

在 *EGFR*-突变NSCLC研究方面取得的进展： 我们的研究方向趋于何方？

免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况。
- *touchIME* 建议当前团队确保公开任何未贴标签或未经核准使用的参考信息。
- 在 *touchIME* 的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示 *touchIME* 认可这些未经批准的产品或未经核准的使用。
- *touchIME* 不承担因错误或遗漏而产生的任何责任。

组合方案是针对 *EGFR*-突变NSCLC的未来方向吗？

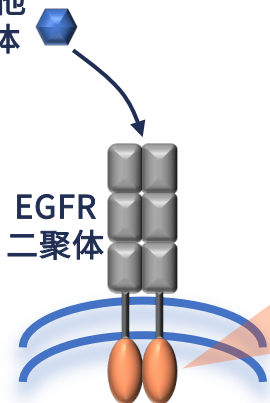
Raffaele Califano 医师

The Christie Hospital
Manchester University Hospital
University of Manchester
英国曼彻斯特



NSCLC患者 *EGFR* 突变

EGF或其他
EGFR配体



络氨酸激酶

- 细胞增殖
- 细胞生存期
- 迁移

催化络氨酸激酶结构域突变
(外显子18-21)

本构EGFR激活

肺癌 *EGFR* 突变:

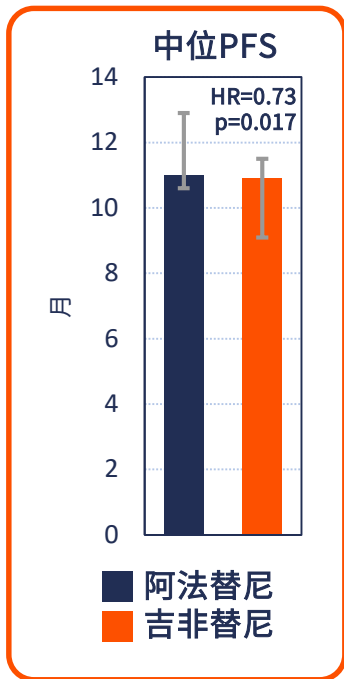
- 10-15%白种人患者
- 高达50%的东亚患者

更常见于:

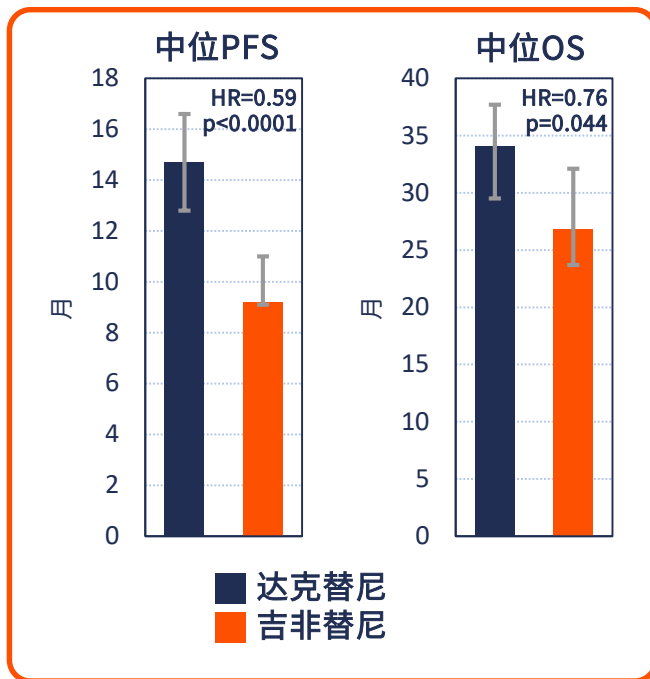
- 腺癌患者
- 女性患者
- 从不吸烟者/曾经吸烟者

EGFR-TKI作为NSCLC的一线疗法

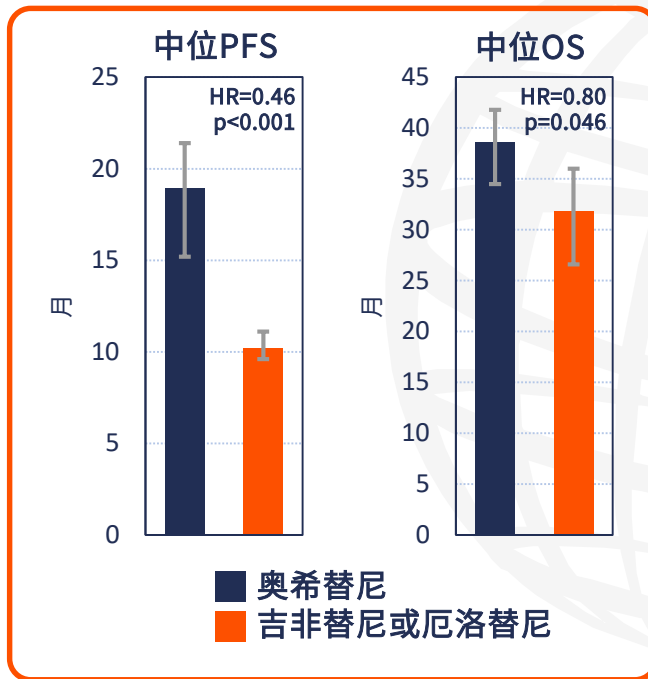
LUX-LUNG 7¹



ARCHER 1050^{2,3}



FLAURA^{4,5}



EGFR、表皮生长因子受体；HR、危害比；NSCLC、非小细胞肺癌；OS、总体生存期；PFS、无进展生存期；TKI、络氨酸激酶抑制剂。

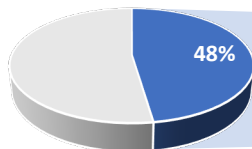
1. Park K, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-89; 2. Mok TS, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36:2244-50; 3. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18:1454-66;

4. Soria J-C, et al. *N Engl J Med.* 2018;378:113-25; 5. Ramalingam SS, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:41-50.

