

Cílená biologická léčba karcinomu plic

Jana Skříčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Lékařské fakulty
Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Biologická léčba (cílená, terčová)

- Léky biologické léčby - léky, jejichž účinek je jiný, než necílené poškození nukleových kyselin
- Monoklonální protilátky (např. cetuximab, bevacizumab, necitimumab, ramucirumab), které jsou namířeny proti některému proteinovému cíli
- Inhibitory s velmi nízkou molekulovou hmotností (erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, osimertinib...), které blokují aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu
- Uplatnění především v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

Většina nádorů plic je diagnostikována v pokročilých stádiích – stádiu III a IV

NSCLC činí 85–90 % všech nádorů plic¹

10–15% SCLC

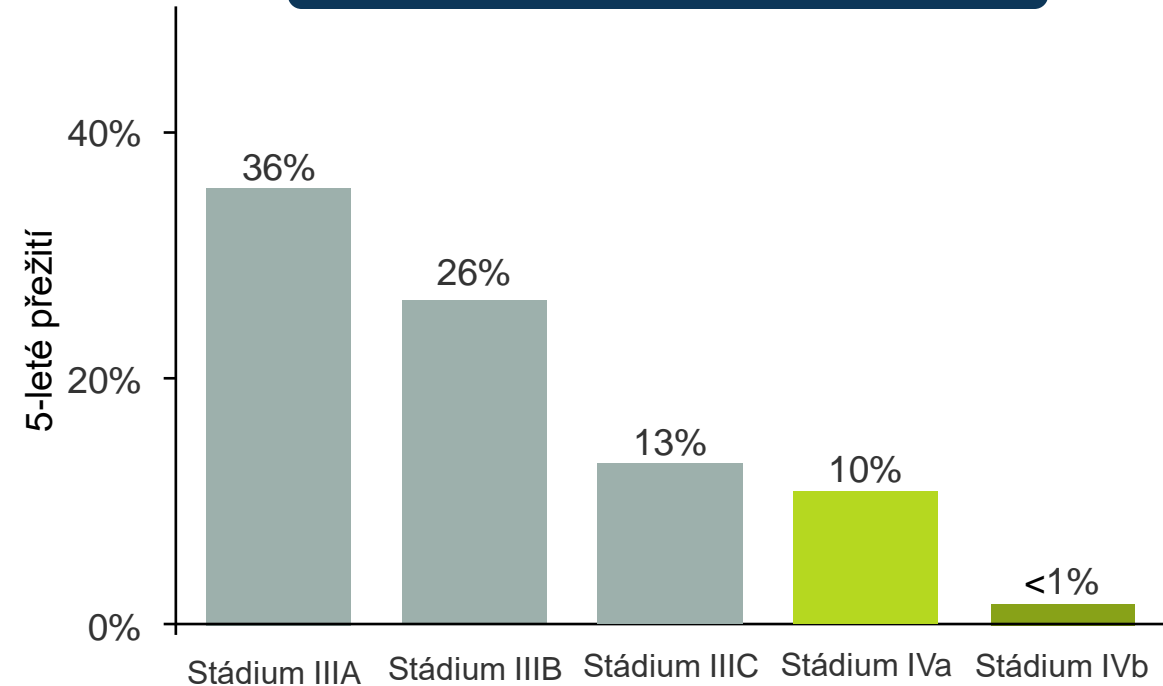
NSCLC je dále členěno na skvamózní a neskvamózní karcinom (nejčastěji: adenokarcinom, velkobuněčný karcinom)

25–40 % je diagnostikováno jako lokálně pokročilé onemocnění - stádium III²⁻⁷

Přibližně 30 % pacientů je diagnostikováno jako stádium III neresekabilní⁴

49–53 % pacientů přichází s metastatickým onemocněním⁸

5-leté přežití pro stádium IV NSCLC^{7, *}



NSCLC = non-small cell lung cancer-nemalobuněčný karcinom plic; SCLC = small cell lung cancer-malobuněčný karcinom plic

*Včetně jedinců, kteří zemřou z jiných než onkologických příčin.

1. Research UK. Lung Cancer Risk Factors. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence#collapseFour>; 2. Aupérin A, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:2181–2190; 3. Provensio M, et al. *J Thorac Dis*. 2011;3:197–204; 4. Scorsetti M, et al. *Radiat Oncol*. 2010;5:94–102; 5. Fournel P, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:5910–5917; 6. Johnson DH. *Chest*. 2000;117:123S–126S; 7. American Cancer Society. NSCLC survival rates by stage. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>; 8. Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence#heading-Three>.

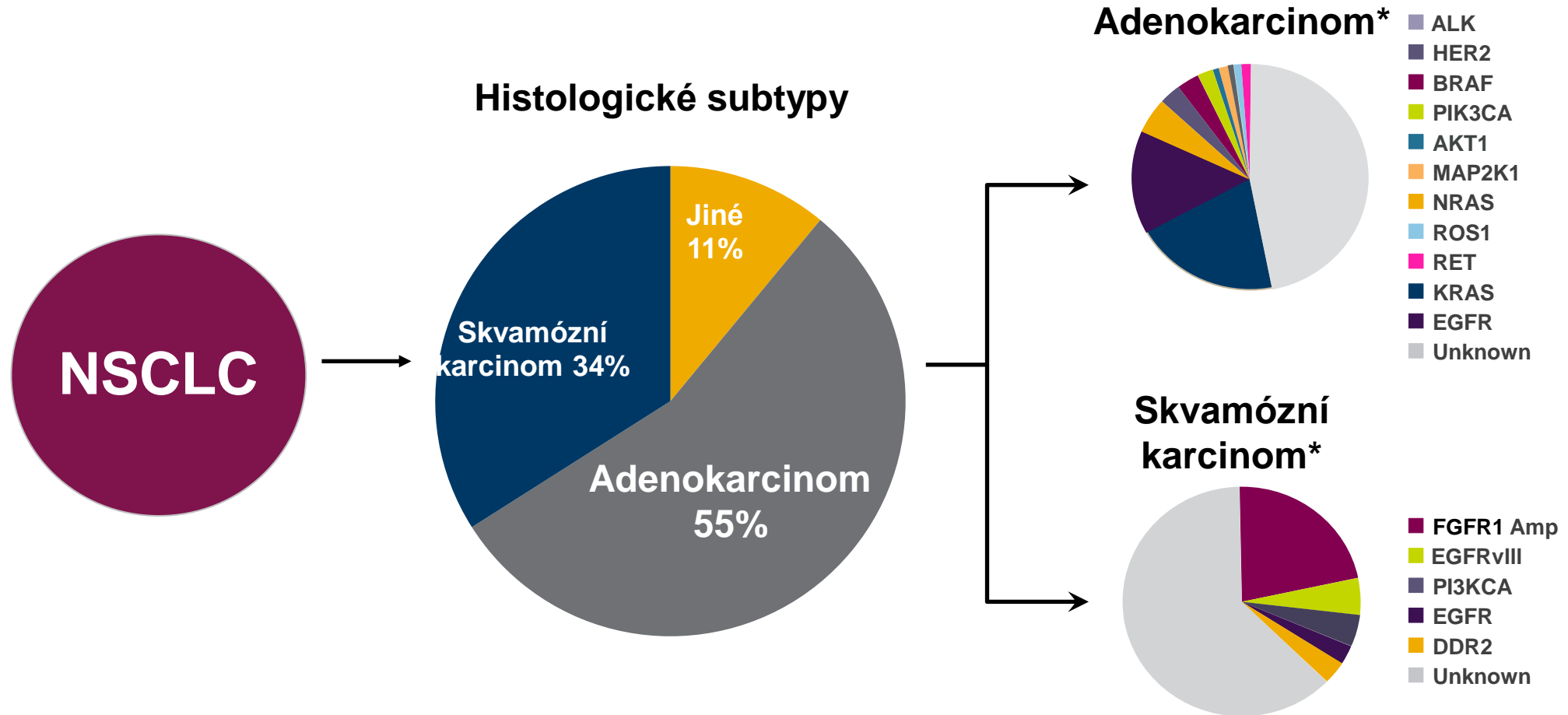
Vývoj léčebných možností stádia IV NSCLC v posledních desetiletích

- Léčba stádia IV NSCLC je zaměřena na prodloužení délky života a kvality života, často za použití systémové cílené léčby, pokud jsou přítomny vhodné molekulárně-genetické znaky
- Více než 50% neskvamózních NSCLC nese mutace ovlivnitelné cílenou léčbou
- **Doporučené postupy pro léčbu stádia IV NSCLC doporučují v případě definovaných prediktorů cílenou léčbu, imunoterapii nebo případně chemoterapii založenou na platině**



NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

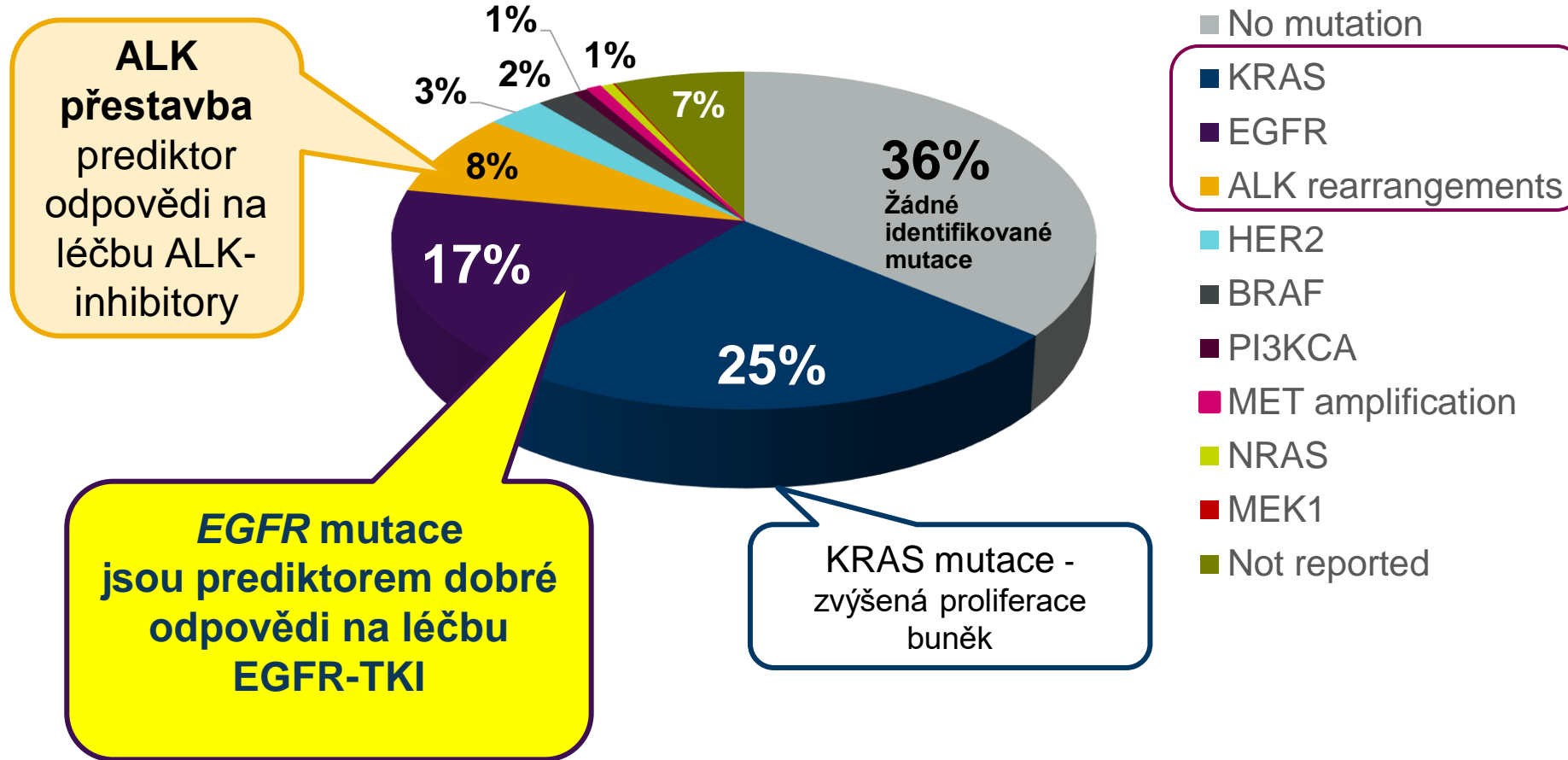
Nemalobuněčný karcinom plic (cca 80 % všech karcinomů plic) Histologické členění a molekulárně-genetické subtypy



AKT, proteinová kináza B; ALK, kináza anaplastického lymfomu; Amp, amplifikace; BRAF, serin-treoninová kináza typu B; DDR2, receptorová tyrozinová kináza typu 2; FGFR, receptor pro fibroblastový růstový faktor; HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2; KRAS, plasmatická tyrozinová kináza; MAP2K1 mitogenem aktivovaná proteinová kináza typu 1; NRAS, plasmatická tyrozinová kináza; PIK3CA, katalytická podjednotka alfa-4,5-difosfát 3-kinázy; RET, receptorová tyrozinová kináza; ROS1, receptorová tyrozinová kináza.

Adenokarcinom

- více než 50 % nese identifikovatelné mutace

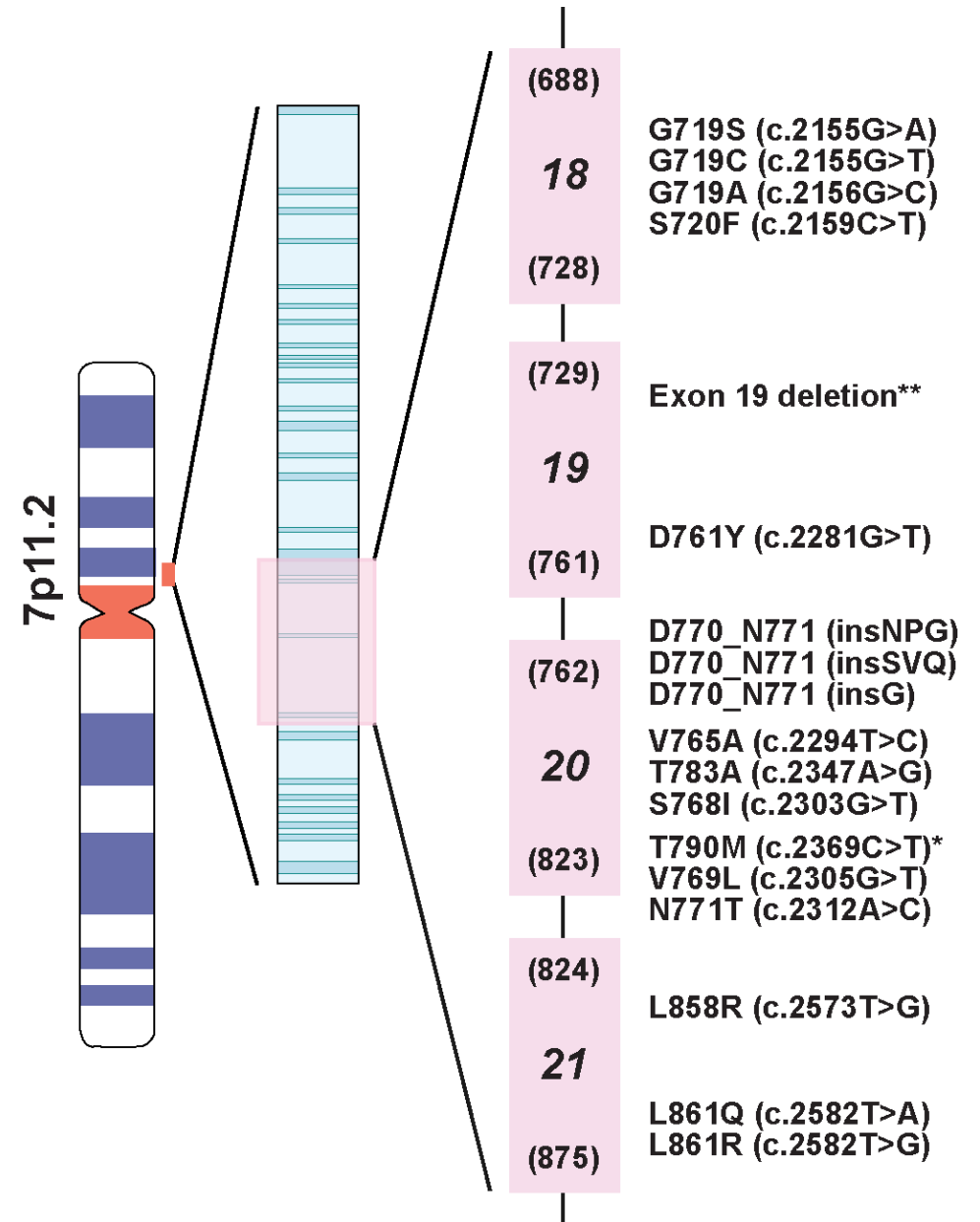


AKT, proteinová kináza B; ALK, kináza anaplastického lymfomu; Amp, amplifikace; BRAF, serin-treoninová kináza typu B; DDR2, receptorová tyrozinová kináza typu 2; FGFR, receptor pro fibroblastový růstový faktor; HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2; KRAS, plasmatická tyrozinová kináza; MAP2K1 mitogenem aktivovaná proteinová kináza typu 1; NRAS, plasmatická tyrozinová kináza; PI3KCA, katalytická podjednotka alfa -4,5-difosfát 3-kinázy; RET, receptorová tyrozinová kináza; ROS1, receptorová tyrozinová kináza.

Inhibitory tyrosinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)

EGFR gen

- EGFR gen je lokalizován na chromozomu 7p11.2
- EGFR gen složen z 28 exonů
- Nejčastější EGFR mutace: exon 18 – 21
- **Nejčastější aktivační mutace: exon 19 - 21**
 - delece na 19. exonu (Del19)
 - bodová mutace na 21. exonu (L858R)
- Celkově dvě výše uvedené mutace - 90 %



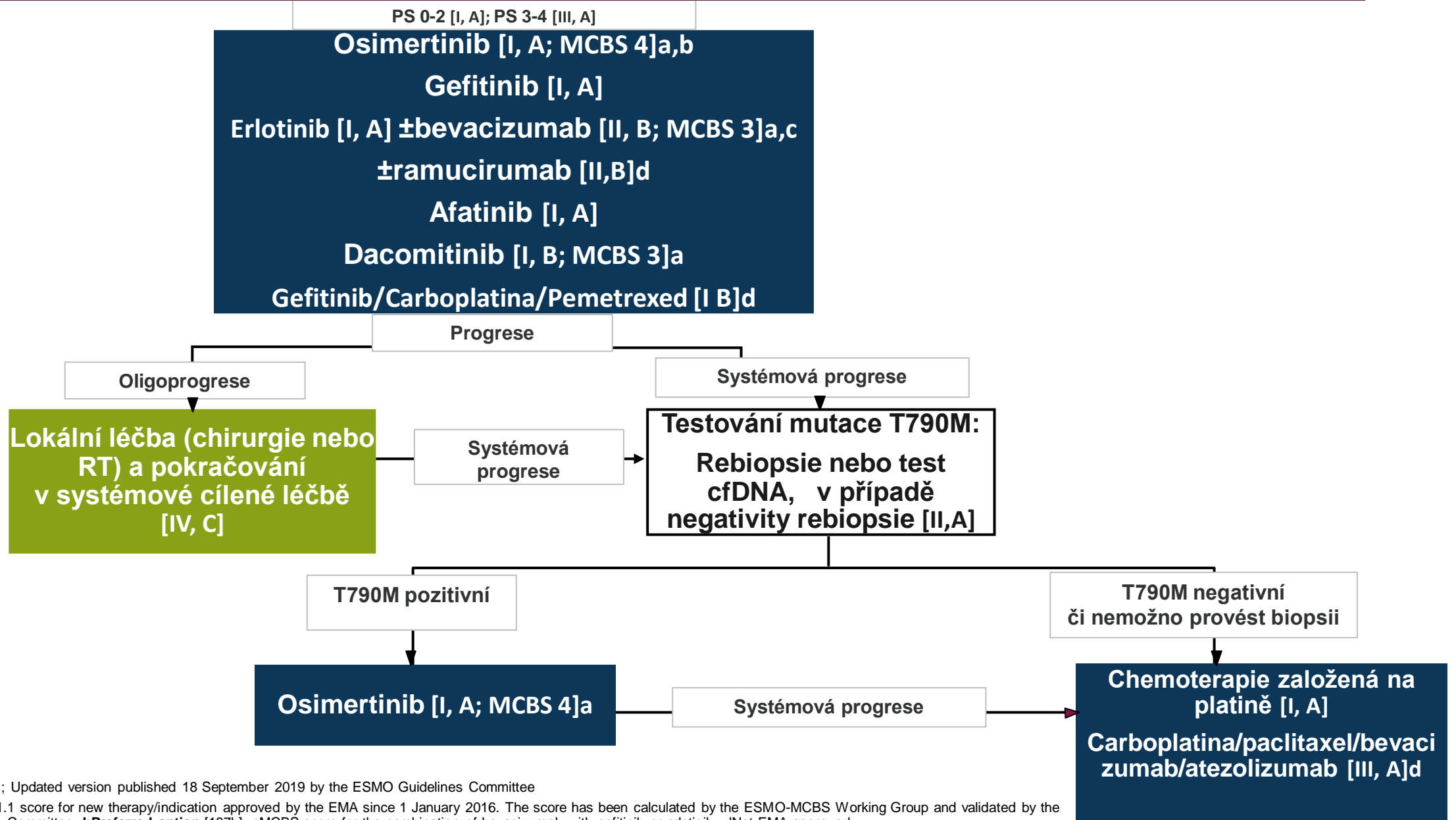
Výskyt EGFR mutací

- **EGFR mutace se častěji vyskytují u těchto skupin:**
 - Nekuřáci
 - Ženy
 - Histologicky adenokarcinom
 - Asijské etnikum
- **Přibližně 30% - 41% v asijské populaci**
- **Přibližně 10% - 17% v kavkazské populaci**

EGFRm, mutace receptoru epidermálního růstového faktoru; NSCLC, nemalobuněčný karcinom plic

1. Shigematsu H, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(5):339-346. 2. Rosell R, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246. 3. Shi Y, et al. *J Thorac Oncol.* 2014;9(2):154-162. 4. D'Angelo SP, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2066-2070. 5. Sekine I, et al. *Br J Cancer.* 2008;99(11):1757-1762. 6. Yang SH, et al. *Clin Cancer Res.* 2005;11(6):2106-2110. 7. Rosell R, et al. *New Engl J Med.* 2009;361(10):958-967. 8. Douillard J, et al. *Br J Cancer.* 2014;110(1):55-62. 9. Schuette W, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1254-1261. 10. Reck M, et al. Presented at: European Lung Cancer Conference; 15-18 April 2015; Geneva, Switzerland. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 1):i58-i59. Abs 350_PR. 11. Han B, et al. Presented at: European Lung Cancer Conference; 15-18 April 2015; Geneva, Switzerland. *Ann Oncol.* 2015;26:(suppl 1). Abs 960.

2019 ESMO GUIDELINES - NSCLC STADIA IV S AKTIVAČNÍMI MUTACEMI EGFR

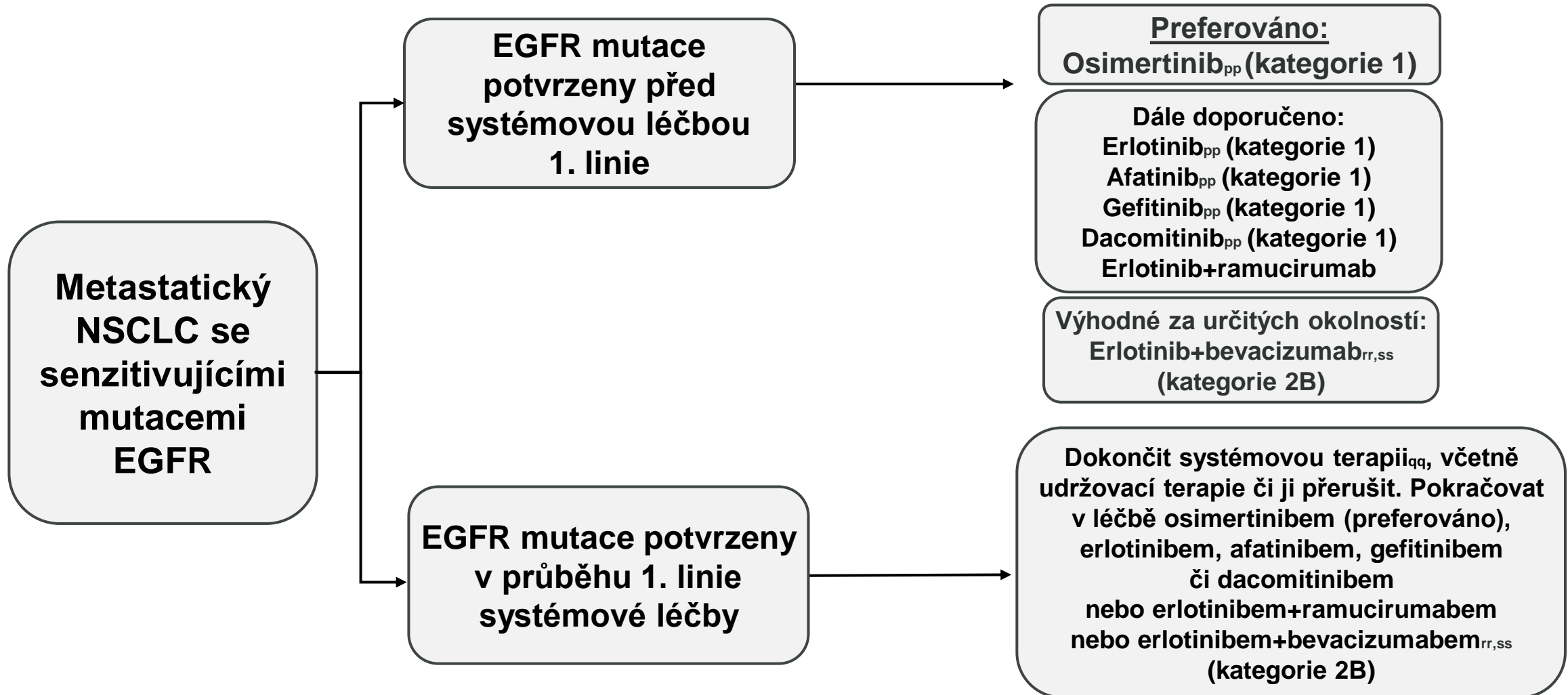


ESMO Guidelines; Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee

aESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee. **bPreferred option** [187b]. cMCBS score for the combination of bevacizumab with gefitinib or erlotinib. dNot EMA-approved.

cfDNA, cell-free DNA; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PS, performance status; RT, radiotherapy.

