



Nové postupy v léčbě časných stadií NSCLC

L. Petruželka

Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ Praha

čtvrtek 27.1. 2022 10.30-10.45

úvod

- Při radikální resekci se standardní adjuvantní chemoterapií **30%-55% pacientů recidivuje** převážně s orgánovu diseminací
- 5-leté přežití podle klinických stadií
 - 77–92% st I
 - 53–60% st II
 - 36% st IIIA

Nutnost inovace postupů léčby časných stadií NSCLC

Cíl léčby časných stadií je **kurativní** = inovace léčebných postupů je klinickou urgencí

Klíčová inovace:

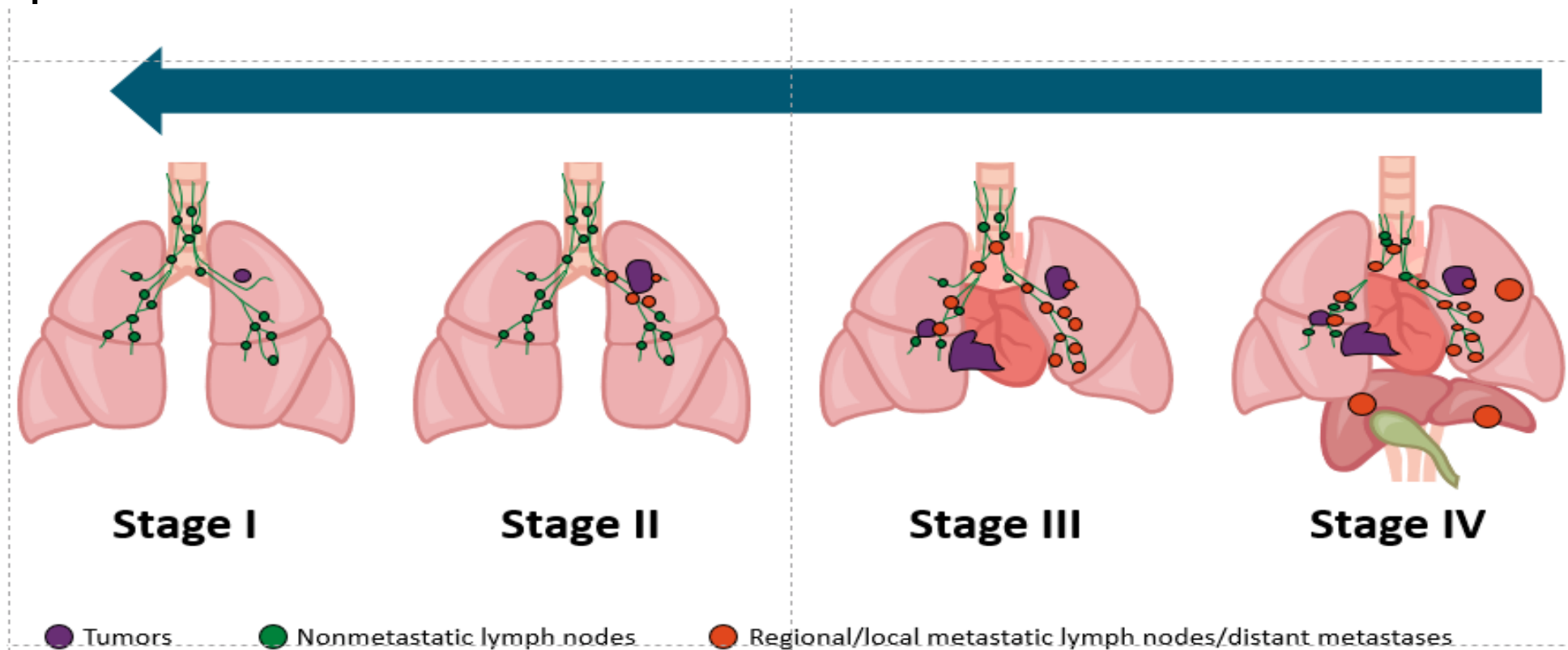
Zařazení imunoterapie do algoritmu léčby časných stadií NSCLC

Evoluce systémové léčby nemetastazujících NSCLC stadia I–III

- Adjuvantní chemoterapie na bazi cisplatiny jako standard léčby časných stadii NSCLC vysokého rizika metastatické diseminace po radikální resekci.
- Anti-PD-L1 imunoterapie s durvalumabem po chemoradioterapii je novým standardem léčby u neresekabilních nebo medicinsky inoperabilních nemetastazujících NSCLC
- Adjuvantní podání osimertinibu po dobu 3 let po standardní chemoterapii prodlužuje DFS u NSCLC s *EGFR* mutací a je budoucím standardem léčby u této podskupiny nemocných
- **Novou perspektivní možností léčby časných stadií NSCLC perioperační podání imunoterapie**

budoucnost

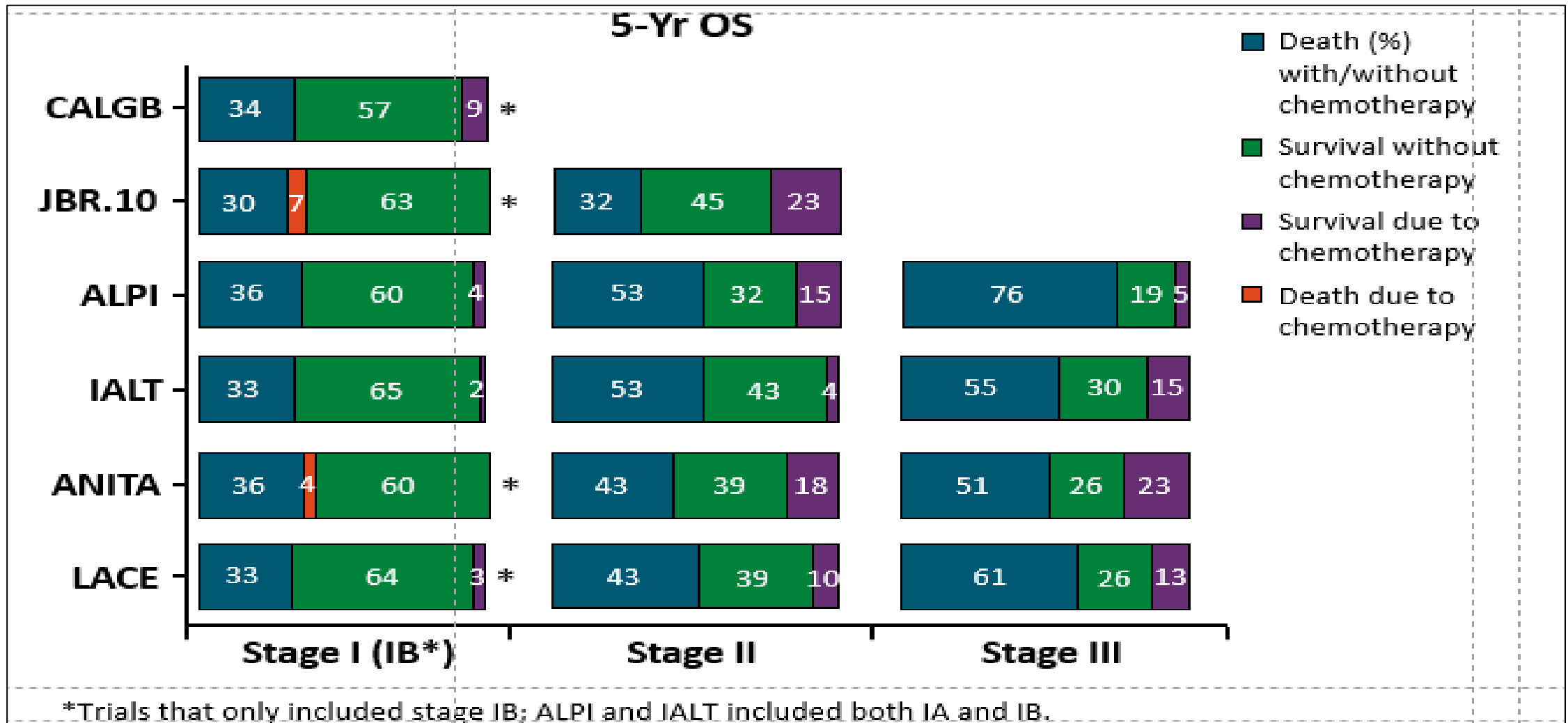
- Posun **neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie** do léčby časných operabilních stadií NSCLC



