

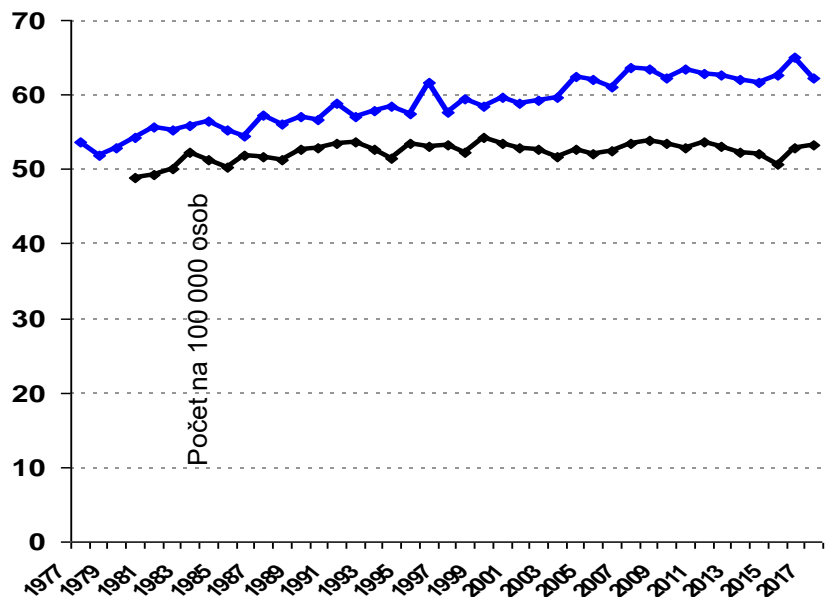
# **Molekulárně cílená léčba karcinomu plic – standard a novinky**

Jana Skříčková

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

# Epidemiologie ZN plic (C33, C34) v časovém trendu

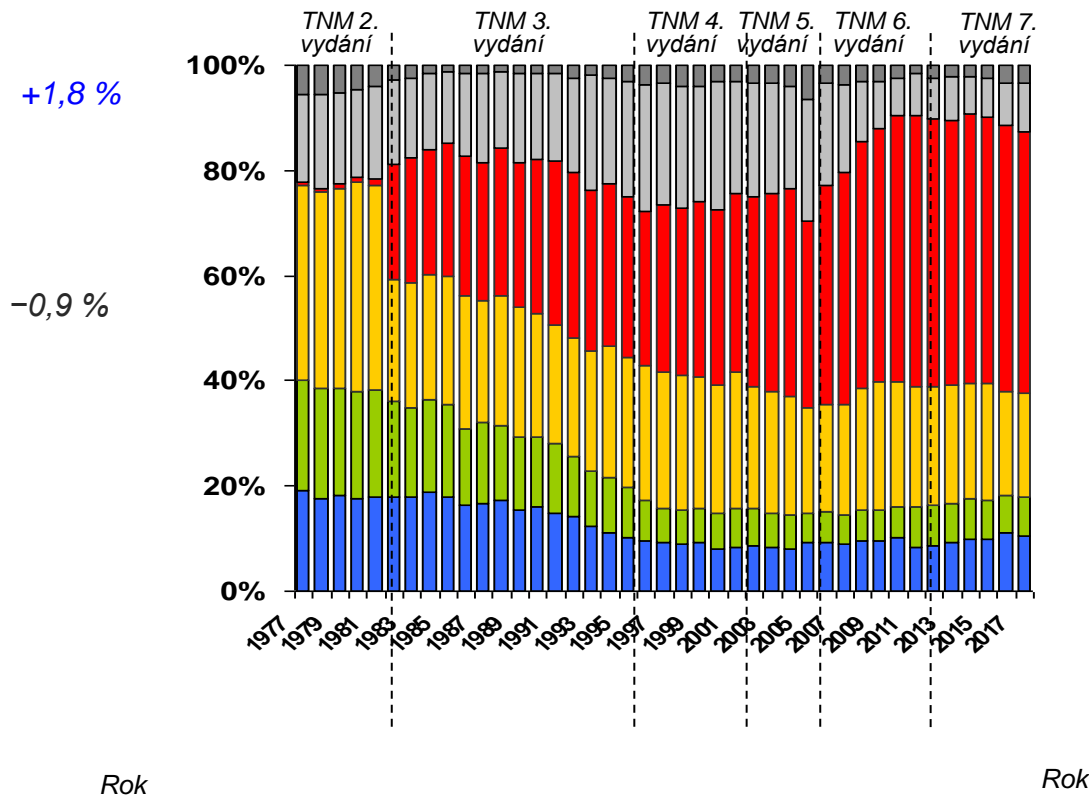
## Vývoj incidence a mortality



◆ incidence      ◆ mortality

%: trend růstu mezi roky 2007–2017

## Vývoj záchytu stadií onemocnění



Rok

Rok

Stadium onemocnění:

■ 1    ■ 2    ■ 3    ■ 4

■ neznámo  
- objektivní  
příčiny

■ neuvédno  
- neúplný  
záznam

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

**NSCLC činí 85–90 % všech nádorů plic<sup>1</sup>**

**10–15% SCLC**

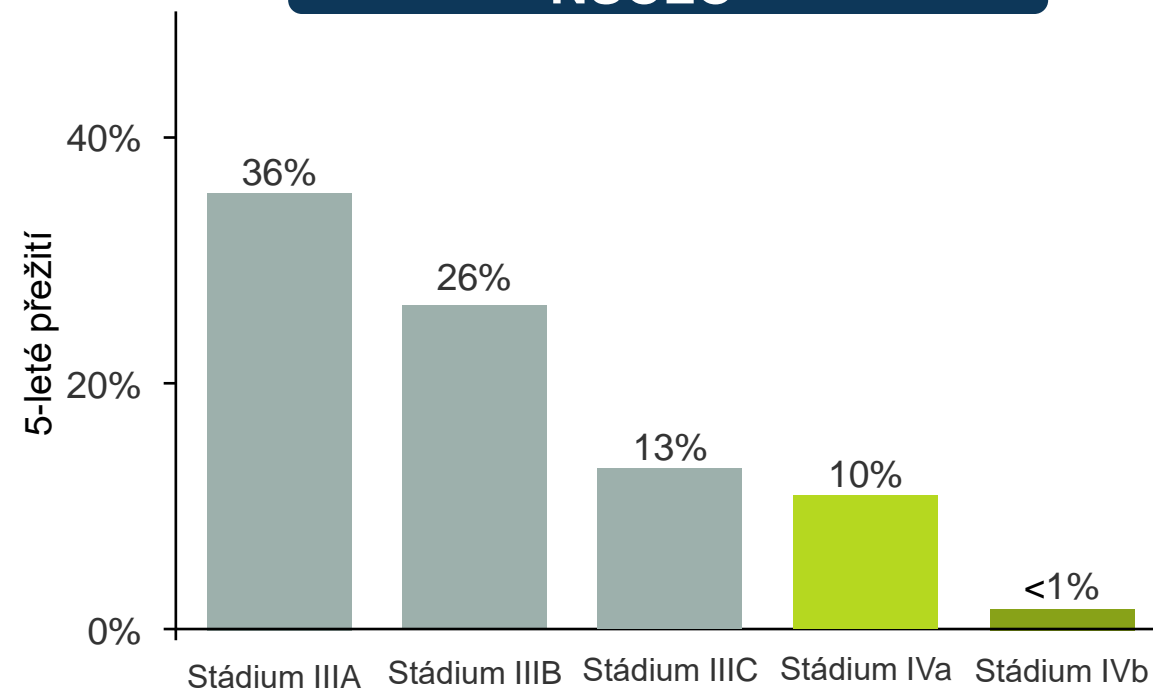
NSCLC je dále členěno na skvamózní a neskvamózní karcinom (nejčastěji: adenokarcinom, velkobuněčný karcinom)

**25–40 % je diagnostikováno jako lokálně pokročilé onemocnění - stádium III<sup>2-7</sup>**

**Přibližně 30 % pacientů je diagnostikováno jako stádium III neresekabilní<sup>4</sup>**

**49–53 % pacientů přichází s metastatickým onemocněním<sup>8</sup>**

## 5-leté přežití pro stádium IV NSCLC<sup>7, \*</sup>



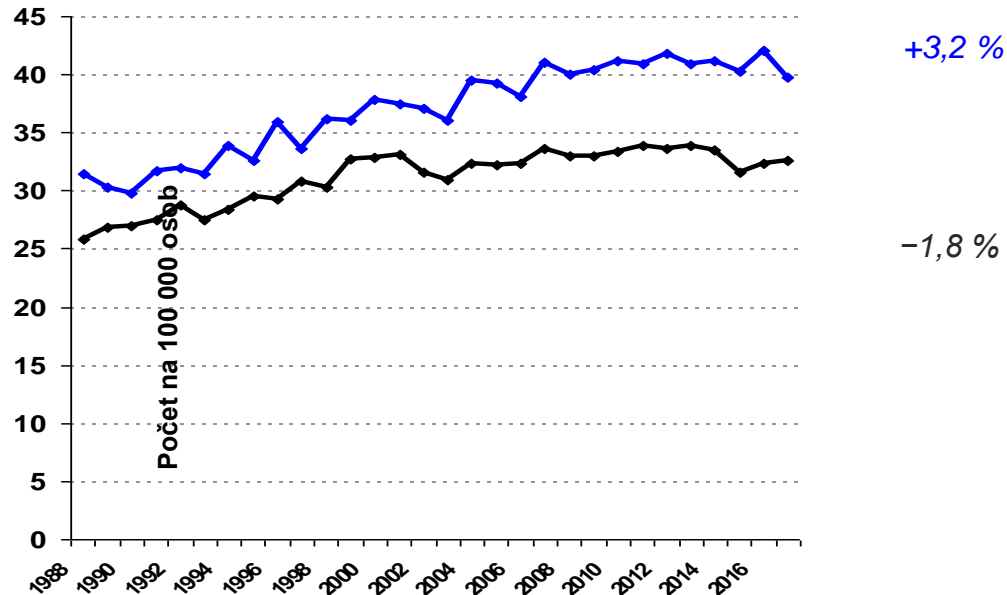
NSCLC = non-small cell lung cancer-nemalobuněčný karcinom plic; SCLC = small cell lung cancer-malobuněčný karcinom plic

\*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. Provencio 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>.

# Epidemiologie nemalobuněčného karcinomu plic v časovém trendu (1988 – 2017)

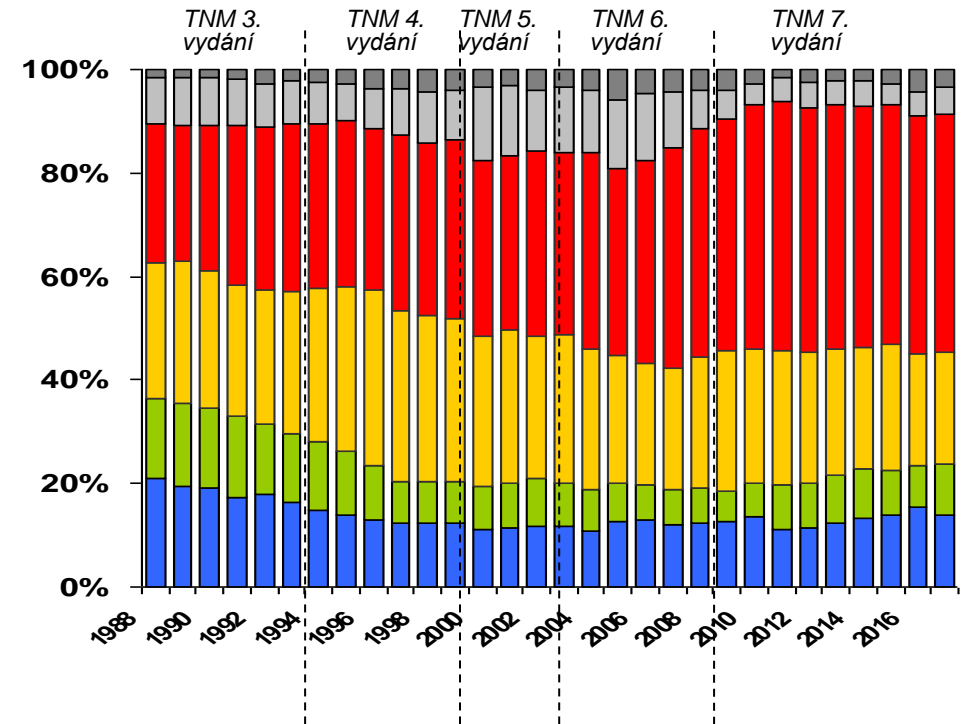
## Vývoj incidence a mortality



—◆— incidence      —◆— mortality

%: trend růstu mezi roky 2007 – 2017

## Vývoj záchytu stadií onemocnění



2017 Rok

2017 Rok

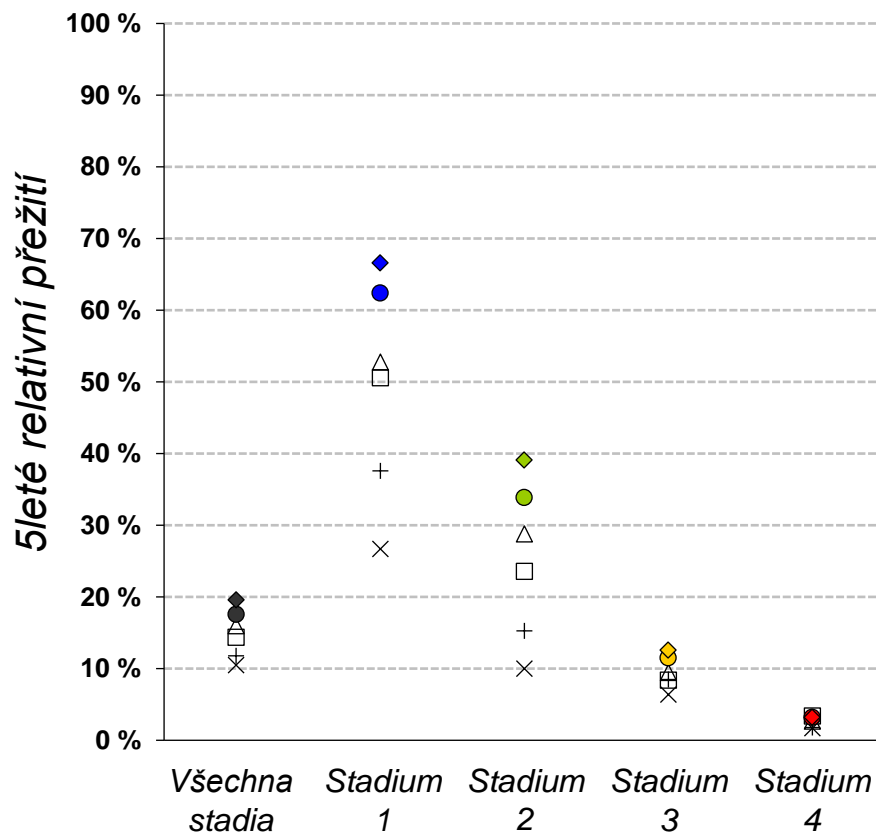
Stadium onemocnění:

■ 1    ■ 2    ■ 3    ■ 4    ■ neznámo - objektivní příčiny    ■ neuvedeno - neúplný záznam

# 5leté relativní přežití: léčení pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic

Léčení pacienti = pacienti s proběhlou primární protinádorovou léčbou dle dat NOR.

Nemalobuněčný karcinom plic (C34: NSCLC)



	Kohortní analýza 1990–1994	Kohortní analýza 1995–1999	Kohortní analýza 2000–2004	Kohortní analýza 2005–2008	Kohortní analýza 2009–2012	Analýza periody 2013–2016
<b>Stadium 1</b>	26,7 %	37,6 %	50,6 %	52,8 %	62,4 %	66,6 %
<b>Stadium 2</b>	10,0 %	15,3 %	23,6 %	28,8 %	33,9 %	39,1 %
<b>Stadium 3</b>	6,4 %	8,5 %	8,4 %	9,5 %	11,5 %	12,6 %
<b>Stadium 4</b>	1,7 %	1,8 %	3,4 %	2,7 %	3,2 %	3,2 %
<b>Celkem</b>	<b>10,5 %</b>	<b>11,8 %</b>	<b>14,4 %</b>	<b>16,0 %</b>	<b>17,6 %</b>	<b>19,6 %</b>

- ◇ Analýza periody 2013–2016
- △ Kohortní analýza 2005–2008
- + Kohortní analýza 1995–1999
- Kohortní analýza 2009–2012
- Kohortní analýza 2000–2004
- × Kohortní analýza 1990–1994

Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově **standardizovány**.

# Vývoj léčebných možností stadia IV NSCLC v posledních desetiletích

- Léčba stadia 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 stadia IV NSCLC doporučují v případě definovaných prediktorů cílenou léčbu, imunoterapii nebo případně chemoterapii založenou na platině**



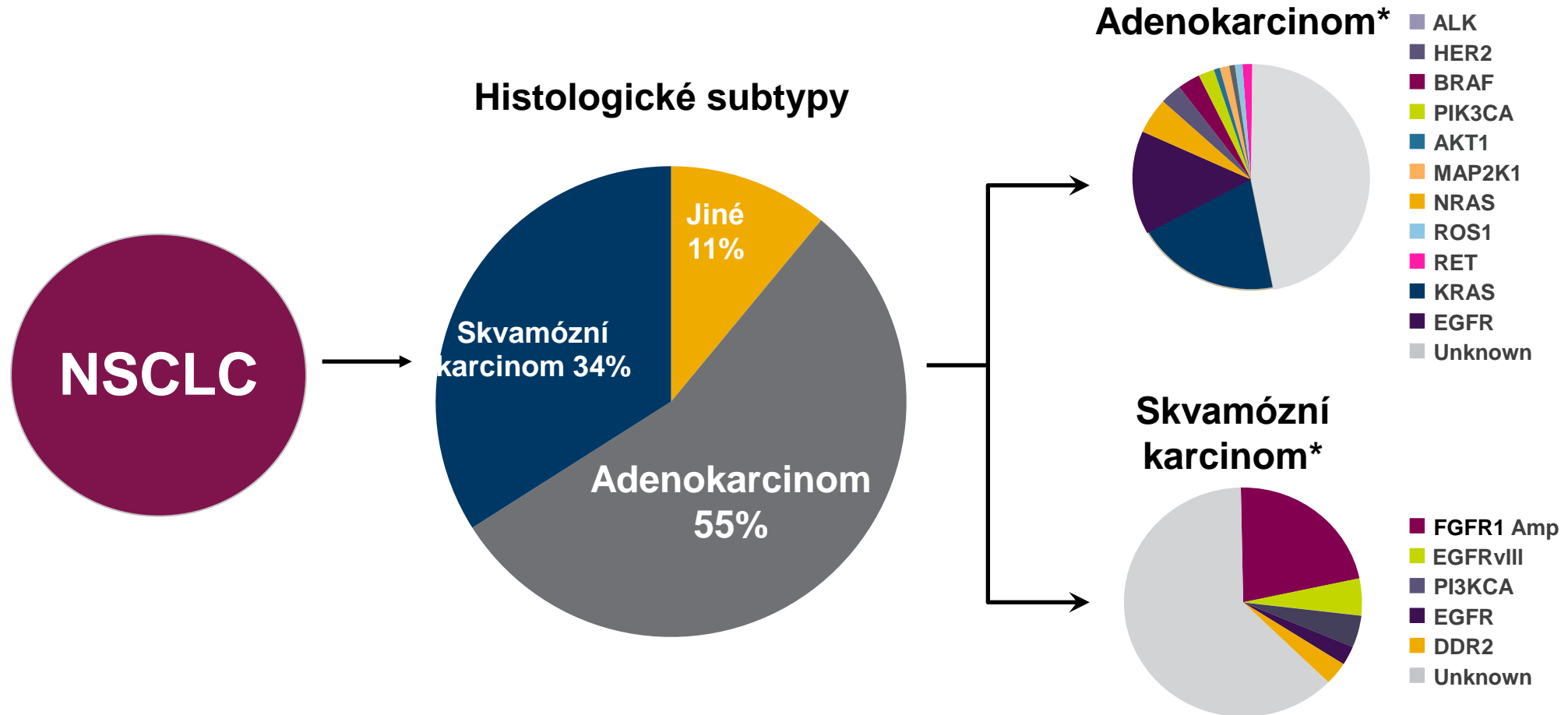
NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

## 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, brigatinib...), které blokují aktivní centrum některého regulačně důležitého enzymu
- Uplatnění především v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC)

# Nemalobuněčný karcinom plic (cca 80 % všech karcinomů plic)

## Histologické členění a molekulárně-genetické subtypy

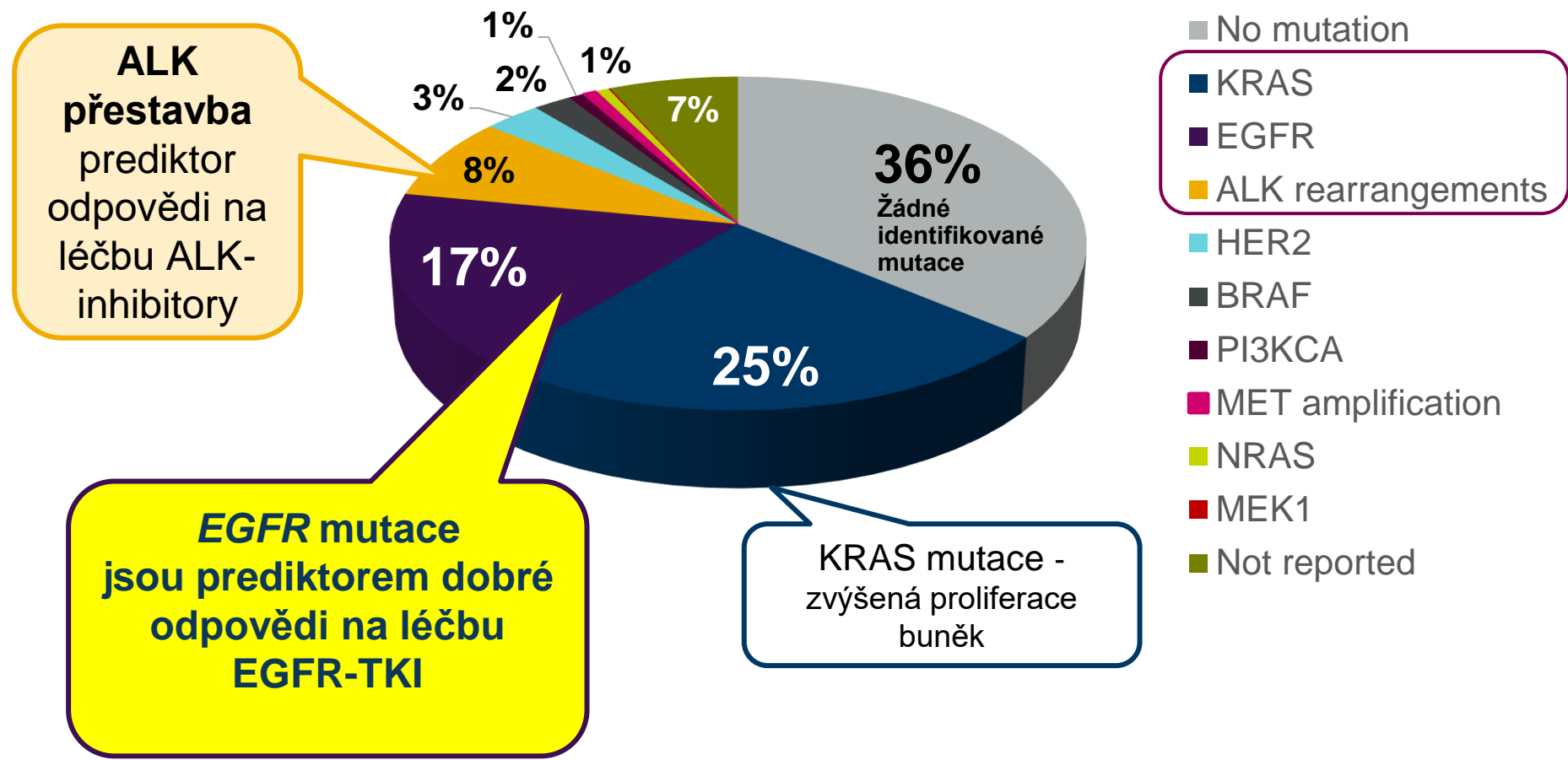


AKT, proteinová kináza B; ALK, kináza anaplastického lymfomu; Amp, amplifikace; BRAF, serin-treoninová kináza typu B; DDR2, receptorová tyrozinová kináza typu 2; FGFR, receptor pro fibroblastový růstový faktor; HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2; KRAS, plasmatická tyrozinová 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

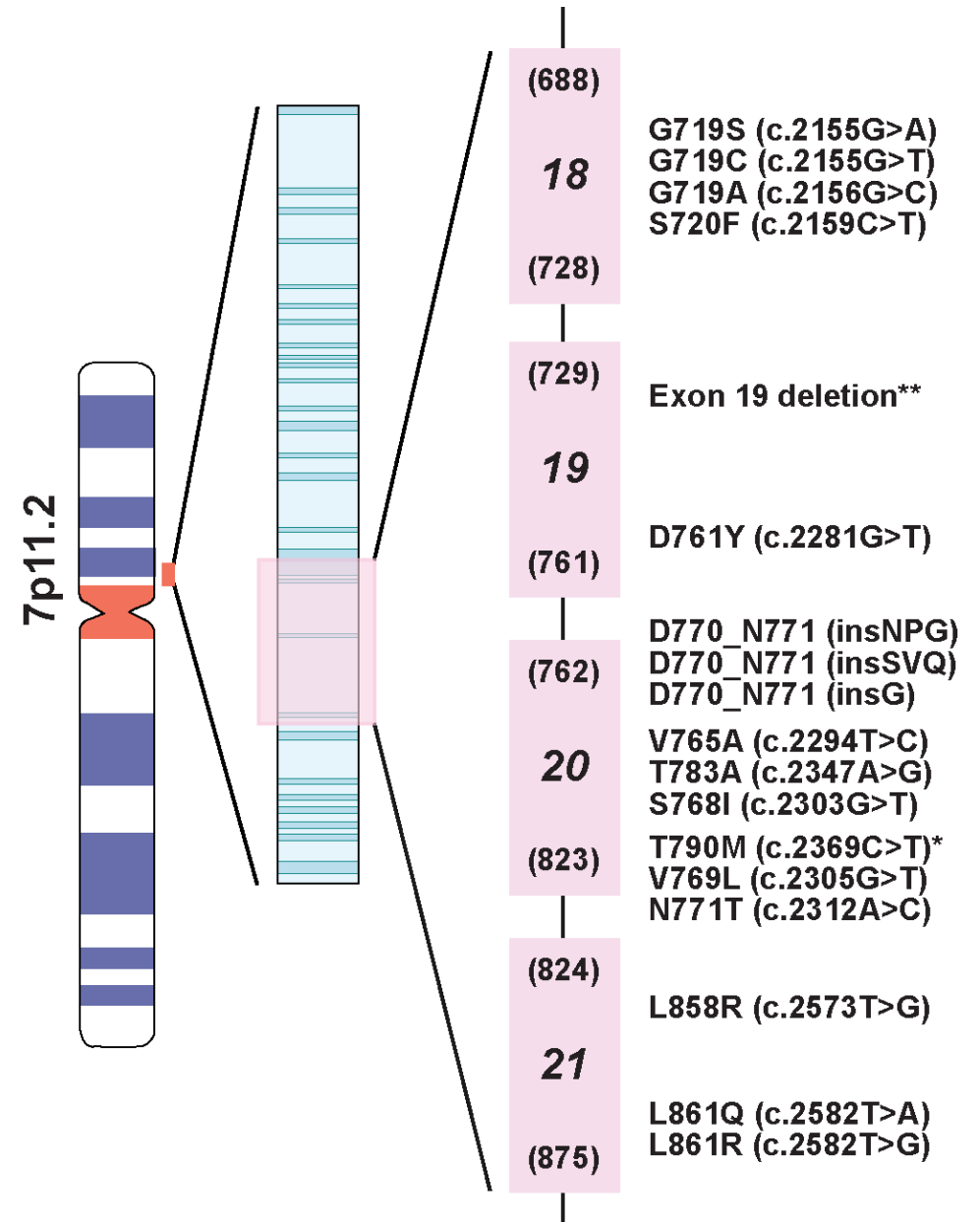


AKT, proteinová kináza B; ALK, kináza anaplastického lymfomu; Amp, amplifikace; BRAF, serin-treoninová kináza typu B; DDR2, receptorová tyrozinová kináza typu 2; FGFR, receptor pro fibroblastový růstový faktor; HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2; KRAS, plasmatická tyrozinová kináza; MAP2K1 mitogenem aktivovaná proteinová kináza typu1; NRAS, plasmatická tyrozinová kináza; PIK3CA, 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 %



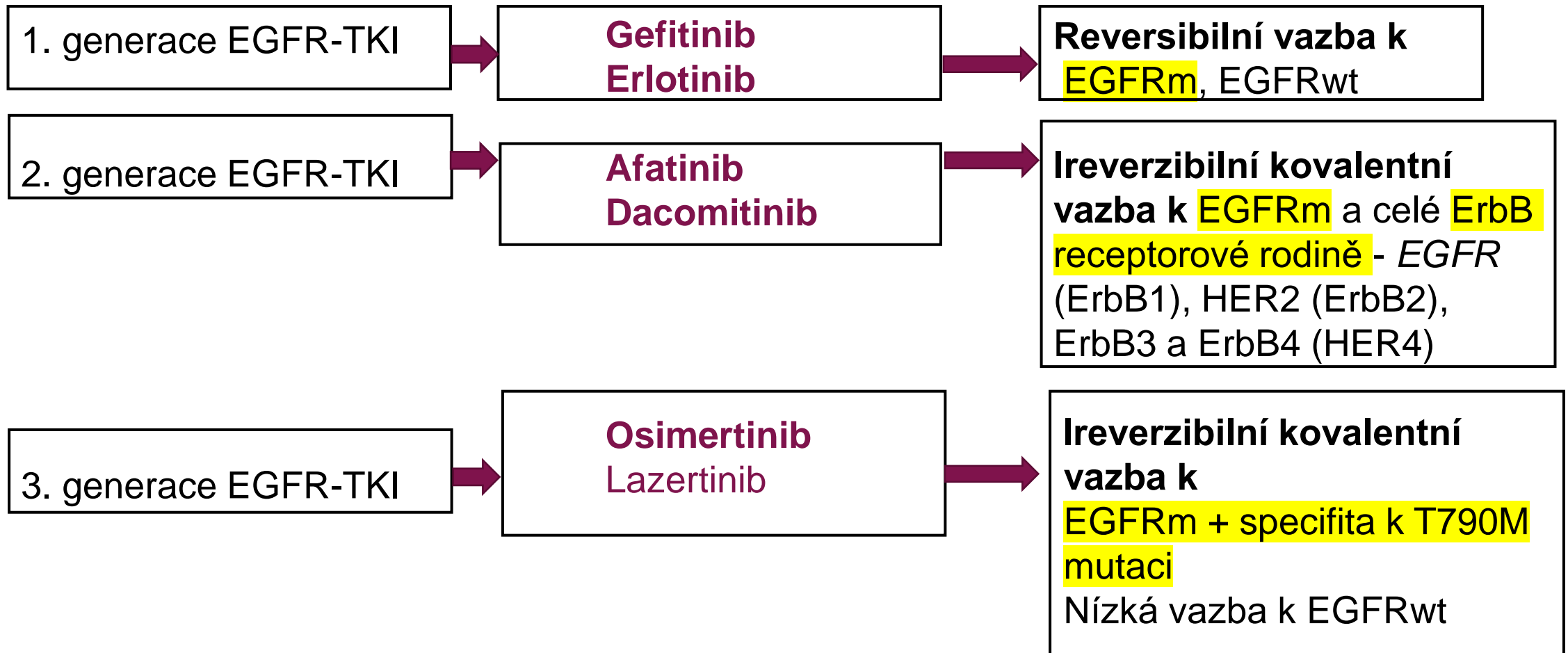
## Výskyt EGFR mutací

- **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**

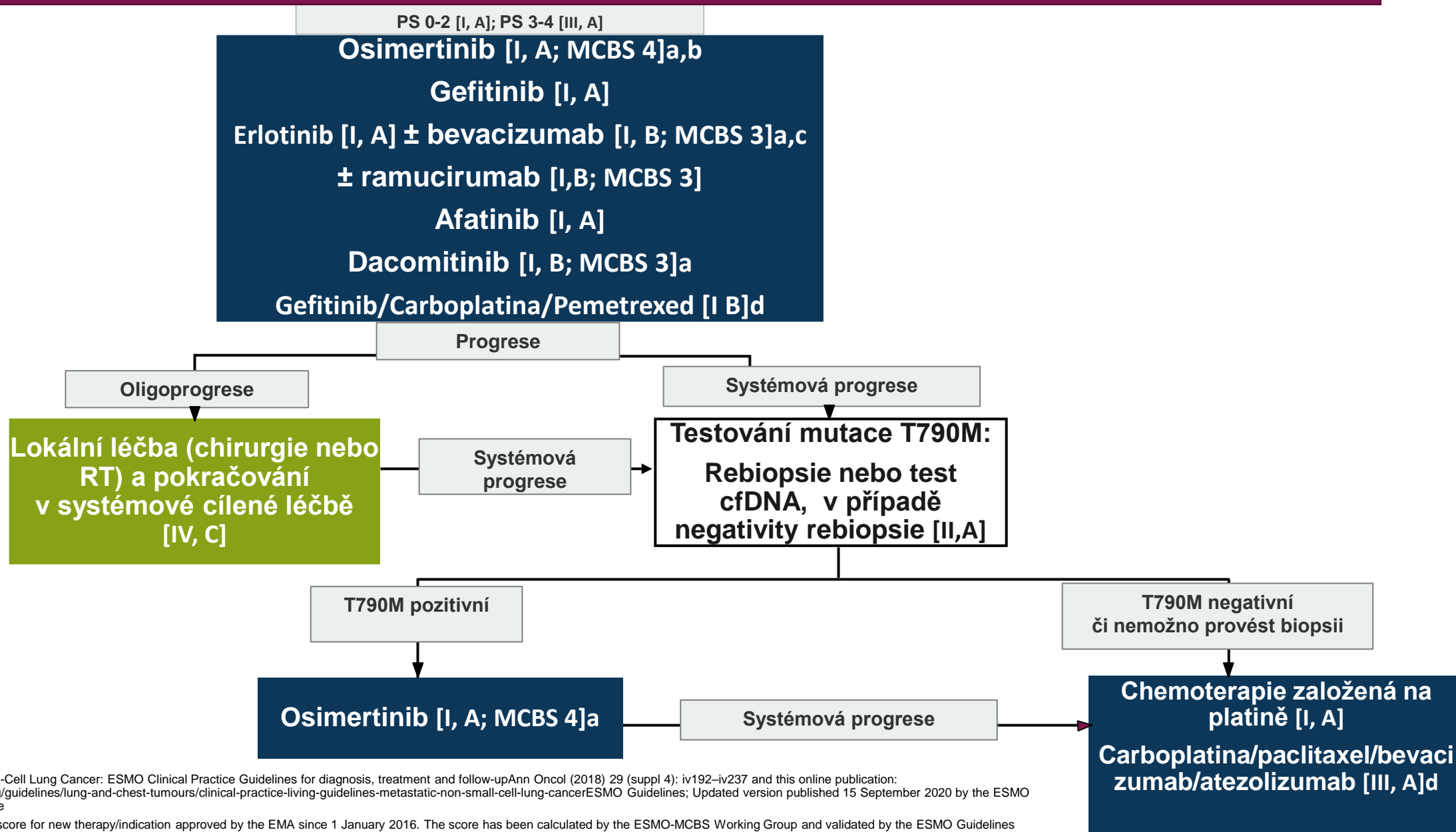
EGFRm, mutace receptoru epidermálního růstového faktoru; NSCLC, nemalobuněčný karcinom plic

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.