NCCN Guidelines, Verze II/2020: Léčba EGFRm NSCLC v 1. linii



PP For performance status 0–4.

qq If systemic therapy regimen contains an immune checkpoint inhibitor, physicians should be aware of the long half-life of such drugs and data reporting adverse events when combining checkpoint inhibitors with osimertinib. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol* 2019;30:839-844; Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-associated interstitial pneumonitis in nivolumab-treated patients with non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:1112-1115; Ahn M-J, Yang J, Yu H, et al. Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 2016;11:S115.(abstr 1360).

rr Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.

ss An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

NSCLC, stadium IV

Neskvamózní karcinom

Skvamózní karcinom

ALK

EGFR

ROS1

BRAF

NTRK

PD-L1
exprese

PD-L1
exprese

Alektinib

Osimertinib

Krizotinib

Dabrafenib+
trametinib

Larotrectinib

Exprese
PD-L1 \geq 50%

Bez ohledu na
PD-L1 expresi

Exprese
PD-L1 \geq 50%

Bez ohledu na
PD-L1 expresi

Krizotinib

Afatinib

Ceritinib

Gefitinib

Erlotinib \pm
bevacizumab

Pembrolizumab

Pembrolizumab+
CHT
(pemetr+platina)

Atezolizumab+
bevacizumab+
CHT
(pakli+carbo)

Atezolizumab+
bevacizumab+
CHT
(nabpakli+carbo)

Pemetrexed+
cisplatina

Monoterapie nebo
kombinace karboplatiny
s cytostatikem
III.generace

Bevacizumab+
dvojkombinace
cytostatika s platinovým
derivátem

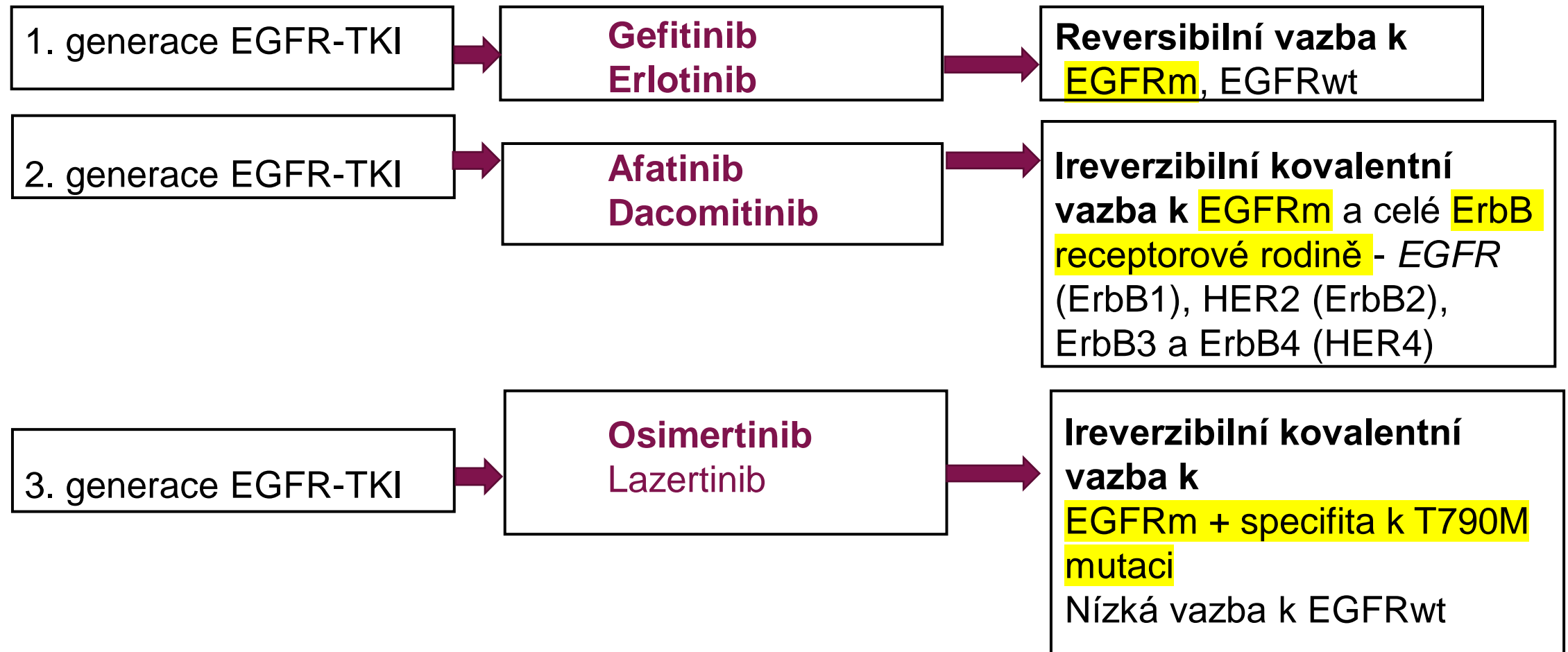
Pembrolizumab

Pembrolizumab+
CHT
(pakli/nabpakli+k
arboplatina)

Platinový
derivát+cytostati
kum III.generace

Monoterapie
nebo kombinace
karboplatiny s
cytostatikem
III.generace

Inhibitory tyrosinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) - přehled

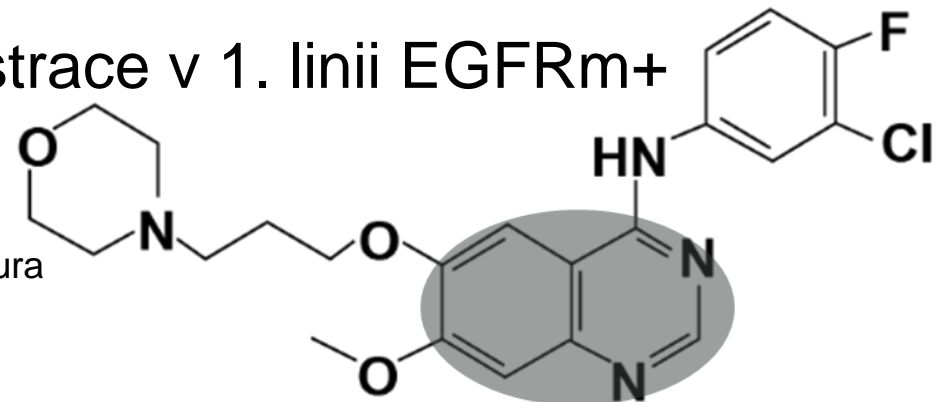


Gefitinib (IRESSA)

- První inhibitor tyrosinkinázy (TKI) receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR)
- EGFR TKI 1. generace, vazebná aktivita pro *EGFR* ex19del a L858R je vyšší než pro WT *EGFR*
- Indikace/úhrada v ČR:
 - **2011** - K léčbě 1. linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou aktivační mutací EGFR, pro pacienty s PS 0-2.
 - ✓ 2009 - EMA (European Medicines Agency) registrace v 1. linii EGFRm+ NSCLC
 - ✓ 2015 - FDA (Food and Drug Administration) registrace v 1. linii EGFRm+ NSCLC

EGFR-receptor epidermálního růstového faktoru, WT-wild type-divoký typ, IRESSA SPC. Data EMA. Data FDA.

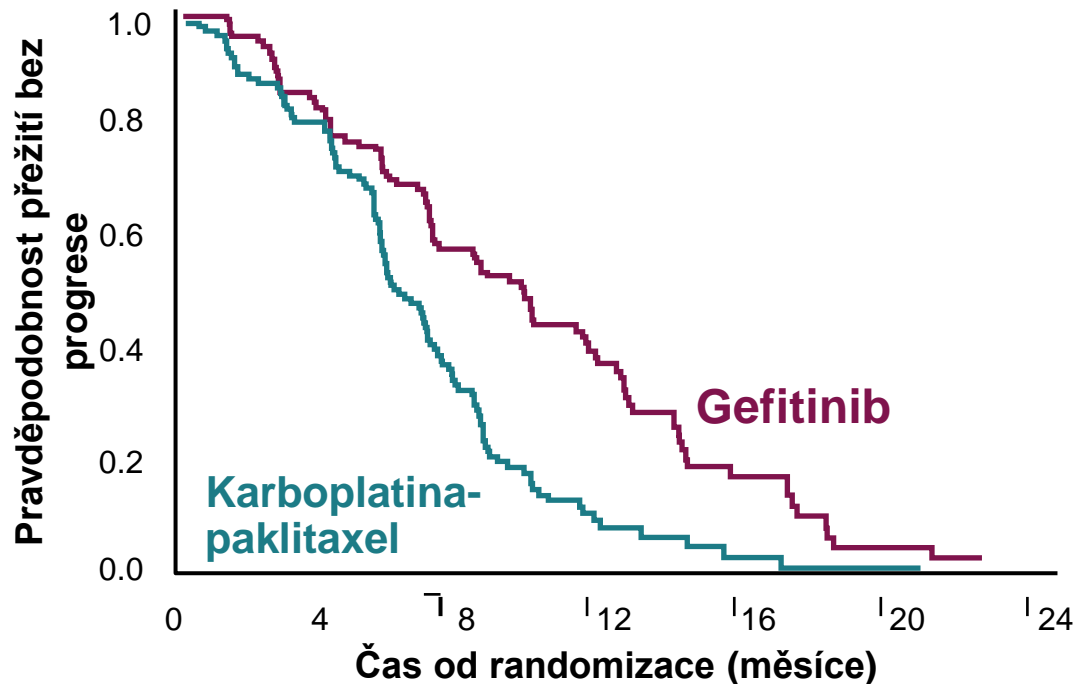
Quinazolinaminová struktura



1. Rukazenkov Y et al. *Anti-Cancer Drugs*. 2009;20:856-866. 2. Wakeling G et al. *Cancer Res*. 2002;62:5749-5754. 3. Pollack VA et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291:739-748. 4. Moyer JD et al. *Cancer Res*. 1997;57:4838-4848.

Studie IPASS - PFS u pacientů s *EGFRm*

- PFS i ORR u skupiny pacientů s aktivačními mutacemi *EGFRm* byly signifikantně vyšší ve skupině léčených gefitinibem



Počet pacientů v riziku:

Gefitinib	132	108	71	31	11	3	0
Karboplatina-paklitaxel	129	103	37	7	2	1	0

	Gefitinib	Karboplatina/paclitaxel
Počet pacientů	132	129
Počet příhod, n (%)	97 (73,5%)	111 (86,0%)
HR (95% CI) = 0,48 (0,36-0,64) P<0,001		
Medián PFS (měsíce)	9,5	6,3

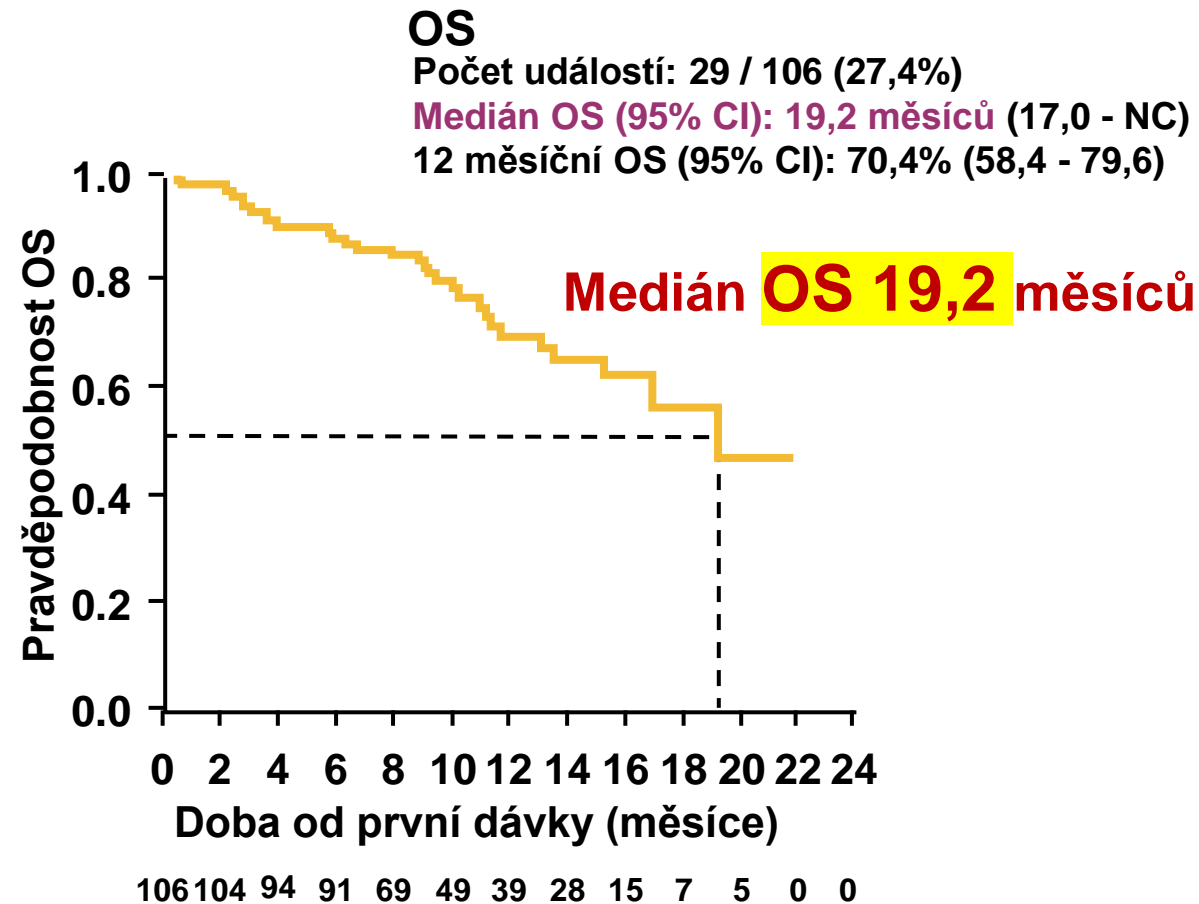
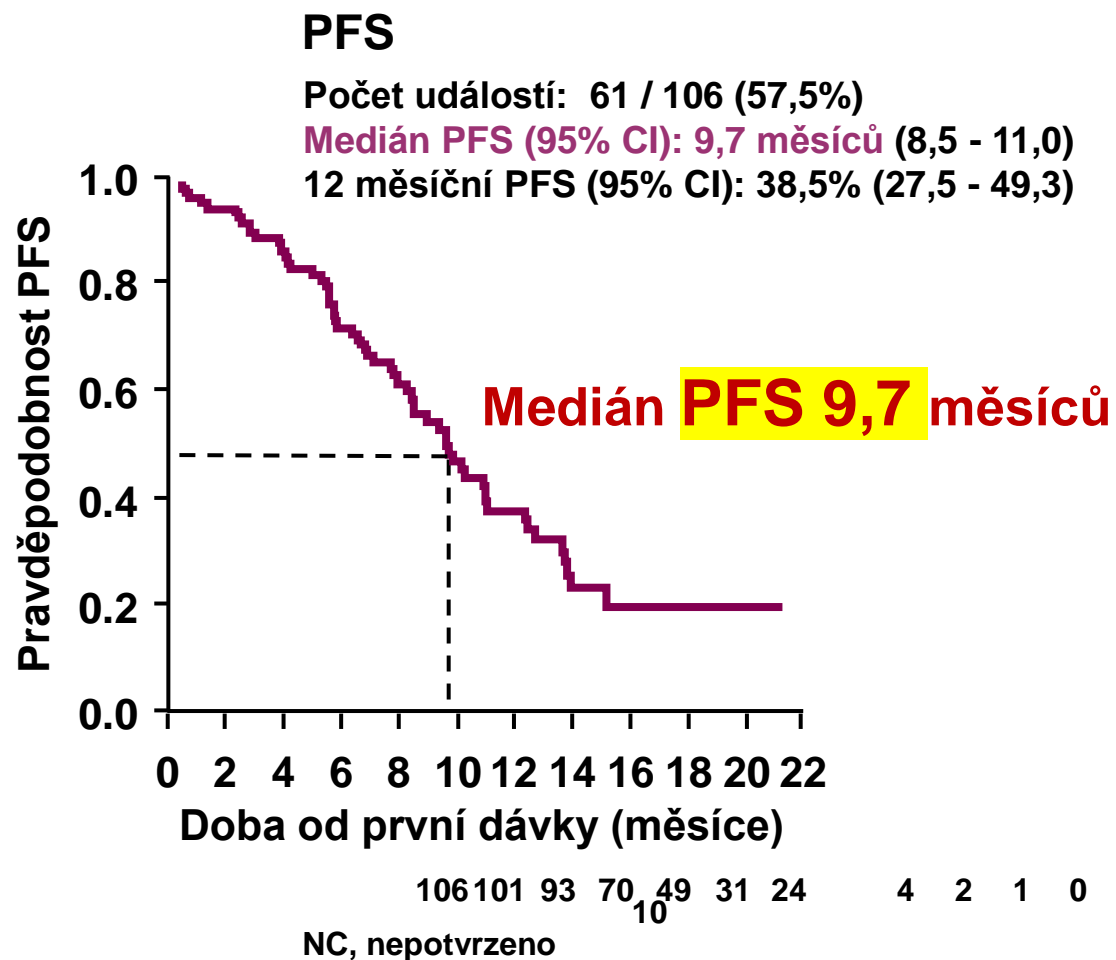
Míra objektivní odpovědi (ORR)
71,2% vs. 47,3%

OR (95% CI) = 2.75 (1.65-4.60); P=0.0001

EGFR = epidermal growth factor receptor-receptor epidermálního růstového faktoru; ITT = intention to treat-zařazeno k léčbě; EGFRm-receptor epidermálního růstového faktoru s aktivací mutací; PFS = progression-free survival-přežití bez progresse; ORR = overall response rate-četnost objektivních odpovědí

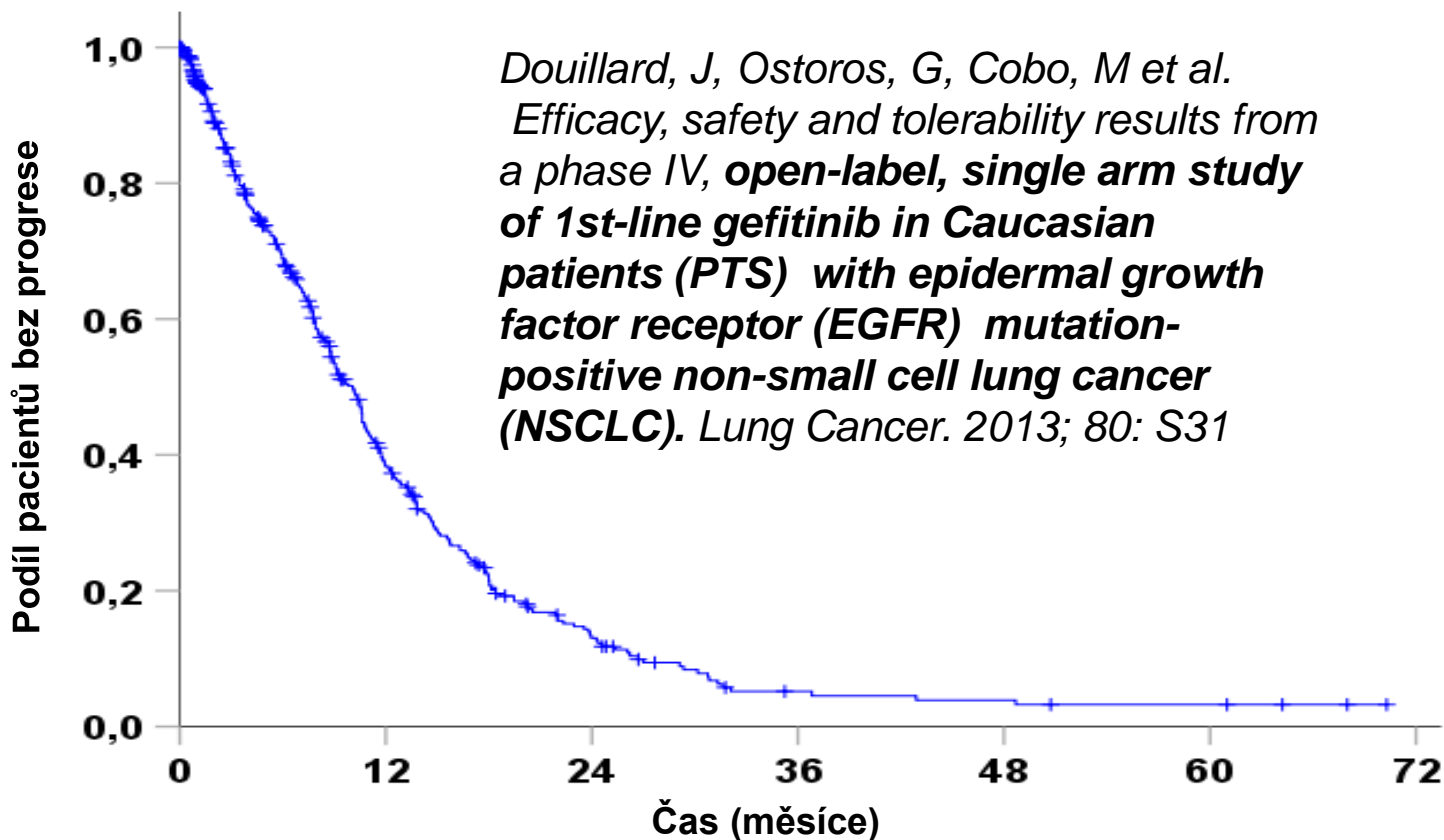
1. Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-957. 2. Fukuoka M, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874.

Studie IFUM - přežití bez progresu a celkové přežití pacientů léčených gefitinibem



Přežití bez známek progresse od data zahájení léčby gefitinibem - ČR

IFUM 9,7 měsíce



Počet pacientů	396
Medián PFS (95% IS)	10,1 měsíce (9,1–11,0)
Přežití bez známek progresse	% pacientů (95% IS)
3měsíční přežití bez známek progresse	83,2 (79,3–87,0)
6měsíční přežití bez známek progresse	68,9 (64,0–73,8)
1leté přežití bez známek progresse	38,3 (32,9–43,7)

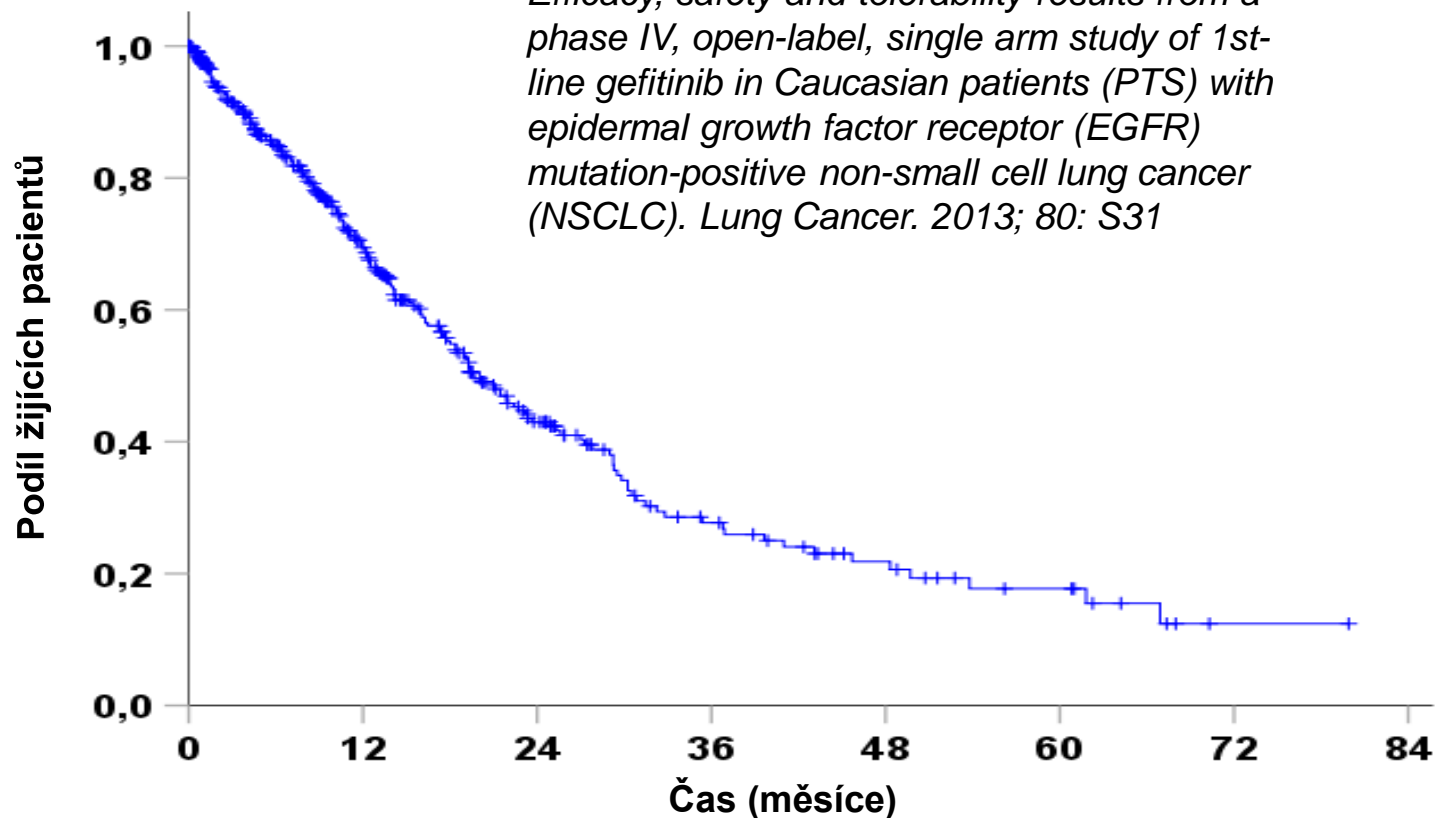
Přežití je počítáno od data zahájení léčby Iressou.

