак	125 (**81%**)	124 (**82%**)
Метастазы в головной мозг	18 (**12%**)	10 (**7%**)

1. Reck M et al. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1–11.

KEYNOTE-024: Пембролизумаб в сравнении со стандартной химиотерапией. Выживаемость без прогрессии[1]

- Медиана времени до прогрессирования составила **10,3 мес.** в группе пембролизумаба и **6,0 мес**. в группе химиотерапии (HR=0,50, p<0,001).
- На терапии пембролизумабом достигнуто **50%** снижение риска прогрессии заболевания

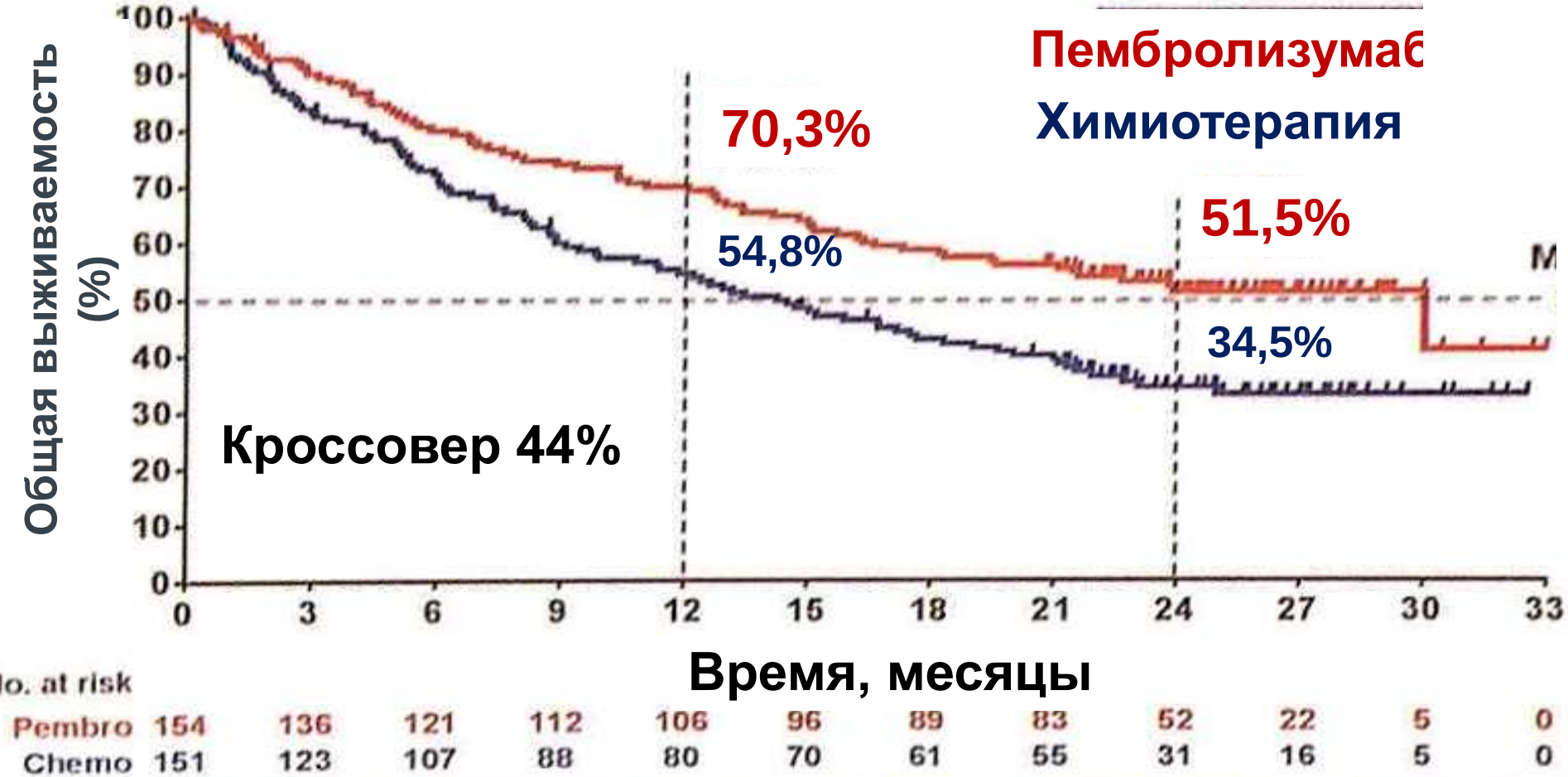


- При втором промежуточном анализе было **продемонстрировано достоверное преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией по ВБП, в связи с чем и исследование прекращено досрочно**

- 44% больных из группы химиотерапии переведены на лечение пембролизумабом

1. Reck M et al. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1–11.

KEYNOTE-024: Пембролизумаб в сравнении со стандартной химиотерапией.
Общая выживаемость (24 месяца)



	События, n	HR
Пембролизумаб	73	0,63 (95% ДИ 0,47-0,88) P=0,002
Химиотерапия	96	

Медиана (95% ДИ)

30.0 мес (18,3 - NR)

14,2 мес (9,8-19,0)

[a]Effective crossover rate from chemotherapy to anti-PD-L1 therapy, 62.3% (82 patients crossed over to pembrolizumab during the study and 12 received anti-PD-L1 therapy outside of crossover). [b]Nominal *P* value. NR, not reached.
Data cutoff: July 10, 2017.

Снижение риска смерти на 37%

KN 024 Обновленные данные: ЧОО и длительность ответа согласно критериям RECIST v1.1

ЧОО после crossover 20%

	Pembrolizumab N = 154	Chemotherapy N = 151
Объективный ответ, n	70	45
Объективный ответ, %	45.5 (37.4–53.7)	29.8 (22.6–37.8)
	14.9 (4.3–25.3) *P* = 0.0031[a]	
Медиана времени	2.1 (1.4–14.5)	2.2 (1.8–10.3)

Медиана

не достигнута (1,8 + - 20,6 +)



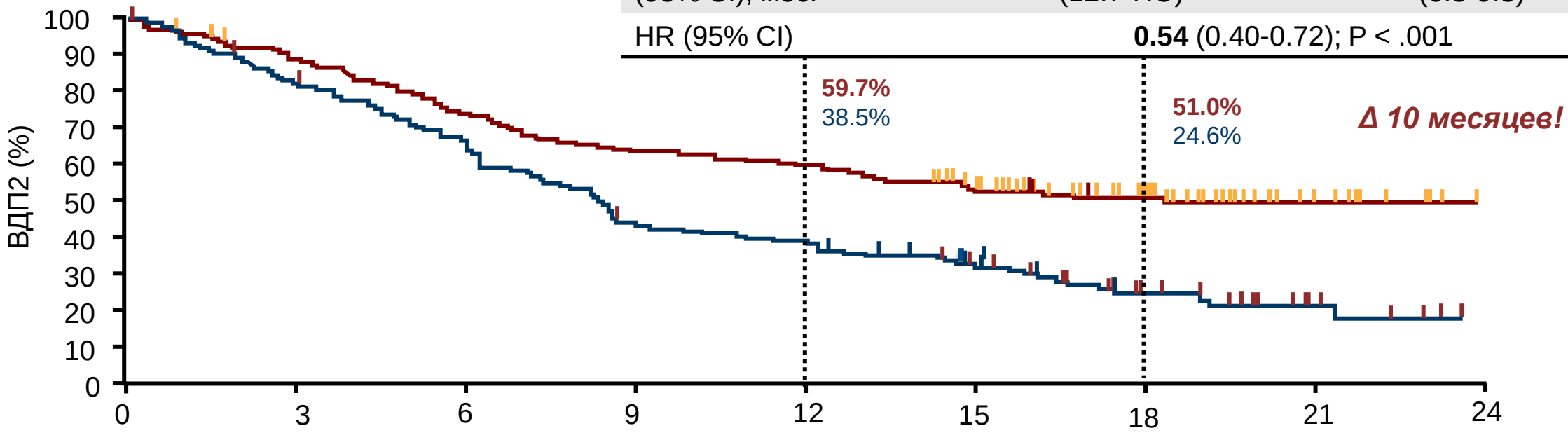
Вывод авторов: результаты этого исследования окажут значимое влияние на выбор системной терапии первой линии у больных НМРЛ

[a]Nominal *P* value.; [b]"+" indicates the response duration is censored.
NR, not reached.
Data cutoff: July 10, 2017.