# Inhibitory tyrosinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) - přehled



# 2020 ESMO GUIDELINES - NSCLC STADIA IV S AKTIVAČNÍMI MUTACEMI EGFR



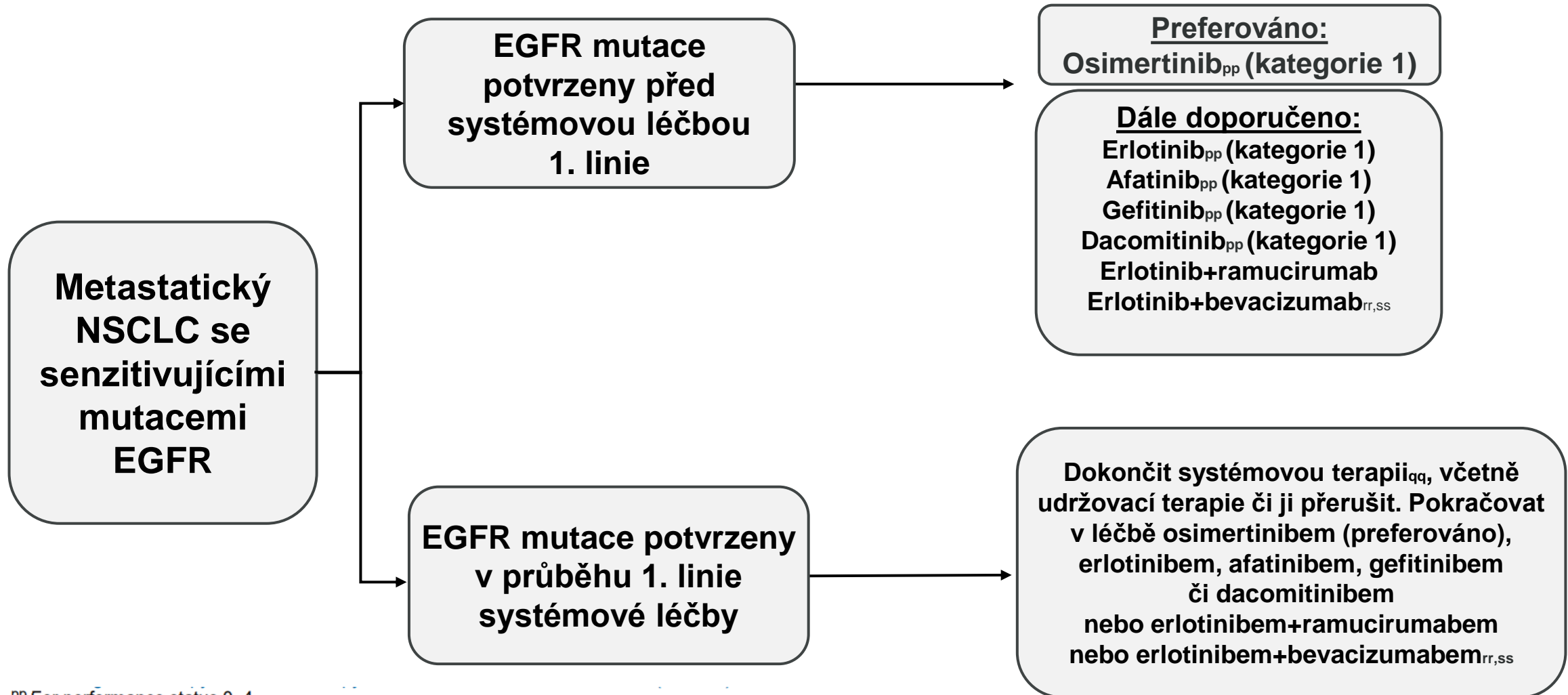
Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 and this online publication: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> ESMO Guidelines; Updated version published 15 September 2020 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 2.2021: Léčba EGFRm NSCLC v 1. linii

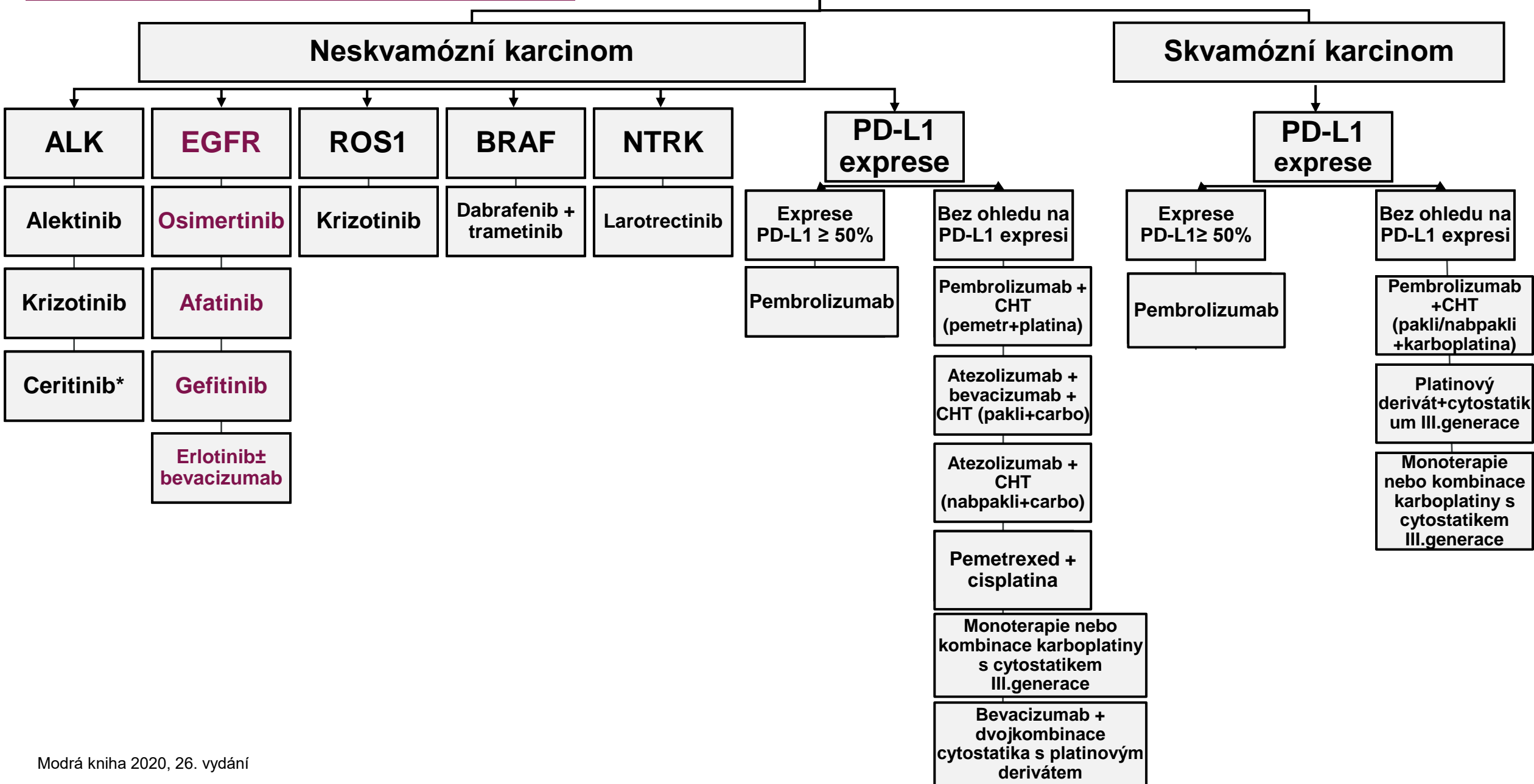


PP For performance status 0–4.

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, et al. Ann Oncol 2019;30:839-844; Oshima Y, et al. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115; Oxnard GR, et al. Ann Oncol 2020;31:507-516.

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.



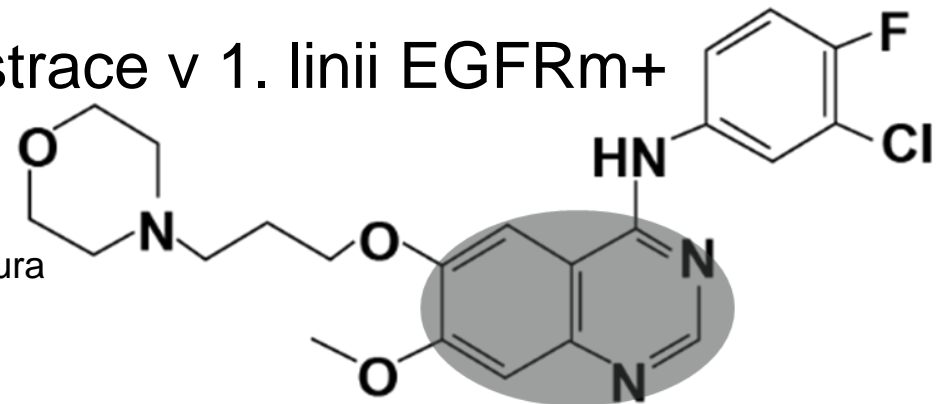


# Gefitinib

- 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.

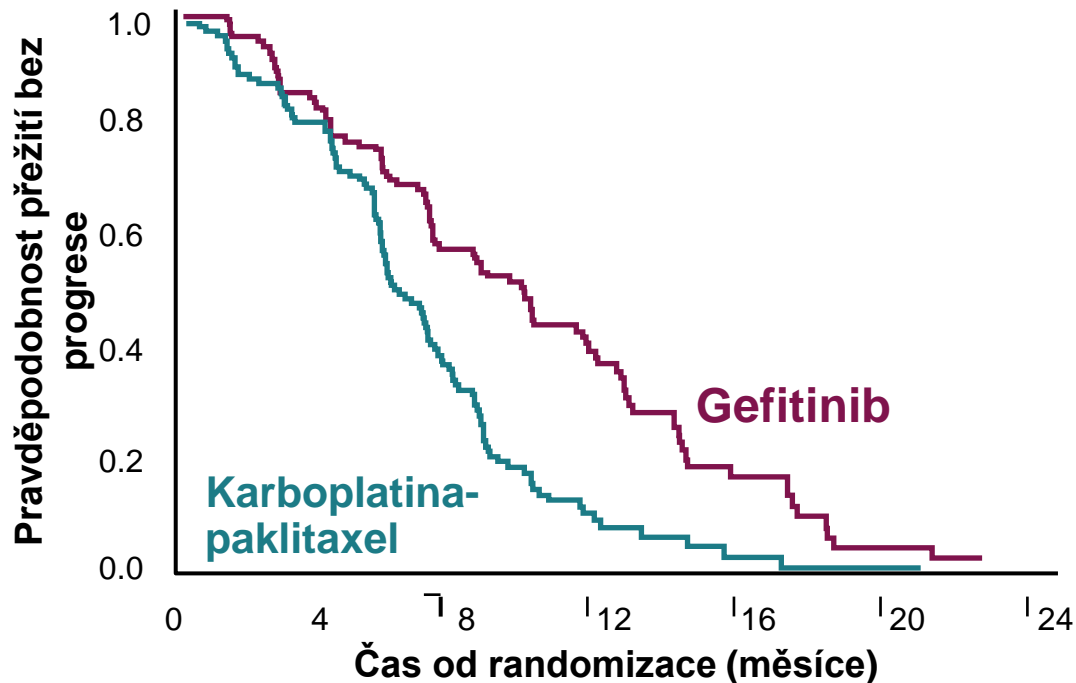
Quinazolinaminová struktura



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:

	0	4	8	12	16	20	24
<b>Gefitinib</b>	132	108	71	31	11	3	0
<b>Karboplatina-paklitaxel</b>	129	103	37	7	2	1	0

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

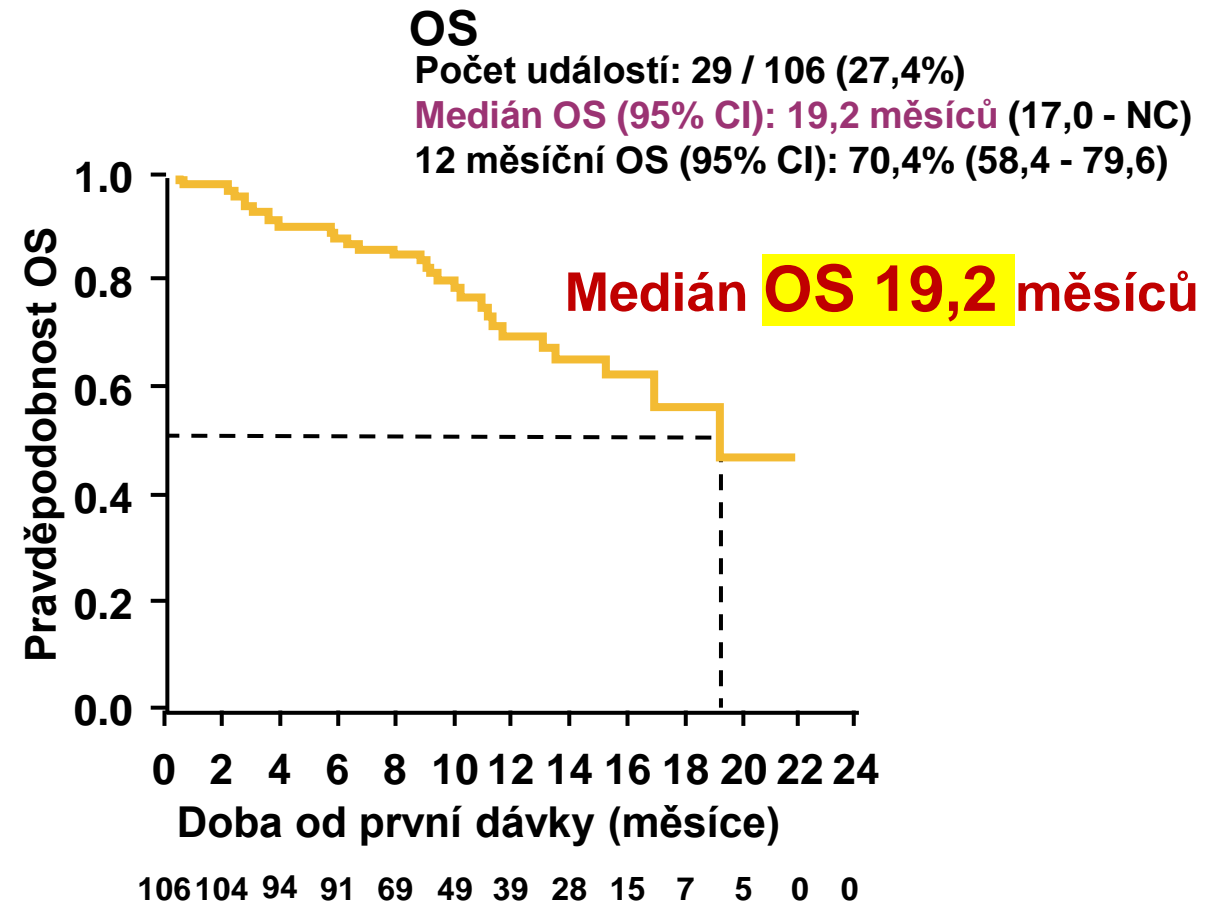
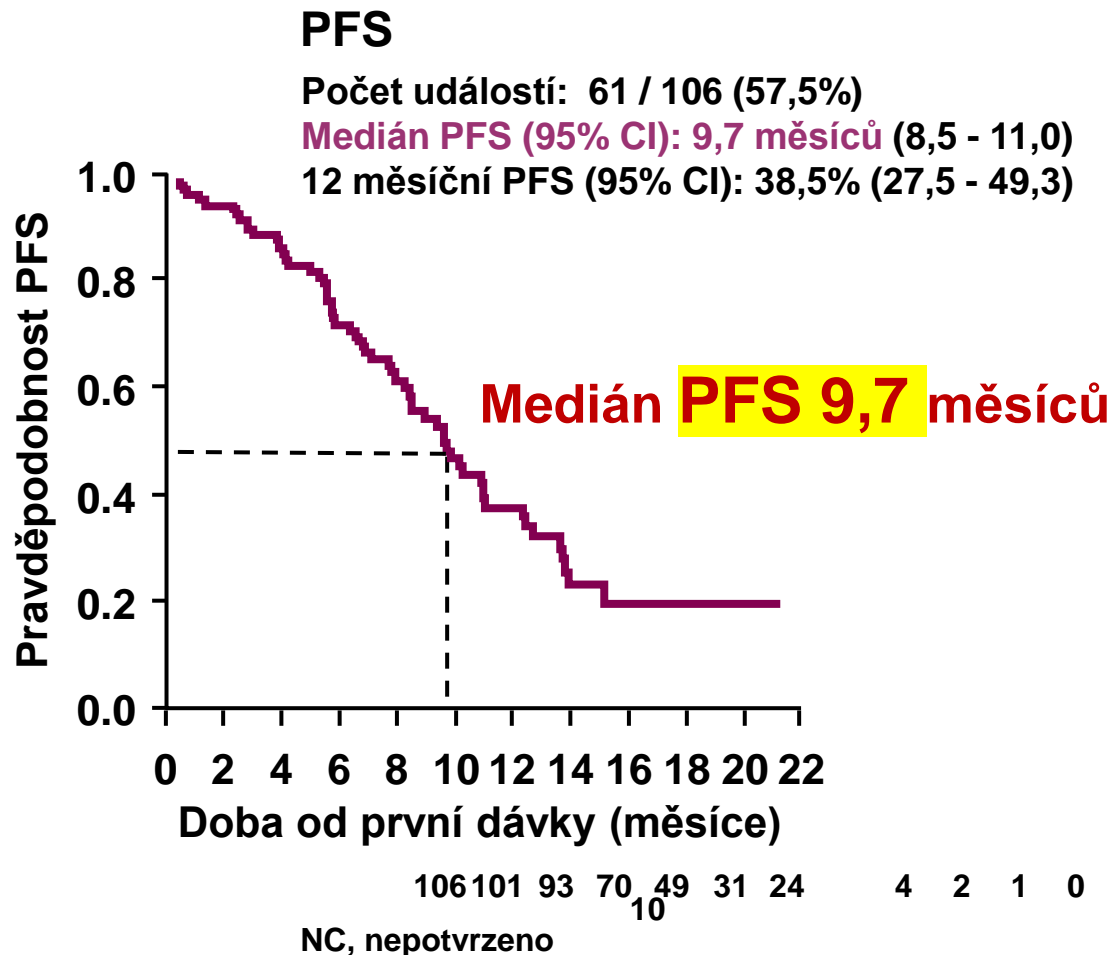
**Míra objektivní odpovědi (ORR)**  
**71,2% vs. 47,3%**

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

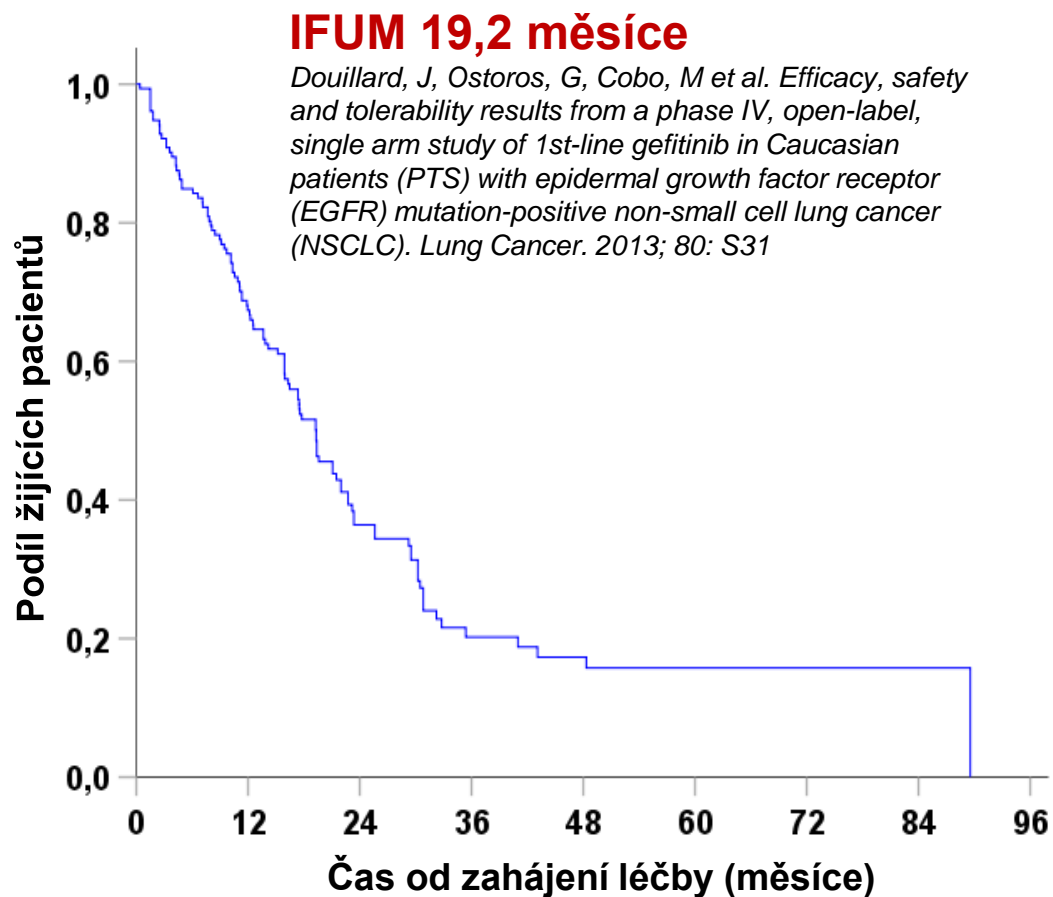
EGFR = epidermal growth factor receptor-receptor epidermálního růstového faktoru; ITT = intention to treat-zařazeno k léčbě; EGFRm-receptor epidermálního růstového faktoru s aktivací mutací; PFS = progression-free survival-přežití bez progresse; ORR = overall response rate-četnost objektivních odpovědí

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 progrese a celkové přežití pacientů léčených gefitinibem



# Celkové přežití od data zahájení léčby gefitinibem - ČR



**Počet pacientů**

**428**

**Medián OS**  
(95% IS)

**19,3 měsíce**  
(16,2–22,4)

**3měsíční přežití**

**Celkové přežití**  
(%, 95% IS)

92,2 (87,9–96,4)

**6měsíční přežití**

84,1 (80,5–87,7)

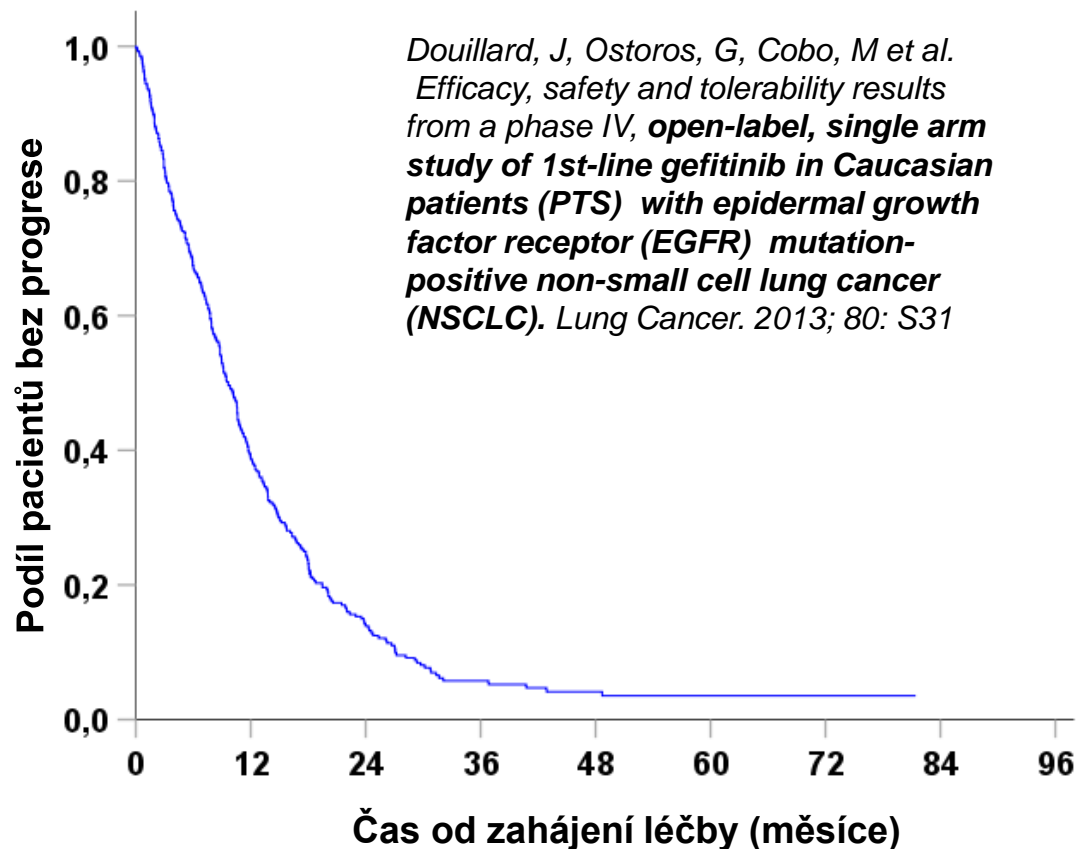
**1leté přežití**

67,9 (63,1–72,7)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera.