U pacientů byla spočítána analýza doby bez známek progresse (PFS) pomocí metodiky Kaplan-Meiera.

Celkové přežití od data zahájení léčby gefitinibem - ČR

IFUM 19,2 měsíce

Douillard, J, Ostoros, G, Cobo, M et al. Efficacy, safety and tolerability results from a phase IV, open-label, single arm study of 1st-line gefitinib in Caucasian patients (PTS) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2013; 80: S31



Počet pacientů

396

**Medián OS
(95% IS)**

**19,7 měsíce
(16,8–22,6)**

**Celkové přežití
(%, 95% IS)**

3měsíční přežití

91,4 (88,5–94,3)

6měsíční přežití

85,1 (81,3–88,8)

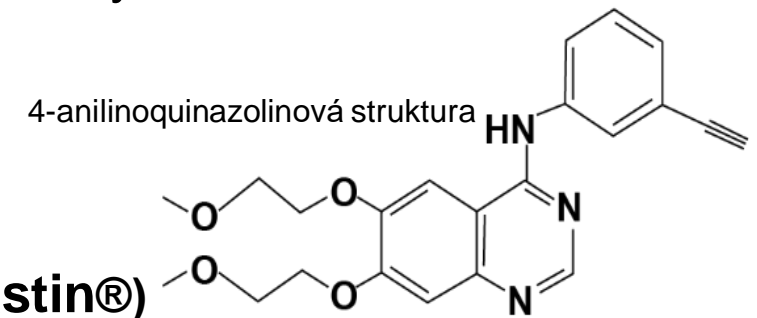
1leté přežití

69,4 (64,3–74,6)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera.

Erlotinib (TARCEVA)

- Reversibilní EGFR TKI 1. generace
- Indikace/úhrada v ČR:
- **2013** - první linie léčby pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR; u pacientů bez symptomatických CNS metastáz; PS 0-2
- K léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby (ve 2./3. linii od 2005)
- ✓ 2011 - FDA (Food and Drug Administration) registrace 1. linie léčby metastatického NSCLC s mutacemi EGFR
- ✓ 2013 - EMA registrace 1. linie EGFRm
- ✓ **2016** - EMA registrace kombinace s bevacizumabem (Avastin®)

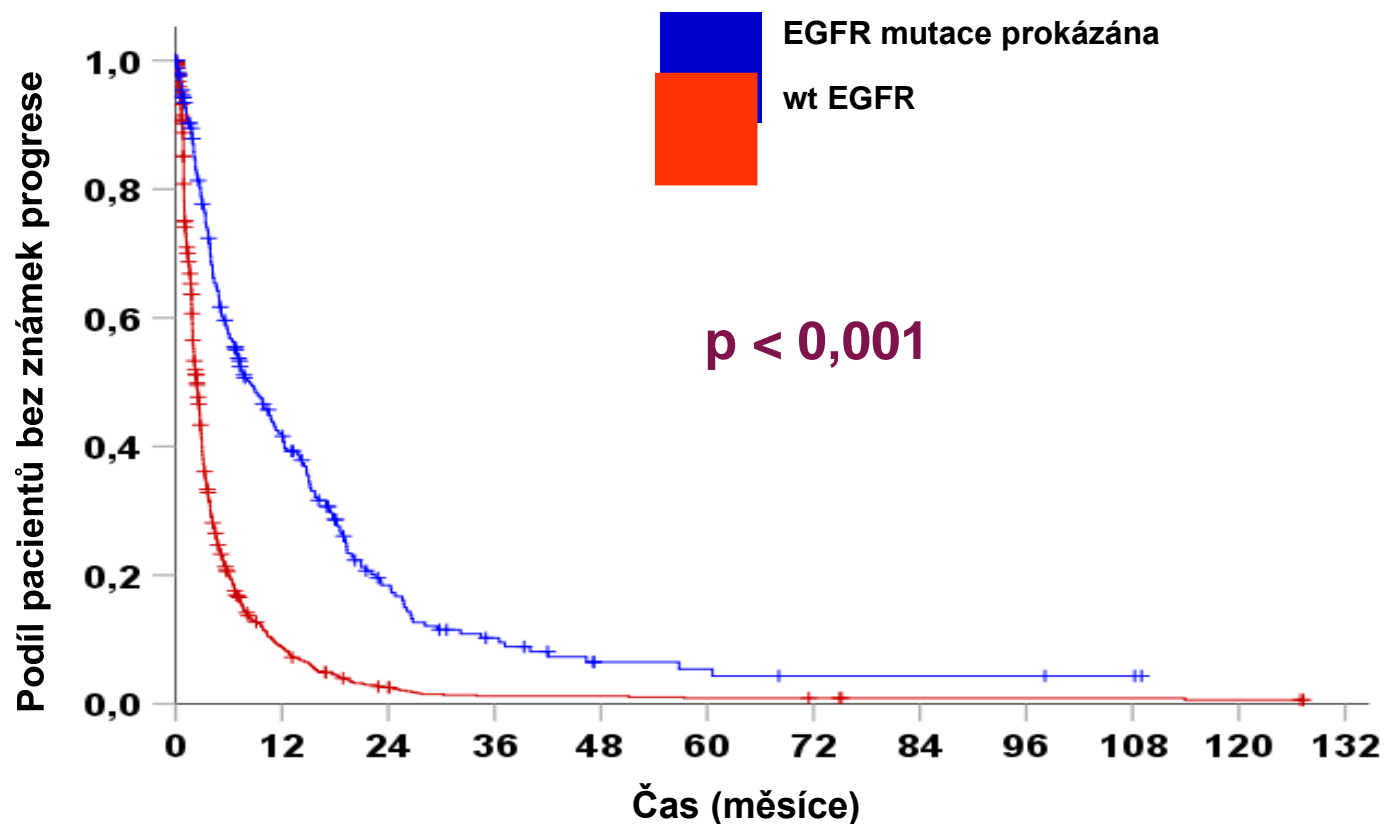


Erlotinib - studie v 1. linii EGFRm NSCLC

						ORR (%)	PFS (měsíce)	OS (měsíce)
EURTAC¹ Evropa: Francie, Itálie, Španělsko	Fáze III	173	EGFRm (ex19del or L858R)	1. linie	Erlotinib 150 mg vs. chemoterapie	Erlotinib: 64% Chemoterapie : 18% (odds ratio 7.5, 95% CI, 3.6%- 15.6%; P<.0001)	Erlotinib: 9,7 Chemoterapie: 5,2 HR, 0.37; 95% CI, 0.25-0.54; P<0.0001	Erlotinib: 19,3 (95% CI, 14.7-26.8) Chemoterapie: 19,5 (95% CI, 16.1-not assessable) HR, 1.04; 95% CI, 0.65-1.68; P<.87
OPTIMAL² Čína	Fáze III	154	EGFRm (ex19del or L858R)	1. linie	Erlotinib 150 mg vs. Gemcitabin+Karbo platina	NA	Erlotinib: 13,7 Chemoterapie: 4,6 HR, 0.16; 95% CI, 0.11-0.26; P<0.0001 Data cut-off: 07/11/2011	Erlotinib: 22,8 Chemoterapie: 27,2 HR, 1.19; 95% CI, 0.83-1.71; P = 0.2663 Data cut-off: 21/12/2012
ENSURE³ Asie	Fáze III	217	EGFRm (ex19del or L858R)	1. linie	Erlotinib 150 mg vs. Gemcitabin+Karbo platina	Erlotinib: 62,7%; Chem.: 33,6%	Dle hodnocení investigátora: Erlotinib: 11,0 Chemoterapie: 5,5 HR, 0.34; 95% CI, 0.22-0.51; P<0.0001 Independent review: HR, 0.42	Erlotinib: 26,3 Chemoterapie: 25,5 HR, 0.91; 95% CI, 0.63-1.31; P = 0.607

Přežití bez známek progresu od zahájení léčby erlotinibem dle EGFR mutace - ČR

N = 1 284 pacientů s uvedeným výsledkem z vyšetření na EGFR mutaci



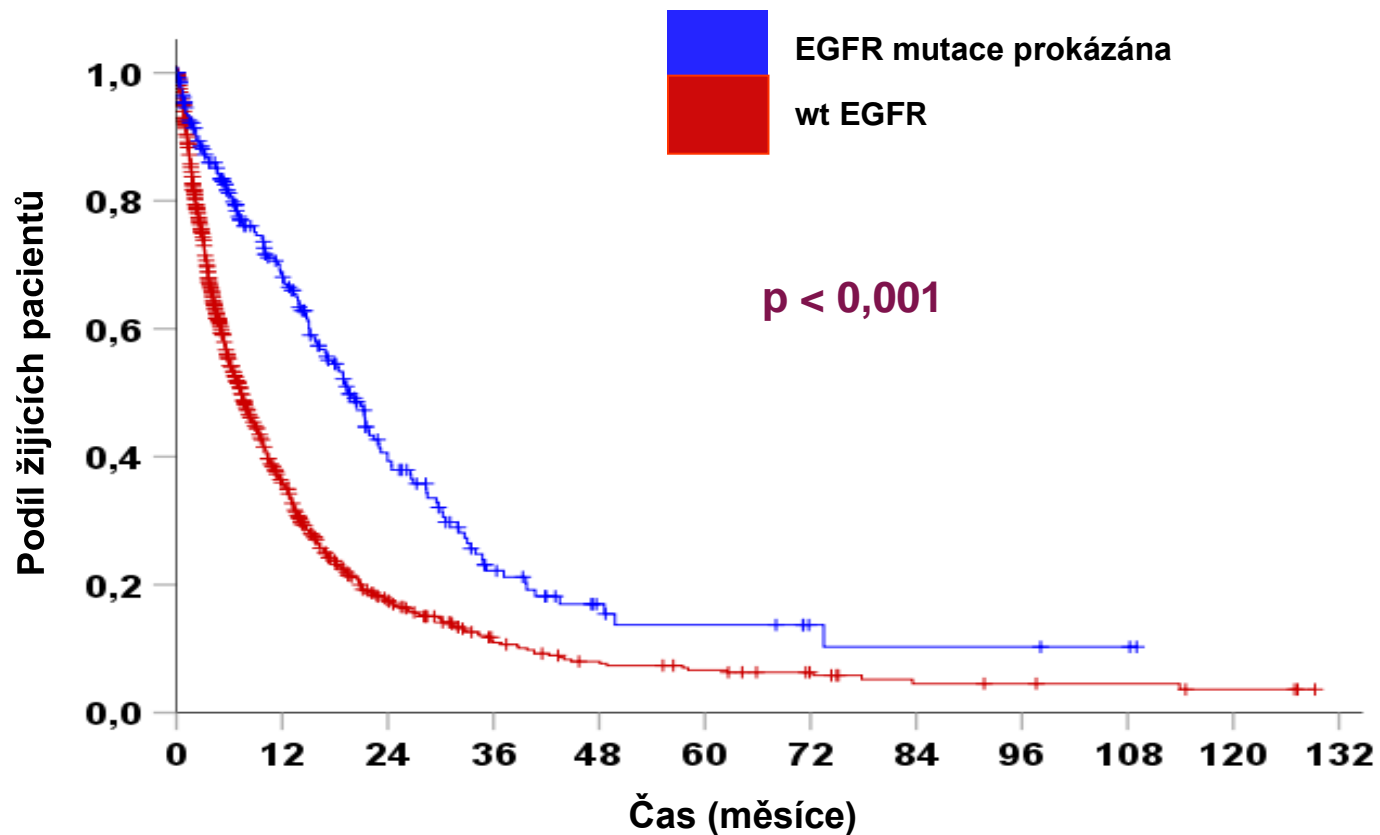
	Doba do progresu	
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
Počet pacientů	267	1 017
Medián PFS (95% IS)	8,4 měsíce (6,0–10,7)	2,4 měsíce (2,1–2,6)
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
3měsíční přežití bez progresu	77,7 (72,5–82,8)	39,2 (36,1–42,3)
6měsíční přežití bez progresu	57,5 (51,3–63,7)	20,0 (17,4–22,6)
1leté přežití bez progresu	42,1 (35,8–48,4)	9,0 (7,1–10,8)

Přežití bez známek progresu bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera.

Srovnání přežití podskupin pacientů bylo provedeno Log Rank testem.

Celkové přežití od zahájení léčby erlotinibem dle EGFR mutace - ČR

N = 1 284 pacientů s uvedeným výsledkem z vyšetření na EGFR mutaci

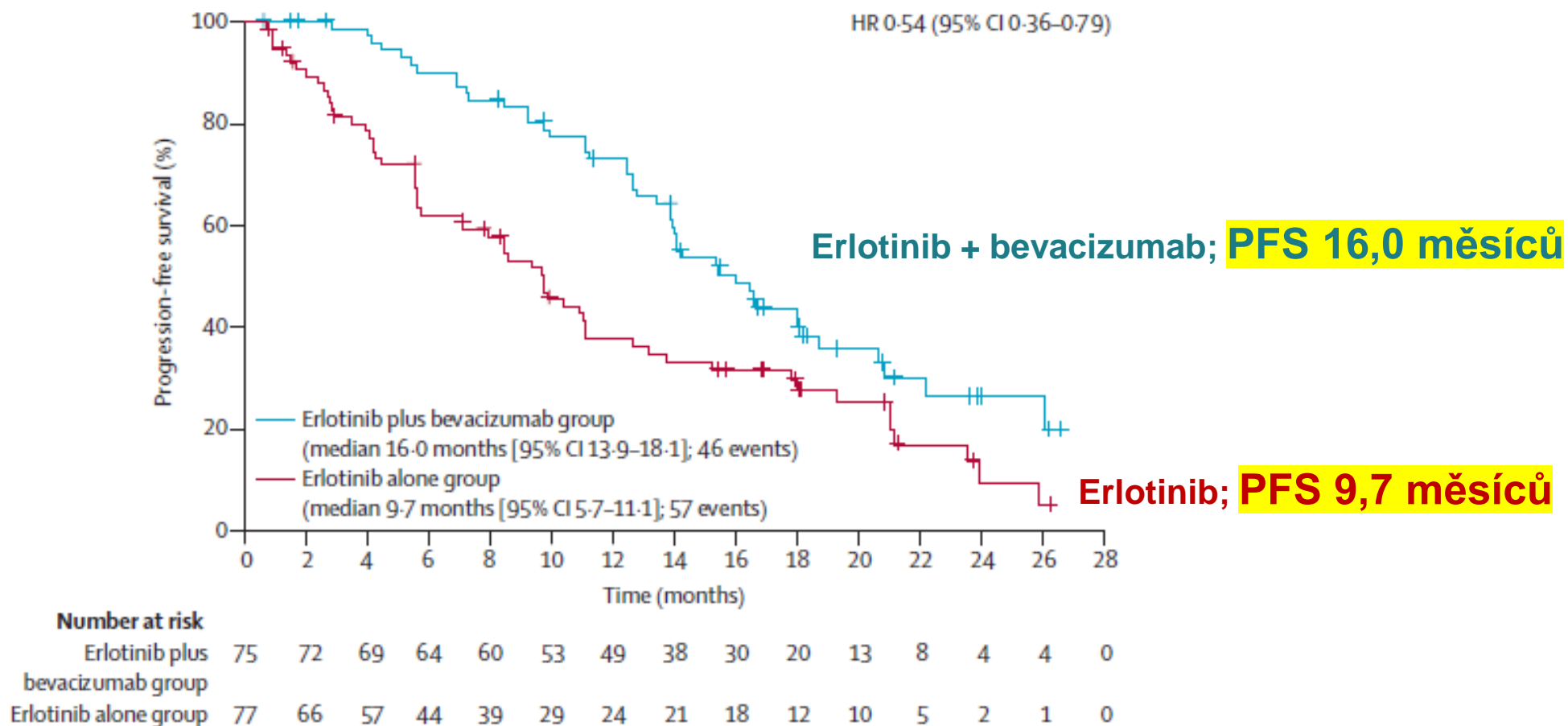


	Celkové přežití	
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
Počet pacientů	267	1 017
Medián OS (95% IS)	19,5 měsíce (16,6–22,3)	7,4 měsíce (6,4–8,3)

	Celkové přežití (% , 95% IS)	
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
3měsíční	88,1 (84,1–92,1)	74,3 (71,5–77,1)
6měsíční	81,2 (76,3–86,1)	55,0 (51,7–58,2)
1leté	68,6 (62,5–74,7)	36,0 (32,6–39,3)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera. Srovnání přežití pacientů bylo provedeno Log Rank testem.

Studie JO25567 - přežití bez progresce (PFS) – primární cíl



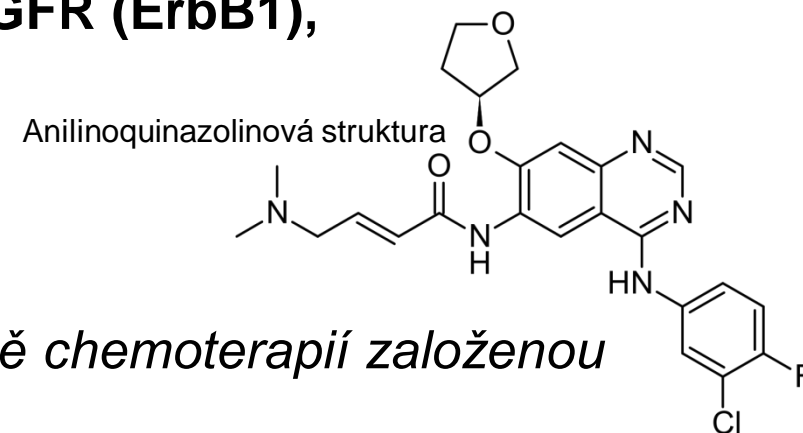
Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině pacientů léčených kombinací erlotinib + bevacizumab oproti erlotinibu samotnému (16,0 měsíců vs. 9,7 měsíců; HR=0,54; p=0,0015)

CI, confidence interval; CR, complete response; HR, hazard ratio; IRC, Independent Review Committee; ITT, intent-to-treat; NE, non-evaluable; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; SD, stable disease; SLD, sum of longest diameters.

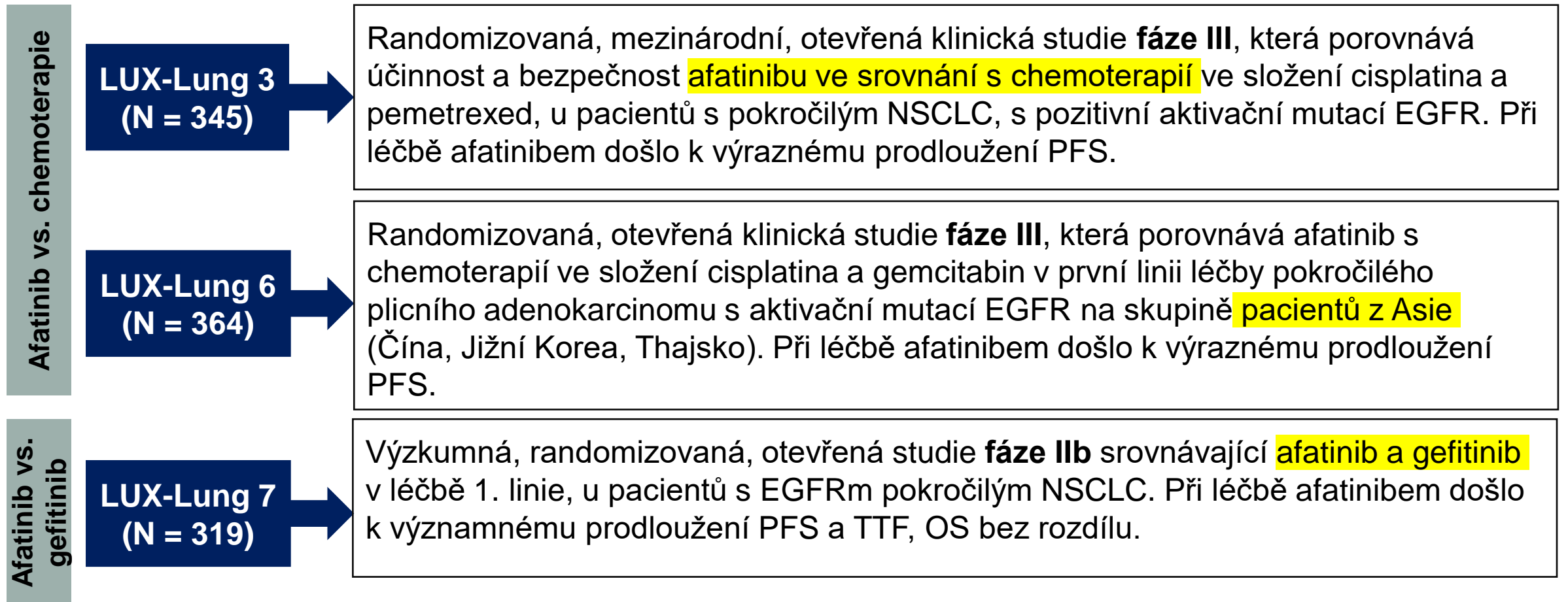
Seto T, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:1236-1244.

Afatinib (GIOTRIF)

- EGFR TKI 2. generace
- **Selektivní ireverzibilní blokátor receptorové rodiny ErbB – EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 a ErbB4**
- ✓ 07/2013 - FDA registrace v 1. linii EGFRm NSCLC
- ✓ 09/2013 - EMA registrace v 1. linii EGFRm NSCLC
- ✓ 2016 – FDA + EMA – *u pacientů se squamózním NSCLC po léčbě chemoterapií založenou na platině*
- ✓ ČR Indikace/úhrada:
- **2013 - léčba první linie u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic stádia IIIB nebo IV s prokázanými aktivačními mutacemi genu EGFR, u pacientů bez symptomatických CNS metastáz, v celkovém stavu výkonnosti (PS) 0-2 (od 1/2020) dle ECOG**



Afatinib - klinické studie v 1. linii pokročilého EGFRm NSCLC



*Afatinib dose could be escalated to 50 mg if limited AEs observed in Cycle 1; afatinib dose could be reduced by 10 mg decrements in case of related Grade 3 or prolonged Grade 2 AEs.

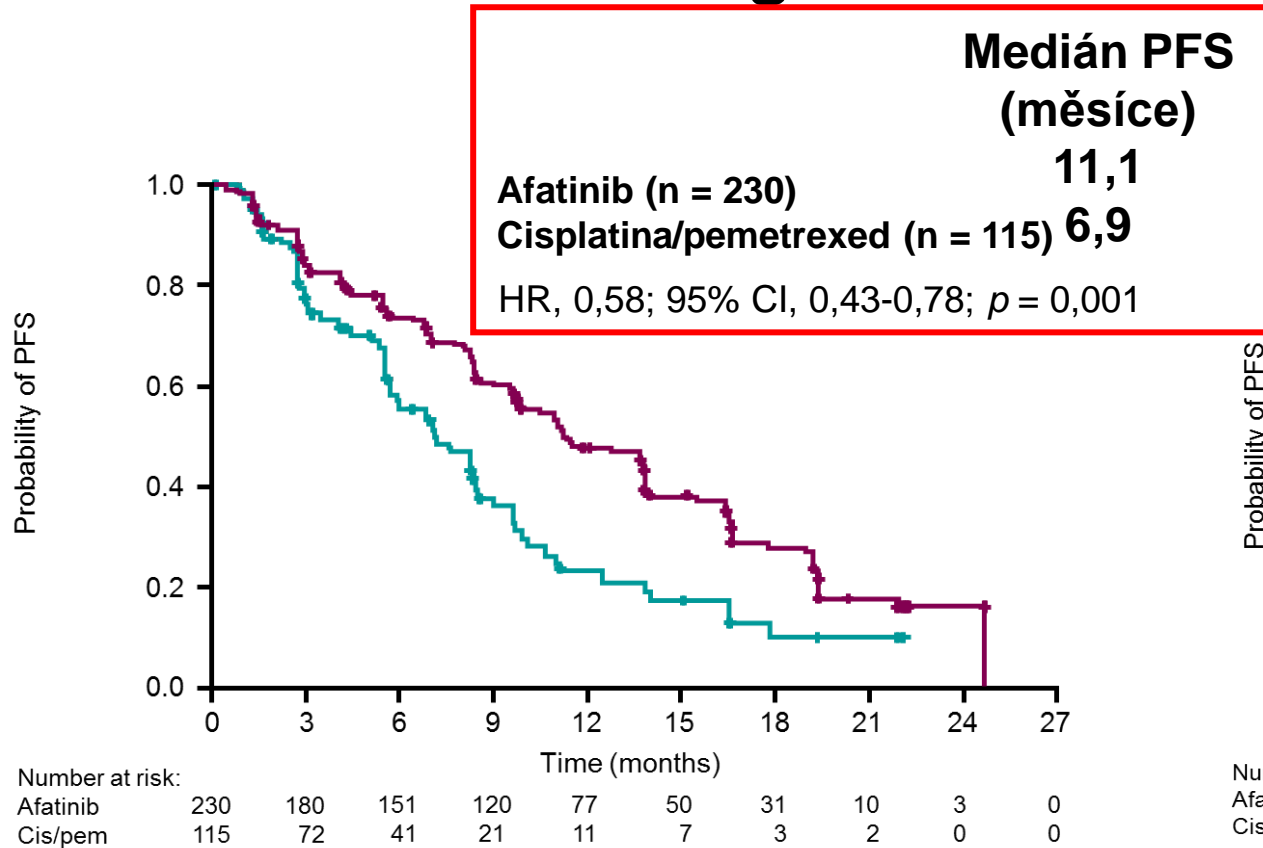
AE, adverse event; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SOC, standard of care; TTF, time to treatment failure.

1. Sequist LV, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-3334. 2. Sequist LV, et al. Presented at the European Society For Medical Oncology (ESMO) congress, Madrid, Spain, September 8-12, 2017.