Imunoterapie „check point“ inhibitory (ICI)

ADJUVANCE

Adjuvantní chemoterapie časných stadií NSCLC



Klinické studie adjuvantní monoterapie ICI v léčbě NSCLC

PEARLS/KEYNOTE-091¹

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection with or without adjuvant CT (N = 1177)

Pembrolizumab
200 mg IV Q3W x 1 yr

Placebo
IV Q3W x 1 yr

Primary endpoint: DFS

BR31³

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection with or without adjuvant platinum CT (N = 1360)

Durvalumab
x 1 yr

Placebo
x 1 yr

Primary endpoint: DFS in PD-L1 TC \geq 25% without *EGFR* or *ALK* mut

ANVIL²

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection with or without adjuvant CT and/or RT (N = 903)

Nivolumab
IV Q4W x 1 yr

Observation
x 1 yr

Primary endpoints: DFS, OS

IMpower010⁴

Adults with stage IB (T \geq 4 cm)/II/IIIA NSCLC per AJCC 7th edition after complete surgical resection (N = 1280)

Cisplatin CT
x four 21-d
cycles

Atezolizumab
1200 mg IV
Q3W x 16

BSC
x 1 yr

Primary endpoint: DFS in PD-L1+ stage II-IIIa, all stage II-IIIa, and ITT

Klinické studie fáze III současný stav

Klinická studie (Plánovaný počet pac)	Stav *	Klinické st (TNM Ed)	Adjuvantní CT	Adjuvantní ICI	Primární cíl (e)
IMpower010 (N = 1280) ^{1,2}	ukončen nábor publikace	IB-IIIA (7th)	1-4 cykly of cis + pemetrexed, gem, doc, vin	sekvenčně atezolizumab vs BSC	DFS
ANVIL (N = 903) ^{3,4}	ukončen nábor	IB-IIIA (7th)	CT a/nebo RT možná	sekvenčně nivolumab vs observation	DFS, OS
PEARLS (N = 1177) ^{5,6}	ukončen nábor	IB-IIIA (7th)	CT možná	sekvenčně pembrolizumab vs placebo	DFS
BR31 (N = 1360) ⁷	ukončen nábor	IB-IIIA (8th)	CT možná	sekvenčně durvalumab vs placebo	DFS
ALCHEMIST CT-ICI (N = 1263) ⁸	probíhá	IB-IIIA (7th)	1-4 cykly carbo nebo cis + pemetrexed, ptx, gem	konkomitantně pembrolizumab následně pembrolizumab vs sekvenční pembrolizumab vs observace	DFS, OS

1. NCT02486718. 2. Wakelee. ASCO 2021. Abstr 8500. 3. NCT02595944. 4. Chaft. ASCO 2018. Abstr TPS8581.
5. NCT02504372. 6. O'Brien. ASCO 2016. Abstr TPS8571. 7. NCT02273375. 8. NCT04267848

IMpower010: Adjuvantní Atezolizumab vs BSC u radikálně resektovaných NSCLC st IB-IIIa následně po adjuvantní CT

- Randomized, open-label phase III trial (data cutoff for interim analysis: January 21, 2021)

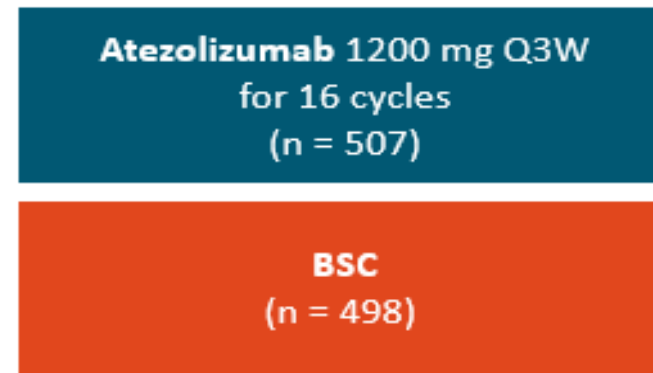
Stratification by sex, stage (IB vs II vs IIIA), histology, PD-L1 tumor expression per SP142 assay (TC2/3 and any IC vs TC0/1 and IC2/3 vs TC0/1 and IC0/1)

Patients with **completely resected stage IB-IIIa NSCLC**; tumor tissue for PD-L1 analysis required (N = 1280)



Adjuvant chemotherapy[†]
for 1-4 cycles
(n = 1269)

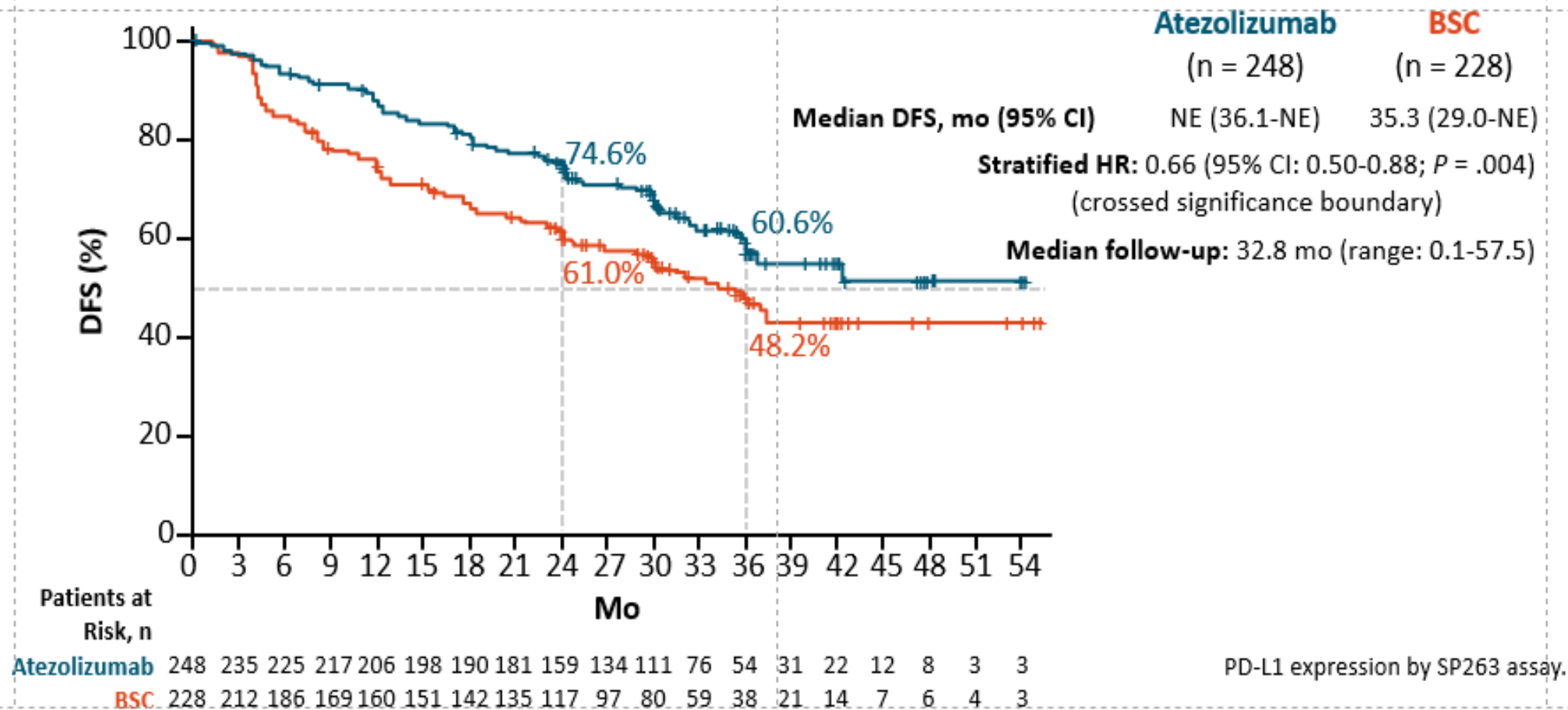
*Per UICC/AJCC v7 (includes stage IB tumors ≥4 cm). Cisplatin + pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, or vinorelbine.