FLAURA试验：后续疗法

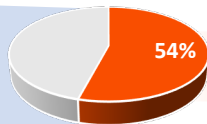
首次后续抗癌治疗

奥希替尼
(N=279)



■ 接受首次后续治疗

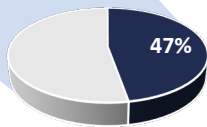
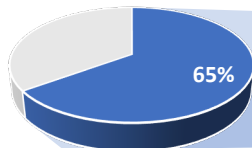
第二次后续抗癌治疗



■ 接受第二次后续治疗

26% 随机分配的患者接受了第二次后续治疗

吉非替尼或
厄洛替尼
(N=277)



■ 接受奥希替尼作为首次后续治疗

33% 随机分配的患者接受了第二次后续治疗

EGFR-TKI结合抗VEGF治疗

NEJ026和RELAY：研究设计

NEJ026¹



N=228

- 阶段IIIB-IV NSCLC
- 激活EGFR基因组畸变
- 体力状态≤2
- 疾病晚期之前没有接受化疗

1:1

厄洛替尼 +
贝伐珠单抗

厄洛替尼
单药疗法

RELAY²



N=449

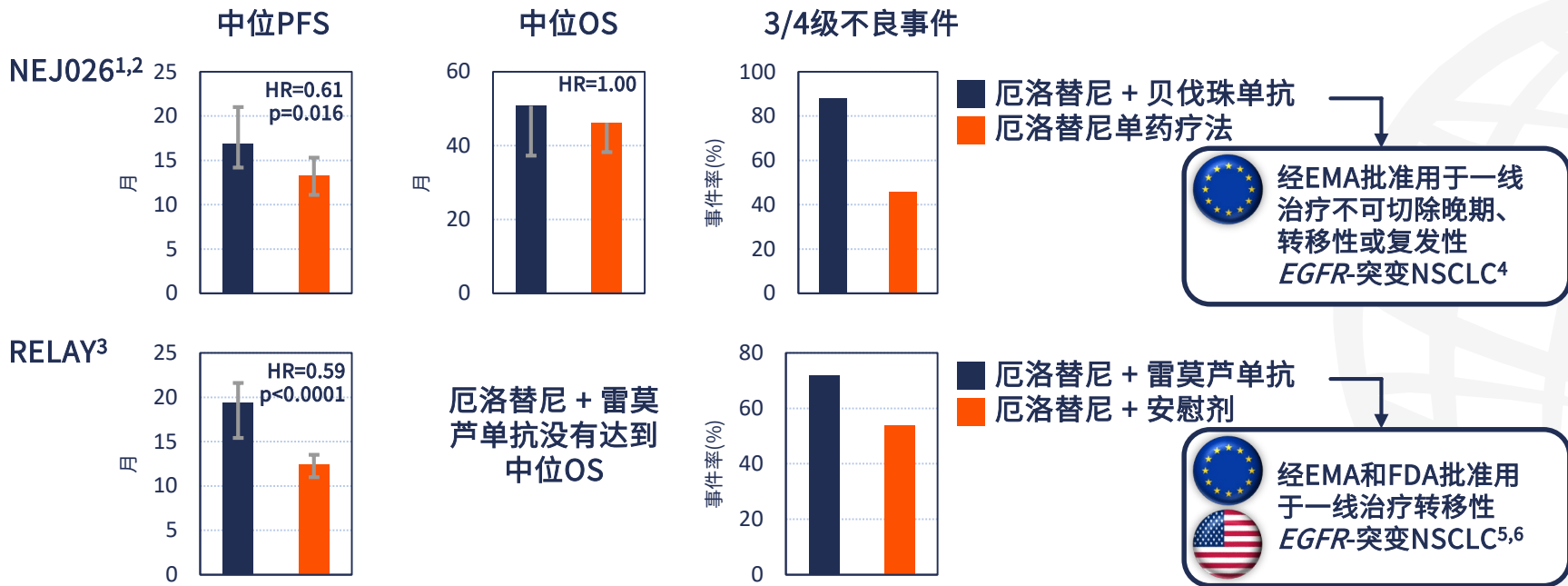
- 转移性NSCLC
- 激活EGFR基因组畸变
- 无CNS转移
- 体力状态≤1
- 无前序治疗

1:1

厄洛替尼 +
雷莫芦单抗

厄洛替尼 +
安慰剂

EGFR-TKI结合抗VEGF治疗



AE、不良事件；EGFR、表皮生长因子受体；EMA、欧洲药品管理局；FDA、美国食品药品监督管理局；HR、危害比；NSCLC、非小细胞肺癌；OS、总体生存期；PI、产品信息；PFS、无进展生存期；SPC、产品特性概要；TKI、酪氨酸激酶抑制剂；VEGF、血管内皮生长因子。
 1. Saito H, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:625–35; 2. Maemondon M, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_Suppl):9506; 3. Nakagawa K, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:1655–69;
 4. EMA 阿瓦斯丁 (贝伐珠单抗) 输液, SPC. 2020. 参阅网址: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf;
 5. EMA 雷莫芦单抗输液, SPC. 2020. 参阅网址: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_en.pdf;
 6. FDA. 雷莫芦单抗注射, PI. 2020. 参阅网址: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125477s034lbl.pdf. (PI和SPC评估, 2020年11月4日)