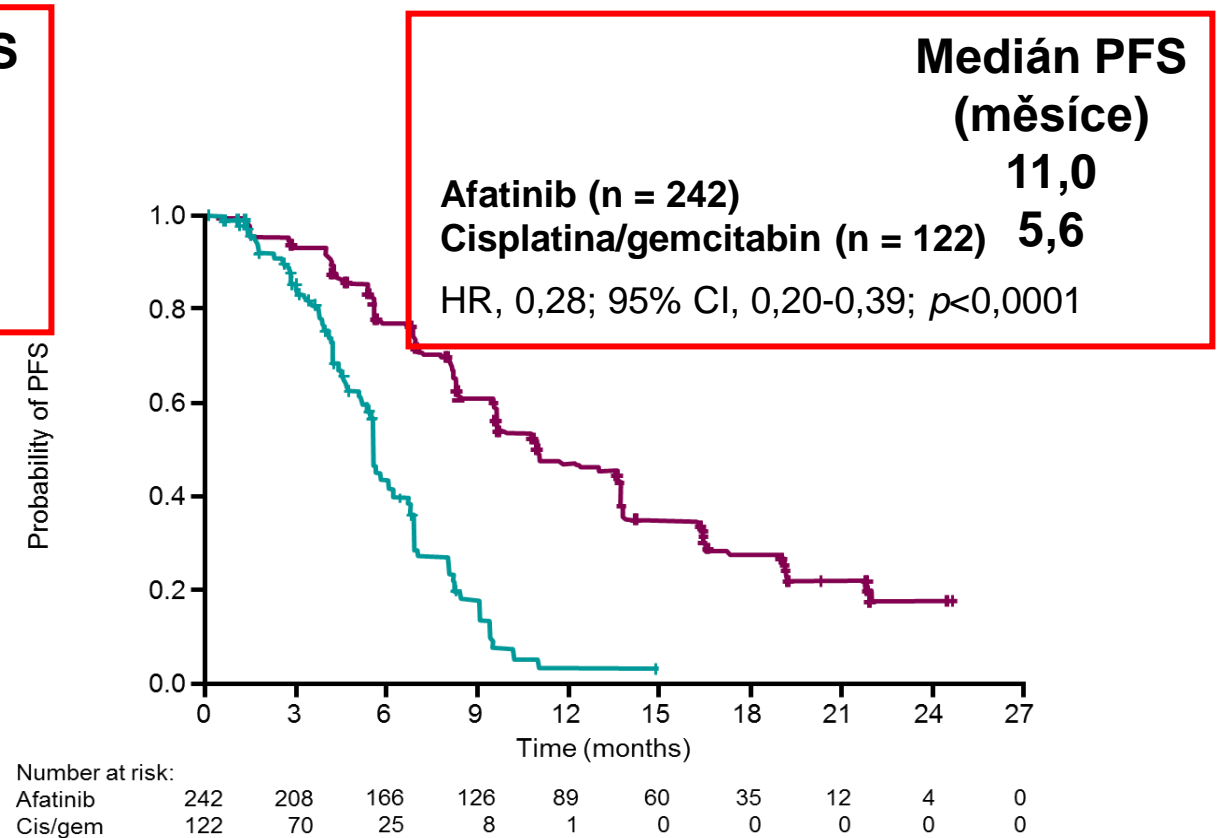
3. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-222. 4. Park K, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-589. 5. Paz-Ares L, et al. *Ann Oncol.* 2017;28:270-277.

Studie LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6: Přežití bez progresse

LUX-Lung 3



LUX-Lung 6

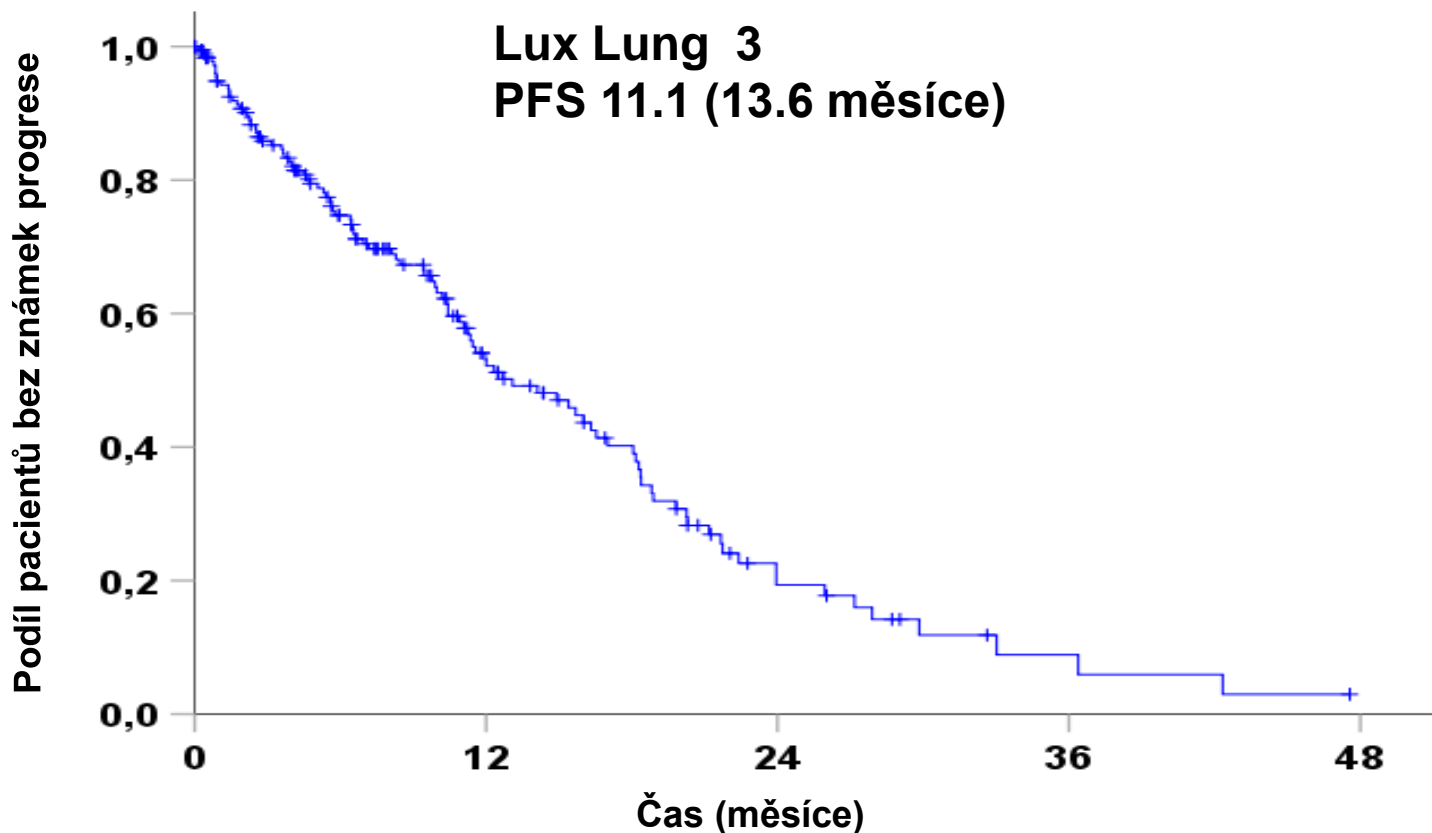


LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 byly nezávisle hodnoceny.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention to treat; PFS, progression-free survival. (dle nezávislého hodnocení)

1. Sequist LV, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-3334. 2. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-222.

Přežití bez známek progresse od data zahájení léčby afatinibem - CR



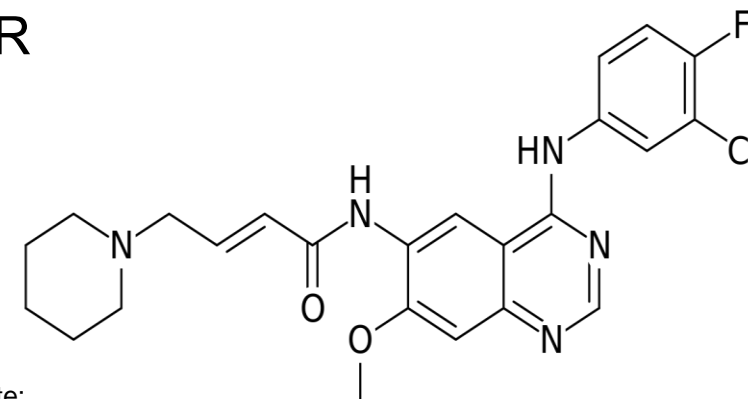
Počet pacientů	185
Medián PFS (95% IS)	13,1 měsíce (9,5–16,7)
	PFS (%, 95% IS)
6měsíční přežití bez progresse	74,7 (68,0–81,4)
1leté přežití bez progresse	53,1 (44,6–61,7)

Doba do progresse byla hodnocena metodikou podle Kaplan-Meiera.

Z důvodu nízkého počtu pacientů, u kterých nastala sledovaná událost jsou výsledné odhady přežití zatíženy velkou variabilitou a pro přesnější výsledky je třeba delšího sledování u již rozlčených pacientů.

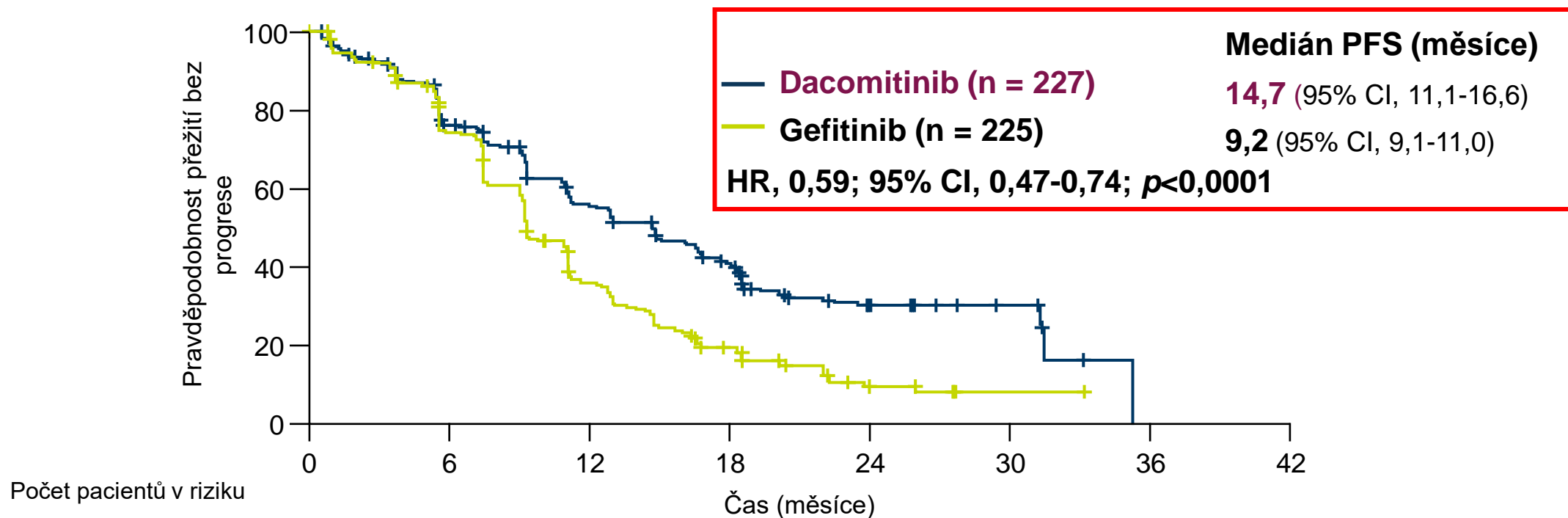
Dacomitinib (VIZIMPRO)

- EGFR TKI 2. generace
- Selektivní, silný inhibitor **EGFR/HER1, HER2, and HER4**
- ✓ **Září 2018 – FDA registrace pro léčbu 1. linie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutacemi EGFR (delece 19, substituce L858R) potvrzenými FDA schváleným testem**
- **Duben 2019 – EMA registrace pro léčbu 1. linie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC s aktivačními mutacemi genu pro EGFR**
- **V ČR není k 01/2020 stanovena úhrada**



1. Engelman JA, et al. *Cancer Res.* 2007;67(24):11924-11932. 2. Gonzales AJ, et al. *Mol Cancer Ther.* 2008;7:1880-1889. 3. PubMed website: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11511120>. Accessed 18/01/2019. 4. Peters S, et al. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:917-926. 5. Kalous O, et al. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:1978-1987. 6. Ather F, et al. *PLoS One.* 2013;8:e56112. 7. Data FDA. 8. Data EMA.

Studie ARCHER 1050: PFS (hodnoceno nezávislou komisí)



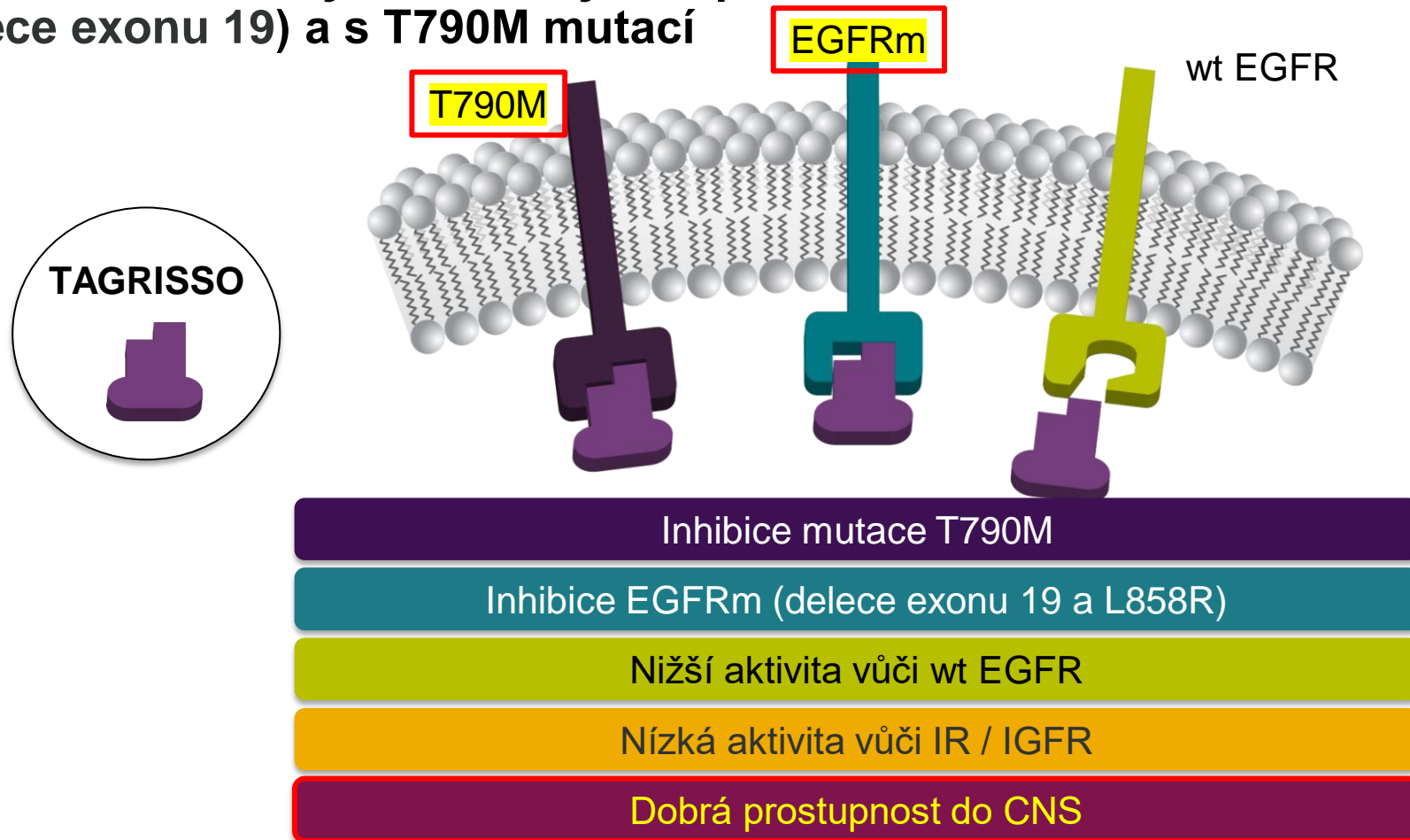
	0	6	12	18	24	30	36	42
Dacomitinib	227 (0)	154 (23)	106 (31)	73 (36)	20 (74)	6 (88)	0 (91)	0 (91)
Gefitinib	225 (0)	155 (15)	69 (23)	34 (27)	7 (40)	1 (45)	0 (46)	0 (46)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IA, investigator assessment; IRC review, independent radiologic central review; ITT, intention-to-treat; PFS, progression-free survival.

1. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18:1454-1466. 2. Park K, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-589. 3. Janne PA, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:1433-1441. 4. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-222. 5. Wu YL, et al. *Lung Cancer.* 2017;104:119-125. 6. Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640.

Osimertinib (TAGRISSO)

- Ireverzibilní EGFR TKI 3. generace
- **Selektivní inhibitor tyrozinkinázy receptoru EGFR s aktivačními mutacemi (L858R a delece exonu 19) a s T790M mutací**



EGFR, receptor pro epidermální růstový faktor; IGFR; receptor pro insulinu podobný růstový faktor; IR, insulinový receptor; NSCLC, nemalobuněčný karcinom plic; TKI, inhibitor tyrozinové kinázy; wt, divoký (nemutovaný) typ genu.

1. SPC Tagrisso. 2. Cross DA, et al. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-1061. 3. Tsakonas G, et al. *Cancer Treat Rev.* 2017;54:122-131.

Osimertinib (TAGRISSO)

✓ Indikace

- ✓ Léčba **první linie** dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s **aktivační mutací** genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)
- ✓ FDA registrace - 04/2018
- ✓ EMA registrace - 06/2018
- ✓ Zatím (1/2020) není v ČR stanovena úhrada

Léčba dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací

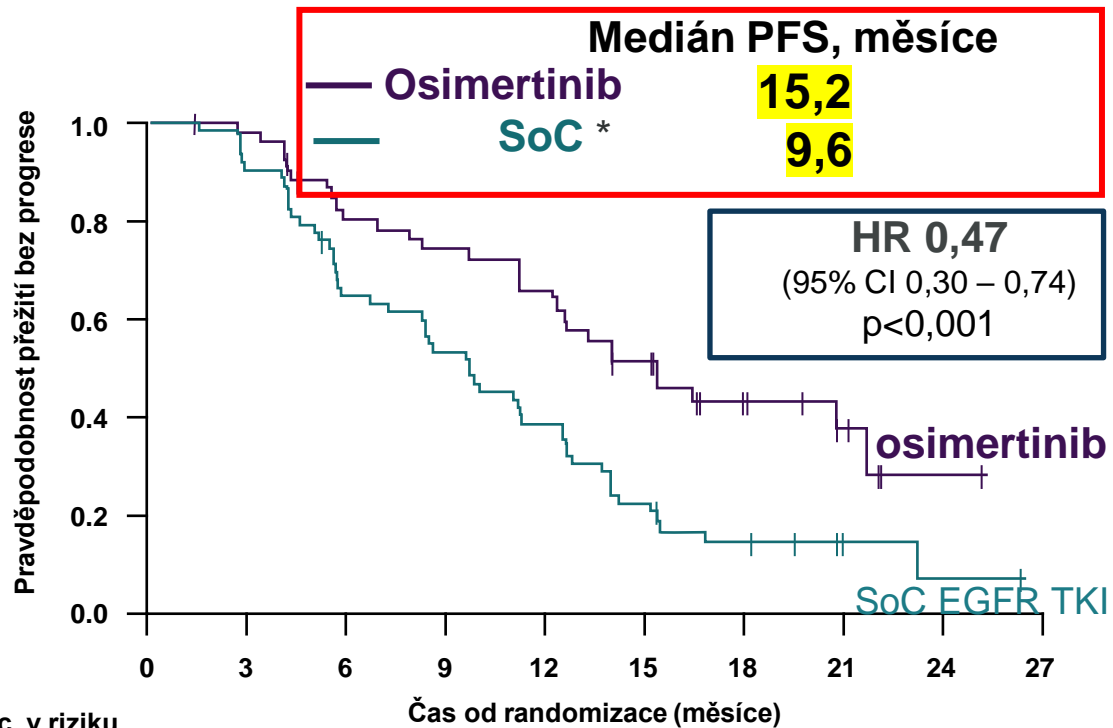
EGFR T790M potvrzenou validovaným testem.

- ✓ FDA akcelerovaná registrace 11/2015; plná registrace 03/2017
- ✓ EMA první registrace 02/2016; plná registrace 04/2017
- **Úhrada ČR – 02/2019**

Studie FLAURA

PFS u pacientů s CNS metastázami/ bez CNS metastáz při vstupu do studie

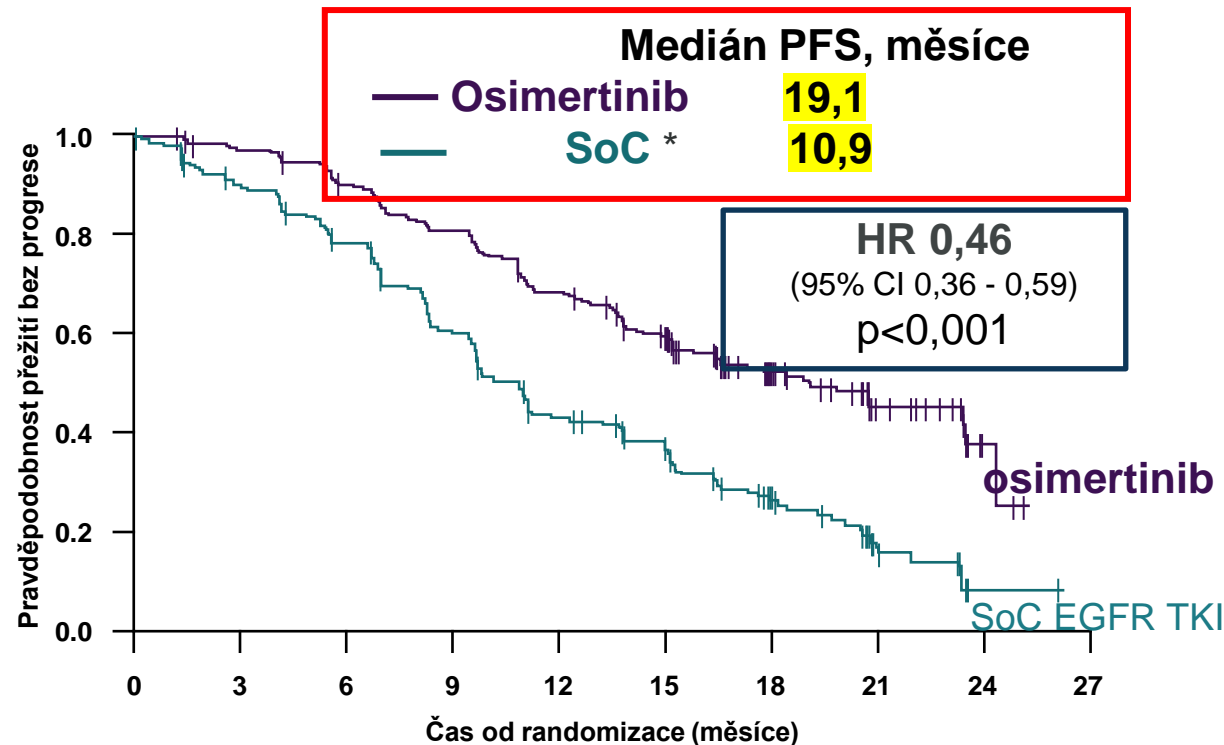
Pacienti s metastázami CNS (n=116)



Počet pac. v riziku

Osimertinib	53	51	40	37	32	22	9	4	1	0
SoC	63	57	40	33	24	13	6	2	1	0

Pacienti bez metastáz CNS (n=440)



Osimertinib	226	211	193	173	146	117	62	22	3	0
SoC	214	182	157	119	83	65	31	8	1	0

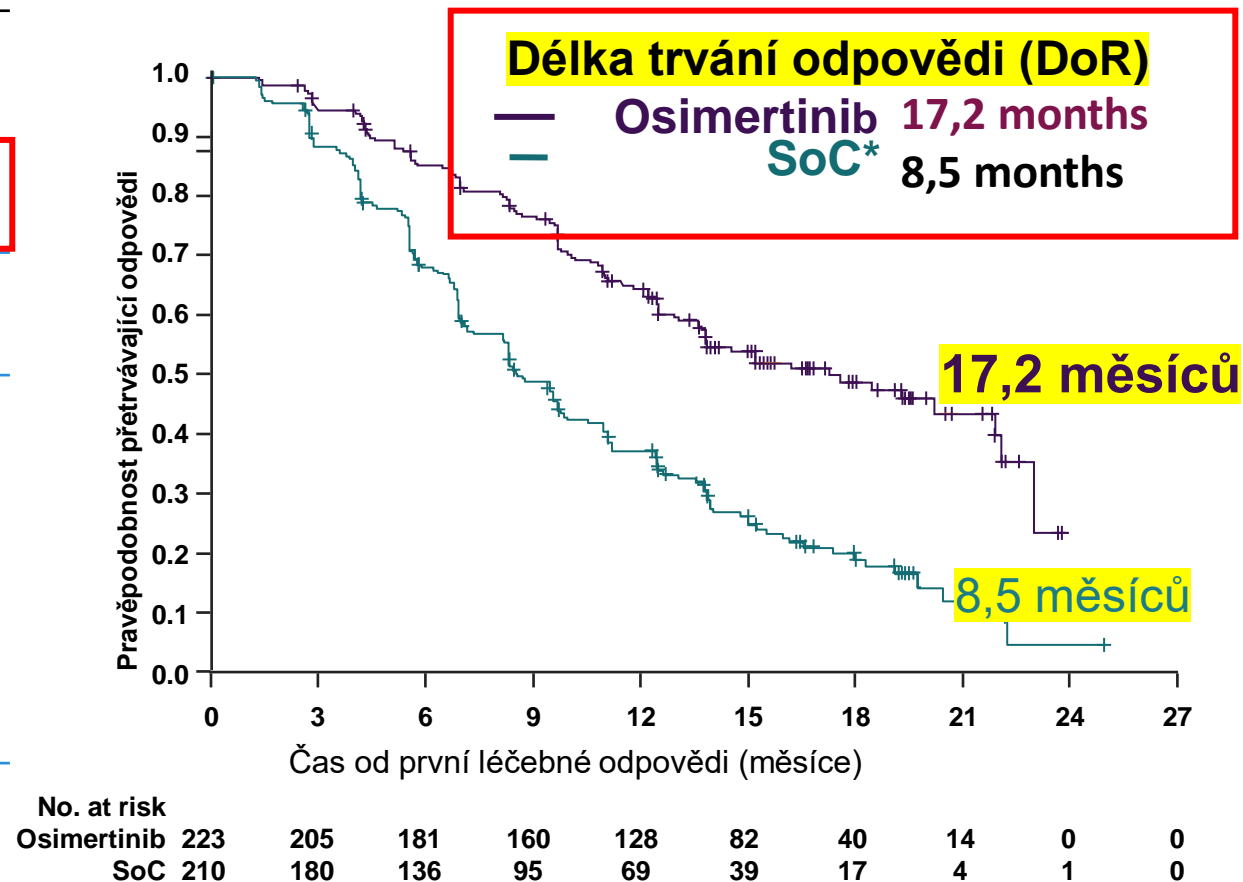
Progrese v CNS se vyskytla u 17 (6%) pacientů užívajících osimertinib oproti 42 (15%) pacientů užívajících SoC EGFR TKI - gefitinib/erlotinib

* SOC- Standard léčby - Gefitinib/Erlotinib dle rozhodnutí zkoušejícího
Soria J-C et al. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.