Survival follow-up
No crossover allowed

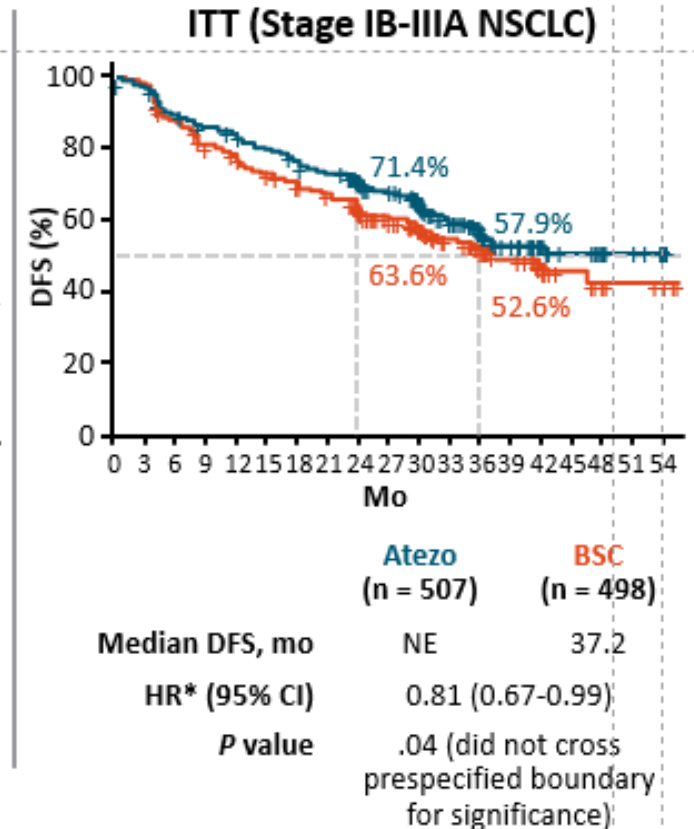
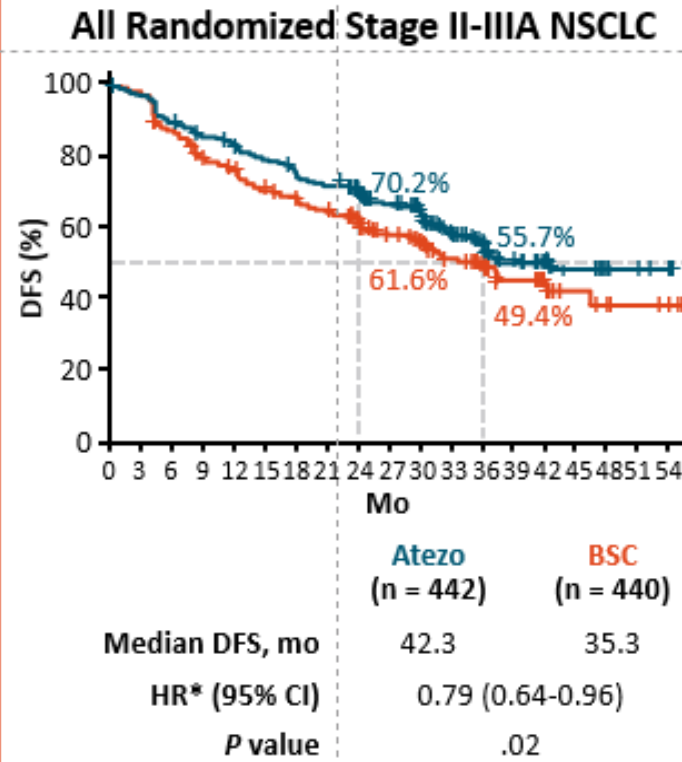
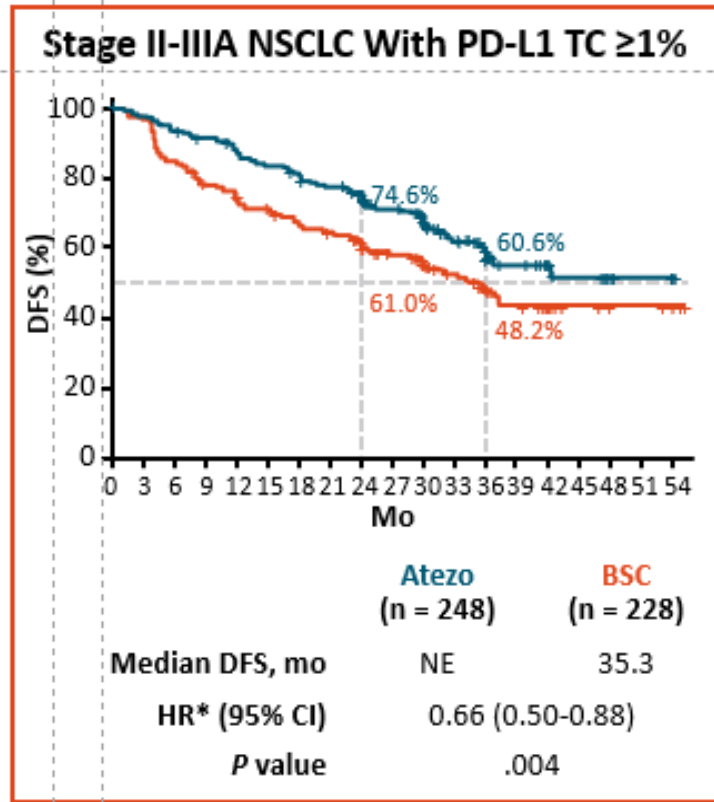
- **Primary endpoint:** hierarchical evaluation of inv-assessed DFS in 3 populations: stage II-IIIa with PD-L1 TC ≥1%[‡] → all randomized stage II-IIIa → ITT population (stage IB-IIIa)
- **Key secondary endpoints:** OS (ITT); DFS in stage II-IIIa with PD-L1 TC ≥50%[‡]; 3-yr and 5-yr DFS in all 3 populations; safety