KEYNOTE-024: ВДП2

(исключение влияния crossover на показатель ОВ)

	Пембролизумаб (n = 154)	Химиотерапия (n = 151)
Медиана ВДП2 (95% CI), мес.	**18.3** (12.7-НО)	8.4 (6.8-9.8)
HR (95% CI)	**0.54** (0.40-0.72); P < .001	

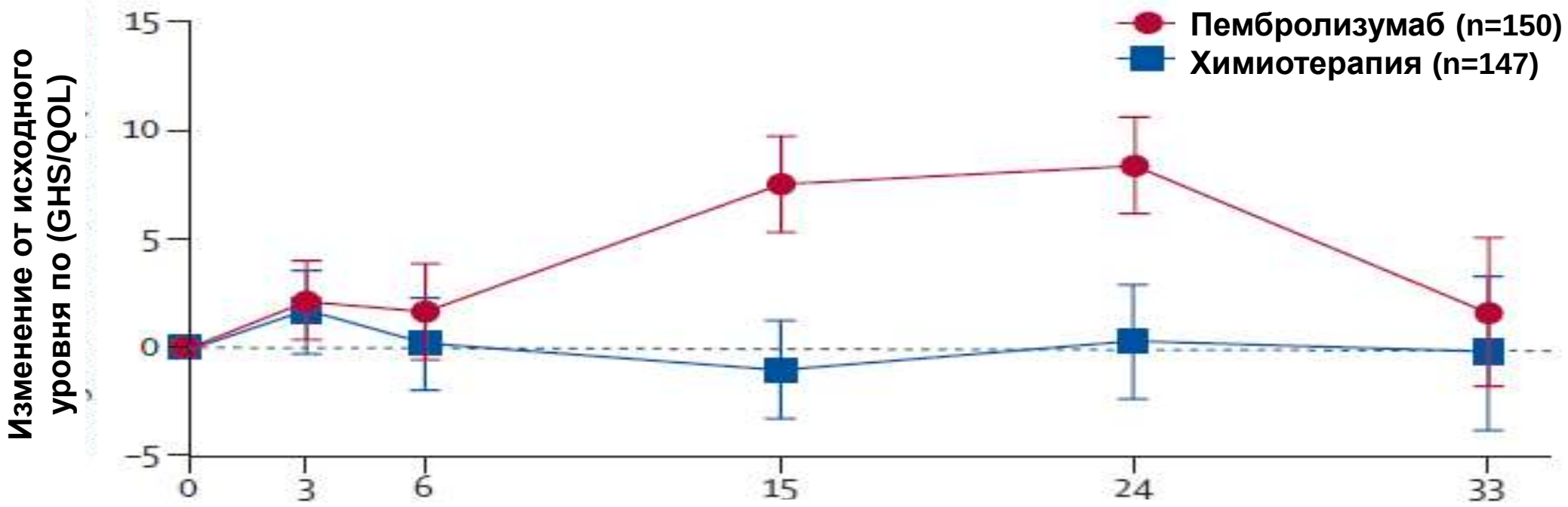


Pts at Risk, n

154	134	112	96	90	71	40	16	3
151	121	99	64	56	36	18	6	1

Brahmer JR, et al. ASCO 2017. Abstract 9000.

KEYNOTE-024: Улучшение общей оценки здоровья (GHS/QOL) на терапии пембролизумабом по сравнению с х/терапией*



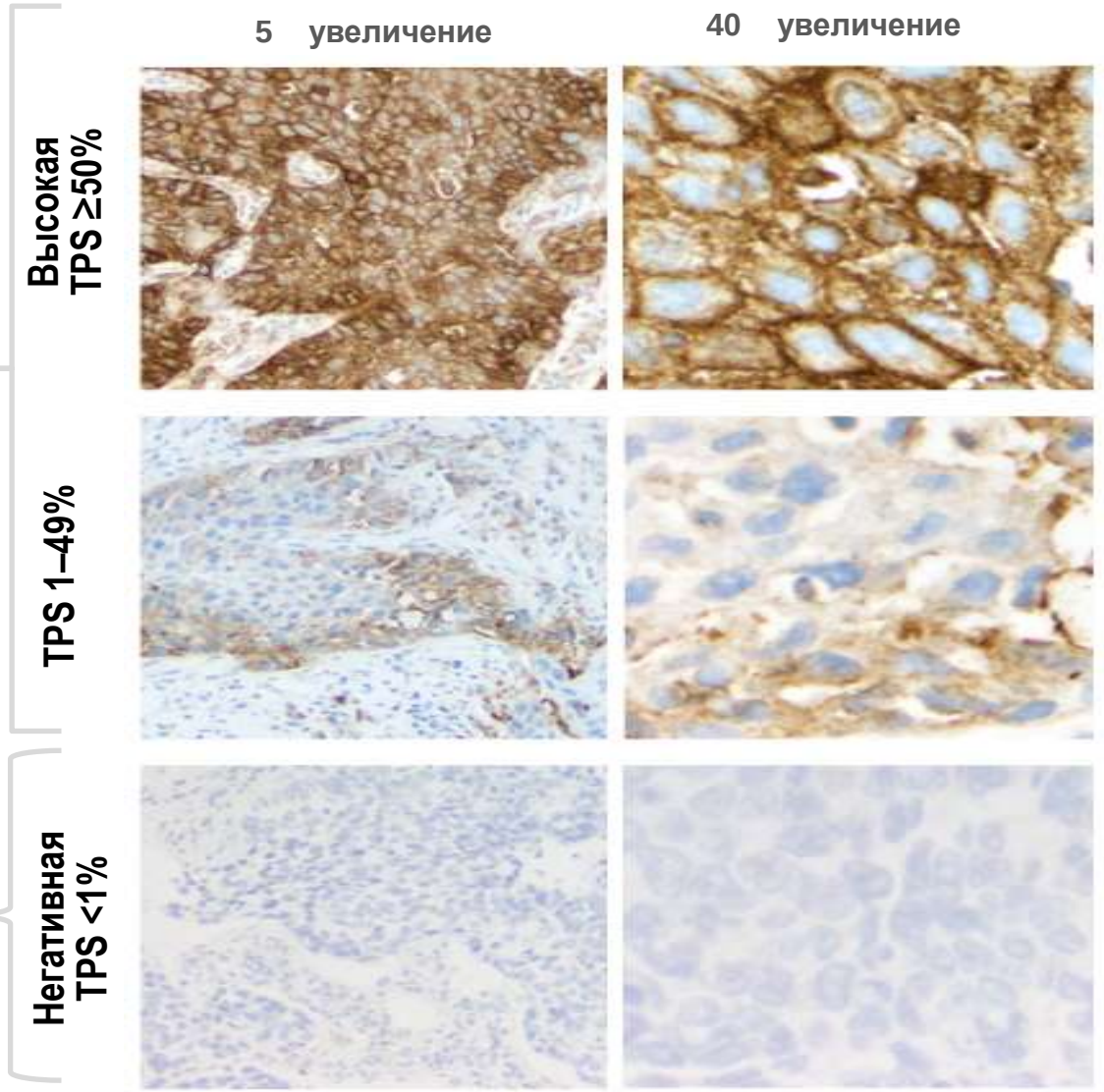
Кол-во пациентов (n неоцененных)					
Пембролизумаб	145 (5)	126 (24)	117 (33)	105 (45)	93 (57)	63 (87)
Химиотерапия	138 (9)	114 (33)	102 (45)	85 (62)	71 (76)	44 (103)

* **Достоверное уменьшение одышки, кашля и боли**

Julie R Brahmer, Delvys Rodríguez-Abreu et al Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial // Lancet Oncol, 2017, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3

Пембролизумаб в терапии НМРЛ – показания в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках

В терапии 1-й линии у пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥50% опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций EGFR/ALK



Brown chromagen: PD-L1 staining; blue colour: haematoxylin countersta ; IHC: immunohistochemistry; NSCLC: non-small-cell lung cancer; PD-L1: programmed cell death ligand 1; TPS: tumour proportion score.; Garon; EB, et al. *N Engl J Med* 2015;372:2018–2028. ; PD-L1 staron EB. Presented at AACR 2015.

КОМБИНАЦИЯ ИММУНО-ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ЦИТОСТАТИКОВ

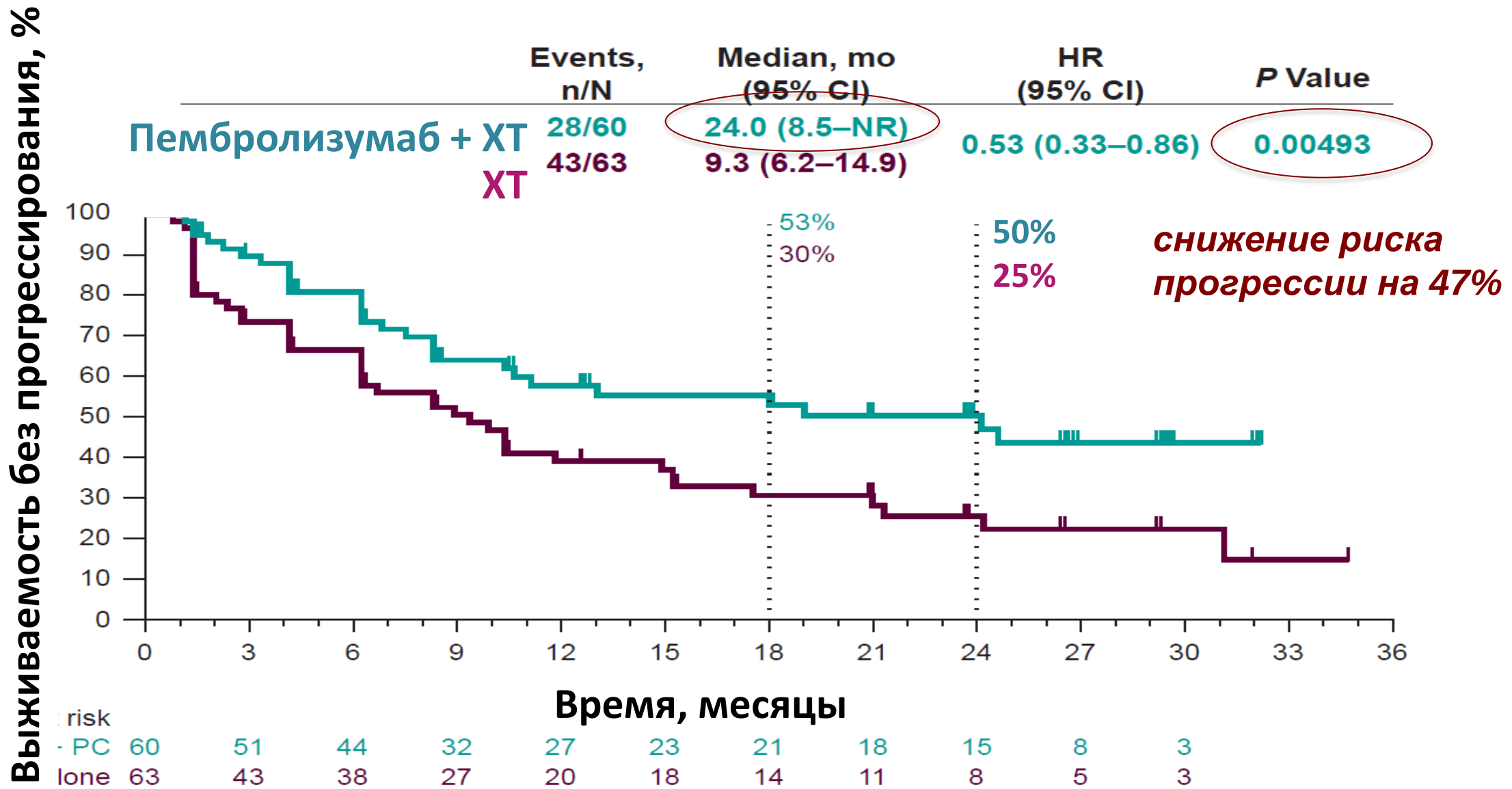
Обоснование применения комбинаций химио- и иммунотерапии