# Přežití bez známek progresu od data zahájení léčby gefitinibem - ČR

## IFUM 9,7 měsíce

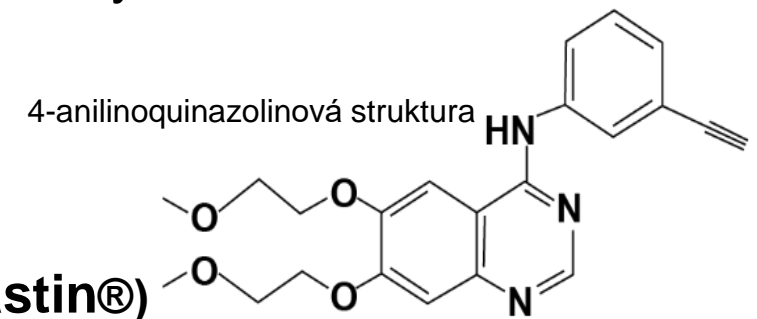


<b>Počet pacientů</b>	<b>428</b>
<b>Medián PFS (95% IS)</b>	<b>9,6 měsíce (8,8–10,5)</b>
<b>Přežití bez známek progresu</b>	<b>% pacientů (95% IS)</b>
<b>3měsíční přežití bez známek progresu</b>	81,8 (78,0–85,5)
<b>6měsíční přežití bez známek progresu</b>	67,4 (62,8–72,0)
<b>1leté přežití bez známek progresu</b>	38,9 (33,9–43,8)

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

# Erlotinib

- 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®)

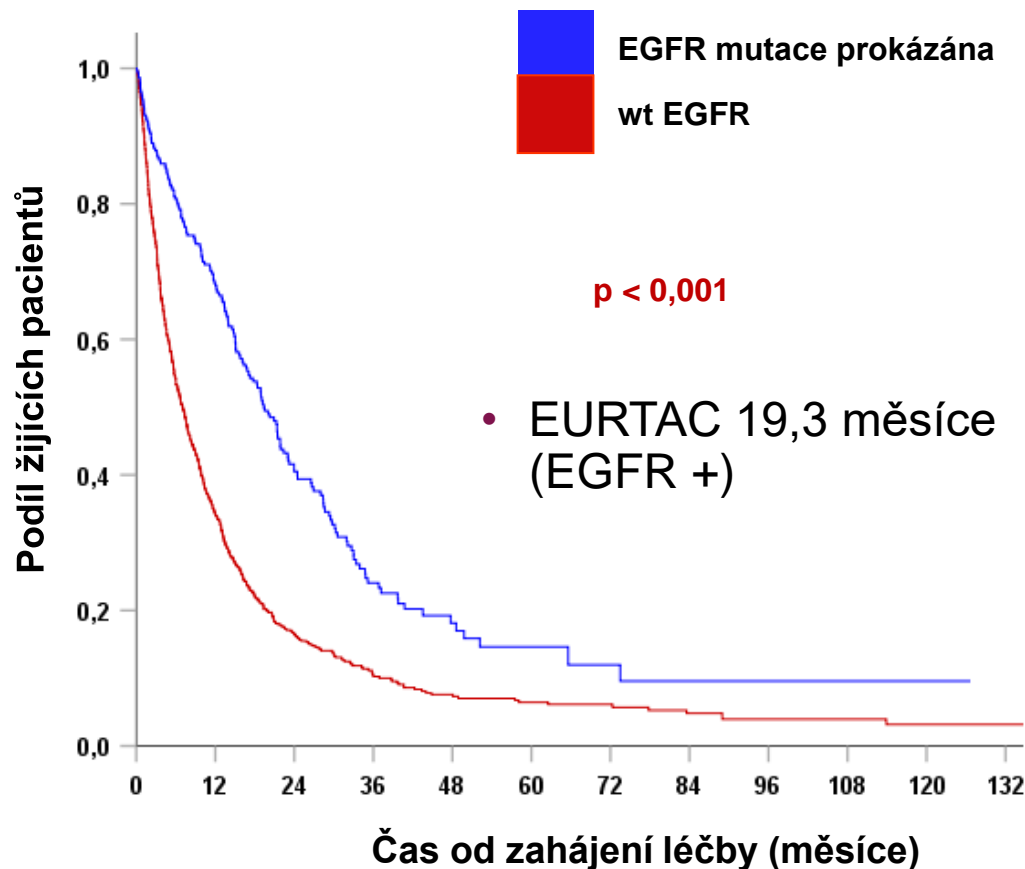


# Erlotinib - studie v 1. linii EGFRm NSCLC

						ORR (%)	PFS (měsíce)	OS (měsíce)
<b>EURTAC<sup>1</sup></b> <b>Evropa:</b> Francie, Itálie, Španělsko	Fáze III	173	EGFRm (ex19del or L858R)	1. linie	Erlotinib 150 mg vs. chemoterapie	<b>Erlotinib: 64%</b> <b>Chemoterapie : 18%</b> (odds ratio 7.5, 95% CI, 3.6%- 15.6%; P<.0001)	<b>Erlotinib: 9,7</b> <b>Chemoterapie: 5,2</b> HR, 0.37; 95% CI, 0.25-0.54; P<0.0001	<b>Erlotinib: 19,3</b> (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
<b>OPTIMAL<sup>2</sup></b> <b>Čína</b>	Fáze III	154	EGFRm (ex19del or L858R)	1. linie	Erlotinib 150 mg vs. Gemcitabin+Karbo platina	NA	<b>Erlotinib: 13,7</b> <b>Chemoterapie: 4,6</b> HR, 0.16; 95% CI, 0.11-0.26; P<0.0001 Data cut-off: 07/11/2011	<b>Erlotinib: 22,8</b> Chemoterapie: 27,2 HR, 1.19; 95% CI, 0.83-1.71; P = 0.2663 Data cut-off: 21/12/2012
<b>ENSURE<sup>3</sup></b> <b>Asie</b>	Fáze III	217	EGFRm (ex19del or L858R)	1. linie	Erlotinib 150 mg vs. Gemcitabin+Karbo platina	<b>Erlotinib: 62,7%;</b> <b>Chem.: 33,6%</b>	Dle hodnocení investigátora: <b>Erlotinib: 11,0</b> <b>Chemoterapie: 5,5</b> HR, 0.34; 95% CI, 0.22-0.51; P<0.0001 Independent review: HR, 0.42	<b>Erlotinib: 26,3</b> Chemoterapie: 25,5 HR, 0.91; 95% CI, 0.63-1.31; P = 0.607

# Celkové přežití od zahájení léčby erlotinibem dle EGFR mutace - ČR

N = 1 365 pacientů s uvedeným výsledkem z vyšetření na EGFR mutaci



	Celkové přežití	
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
<b>Počet pacientů</b>	293	1 072
<b>Medián OS (95% IS)</b>	<b>19,3 měsíce</b> (16,4–22,3)	<b>7,1 měsíce</b> (6,3–7,9)

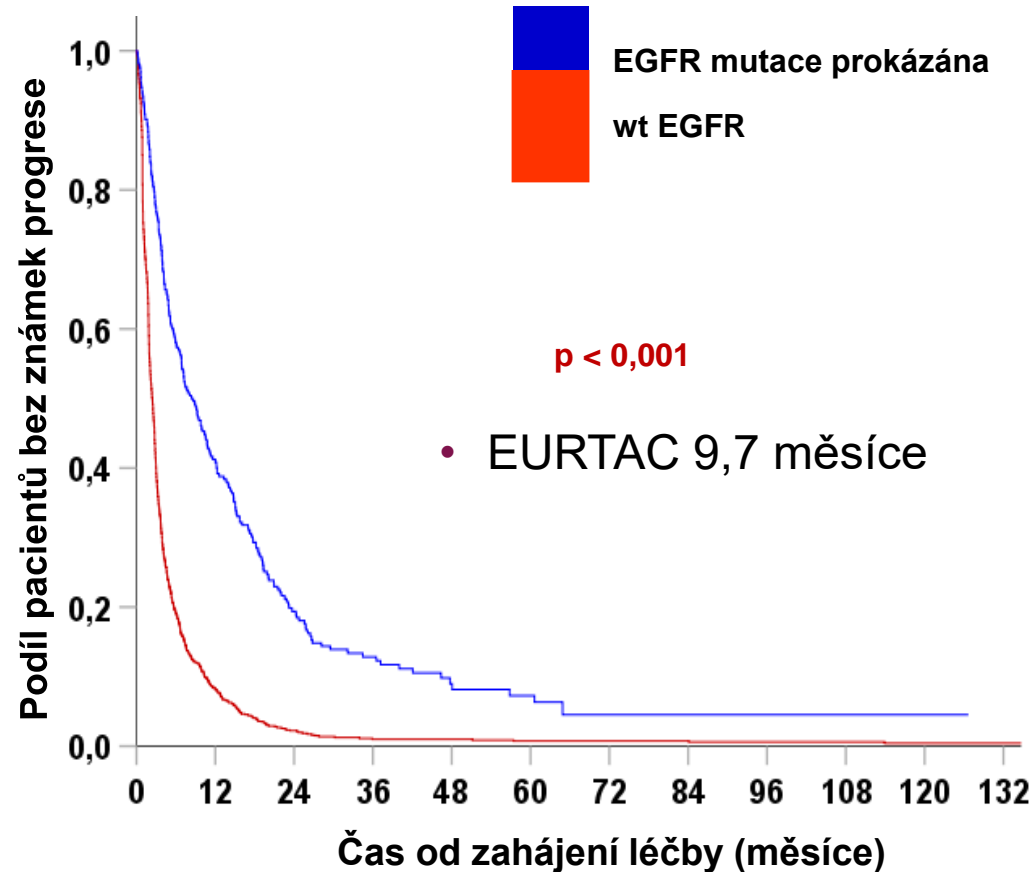
	Celkové přežití (% , 95% IS)	
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
<b>3měsíční</b>	87,8 (84,0–91,7)	73,8 (71,1–76,5)
<b>6měsíční</b>	80,8 (76,1–85,5)	54,1 (50,9–57,3)
<b>1leté</b>	68,3 (62,5–74,1)	34,2 (31,0–37,4)

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



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

N = 1 365 pacientů s uvedeným výsledkem z vyšetření na EGFR mutaci

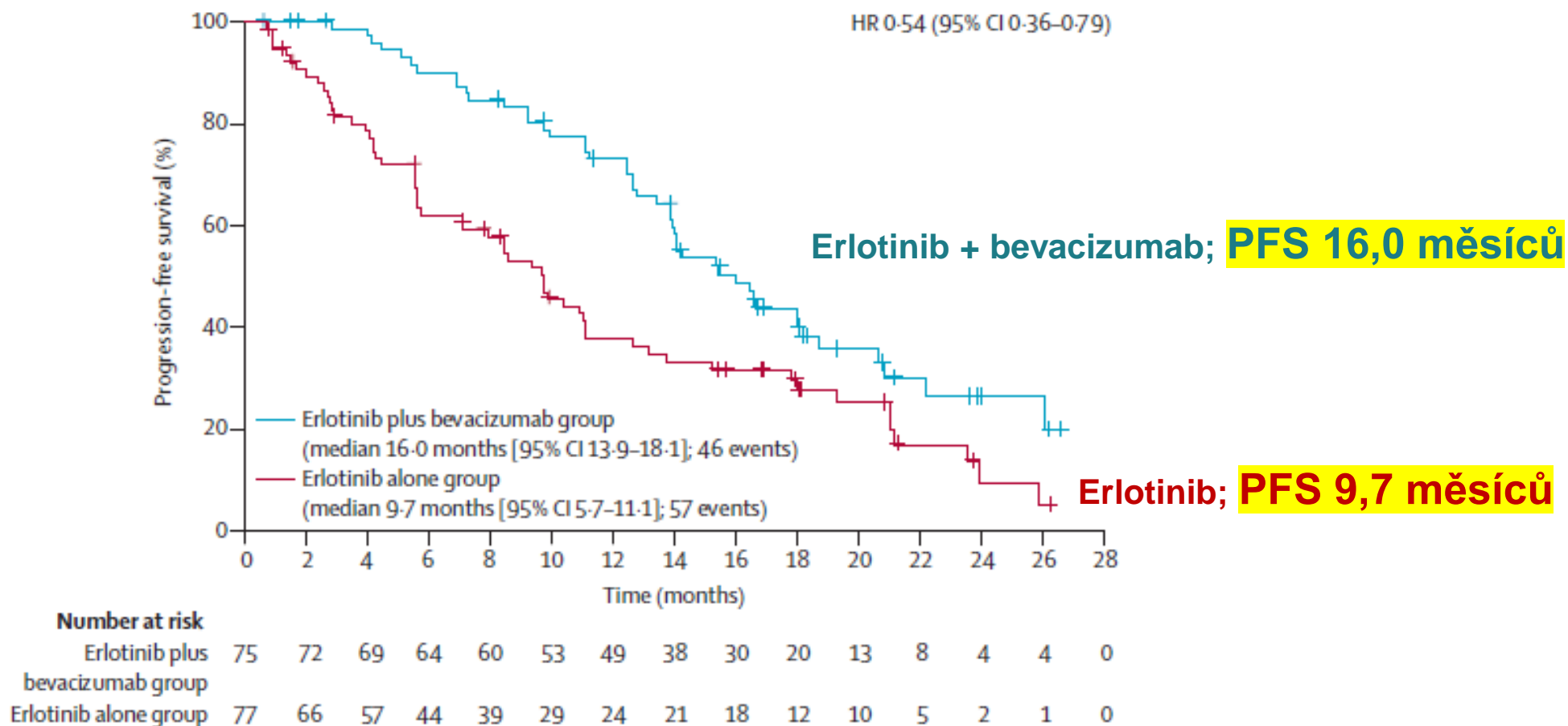


	Doba do progresce	
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
Počet pacientů	293	1 072
Medián PFS (95% IS)	<b>8,4 měsíce</b> (6,3–10,4)	<b>2,4 měsíce</b> (2,2–2,6)

	PFS (% , 95% IS)	
	Prokázána EGFR mutace	wt EGFR
3měsíční přežití bez progresce	76,8 (71,9–81,8)	39,2 (36,2–42,2)
6měsíční přežití bez progresce	58,1 (52,2–64,0)	19,1 (16,6–21,5)
1leté přežití bez progresce	41,2 (35,3–47,2)	8,3 (6,6–10,1)

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

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



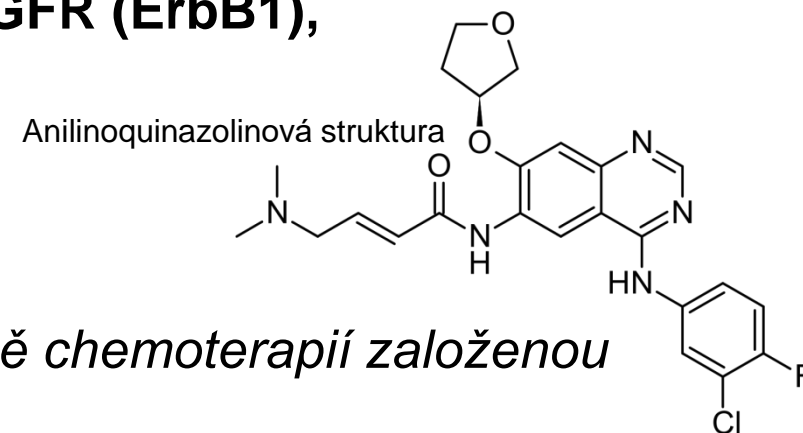
**Medián PFS byl signifikantně delší ve skupině pacientů léčených kombinací erlotinib + bevacizumab oproti erlotinibu samotnému (16,0 měsíců vs. 9,7 měsíců; HR=0,54; p=0,0015) - v ČR není v 1/2021 stanovena úhrada**

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.

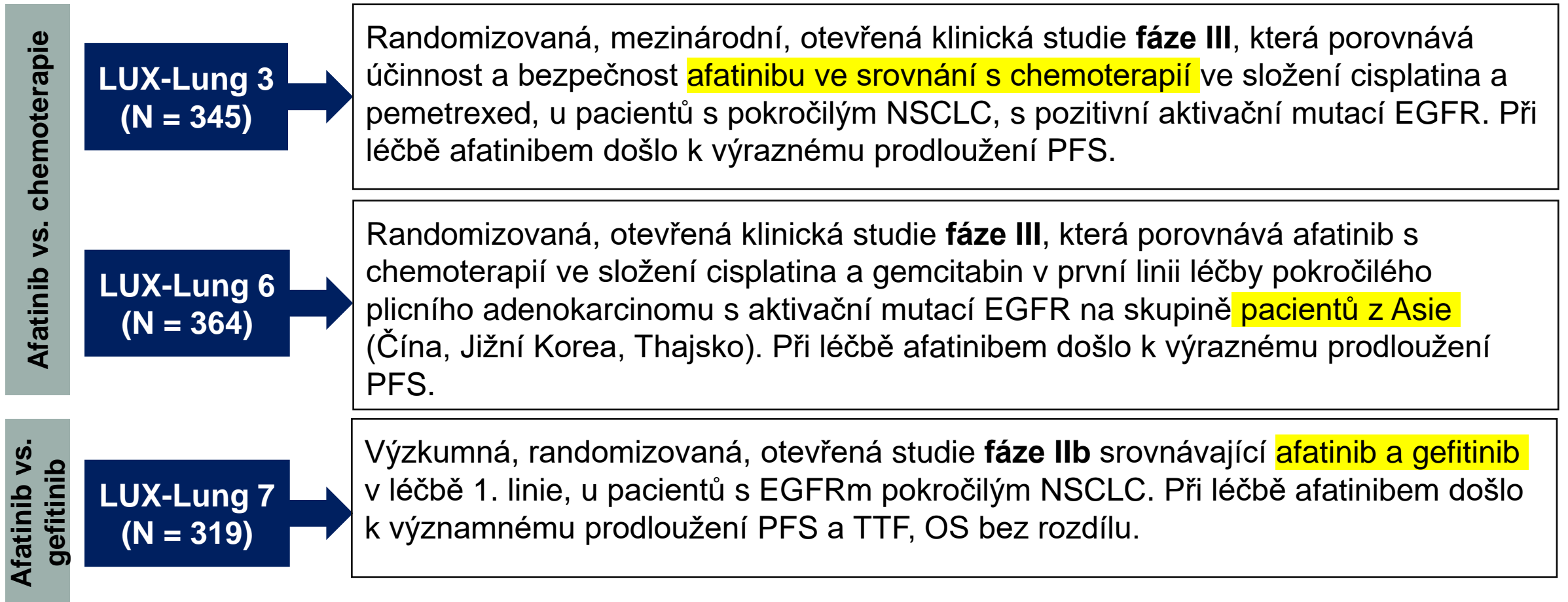
Seto T, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:1236-1244.

# Afatinib

- 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.

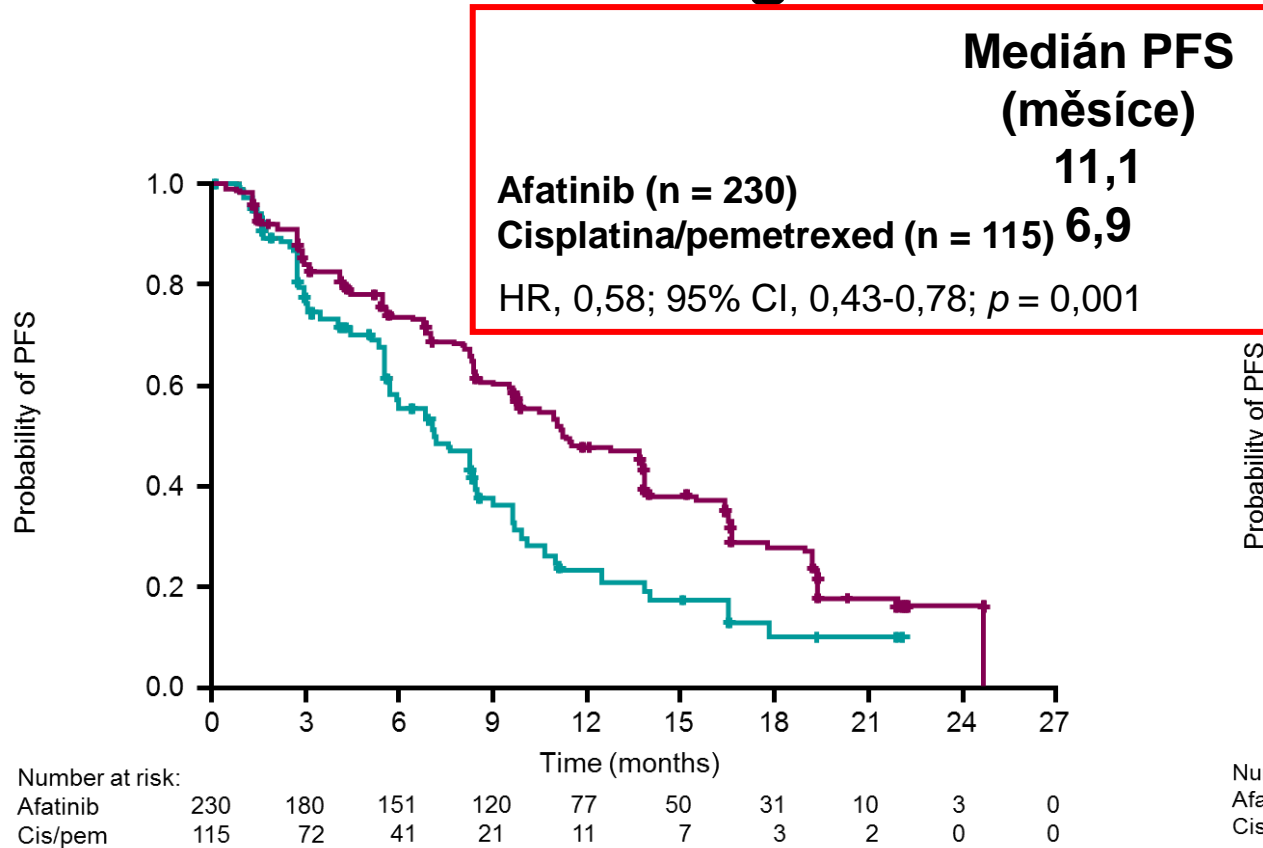
AE, adverse event; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SOC, standard of care; TTF, time to treatment failure.

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.

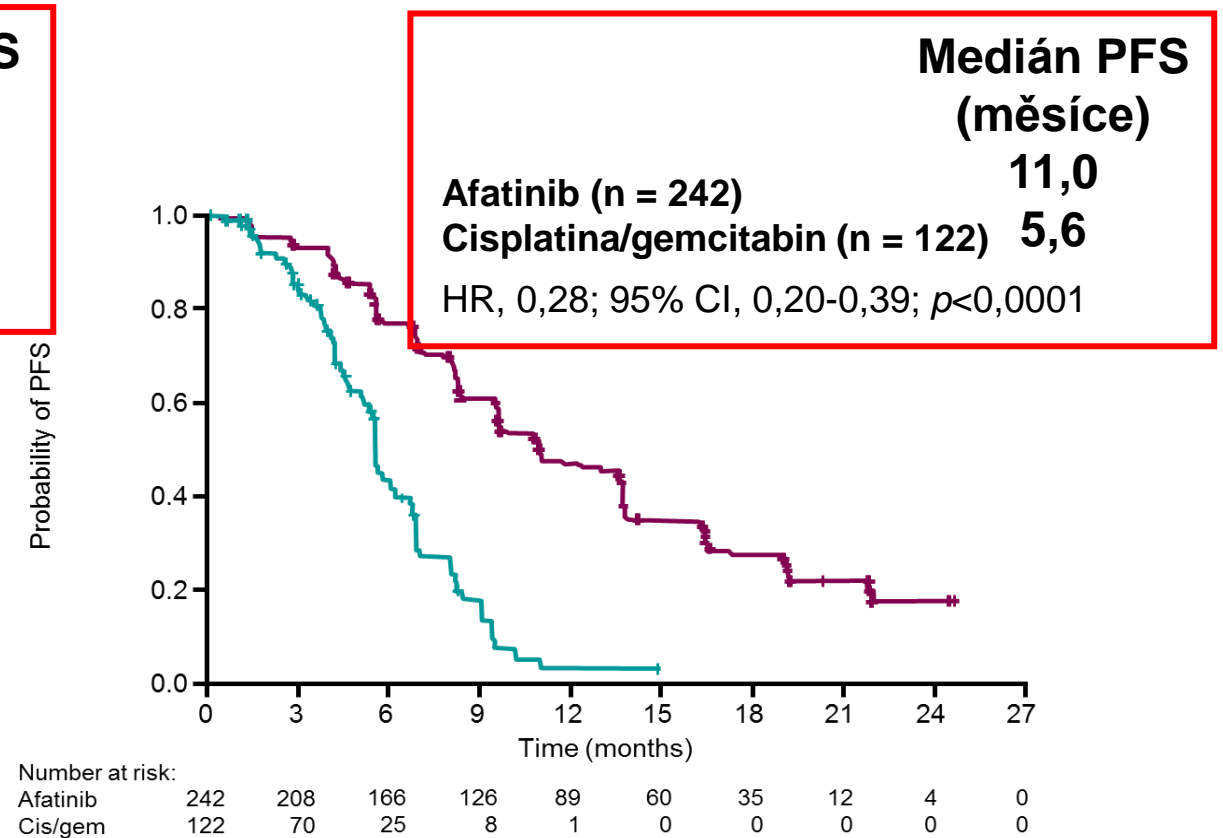
3. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-222. 4. Park K, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-589. 5. Paz-Ares L, et al. *Ann Oncol.* 2017;28:270-277.

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

## LUX-Lung 3



## LUX-Lung 6

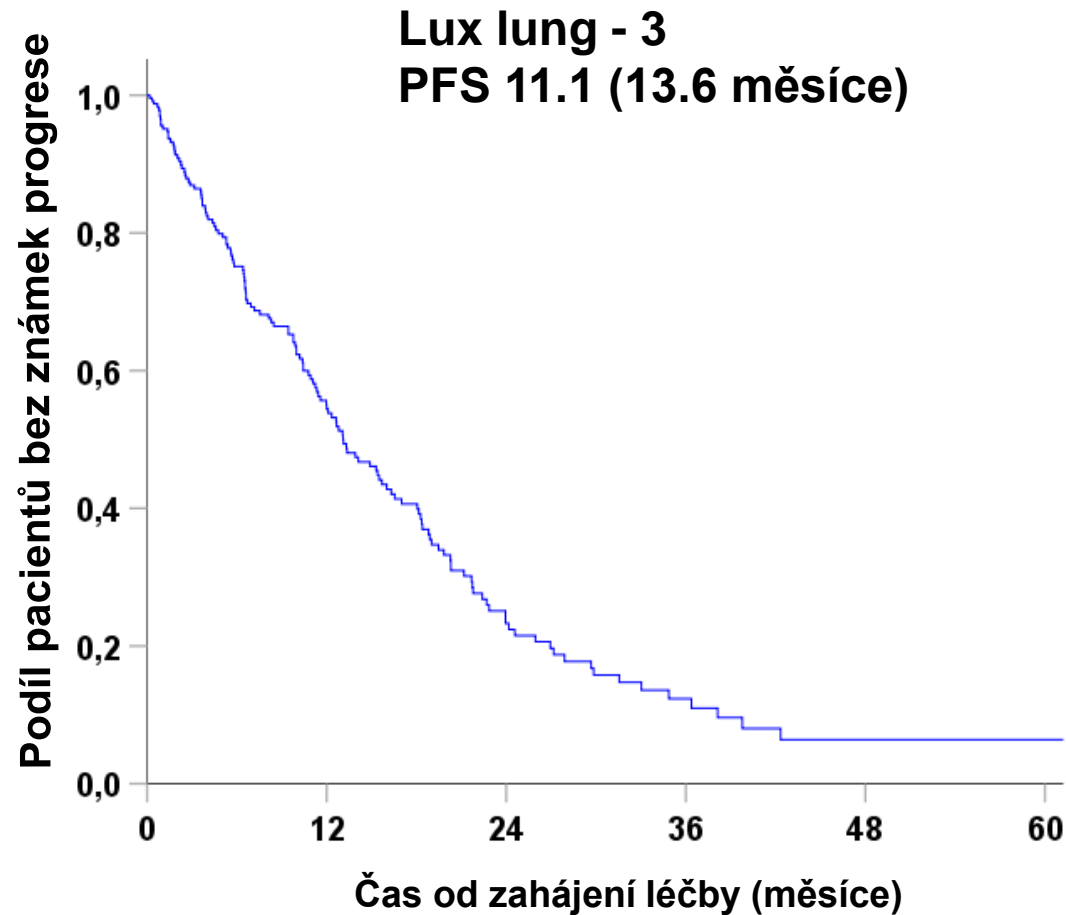


LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6 byly nezávisle hodnoceny.

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 progresu od data zahájení léčby afatinibem - ČR



Počet pacientů

247

**Medián PFS**  
(95% IS)

**13,1 měsíce**  
(10,6–15,5)

**3měsíční přežití bez  
progrese**  
**6měsíční přežití bez  
progrese**  
**1leté přežití bez  
progrese**

**PFS**  
**(%, 95% IS)**

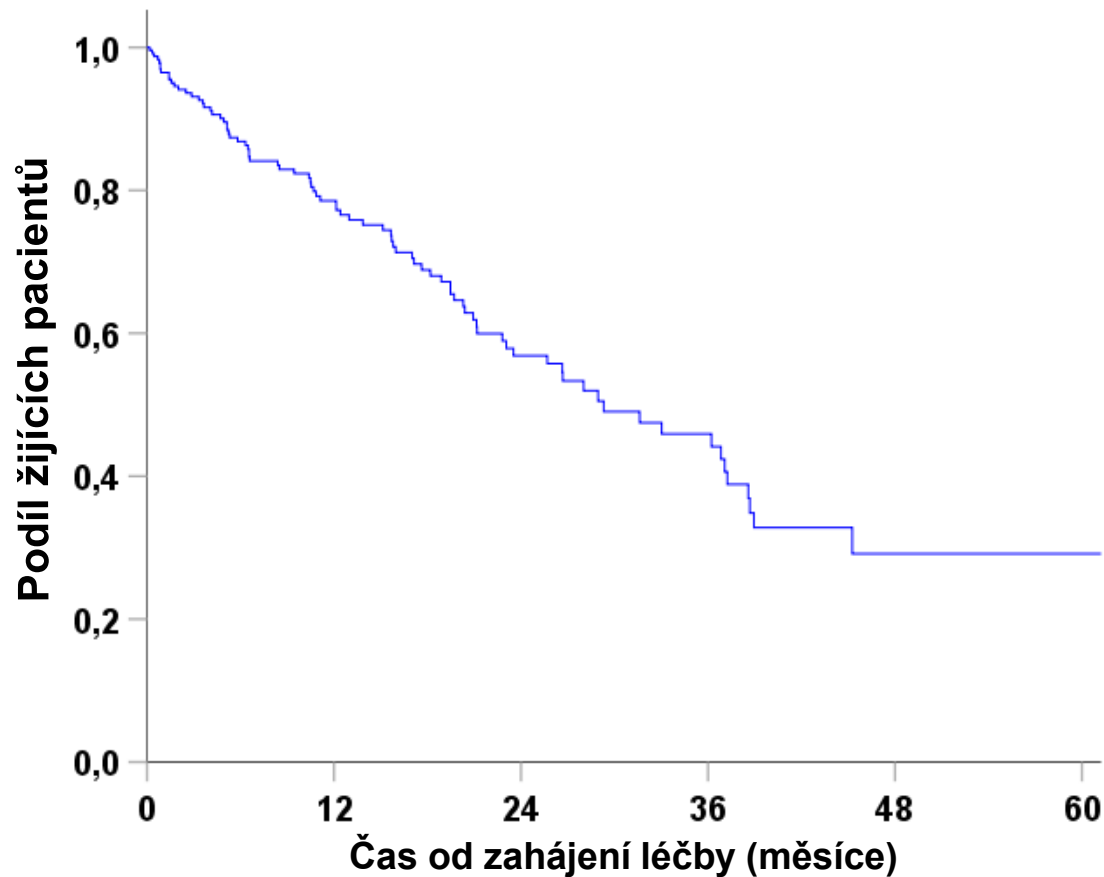
86,9 (82,4–91,5)

75,1 (69,2–81,1)

55,0 (47,8–62,2)

Doba do progresu byla hodnocena metodikou podle Kaplana-Meiera.

# Celkové přežití od data zahájení léčby afatinibem - ČR



Počet pacientů

247

Medián OS

29,3 měsíce

(95% IS)

(20,8–37,8)

Celkové přežití  
(%, 95% IS)

3měsíční přežití

93,1 (89,7–96,5)

6měsíční přežití

86,9 (82,2–91,5)

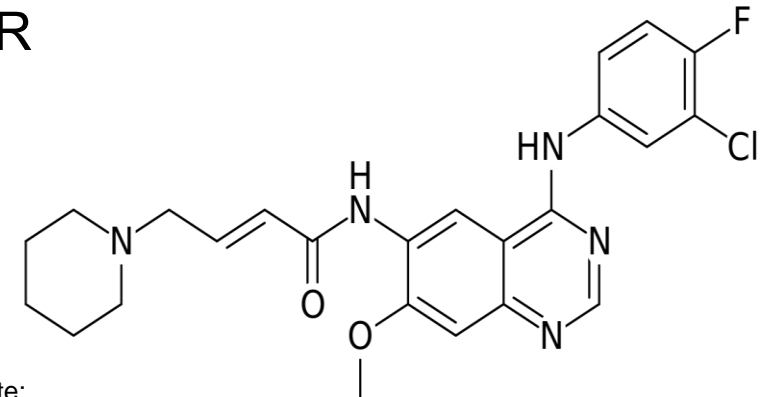
1leté přežití

78,5 (72,6–84,5)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera.