IMpower010: DFS St II-III A NSCLC PD-L1 TC ≥1% (primární cíl)



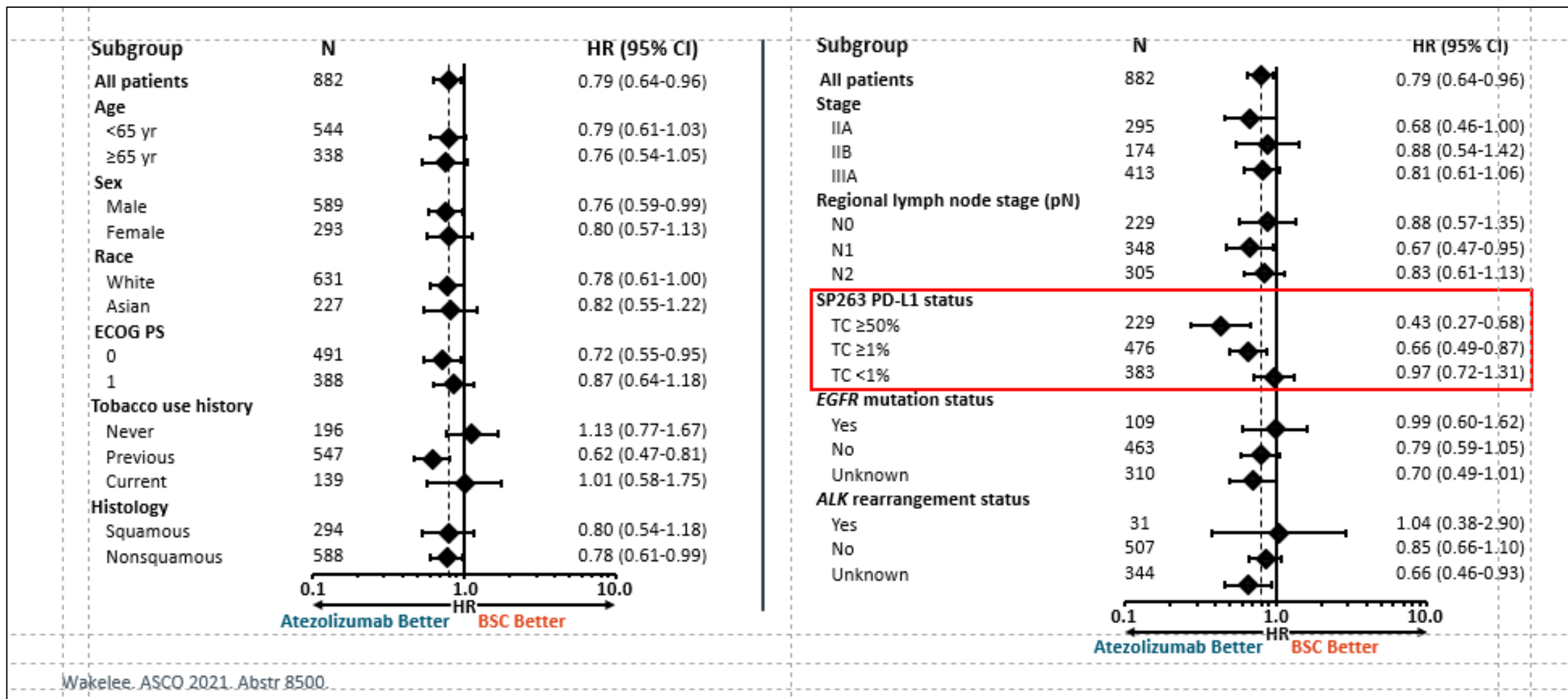
IMpower010: DFS

SP263 PD-L1 status			
TC ≥50%	229	◆	0.43 (0.27-0.68)
TC ≥1%	476	◆	0.66 (0.49-0.87)
TC <1%	383	◆	0.97 (0.72-1.31)



- DFS benefit seen across subgroups, but primarily in patients with stage II-III A NSCLC and PD-L1 TC ≥1%

IMpower010: DFS benefit ve všech podskupinách v klinických stadiích II-III A



IMpower010 - závěry

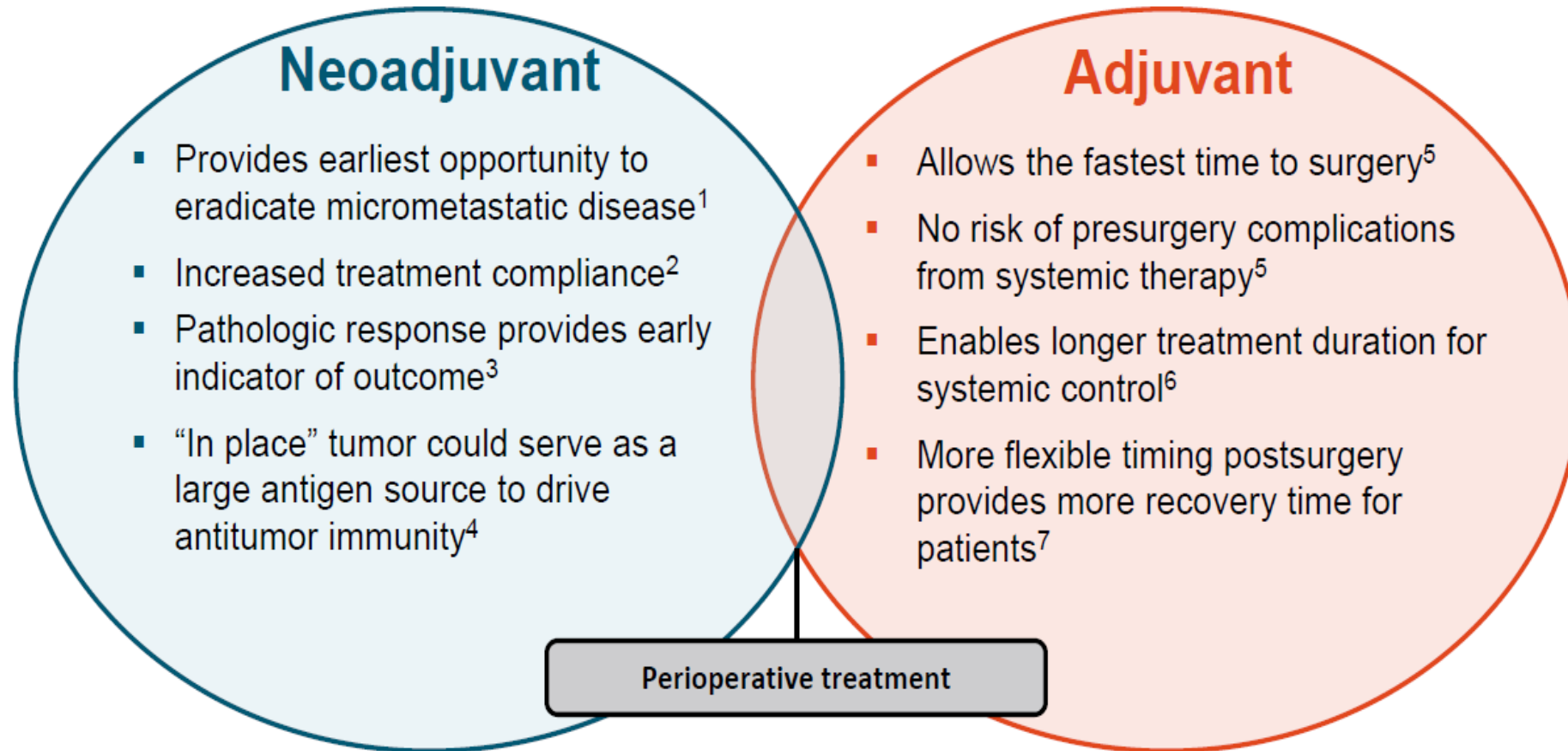
- **Signifikantní zlepšení DFS po přidání atezolizumabu následně po chemoterapii na bazi cisplatiny u pacientů po radikální resekci PD-L1–pozitivních, NSCLC st II-III A (7. vydání)**
 - **Největší přínos při expresi PD-L1 $\geq 50\%$ (HR: 0.44)**
- **IMpower010 je první klinická studie fáze III prokazující účinnost adjuvantní PD-(L)1 blokády po kompletní chirurgické resekci a adjuvantní chemoterapii NSCLC**