- Цитостатические препараты могут оказывать различные иммунологические эффекты[1]:
  - Снижение массы опухоли, что приводит к относительному повышению пула инфильтрирующих Т-лимфоцитов
  - Снижение количества и активности супрессивных иммунных клеток (например, Т-reg, макрофагов М2, миелоидных клеткок- супрессоров);
  - Индукция иммуногенной гибели клеток;
  - Повышение презентации опухолевых антигенов;
  - Индукция созревания и активации дендритных клеток;
  - Усиление функции эффекторных Т-клеток.
- Химиотерапия может индуцировать экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках[2-4].

Представлено Corey J. Langer с соавт. на конференции ESMO 2016

1. Apoteh L et al. *Ann Oncol*. 2015;26:1813-1823.
2. Peng J et al. *Cancer Res*. 2015;75:5034-5045.
3. Grabosch S et al. *J Immunother Cancer*. 2015;3(suppl 2):P302.
4. Zhang P et al. *Cancer Sci*. 2016;doi: 10.1111/cas.13072.

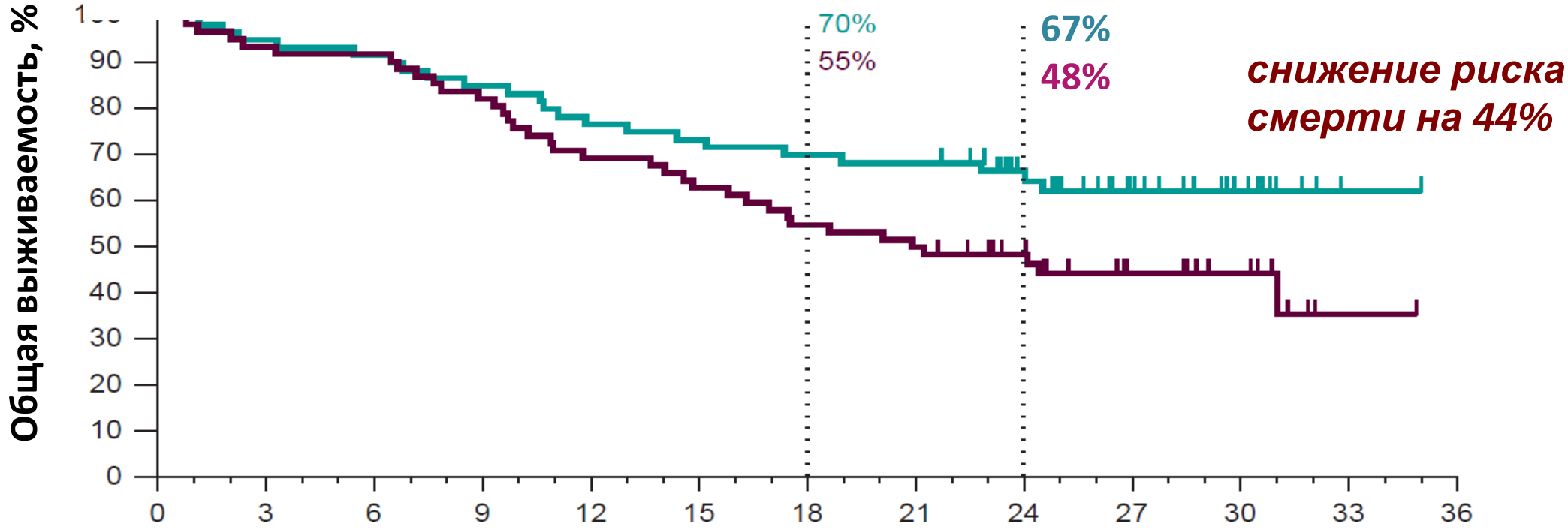
Keynote-021G (II фаза): 50% больных прожили два года без прогрессирования заболевания



Gentzler et al., ASCO 2018

Keynote-021G: двухлетняя общая выживаемость составляет 67%

	Events, n/N	Median, mo (95% CI)	HR (95% CI)	*P* Value
Пембролизумаб + ХТ	22/60	NR (24.5–NR)	0.56 (0.32–0.95)	0.01508
ХТ	35/63	21.1 (14.9–NR)		



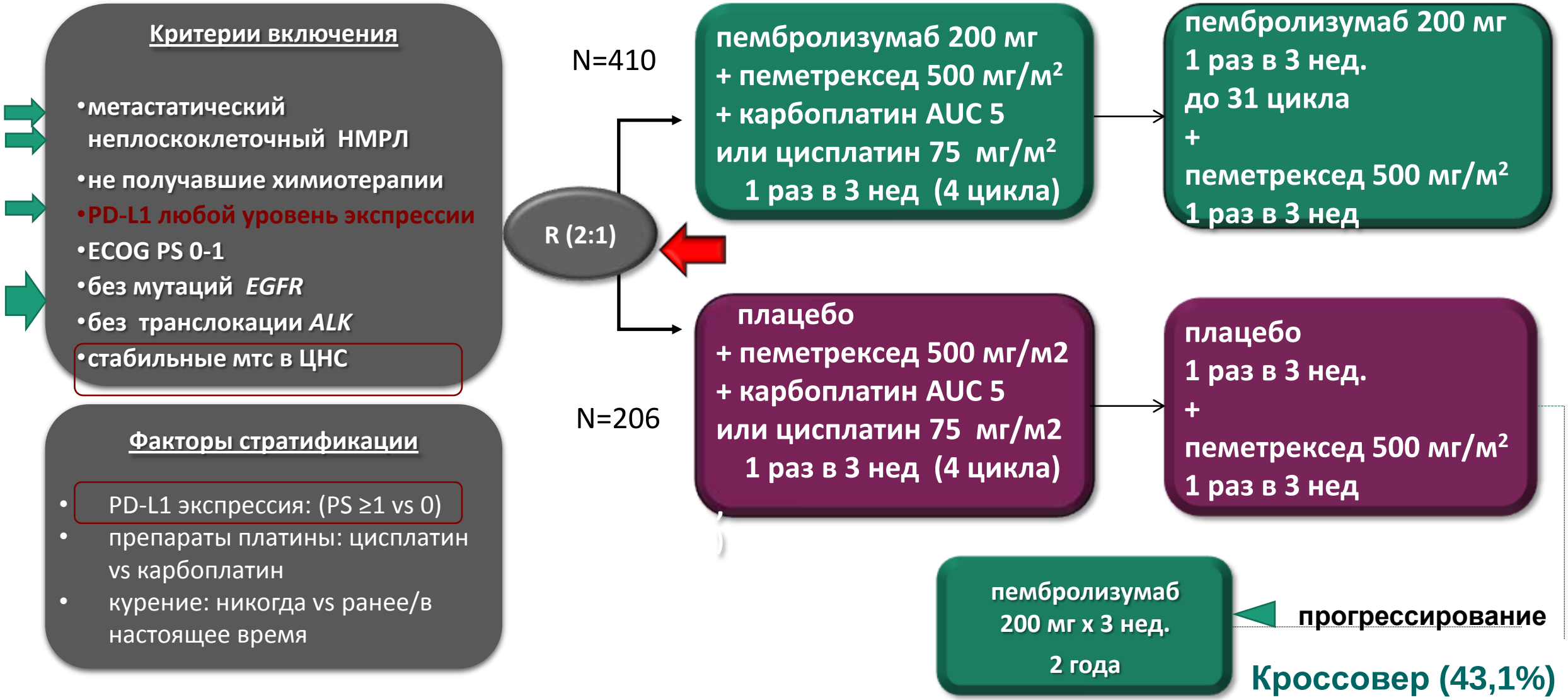
No. at risk											
Pembrolizumab + PC	60	57	55	51	46	44	42	41	31	18	10
PC alone	63	58	57	51	43	39	34	31	24	15	9

Gentzler et al., ASCO 2018

KEYNOTE-189: рандомизированное, двойное слепое исследование 3 фазы по сравнению комбинации пембролизумаба с х/т vs плацебо в комбинации с химиотерапией у больных метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ в первой линии

L. Gandhi, D. Rodriguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennens, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J. Yang, H. Raftopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino

KEYNOTE-189: дизайн исследования (III фаза)



L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: Оценка эффективности терапии

Цели исследования:

Первичные конечные точки:

- Общая выживаемость
- Выживаемость без прогрессии

Вторичные конечные точки:

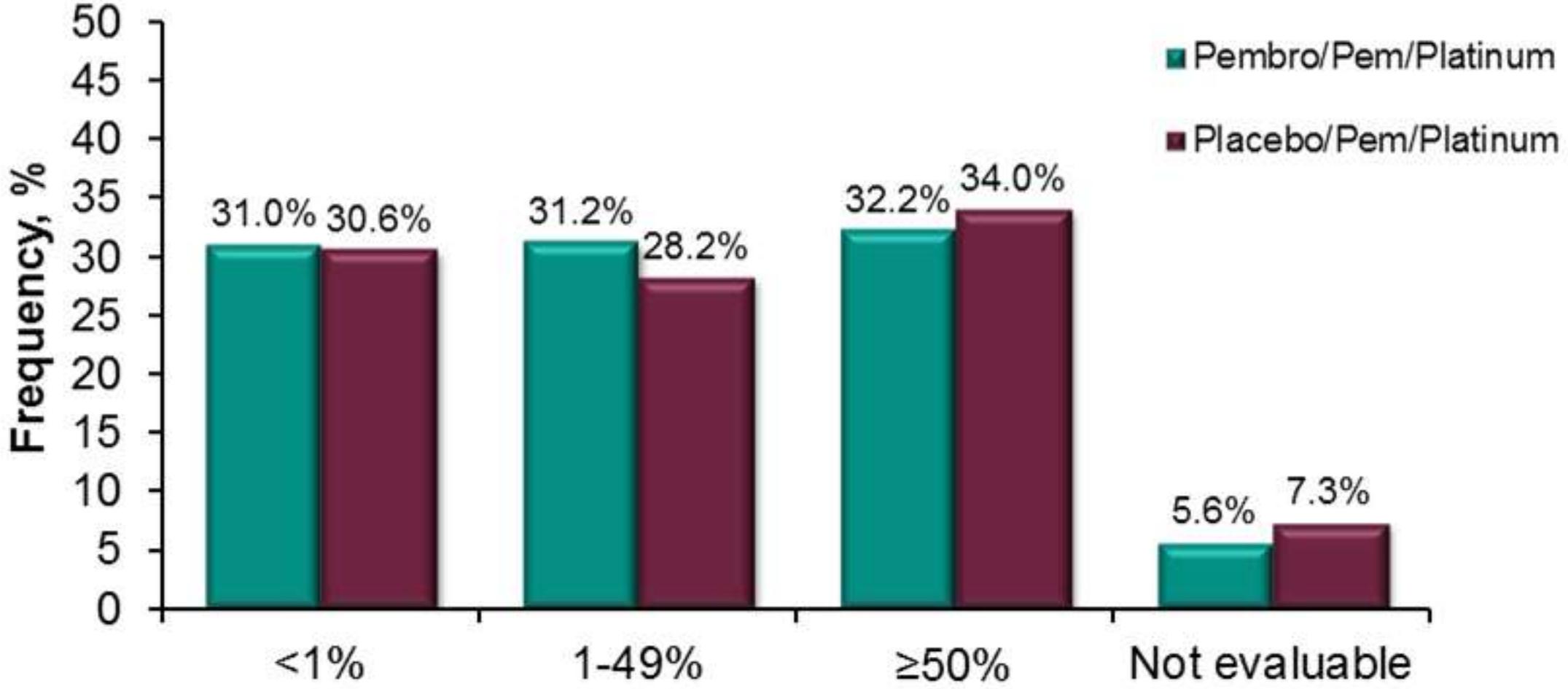
- Объективный ответ
- Длительность объективного ответа
- Безопасность

Исследовательские цели:

- Оценка эффективности терапии в зависимости от уровня PD-L1 экспрессии

L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: Частота уровня экспрессии в отдельных подгруппах (<1%, 1-49%, > 50%)

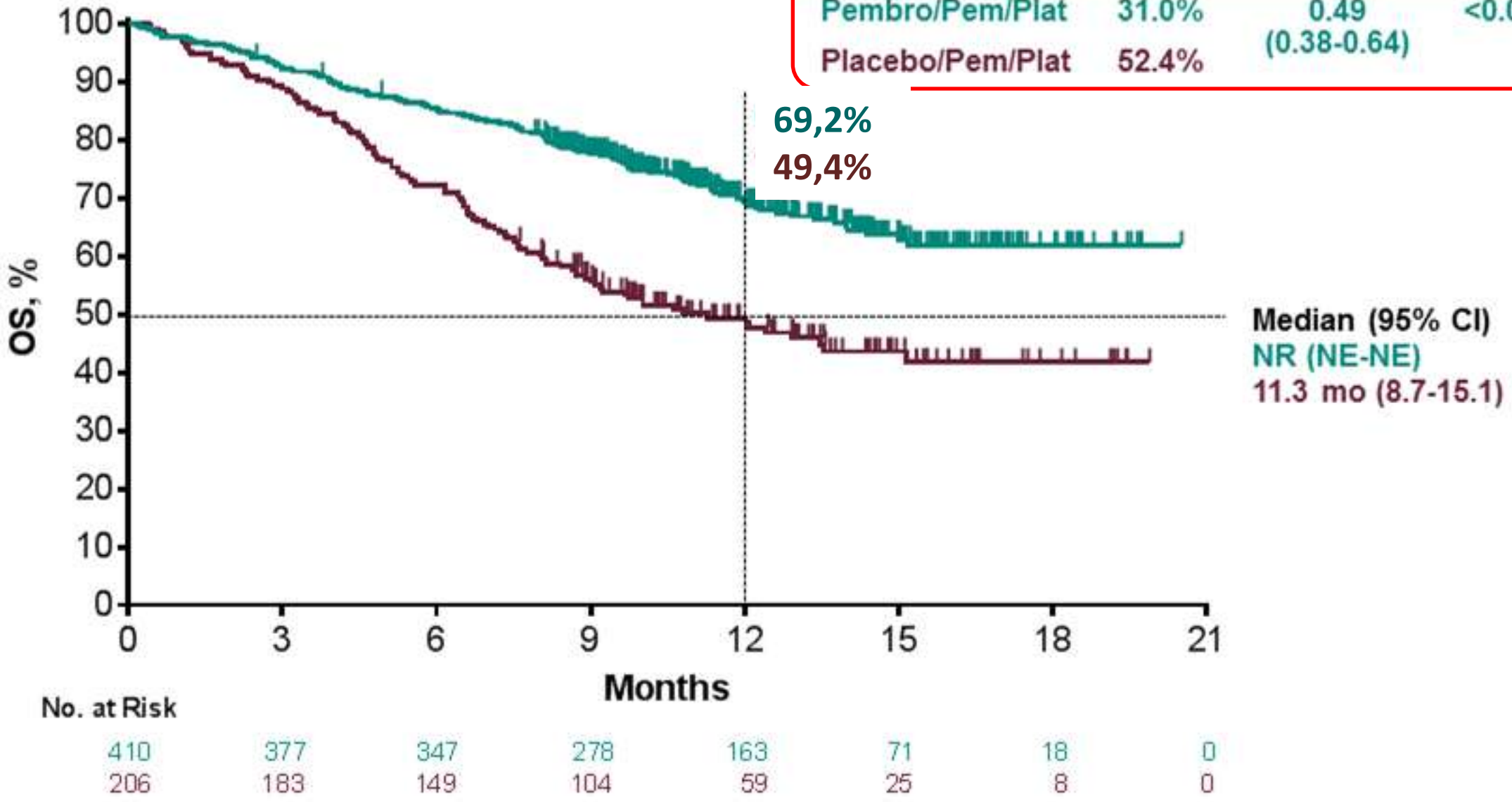


Not evaluable
stratification b

L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: Общая выживаемость в исследовании

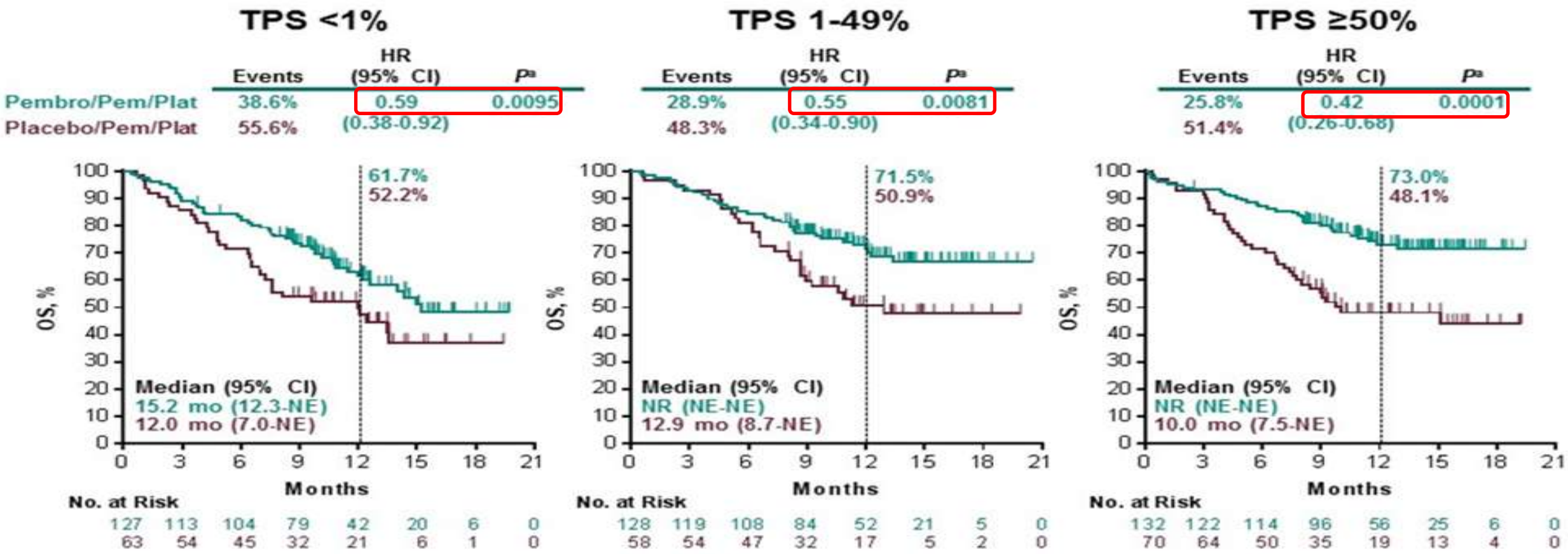
	События	HR	p
Pembro/Pem/Plat	31.0%	0.49 (0.38-0.64)	<0.00001
Placebo/Pem/Plat	52.4%		