# Dacomitinib

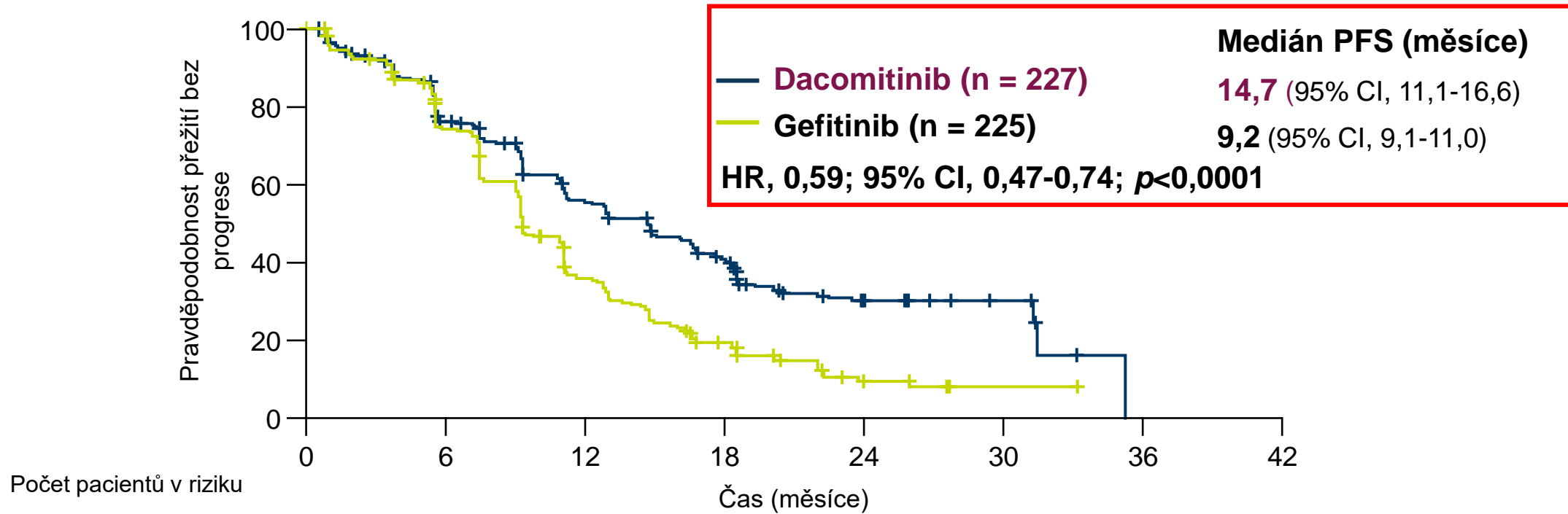
- EGFR TKI 2. generace
- Selektivní, silný inhibitor **EGFR/HER1, HER2, and HER4**
- ✓ **Září 2018 – FDA registrace pro léčbu 1. linie u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutacemi EGFR (delece 19, substituce L858R) potvrzenými FDA schváleným testem**
- **Duben 2019 – EMA registrace pro léčbu 1. linie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC s aktivačními mutacemi genu pro EGFR**
- **V ČR není k 01/2021 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)



Počet pacientů v riziku

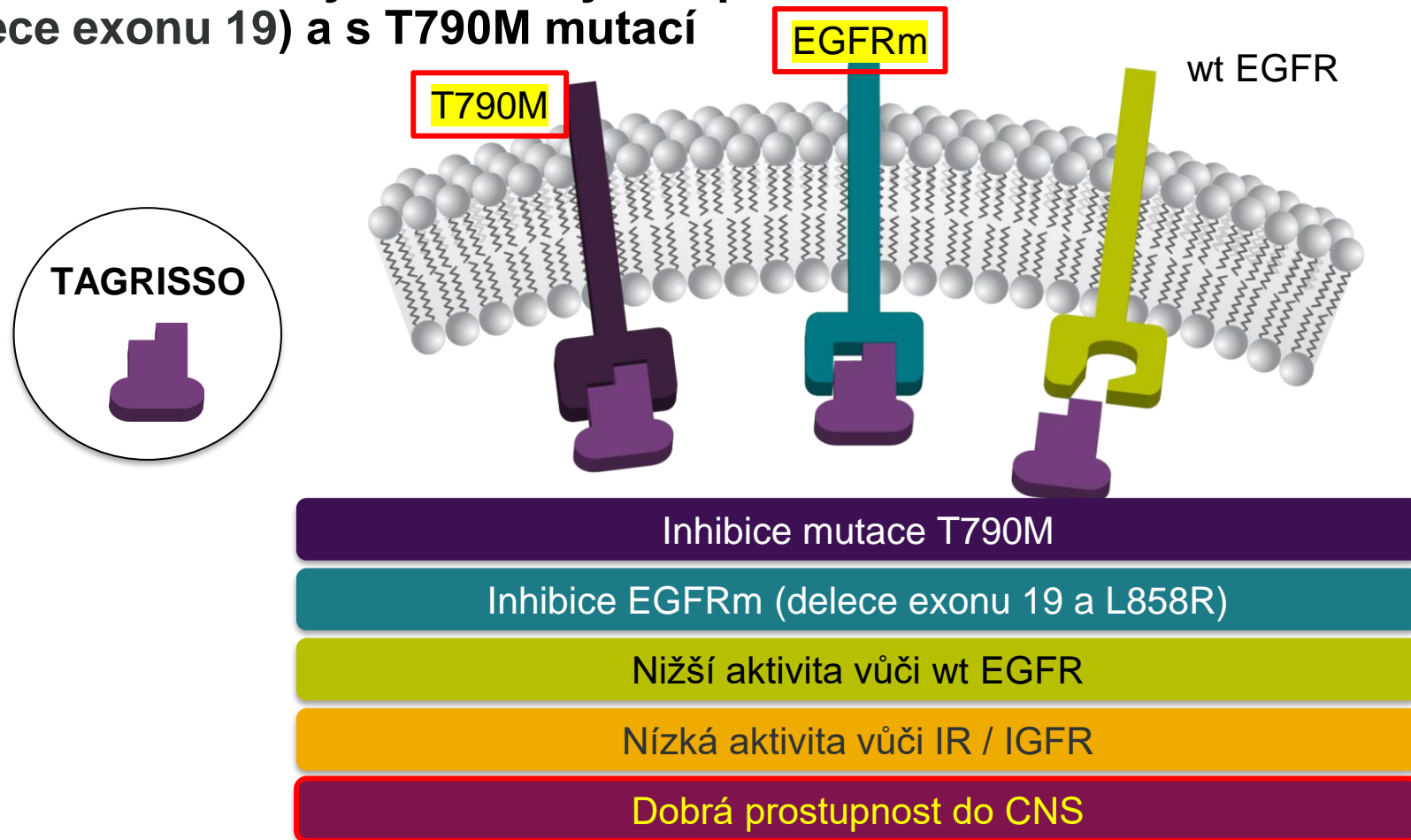
Dacomitinib	227 (0)	154 (23)	106 (31)	73 (36)	20 (74)	6 (88)	0 (91)	0 (91)
Gefitinib	225 (0)	155 (15)	69 (23)	34 (27)	7 (40)	1 (45)	0 (46)	0 (46)

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

- 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

## ✓ Indikace

1. 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 (1/2021) není v ČR stanovena úhrada**

-----

2. Léčba dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací **EGFR T790M** potvrzenou validovaným testem.

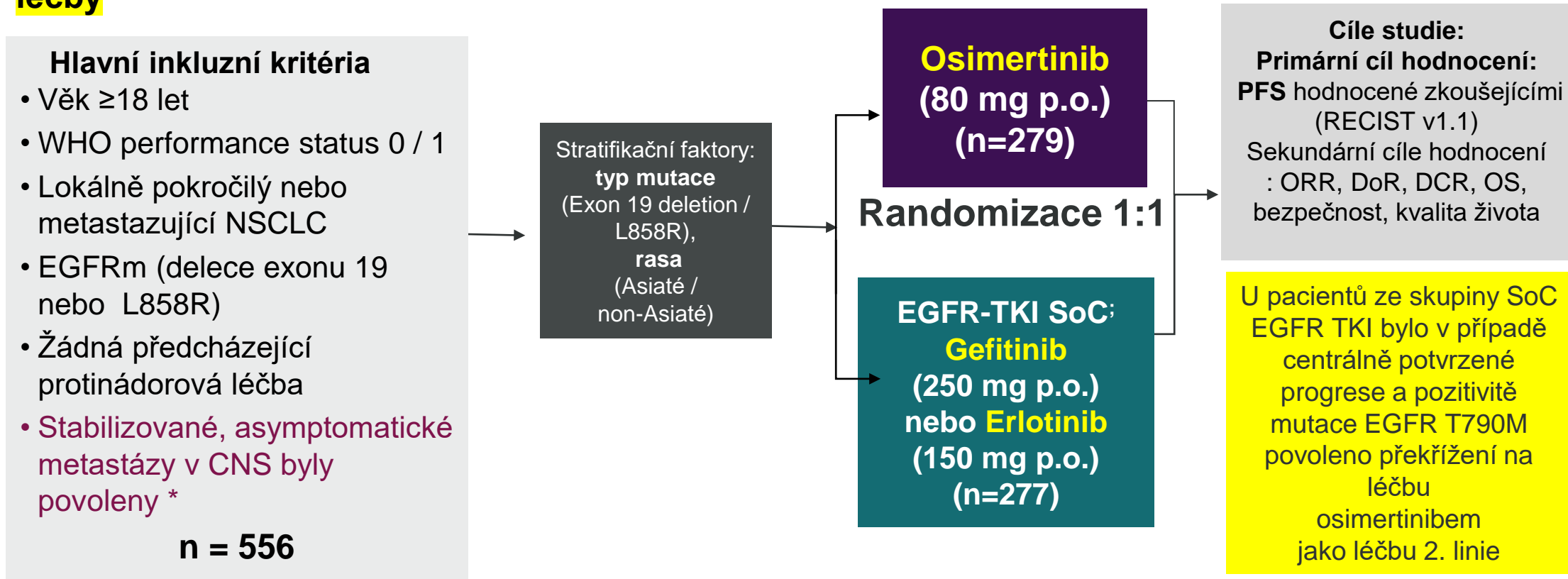
✓ FDA akcelerovaná registrace 11/2015; plná registrace 03/2017

✓ EMA první registrace 02/2016; plná registrace 04/2017

➤ **Úhrada ČR – 02/2019**

# Studie FLAURA - uspořádání

Fáze III, randomizovaná, dvojitě slepá studie porovnávající **osimertinib oproti EGFR TKI gefitinib či erlotinib u pacientů s pokročilým NSCLC s aktivačními mutacemi EGFR v 1. linii léčby**



FLAURA data cut-off: 12/06/2017; NCT02296125.

Hodnocení nádorového postižení bylo provedeno jako výchozí, při zařazení pacienta do studie, následně 1x za 6 týdnů po dobu 18 měsíců a poté 1x za 12 týdnů až do progresse onemocnění. Provedení vstupního zobrazovacího vyšetření mozku byl vyžadováno pouze u pacientů u nichž již byly přítomny metastázy do CNS nebo bylo vysloveno podezření na jejich přítomnost. Kontrolní vyšetření byla prováděna pouze u pacientů s potvrzenými metastázami do CNS.

\* Pacienti s asymptomatickými nebo stabilizovanými metastázami v CNS mohli být do studie zařazeni; pacienti se symptomatickými/nestabilními CNS metastázami mohli být zařazeni pokud byli metastázy stabilní po dobu ≥2 týdnů od dokončení definitivní léčby, včetně léčby kortikosteroidy.

SPC TAGRISSO.

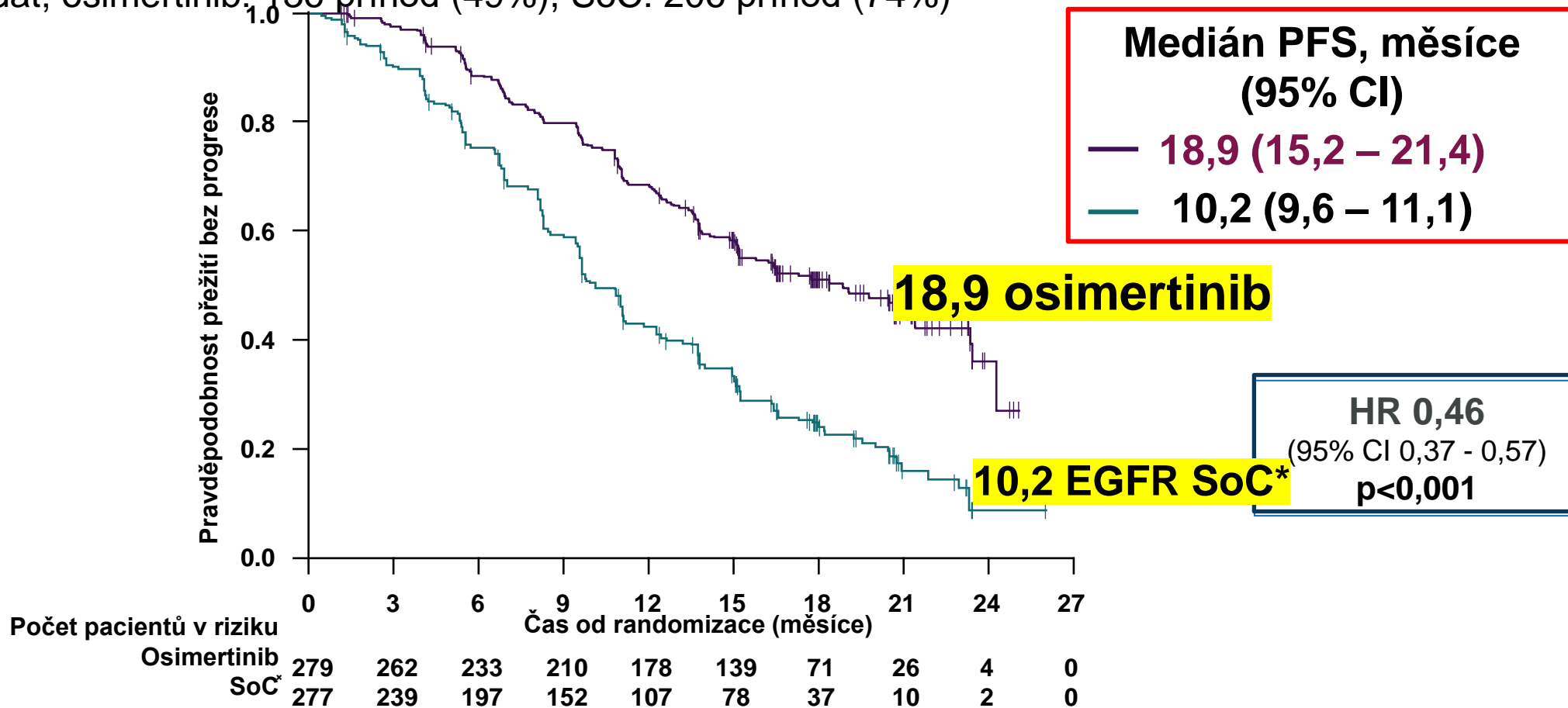
Soria J-C et al. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.

# Studie FLAURA

## Primární cíl - PFS dle hodnocení zkoušejícího

342 příhod u 556 pacientů v čase DCO

62% zralost dat; osimertinib: 136 příhod (49%), SoC: 206 příhod (74%)

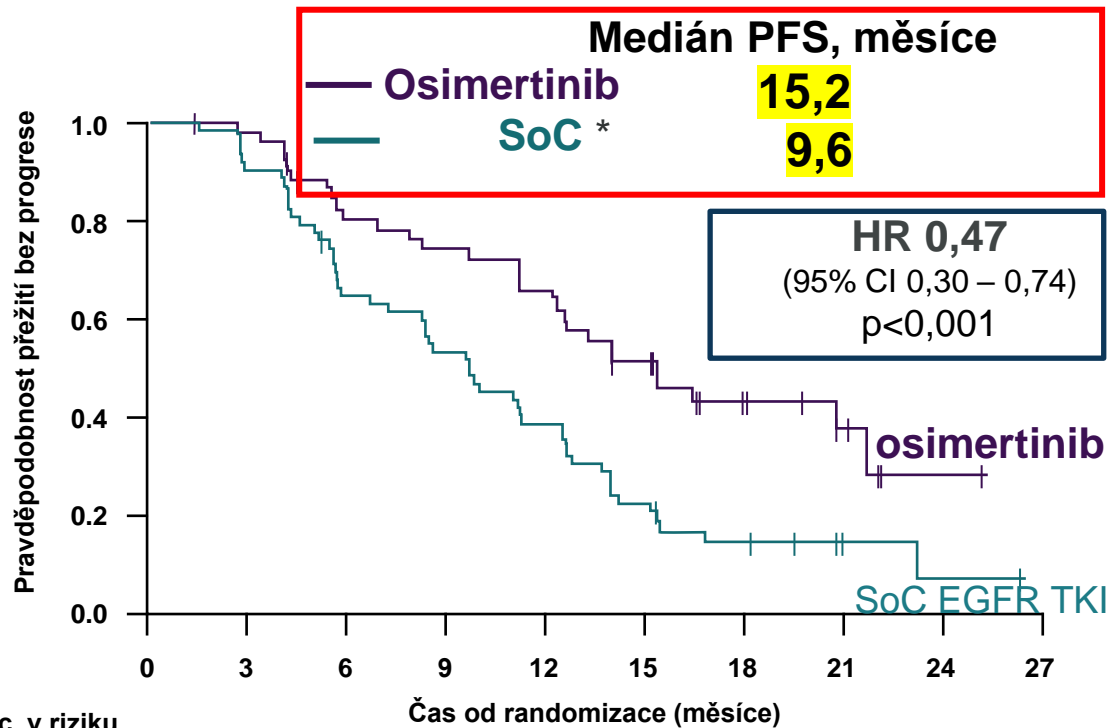


\* SOC- Standard léčby - Gefitinib/Erlotinib dle rozhodnutí zkoušejícího  
FLAURA data cut-off: 12/06/2017.

# Studie FLAURA

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

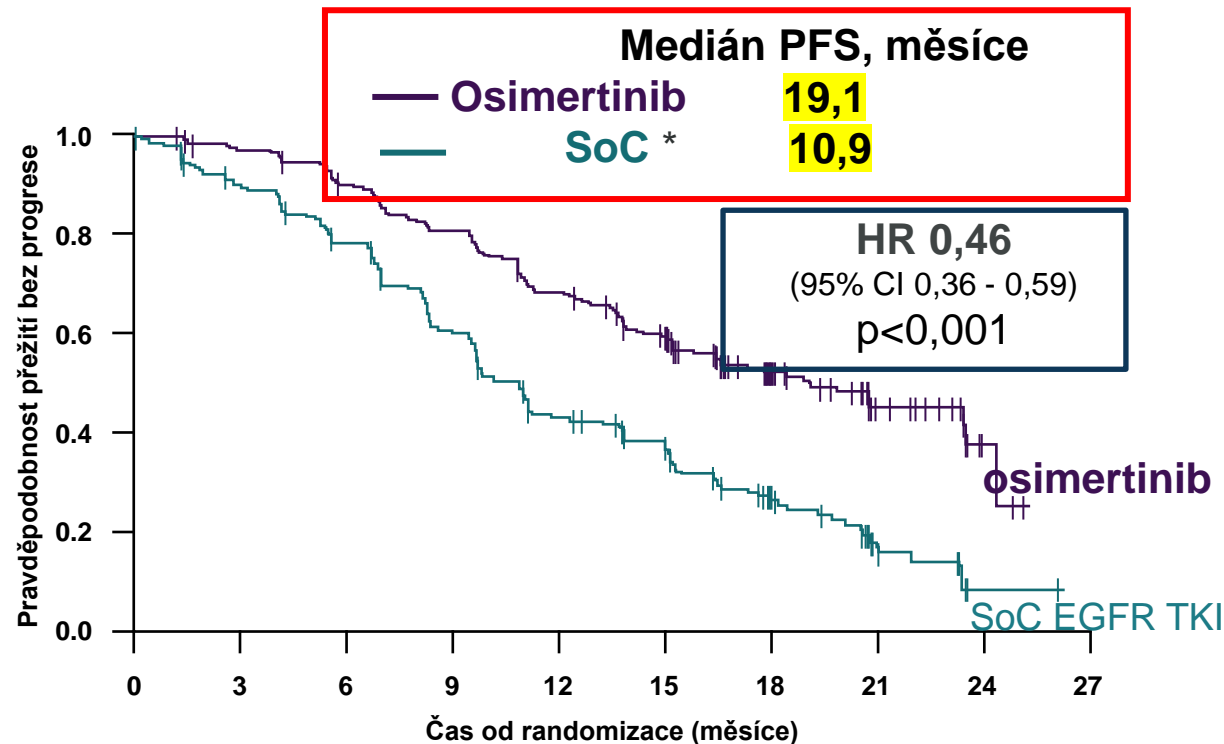
**Pacienti s metastázami CNS (n=116)**



Počet pac. v riziku

		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
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)**

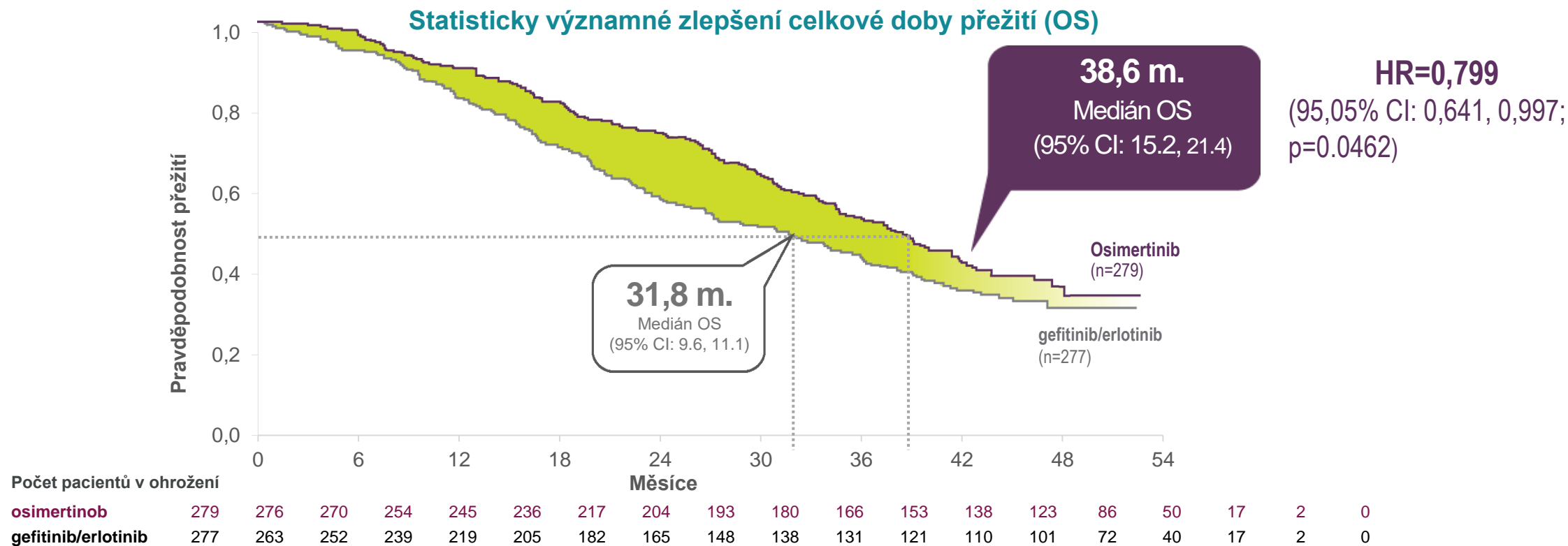


		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Osimertinib	226	211	193	173	146	117	62	22	3	0	
SoC	214	182	157	119	83	65	31	8	1	0	

**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: Celkové přežití (OS)



TAGRISSO jako léčba 1. linie vykázal významné zlepšení OS bez ohledu na: <sup>2,3</sup>

- 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 Tagrisso 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

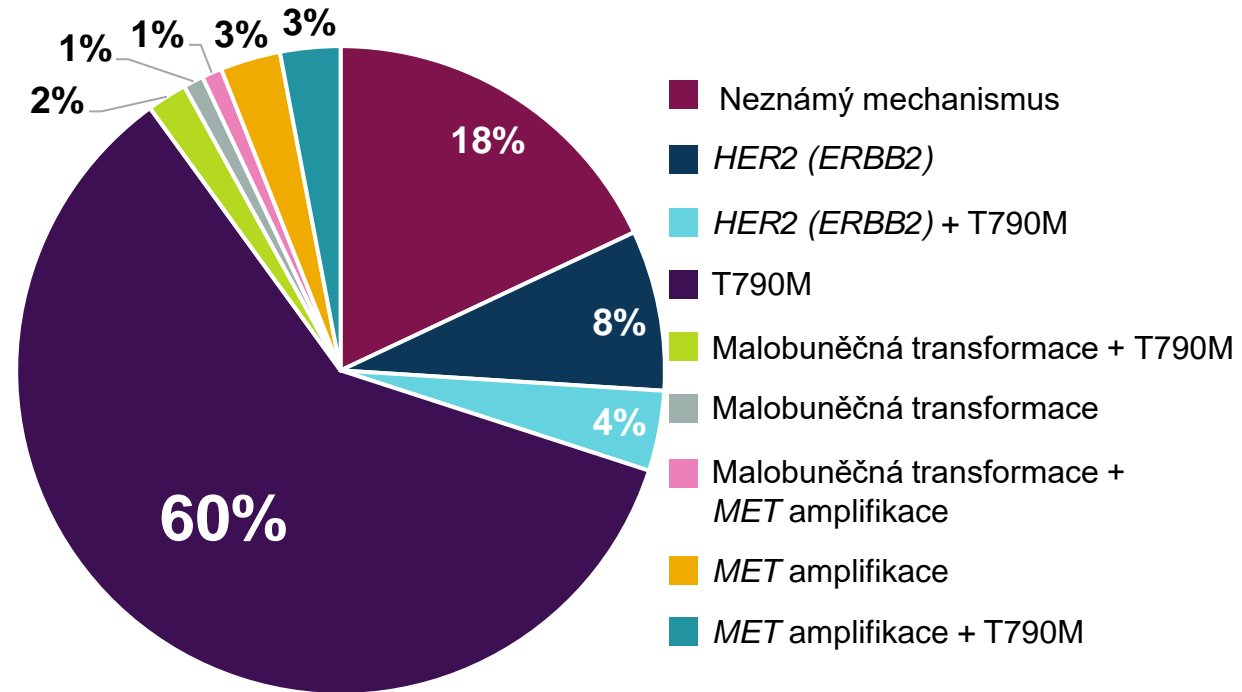
Klinická studie	Počet pacientů	ORR (%)	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)
IPASS	261	71,2 vs 47,3	9,5 vs 6,3	21,6 vs 21,9
First-Signal	42	84,6 vs 37,5	8,4 vs 6,7	27,2 vs 25,9
WJTOG 3405	177	62,1 vs 32,3	9,2 vs 6,3	35,5 vs 38,8
NEJGSG 002	230	73,7 vs 30,7	10,8 vs 5,4	30,6 vs 23,6
OPTIMAL	154	83 vs 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%)<sup>1-5</sup>
- Další cesty vedoucí k rozvoji získané rezistence vůči EGFR-TKI zahrnují:<sup>2,7</sup>
  - 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 OSIMERTINIB<sup>8</sup>**

Frekvence různých mechanismů rozvoje získané rezistence vůči EGFR-TKIs<sup>2,\*</sup>



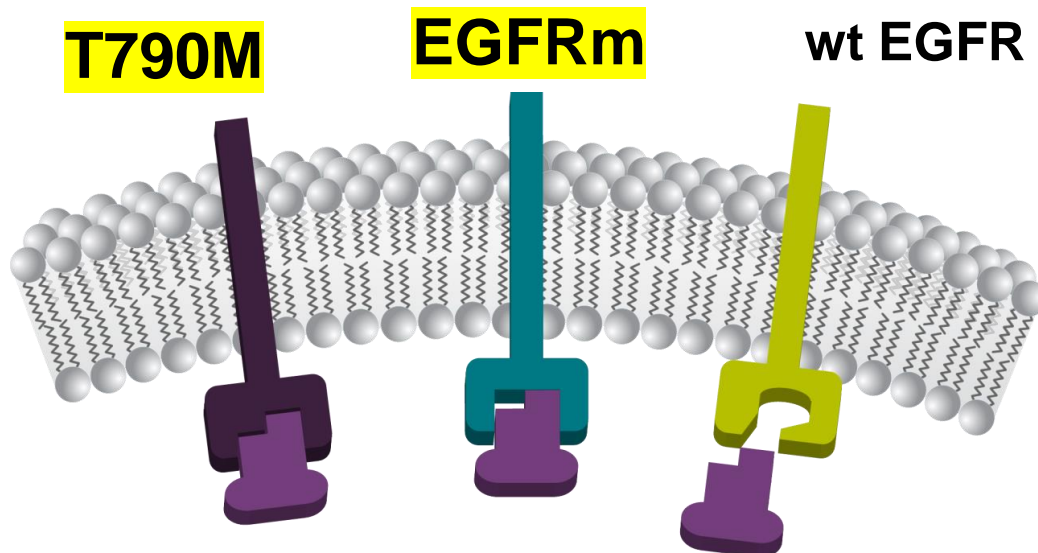
\* Výsledky analýzy nádorových vzorků 155 pacientů s adenokarcinomem plic a získanou rezistencí vůči erlotinibu nebo gefitinibu – Yu 2013

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

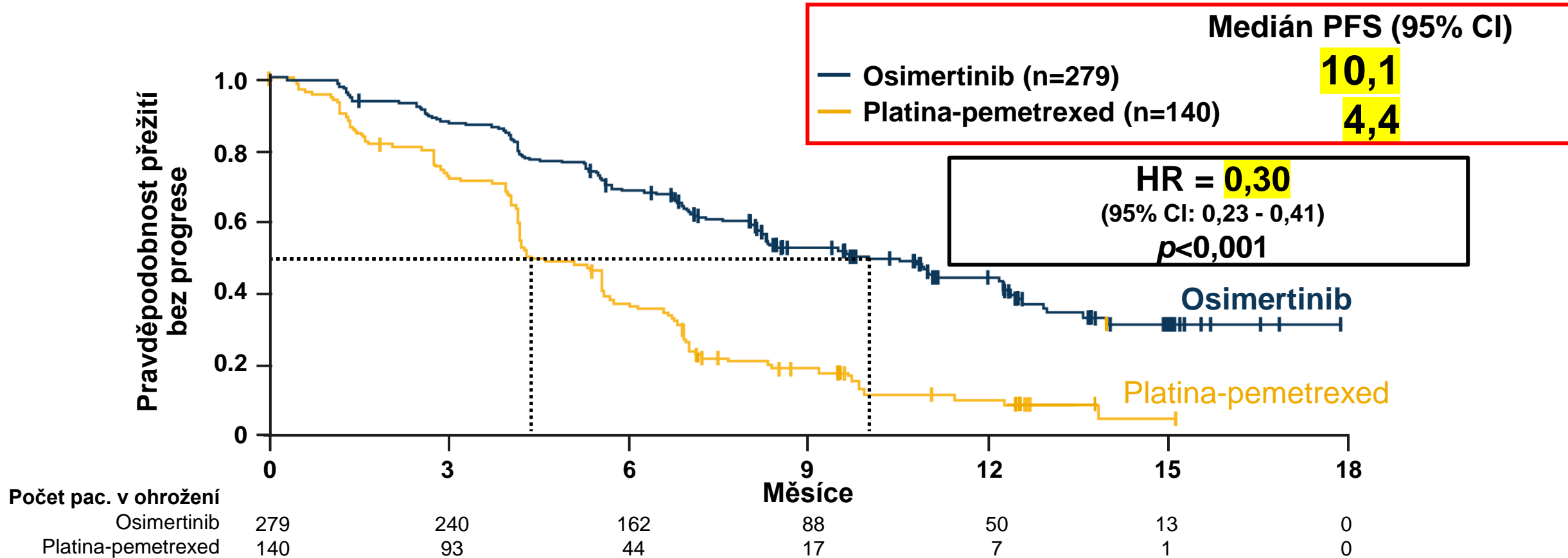
- EGFR TKI 3. generace, vyvinut k překonání sekundární rezistence k EGFR-TKI způsobené mutací T790M
- Irverzibilní, kovalentní vazba k EGFR se senzitivujícími mutacemi (L858R a exon19del) a s T790M mutací
- Nízká afinita k EGFRwt ( → příznivý bezpečnostní profil)
- Perorální léčba, 1 tableta denně, nezávisle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



- ✓ Hrazeno od února 2019
- Úhrada osimertinibu 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.