Imunoterapie „check point“ inhibitory (ICI)

NEOADJUVANCE

Neoadjuvantní vs adjuvantní terapie

neoadjuvance poskytuje výhody ve srovnání s adjuvancí : lepší tolerance při načasování před chirurgií , downstaging, časná eradikace mikrometastaz, časně vyhodnocení účinnosti léčby



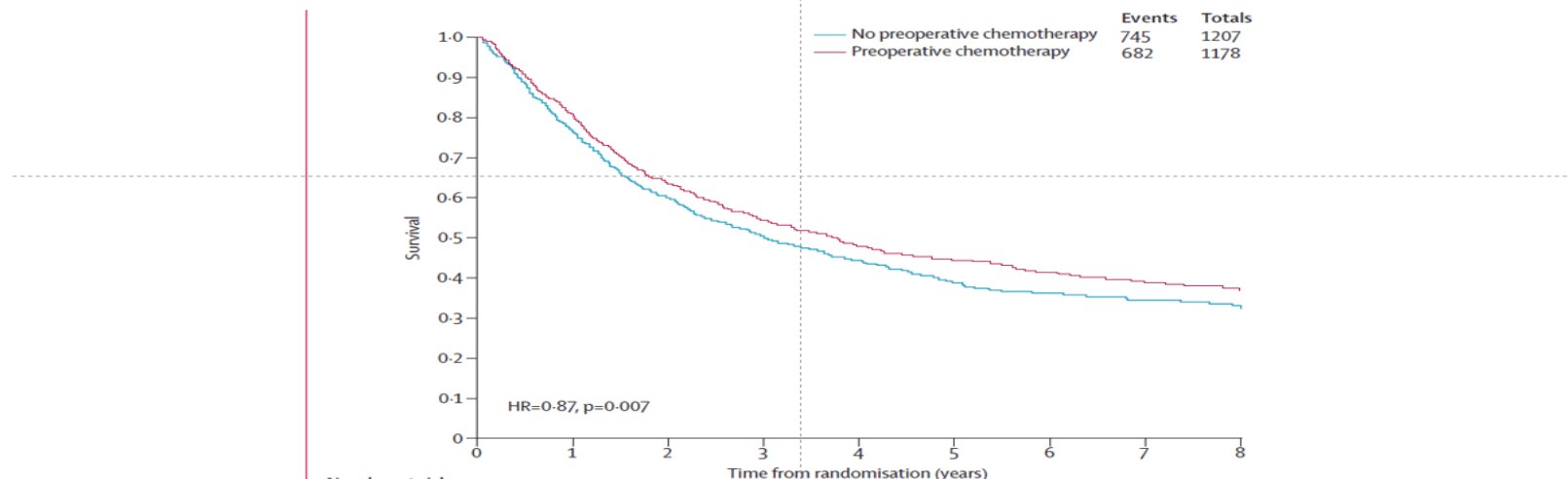
1. Lewis. Front Oncol. 2018;8:5. 2. Felip. JCO. 2010;28:3138. 3. Hellmann. Lancet Oncol. 2014;15:e42. 4. Zhang et al. Clin Can Res 2020; 26:1327-37. 5. McElnay. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 2:S224. 6. Yuan. Signal Transduct Target Ther. 2019;4:61. 7. Owen. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 3):S404.

Předoperační (neoadjuvantní) imunoterapie u primárně resektabilních NSCLC - proč

- Více než 50% pacientů st I - III po resekci NSCLC recidivuje
- Chemoterapie před (neoadjuvantní) nebo po (adjuvantní) chirurgické intervenci : absolutní zlepšení 5-letého přežití \approx 5% při klinicky nezadbatelných NÚ



Efekt předoperační chemoterapie
zlepšení absolutní doby přežití 5% v 5 letech, z 40% na 45%



Klinické studie s neoadjuvantní imunoterapií u operabilních NSCLC

Neoadjuvantní Imunoterapie	počet trialů	fáze
monoterapie	6	IB, II
kombinovaná imunoterapie	2	II
kombinace imunoterapie a chemoterapie	10	II,III
kombinace imunoterapie a radioterapie	3	II