Data cutoff dat

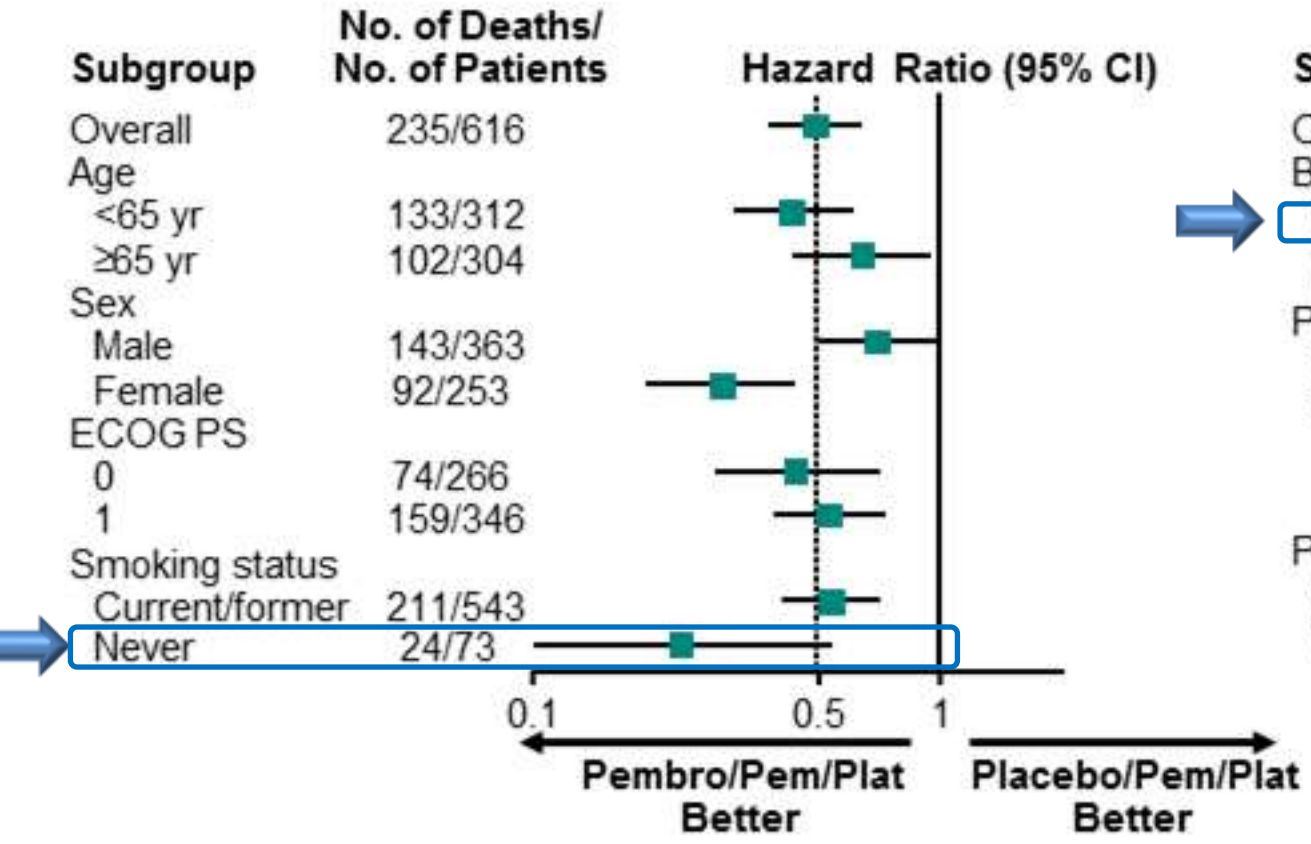
L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

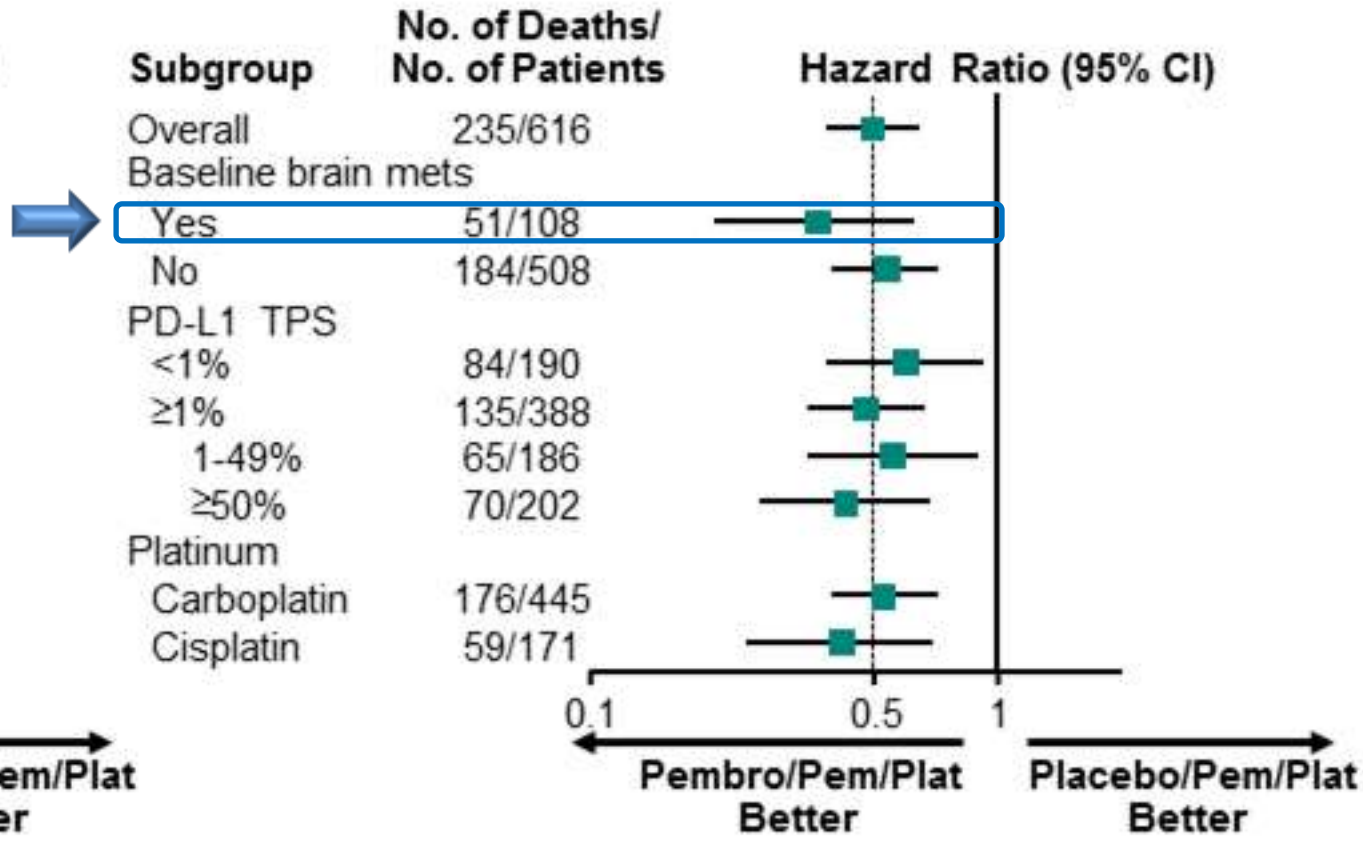
KEYNOTE-189: Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии PD-L1



L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: Общая выживаемость (подгрупповой анализ)