# Studie AURA3: Primární cíl – PFS dle hodnocení zkoušejícího

- Analýza PFS dle BICR: **HR 0,28** (95% CI: 0.20, 0.38),  $p < 0,001$ ; medián PFS 11,0 vs 4,2 měsíců



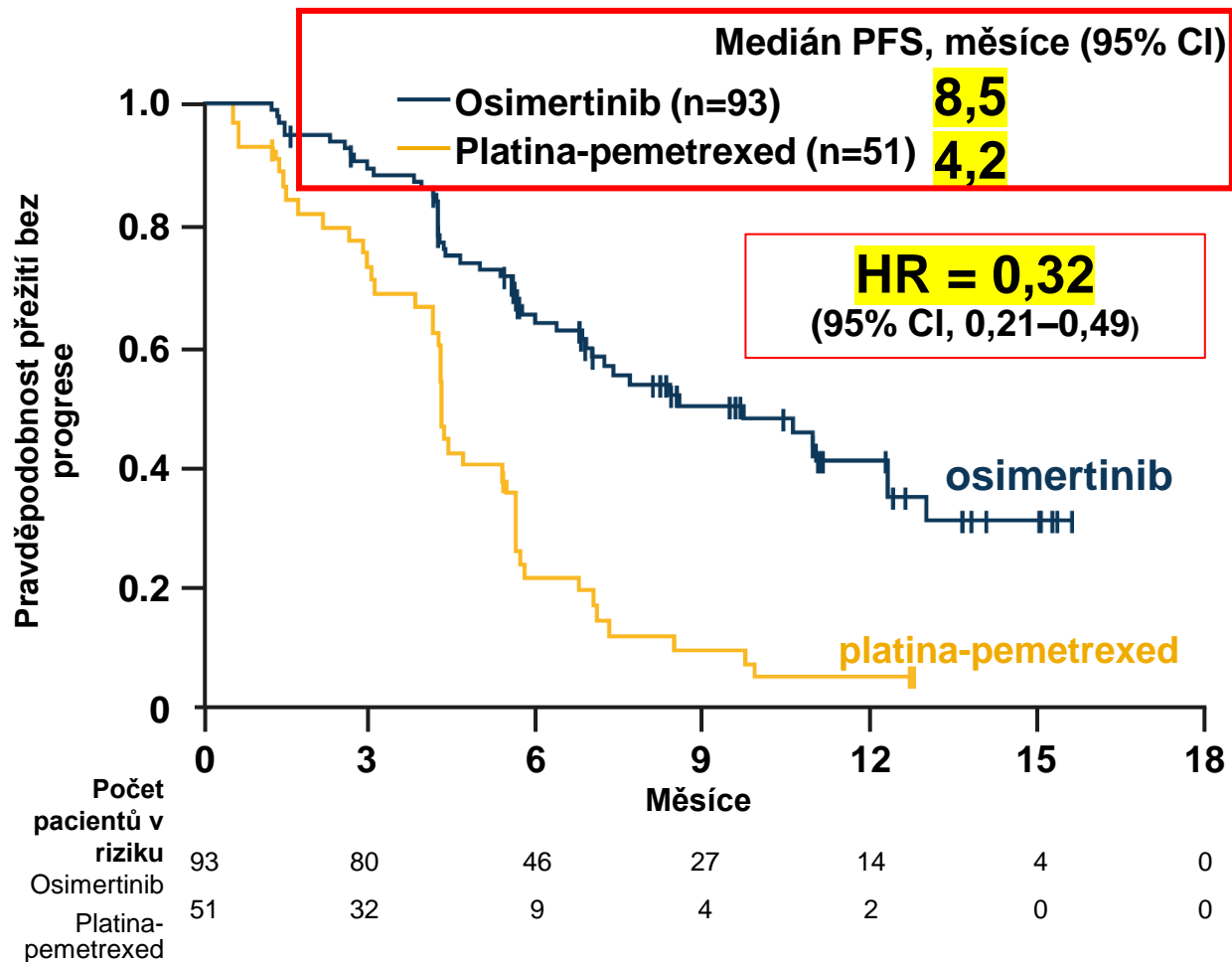
Data cut-off April 15/04/2016. Populace ITT.

Progression-free survival defined as time from randomization until date of objective disease progression or death. Progression included deaths in absence of RECIST progression. Tick marks indicate censored data. BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

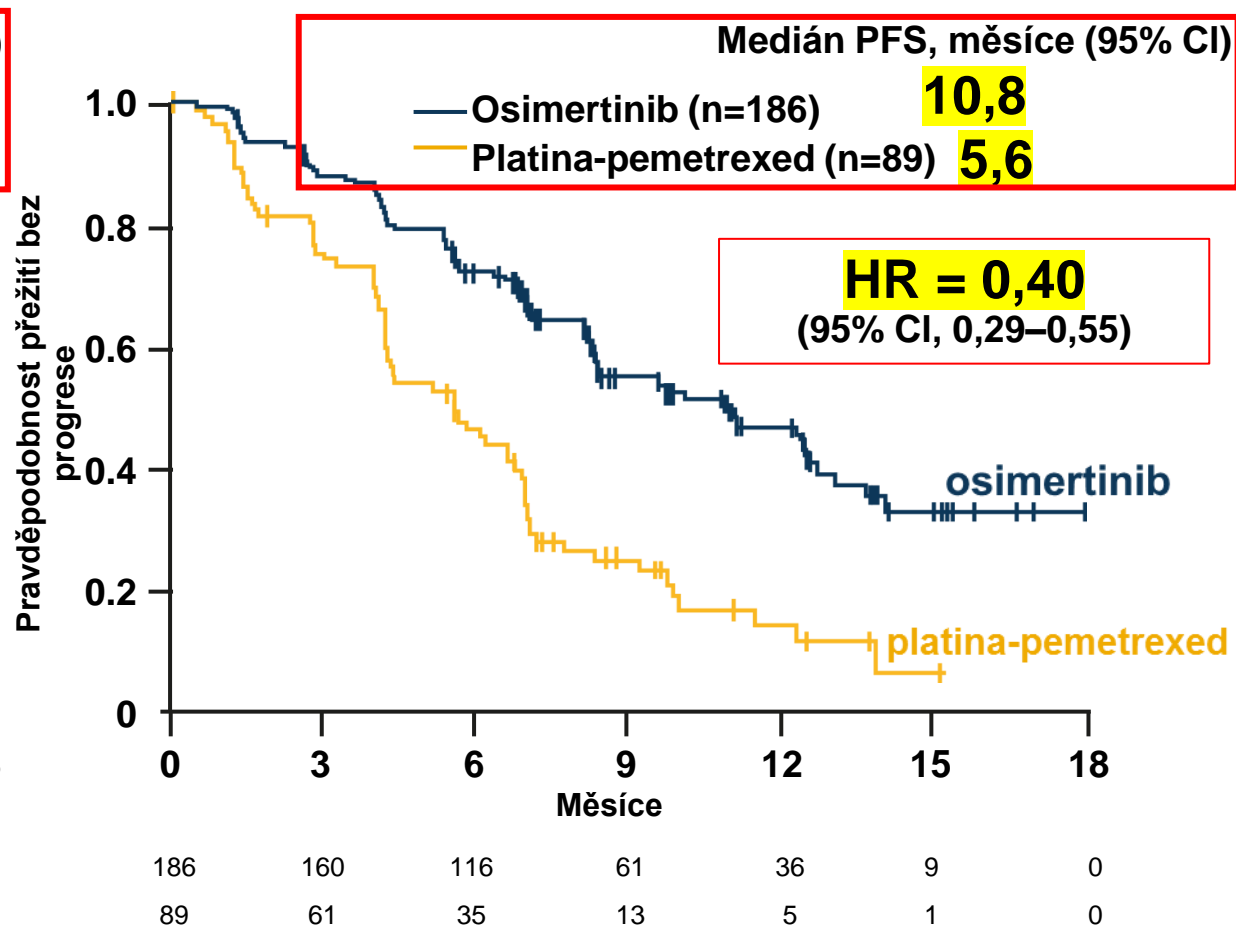
1. Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640

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

## PFS s CNS metastázami



## PFS bez CNS metastáz



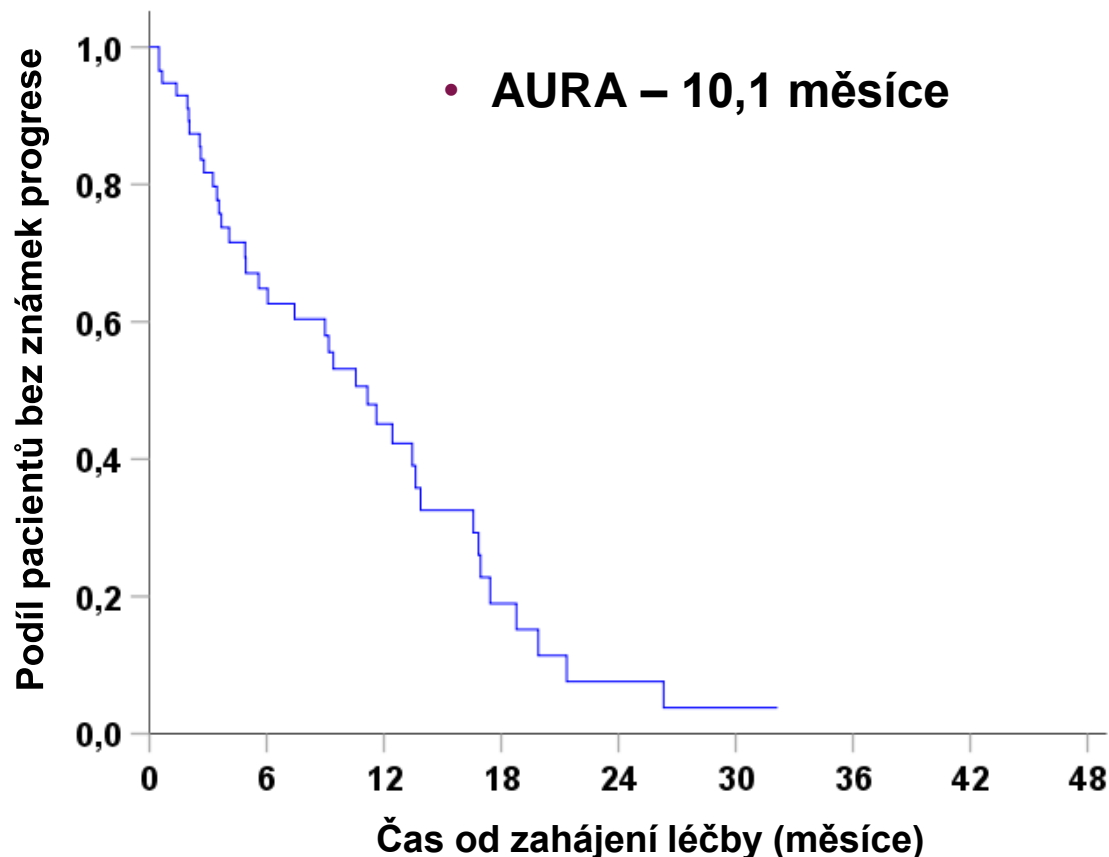
Data cut-off 15/06/2016. Populace: intent-to-treat.

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.

# Přežití bez známek progresce od data zahájení léčby osimertinibem – ČR (2. a 3 linie u nemocných s T790M)



Počet pacientů

63

Medián OS

11,2 měsíce

(95% IS)

(7,6–14,7)

Celkové přežití (%  
95% IS)

3měsíční přežití

81,7 (71,4–92,0)

6měsíční přežití

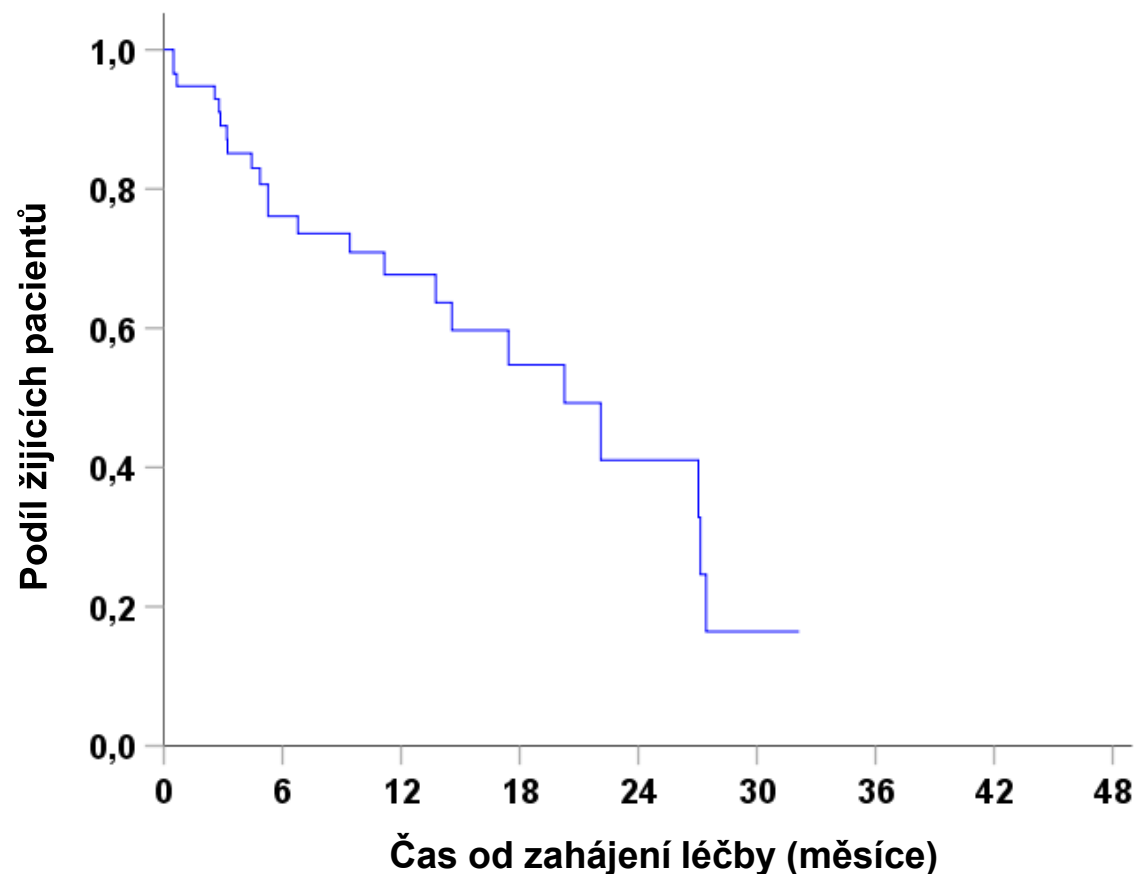
64,9 (51,6–78,1)

1leté přežití

45,1 (30,4–59,9)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera.

# Celkové přežití od data zahájení léčby osimertinibem - ČR (2. a 3 linie u nemocných s T790M)



Počet pacientů

63

Medián OS  
(95% IS)

20,3 měsíce  
(12,7–27,8)

Celkové přežití  
(%, 95% IS)

3měsíční přežití

89,1 (80,8–97,3)

6měsíční přežití

76,1 (64,1–88,0)

1leté přežití

67,7 (53,7–81,6)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

# Studie ADAURA – Design studie

Klinická studie fáze III, dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná

**Pacienti po kompletní resekci stadia<sup>a</sup> IB, II, IIIA EGFRm NSCLC s/bez adjuvantní chemoterapie<sup>b</sup>**

Inkluzní kritéria:

- ≥18 let (Japonsko / Taiwan: ≥20)
- WHO performance status 0 / 1
- Nesquamozní NSCLC
- Muace Ex19del / L858R<sup>c</sup>
- Vyšetření mozku
- Kompletní resekce s negativními okraji<sup>d</sup>
- Maximální interval mezi operací a randomizací
  - 10 týdnů bez adjuvantní chemoterapie
  - 26 týdnů při použití adjuvantní chemoterapie

Stratifikace dle  
**Stadia** (IB vs. II vs. IIIA)  
**EGFRm** (Ex19del vs. L858R)  
**Rasy** (Asijská vs. non-Asijská)

**Osimertinib**  
80 mg 1x denně

**R** 1:1  
n = 682

**Placebo**  
1x denně

**Primární Endpoint**

- DFS u stadia II/III<sup>a</sup>
- Sekundární Endpointy:**
  - DFS u celé populace,<sup>f</sup>
  - DFS ve 2, 3, 4 a 5 letech,
  - OS, HRQoL, bezpečnost

**Plánovaná délka léčby: 3 roky, pokračuje do:**

- Rekurence onemocnění, ukončení léčby, splnění diskont. kritérií

**Follow up:**

- Do rekurence: týden 12 a 24, poté každých 24 týdnů do 5 let, poté každý rok
- Po rekurenci: každých 24 týdnů po dobu 5 let, poté každý rok

**Studie byla odslepena na doporučení Nezávislé data hodnotící komise na základě pozitivních účinnostních dat. V době odslepení, po plánované analýze v dubnu 2020, byl již nábor pacientů kompletně ukončen a všichni pacienti byli sledováni minimálně po dobu jednoho roku.**

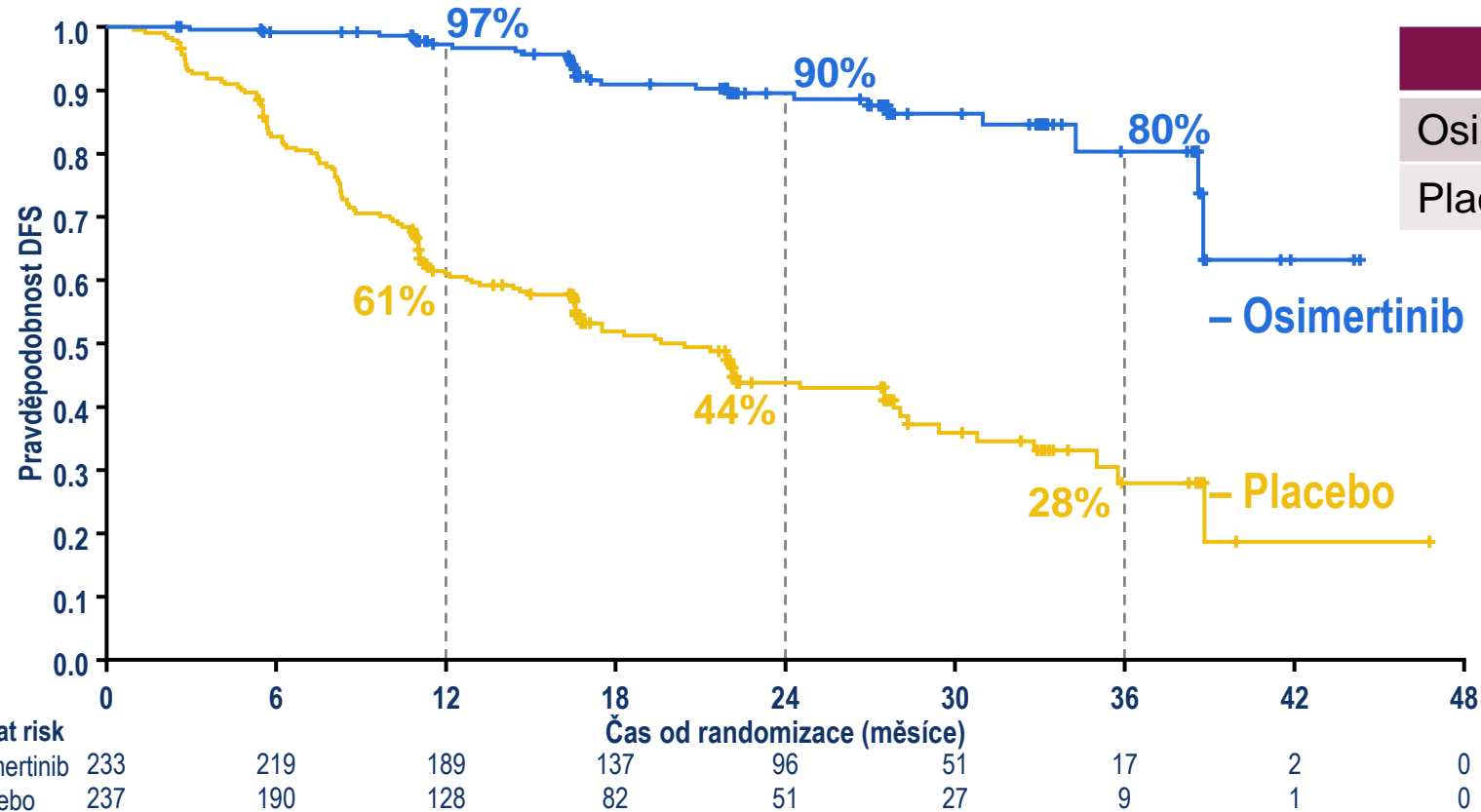
Data cut-off: January 17, 2020.

<sup>a</sup>AJCC 7th edition; <sup>b</sup>Prior, post, or planned radiotherapy was **not** allowed; <sup>c</sup>Centrally confirmed in tissue; <sup>d</sup>Patients received a CT scan after resection and within 28 days prior to treatment; <sup>e</sup>Designed for superiority under the assumed DFS HR of 0.70; <sup>f</sup>Stage IB / II / IIIA. AJCC = American Joint Committee on Cancer; CT = computed tomography; DFS = disease-free survival; EGFRm = epidermal growth factor receptor mutation-positive; ex19del = exon 19 deletion; HR = hazard ratio; IA = investigator-assessed; IDMC = Independent Data Monitoring Committee; HRQoL = health-related quality of life; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; PS = Performance status; WHO = World Health Organization.

# Studie ADAURA

## DFS u pacientů stadia II/IIIA (primární endpoint)

Medián follow-up: osimertinib 22,1 měs. placebo: 15,0 měs.



	Medián DFS, měsíce (95% CI)
Osimertinib	NR (38,8-NC)
Placebo	20,4 (16,6-24,5)

**HR = 0,17 (95% CI: 0,12-0,23);**  
**p<0.0001**  
 Zralost dat: 33%;  
 osimertinib 11%, placebo 55%

Data cut-off: January 17, 2020.

CI = confidence interval; DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; NC = not calculable; NR = not reached.

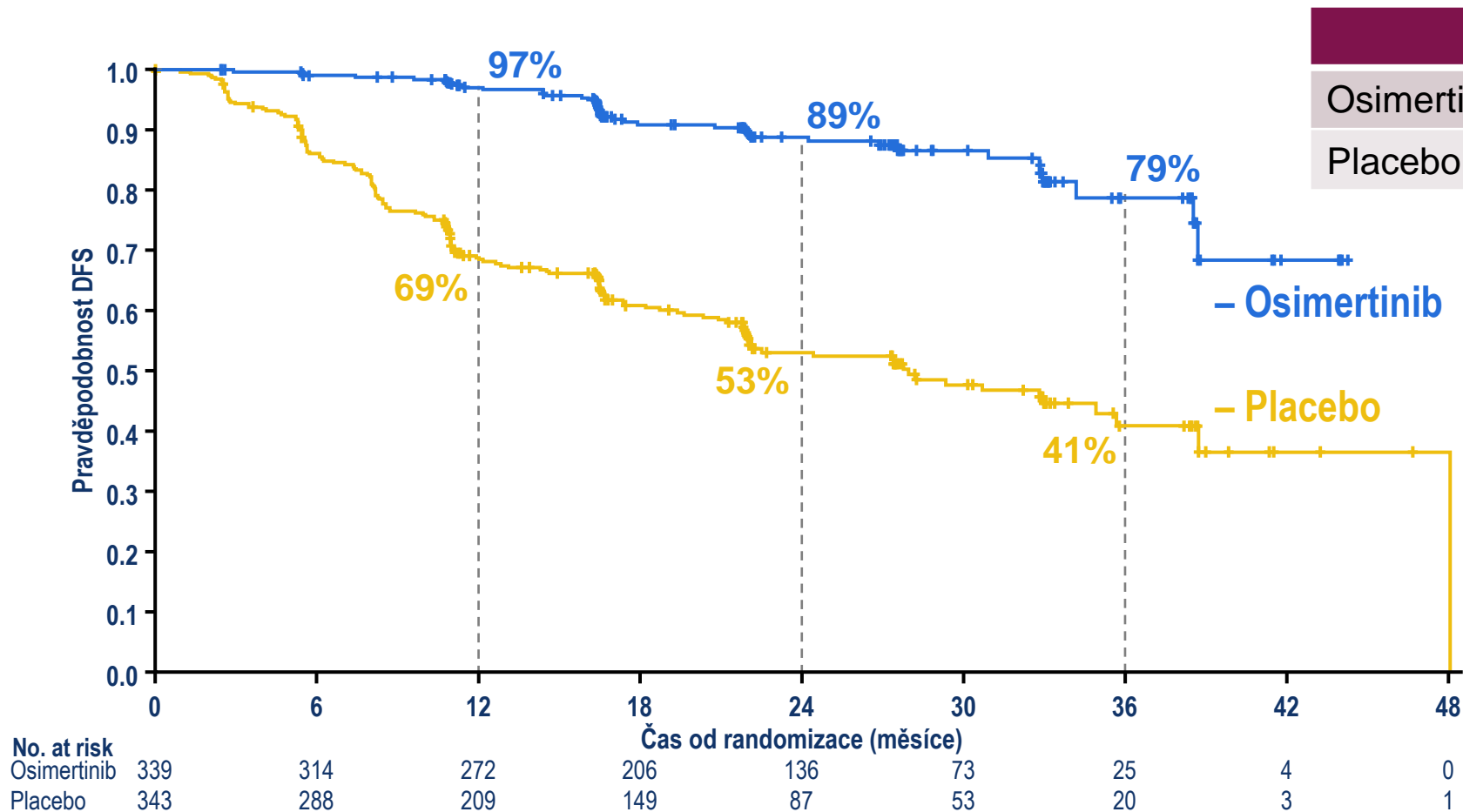
Herbst RS et al. Presented at: ASCO Virtual Annual Meeting; May 29-31, 2020.



# Studie ADAURA

## DFS u celé populace (sekundární endpoint)

Medián follow-up: osimertinib 22,1 měs. placebo: 16,6 měs.



	Medián DFS, měsíce (95% CI)
Osimertinib	NR (NC-NC)
Placebo	28,1 (22,1-35,8)

**HR = 0,21 (95% CI: 0,16–0,28);**  
**p<0,0001**  
 Zralost dat: 29%;  
 osimertinib 12%, placebo 46%

Data cut-off: January 17, 2020.

CI = confidence interval; DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; NC = not calculable; NR = not reached.

Herbst RS et al. Presented at: ASCO Virtual Annual Meeting; May 29-31, 2020.

## Studie ADAURA - shrnutí

- **Adjuvantně podávaný osimertinib je cílenou léčbou, která v globální studii fáze III prokázala statisticky signifikantní a klinicky významné zlepšení DFS u pacientů s EGFR mutovaným NSCLC stadia IB / II / IIIA po kompletní resekci**
  - 79% snížení rizika rekurence onemocnění nebo smrti v rameni s osimertinibem  
DFS HR = 0,21 [95% CI: 0,16 – 0,28];  $p < 0,0001$
  - Osimertinib vs. placebo DFS po 2 letech: 89 % vs. 53 %
- Zlepšení DFS bylo pozorováno nezávisle na tom, zda pacienti dostávali adjuvantní chemoterapii
- Bezpečnostní profil byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem osimertinibu
- **EMA, NCCN – doporučeno, v ČR není v 1/2021 stanovena úhrada**

**Adjuvantně podávaný osimertinib znamená nový přístup k léčbě pacientů s EGFRm NSCLC stadia IB / II / IIIA po kompletní resekci tumoru**

# Lazertinib - studie fáze I/II, otevřená, multicentrická studie, která hodnotila bezpečnost, snášitelnost, farmakokinetiku a protinádorovou aktivitu YH25448 (lazertinib) u pacientů s pokročilým NSCLC a s přítomností mutace T790M

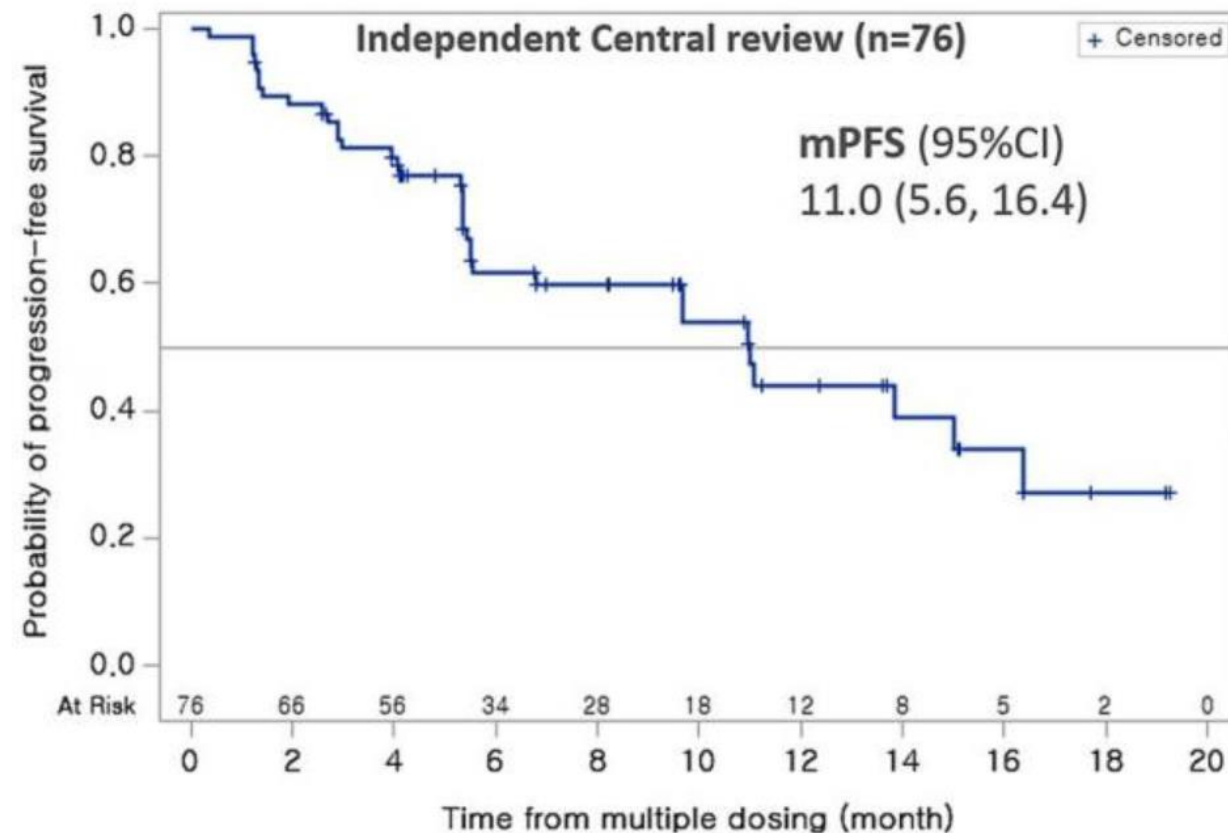
## Lazertinib - TKI 3. generace

Ve studii zařazeno 76 pacientů s pokročilým NSCLC a mutací EGFR T790M

ORR - hodnoceno centrální nezávislou komisí - 57.9 %

mPFS 11.0 měsíců (95% CI 5.6, 16.4)  
(AURA 10.1)

Studie prokázala bezpečnost a účinnost u nemocných s mutací EGFR T790M+ NSCLC.



DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9572 Journal of Clinical Oncology 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 9572-9572.

