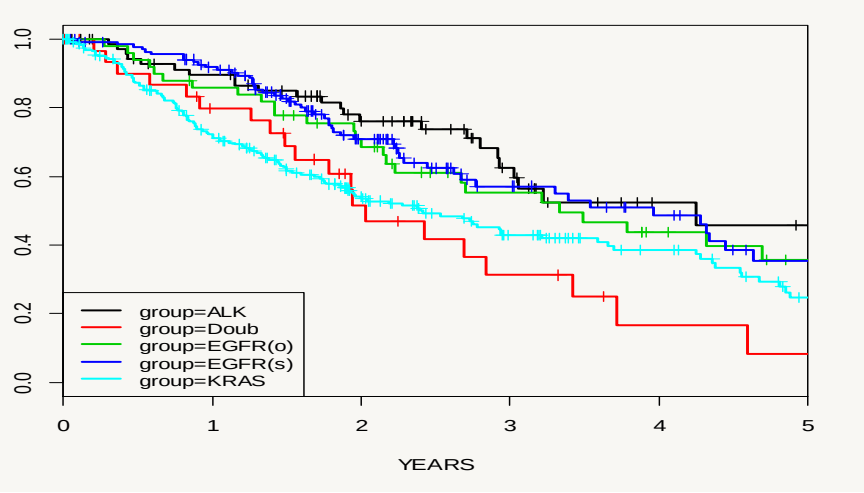
Индивидуализация терапии немелкоклеточного рака легкого

Продолжительность жизни пациентов с НМРЛ при 5 драйверных мутациях

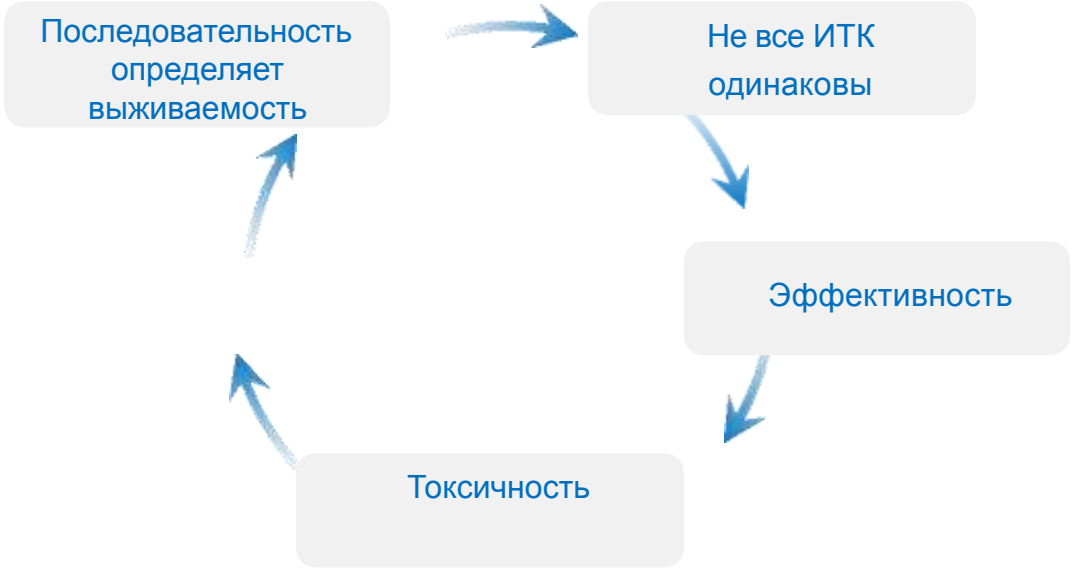


LUNG CANCER MUTATION CONSORTIUM
Matching Patients with the Best Possible Therapies

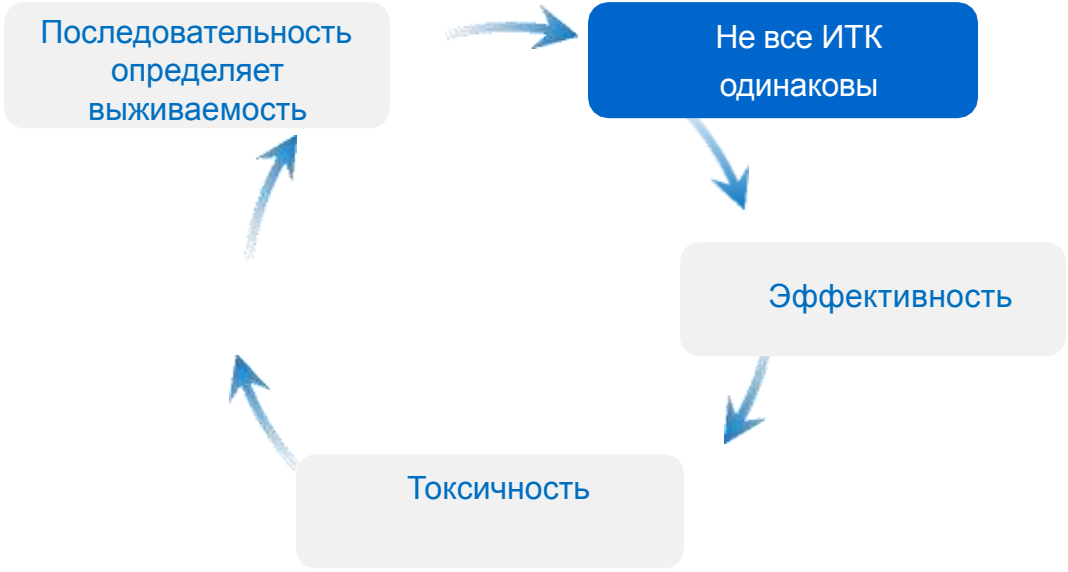
Геномые нарушения	N	Медиана выживаемости(95% CI)
EGFR (сенситизир)	140	4,0 года (2,7 – 5,4)
EGFR (другие)	50	3,3 года (2,2 - 6,2)
ALK	73	4,3 года (3,0 - НД)
KRAS	231	2,4 года (1,9 – 3,6)
Мутации 2 генов	32	2,0 года (1,6 – 4,6)

Kris and Johnson *JAMA* 2014

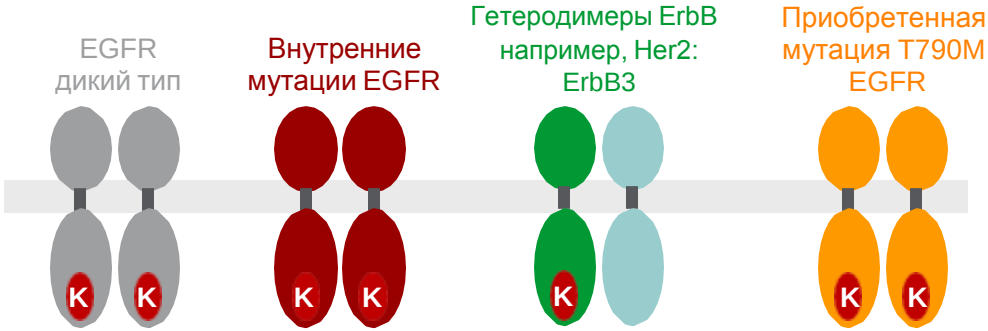
Основные факторы при выборе ИТК терапии первой линии



Основные факторы при выборе ИТК терапии первой линии



Ингибиторы тирозинкиназы EGFR



Эрлотиниб
Гефитиниб

ИТК 1-го поколения

Ингибирование EGFR

Спектр активности

- Обратимое связывание с EGFR дикого типа и мутированным EGFR
- Неактивны в отношении мутации T790M

Афатиниб
Дакомитиниб

ИТК 2-го поколения

Блокада семейства ErbB

Спектр активности

- Необратимое ковалентное связывание с EGFR, ErbB2 и ErbB4 для ингибирования передачи сигналов от всего семейства ErbB
- Более широкая активность для преодоления мутации резистентности к ИТК

Осимертиниб

ИТК 3-го поколения

Специфический ингибитор мутированного EGFR

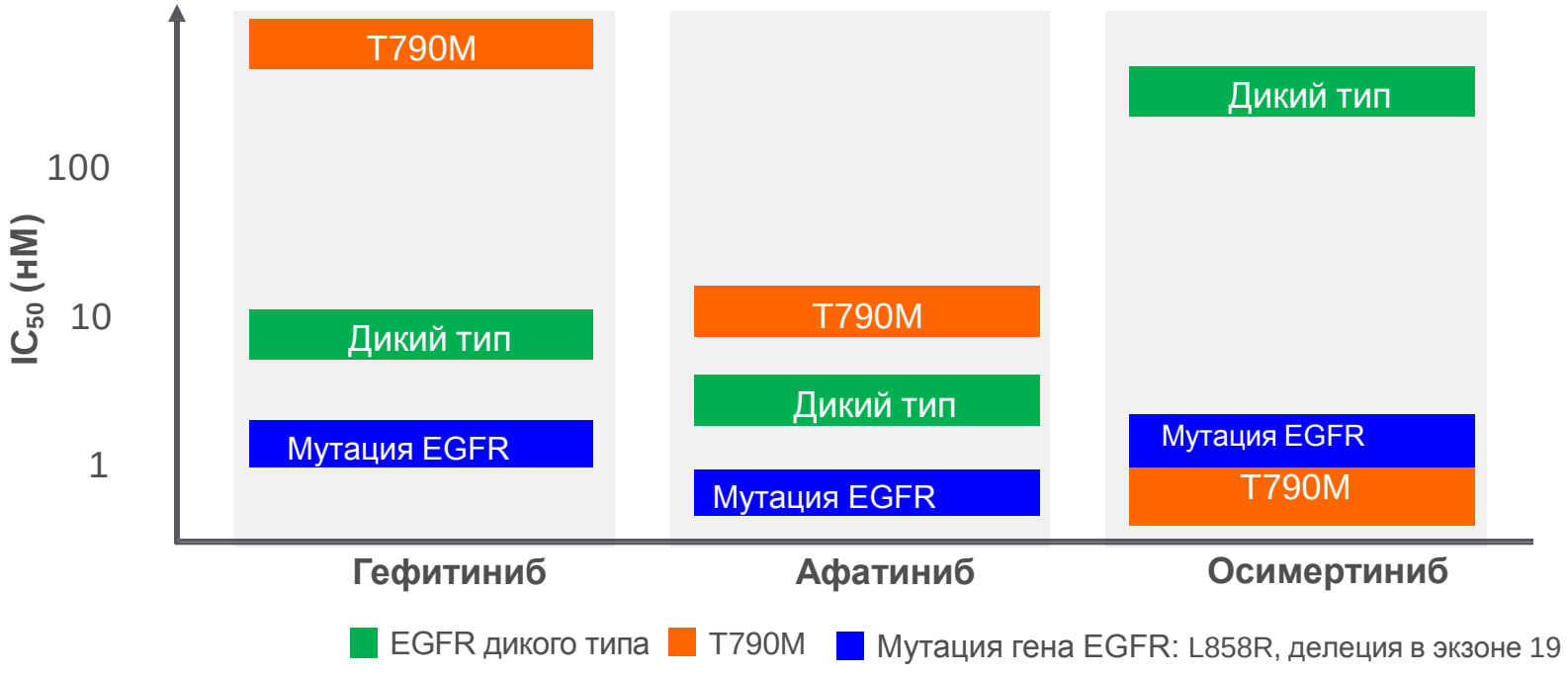
Спектр активности

- Специфичность в отношении мутации T790M; не действует на EGFR дикого типа
- Необратимое ковалентное связывание с мутированным EGFR

