

EGFR変異陽性NSCLCにおける進歩： その現状

免責事項

- ・ 未承認医薬品や、承認医薬品の未承認の使用について講演者が考察を行うことがあります。そのような状況は、少なくとも1法域における承認状況を反映している可能性があります。
- ・ 講演者は、適応外使用や未承認使用についての言及を必ず開示するよう、*touchIME*により助言されています。
- ・ *touchIME*の活動においてこれらの製品や使用法が言及されても、未承認製品や未承認の使用法の推薦が*touchIME*によってなされたり暗示されたりするものではありません。
- ・ *touchIME*は、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません。

併用戦略は *EGFR* 変異陽性 NSCLC 前進の道となるか？

Raffaele Califano 博士

The Christie Hospital
Manchester University Hospital
University of Manchester
英国マンチェスター

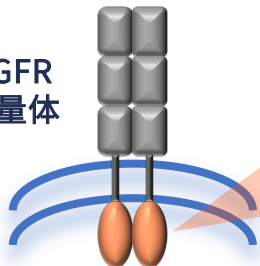


NSCLC患者におけるEGFR変異陽性

EGFまたは
他のEGFR
リガンド



EGFR
二量体



チロシンキナーゼ

- 細胞増殖
- 細胞生存
- 遊走

触媒活性チロシンキナーゼドメインにお
ける突然変異（エクソン18~21）



EGFRの構成的活性化

肺癌におけるEGFR突然変異：

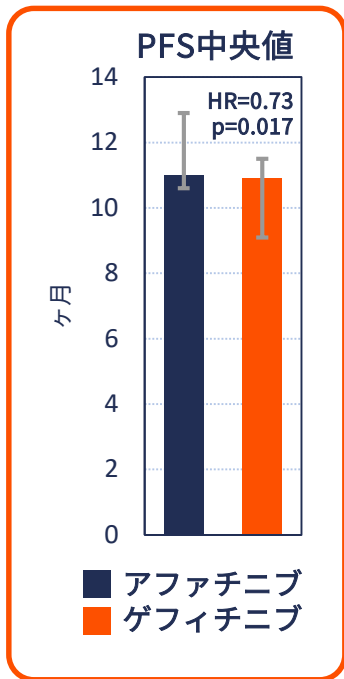
- 白人患者 10~15%
- 東アジア人患者 最大50%

以下の場合で頻度がより高い：

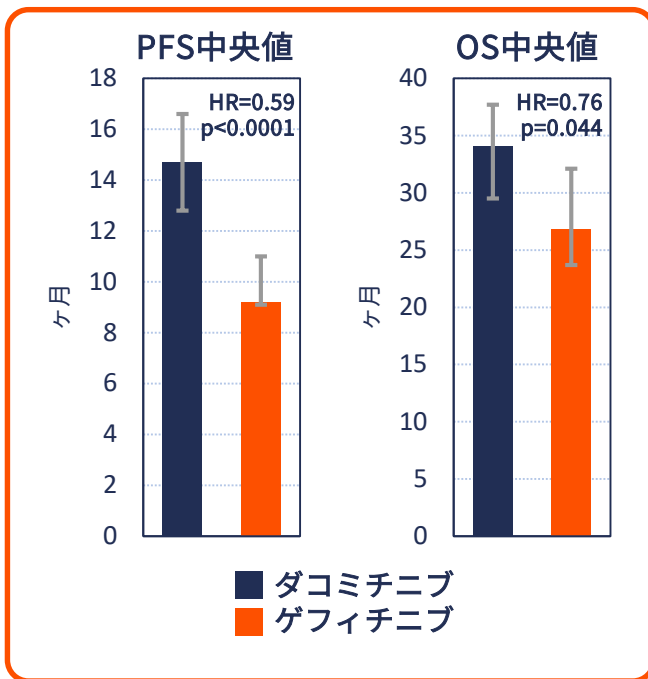
- 腺癌患者
- 女性
- 喫煙歴なし/ありの非喫煙者

NSCLCの第一選択治療としてのEGFR-TKI