Studie FLAURA: Sekundární cíle: ORR a délka trvání odpovědi (DoR)

	Osimertinib (n=279)	SoC* (n=277)
ORR (95% CI)	80 %	76 %
Odds ratio (95% CI)	1,28 (0,85 – 1,93); p=0,2335	
Kompletní odpovědi, n (%)	7 (3)	4 (1)
Parciální odpovědi, n (%)	216 (77)	206 (74)
Stabilizace onemocnění ≥6 týdnů, n (%)	47 (17)	46 (17)
Progrese, n (%)	3 (1)	14 (5)
	6 (2)	7 (3)

FLAURA data cut-off: 12/06/2017



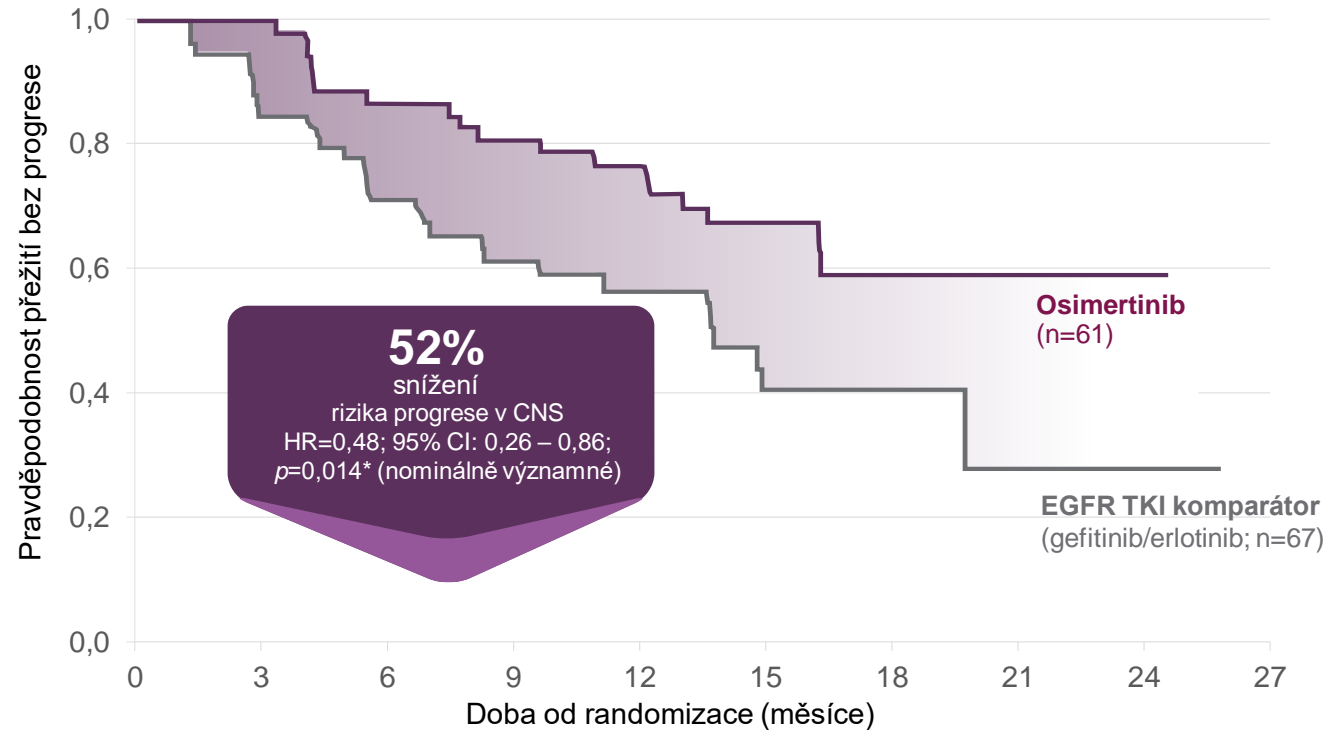
*SoC – standard léčby EGFR TKI – Gefitinib/Erlotinib

1. Soria J-C et al. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.

2. Ramalingam SS et al. Presented at: European Society for Medical Oncology Conference; September 8-12, 2017; Madrid, Spain.

Studie FLAURA: Osimertinib v léčbě 1. linie snížil riziko progresse v CNS o 52%

CNS PFS u pacientů s CNS metastázami při vstupu do studie (hodnocení BICR)



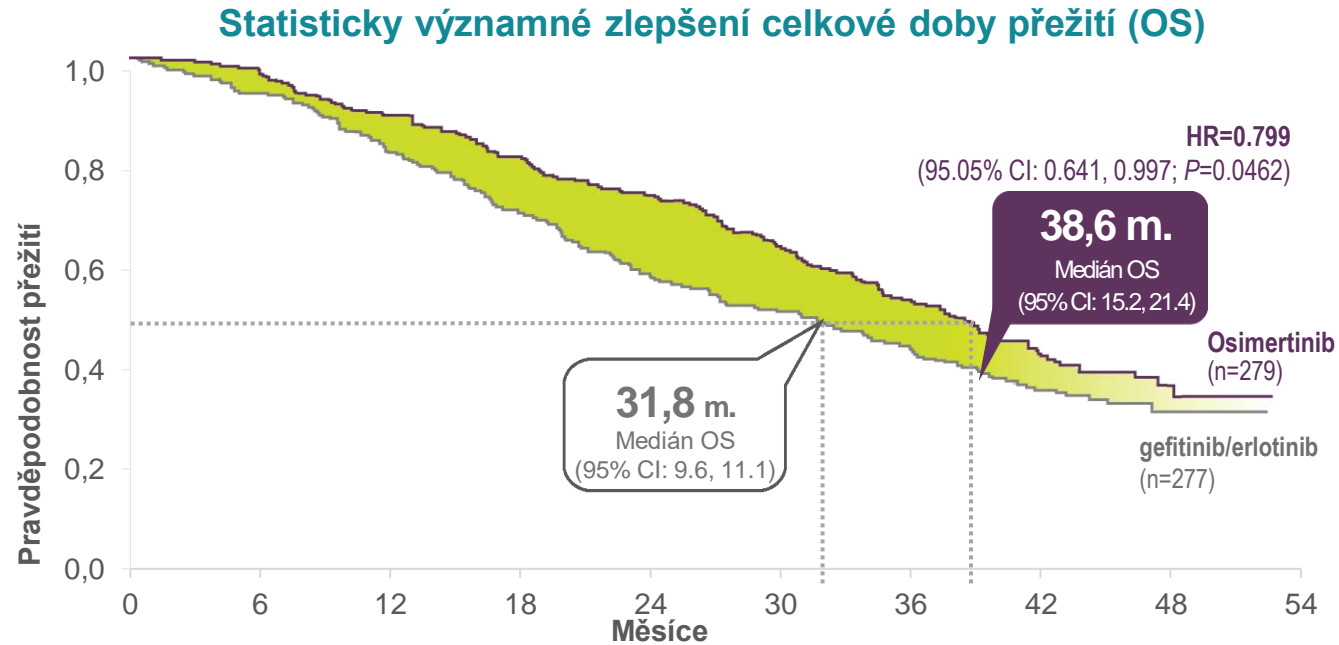
Počet pacientů v ohrožení

Osimertinib	61	54	44	40	34	21	8	4	1	0
EGFR TKI komparátor	67	50	37	31	21	13	4	1	1	0

BICR= zaslepené nezávislé centrální hodnocení.

* Hodnota p pro CNS PFS byla v době hodnocení považována za nominálně významnou protože byla hodnocena po analýze OS ve statistickém testování hierarchie, přičemž data týkající se OS nejsou zatím zralá.²

Studie FLAURA: Celkové přežití (OS)



Počet pacientů v ohrožení

osimertinob	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
gefitinib/erlotinib	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

TAGRISO jako léčba 1. linie vykázal významné zlepšení OS bez ohledu na: ^{2,3}

- Možný přechod pacientů ze skupiny gefitinib/erlotinib po progresi na osimertinib
- Možnost zařazení pacientů s metastázami do CNS do studie (21%)

321 deaths in 556 patients at data cut off: 58% maturity

1. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm aNSCLC (FLAURA): Final OS

analysis [oral presentation]. Presented at: ESMO; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA5. 2. SPC T agrisso 3. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFRm NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125.

Vznik sekundární rezistence po 1. linii léčby EGFRm NSCLC

- I přes vysoký podíl odpovědí na léčbu EGFR TKI 1. a 2. generace v 1. linii, ORR = 56 % - 85 %, většina pacientů progreduje během 8 - 14 měsíců

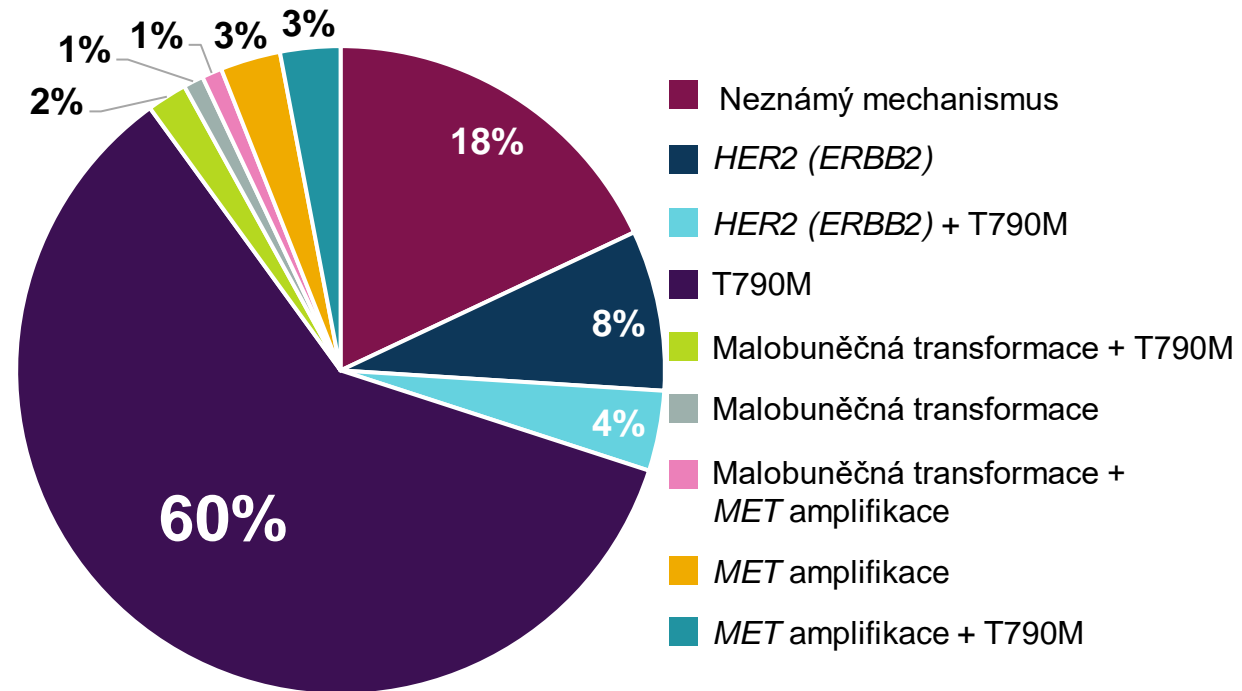
Studie v 1. linii EGFRm NSCLC porovnávající EGFR TKI oproti standardní, na platině založené chemoterapii

Klinická studie	Počet pacientů	ORR (%)	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)
IPASS	261	71,2 vs 47,3	9,5 vs 6,3	21,6 vs 21,9
First-Signal	42	84,6 vs 37,5	8,4 vs 6,7	27,2 vs 25,9
WJTOG 3405	177	62,1 vs 32,3	9,2 vs 6,3	35,5 vs 38,8
NEJGSG 002	230	73,7 vs 30,7	10,8 vs 5,4	30,6 vs 23,6
OPTIMAL	154	83 vs 36	13,1 vs 4,6	22,6 vs 28,8
EURTAC	173	58 vs 15	9,7 vs 5,2	19,3 vs 19,5
LUX-Lung 3	345	56 vs 23	13,6* vs 6,9	31,6 vs 28,2
LUX-Lung 6	364	67 vs 23	11,0 vs 5,6	23,6 vs 23,5
ARCHER	452	75 vs 72	14,7 vs 9,2	34,1 vs 26,8 F

Získaná rezistence vůči EGFR-TKI vzniká až u 2/3 případů v důsledku mutace EGFR T790M

- EGFR T790M mutace je přítomna až u 2/3 pacientů s pokročilým EGFRm pozitivním NSCLC, u kterých došlo k progresi při léčbě schválenými EGFR-TKI, erlotinibem nebo gefitinibem (rozpětí 51% - 68%)¹⁻⁵
- Další cesty vedoucí k rozvoji získané rezistence vůči EGFR-TKI zahrnují:^{2,7}
 - Vytvoření obchvatu v signalizaci (zahrnuje onkogeny MET, HER2 (ERBB2), BRAF, AXL a další
 - Malobuněčnou transformaci
 - Epiteliálně – mesenchymální přeměnu (EMT)
- **Pro překonání rezistence vyvolané mutací T790M byl vyvinut OSIMERTINIB⁸**

Frekvence různých mechanismů rozvoje získané rezistence vůči EGFR-TKIs^{2,*}



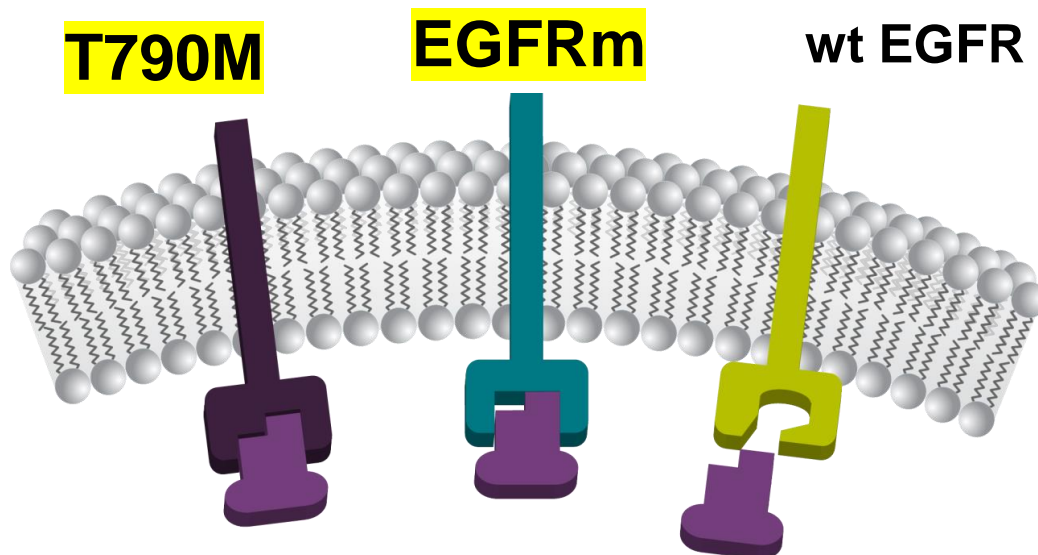
* Výsledky analýzy nádorových vzorků 155 pacientů s adenokarcinomem plic a získanou rezistencí vůči erlotinibu nebo gefitinibu – Yu 2013

AXL, AXL receptorová tyrozinová kináza; BRAF, B-Raf proto-onkogen, serin/treoninová kináza; EGFR, receptor pro epidermální růstový faktor; EGFRm, mutace v tyrozin kinázové doméně EGFR odpovídající za citlivost buňky vůči EGFR-TKI; HER2 (ERBB2), Erb-B2 receptorová tyrozinová kináza 2; MET, MET proto-onkogen, receptorová tyrozinová kináza; NSCLC, nemalobuněčný plicní karcinom; TKI, inhibitor tyrozinové kinázy.

1. Cortot AB, Janne PA. *Eur Respir Rev.* 2014;23:356-366. 2. Yu HA, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240-2247. 3. Oxnard GR, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1616-1622. 4. Sun JM, et al. *Lung Cancer.* 2013;82:294-298. 5. Arcila ME, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1169-1180. 6. Campo M, et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11:2022-2026. 7. Gerber DE, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e353-65. 8. Cross et al. *Canc. Discov.*, 4 (2014), pp. 1046-1061.

Osimertinib (TAGRISSO)

- EGFR TKI 3. generace, vyvinut k překonání sekundární rezistence k EGFR-TKI způsobené mutací T790M
- Irverzibilní, kovalentní vazba k EGFR se senzitivujícími mutacemi (L858R a exon19del) a s T790M mutací
- Nízká afinita k EGFRwt (→ příznivý bezpečnostní profil)
- Perorální léčba, 1 tableta denně, nezávisle na jídle



✓ Hrazeno od února 2019

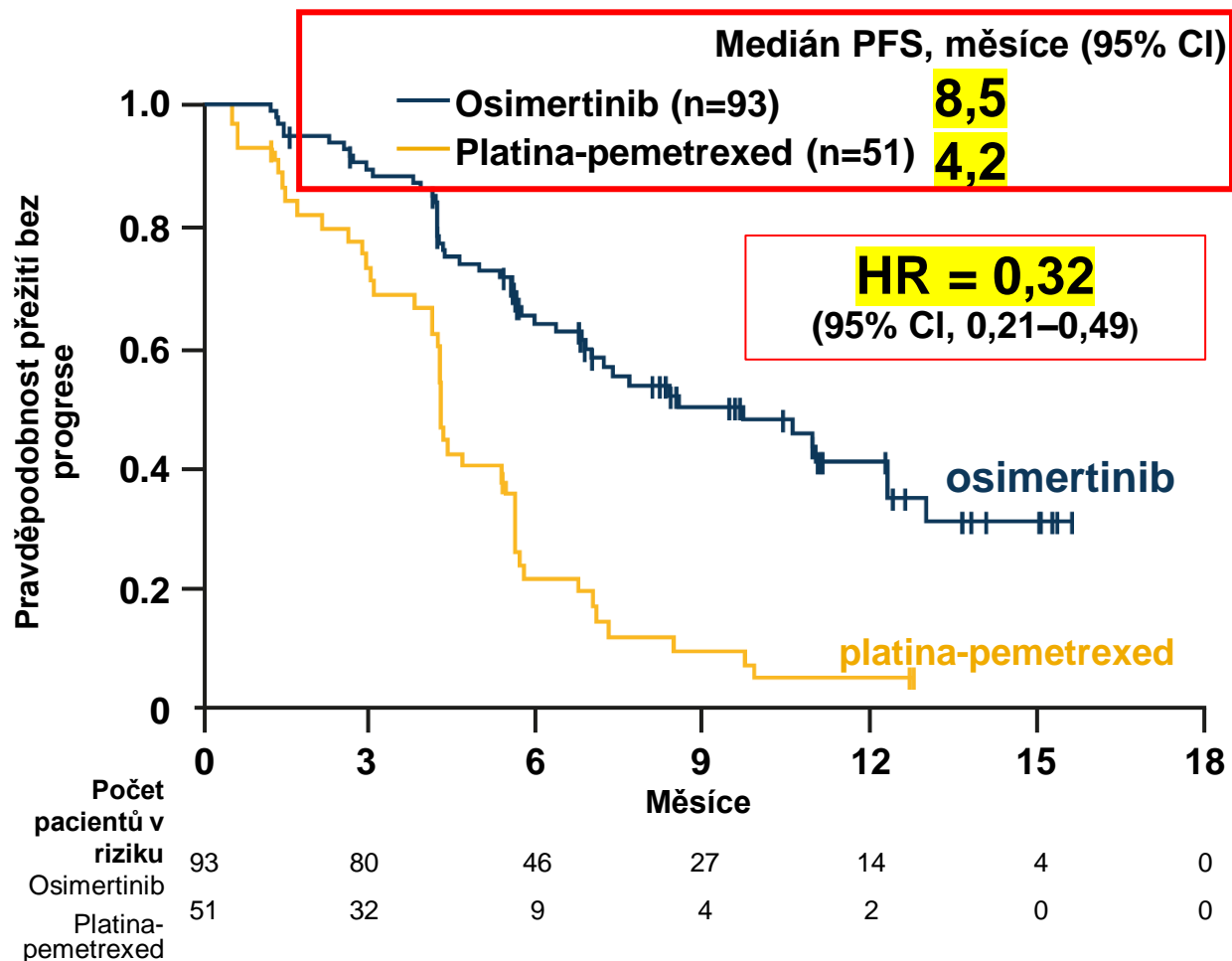
- Úhrada přípravku TAGRISSO v ČR pro pacienty s lokálně pokročilým/metastatickým NSCLC s potvrzenou mutací T790M po předchozí léčbě TKI. Terapie je hrazena do progresu onemocnění, pro pacienty PS 0-1.

Del, deletion; EGFR, epidermal growth factor receptor; EGFRm, epidermal growth factor receptor mutation; IGFR; insulin-like growth factor receptor; IR, insulin receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WT, wild type. TKI=inhibitory tyrosinkináz.

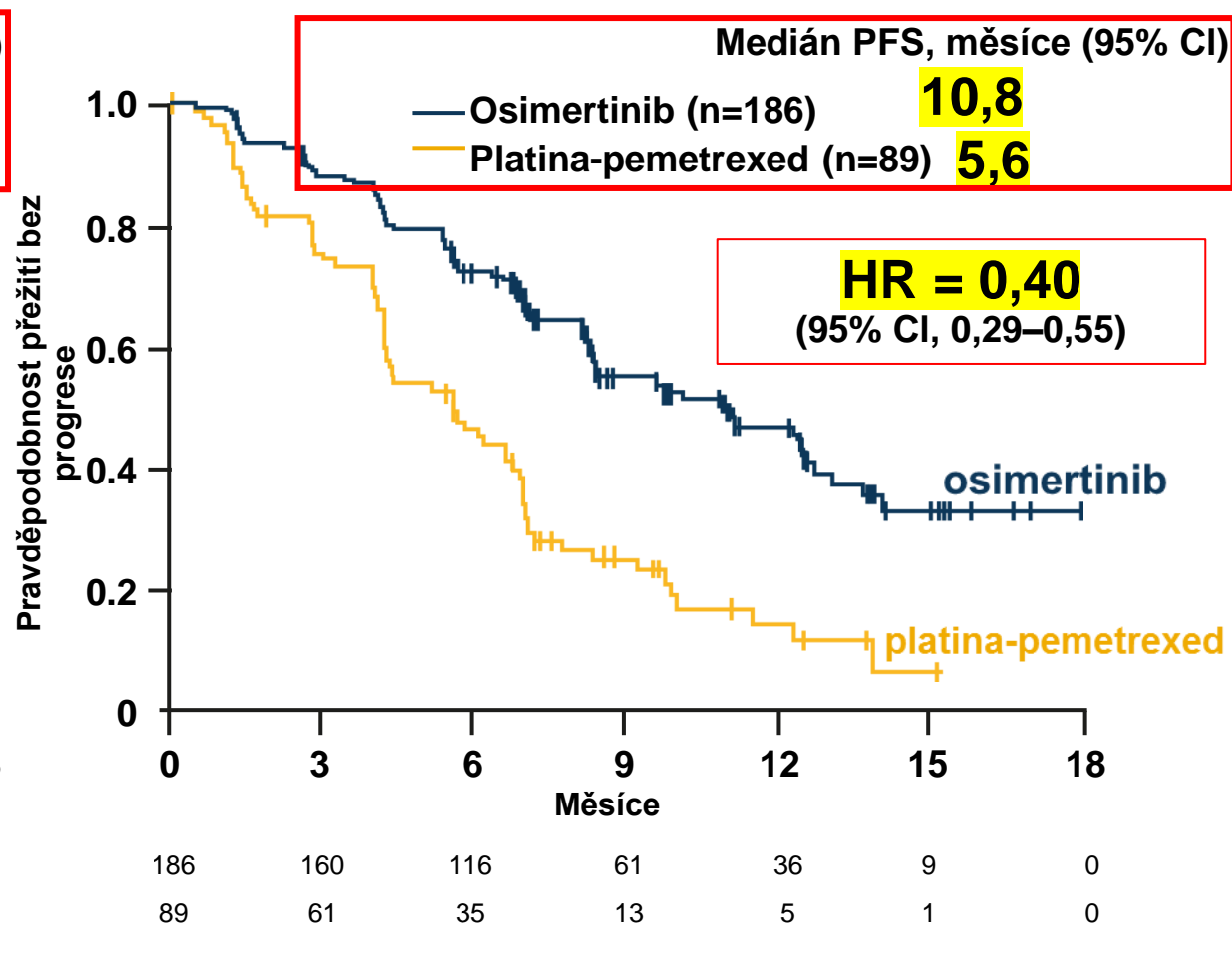
1. Cross DA et al. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-1061. 2. Finlay MR et al. *J Med Chem.* 2014;57(20):8249-8267.