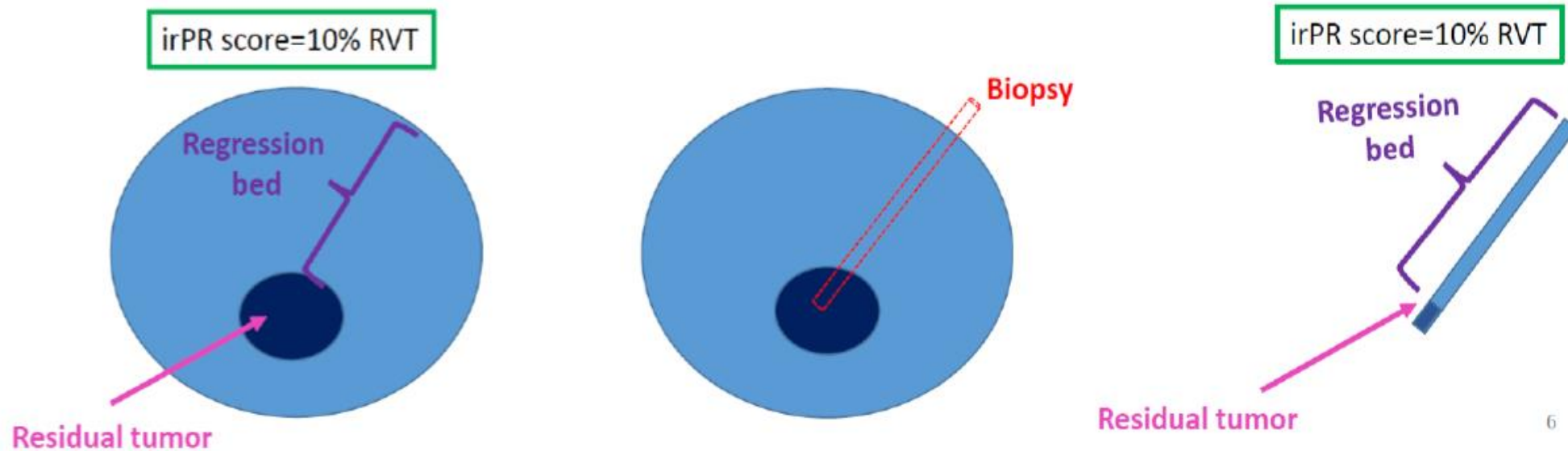
Neoadjuvantní ICI časných stadií NSCLC

Study	N	Stages	Neoadjuvant Regimen	All Stages, %			
				MPR	pCR	ORR	Resected
Forde et al ¹	21	I-III A	Nivolumab x 2	45* [¶]	15*	10	95
LCMC3 ^{2,3}	181	IB-III B	Atezolizumab x 2	21 [†]	7 [†]	7	88
NEOSTAR ^{4,5}							
▪ Arm A	23	I-III A	Nivolumab x 3	22 [‡]	10 [‡]	22	96
▪ Arm B	21		Nivolumab/Ipilimumab x 3	38	38	19	81
MK3475-223 ⁶	15	I-II	Pembrolizumab x 1-2	31*	15*	NR	87
Li et al ⁷	40	IA-III B	Sintilimab x 2	40.5*	16.2*	20	93
NADIM ⁸	46	III A	Nivo + carbo/pac x 3	83*	63*	76	89
Shu et al ⁹	30	IB-III A	Atezo + carbo/nab-pac x 2-4 [§]	57 [‡]	33 ^{¶¶}	63	87
SAKK 16/14 ¹⁰	68	III A	Cis/doc x 3, then durvalumab x 2	62*	18*	58	81

*Calculated from patients who had complete surgical resection. [¶]Stage IIIA MPR: 2/9 (22%). [†]Calculated from patients in efficacy population who had intended surgery and MPR assessment. [‡]ITT. [§]Patients without PD after 2 cycles received 2 additional cycles. ^{¶¶}6/10 patients with pCR had stage IIIA disease. Caution should be used with cross trial comparisons.

MPR : Nový koncept hodnocení léčebné odpovědi

MPR_{bx} = Major pathologic response (MPR, $\leq 10\%$ residual viable tumor) assessed on biopsy, rather than definitive surgical resection



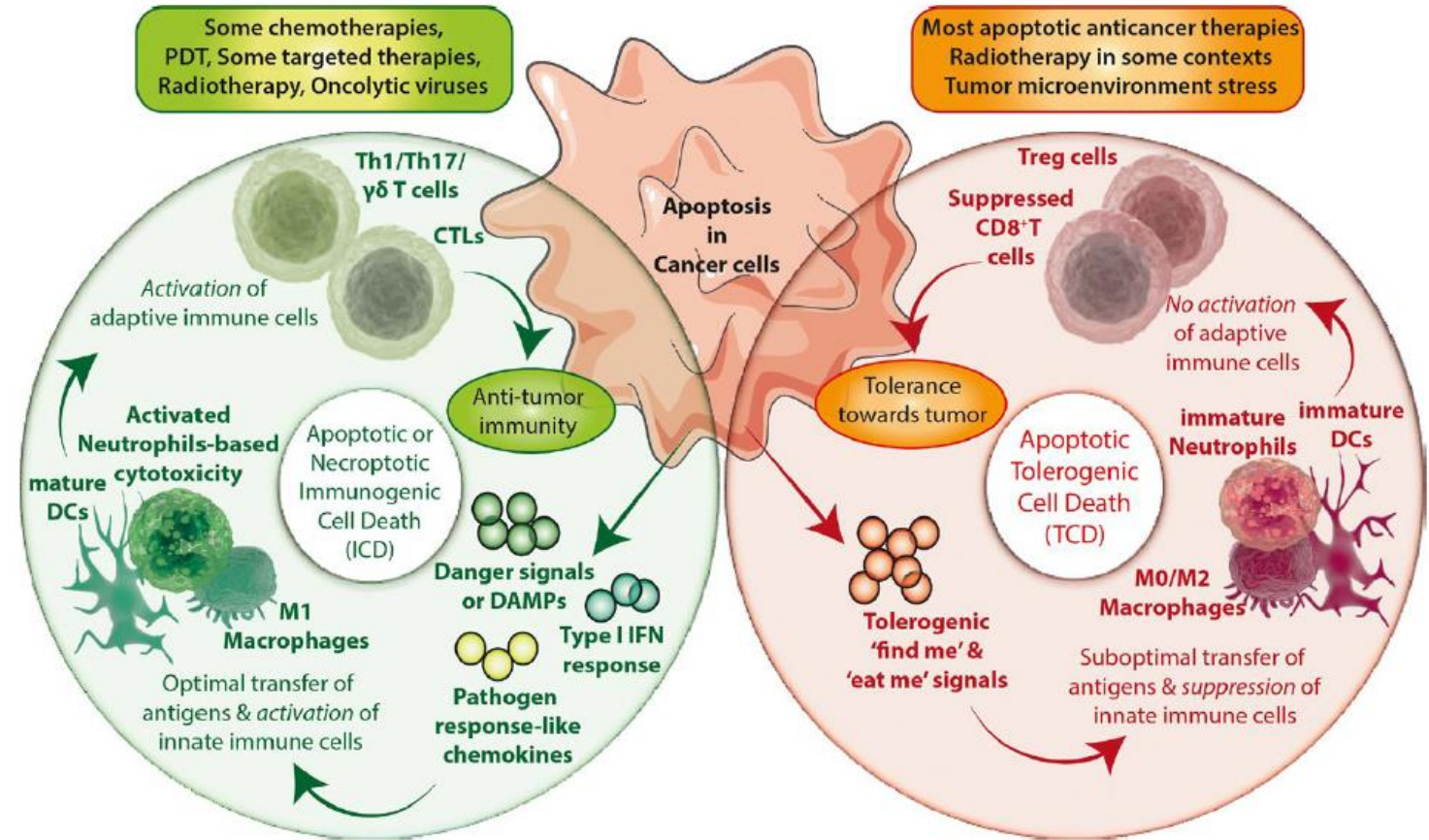
Proč kombinace imuno a chemoterapie: biologický pohled

Imunoterapie zvyšuje sensitivitu k chemoterapii

- Ovlivnění MDSC / makrofágů
- Reprogramování nádorových cév

Chemoterapie potencuje imunitní odpověď

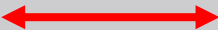
- Imunogenní buněčná smrt
- Deplece MDSC a Treg
- Influx TIL, inflamace



MDSC myeloid-derived suppressor cells

Historicky byla chemoterapie spojovana s imunosupresi, a proto byla považovana za inkompatibilni s imunoterapii.