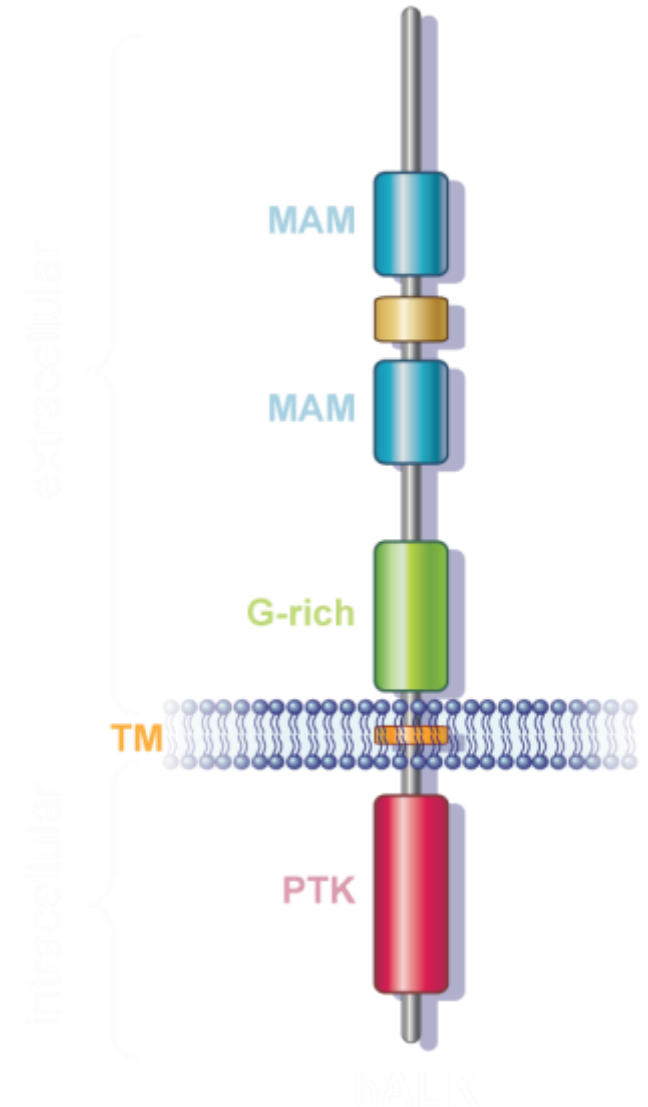
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.9572](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9572)

zařazeno

# **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 tyrozinkinázy<sup>LDLa</sup> 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

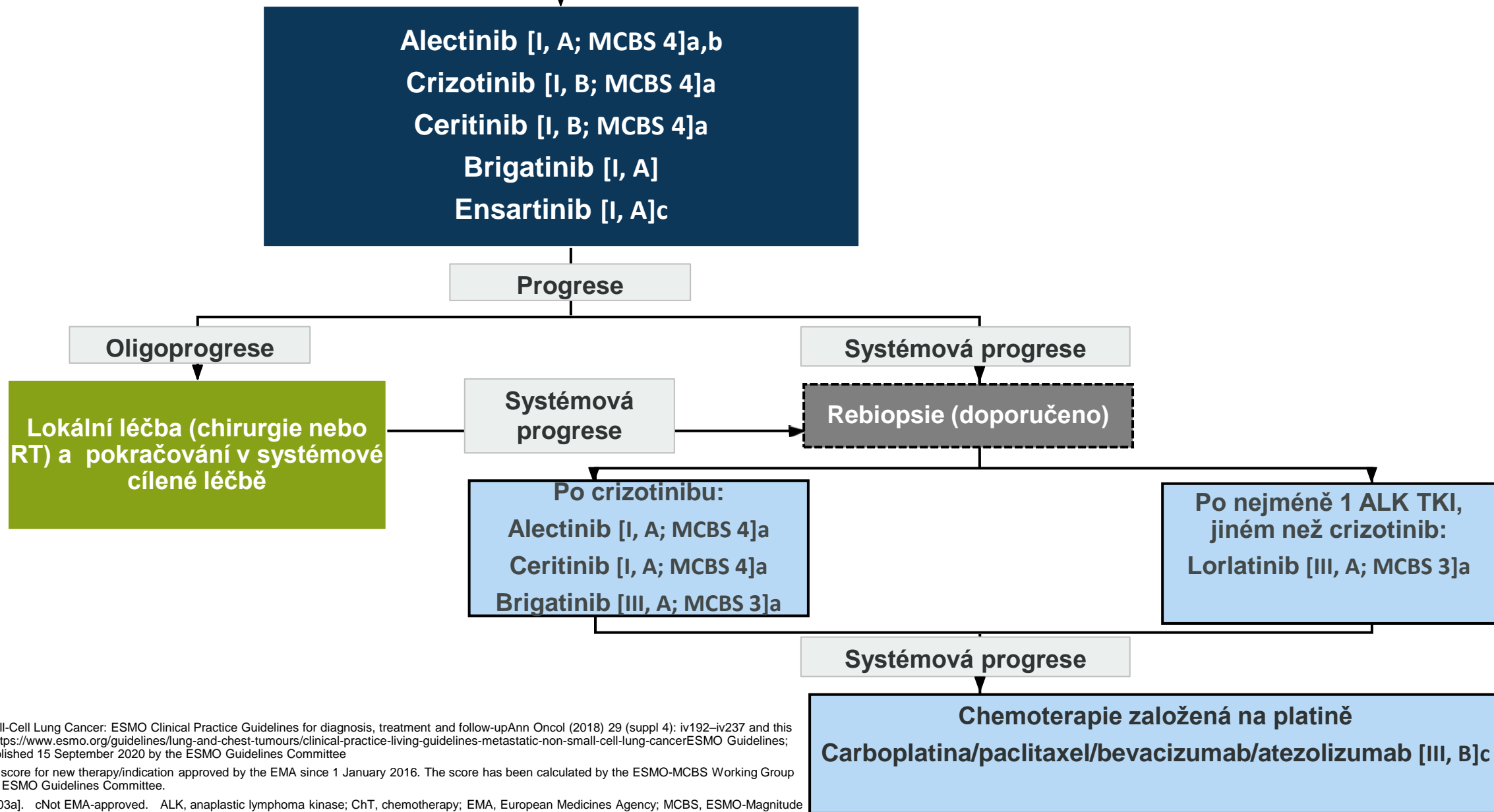
- Fúzní protein *EML4–ALK* je přítomen asi u **3–5 % NSCLC**
- Vyšší prevalence fúze *EML4–ALK* se předpokládá u pacientů, kteří mají následující charakteristiky<sup>2–4</sup>
  - **adenokarcinom**
  - **nekuřák/mírný kuřák**
  - **mladší věk**

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

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

# 2020 ESMO GUIDELINES - NSCLC STADIA IV S TRANSLOKACÍ ALK

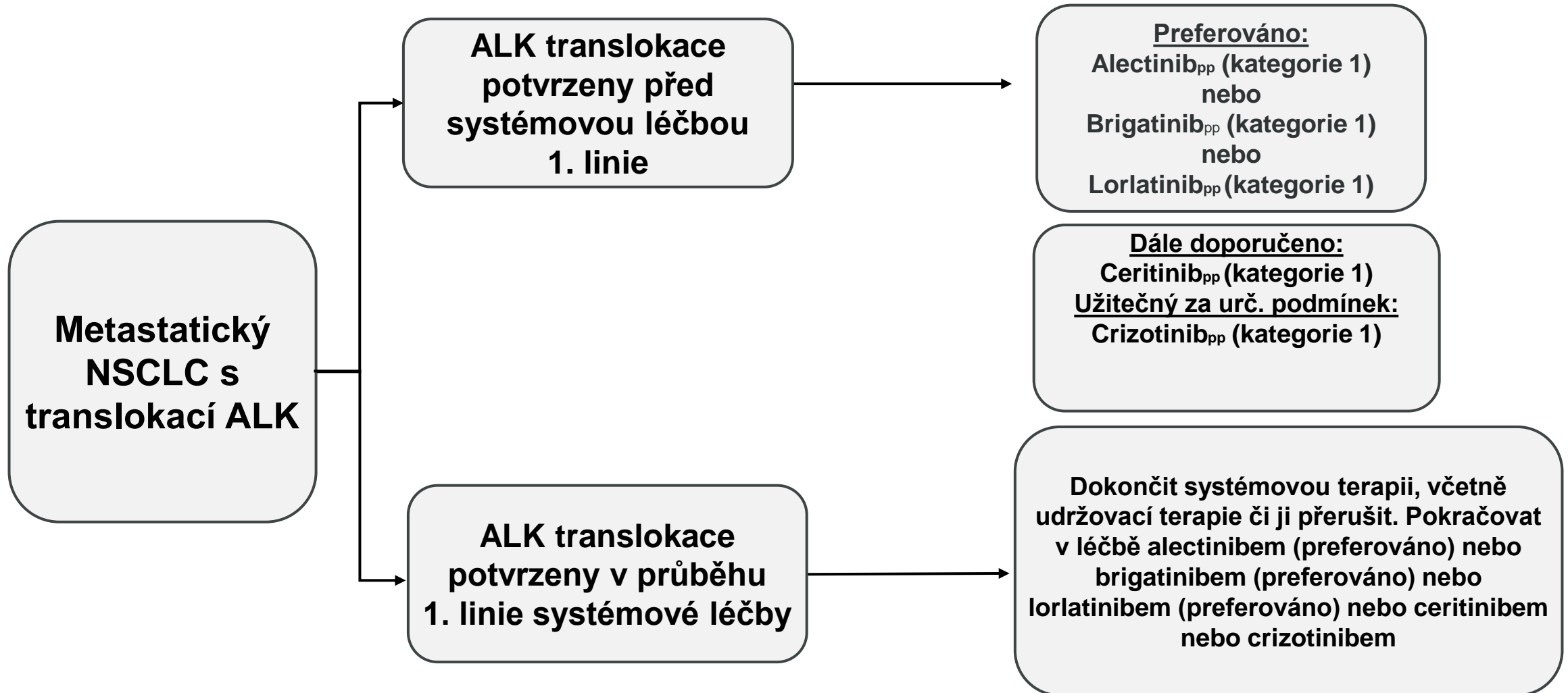


Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 and this online publication: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> ESMO Guidelines; Updated version published 15 September 2020 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.

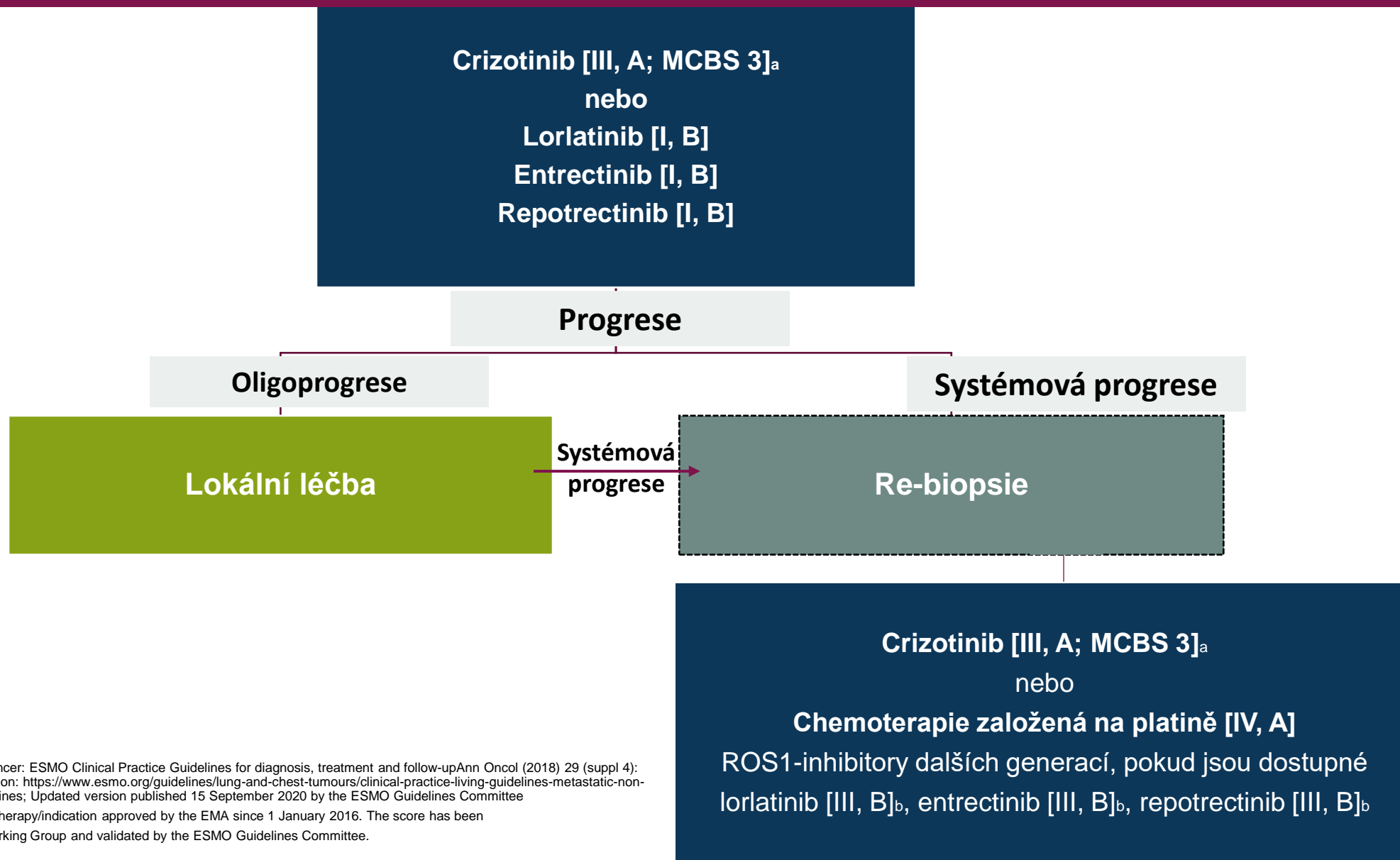
bPreferred option [203a]. cNot EMA-approved. ALK, anaplastic lymphoma kinase; ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; RT, radiotherapy; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

# NCCN Guidelines, Verze 2.2021: Léčba NSCLC s translokací ALK





# 2020 ESMO GUIDELINES - NSCLC STADIA IV S TRANSLOKACÍ ROS1



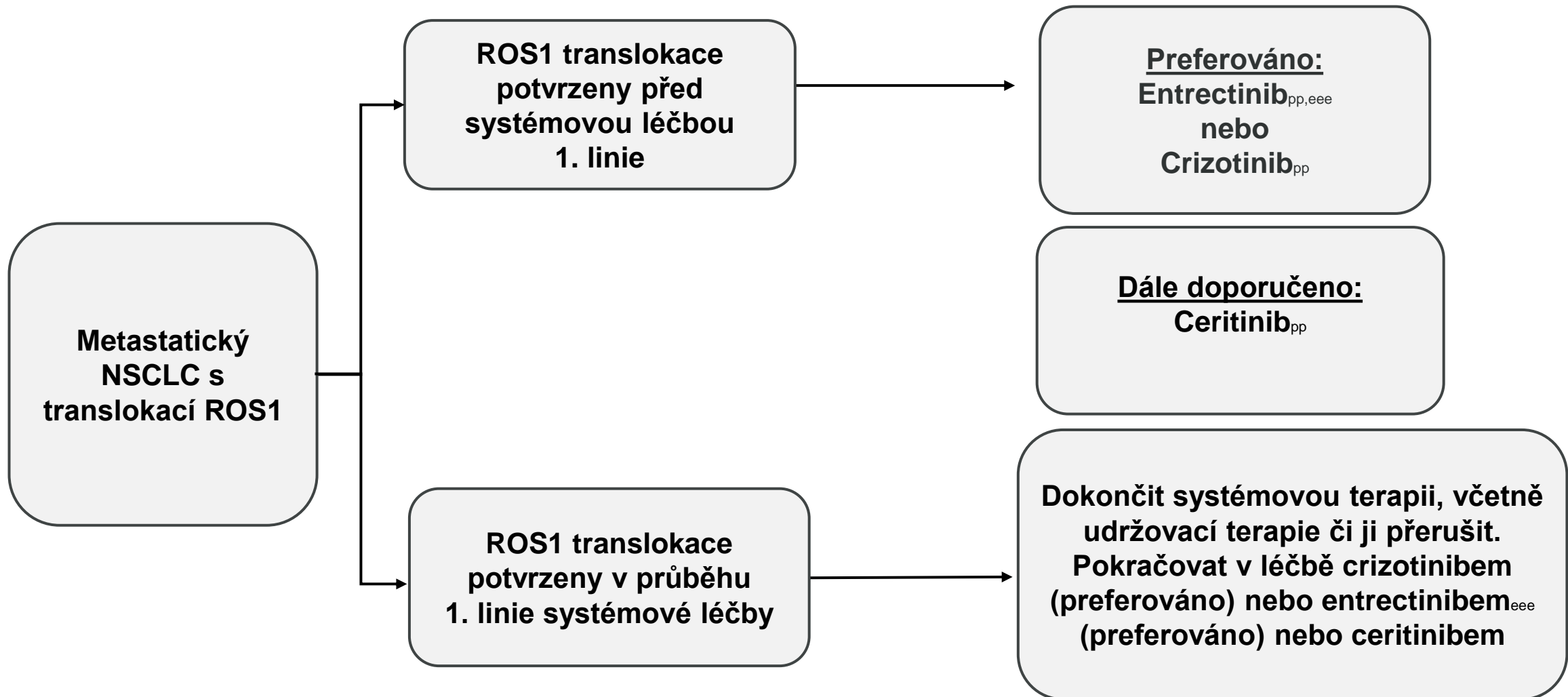
Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237 and this online publication: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> ESMO Guidelines; Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee

<sup>a</sup>ESMO-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.

<sup>b</sup>Not EMA-approved.

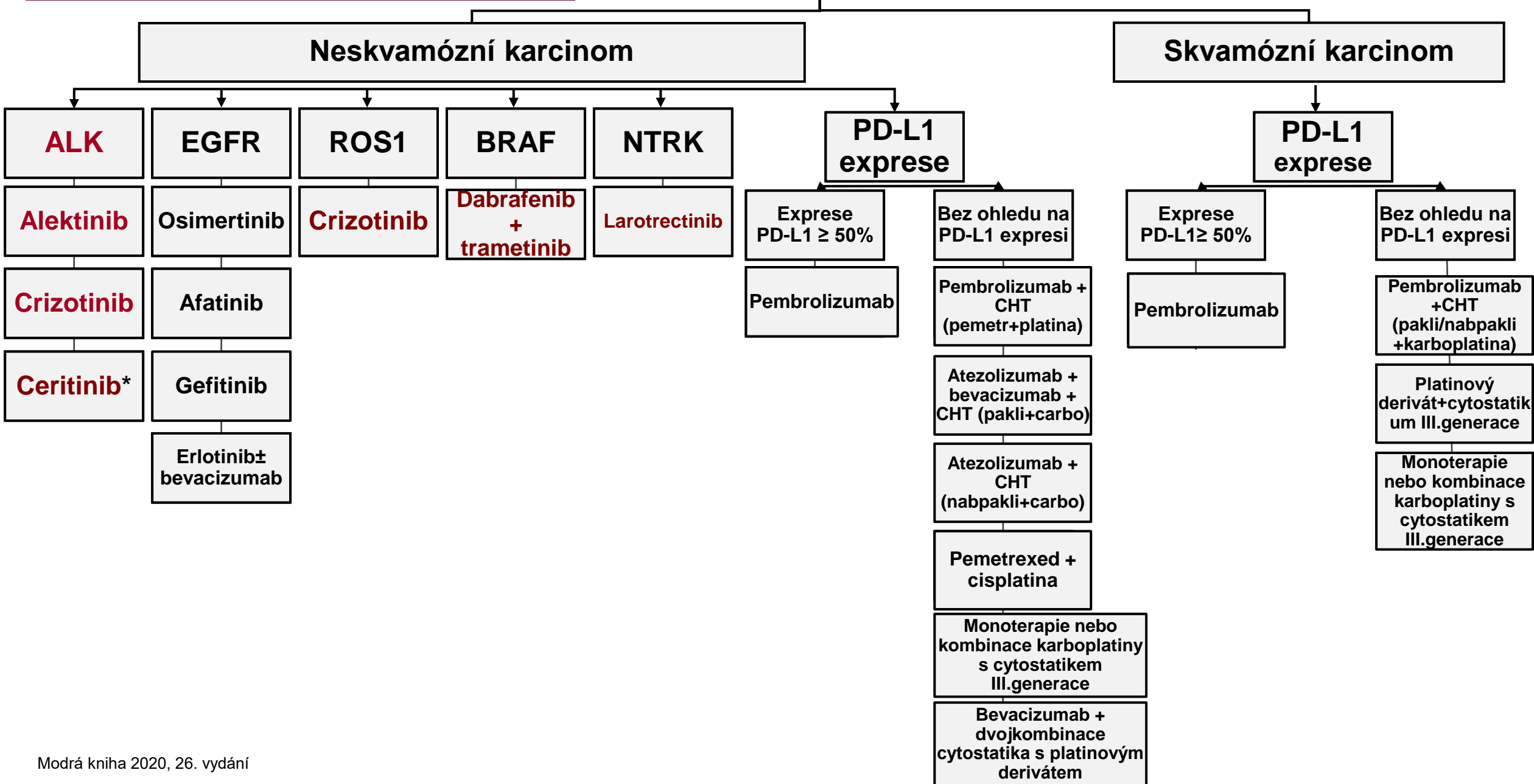
ChT, chemotherapy; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

# NCCN Guidelines, Verze 2.2021: Léčba NSCLC s translokací ROS1

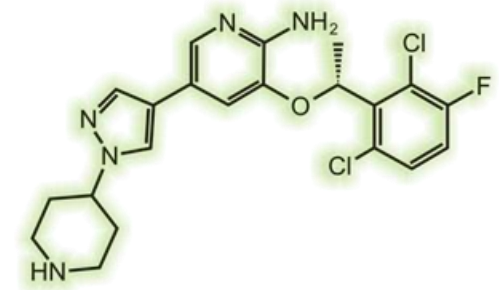


pp Pro performance status 0-4

eee Entrectinib may be better for patients with brain metastases.



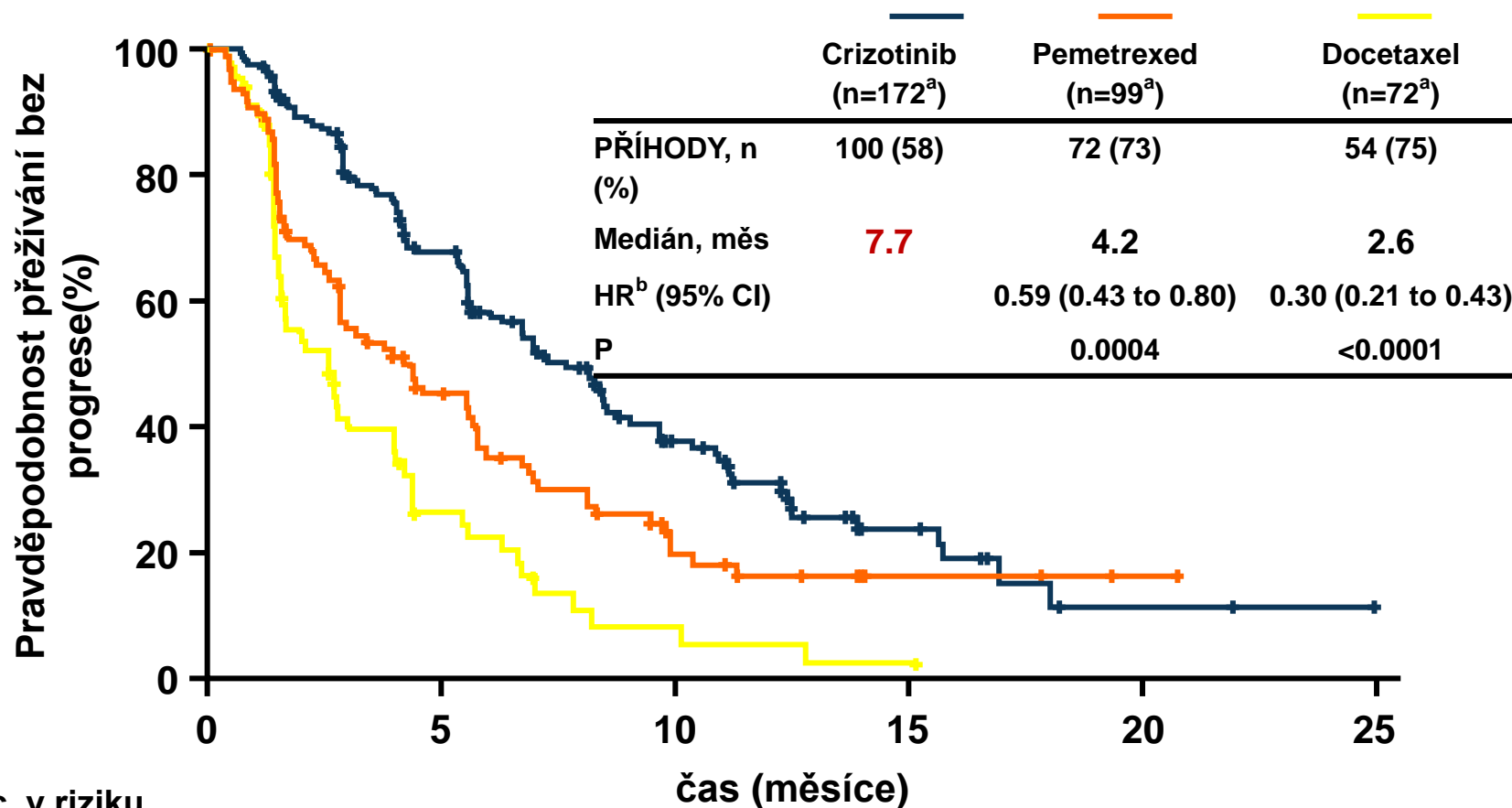
# Crizotinib



- 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 1/2021 není (paragraf 16)

# Studie PROFILE 1007:

## Analýza PFS: crizotinib vs. pemetrexed nebo docetaxel po předchozí CHT

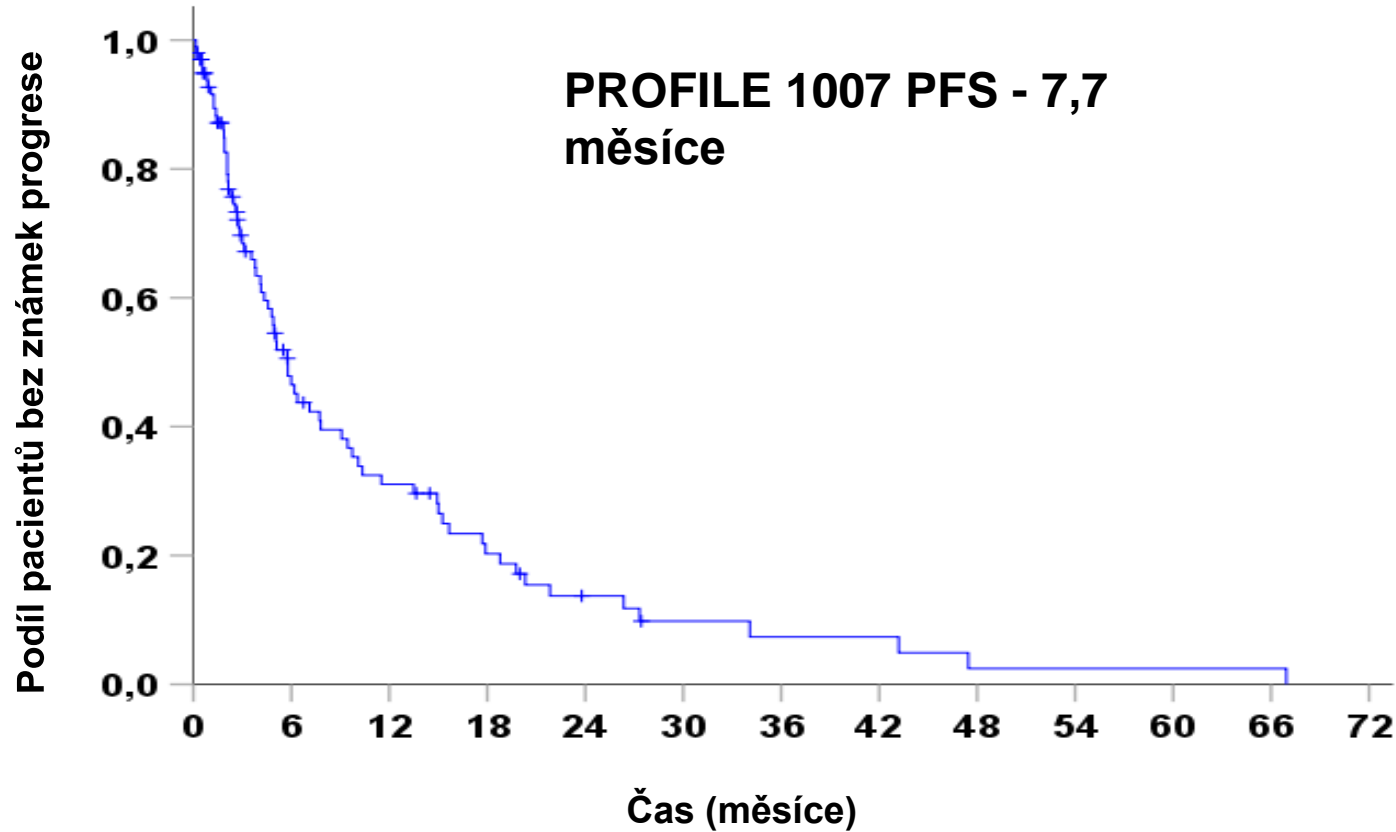


Počet pac. v riziku

	0	5	10	15	20	25
Crizotinib	172	93	38	11	2	0
Pemetrexed	99	36	12	3	1	0
Docetaxel	72	13	3	1	0	0

<sup>a</sup>As-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; <sup>b</sup>vs crizotinib

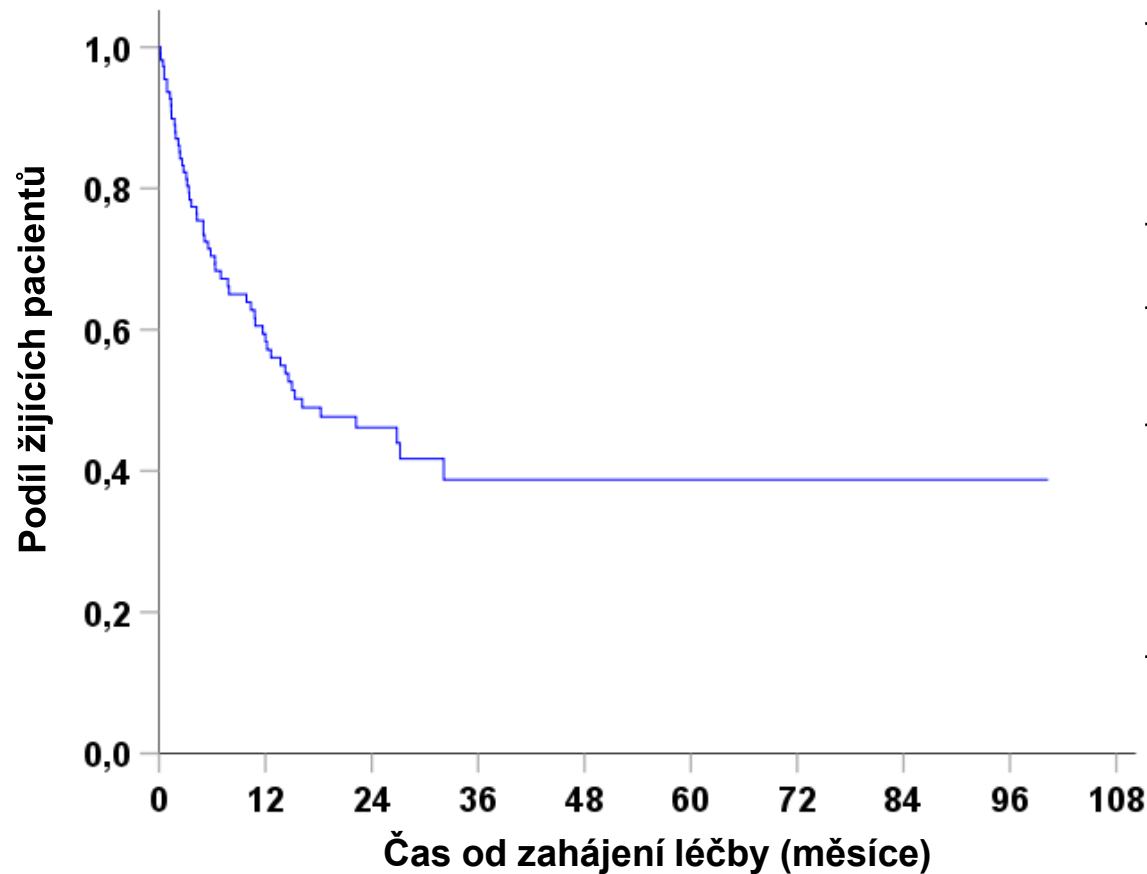
# Přežití bez známek progresu od data zahájení léčby crizotinibem - ve vyšších liniích léčby - ČR



<b>Počet pacientů</b>	<b>100</b>
<b>Medián PFS (95% IS)</b>	<b>5,8 měsíce (4,5–7,1)</b>
	<b>PFS (% , 95% IS)</b>
<b>6měsíční přežití bez progresu</b>	46,5 (35,6–57,4)
<b>1leté přežití bez progresu</b>	31,0 (20,6–41,5)

Doba do progresu byla hodnocena metodikou podle Kaplana-Meiera.