AURA3 - PFS benefit u pacientů s/bez CNS metastáz při vstupu do studie

PFS s CNS metastázami



PFS bez CNS metastáz



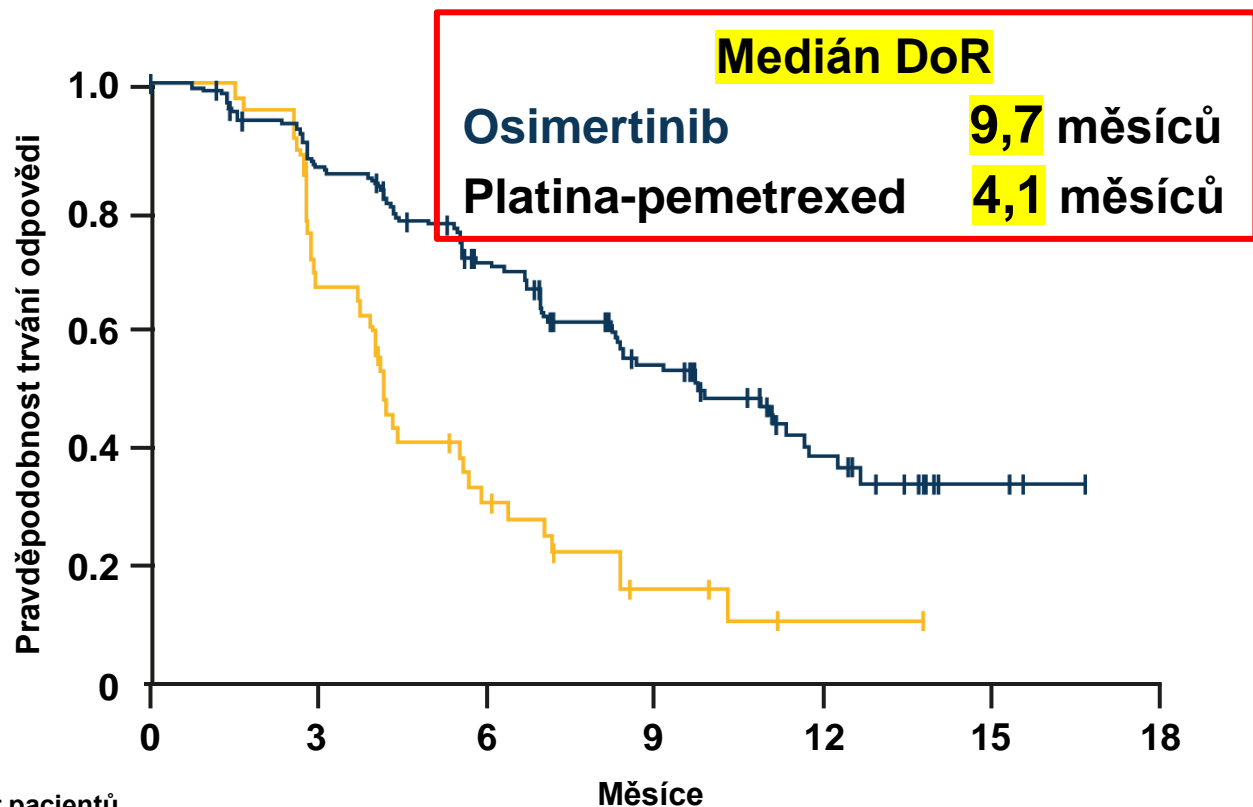
Data cut-off 15/06/2016. Populace: intent-to-treat.

Progression-free survival defined as time from randomization until date of objective disease progression or death. Progression included deaths in the absence of RECIST progression. Tick marks indicate censored data. CNS metastases determined programmatically from baseline data of CNS lesion site, medical history, and/or surgery, and/or radiotherapy.

CI, confidence interval; CNS, central nervous system; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

1. Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640. 2. Suppl. Info for: Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640.

Studie AURA3 - délka trvání odpovědi (DoR) a četnost objektivních odpovědí (ORR)



Počet pacientů	Měsíce						
v riziku	0	3	6	9	12	15	18
Osimertinib	197	163	96	56	21	3	0
Platina-pemetrexed	44	29	12	4	1	0	0

	Osimertinib (n=279)	Platina-pemetrexed (n=140)
ORR, % (95% CI)	71 % (65 - 76)	31 % (24 - 40)
Odds ratio* (95% CI)	5.39 (3.47, 8.48); P<0.001	
Complete response, n (%)	4 (1)	2 (1)
Partial response, n (%)	193 (69)	42 (30)
Stable disease ≥6 weeks, n (%)	63 (23)	60 (43)
Progression, n (%)	18 (6)	26 (19)
RECIST progression, n (%)	15 (5)	22 (16)
Death	3 (1)	4 (3)
Not evaluable, n (%)	1 (<1)	10 (7)
DCR, † % (95% CI)	93 (90 - 96)	74 (66 - 81)
Odds ratio* (95% CI)	4.76 (2.64, 8.84); P<0.001	
Medián time to response, ‡ týdny (95% CI)	6,1 (NC - NC)	6,4 (6,3 - 7,0)
Medián DoR, # měsíce (95% CI)	9,7 (8,3 - 11,6)	4,1 (3,0 - 5,6)

Data cut-off 15/06/2016. Populace: Intent-to-treat.

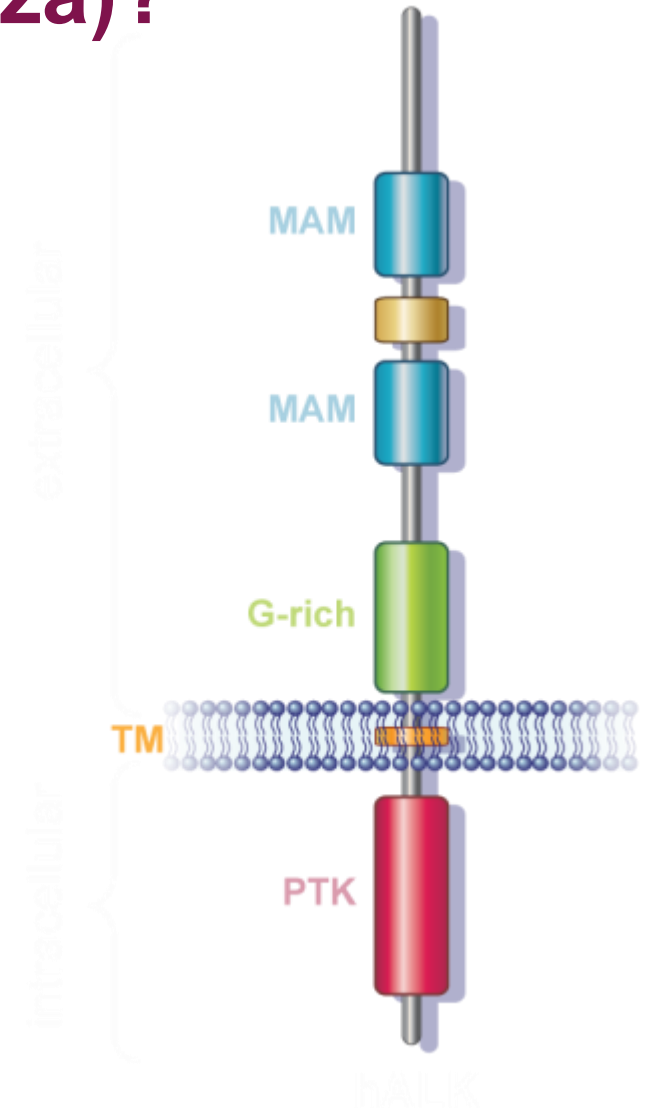
*Odds ratios were calculated with the use of logistic regression adjusted for Asian or non-Asian race. Odds ratio >1 favors osimertinib. †DCR is the proportion of patients who had a CR, PR, or SD lasting 6 weeks before any disease-progression event. ‡The time to tumor response was calculated from the date of randomization to the date of the first documentation of a PR or CR. #Calculated with the Kaplan-Meier method from the time of the first documented response until the date of progression or the last RECIST assessment for patients who did not have disease progression.

CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; ORR, objective response rate; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD, stable disease.

ALK inhibitory

Co je to ALK (anaplastická lymfomová kináza)?

- Transmembránový tyrozin kinázový receptor
- Oba geny umístěny na chromozomu 2p23
- Obsahuje 1620 aminokyselin
- Migruje na 220 KDa SDS-PAGE
- Translokace tyrozin kinázy ^{15q24} poprvé popsána u anaplastického velkobuněčného lymfomu
- Nejčastější partner fúze s *ALK* je *EML4* (echinoderm microtubule associated protein like 4 gene).
- Pacienti s *ALK*-pozitivním NSCLC mají bez cílené léčby kratší OS nebo PFS než pacienti s *ALK*-negativním onemocněním



Klinické charakteristiky spojené s ALK (anaplastická lymfom kináza) pozitivním NSCLC

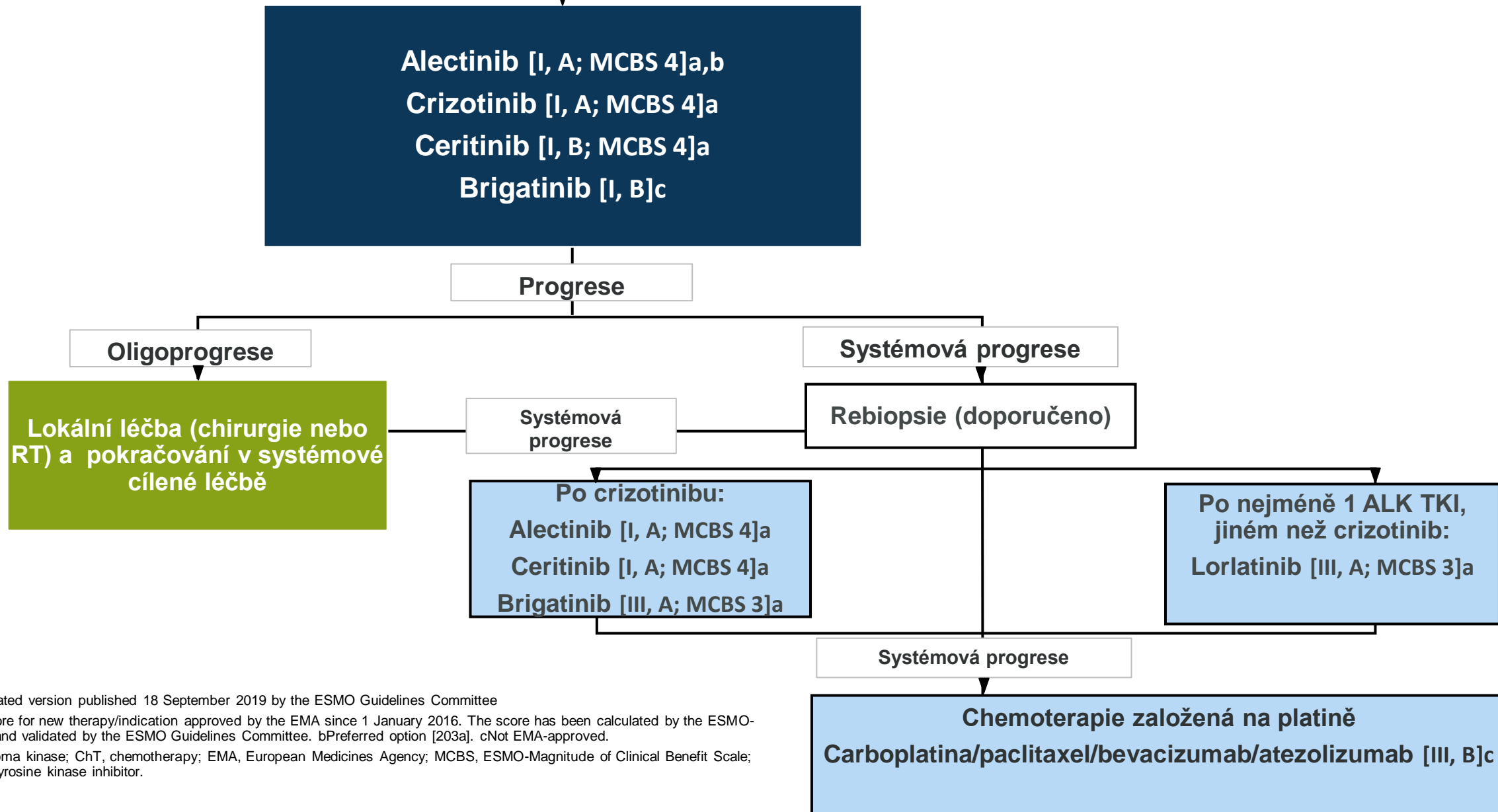
- Fúzní protein *EML4–ALK* je přítomen asi u **3–5 % NSCLC**
- Vyšší prevalence fúze *EML4–ALK* se předpokládá u pacientů, kteří mají následující charakteristiky^{2–4}
 - **adenokarcinom**
 - **nekuřák/mírný kuřák**
 - **mladší věk**

Příklad: Mutace rakoviny plic - konsorční analýza adenokarcinomů ⁵			
N=901	ALK-pozitivní (n=75)	ALK-negativní (n=826)	p
Střední věk	52 let	60 let	<0,001
Lidé, kteří nikdy nekouřili	61%	31%	0,001
Balíčko- roky u současných/ bývalých kuřáků	17	40	0,003
Jaterní metastázy	23%	10%	0,004

1. Garber K. J Natl Cancer Inst 2010;102:672–5; 2. Rodig SJ, et al. Clin Cancer Res 2009;15:5216–23

3. Shaw AT, et al. J Clin Oncol 2009;27:4247–53; 4. Varella-Garcia M, et al. J Thorac Oncol 2011;6(6 Suppl 2):S290 (Abstract O05.01); 5. Varella-Garcia M, et al. J Clin Oncol 2012;30(Suppl): Abstract 7589

2019 ESMO GUIDELINES - NSCLC STADIA IV S TRANSLOKACÍ ALK



ESMO Guidelines; Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee

aESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee. bPreferred option [203a]. cNot EMA-approved.

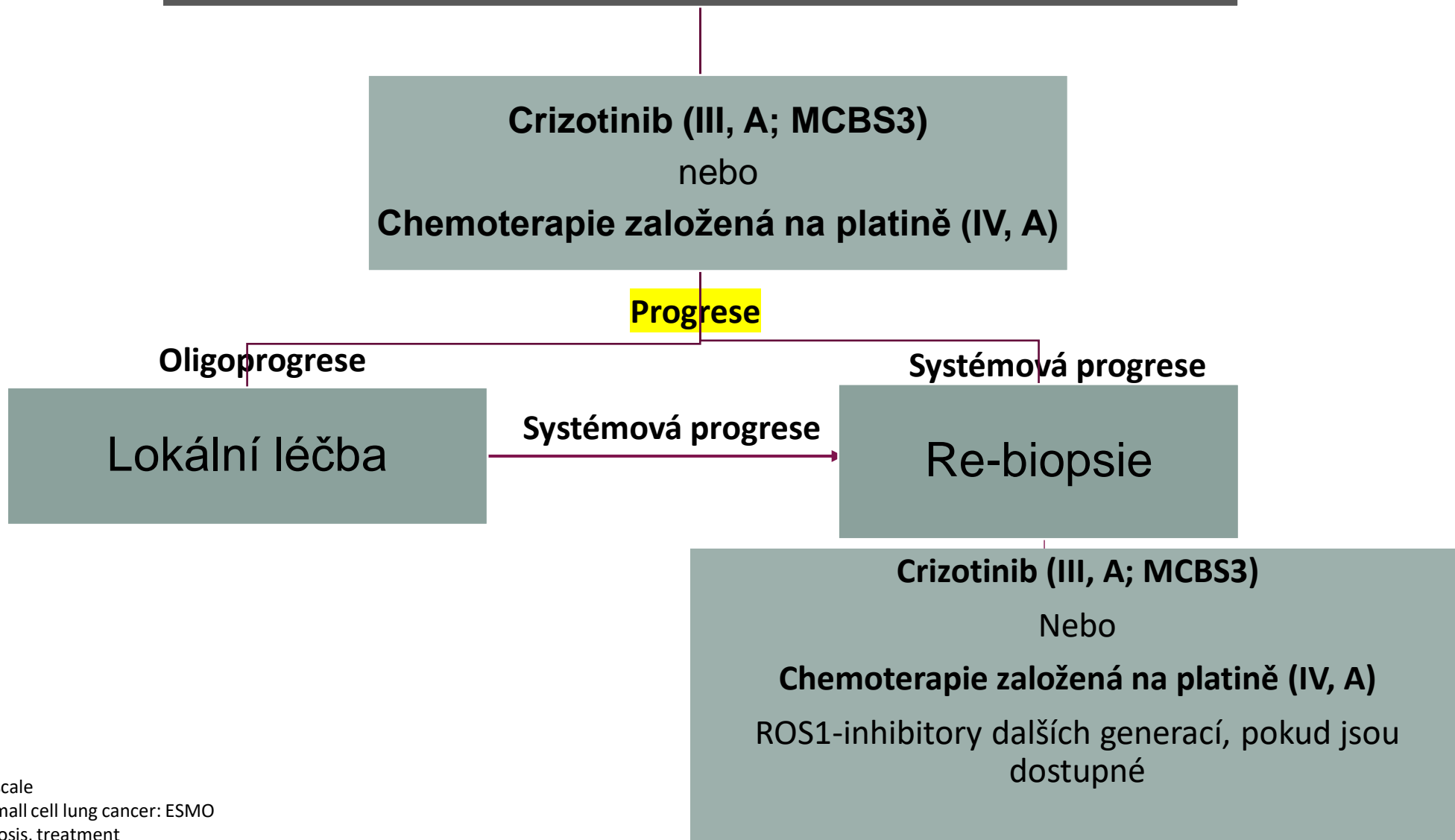
ALK, anaplastic lymphoma kinase; ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; RT, radiotherapy; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

NCCN guidelines pro léčbu stádia IV NSCLC s translokací ALK - 2020

- Alectinib
- Brigatinib
- Ceritinib
- Crizotinib

2019 ESMO guidelines pro léčbu stádia IV NSCLC s ROS1+

NSCLC stádium IV, ROS1 translokace



ESMO guidelines pro léčbu stádia IV NSCLC s ROS1+ 2019

- **Ceritinib** je silný a selektivní inhibitor ALK, který také inhibuje ROS1. Ve studii korejské fáze II, 32 pacientů s ROS1-přeskupené pokročilého NSCLC byli léčeni ceritinib, 750 mg denně [220]. Mezi pacienty crizotinib-naivní se ORR byla 67%, s kontrolní rychlosti onemocnění o 87%. Tyto MPFS byla 9,3 měsíce pro celou kohortu a dosáhl 19,3 měsíců u pacientů crizotinib-naivní. Ceritinib může být vhodný u nemocných crizotinib-naivní, ale není v současné době schválen EMA [III, C]
- **Brigatinib, lorlatinib, repotrectinib a entrectinib** – také aktivita anti-ROS1 na základě preklinických studií a studií I / II [III, C]

ESMO Guidelines; Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee

aESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee. bPreferred option [203a]. cNot EMA-approved.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; RT, radiotherapy; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

NCCN guidelines pro léčbu stádia IV NSCLC s ROS1+ 2020

- Crizotinib
- Entrectinib
- Ceritinib

NSCLC, stadium IV

Neskvamózní karcinom

Skvamózní karcinom

ALK

EGFR

ROS1

BRAF

NTRK

PD-L1
exprese

PD-L1
exprese

Alektinib

Osimertinib

Krizotinib

Dabrafenib+
trametinib

Larotrectinib

Exprese
PD-L1 \geq 50%

Bez ohledu na
PD-L1 expresi

Exprese
PD-L1 \geq 50%

Bez ohledu na
PD-L1 expresi

Krizotinib

Afatinib

Pembrolizumab

Pembrolizumab+
CHT
(pemetr+platina)

Pembrolizumab

Pembrolizumab+
CHT
(pakli/nabpakli+k
arboplatina)

Ceritinib

Gefitinib

Atezolizumab+
bevacizumab+
CHT
(pakli+carbo)

Atezolizumab+
bevacizumab+
CHT
(nabpakli+carbo)

Pemetrexed+
cisplatina

Monoterapie nebo
kombinace karboplatiny
s cytostatikem
III.generace

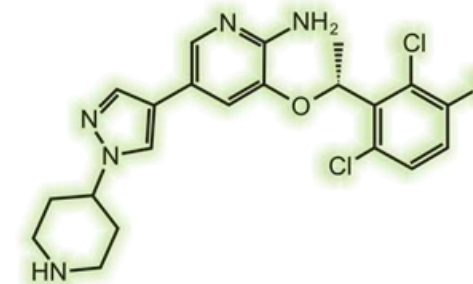
Bevacizumab+
dvojkombinace
cytostatika s platinovým
derivátem

Erlotinib±
bevacizumab

Platinový
derivát+cytostati
kum III.generace

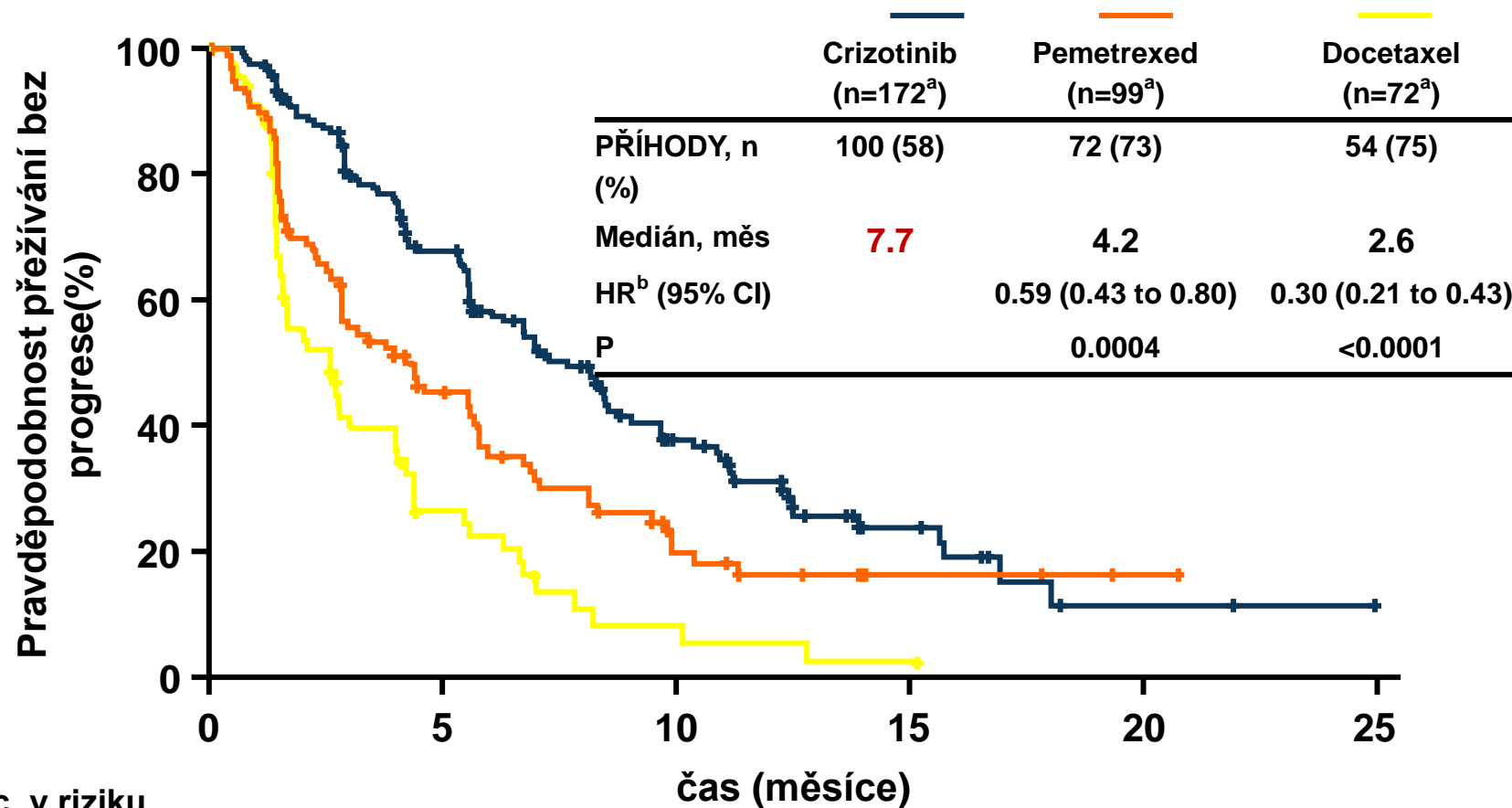
Monoterapie
nebo kombinace
karboplatiny s
cytostatikem
III.generace

Crizotinib (Xalkori)



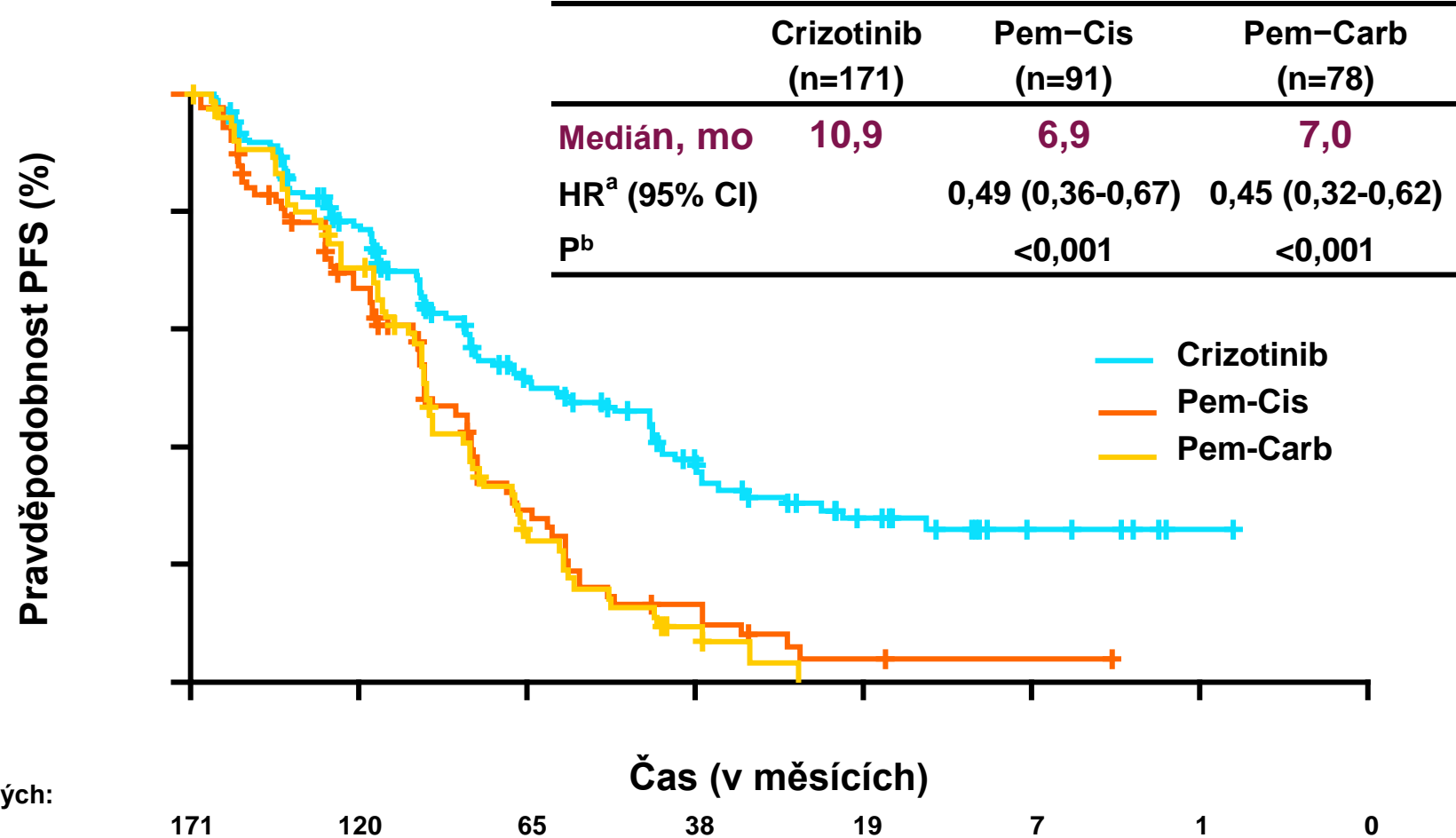
- Perorální, selektivní inhibitor ALK a jejích onkogenních variant (ALK fúze a vybrané mutace ALK) 1. generace
- Inhibitor receptoru pro růstový faktor pro hepatocyty (HGFR, **c-Met**) RTK, **ROS1** (c-ros) a Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK
- ✓ Indikace/úhrada v ČR
 - U pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých je potvrzena přítomnost přestavby genu anaplastické lymfom kinázy (**ALK**) a u kterých došlo k **selhání předchozí linie léčby platinovým dubletem**, u pacientů v celkovém stavu (PS) 0 - 2 dle ECOG (**od 03/2014**)
 - Léčba **první linie (od 11/2018)** dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK);
- Další terapeutické indikace:
 - Léčba dospělých pacientů s **ROS1-pozitivním** pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Od 3/2016 – FDA, od 8/2016 EMA, úhrada v ČR 1/2020 není (paragraf 16)