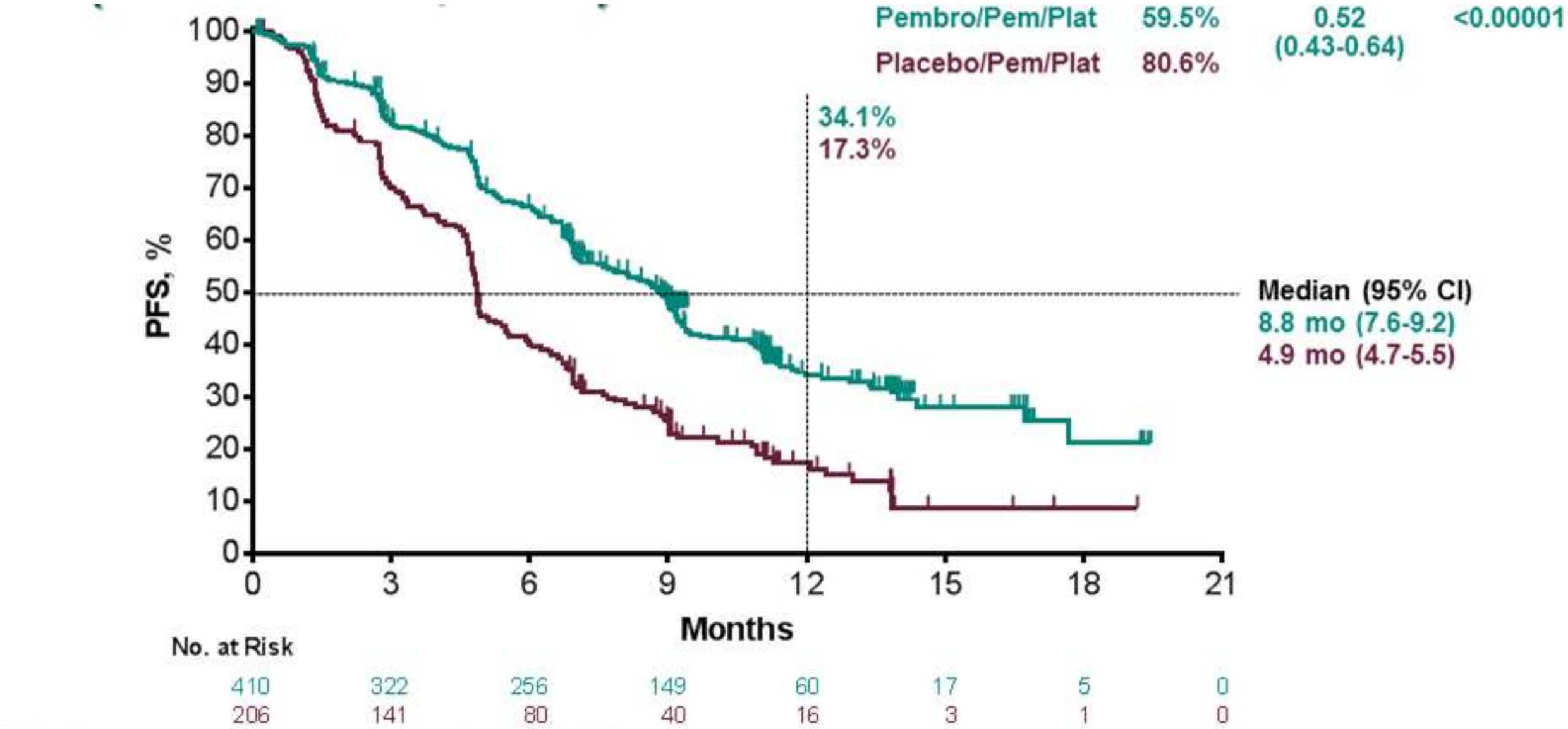




Data cutoff dat

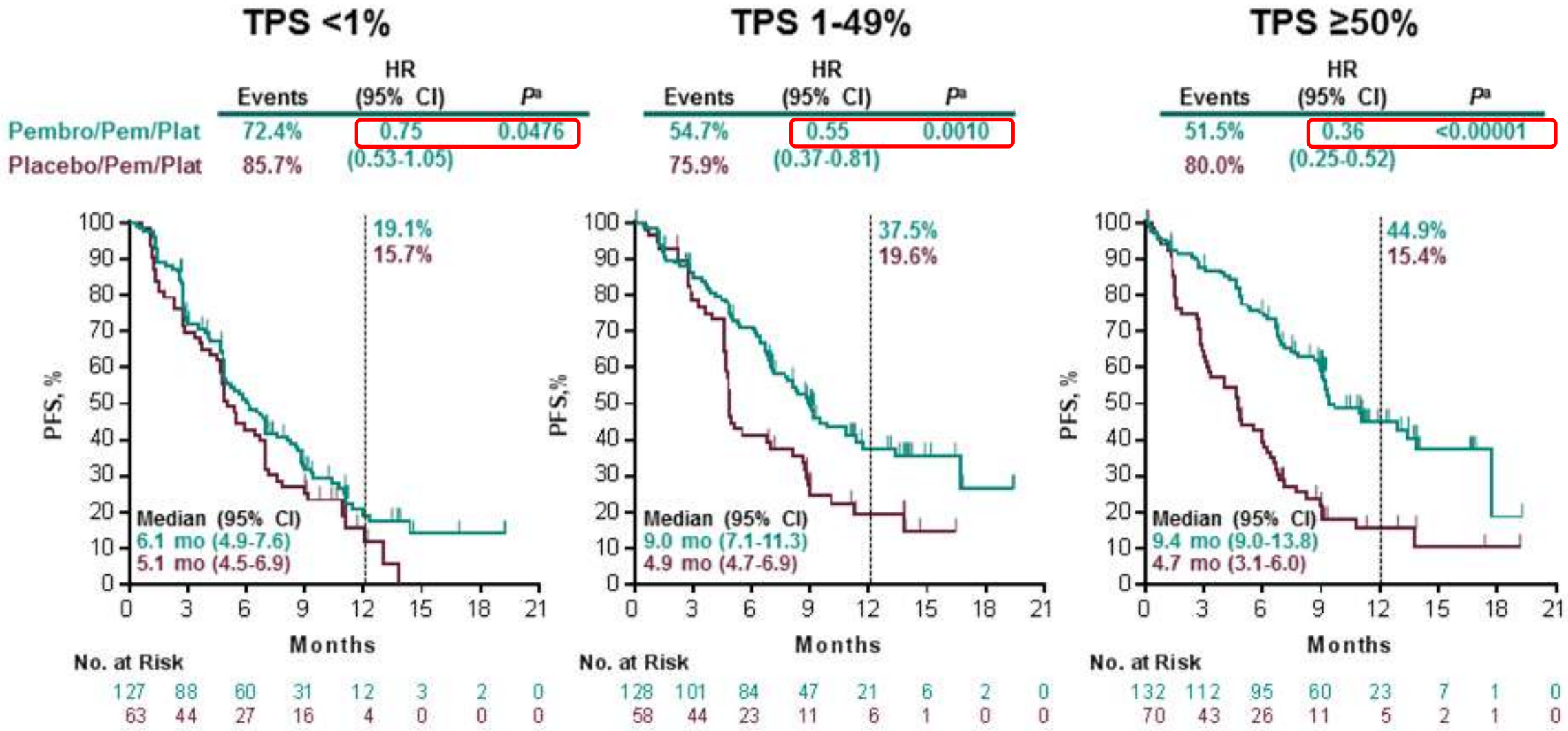
L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: выживаемость без прогрессии (RECIST, v1.1, BICR)



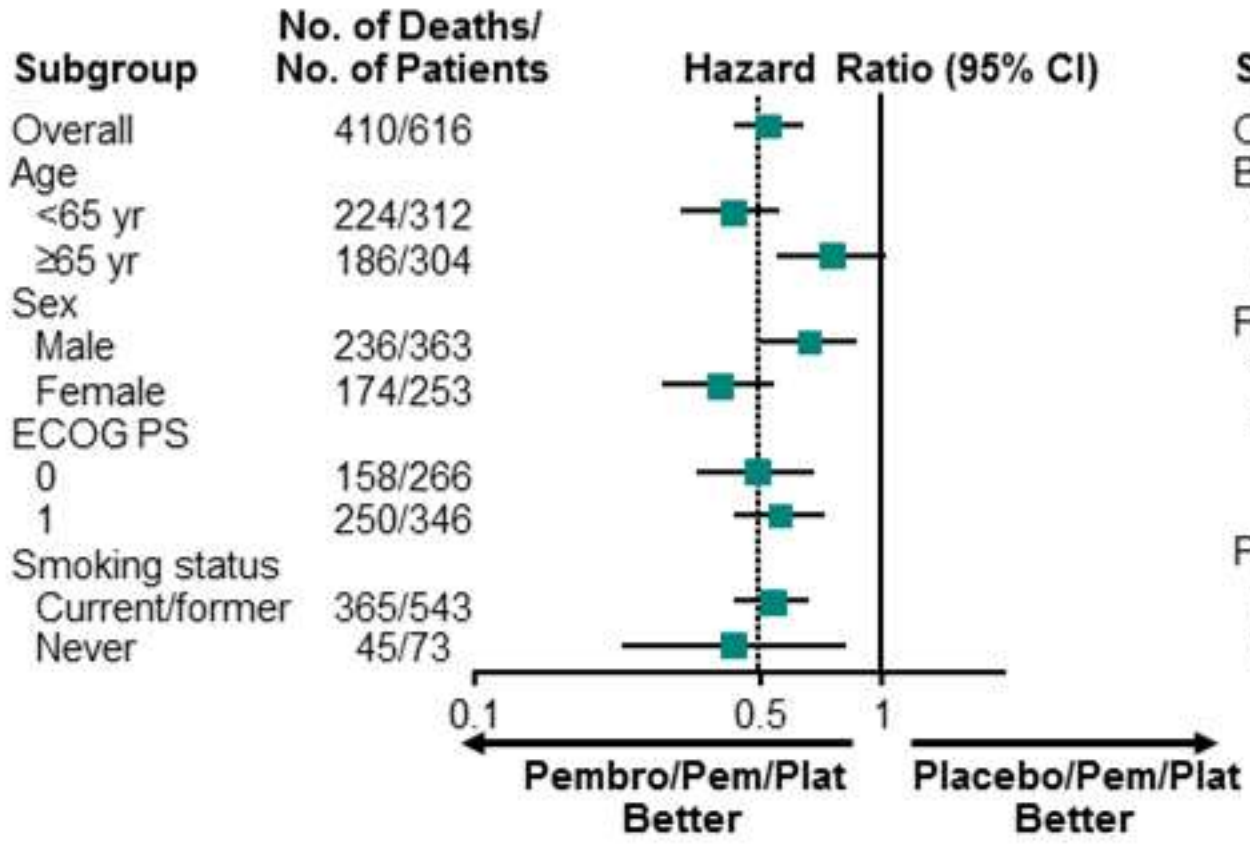
BICR, blinded, independent central review. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