EGFR-TKI结合化疗

NEJ009和塔塔纪念中心：研究设计

NEJ009¹



塔塔²

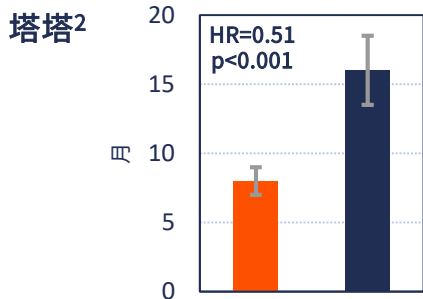
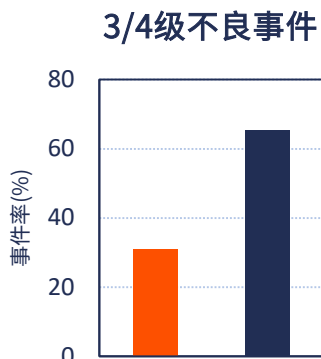
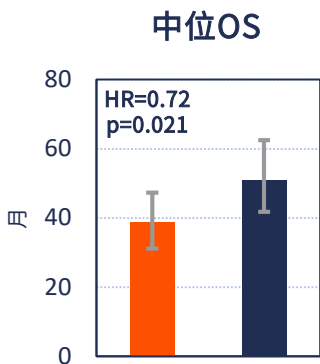
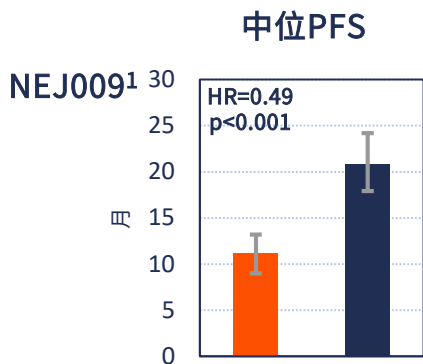


两项试验中化疗都包含培美曲塞和卡铂

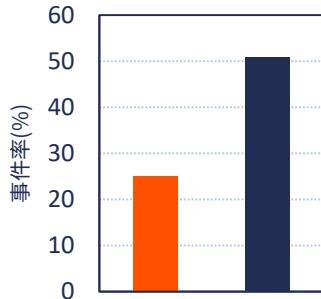


两项试验的主要疗效指标均为PFS

EGFR-TKI结合化疗



吉非替尼 + 化疗没有
达到中位OS



■ 吉非替尼 + 化疗
■ 吉非替尼单药疗法

免疫疗法针对 *EGFR*-突变NSCLC

NCT02879994¹

派姆单抗II期试验治疗TKI初治的*EGFR*突变阳性、晚期NSCLC和PD-L1阳性($\geq 1\%$)肿瘤的患者

由于即使对PD-L1表达 $>50\%$ 的肿瘤缺乏疗效，停止了招募患者

意大利人扩大了准入计划^{2,3}

针对阶段IIIB/IV NSCLC经过一次或更多之前全身性治疗后又复发患者的纳武单抗疗法分析，侧重于从不吸烟者和*EGFR*突变肿瘤患者

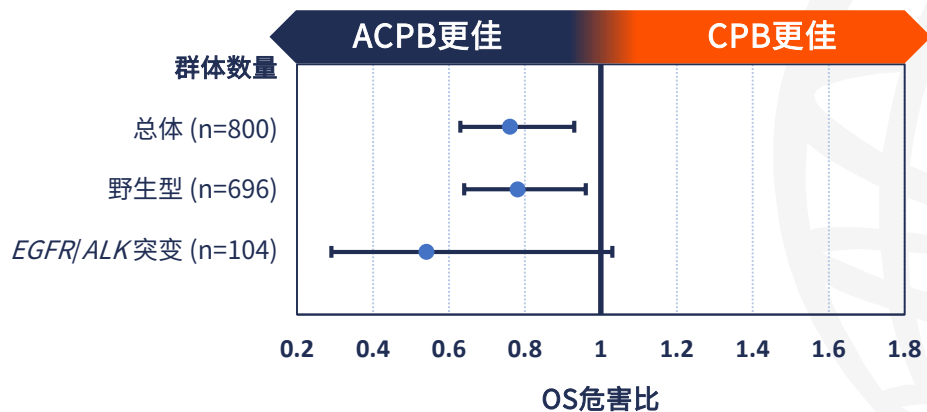
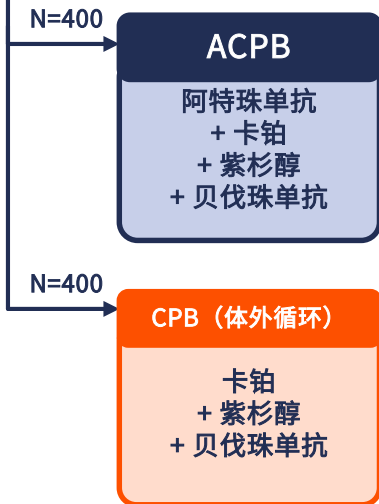
PD-1抑制剂的临床成果在*EGFR*突变肿瘤患者身上的表现比在*EGFR*-WT肿瘤患者的身上差

ICI: 化疗和抗VEGF结合

IMpower150: 研究设计¹和OS分析²



- 阶段IV或复发转移性NSCLC
- 之前无化疗



治疗EGFR-突变NSCLC时获得性抗性如何 推动治疗方案的选择？

Lecia Sequist教授

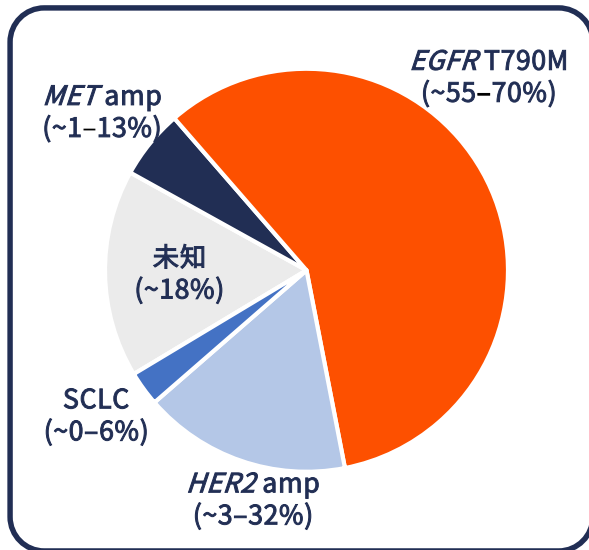
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
美国马萨诸塞州波士顿市