Studie PROFILE 1007: Analýza PFS: crizotinib vs. Pemetrexed NEBO Docetaxel



^aAs-treated population: excludes 1 patient in crizotinib arm who did not receive study treatment and 3 patients in chemotherapy arm who did not receive study treatment; ^bvs crizotinib

PROFILE 1014 - PFS podle typu chemoterapie (jako léčená populace)



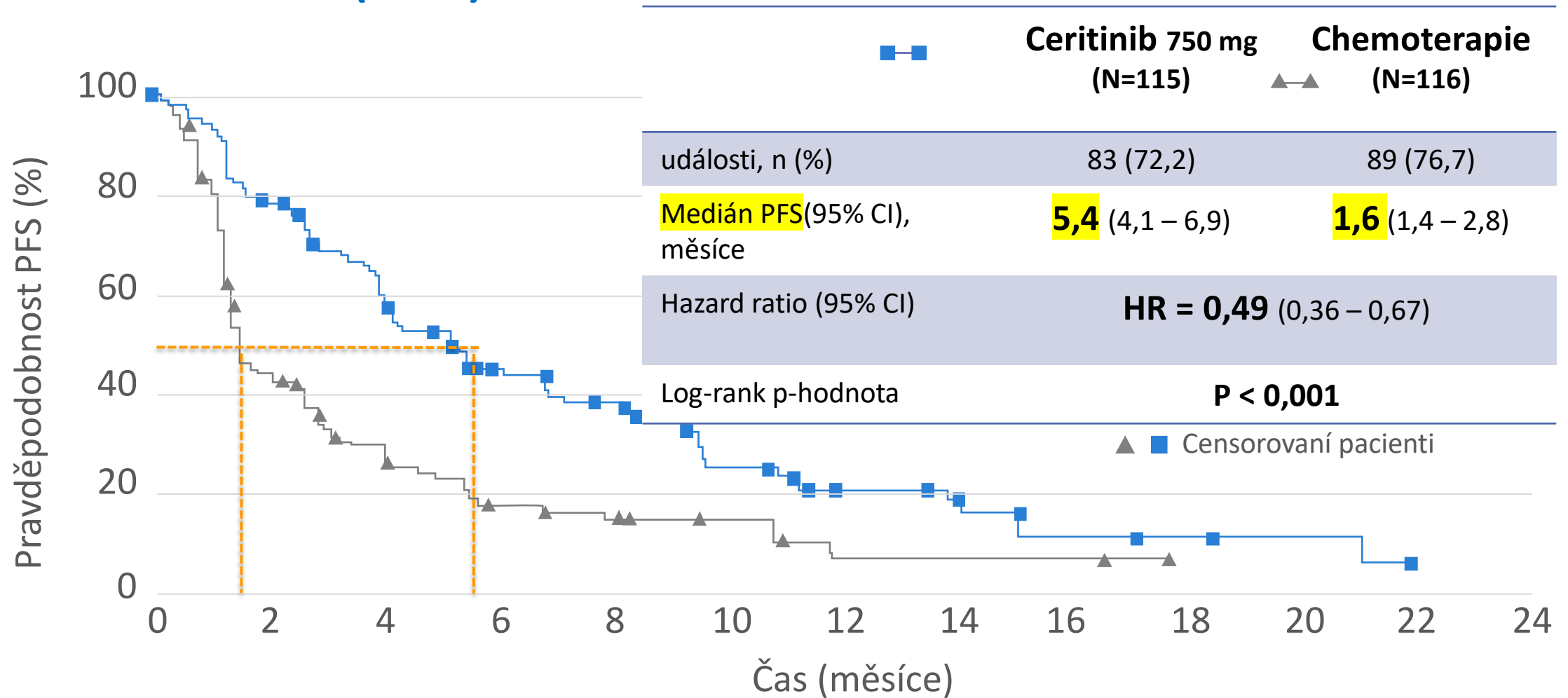
- ORR byla signifikantně vyšší u crizotinibu (75%) než u Pem-Cis (47%) nebo Pem-Carb (44%); P<0,001 pro obě srovnání

Pem-Carb, pemetrexed-carboplatin; Pem-Cis, pemetrexed-cisplatin

Ceritinib

- Ceritinib v monoterapii je indikován u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), u kterých došlo k progresi při léčbě krizotinibem -
* úhrada v ČR od 1.10.2019

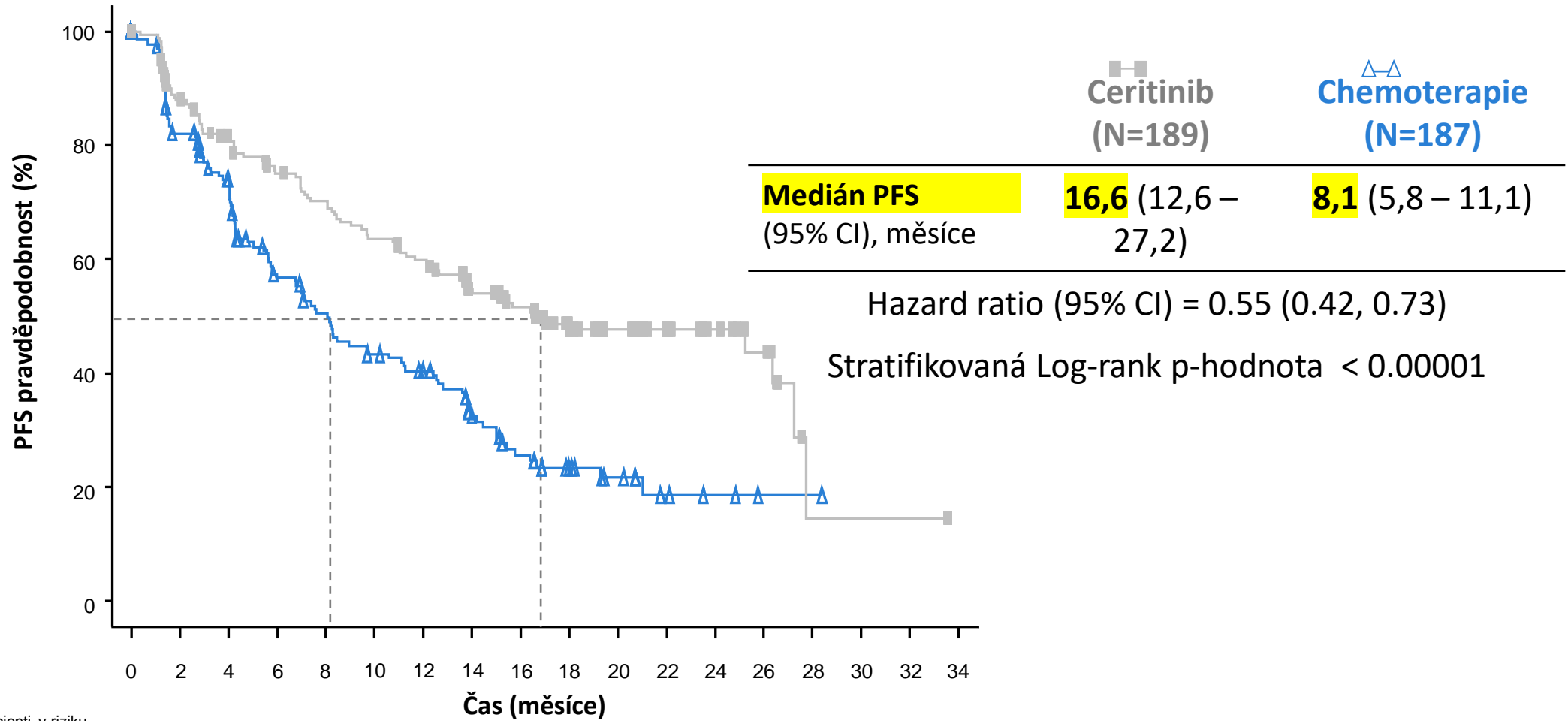
Studie ASCEND-5 Pokročilý ALK+ NSCLC u dříve léčených pacientů- primární cíl: PFS (BIRC)



Pacienti v riziku		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
190	Ceritinib	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
	Chemo	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Studie ASCEND-4- Ceritinib v 1. linii ALK+ NSCLC - primární cíl: PFS dle BIRC

Ceritinib vykázal předpokládanou 45% míru redukce rizika PFS události vs chemoterapie



Soria J, et al. *Lancet Oncol.* 2017;Epub ahead of print

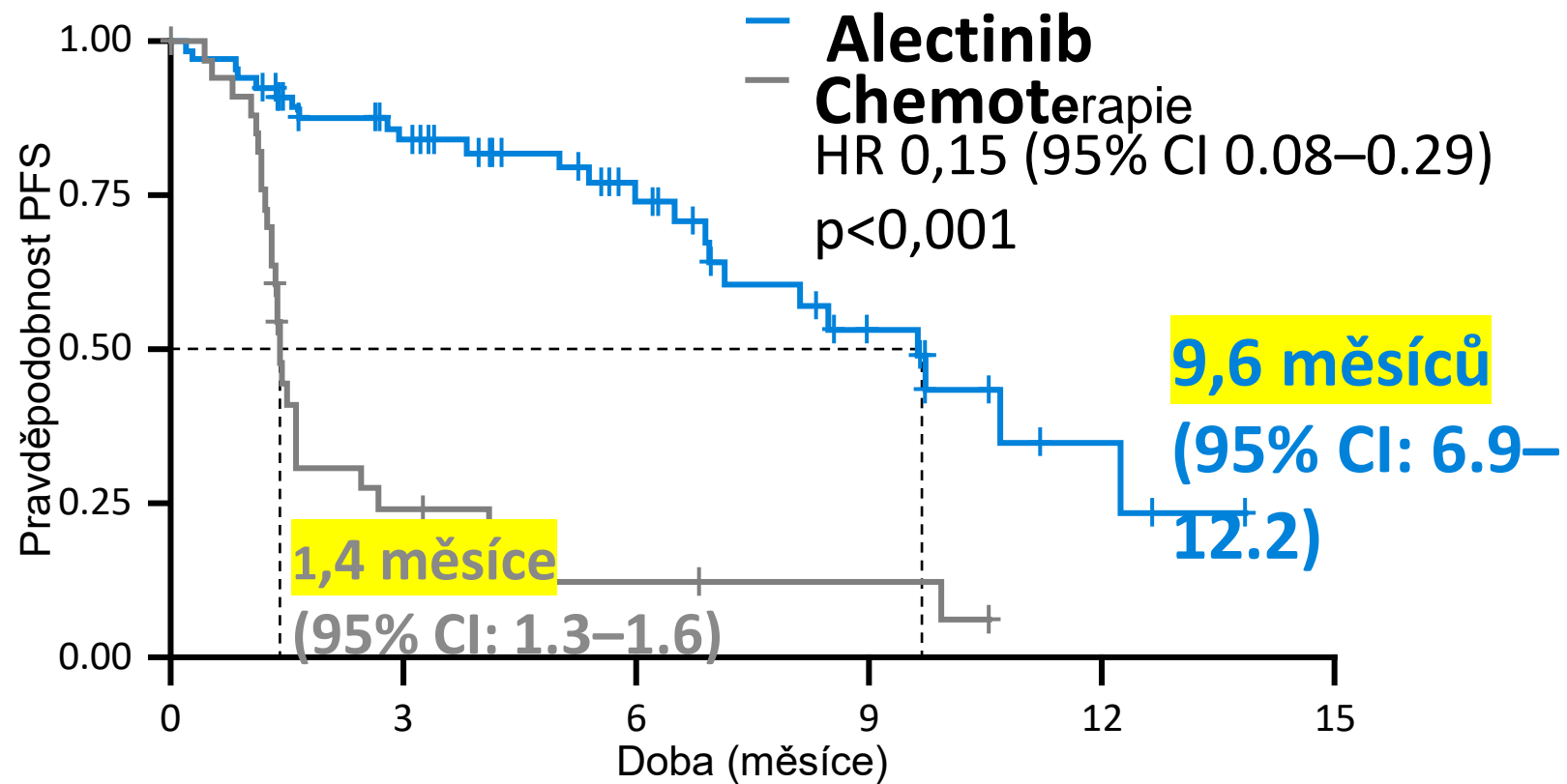
Alectinib (ALECENSA)

- **Vysoce selektivní a potentní inhibitor ALK a RET tyrosinkinázy 2. generace**
- Alectinib (a jeho hlavní metabolit M4) - **aktivní proti mutacím ALK enzymu, včetně mutací zodpovědných za rezistenci ke crizotinibu**
- Alectinib není dle preklinických údajů substrátem P-gp nebo BCRP

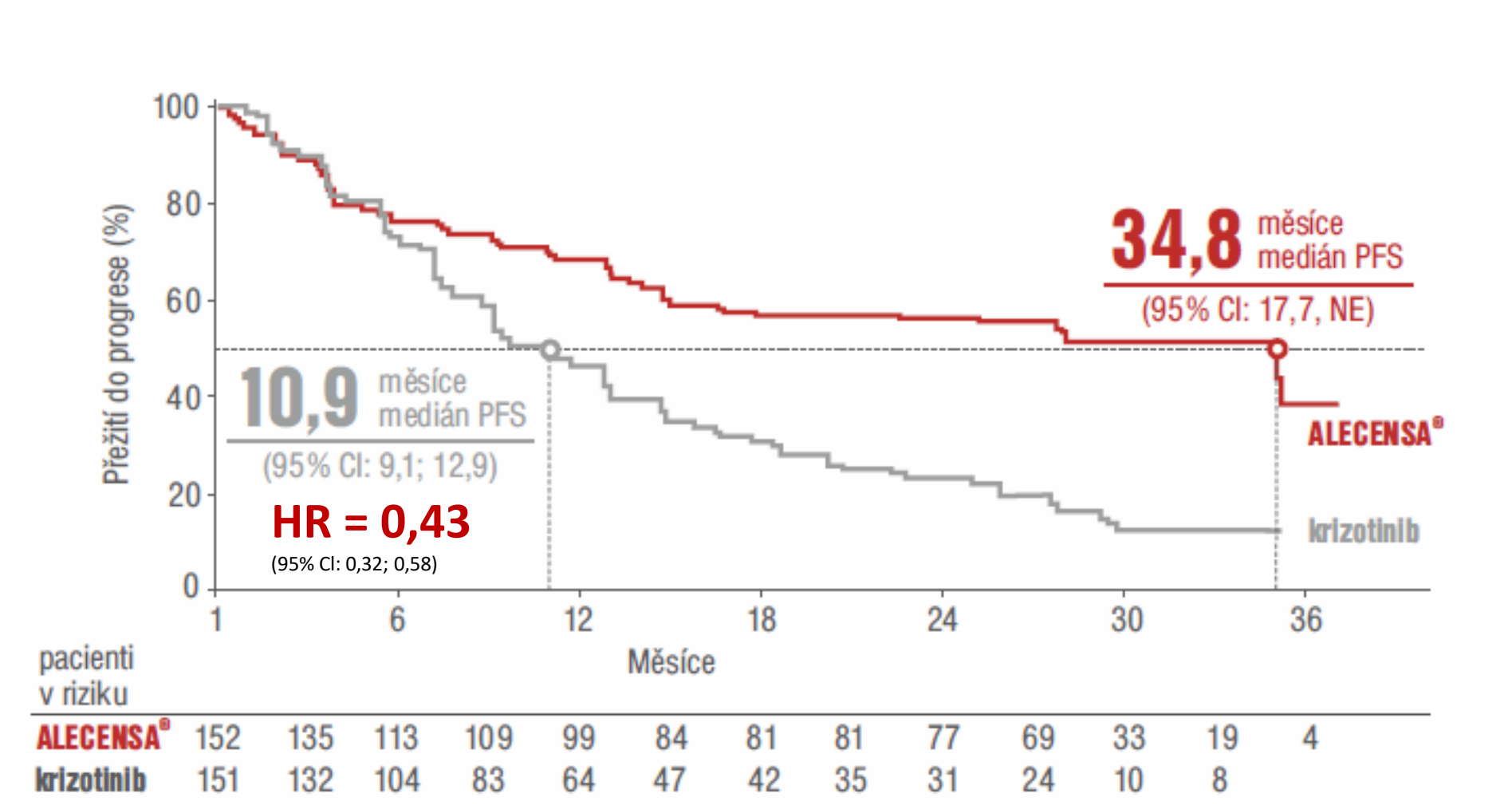
✓ Indikace

- **V monoterapii jako léčba **první linie** dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK) - v USA schválen 11/ 2017 a v EU 12/ 2017, úhrada v ČR od 11/2019**
- .
- **V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s ALK pozitivním, pokročilým NSCLC **po předchozí léčbě crizotinibem** - v USA schválen 11/ 2017 a v EU 12/ 2017, úhrada v ČR k 1/2020 není.**

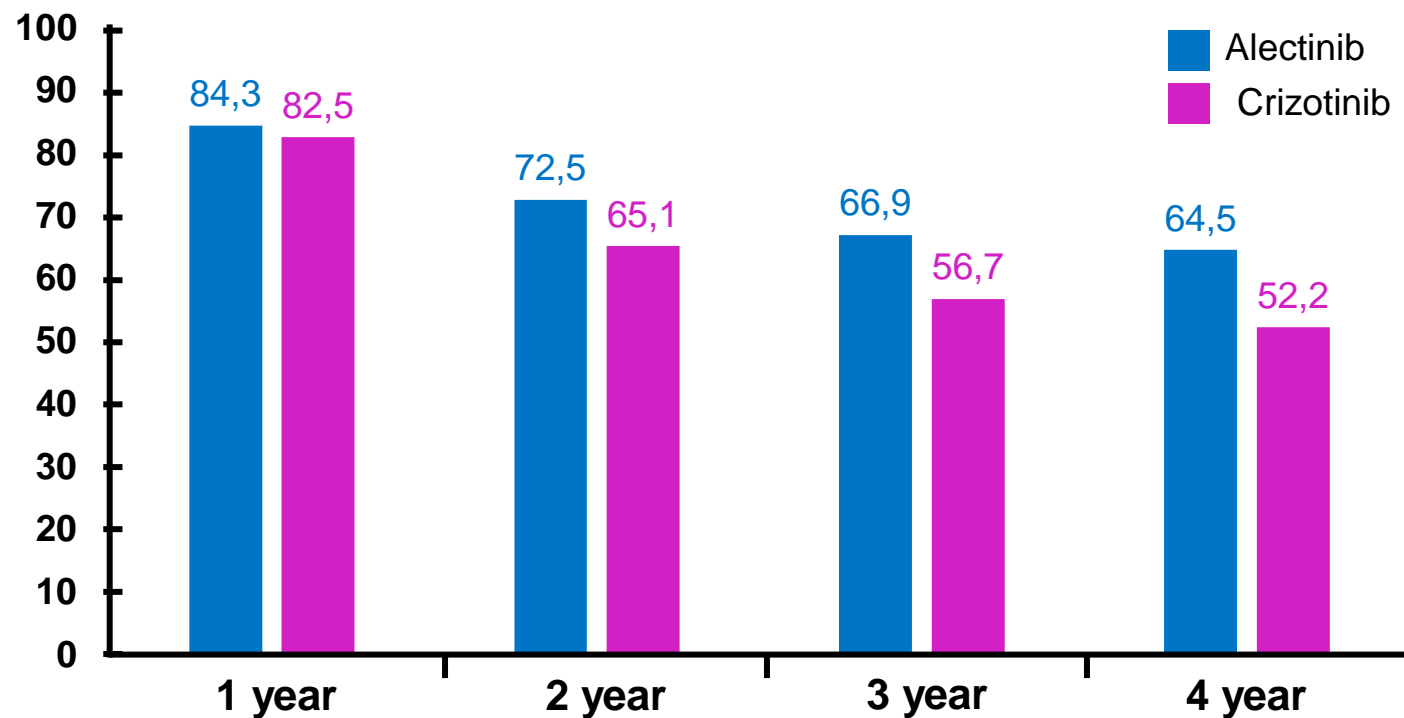
Studie ALUR - alectinib versus chemoterapie ve 2. linii léčby - PFS hodnocené řešitelem (primární cíl)



Studie ALEX - alectinib s crizotinibem v 1. linii léčby ALK+ pacientů, PFS ve srovnání s crizotinibem (primární cíl: PFS dle hodnocení řešitele)



ALEX – 4 leté přežití



Alectinib: 64.5%
(95% CI, 55.6–73.4)
Crizotinib: 52.2%
(95% CI, 42.6–64.8)

No. patients at risk:

Alectinib	120	94	79	9
Crizotinib	103	72	58	4

Alectinib efektivně léčí existující CNS metastázy

PACIENTI S MĚŘITELNÝMI CNS METASTÁZAMI PŘI VSTUPU DO STUDIE ²

	ALECENSA [®]		krizotinib
CNS ORR	81% (n = 17/21) (95% CI: 58,1; 94,6)	VS.	50% (n = 11/22) (95% CI: 28,2; 71,8)
CNS CR	38% (n = 8/21)	VS.	5% (n = 1/22)
Medián CNS DOR	17,3 měsíce (95% CI: 14,8; NR)	VS.	5,5 měsíce (95% CI: 2,1; 17,3)

CR = úplná odpověď; ORR = výskyt objektivních odpovědí; DOR = doba trvání odpovědi

Brigatinib (ALUNBRIG)

- Brigatinib je inhibitor tyrosinkinázy, který blokuje **ALK**, onkogen c-ros 1 (**ROS1**) a receptor růstového faktoru podobného inzulinu 1 (**IGF-1R**)
- 4/2017 FDA schválení
- 08/2017 EMA registrace
- ✓ Indikace:
 - Jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) **pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)**, kteří byli **dříve léčeni crizotinibem**
 - **V ČR není k 01/2020 stanovena úhrada**

Studie ALTA: Randomizovaná, multicentrická studie fáze II hodnotící brigatinib ve dvou dávkovacích režimech u pacientů s crizotinib refrakterním ALK+ NSCLC (n=222)

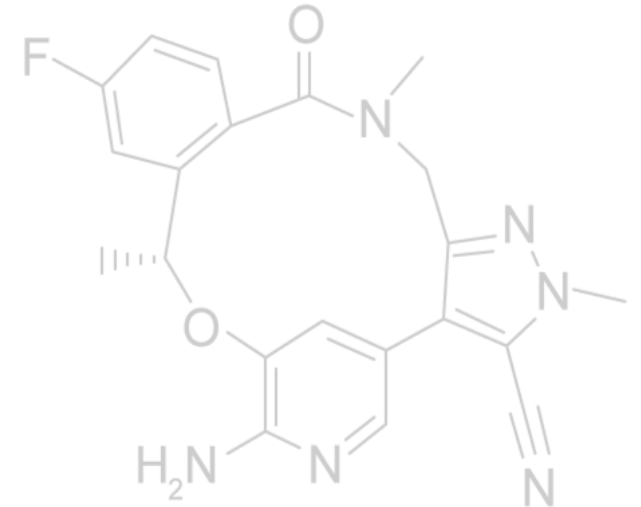
- **ORR 48 %** (95% CI: 39%, 58%) v rameni s **brigatinibem 90 mg** (n=112)
- **ORR 53 %** (95% CI: 43%, 62%) v rameni s **brigatinibem 180 mg** (n=110)

- **Medián DoR 13,8 měsíců v obou ramenech**

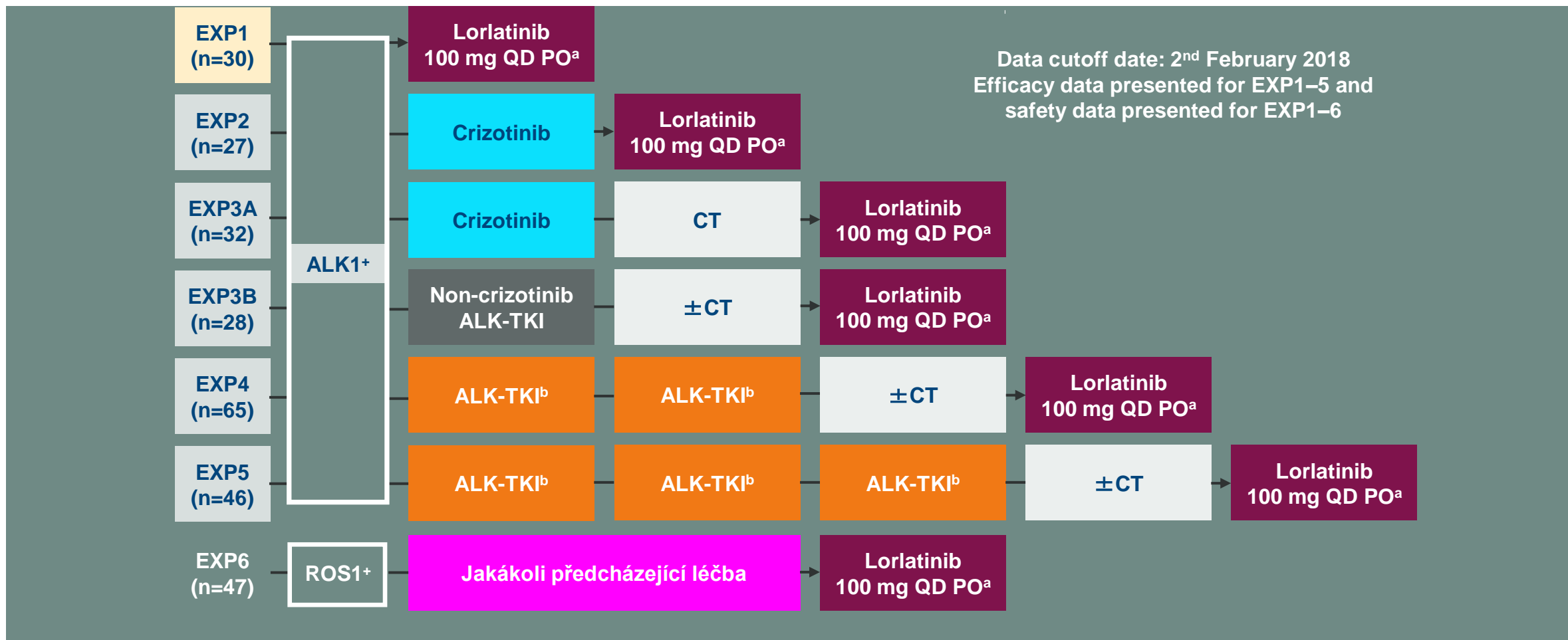
- Pacienti s měřitelnou lézí CNS při vstupu do studie
- **Intrakraniální ORR 42 %** (n=26) v rameni s **brigatinibem 90 mg**
- **Intrakraniální ORR 67 %** (n=18) v rameni s **brigatinibem 180 mg**

Lorlatinib (LORBRENA, LORVIQUA)

- ALK/ROS inhibitor 3. generace
- Selektivní, silný, **ALK- a ROS1-TKI**, který **vykazuje aktivitu proti rezistentním mutacím po léčbě ALK inhibitory 1. a 2. generace**, včetně ALK G1202R a ROS1-G2032R mutace
- Prokázaná aktivita v CNS
- ✓ 11/2018 - FDA registrace – pro pacienty s ALK+ NSCLC u pacientů, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě crizotinibem a nejméně jedním dalším ALK-inhibitorem nebo u pacientů, jejichž onemocnění progredovalo po léčbě alectinibem nebo ceritinibem v první linii léčby
- **V ČR není k 01/2020 stanovena úhrada**



Studie 1001: Lorlatinib fáze I/II registrační studie: Dávkově eskalační multikohortová studie hodnotící bezpečnost, tolerabilitu a antitumorovou aktivitu lorlatinibu u pacientů s ALK+ nebo ROS1+ metastatickým NSCLC, u neléčených pacientů nebo u pacientů, kteří byli léčeni jedním či více ALK-inhibitory.