NSCLC : neoadjuvantní CT + ICI : klinické studie fáze III

Study Title (Planned Accrual)	Status*	Disease Stage (TNM Edition)	CT Backbone	Neoadjuvant Intervention	Adjuvant IO Treatment	Primary Endpoint(s)
CheckMate 816 (N = 358) ^{1,2} 	Completed accrual	IB-IIIA (7th)	3 cycles of cis/pemetrexed, carbo/pac, cis/gem, carbo/pac (nivolumab arm) <i>or</i> cis/pemetrexed, cis/vin, cis/doc, cis/gem, carbo/pac (CT arm)	± Nivolumab [†]	No	pCR, EFS
KEYNOTE-671 (N = 786) ³	Accrual ongoing	II-IIIB (8th)	≥4 cycles of cis/(gem or pemetrexed)	Pembrolizumab or placebo	13 x 3-wk cycles of pembrolizumab or placebo	EFS, OS
IMpower030 (N = 450) ⁴	Accrual ongoing	II-IIIB (8th)	4 cycles of carbo/pemetrexed, carbo/nab-pac, cis/pemetrexed, or cis/gem	Atezolizumab or placebo	16 x 3-wk cycles of atezolizumab or BSC	EFS
AEGEAN (N = 800) ^{5,6}	Accrual ongoing	IIA-IIIB (8th)	4 cycles of carbo/pac, carbo/pemetrexed, cis/gem, or cis/pemetrexed	Durvalumab or placebo	12 x 4-wk cycles of durvalumab or placebo	pCR, EFS
CheckMate 77T (N = 452) ^{7,8}	Accrual ongoing	IIA-IIIB (8th)	≥4 cycles carbo/pac, cis/doc, carbo/pemetrexed, cis/pemetrexed, or carbo/pac	Nivolumab or placebo	Nivolumab or placebo for 1 yr	EFS

1. NCT02998528. 2. Spicer. ASCO 2021. Abstr 8503. 3. NCT03425643. 4. NCT03456063.

5. NCT03800134. 6. Heymach. WCLC 2019. Abstr P1.18-02. 7. Cascone. ASCO 2020. Abstr TPS9076. 8. NCT04025879.

*As of September 2021. [†]Nivolumab + ipilimumab arm closed.

CheckMate 816: Neoadjuvantní léčba kombinací nivolumab + CT na bazi platiny u resekabilních NSCLC st IB-III A

- Randomized, open-label phase III trial (data cutoff: September 16, 2020; min f/u: 7.6 mo)

Stratified by stage (IB/II vs IIIA), PD-L1[†] (≥1% vs <1%), and sex

Radiologic restaging

Patients with newly diagnosed, resectable, stage IB (≥4 cm) to IIIA NSCLC*;
no sensitizing EGFR mutations or ALK alterations
(N = 358)

Nivolumab 360 mg Q3W +
CT Q3W x 3 cycles
(n = 179)

CT[†] Q3W x 3 cycles
(n = 179)

Surgery
(within 6 wk
post tx)

Optional
adjuvant CT
± RT

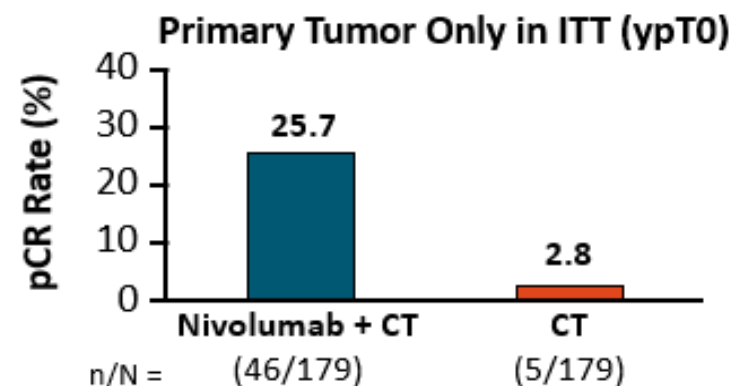
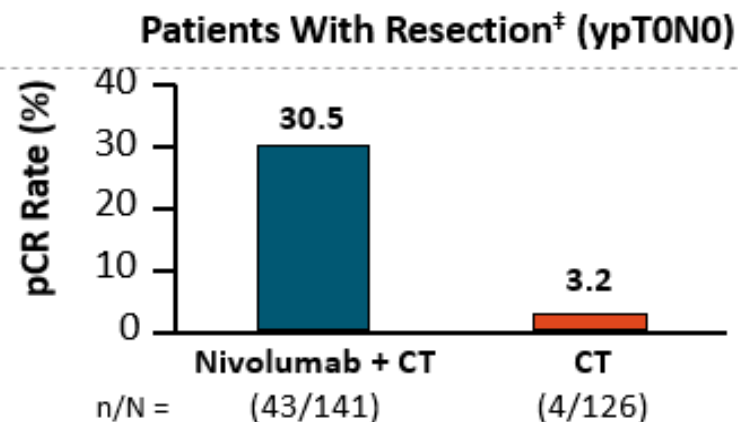
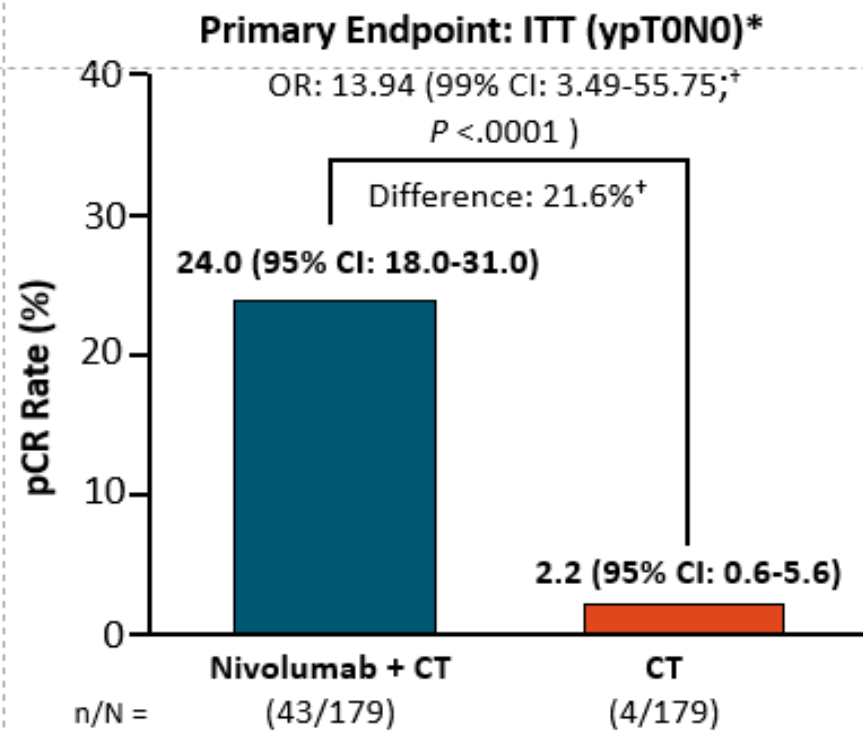
Follow-up

*By TNM 7th edition. [†]PD-L1 28-8 pharmDx IHC assay.

Arm evaluating nivolumab (3 mg/kg for 3 cycles) + ipilimumab (1 mg/kg for 1 cycle) not shown.

- Primary endpoints: pCR (by BIPR), EFS (by BICR)**
- Key secondary endpoints: OS, MPR (by BIPR), time to death or distant metastasis
- Key exploratory endpoints: ORR (by BICR), surgery feasibility, peri/postoperative surgery-related AEs

CheckMate 816: pCR Rate (Primární cíl)



- pCR rate in exploratory nivolumab + ipilimumab arm (ITT): 20.4% (95% CI: 13.4% to 29.0%)

pCR defined as 0% residual viable tumor cells in primary lung tumor and sampled LNs. *In ITT population, those who did not undergo surgery categorized as nonresponders in primary analysis. †Calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel method. ‡Patients who underwent definitive surgery with evaluable pathology sample.