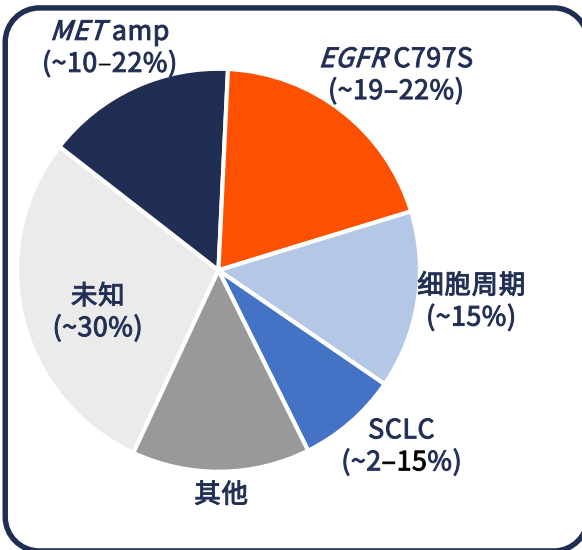
抗EGFR-TKI机理

对EGFR-TKI的抗性复杂且取决于用药

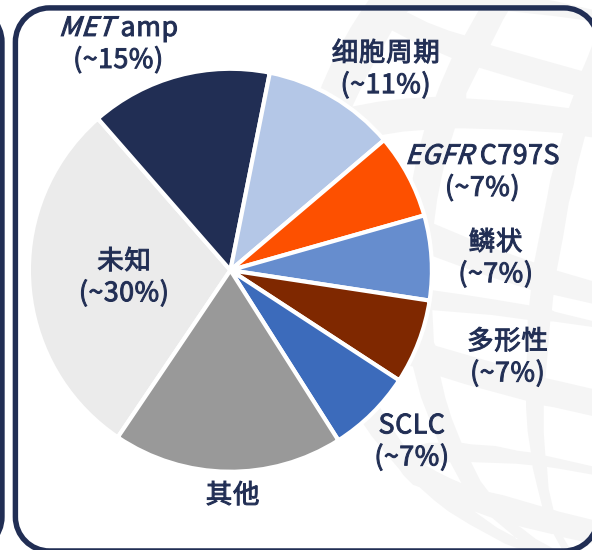
一线第1代和第2代EGFR-TKIs¹



二线或后续更多第3代EGFR-TKI²⁻⁴



一线第3代^{5,6}



Amp、放大；EGFR、表皮生长因子受体；HER2、人类表皮生长因子受体2；MET、间充质—上皮细胞转化因子；SCLC、小细胞肺癌；TKI、络氨酸激酶抑制剂。

1. Yu HA, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240-7; 2. Piotrowska Z, et al. *Cancer Discov.* 2018;8:1529-39; 3. Oxnard GR, et al. *JAMA Oncol.* 2018;4:1527-34;

4. Papadimitrakopoulou VA, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:viii741; 5. Ramalingam SS, et al. *Ann Oncol.* 2018;29:viii740; 6. Schoenfeld AJ, et al. *Clin Cancer Res.* 2020;26:2654-63.

EGFR-TKIs + MET抑制剂

TATTON (NCT02143466): 奥希替尼 + 萨沃利替尼治疗EGFR-突变, MET-放大的NSCLC

研究设计



N=46

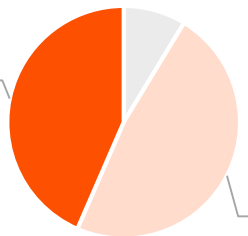
- 局部晚期或转移性NSCLC
- EGFR-突变T790M阴性
- 之前接受一次第1代/第2代EGFR-TKI (之前没有接受第3代EGFR-TKI) 治疗的发生恶化
- 体力状态 ≤ 1
- MET-呈阳性



奥希替尼80毫克/每日一次
+
萨沃利替尼600毫克/每日一次

安全性

≥ 3 级TRAE
43%



1或2级TRAE
48%

抗肿瘤活性

ORR

52%

7.1 个月

中位数DoR

DoR、持续反应时间；EGFR、表皮生长因子受体；MET、间充质—上皮细胞转化因子；NSCLC、非小细胞肺癌；ORR、客观反应率；TKI、络氨酸激酶抑制剂；TRAE、治疗相关的不良影响。
Yu H, et al. *Cancer Res* 2019;79(13 Suppl):Abstract CT032.

EGFR-TKIs + MET抑制剂

卡马替尼¹

- NCT02414139 (II期)
- 结合吉非替尼
- EGFR-突变NSCLC:
 - 前一线抗性 (患者群1a)
 - MET-放大

• ORR = 29%

替波替尼²

- NCT01982955 (Ib/II期)
- 结合吉非替尼
- EGFR-突变NSCLC:
 - 前一线抗性
 - MET-放大

• ORR = 66.7%

纳扎替尼³

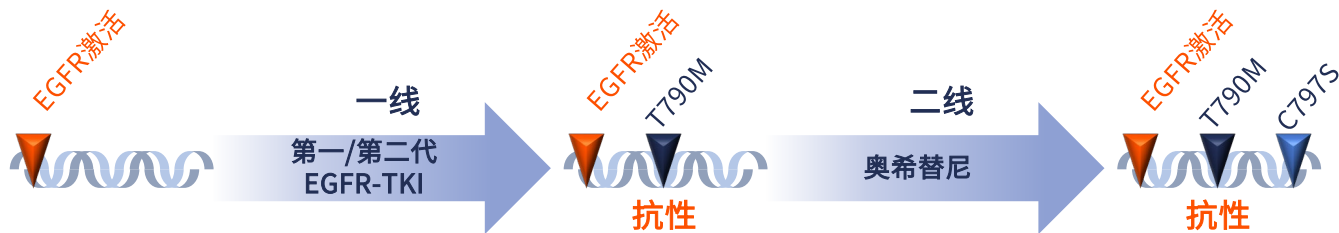
- NCT02335944 (Ib/II期)
- 结合卡马替尼
- EGFR-突变NSCLC:
 - 前一线抗性
 - 任何T790M/MET

• ORR = 43.5%

EGFR、表皮生长因子受体；MET、间充质—上皮细胞转化因子；NSCLC、非小细胞肺癌；ORR、总体/客观反应率；TKI、络氨酸激酶抑制剂。

1. Wolf J, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_Suppl):9509; 2. Park K, et al. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl9):ix159; 3. Felip E, et al. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl4):S829.