K Киназный домен

Liao et al. *Curr Opin Oncol*. 2015;27:94.

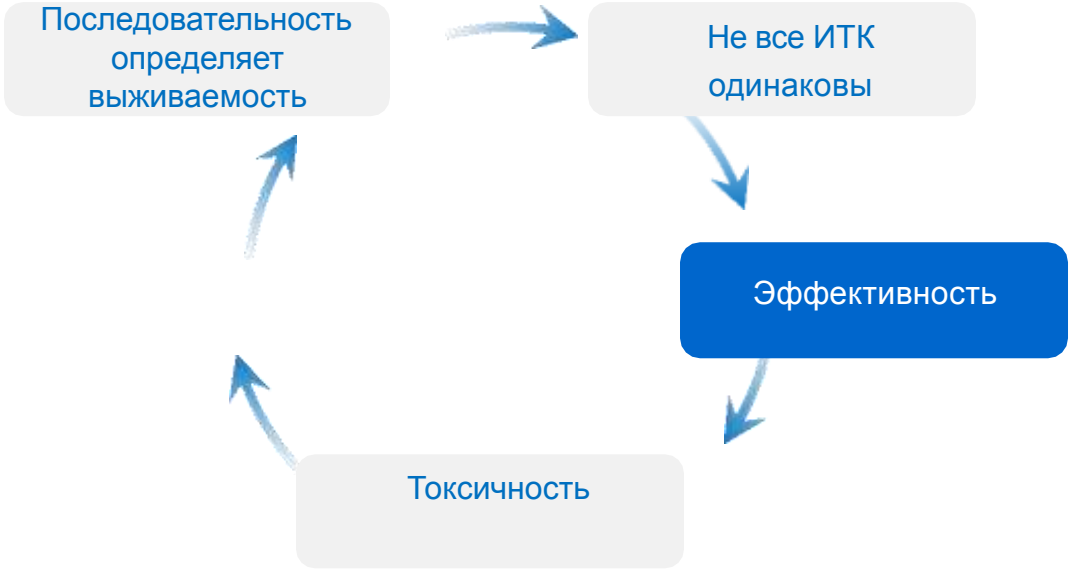
Активность ИТК EGFR 1-го, 2-го и 3-го поколений в отношении мутаций гена EGFR



IC_{50} = половина максимальной ингибирующей концентрации.

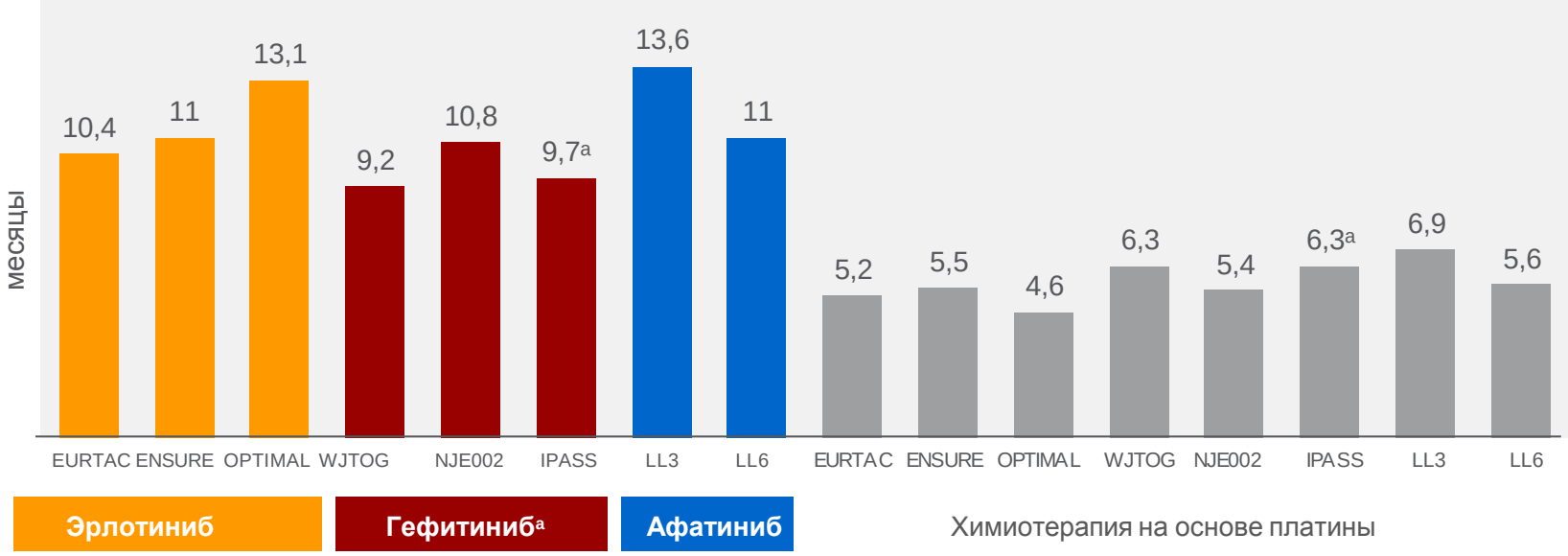
Li et al. *Oncogene*. 2008;27:4702; Cross et al. *Cancer Discov*. 2014;4:1046; Hirano et al. *Oncotarget.* 2015;6:38789.

Основные факторы при выборе ИТК терапии первой линии



ИТК EGFR 1-го и 2-го поколения являются стандартом терапии 1-й линии *EGFR* – позитивного НМРЛ

- Преимущество ВБП в сравнении с платина содержащей химиотерапией



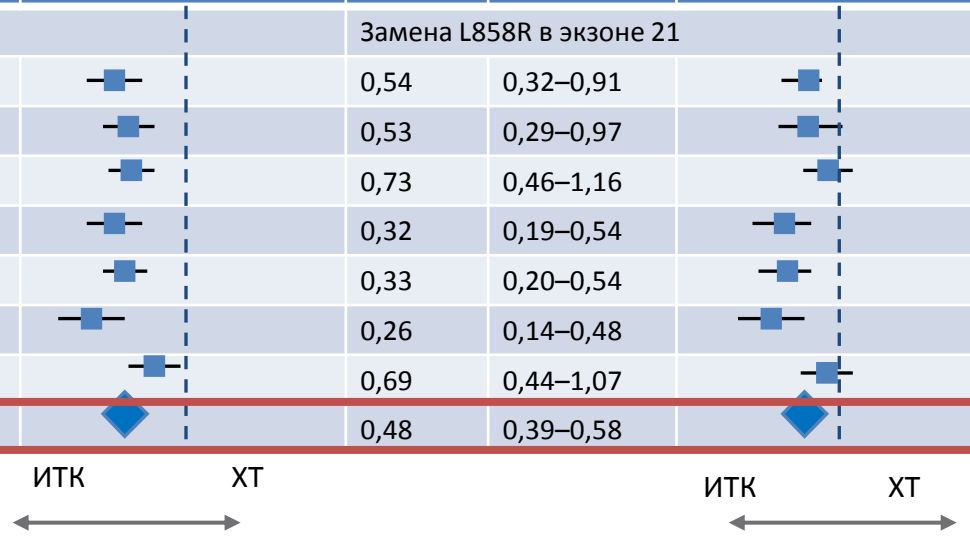
[a]ВБП не сообщается только для частых мутаций.
НМРЛ = немелкоклеточный рак легкого.

Chen et al. *Ann Oncol*. 2013;24:1615; Gefitinib Summary of Product Characteristics 2010; Han et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:1122; Maemondo et al. *N Engl J Med*. 2010;362:2380; Mok et al. *N Engl J Med*. 2009;361:947; Mitsudomi et al. *Lancet Oncol*. 2010;11:121; Rosell et al. *Lancet Oncol*. 2012;13:239; Sequist et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327; Wu et al. *Lancet Oncol*. 2014;15:213; Wu et al. *Ann Oncol*. 2015;26:1883; Zhou et al. *Lancet Oncol*. 2011;8:735.