CheckMate 816: Shrnutí

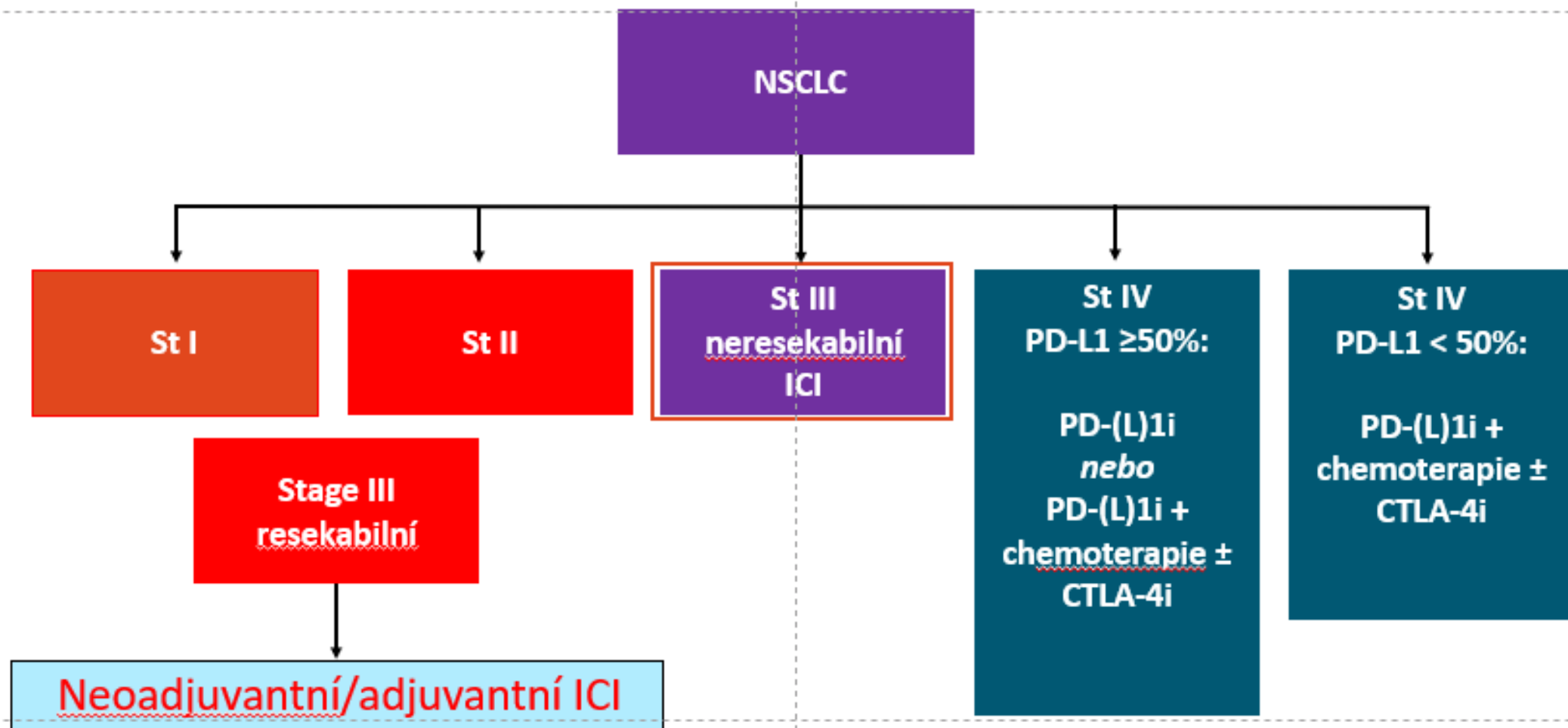
- **Klinická studie splnila primární cíl pCR při přidání nivolumabu k neoadjuvantní CT u resekabilních NSCLC, st IB (≥ 4 cm) - IIIA (OR: 13.94; 99% CI: 3.49-55.75; $P < .0001$)**
- Neoadjuvantní kombinovaná léčba nivolumab + CT je klinicky bezpečná a tolerovatelná bez negativního ovlivnění následné chirurgické intervence
- **CheckMate 816 je první klinickou studií fáze III prokazující účinnost neoadjuvantní imunoterapie + CT u resekabilních NSCLC**

Imunoterapie v léčbě časných stadii NSCLC

shrnutí současného stavu důkazů

- Adjuvantní podání atezolizumabu po radikálním chirurgickém výkonu a adjuvantní chemoterapii významně zlepšuje DFS u nemocných s PD-L1 pozitivními nádory, stadium II-III A (*7th edition*) NSCLC
- Přidání nivolumabu k neoadjuvantní CT zvyšuje počet objektivních (zobrazovacích) odpovědí a pCR bez nárůstu toxicity
- **Zařazení perioperativní imunoterapie do léčby NSCLC v klinickém stadiu II-III je klinickou urgencí**

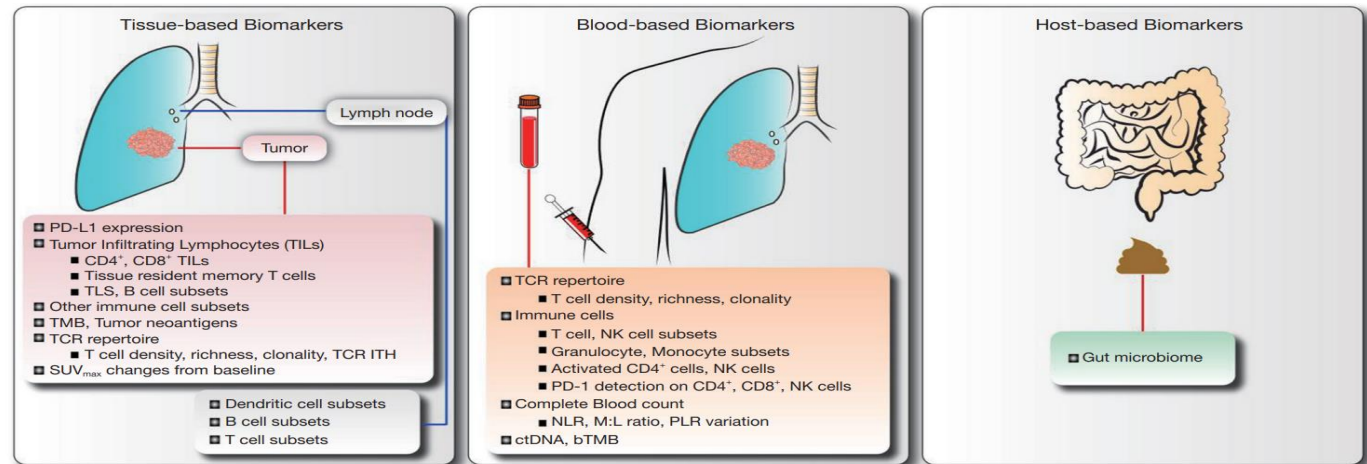
Inovativní algoritmus léčby NSCLC



Budoucnost

Nové postupy v léčbě časných stadií NSCLC

- ICI se stane definitivní součástí standardních léčebných algoritmů léčby ve všech stadiích onemocnění
- ICI přestane být léčbou s paliativním záměrem
- ICI bude ve vybraných indikacích léčbou s dlouhodobým kurativním záměrem
- Budoucnost je v precizní sofistikované imunopredikci



- Děkuji za pozornost