发生EGFR C797S突变



三线选项:

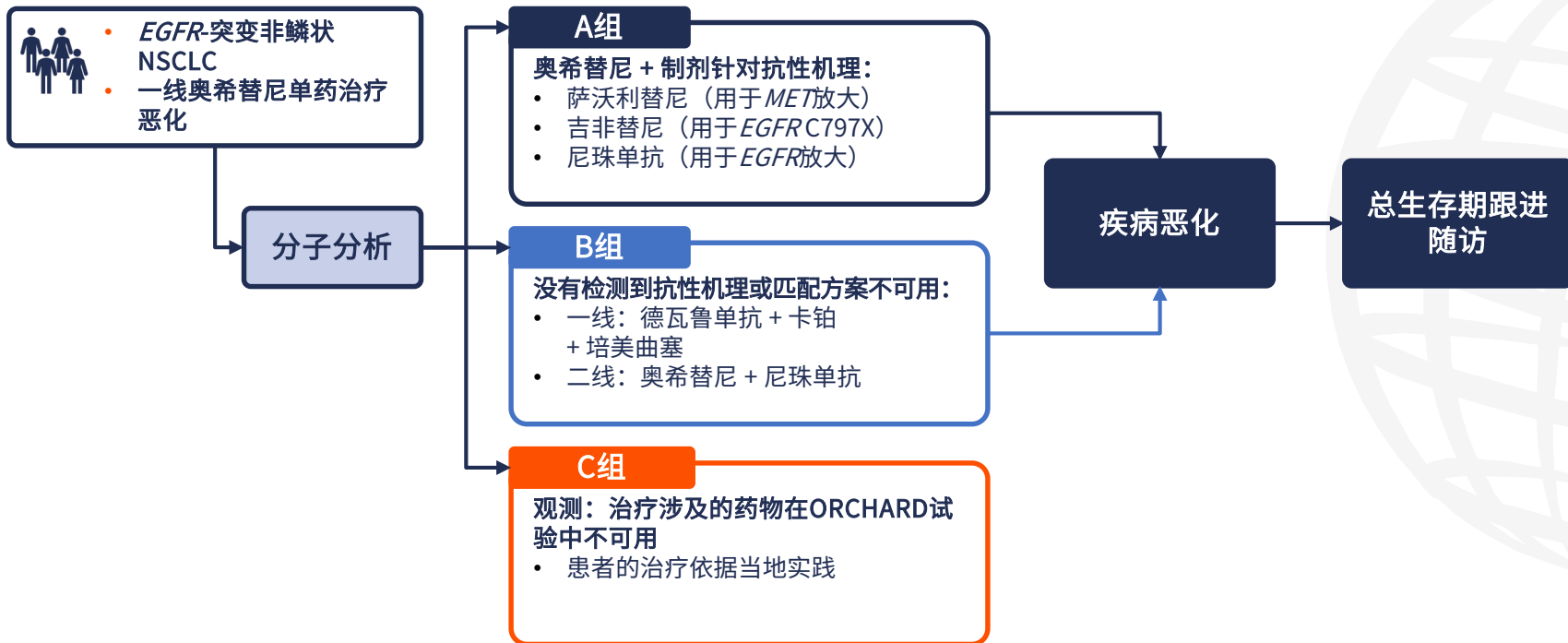
- 第四代EGFR-TKI
- 变构TKI
- 抗EGFR抗体

三重突变发生在患者接受第一代EGFR-TKI之后接受奥希替尼作为二线用药的情况



ORCHARD试验

研究设计



新型疗法制剂

阿米单抗¹

EGFR-MET双特异性抗体

NCT02609776 (I期CHRYSLIS)



阿米单抗 + 拉泽替尼

- 第1部分
 - NSCLC, *EGFR* del19或L858R
 - 对之前疗法无限制
- 第2部分
 - NSCLC, 无生物标志物选择
 - 奥希替尼取得进展

- 第1部分: ORR = 43.5%
(PR = 10/23)
- 第2部分: ORR = 57.1%
(CR = 1/14, PR = 7/14)

U3-1402²

抗HER2抗体药物共轭物

NCT03260491 (I期)



U3-1402

- 转移性或不可切除NSCLC, 伴随*EGFR*突变
- 接受厄洛替尼、吉非替尼或阿法替尼病情恶化后T790M呈阴性
- 或接受奥希替尼病情恶化而不考虑T790M

- 12/13可评估患者的SLD (血清乳酸脱氢酶) 下降 (中位数: -29%)
- 2/13患者依据RECIST v1.1 (实体瘤疗效评价标准1.1版) 确认有部分反应

CR、完全响应; EGFR、表皮生长因子受体; HER2、人类表皮生长因子受体2; MET、间充质-上皮细胞转化因子; NSCLC、非小细胞肺癌; ORR、总体反应率; PR、部分反应; SLD、最长直径之和。

1. Cho BC, et al. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl_4):S754-840; 2. JannePA, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_Suppl):9010.