Терапия 1-ой линии: различие ВБП в зависимости от мутационного статуса гена *EGFR* (Del19/L858R)

Сравнительный анализ ВБП исследований III фазы терапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена EGFR в сравнении с химиотерапией

Исследование	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
	Делеции в экзоне 19		Замена L858R в экзоне 21	
ENSURE	0,20	0,12–0,33	0,54	0,32–0,91
EURTAC	0,27	0,17–0,43	0,53	0,29–0,97
LUX-Lung 3	0,28	0,18–0,44	0,73	0,46–1,16
LUX-Lung 6	0,20	0,13–0,32	0,32	0,19–0,54
NEJ002	0,24	0,15–0,38	0,33	0,20–0,54
OPTIMAL	0,13	0,07–0,24	0,26	0,14–0,48
WJTOG 3405	0,42	0,26–0,66	0,69	0,44–1,07
Все	0,24	0,20–0,29	0,48	0,39–0,58



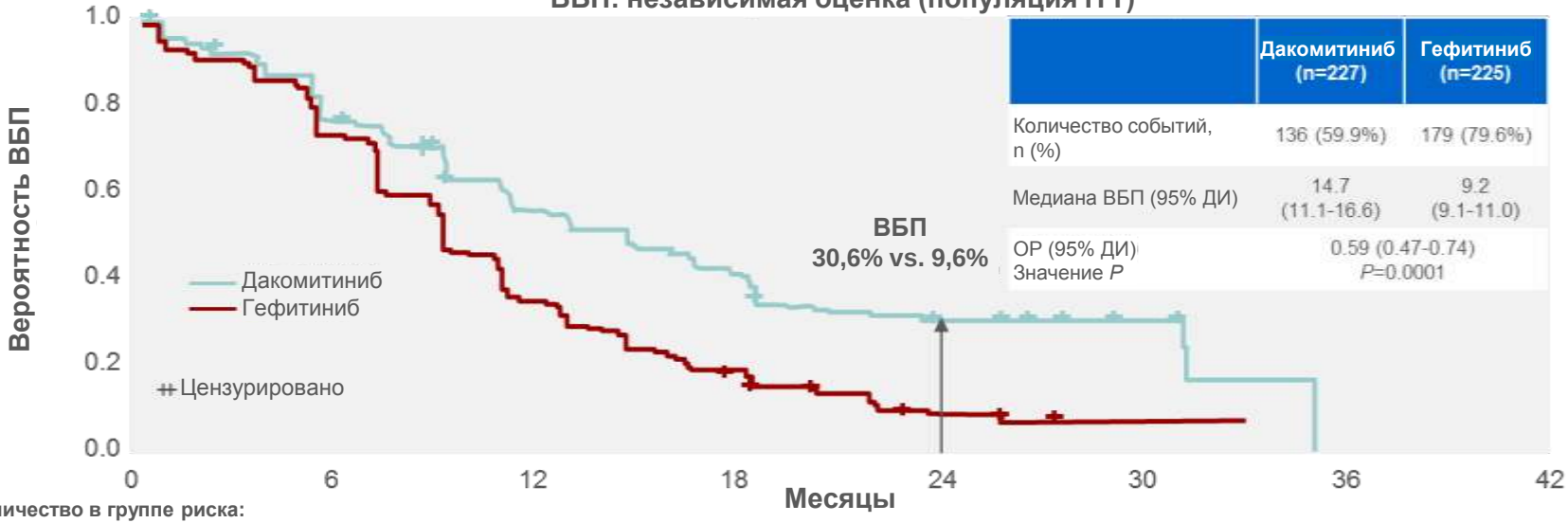
ДИ - доверительный интервал; EGFR - рецептор эпидермального фактора роста; ОР - отношение рисков; ИТК - ингибитор тирозинкиназы.

Lee CK, et al. J Clin Oncol 2015;33:1958–65.

ARCHER 1050: различная эффективность ИТК 1 - го и 2 - го поколения

ARCHER 1050: Дакомитиниб в сравнении с Гефитинибом (кроме пациентов с метастазами в ЦНС)

ВБП: независимая оценка (популяция ITT)



	Дакомитиниб (n=227)	Гефитиниб (n=225)
Количество событий, n (%)	136 (59.9%)	179 (79.6%)
Медиана ВБП (95% ДИ)	14.7 (11.1-16.6)	9.2 (9.1-11.0)
ОР (95% ДИ) Значение *P*	0.59 (0.47-0.74) *P*=0.0001	

Количество в группе риска:

Дакомитиниб	227	154	106	73	20	6	0	0
Гефитиниб	225	155	69	34	7	1	0	0

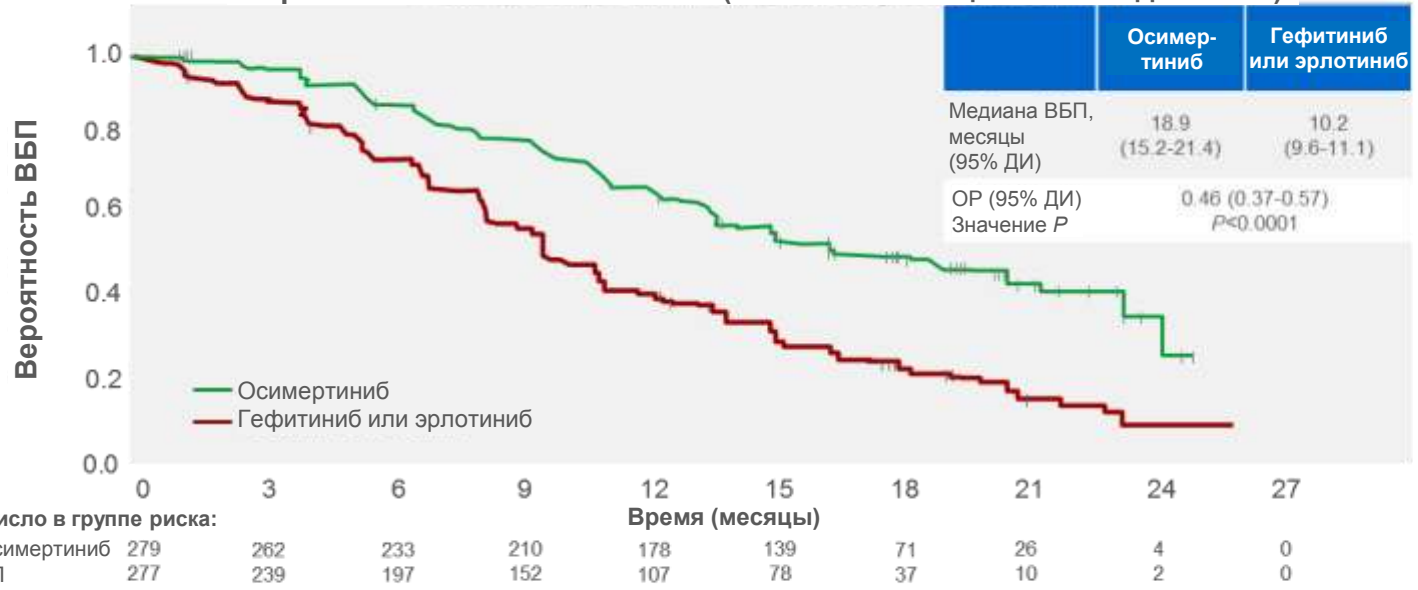
ЦНС = центральная нервная система; ITT = популяция всех рандомизированных пациентов; ДИ = доверительный интервал.

Mok et al. ASCO 2017. Abstract LBA9007.

FLAURA: различная эффективность 1-го и 3-го поколений

FLAURA: Осимертиниб в сравнении с Гефитинибом или Эрлотинибом

Первичная конечная точка: ВБП (на основании оценки исследователя)



	Осимертиниб	Гефитиниб или эрлотиниб
Медиана ВБП, месяцы (95% ДИ)	18.9 (15.2-21.4)	10.2 (9.6-11.1)
ОР (95% ДИ)	0.46 (0.37-0.57)	
Значение *P*	*P*<0.0001	

Число в группе риска:

Осимертиниб	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
СЛ	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

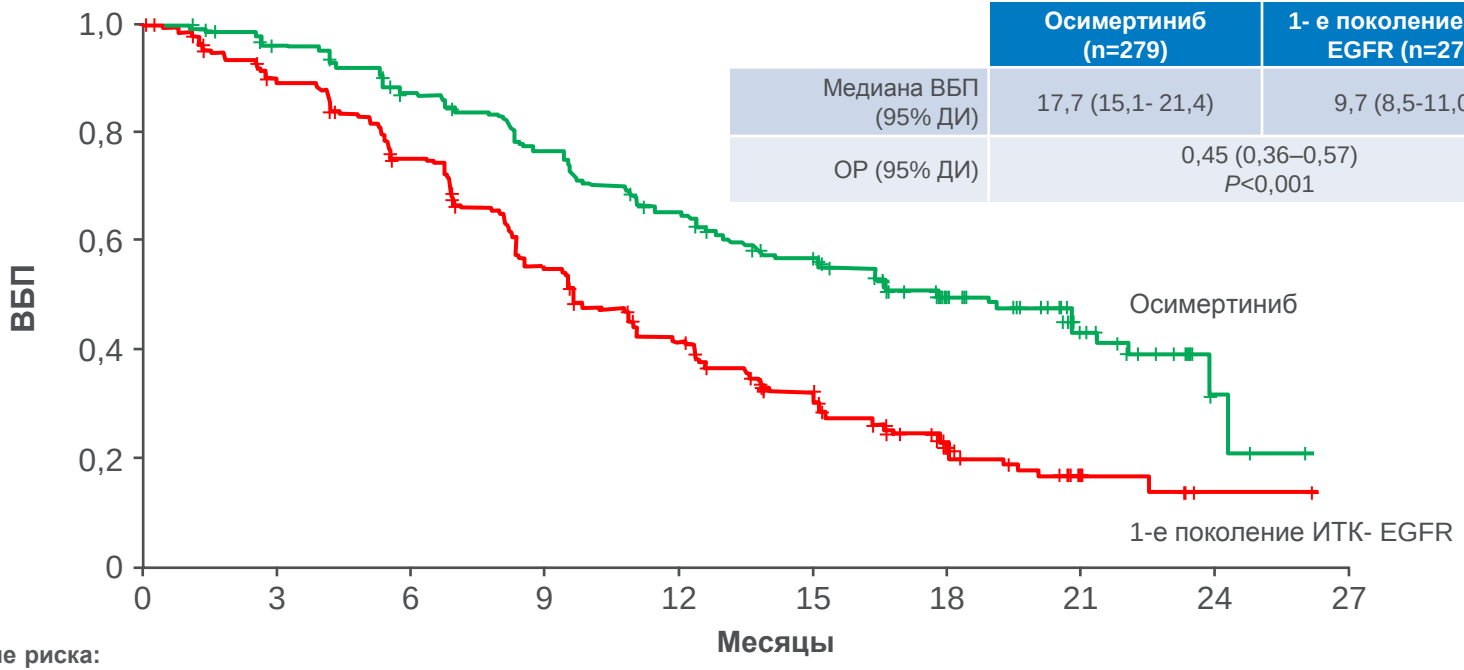
Дата прекращения сбора данных 12 июня 2017 года.
Штрихами обозначены цензурированные данные. “Для статистической значимости требовалось значение P < 0,0015, определенное по методу О'Брайена-Флеминга.
ОВ = общая выживаемость; СЛ = стандарт лечения; НЗ = статистически не значимо; ДПСД = дата прекращения сбора данных.