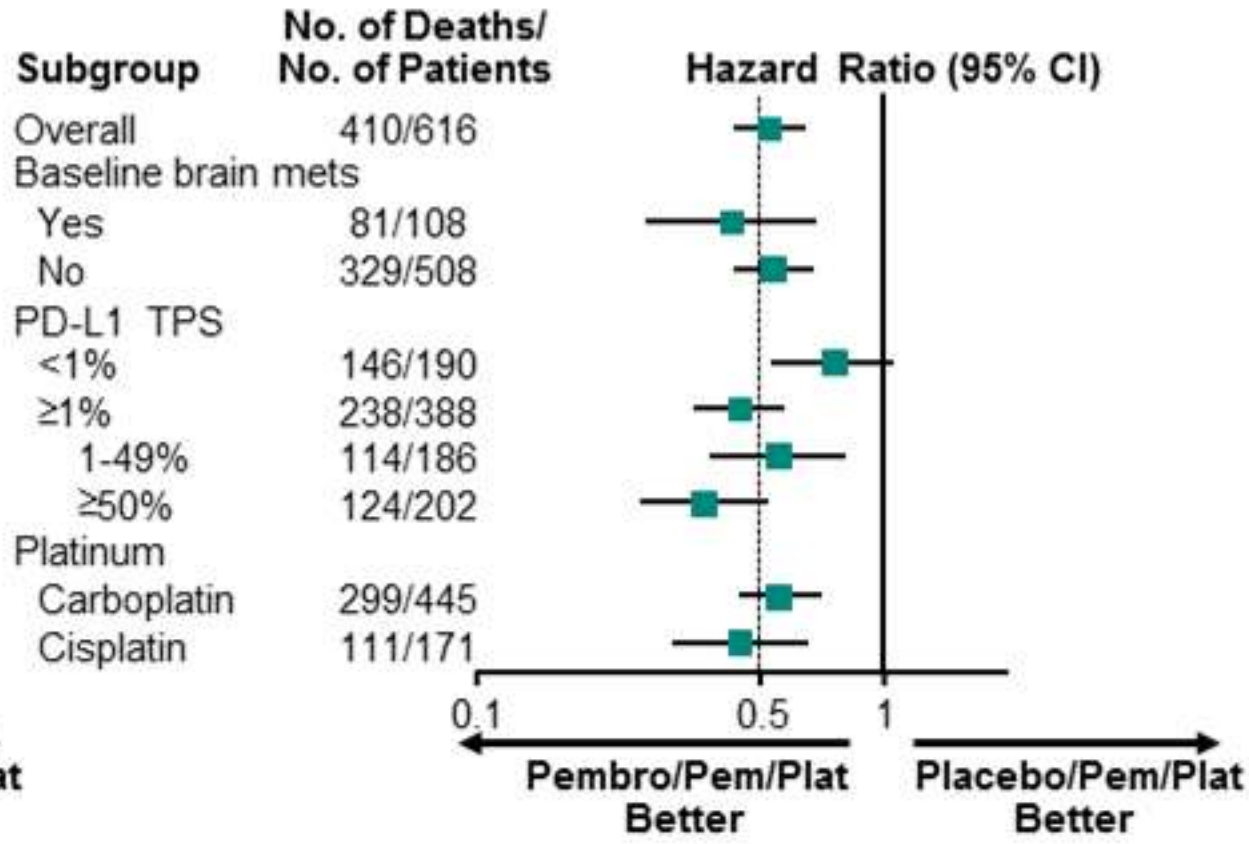
KEYNOTE-189: Выживаемость без прогрессии в зависимости от экспрессии PD-L1, (RECIST, v1.1, BICR)



[a]Nominal and one-sided. BICR, blinded, independent central review. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

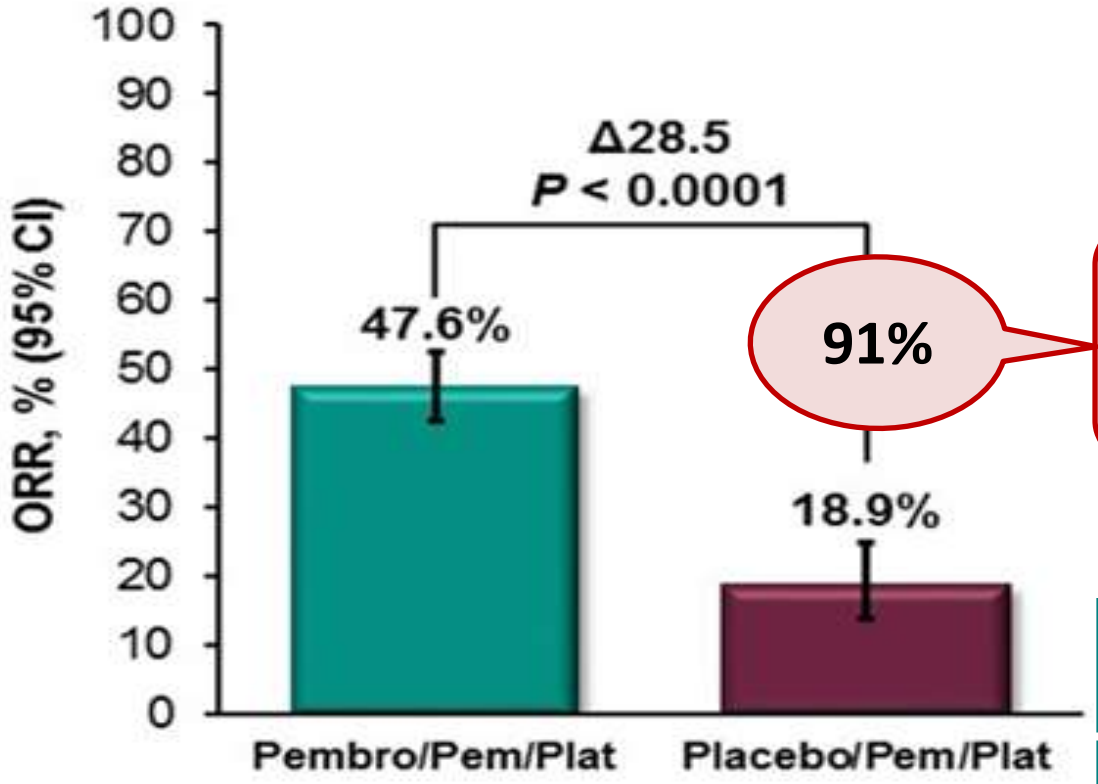
KEYNOTE-189: Общая выживаемость без прогрессирования (подгрупповой анализ) (RECIST, v1.1, BICR)





BICR, blinded, independent central review. Data cutoff date: Nov 8, 2017.

KEYNOTE-189: Уровень ответа/длительность ответа в общей популяции (RECIST, v1.1, BICR)