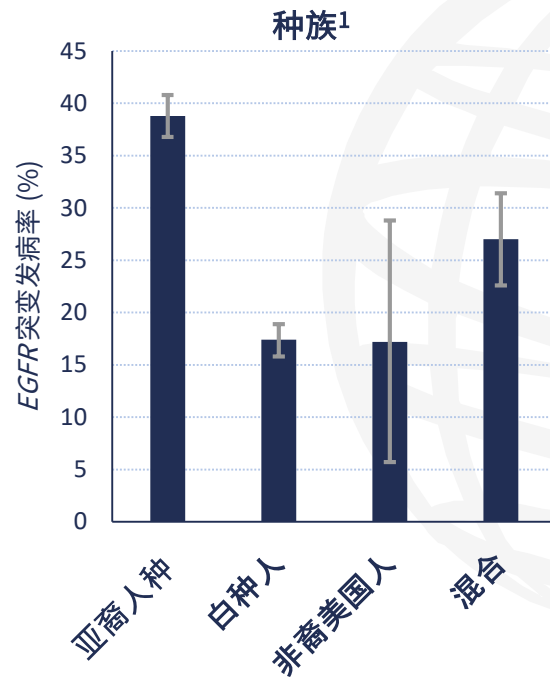
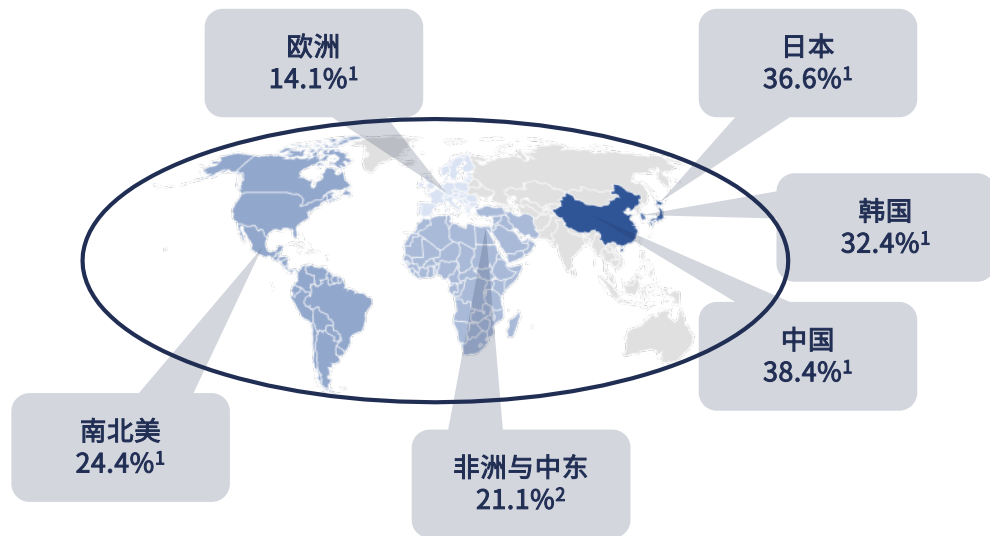
早期NSCLC最新数据如何影响*EGFR*-突变 NSCLC目前的治疗途径？

Yi-Long Wu教授

Guangdong Lung Cancer Institute
Guangdong Provincial People's Hospital
中国广州



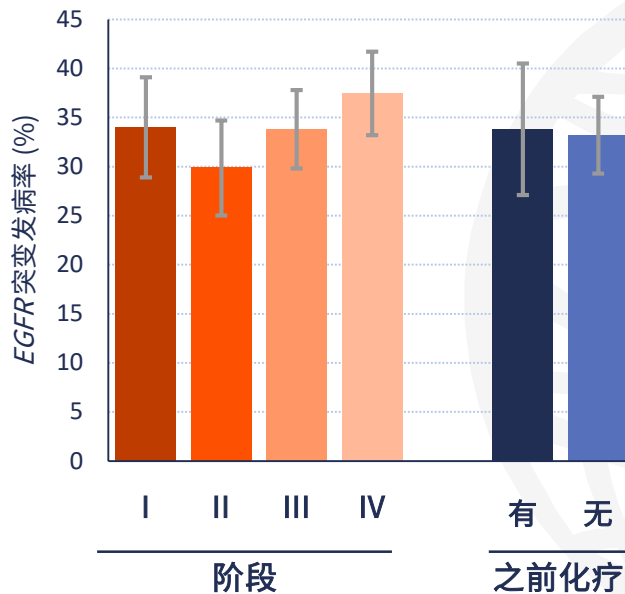
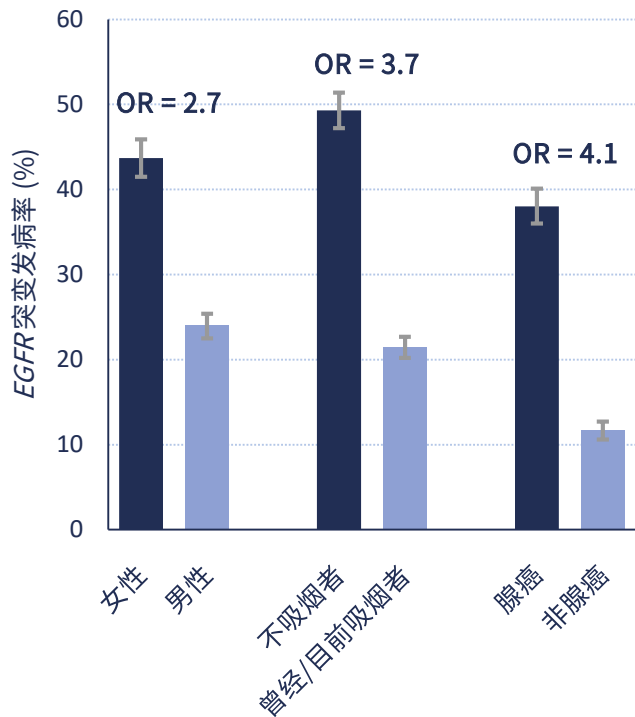
EGFR突变发病率



EGFR、表皮生长因子受体。

1. Zhang YL, et al. *Oncotarget*. 2016;7:78985-93; 2. BenbrahimZ, et al. *BMC Cancer*. 2018;18:891.

EGFR 突变发病率



EGFR, 表皮生长因子受体。OR, 优势比。
Zhang YL, et al. *Oncotarget*. 2016;7:78985-93.