Ramalingam et al. ESMO 2017. Abstract LBA2.

Противоопухолевая активность 1-го и 3-го поколения не одинакова

FLAURA: ВБП (независимая оценка)

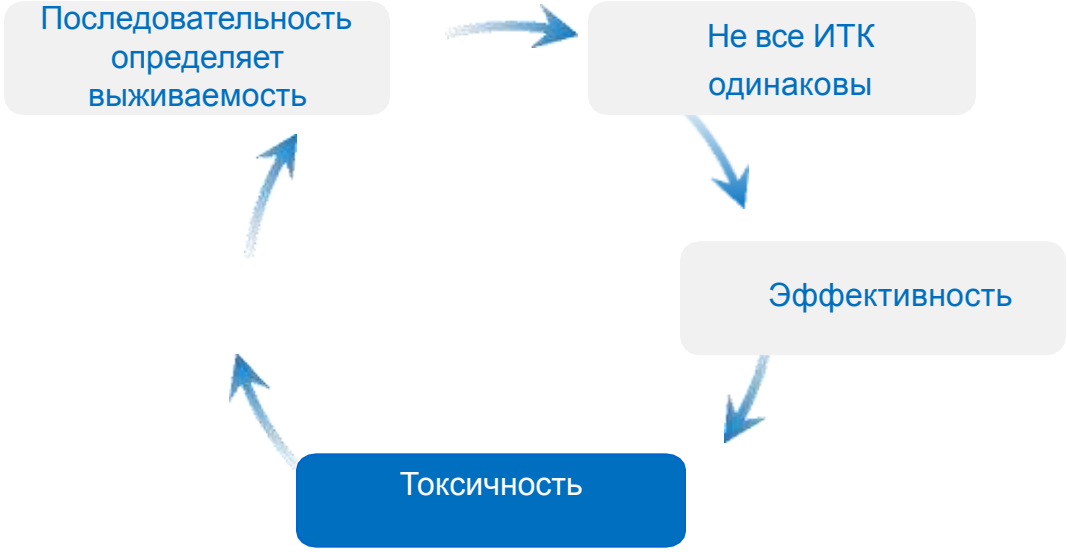
	Осимертиниб (n=279)	1- е поколение ИТК-EGFR (n=277)
Медиана ВБП (95% ДИ)	17,7 (15,1- 21,4)	9,7 (8,5-11,0)
ОР (95% ДИ)	0,45 (0,36–0,57) *P*<0,001	



К-во в группе риска:										
Осимертиниб	279	259	229	200	170	132	66	22	3	0
1-е пок. ИТК EGFR	277	235	192	138	101	69	28	5	1	0

Cut-off 12 .06.2017. Soria et al. *N Engl J Med.* 2018;378:113.

Основные факторы при выборе ИТК терапии первой линии



Профиль Токсичности ИТК EGFR разных поколений

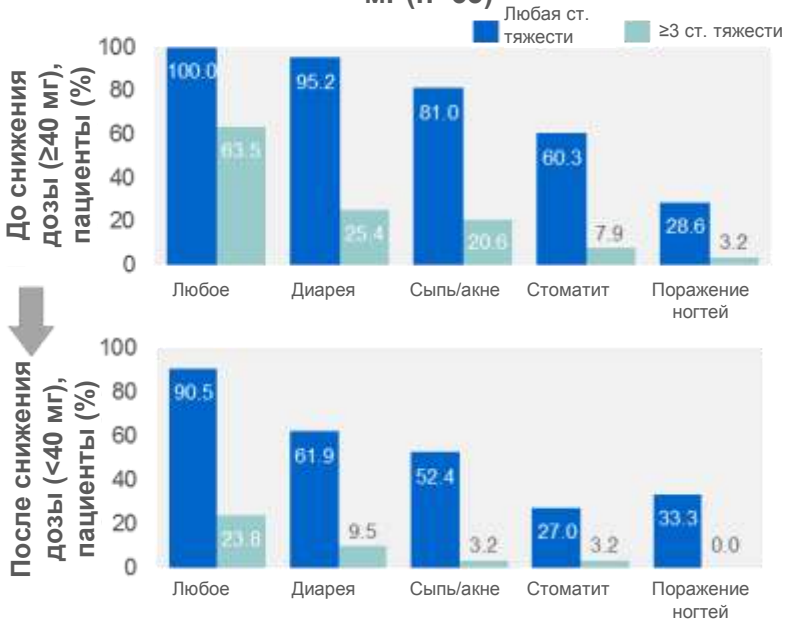
Различный профиль токсичности ИТК разных поколений

	LUX-Lung 7[1,2]		ARCHER 1050[3]		FLAURA[4]
	Афатиниб (n=160)	**Гефитиниб (n=159)**	**Дакомитиниб (n=227)**	**Гефитиниб (n=225)**	**Осимертиниб (n=279)**
Частота прекращения лечения	*6,3%*	*6,3%*	*9,7%*	*6,6%*	*13,0%*
Самые частые НЯ ≥3 степени тяжести	*Диарея 12%* *Сыпь/акне 9%*	*Повышение активности ферментов печени 9%* *Сыпь/акне 3%*	*Акне 14%* *Диарея 9%* *Паронихия 8%*	*Повышение активности ферментов печени 9%* *Паронихия 1%*	*Диарея 2%* *Снижение аппетита 3%*

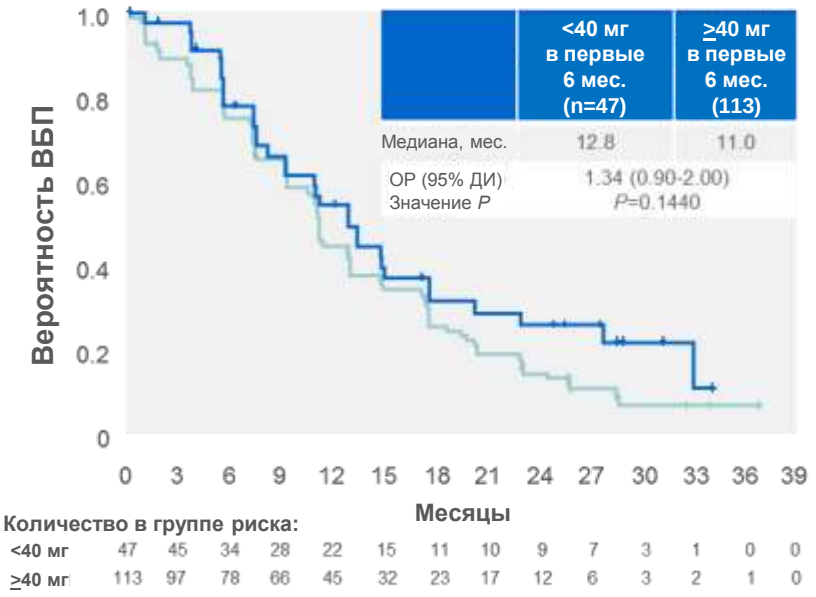
1. Park et al. *Lancet Oncol*. 2016;17:577; 2. Paz-Ares et al. *Ann Oncol*. 2017;28:270; 3. Mok et al. ASCO 2017. Abstract LBA9007;
4. Ramalingam et al. ESMO 2017. Abstract LBA2.

Уменьшение дозы афатиниба снижало частоту лекарственно обусловленной токсичности без влияния на терапевтическую эффективность

Лекарственно обусловленные НЯ у пациентов, которым было выполнено снижение дозы с 40 мг (n=63)



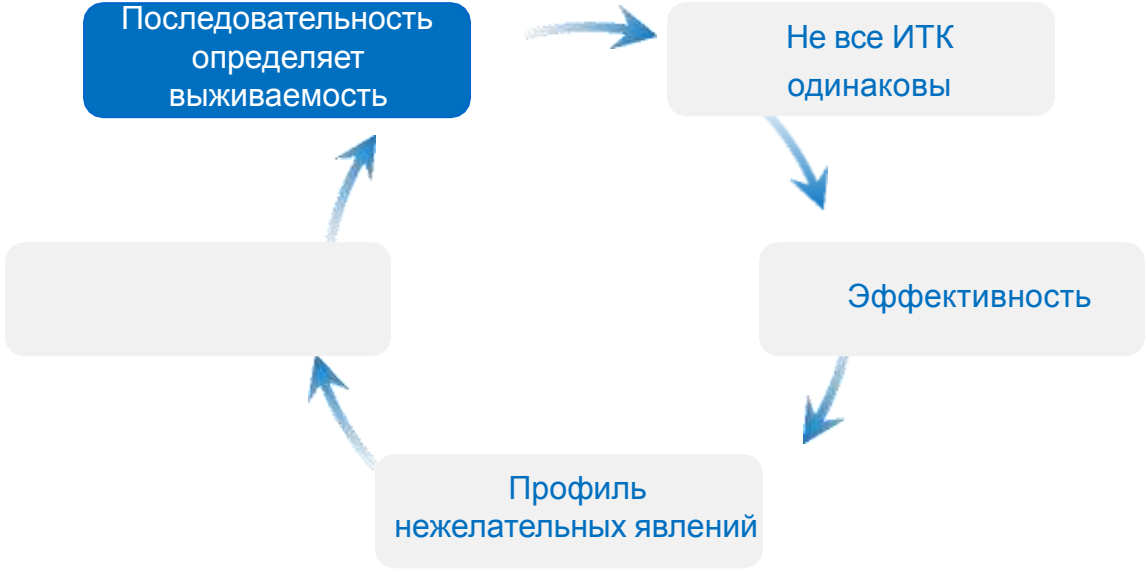
ВБП у пациентов, которым было выполнено снижение дозы в течение первых 6 месяцев лечения



НЯ = нежелательное явление; ВБП = выживаемость без прогрессирования; ОР = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал.