# Celkové přežití od data zahájení léčby crizotinibem – pouze ve vyšších liniích léčby - ČR

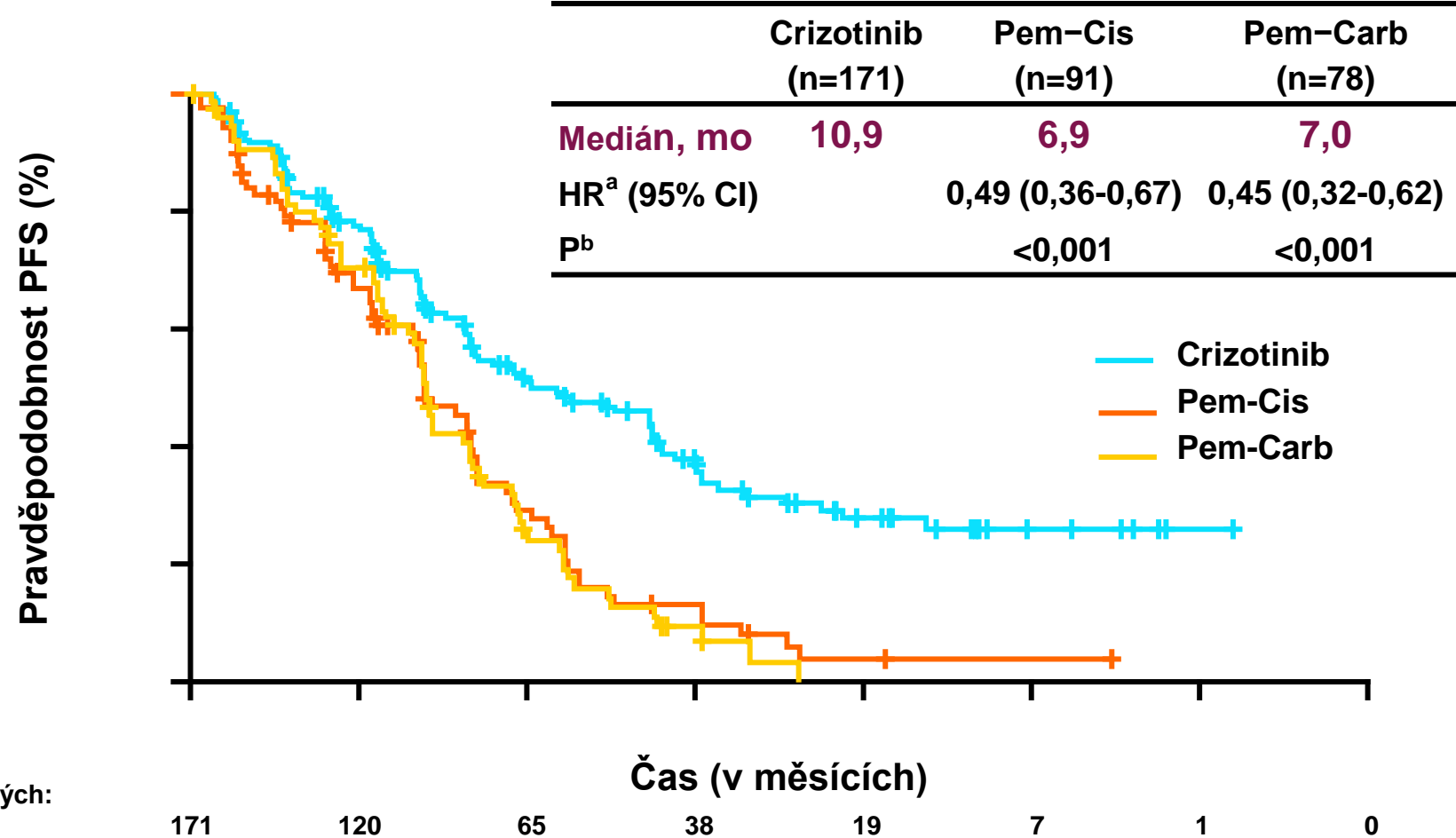


<b>Počet pacientů</b>	<b>111</b>
<b>Medián OS</b> (95% IS)	<b>16,2 měsíce</b> (4,3–28,0)

	<b>Celkové přežití</b> (%, 95% IS)
<b>6měsíční přežití</b>	82,3 (75,1–89,5)
<b>6měsíční přežití</b>	70,4 (61,6–79,2)
<b>1leté přežití</b>	59,4 (49,7–69,1)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera.

# PROFILE 1014 - PFS podle typu chemoterapie crizotinib u ALK+ po stanovení diagnózy



- 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

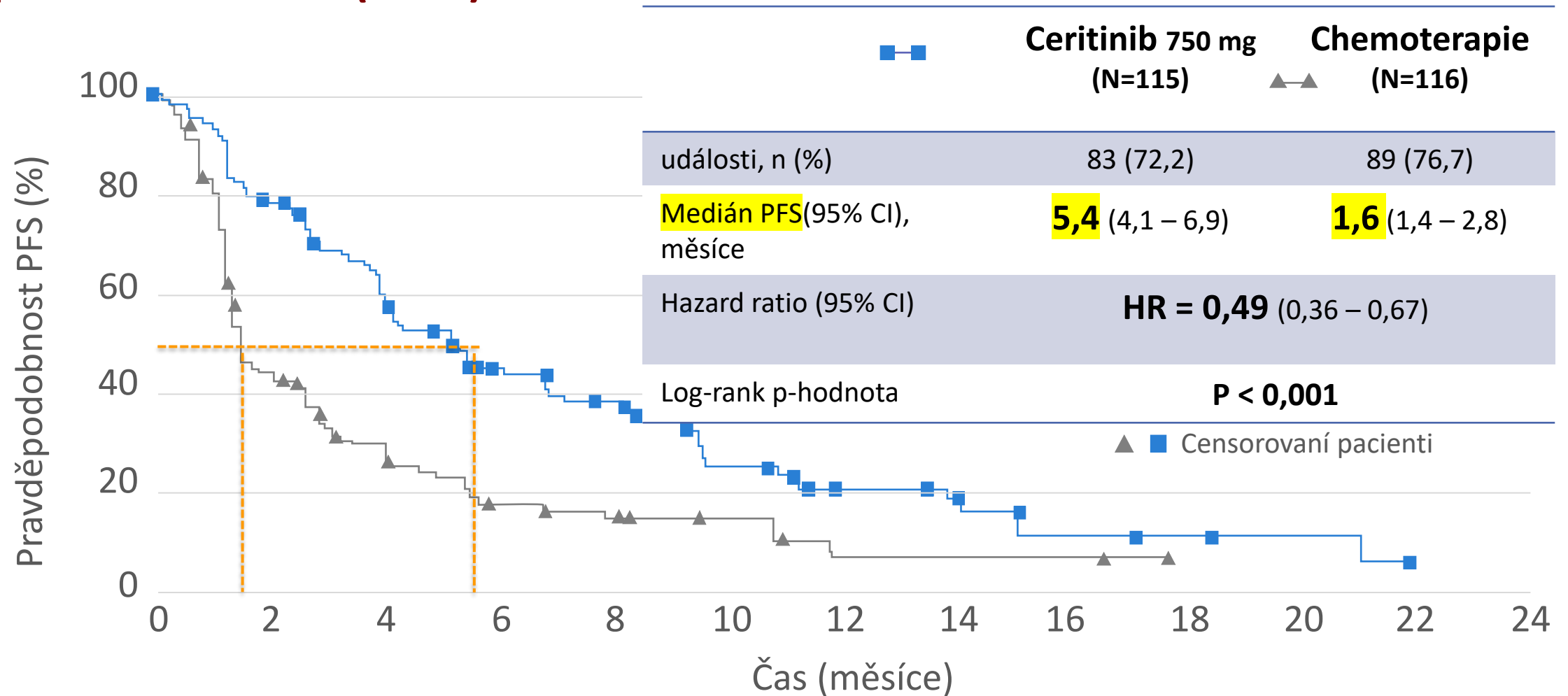


# Ceritinib

- Preparát účinný u nemocných s přestavbou genu ALK, u kterých se vyvinula rezistence ke crizotinibu
- Ve studii bylo prokázáno, že z 80 pacientů, kteří byli léčeni ceritinibem **po předchozí progresi při léčbě crizotinibem byla celková odpověď 56% (95% CI, 45-67)**
- Ceritinib v monoterapii je indikován u dospělých pacientů s pokročilým NSCLC pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), u kterých došlo k progresi při léčbě crizotinibem - **úhrada v ČR od 1.10.2019**
- Ceritinib je **u nemocných s přestavbou genu ALK indikován i po stanovení diagnózy (v ČR není k 1/2021 stanovena úhrada)**
- Ceritinib v monoterapii po stanovení diagnózy **u nemocných s translokací ROS1 (v ČR není k 1/2021 stanovena úhrada)**

Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2014; 370:1189-1197 [March 27, 2014](#) DOI: 10.1056/NEJMoa1311107, NCCN Guidelines. Version 2.2021

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

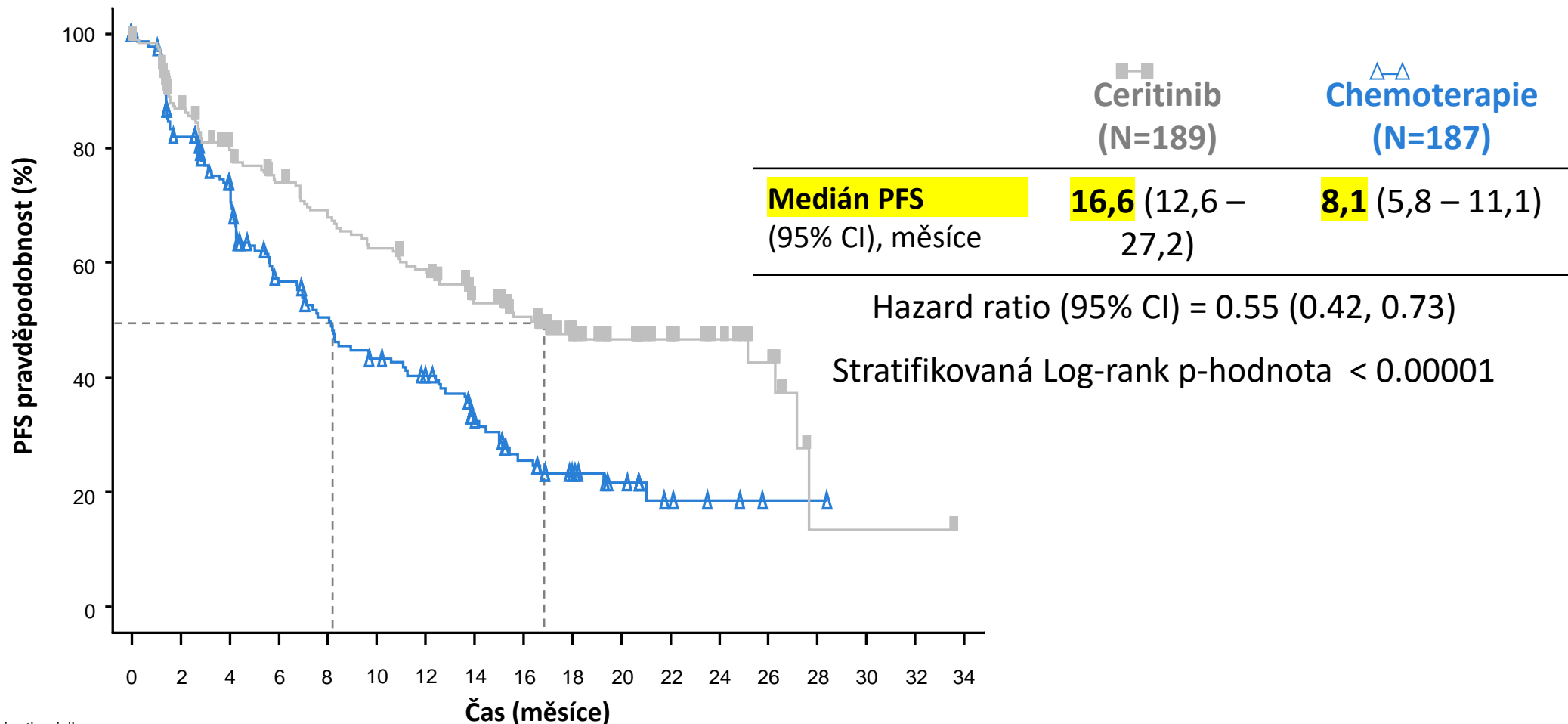


Pacienti v riziku

	Ceritinib	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
76	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



Pacienti v riziku	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinib	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemoterapie	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

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

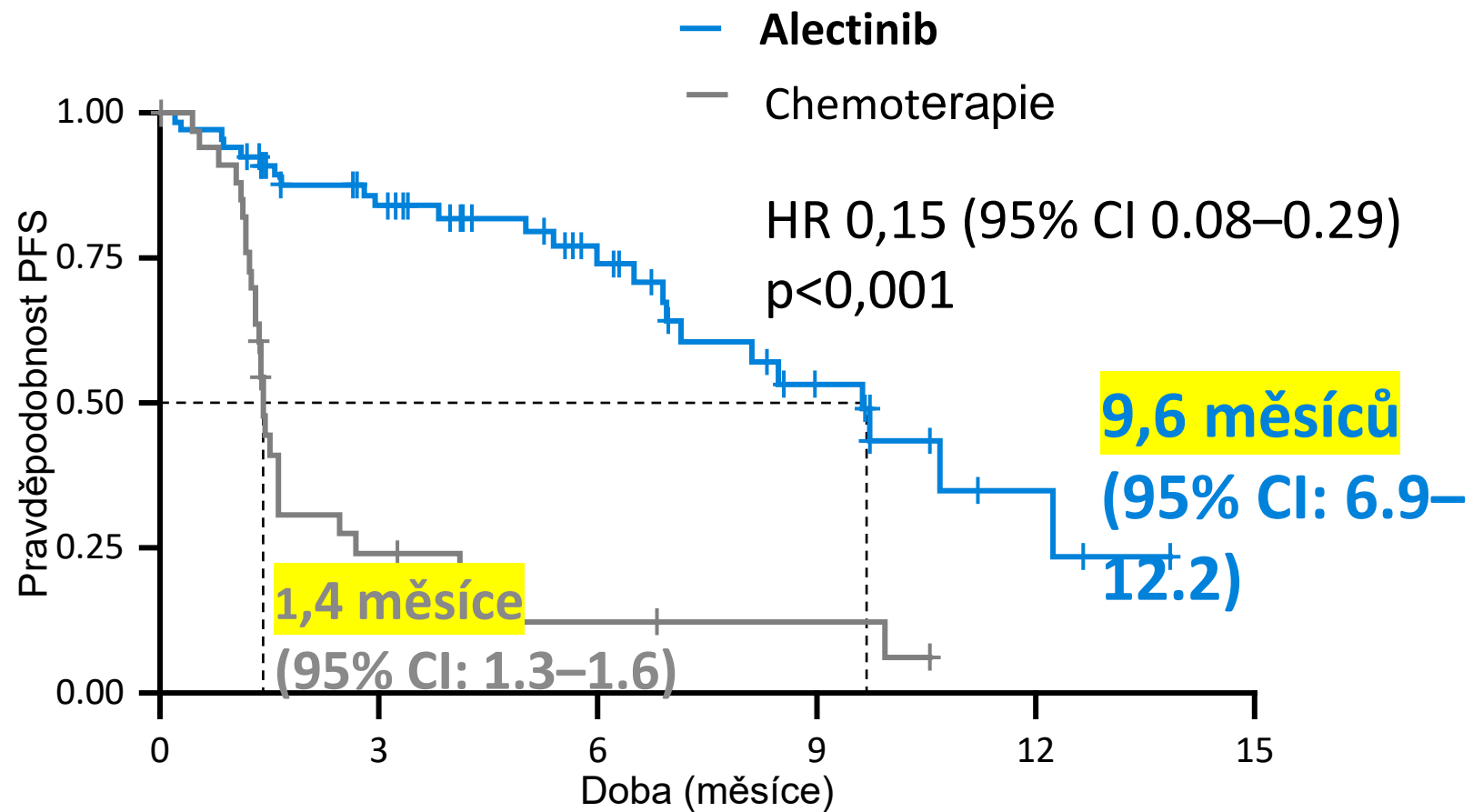
# Alectinib

- 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

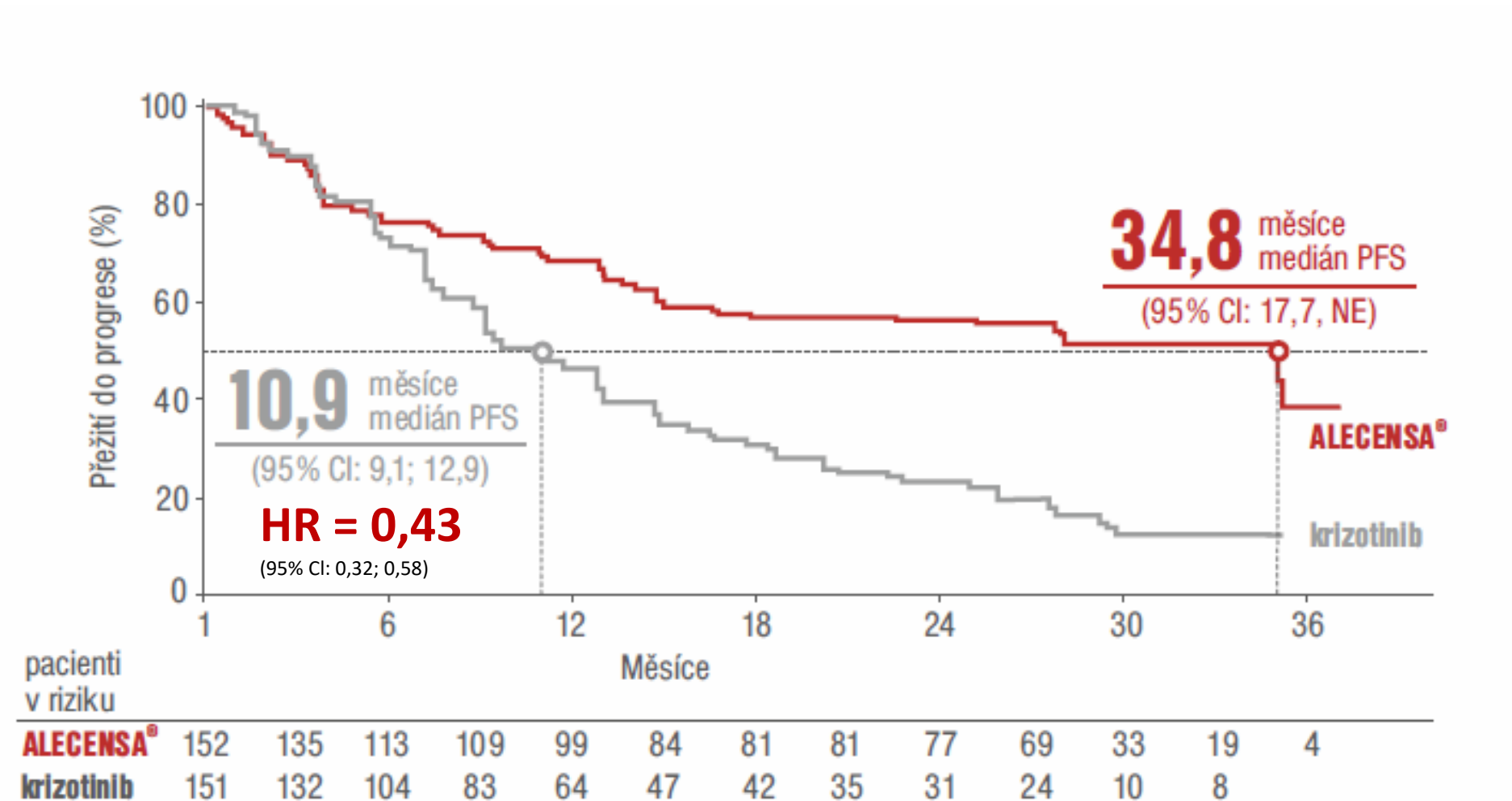
## ✓ Indikace

- 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 od 5/2020

# 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)



# Alectinib efektivně léčí existující CNS metastázy

## PACIENTI S MĚŘITELNÝMI CNS METASTÁZAMI PŘI VSTUPU DO STUDIE <sup>2</sup>

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

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

# Nejlepší dosažená léčebná odpověď na léčbu alectinibem - po stanovení diagnózy - ČR

N = 57

Nejlepší dosažená léčebná odpověď	Léčba alectinibem		Celkem	Podíl pacientů				
	Probíhá	Ukončena		0%	10%	20%	30%	40%
Kompletní remise	2 (5,3 %)	1 (5,3 %)	3 (5,3 %)	5,3				
Parciální remise	9 (23,7 %)	4 (21,1 %)	13 (22,8 %)	22,8				
Stabilizace onemocnění	8 (21,1 %)	6 (31,6 %)	14 (24,6 %)	24,6				
Progrese onemocnění	0 (0,0 %)	5 (26,3 %)	5 (8,8 %)	8,8				
Nehodnocena/Neuvedena	19 (50,0 %)	3 (15,8 %)	22 (38,6 %)	38,6				
<b>Celkem</b>	<b>38 (100,0%)</b>	<b>19 (100,0%)</b>	<b>57 (100,0%)</b>					

U 67 % pacientů léčba alectinibem stále probíhá – z toho důvodu u velkého podílu pacientů léčebná odpověď nebyla z objektivních důvodů prozatím hodnocena a pro přesnější výsledky je třeba delšího sledování u již rozléčených pacientů.



# Brigatinib

- 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**
  - Jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) **pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) po stanovení diagnózy**
  - **V ČR není k 01/2021 ani pro jednu indikaci 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**



## Brigatinib po stanovení diagnózy

- V randomizované klinické studii III. fáze **ALTA-1L** přímo porovnávající brigatinib oproti krizotinibu byla dokumentována superiorita brigatinibu
- Léčba brigatinibem byla spojena s **prodloužením přežití bez progresu (PFS hodnocené investigátorem; 29,4 vs. 9,2 měs; HR: 0,43; p < 0,0001; PFS hodnocené nezávislou komisí; 24,0 vs. 11,0 měs, HR: 0,49; p < 0,0001)**
- *Camidge et al. J Clin Oncol. 2020; Aug 11:JCO2000505. doi: 10.1200/JCO.20.00505.*

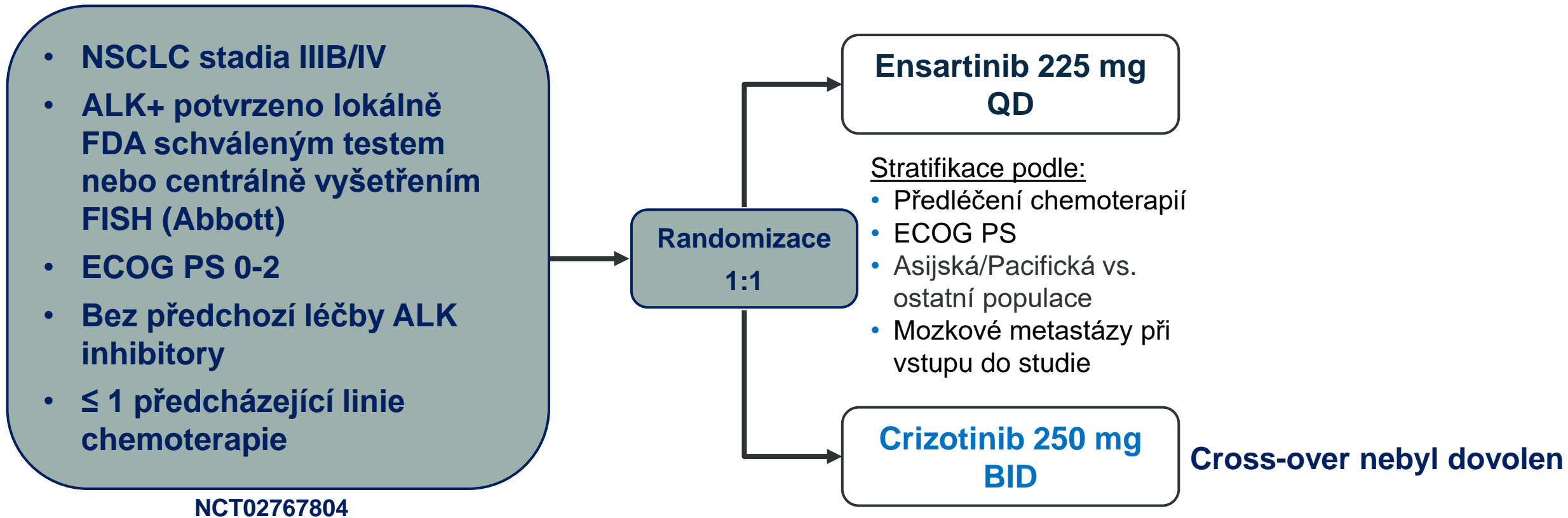
# Ensartinib

- Doporučení ESMO 2020
- **Ensartinib je účinný ALK inhibitor, který je účinný i u nemocných s rezistentními mutacemi ALK**
- Indikován pro léčbu ALK pozitivních nemocných po stanovení diagnózy
- V ČR není v 1/2021 stanovena úhrada

. Tsao AS, et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):613-638; 2. Lovly CM, et al. *Cancer Res.* 2011;71(14):4920-4931; 3. Horn L, et al. *Clin Cancer Res.* 2018;24(12):2771-2779; 4. Fang WF, et al. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 1 [Epub ahead of print]. doi:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e21122; 5. Yang Y, et al. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):45-53.

# Studie eXalt3

## Globální, otevřená, randomizovaná, multicentrická studie fáze III



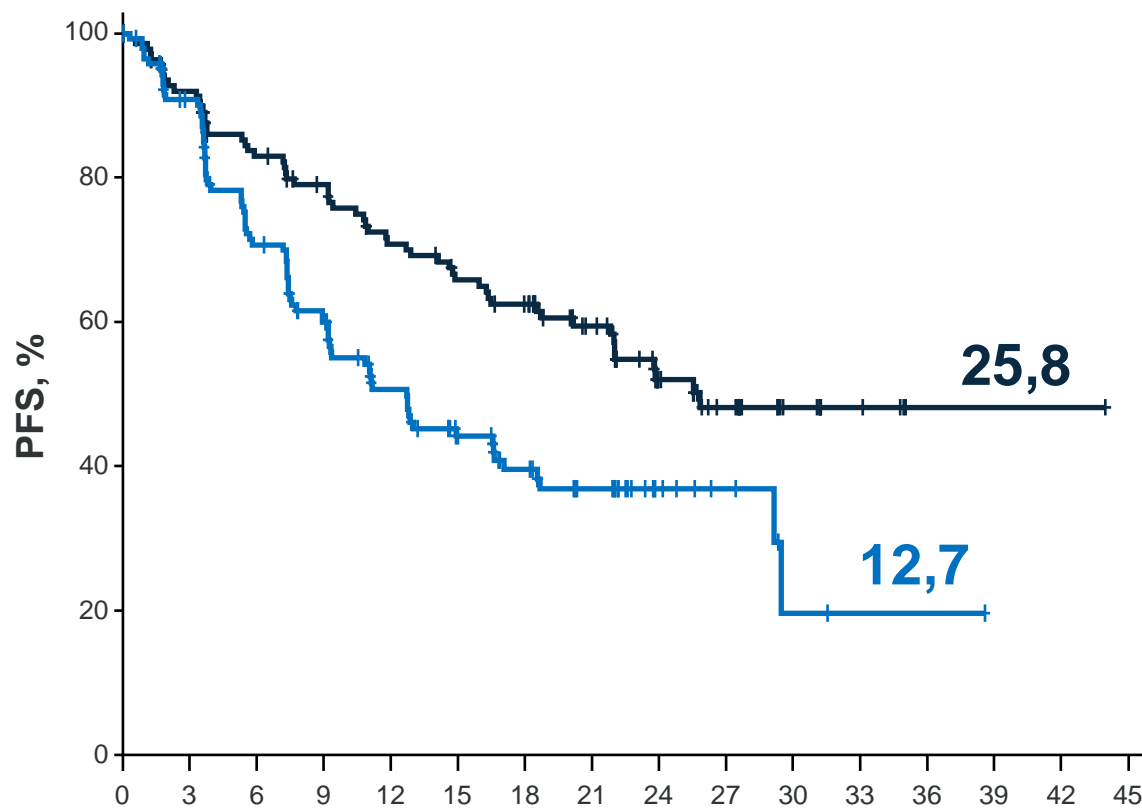
**Primární endpoint:** medián PFS (mPFS) dle hodnocení BICR per RECIST verze 1.1 v ITT populaci

**Hlavní sekundární endpointy:** OS, ORR/DOR (celkově a mozek), TTF (mozek)

BL, baseline; DOR, duration of response; ITT, intent to treat; ROW, rest of world; TTF, time to treatment failure.

Horn L et al. Phase 3 Randomized Study of Ensertinib vs Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive NSCLC Patients: eXalt3. WCLC2020, Presidential Symposium, Aug 8, 2020.

# Studie eXalt3: mPFS dle hodnocení BICR (ITT)



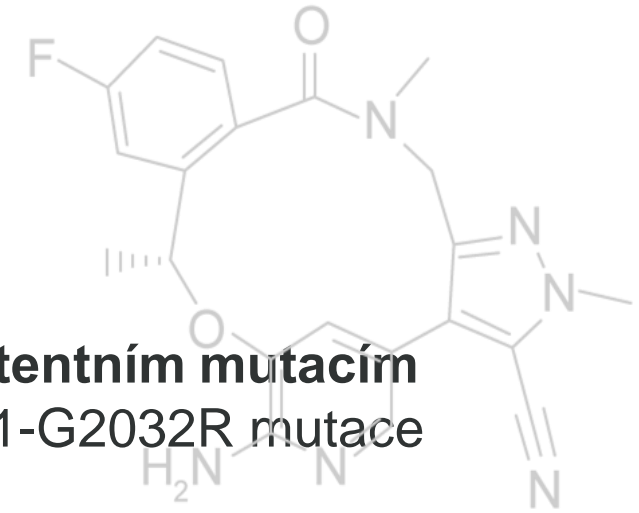
	Enartinib (n = 143)	Crizotinib (n = 147)
mPFS (95% CI), měsíce	<b>25,8</b> (21,8-NR)	<b>12,7</b> (9,2-6,6)
Hazard ratio (95% CI)	<b>0,51</b> (0,35-0,72)	
P hodnota (log-rank test)	<b>0,0001</b>	

	Medián follow-up (rozmezí), měs.
Enartinib	23,8 (0-44)
Crizotinib	20,2 (0-38)

NR, not reached.

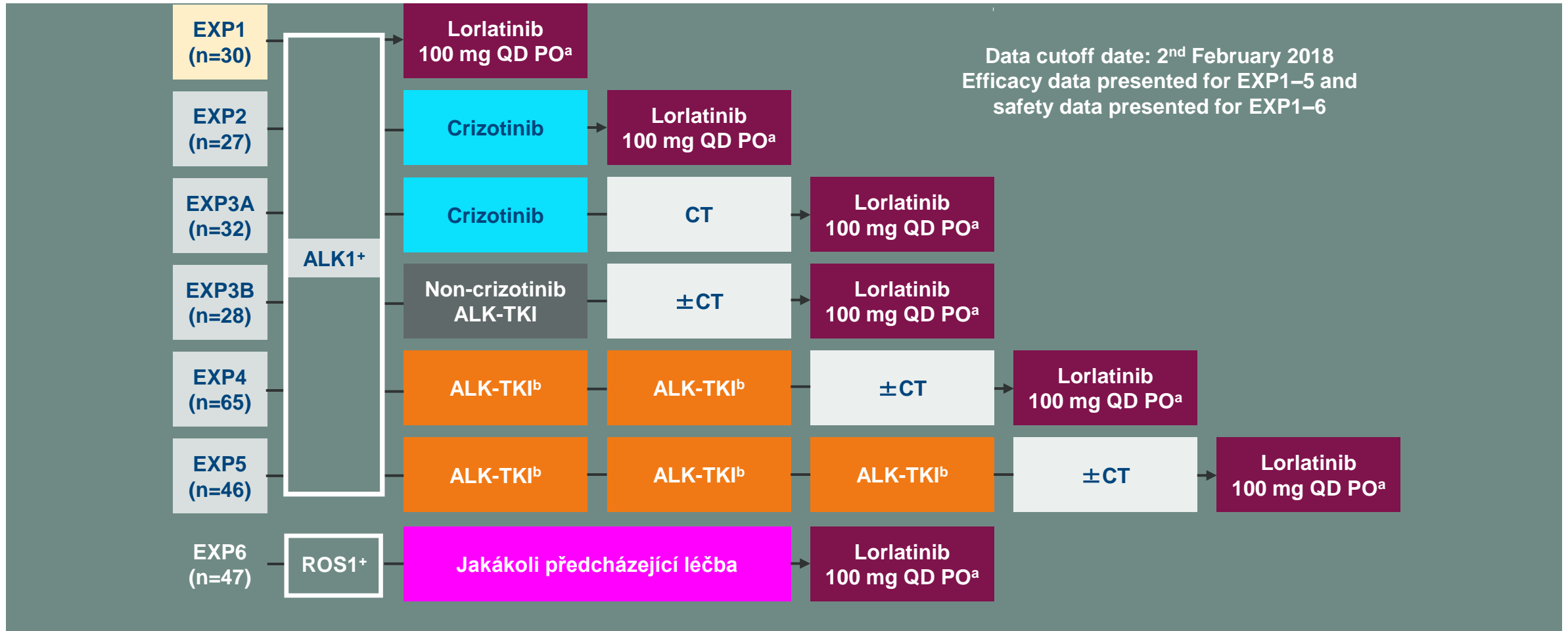
# Lorlatinib

- 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**
- ✓ Dále **účinný u nemocných s translokací ROS1** – doporučení ESMO 2020
- **V ČR není k 1/2021 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.