佐剂用药的第一代EGFR-TKI

辐射 (CT00373425, III期)¹



N=161

- NSCLC阶段IA - IIIA
- 完全切除
- EGFR-突变肿瘤



- 厄洛替尼 vs 安慰剂

佐剂厄洛替尼没有改善EGFR-突变阳性肿瘤的DFS

筛选 (NCT00462995, II期)²



N=100

- NSCLC阶段IA-III A
- 完全切除
- 因EGFR突变



- 厄洛替尼

5年DFS = 56% (95% CI, 45-66%)

5年OS = 86% (95% CI, 77-92%)

佐剂-CTONG1104 (NCT01405079, III期)³



N=222

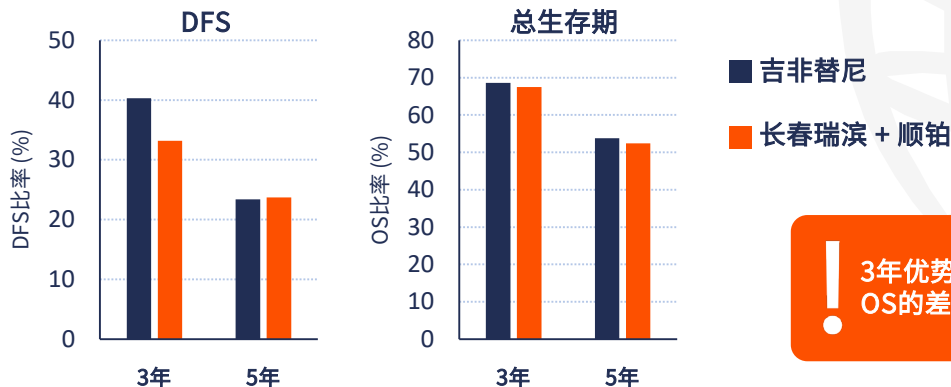
1:1

- NSCLC阶段II-III A
- 完全切除
- EGFR-突变肿瘤

吉非替尼 (250毫克/天)
24个月

长春瑞滨 (25 mg/m², 第1天和第8天)
+ 顺铂 (75 mg/m², 第1天)
共4个周期, 每周期3个星期


中位随访数:
76.9个月



! 3年优势不能转化OS的差异

佐剂用药中的奥希替尼

ADAURA (NCT02511106, III期) : 研究设计与人口统计资料

 **N=682**

- 主要非鳞状NSCLC
- 确诊EGFR突变 (Ex19del或L858R)
- 术后病理阶段IB、II或IIIA
- 术后化疗 (如说明)

1:1

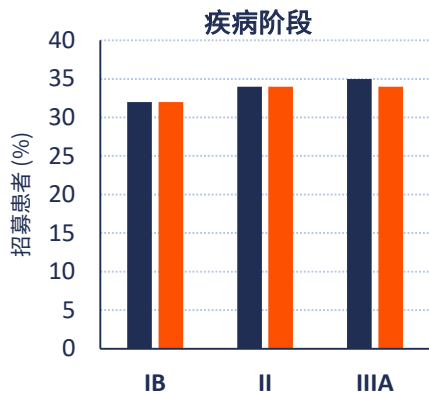
奥希替尼
(80毫克/每日一次)

安慰剂

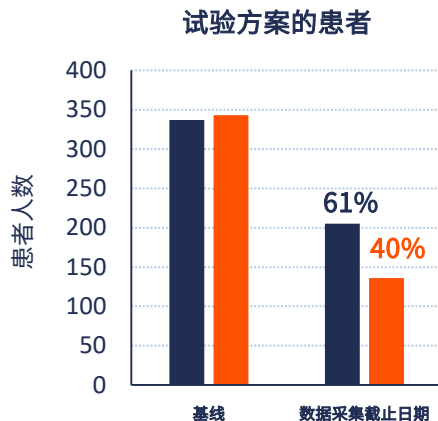
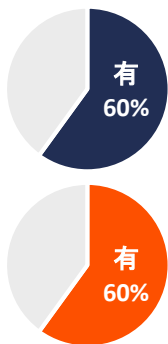
治疗持续时长:
3年



- 主要疗效指标:
 - 阶段II-III A疾病患者的DFS
- 次要疗效指标:
 - 总体人群、OS和安全性DFS



佐剂化疗

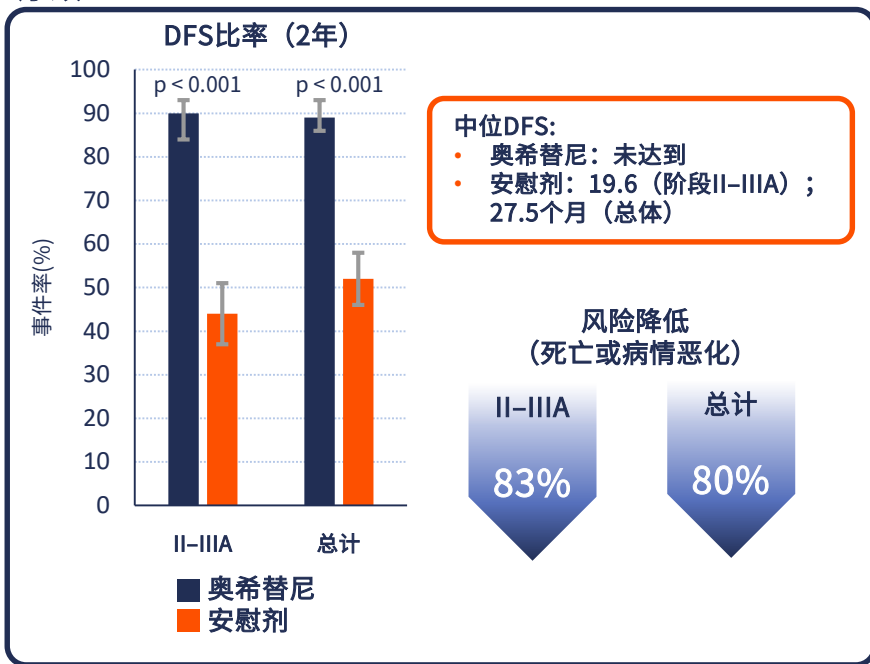


DFS、无病生存期; EGFR、表皮生长因子受体; NSCLC、非小细胞肺癌; OS、总体生存期。
Wu Y-L, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1711-23.