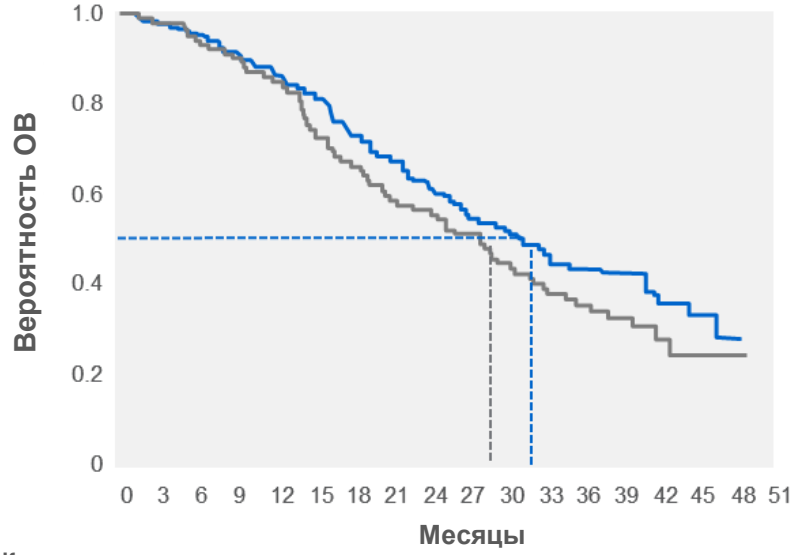
Hirsch V, et al. ASCO 2016 poster presentation: 369.

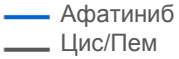
Основные факторы при выборе ИТК терапии первой линии



LUX-Lung 3: Увеличение ОВ на терапии афатинибом у пациентов с *EGFR* – позитивным НМРЛ

Группа пациентов с частыми мутациями (Del19/L858R) (n=307)





	Частые мутации	
	Афатиниб[a] (n=203)	Цис/Пем (n=104)
Медиана, мес.	**31.6**	**28.2**
ОР (95% ДИ)	0.78 (0.58-1.06)	

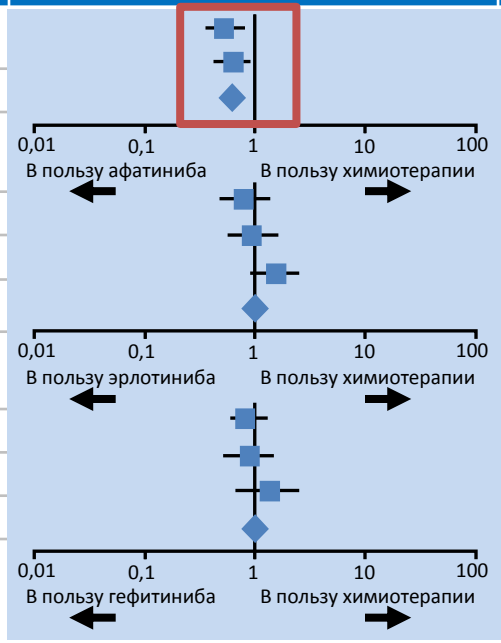
[a]Только 6 пациентов в группе афатиниба получали осимертиниб из-за отсутствия доступности (набор пациентов в исследование проводился с августа 2009 года по февраль 2011 года).

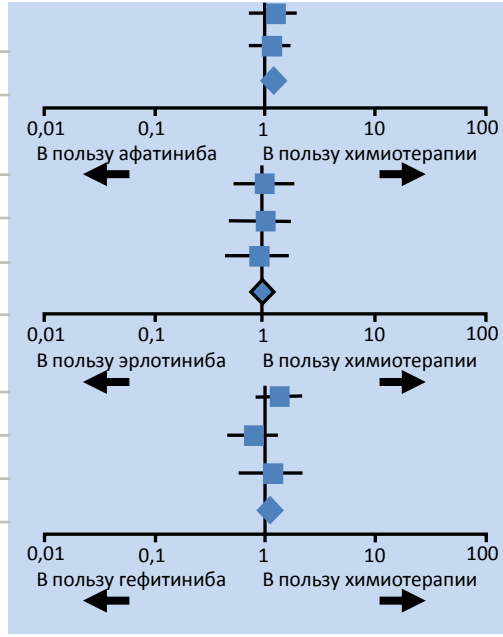
НМРЛ = немелкоклеточный рак легкого.

Yang et al. *Lancet Oncol*. 2015;16:141.

Терапия 1-ой линии: различие ОВ в зависимости от мутационного статуса гена EGFR (Del19/L858R)

Препарат	Исследование	Отношение рисков (95% ДИ)	Del19	Отношение рисков (95% ДИ)	L858R
Афатиниб	LUX-Lung 3	0,53 (0,36–0,79)		1,30 (0,80–2,11)	
	LUX-Lung 6	0,64 (0,44–0,94)		1,22 (0,81–1,83)	
	Всего	**0,59 (0,45–0,77)**		**1,25 (0,91–1,71)**	
Эрлотиниб	ENSURE	0,79 (0,48–1,30)		1,05 (0,60–1,84)	
	EURTAC	0,94 (0,57–1,54)		1,00 (0,56–1,79)	
	OPTIMAL	1,52 (0,91–2,52)		0,92 (0,55–1,54)	
	Всего	**1,04 (0,71–1,51)**		**0,98 (0,72–1,35)**	
Гефитиниб	IPASS	0,86 (0,61–1,22)		1,40 (0,91–2,15)	
	NEJ002	0,83 (0,52–1,34)		0,82 (0,49–1,38)	
	WJTOG3405	1,19 (0,65–2,18)		1,11 (0,60–2,05)	
	Всего	**0,90 (0,70–1,17)**		**1,11 (0,81–1,54)**	

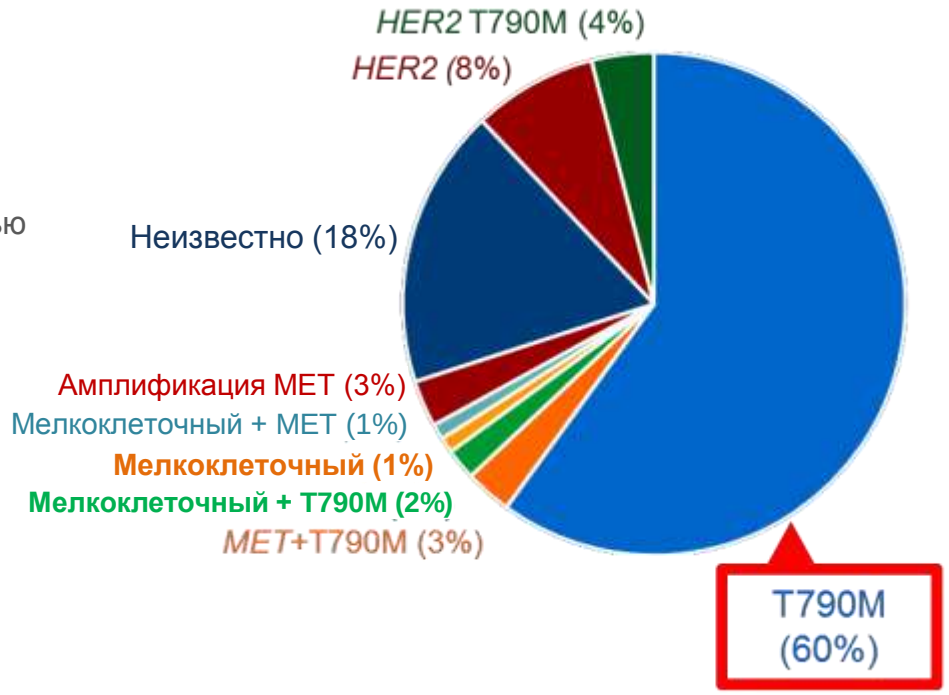




ДИ - доверительный интервал; EGFR - рецептор эпидермального фактора роста; ОР - отношение рисков; ИТК - ингибитор тирозинкиназы.
Kato T, et al. ISPOR 2015; PCN40.

Молекулярные механизмы приобретенной резистентности к ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений

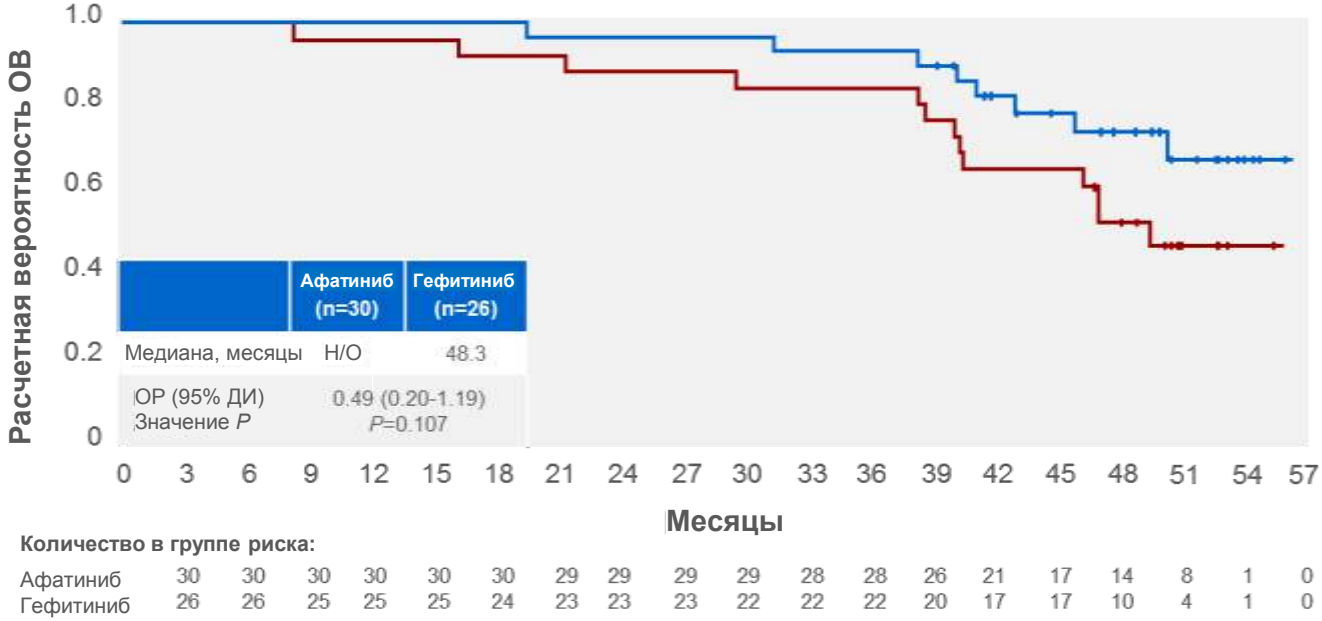
- 155 пациентов с EGFR – позитивным НМРЛ и приобретенной резистентностью после терапии ИТК
- Молекулярное тестирование образцов опухоли при повторной биопсии



Yu HA et al. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2240.