<sup>a</sup>In 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;

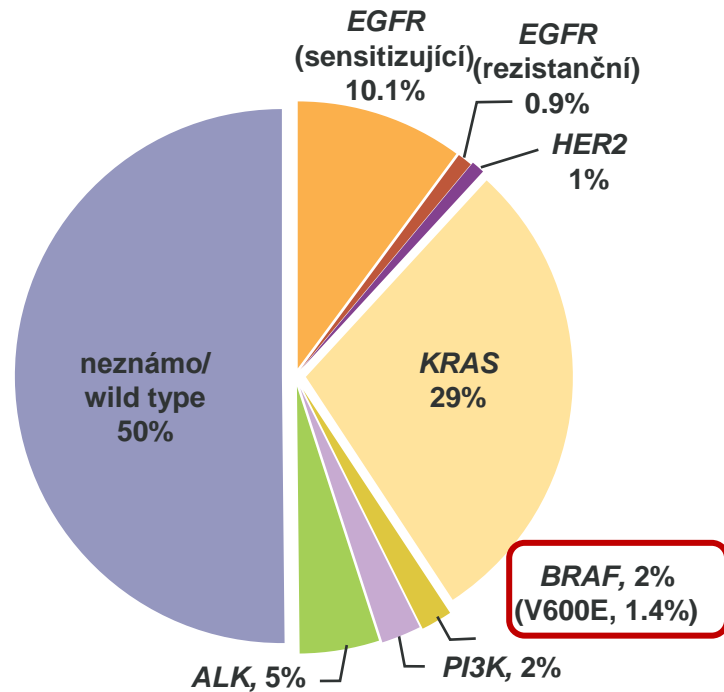
<sup>b</sup>Lines of therapy (if the same TKI is given twice, this is counted as two prior lines of treatment).

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.

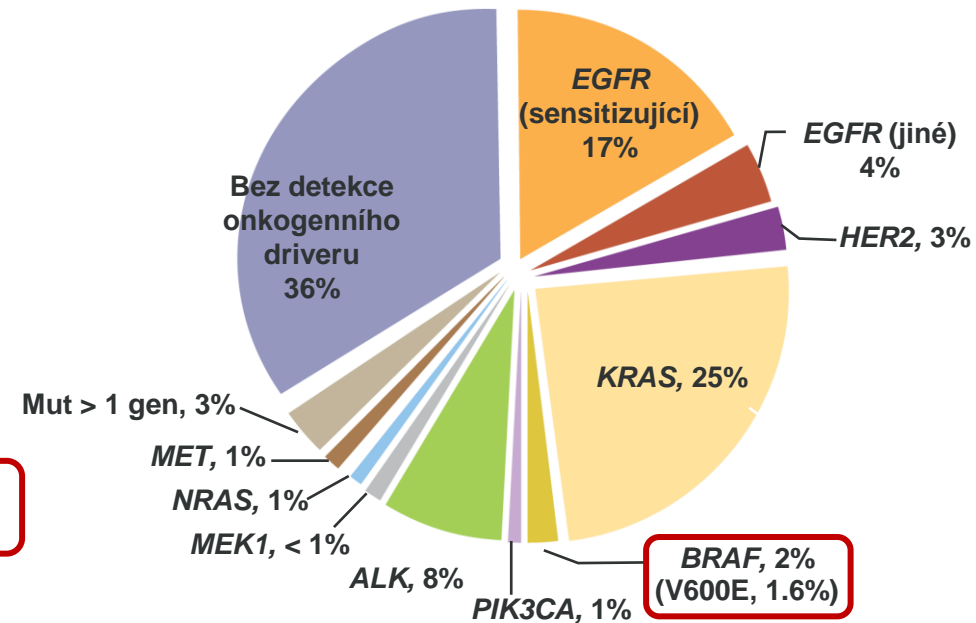
# BRAF inhibitor

# BRAF Mutace u NSCLC

**Francie<sup>1</sup>**  
**NSCLC**  
 (Biomarkers France [IFCT]; N = 17,664)



**US<sup>2</sup>**  
**Adenokarcinom**  
 (Lung Cancer Mutation Consortium; N = 733)



- NSCLC s **BRAF V600E** mutací vykazuje histologické znaky agresivního tumoru<sup>3</sup>
- Pacienti s **BRAF V600E** mutovaným NSCLC příliš neprofitují z léčby platinový derivátem<sup>3,4</sup>

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.

# Dabrafenib

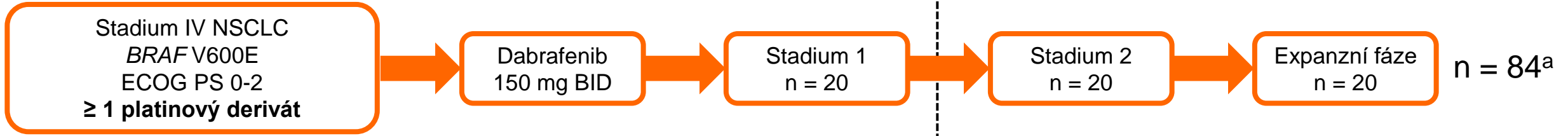
- **Mutace BRAF V600E se vyskytuje asi u 1–2 % pacientů s adenokarcinomy, a to i u kuřáků nebo bývalých kuřáků**
- Dabrafenib je selektivní inhibitor BRAF kináz; onkogenní mutace genu BRAF vedou ke konstitutivní aktivaci dráhy RAS/RAF/MEK/ERK
- 2015 – FDA registrace v kombinaci s MEK 1/2 inhibitorem trametinibem
- 04/2017 – EMA registrace v kombinaci s MEK 1/2 inhibitorem trametinibem

## ✓ Indikace:

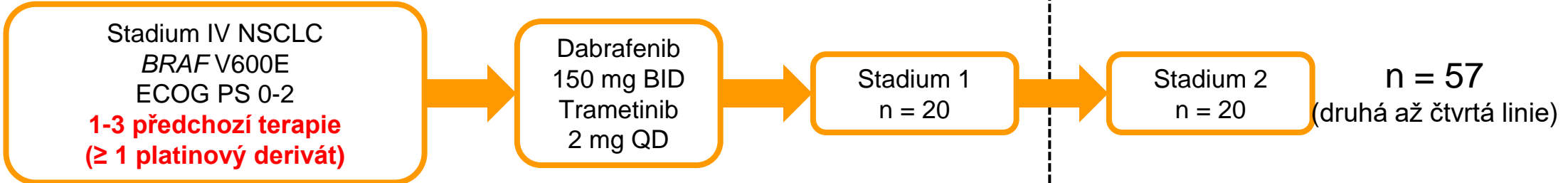
- **Dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF**
- V ČR k 1/2021 není pro tuto léčbu stanovena úhrada

# Dabrafenib: Studie BRF113928: Design

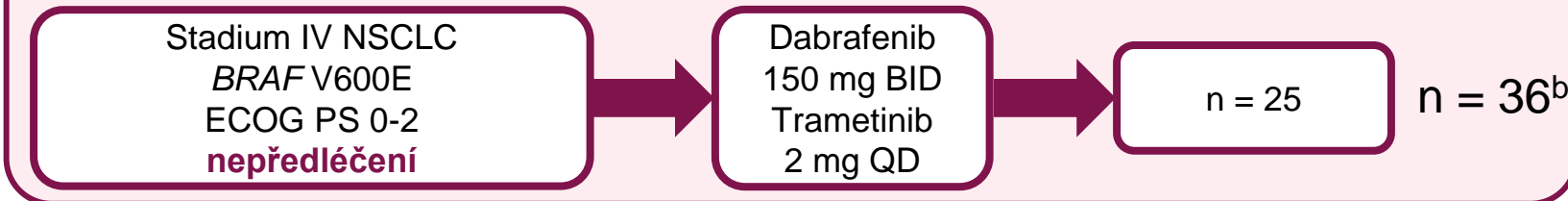
## Kohorta A (monoterapie), plánováno n = 60<sup>1</sup>



## Kohorta B (kombinace D + T), plánováno n = 40<sup>2</sup>



## Kohorta C (kombinace D + T, 1. linie), plánováno n = 25<sup>3</sup>



Primární cíl pro každou kohortu:  
**ORR dle zkoušejících**

BID, dvakrát denně; D, dabrafenib; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance stav; ORR, míra objektivní odpovědi; QD, jednou denně; T, trametinib. <sup>a</sup> zahrnuje 6 nepředlčených pacientů. <sup>b</sup> zahrnuje 2 nepředlčené pacienty původně zařazené do kohorty B pro odchylku od protokolu. 1. Planchard D, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:642-650; 2. Planchard D, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:984-993; 3. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336634>. Accessed May 9, 2017.

# Dabrafenib - závěry

- **Studie BRF113928** - První studie hodnotící kombinaci BRAF a MEK inhibice v 1. linii léčby metastatického *BRAF* V600E mutovaného NSCLC
- **Dabrafenib + trametinib** prokázal podstatnou protinádorovou aktivitu a dlouhotrvající odpověď u **nepředléčených pacientů**
  - **ORR: 64 % (95% CI, 46 % - 79 %)**
  - **Medián DoR: 10,4 měsíce (95% CI, 8,3-17,9)**
  - **Medián PFS: 10,9 měsíce (95% CI, 7,0-16,6)**
  - **Předběžný medián OS: 24,6 měsíců (95% CI, 12,3-NE)**
- Bezpečnostní profil kombinace byl zvládnutelný a podobný profilu známému z léčby melanomu; nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály
- Na základě těchto výsledků byla kombinace dabrafenibu s trametinibem registrována jak FDA, tak EMA, pro léčbu pacientů s řídící mutací bez ohledu na předléčenost

FDA, Food and Drug Administration; 1. Planchard D, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:642-650; 2. Planchard D, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl) [abstract 9075].

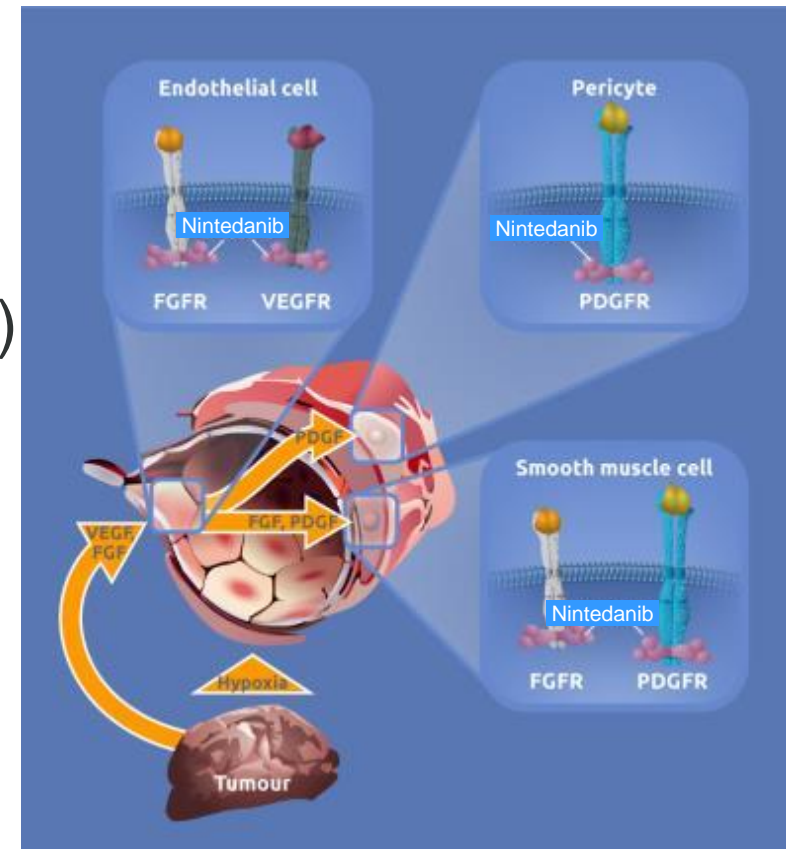
# Inhibitor angiogeneze

# Nintedanib

- 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:

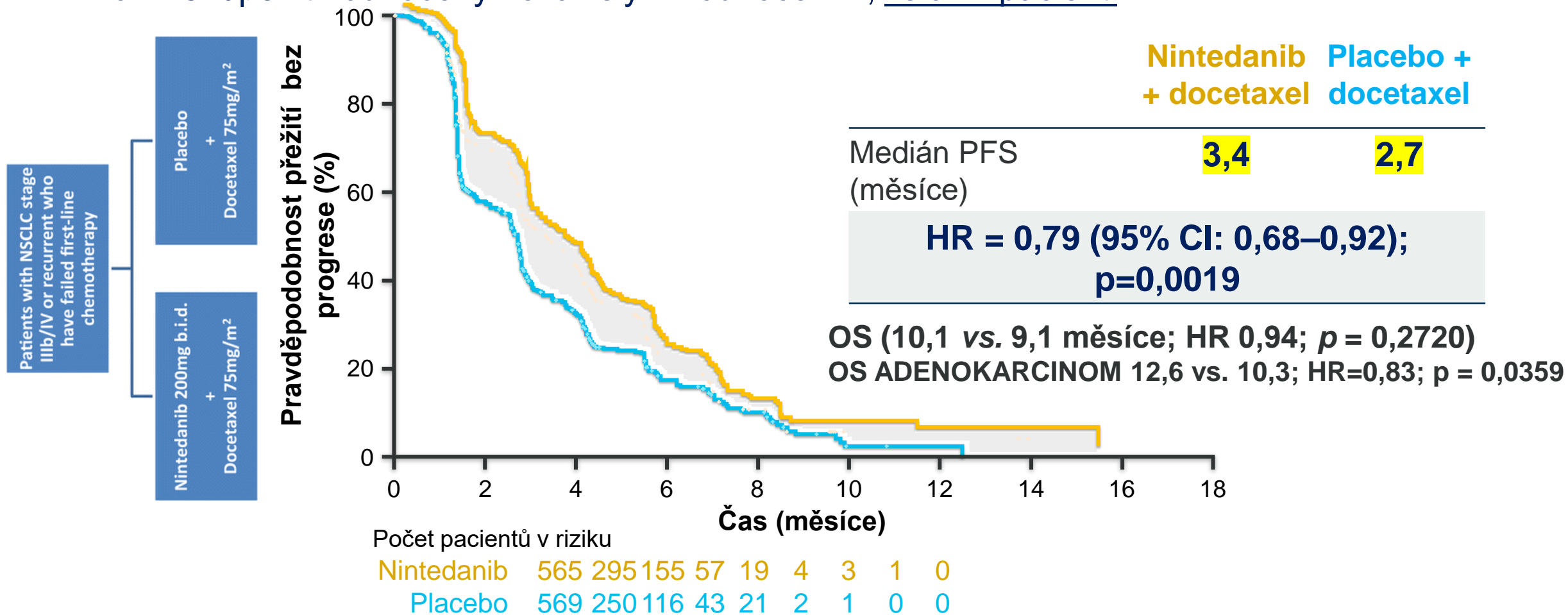
- Pro 2. linii léčby adenokarcinomu NSCLC v kombinaci s docetaxelem
- **V ČR není k 1/2021**





# 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)**

## 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 1/2021 nebyla v ČR pro larotrectinib u pacientů s prokázaným NTRK fúzním genem stanovena úhrada.***

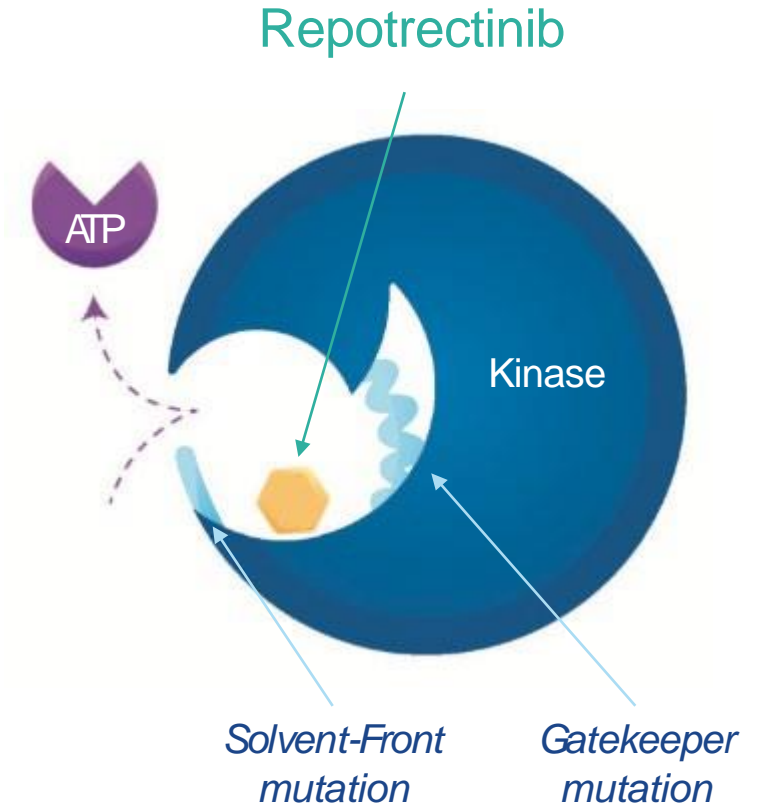
### ➤ **Entrectinib**

ALK inhibitor, ROS1 inhibitor (doporučení NCCN, ESMO), TrkA + TrkB + TrkC antagonist receptoru

- ***K 1/2021 nebyla v ČR pro entrectinib stanovena úhrada***

## Repotrectinib - ALK, ROS1, NTRK TKI 3. generace

- **Selektivní, vysoce potentní, perorální, strukturálně odlišný inhibitor tyrosinkináz ROS1, TRKA-C, ALK**
- Nízká molekulová hmotnost, kompaktní, rigidní 3D makrocyclická struktura
- Schopnost vazby uvnitř vazebného místa pro ATP i v případě výskytu gatekeeper a solvent-front mutací
- Potenciálně účinný v případě rezistence k léčbě TKI nižších generací
- Může zabraňovat nebo oddalovat vznik nových rezistentních mutací



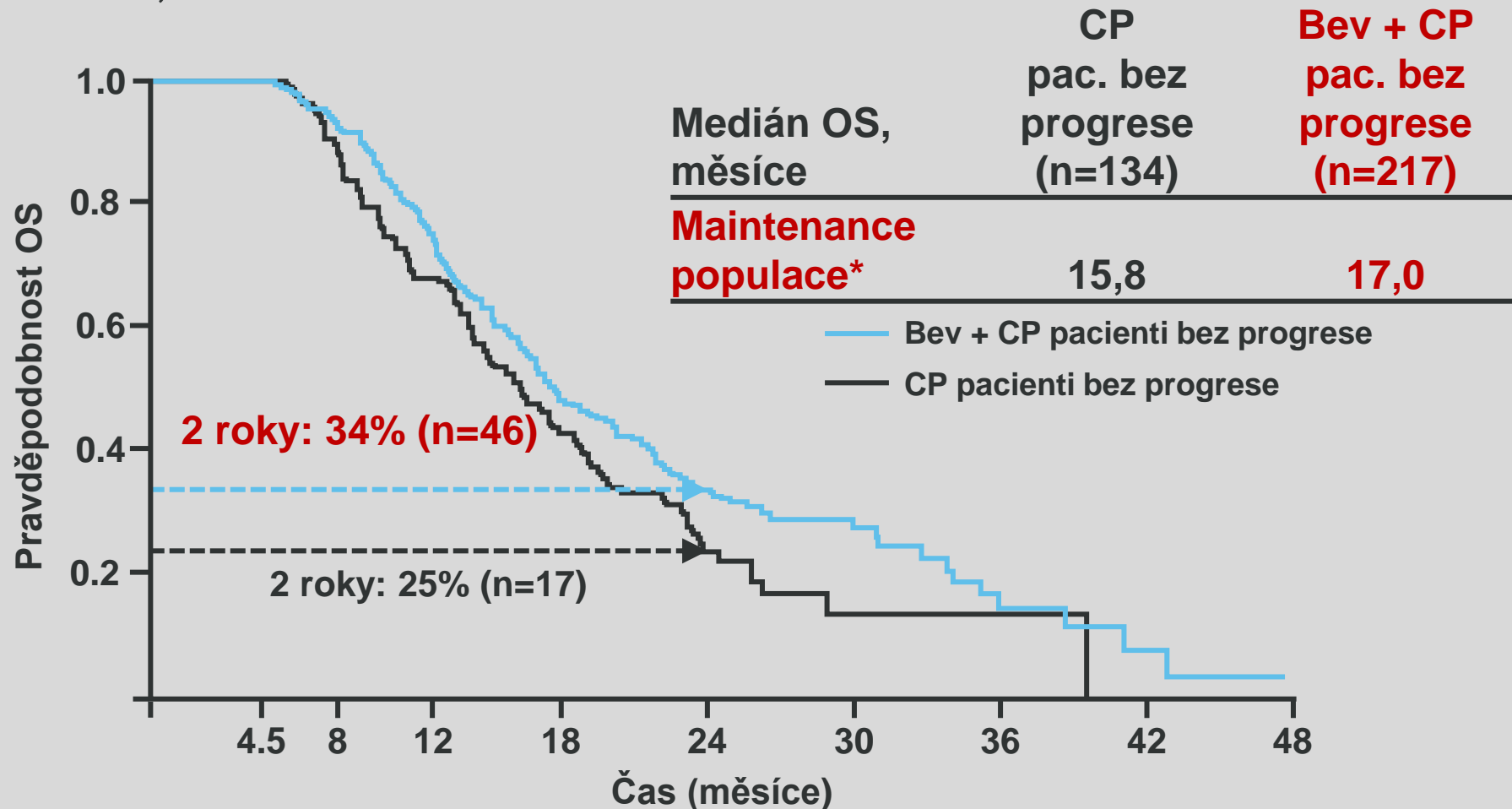
# Monoklonální protilátky

# Bevacizumab

- 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) Pro tuto indikaci není v Č k 1/2021 stanovena úhrada

# Studie E4599: OS u maintenance populace (retrospektivní analýza)

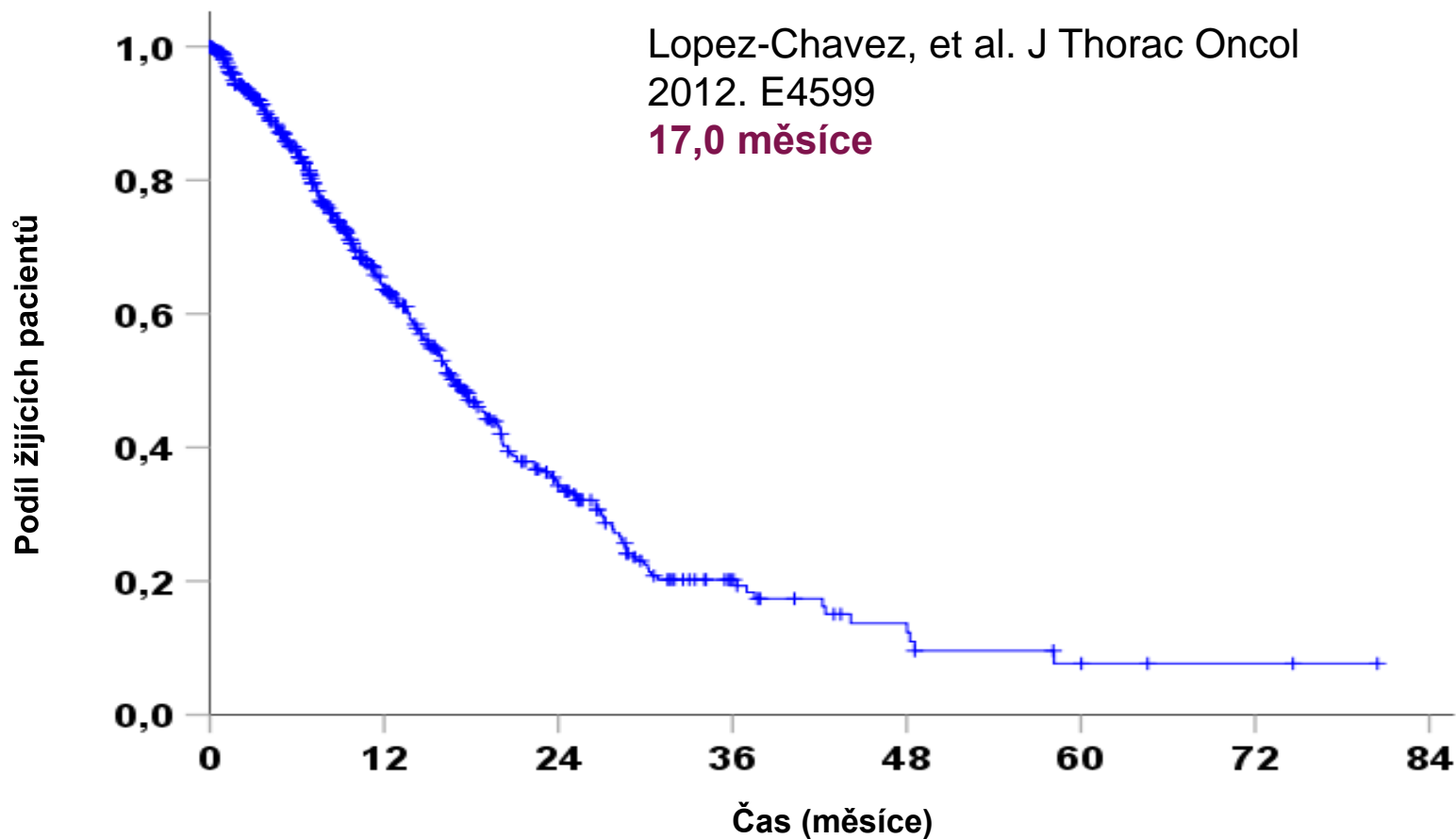
- Lopez-Chavez, et al. J Thorac Oncol 2012



Hodnoceno od začátku indukční léčby

Lopez-Chavez, et al. J Thorac Oncol 2012

# Celkové přežití od data zahájení léčby bevacizumabem - ČR



<b>Počet pacientů</b>	<b>620</b>
<b>Medián OS (95% IS)</b>	<b>16,9 měsíce (15,0–18,8)</b>
	<b>Celkové přežití (%, 95% IS)</b>
<b>3měsíční přežití</b>	92,1 (89,8–94,5)
<b>6měsíční přežití</b>	84,5 (81,4–87,7)
<b>1leté přežití</b>	63,6 (59,1–68,2)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplan-Meiera.



# Necitumumab

- 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 1/2021 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

- 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 2/2021 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^)

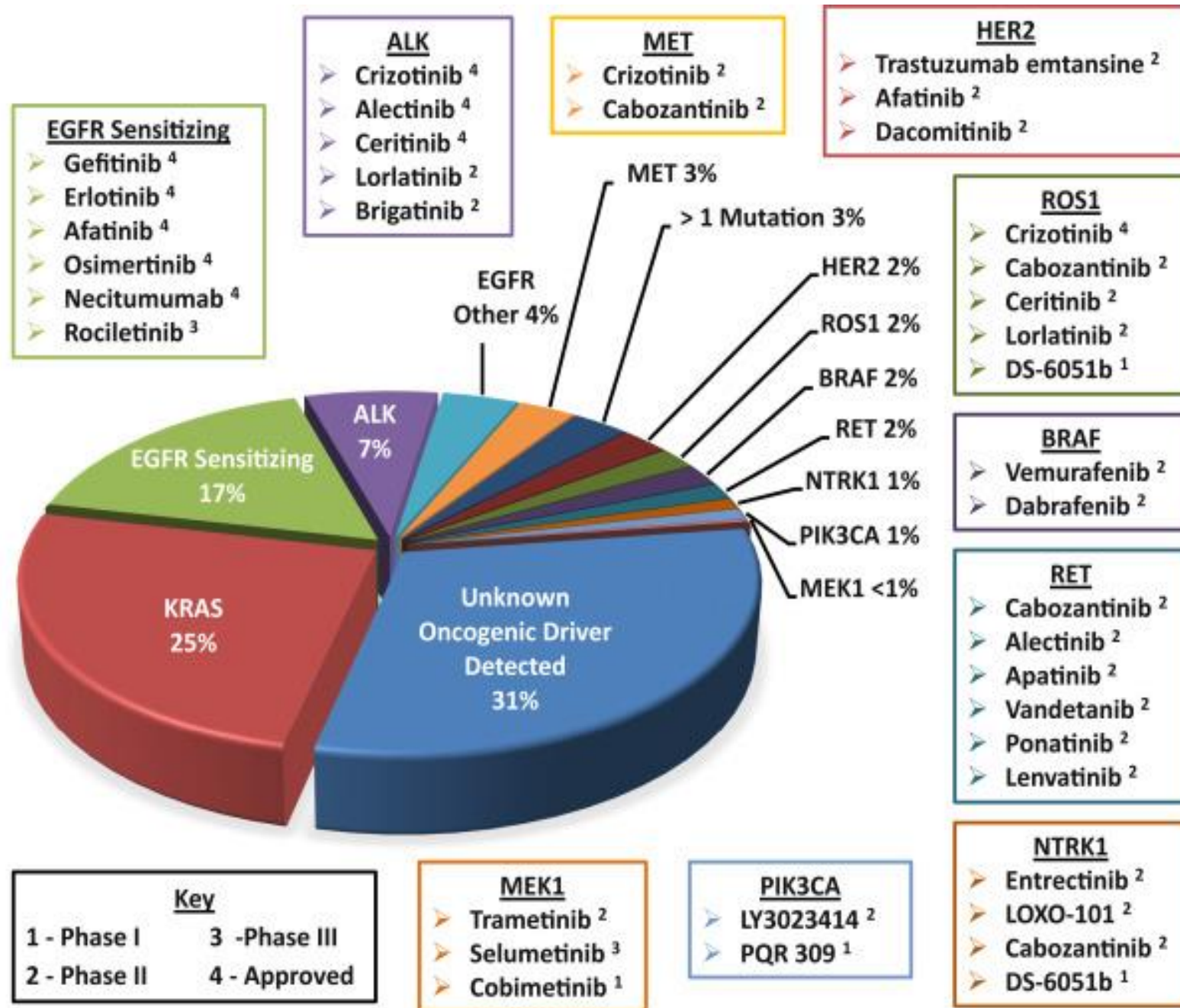
# Budoucnost molekulárně cílené léčby

Dostatek materiálu v době diagnózy

Identifikace sensitivujících mutací

Nové preparáty a jejich kombinace

Uplatnění i v nízkých stádiích



# Závěr

- **Díky preparátům biologické léčby dochází především v případě NSCLC ke zlepšení přežití u neoperabilních místně pokročilých a metastatických NSCLC**

**Děkuji za pozornost**