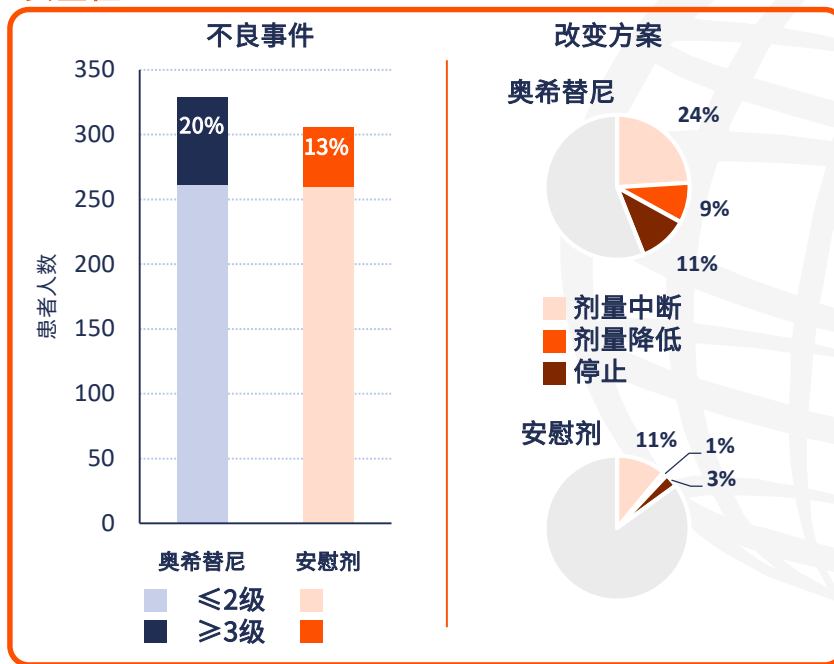
佐剂用药中的奥希替尼

ADAURA (NCT02511106, III期) : 成果概述

疗效



安全性

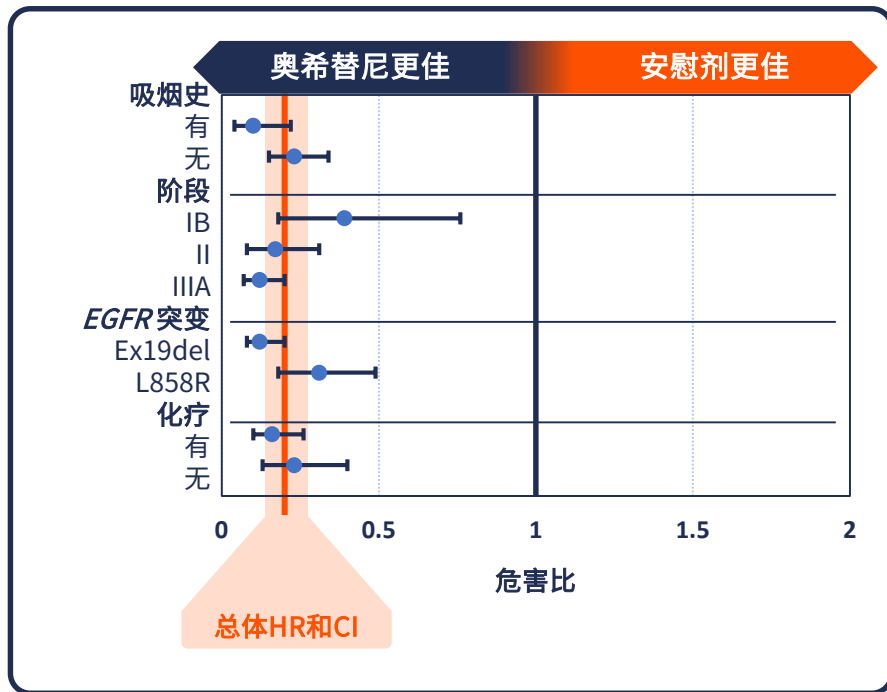


DFS、无病生存期。

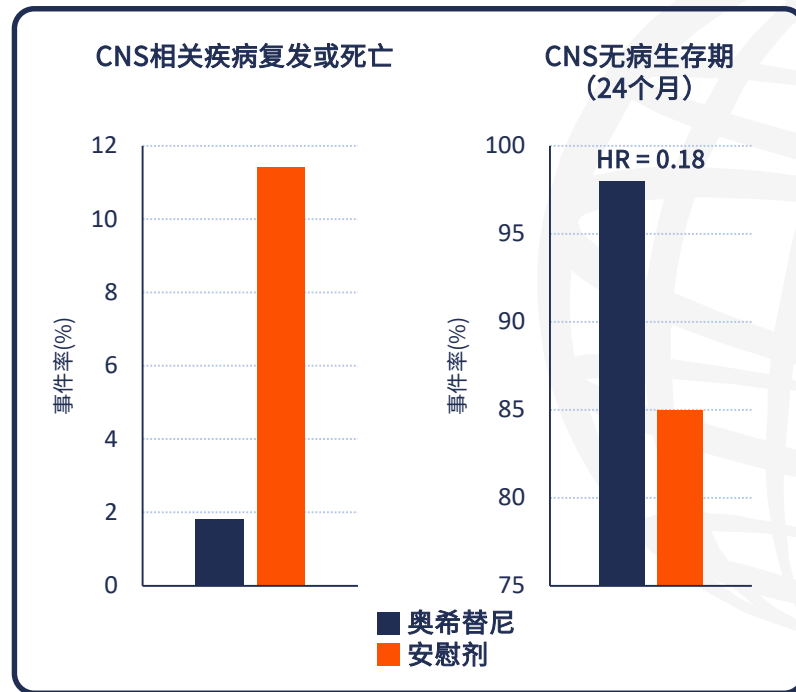
Wu Y-L, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1711-23.

ADAURA: 进一步分析

亚组分析



CNS转移



不断发展的NSCLC治疗整体框架

诊断

分期

手术

疗法

复查

基因检测

... CGA GAT GCG
GGG GTT GGA
GTG CCG GTG
GGC TCC TGG
GGC ...

- EGFR
- ALK
- MET
- PD-L1

- 早期靶向精准治疗
- 获得性抗性
- 佐剂疗法
- 免疫疗法
- 转移性疾病治疗