LUX-Lung 7: ОВ у пациентов с последующей терапией ИТК 3-го поколения

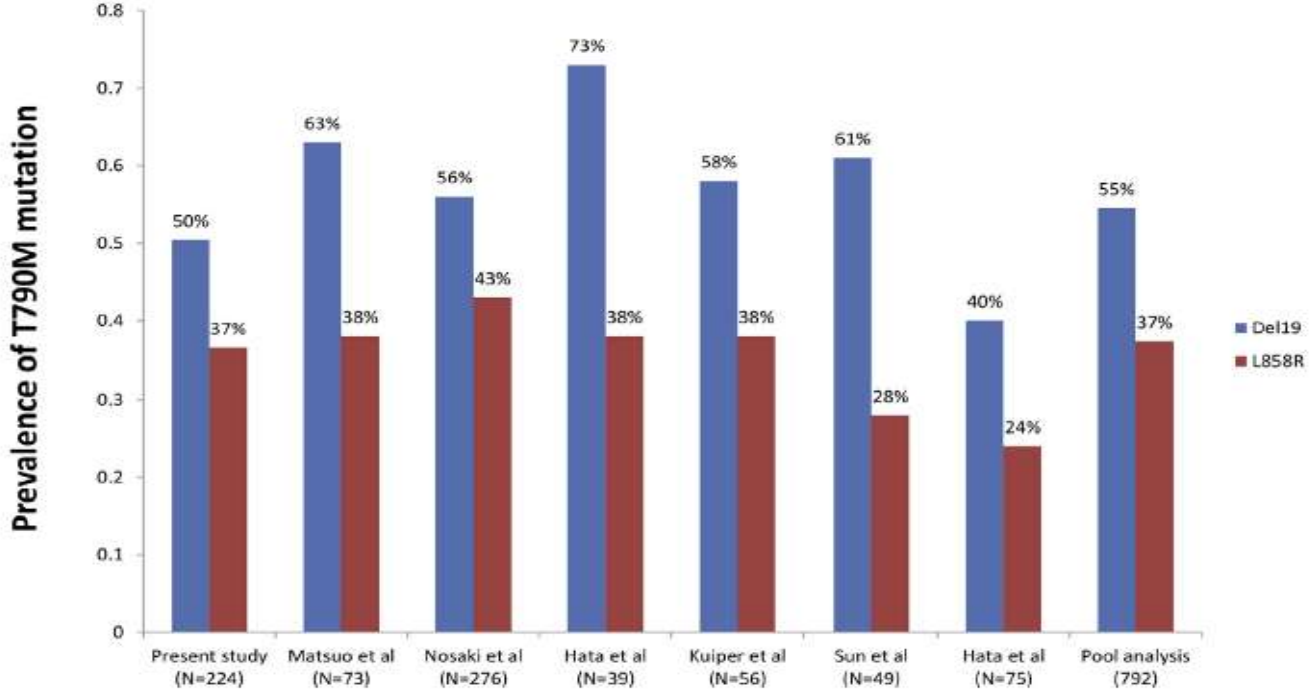
20%/17% пациентов, прекративших получать афатиниб/гефитиниб, получали ИТК 3-го поколения (осимертиниб, олмутиниб, роцилетиниб)



H/O = оценка невозможна.

Corral et al. ELCC 2017. Abstract 93PD.

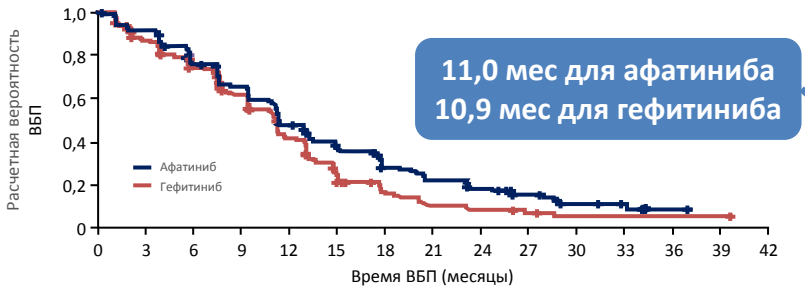
Объединенный анализ 7 исследований частоты появления мутации T790M в зависимости от исходной мутации EGFR (Del19/L858R).



Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 9: 1368-1375

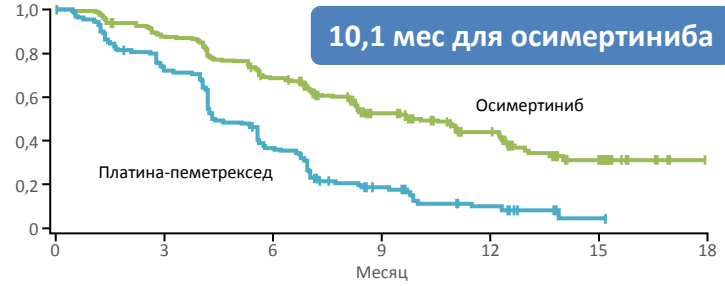
Анализ последовательности лечения: ИТК первого/второго поколения с последующим назначением ИТК третьего поколения

Медиана ВБП в исследовании LUX-Lung 7



11,0 мес для афатиниба
10,9 мес для гефитиниба

Медиана ВБП в исследовании AURA-3 (T790M+)

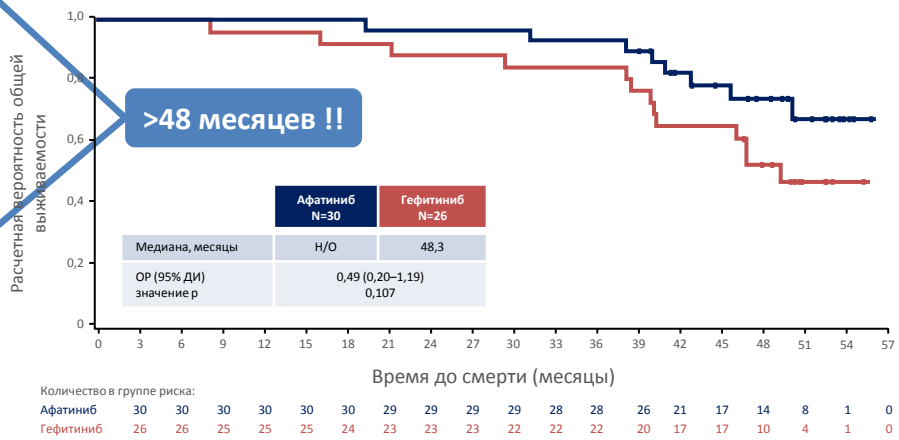


10,1 мес для осимертиниба

Медиана ОВ в исследовании LUX-Lung 7 у пациентов, получавших ингибиторы T790M

20%/17% пациентов, прекративших получать афатиниб/ гефитиниб, получали ИТК 3-го поколения (осимертиниб, олмутиниб, роцилетиниб)

>48 месяцев !!



	Афатиниб N=30	Гефитиниб N=26
Медиана, месяцы	Н/О	48,3
ОР (95% ДИ) значение p	0,49 (0,20–1,19) 0,107	

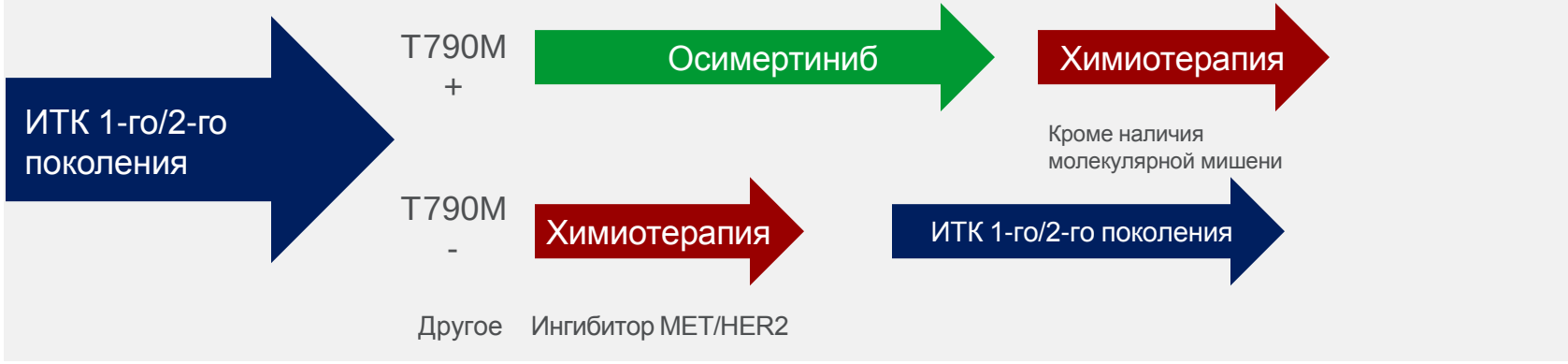
Количество в группе риска:

Афатиниб	30	30	30	30	30	30	29	29	29	29	28	28	26	21	17	14	8	1	0
Гефитиниб	26	26	25	25	25	24	23	23	23	22	22	22	20	17	17	10	4	1	0

ДИ - доверительный интервал; ОР - отношение рисков; ОВ - общая выживаемость; ВБП - выживаемость без прогрессирования; ИТК - ингибитор тирозинкиназы.