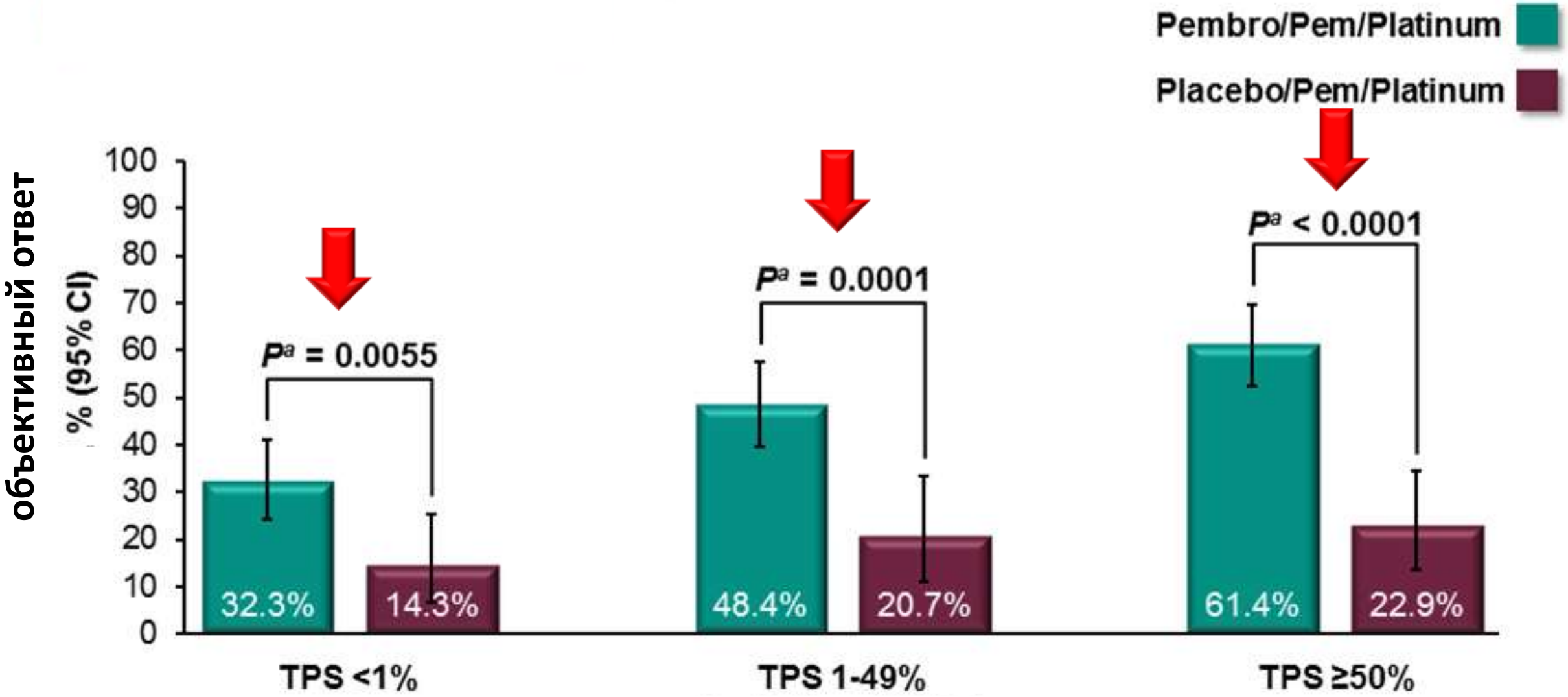


Лучший ответ N (%)	Пембро+Пем+Плат N=410	Плац+Пем+Плат N=206
Полный ответ	2 (0,5%)	1 (0,5%)
Частичный ответ	193 (47,1%)	38 (18,4%)
Стабилизация	152 (37,1%)	106 (51,5%)
Прогрессия	36 (8,8%)	36 (17,5%)

Длительность ответа (мес.)	Пембро+Пем+Плат N=195	Плац+Пем+Плат N=39
Медиана	11,2	7,8
Диапазон	1,1+ до 18+	2,1+ до 16,4+

L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: Объективный ответ в зависимости от экспрессии PD-L1 (RECIST, v1.1, BICR)



[a]Nominal and
BICR, blinded,

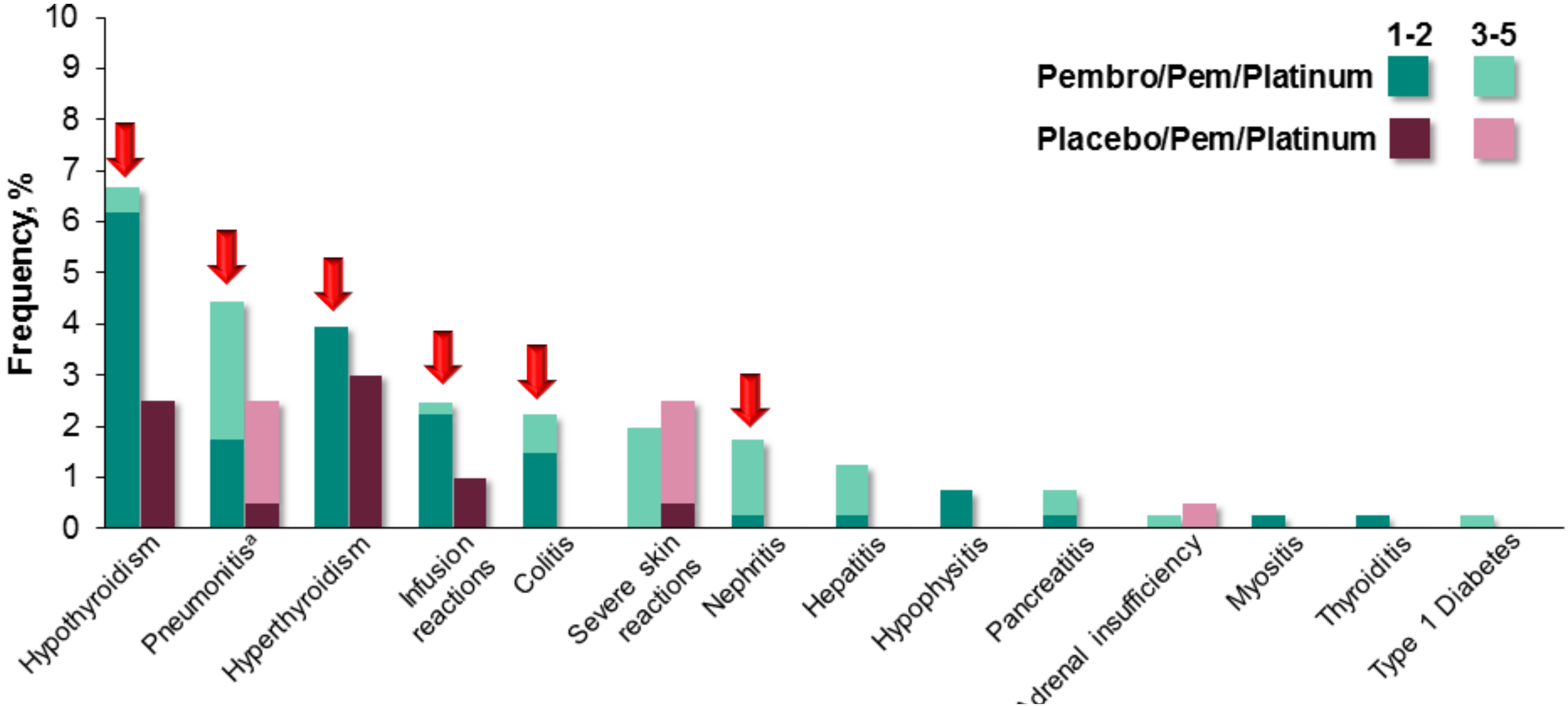
L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: данные по безопасности

	Пембро + пеметрексед + препараты платины N= 405	Плацебо + пеметрексед + препараты платины N= 202
все случаи	404 (99,8%)	200 (99,0%)
3-5 степени	272 (67,2%)	133 (65,8%)
5 степени	27 (6,7%)	12 (5,9%)
Ведущие к отмене терапии	56 (13,8%)	16 (7,9%)
иммуноопосредованные	92 (22,7%)	24 (11,9%)
3-5 степени	36 (8,9%)	9 (4,5%)
	3 (0,7%)	0

L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

KEYNOTE-189: Иммуно-опосредованные нежелательные явления



[a]Includes 3 gra

L. Gandhi et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; N Engl J Med 2018; 378:2078-2092

В РФ показание пока не зарегистрировано

KEYNOTE-407: исследование 3 фазы по сравнению комбинации пембролизумаба с х/т vs плацебо в комбинации с химиотерапией у больных метастатическим плоскоклеточным НМРЛ в первой линии терапии

Luis Paz-Ares,[1] Alexander Luft,[2] Ali Tafreshi,[3] Mahmut Gümüş,[4] Julien Mazières,[5] Barbara Hermes,[6] Filiz Çay Senler,[7] Andrea Fülöp,[8] Jeronimo Rodriguez Cid,[9] Shunichi Sugawara,[10] Ying Cheng,[11] Silvia Novello,[12] Balazs Halmos,[13] Yue Shentu,[14] Xiaodong Li,[14] Gregory M Lubiniecki,[14] Bilal Piperdi,[14] Dariusz Kowalski[15]

[1]Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; [2]Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; [3]Wollongong Hospital, Wollongong, NSW, Australia; [4]Kartal Research and Training Hospital, Istanbul, Turkey; [5]Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France; [6]Universitätskinikum Tübingen, Tuebingen, Germany; [7]Ankara University, Ankara, Turkey; [8]Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest, Hungary; [9]Oncology Center, Medica Sur Hospital, Mexico City, Mexico; [10]Sendai Kousei Hospital, Sendai, Japan; [11]Cancer Hospital of Jilin Province, Changchun, China; [12]University of Turin, Orbassano, Italy; [13]Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; [14]Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; [15]Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Warsaw, Poland

Определение предиктивного биомаркера PD-L1 включено в программу RUSSCO с июля 2018



Иммунотерапия распространенного НМРЛ в 1 и 2 линии*



* - по зарегистрированным в РФ показаниям

ОЧЕНЬ ВАЖНО ПРАВИЛЬНО ПОДОБРАТЬ ПАЦИЕНТА НА ТЕРАПИЮ

Функциональный статус

✓ECOG 0–1

Метастазы в головной мозг

✓ Отсутствие клинических или не леченых метастазов

Сопутствующие заболевания

✓ Отсутствие активных аутоиммунных заболеваний



Ожидаемая продолжительность жизни

✓ Не менее 3 месяцев

Линия терапии

✓ Отсутствие предшествующих линий

Гепатиты и ВИЧ-инфекция

✓ Отсутствуют данные у этой группы

Таким образом,

- Ингибиторы иммунных контрольных точек из перспективных лечебных опций перемещаются в **новый стандарт** лечения пациентов с распространенным НМРЛ без мутаций EGFR/ALK **первой линии** терапии
- При уровне экспрессии PD-L1 > 50% показана монотерапия пембролизумабом
- Комбинация пембролизумаба с химиопрепаратами показана при неплоскоклеточном (пембролизумаб + платина + пеметрексед) НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 (однако при PD-L1 > 50% регистрируются наилучшие показатели ЧОО, ВБП и ОВ)
- Наибольший выигрыш от комбинация пембролизумаба с химиопрепаратами получают женщины, некурящие больные и больные моложе 65 лет (по результатам подгруппового анализа).

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