^aIn continuous 21-day cycles; treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity, withdrawal of consent or death; treatment was permitted to continue after objective progression if the patient was still experiencing clinical benefit according to the investigator's discretion;

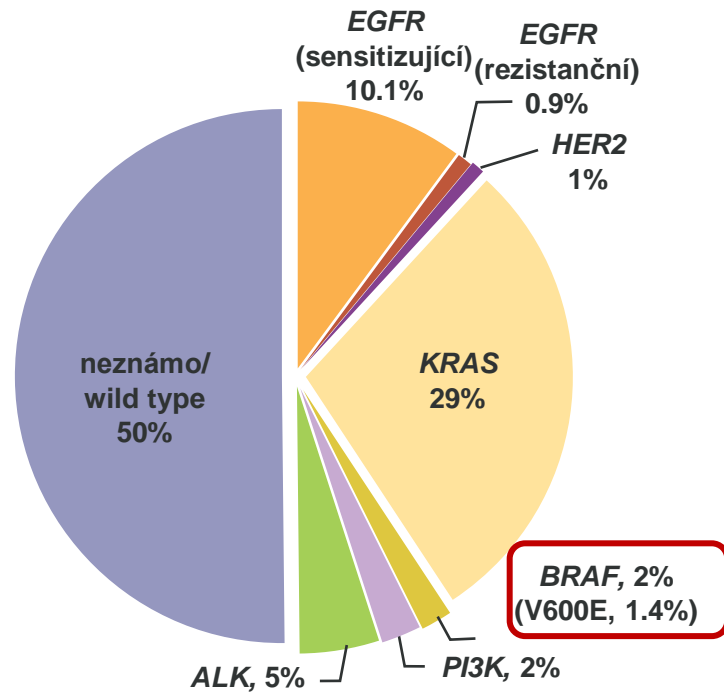
^bLines of therapy (if the same TKI is given twice, this is counted as two prior lines of treatment).

1. Besse B, *et al.* Poster 9032 presented at ASCO 2018 Congress, Chicago, USA, 1–5 June, 2018.; NCT01970865 2. Salomon EJ, *et al.* *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654-1667.

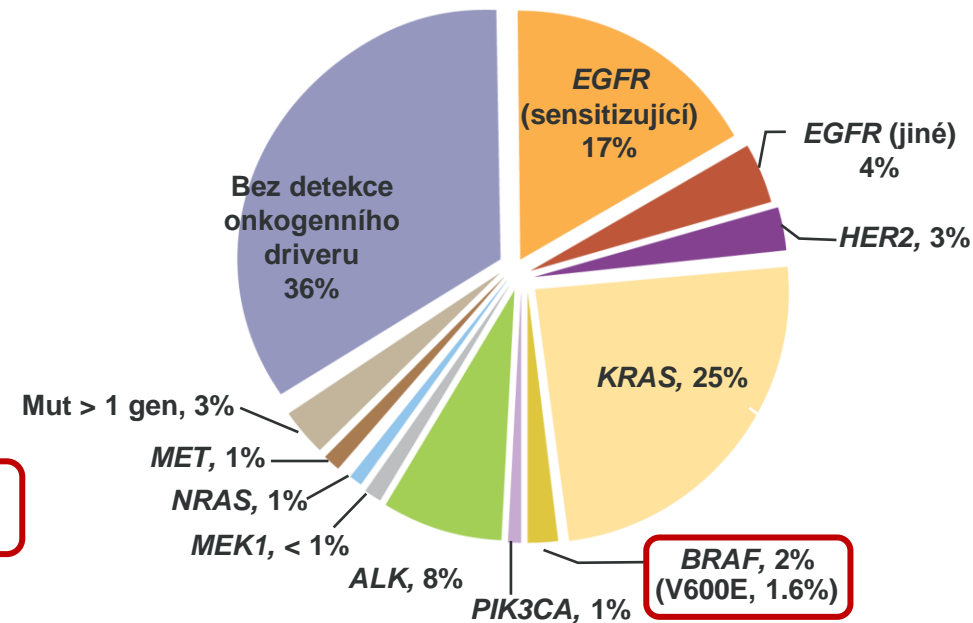
BRAF inhibitor

BRAF Mutace u NSCLC

Francie¹
NSCLC
 (Biomarkers France [IFCT]; N = 17,664)



US²
Adenokarcinom
 (Lung Cancer Mutation Consortium; N = 733)



- NSCLC s **BRAF V600E** mutací vykazuje histologické znaky agresivního tumoru³
- Pacienti s **BRAF V600E** mutovaným NSCLC příliš neprofitují z léčby platinový derivátem^{3,4}

NSCLC, non-small cell lung cancer. 1. Barlesi F, et al. *Lancet*. 2016;387:1415-1426; 2. Kris MG, et al. *JAMA*. 2014;311:1998-2006; 3. Marchetti A, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:3574-3579; 4. Cardarella S, et al. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4532-4540.

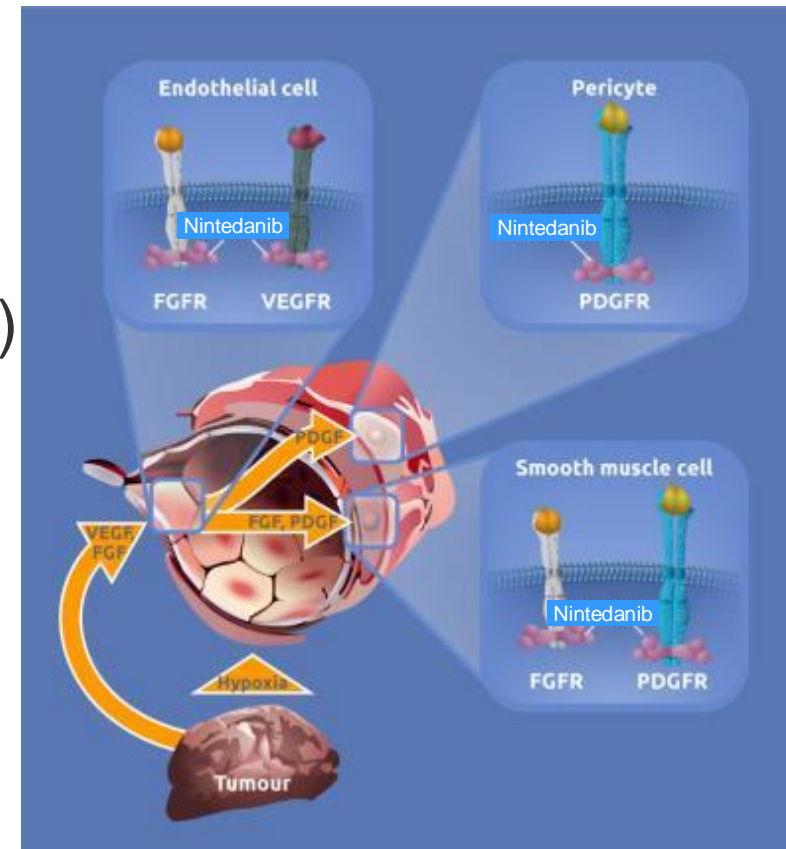
Inhibitor angiogeneze

Nintedanib (Vargatef)

- Malá molekula, inhibitor angiogeneze
- Blokuje 3 receptory pro růstový faktor:
 - Receptor pro vaskulární endoteliální faktor (VEGFR 1-3)
 - Receptor pro růstový faktor odvozený od trombocytů (PDGFR-alfa a beta)
 - Receptor pro fibroblastový růstový faktor (FGFR 1-3)

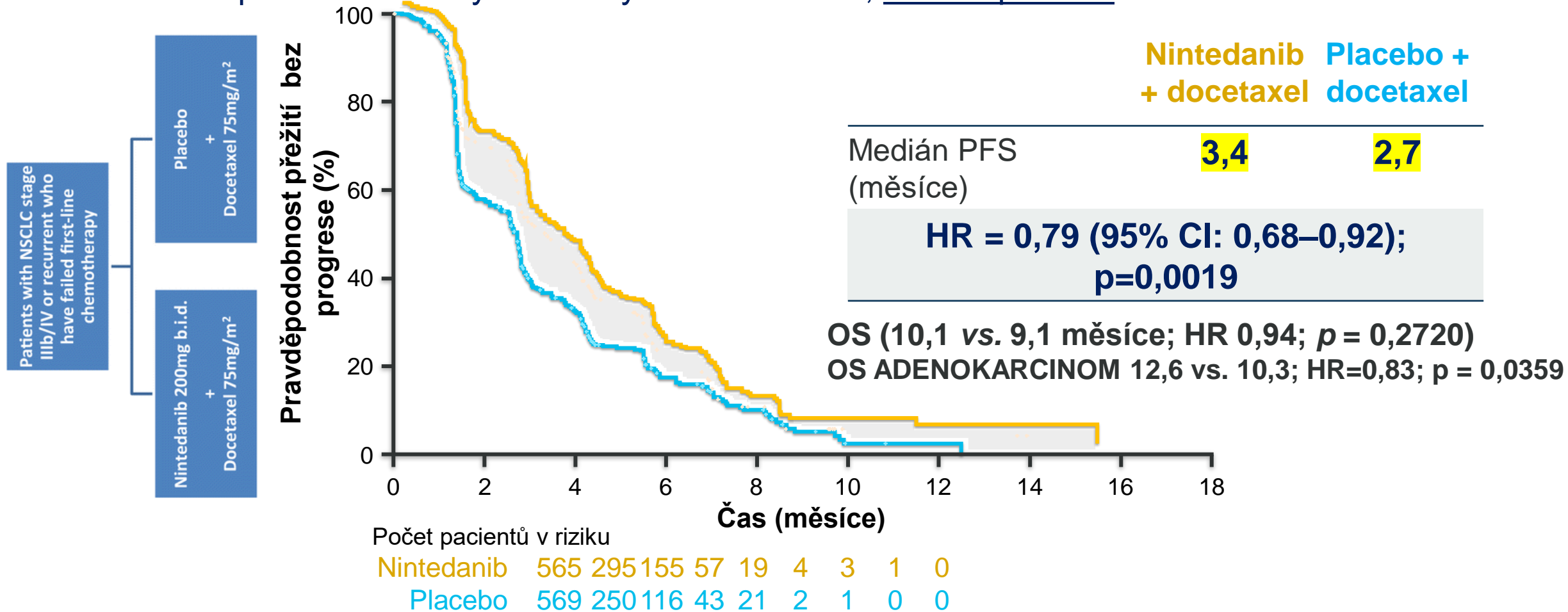
✓ Indikace:

- Pro 2. linii léčby adenokarcinomu NSCLC v kombinaci s docetaxelem
- **V ČR není k 04/2019 stanovena úhrada**



Studie LUME-Lung1: Signifikantní zlepšení PFS při léčbě kombinací nintedanib + docetaxel ve 2. linii léčby

- Primární endpoint hodnocený nezávislým hodnocením, všichni pacienti



CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival

Reck M, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-55

NTRK inhibitory (NTRK = neurotrophic receptor tyrosine kinase)

- Larotrectinib

je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (NTRK), kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u něhož by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby

K 1/2020 nebyla v ČR pro larotrectinib u pacientů s prokázaným NTRK fúzním genem stanovena úhrada.

➤ Entrectinib

ALK inhibitor, ROS1 inhibitor, TrkA + TrkB + TrkC antagonist receptoru

- ***K 1/2020 nebyla v ČR pro entrectinib stanovena úhrada***

Monoklonální protilátky

Bevacizumab (AVASTIN)

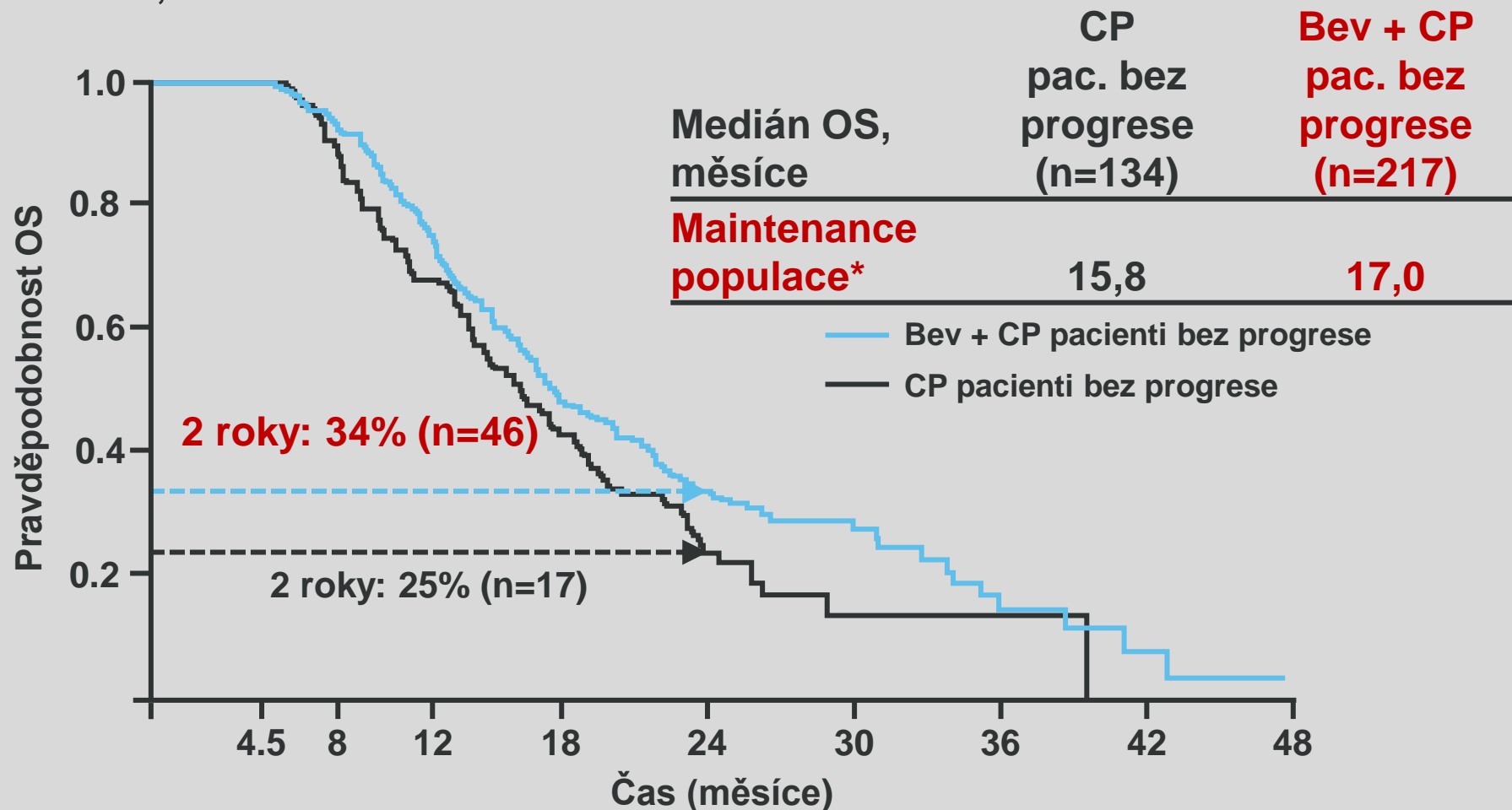
- Monoklonální protilátka receptoru VEGF, inhibitor angiogeneze

✓ V ČR k dispozici od 1.3.2010, úhrada od 1.1.2013

- **K 1. linii léčby pacientů s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním NSCLC jiného typu než predominantně dlaždicobuněčného v kombinaci s režimem obsahujícím platinový derivát (4-6 cyklů). Po ukončení chemoterapie se bevacizumab podává do progresu**
- Indikace v kombinaci s erlotinibem:
 - Bevacizumab v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)

Studie E4599: OS u maintenance populace (retrospektivní analýza)

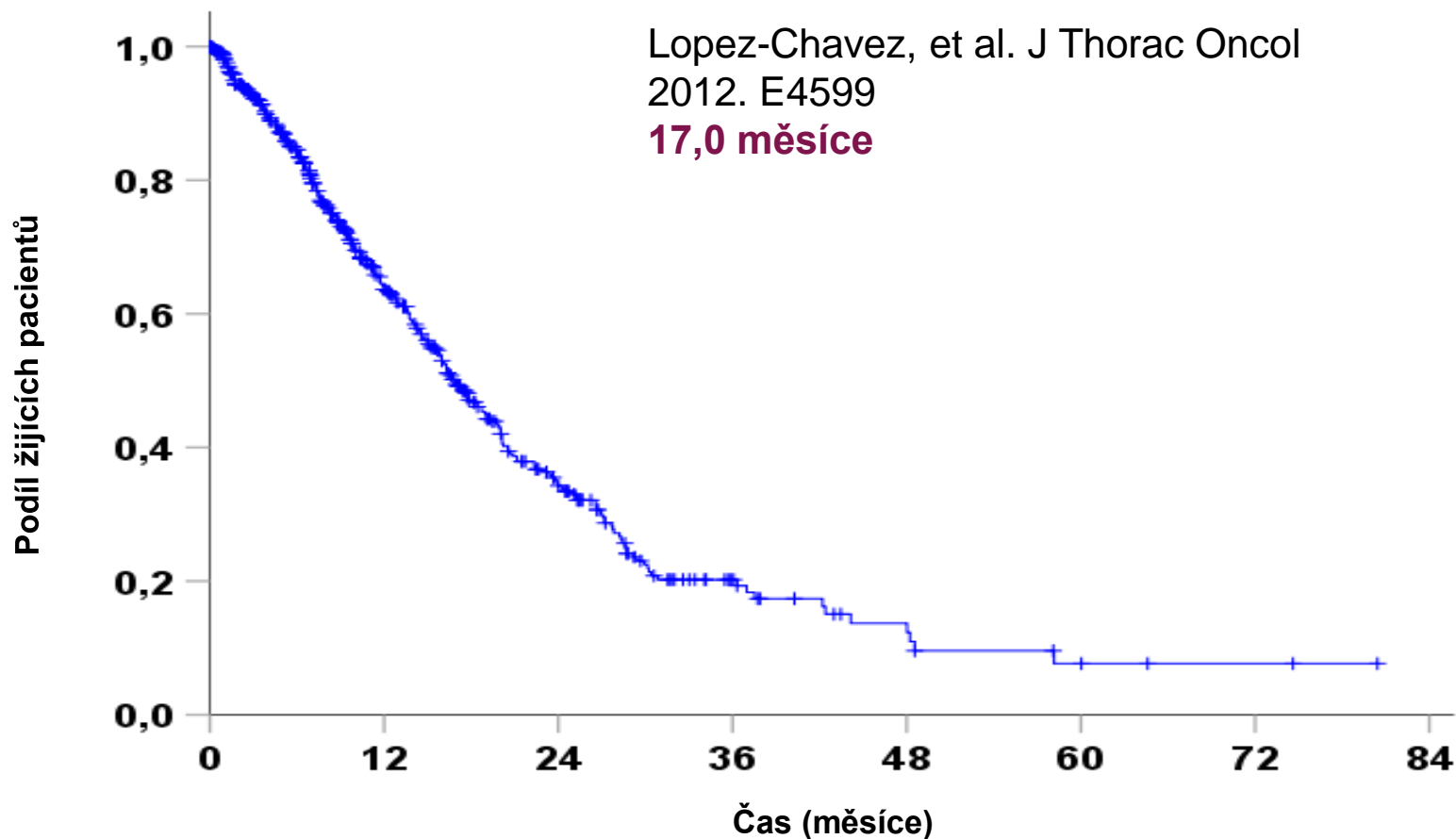
- Lopez-Chavez, et al. J Thorac Oncol 2012



Hodnoceno od začátku indukční léčby

Lopez-Chavez, et al. J Thorac Oncol 2012

Celkové přežití od data zahájení léčby bevacizumabem - ČR



Počet pacientů	557
Medián OS (95% IS)	16,9 měsíce (15,0–18,8)
Celkové přežití (%, 95% IS)	
3měsíční přežití	92,1 (89,8–94,5)
6měsíční přežití	84,5 (81,4–87,7)
1leté přežití	63,6 (59,1–68,2)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

Necitumumab (PORTRAZZA)

- Plně humánní monoklonální protilátka typu IgG1
- Vysoká vazebná **afinita k extracelulární vazebné doméně receptoru typu 1 pro epidermální růstový faktor (EGFR1)**
- Studie SQUIRE 2014 (pokročilý metastazující NSCLC **dlaždicobuněčné histologie**) prokázala účinnost a bezpečnost necitumumabu přidaného **v první linii** léčby ke kombinaci **cisplatina/gemcitabin** a podávaného do progrese onemocnění
- Necitumumab je první biologickou léčbou (monoklonální protilátkou) **pro pacienty s dlaždicobuněčným typem NSCLC**
- ✓ Indikace:
 - V kombinaci s chemoterapií gemcitabinem a cisplatinou k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím **dlaždicobuněčným** nemalobuněčným karcinomem plic s expresí receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), kteří k léčbě tohoto onemocnění dosud **neužívali chemoterapii**
 - V ČR k 04/2019 není stanovena úhrada

PORTRAZZA SPC. Thatcher N, Hirsch FR, Szczesna A, et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin (GC) chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8/LY3012211) versus GC alone in the first-line treatment of patients (pts) with stage IV squamous non-small cell lung cancer (sq-NSCLC). *J Clin Oncol.* 2014;32:5s (suppl; abstr 8008)

Ramucirumab (CYRAMZA)

- Plně humánní monoklonální protilátka typu IgG1
- Blokuje přímo extracelulární vazebnou doménu receptoru (VEGFR2)
- ✓ Indikace:
 - **v kombinaci s docetaxelem** k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých **po chemoterapii založené na platině** došlo k progresi onemocnění - **Studie REVEL 2014** (NSCLC všech histologických typů) prokázala **vyšší účinnost a bezpečnost ramucirumabu** přidaného do kombinace k docetaxelu **ve 2. linii léčby** proti monoterapii docetaxelem
 - **Studie RELAY - ramucirumab v kombinaci s erlotinibem v léčbě pokročilého NSCLC u nemocných s průkazem aktivačních mutací genu EGFR**
 - **V ČR k 2/2020 není stanovena úhrada**
- Nagawa K, Garon EB, Seto T et al RELAY: A multinational, double-blind, randomized Phase 3 study of erlotinib (ERL) in combination with ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in previously untreated patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive (EGFRm) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Lancet Oncol 2019;20:1655-69
- Perol M, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, et al. REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA8006^)

Závěr

- **Díky preparátům biologické léčby došlo především v případě NSCLC ke zlepšení přežití u neoperabilních místně pokročilých a metastatických NSCLC**
- **Preparáty, které cíleně působí na pochody uvnitř nádorových buněk, se uplatňují především u adenokarcinomů**
- **U většiny z nich nestačí před jejich podáním pouze přesné stanovení morfologické diagnózy, ale nutná je i znalost stavu určitých mutací**

Děkuji za pozornost