Park K, et al. Lancet Oncol. 2016;17:577–89; Corral J, et al. ELCC 2017; #93PD; Mok TS, et al. N Engl J Med 2017;376:629–40,

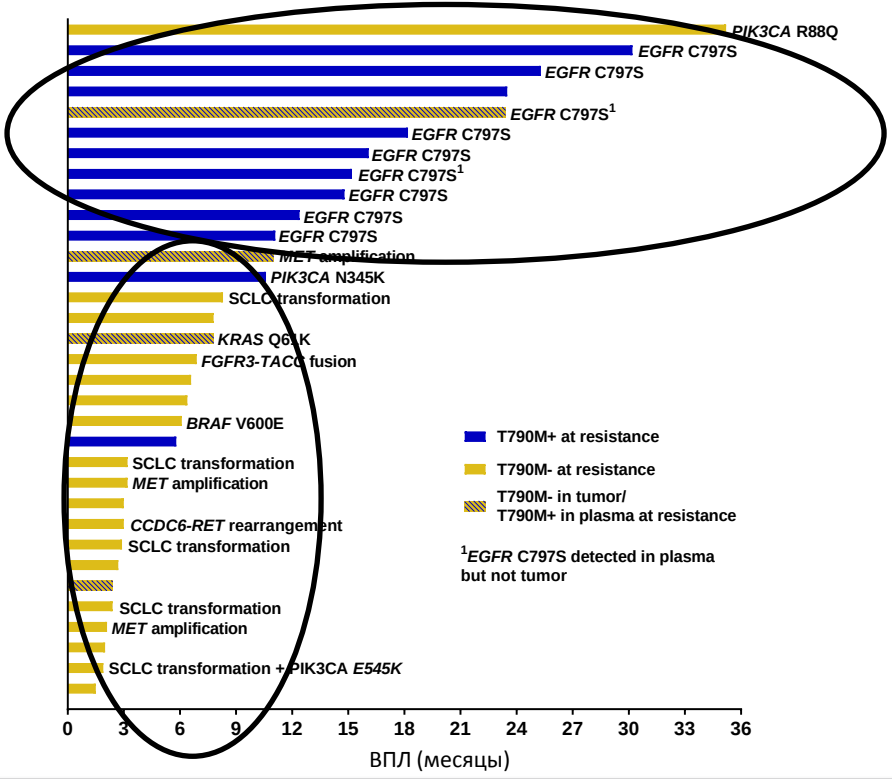
Последовательность терапии пациентов с *EGFR* – позитивным НМРЛ после 1-ой линии терапии EGFR ИТК

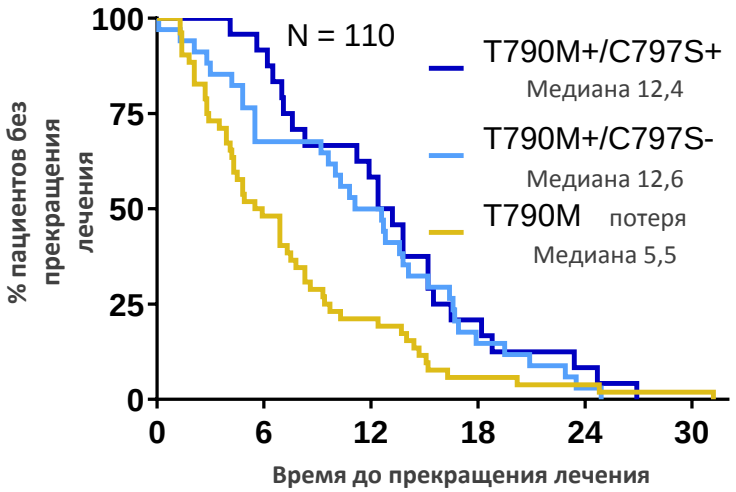


НУЖНЫ ЗРЕЛЫЕ ДАННЫЕ ОВ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ AURA3 И FLAURA (медиана ВБП = 18,9 месяцев)

Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу (1)

Развитие клонов активирующих мутаций *EGFR/T790M/C797S (+/-)*





- Время резистентности с ранним vs поздним прогрессированием может обеспечить понимание биологии резистентности опухоли
- Анализ цДНК характеризует ответ, основанный на супрессии драйверных мутаций

OA 09.2 Oxnard et al, WCLC 2017

Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу (2)

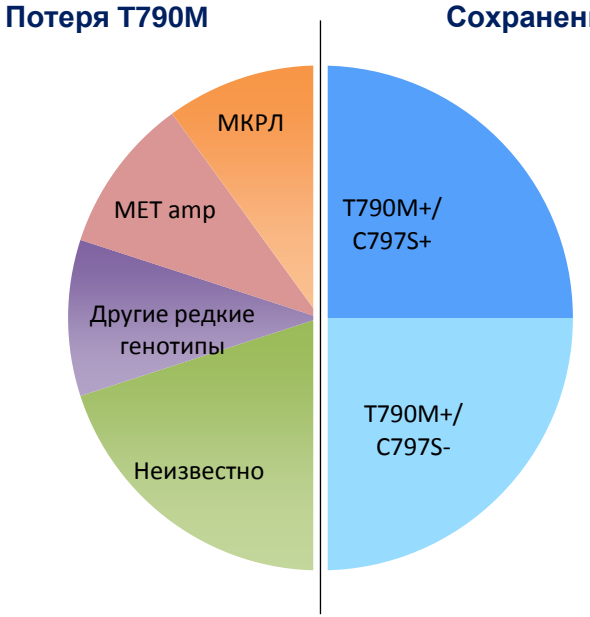
DANA-FARBER HARVARD

Osimertinib resistance mediated by loss of *EGFR* T790M is associated with early resistance and competing resistance mechanisms

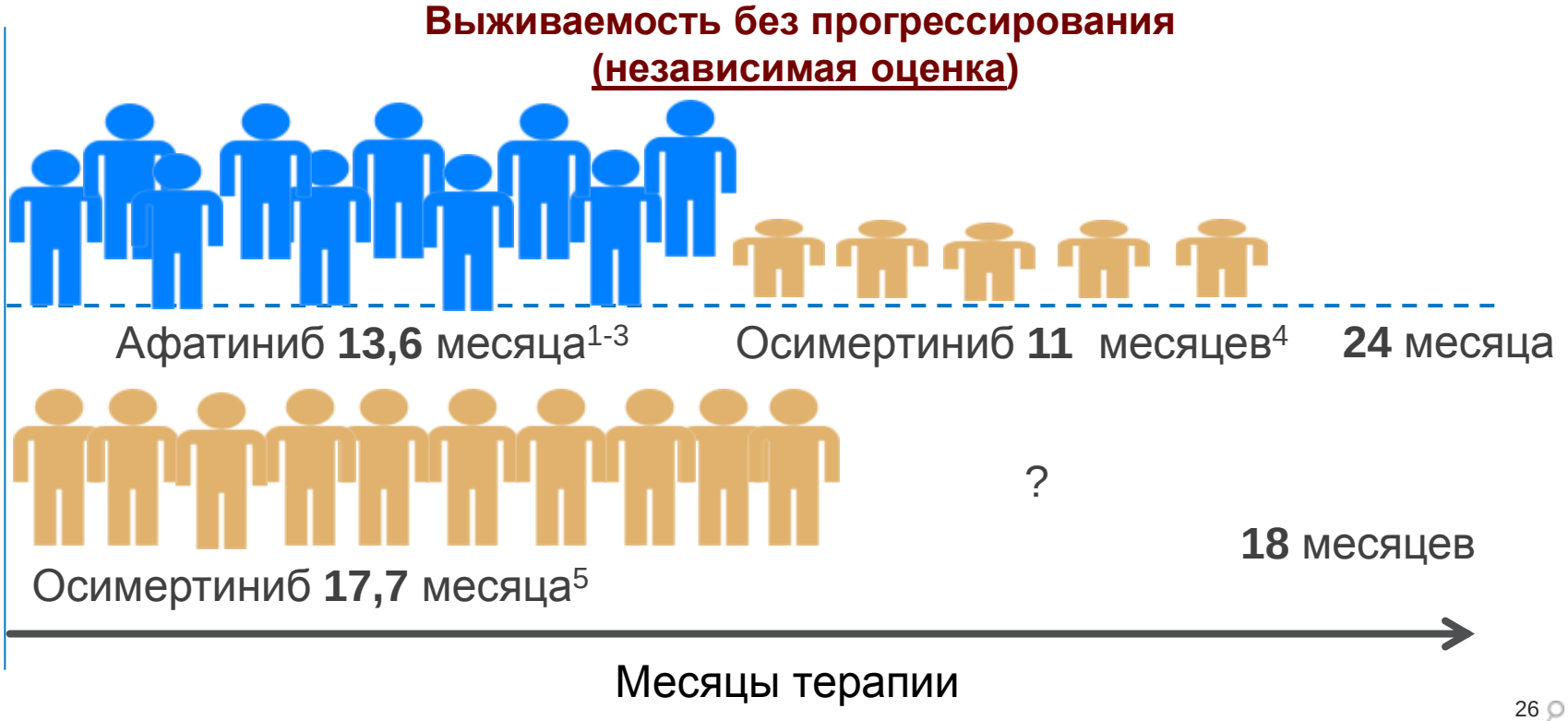
Geoffrey R. Oxnard, Yuebi Hu, Kathryn F. Mileham, Philip Tracy, Nora Feeney, Lynette M. Sholl, Cloud P. Paweletz, Kenneth S. Thress, Pasi A. Jänne

- Потеря T790M *не* означает чувствительность к 1-му поколению ИТК EGFR, но часто указывает на быстрое появление другой конкурирующей мутации резистентности

- Спектр редких механизмов генетической резистентности на данный момент следующий:
  - KRAS мутации
  - RET соединение
  - FGFR транслокация

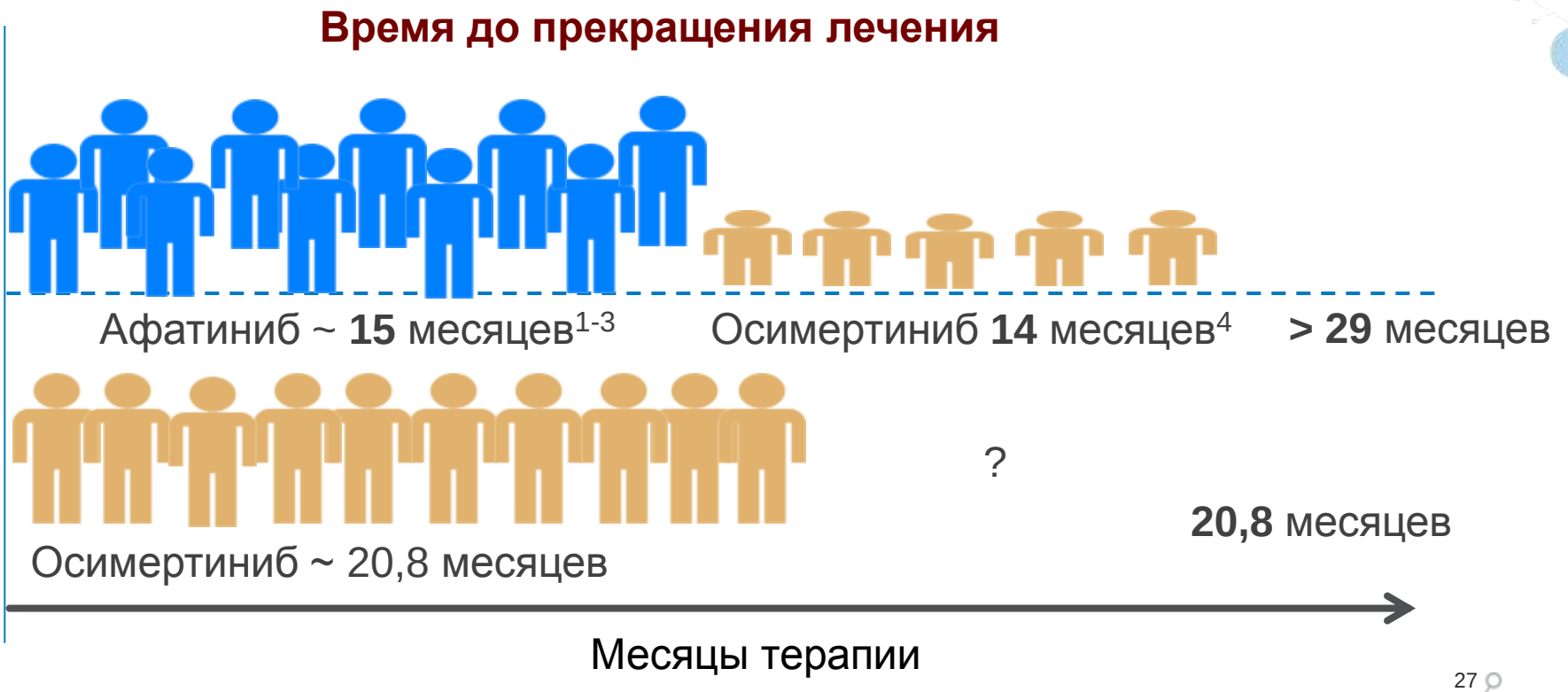


Последовательность таргетной терапии EGFR-позитивного НМРЛ



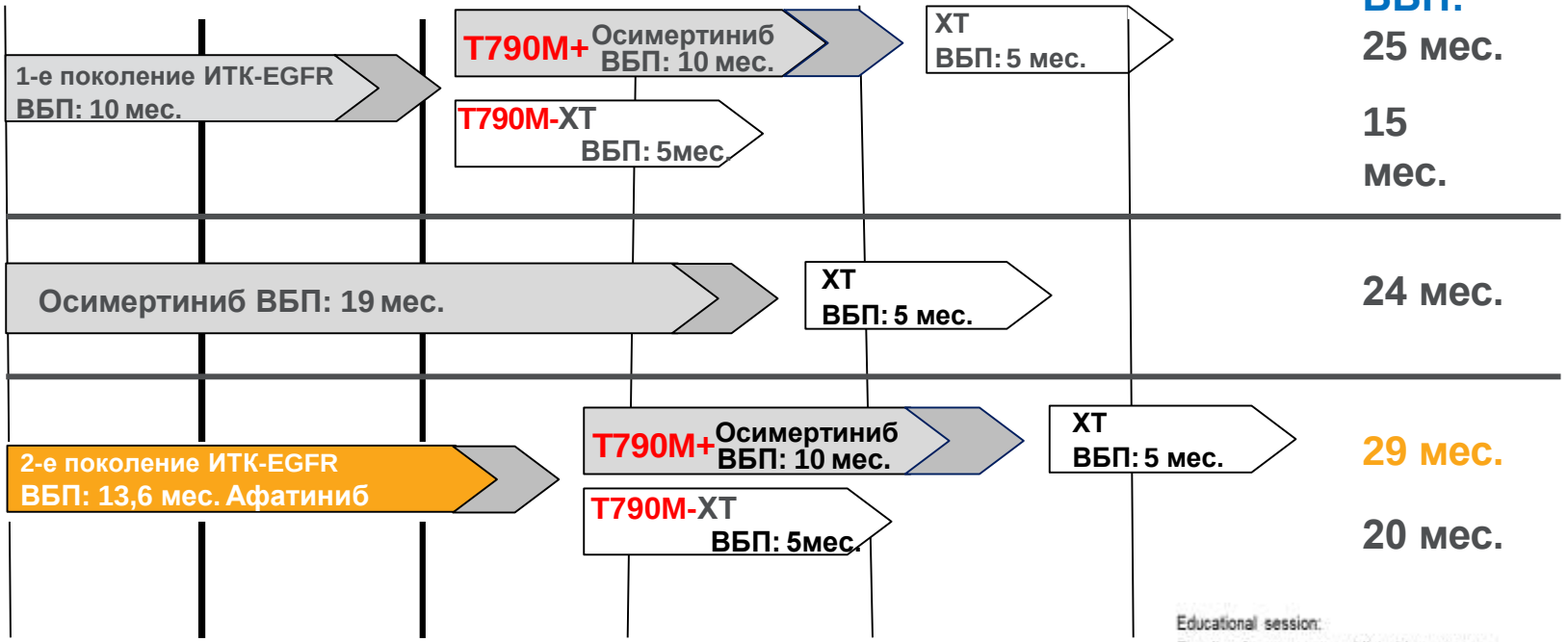
1.Sequist et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327; 2. Wu et al. *Lancet Oncol*.;2014;15:213.; 3. Park K et at., *Lancet Oncol* 2016; 4. Mok T *NEJM* 2016; 5. Soria et al. N Engl J Med. 2018;378:113.

Последовательность таргетной терапии EGFR-позитивного НМРЛ



1.Sequist et al. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327; 2. Wu et al. *Lancet Oncol*.;2014;15:213.; 3. Park K et al., *Lancet Oncol* 2016; 4. Mok T *NEJM* 2016;
5. S. Ramalingam et al. J Clin Oncol. 2017; 35.

Варианты последовательности терапии EGFR-позитивного НМРЛ



ВБП:

25 мес.

15 мес.

24 мес.

29 мес.

20 мес.

Educational session:
First line for oncogene addicted lung cancer
First vs. second vs. third generation EGFR TKI ?

Jürgen Wolf
Lung Cancer Group Cologne, Network Genomic Medicine
Center for Integrated Oncology, University Hospital Cologne

Афатиниб у пациентов с редкими мутациями из программы LUX-Lung

Из 600 пациентов, получавших афатиниб в исследованиях LUX-Lung 2/3/6, у 75 (12%) пациентов были редкие мутации *EGFR* [1]

	LUX-Lung 2 Фаза II (N=129)[1]	LUX-Lung 3 Фаза III (N=345)[2]	LUX-Lung 6 Фаза III (N=364)[3]
Терапия	Афатиниб	Афатиниб в сравнении с Цис/Пем	Афатиниб в сравнении с Цис/Гем
Линия терапии	Первая и вторая линия (после химио)	Первая линия	Первая линия
Лабораторный тест определения мутации	Прямое секвенирование (центральное)	EGFR29[a] (центральное)	EGFR29[a] (центральное)
Частые мутации	Del19=52 L858R=54	Del19=170 L858R=138	Del19=186 L858R=138
Редкие мутации; Получали афатиниб[4]	N=23 N=23	N=37 N=26	N=40 N=26

[a] Мутации EGFR, обнаруженные с помощью теста TheraScreen EGFR29. Частые: 19 делеций в экзоне 19 и L858R в экзоне 21; Редкие: 3 вставки в экзоне 20, L861Q, T790M, G719S, G719A и G719C, S768I.

1. Yang et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:539-48; 2. Sequist et el. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34; 3. Wu et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-22;
4. Yang et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-8.

Исследования ИТК EGFR при редких мутациях

Исс-ние	Тип	Лечение	Группа	ЧОО (%)	ВБП (мес.)	ОВ (мес.)
Yang et al	*Post Hoc анализ Lux Lung 2,3, 6*	***Афатиниб***	Группа 1 редкие точечные мутации (n=38)	***71,1***	***10,7***	***19,4***
Baek et al	Ретроспективный анализ	Эрлотиниб, Гефитиниб	Редкие мутации EGFR (n=54)	20,4	2,6	12,7
Chiu et al	Ретроспективный анализ	Эрлотиниб Гефитиниб	G719X & L861Q (единичные или комплексные) (n=13)	38,5	5,1	18,6
Arrieta et al	Наблюдательное проспективное когортное	Эрлотиниб Гефитиниб Афатиниб	Редкие мутации EGFR (n=38)	32,4	3,9	17,4
Watanabe et al	Post Hoc анализ NEJ002	Гефитиниб	G719X & L861Q (n=10)	20	2,2	11,9
Lohinae et al	Ретроспективный анализ	Эрлотиниб Гефитиниб	Редкие мутации EGFR (n=49)	37	6,2	7,4

Основные факторы при выборе ИТК терапии первой линии