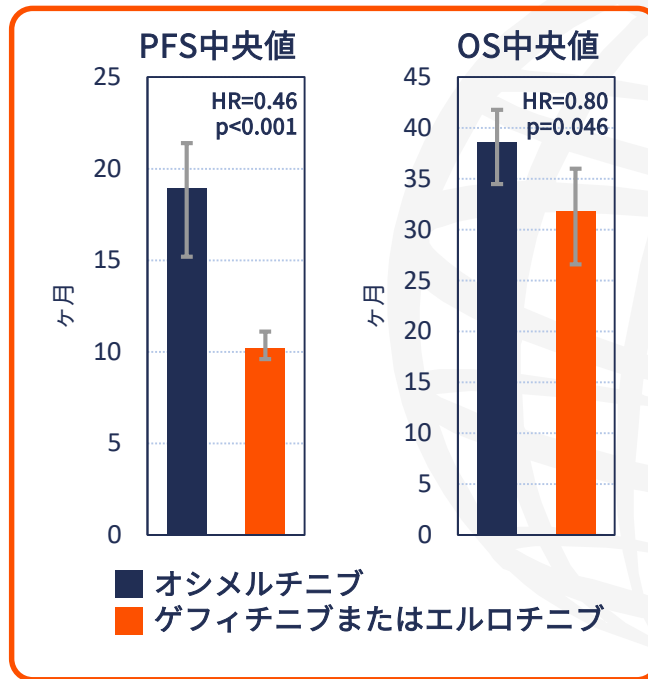
LUX-LUNG 7試験¹



ARCHER 1050試験^{2,3}



FLAURA試験^{4,5}



EGFR、上皮成長因子; HR、ハザード比; NSCLC、非小細胞肺癌; OS、全生存; PFS、無増悪生存; TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

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;

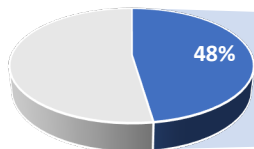
4. Soria J-C, et al. *N Engl J Med.* 2018;378:113-25; 5. Ramalingam SS, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:41-50.

FLAURA試験：後続治療

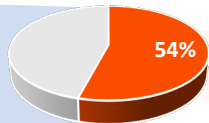
最初の後続抗がん治療

2つ目の後続抗がん治療

オシメルチニブ
(N=279)



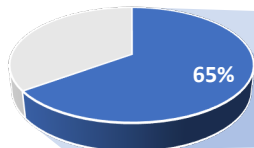
■ 最初の後続治療を受けた



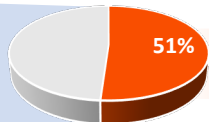
■ 2つ目の後続治療を受けた

全無作為化患者のうち26%が
2つ目の後続治療を受けた

ゲフィチニブまたは
エルロチニブ
(N=277)



■ 最初の後続治療として
オシメルチニブを投与

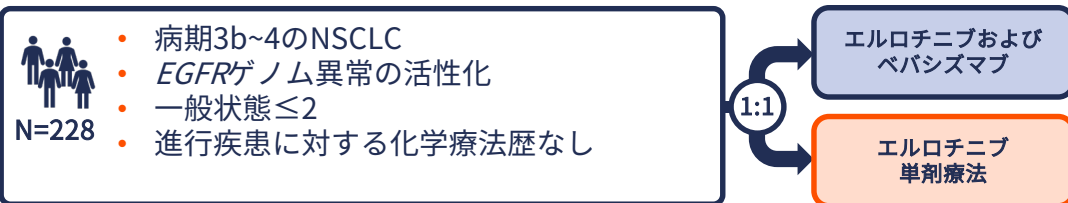


全無作為化患者のうち33%が
2つ目の後続治療を受けた

EGFR-TKIと抗VEGF治療の併用

NEJ026試験およびRELAY試験：試験デザイン

NEJ026試験¹

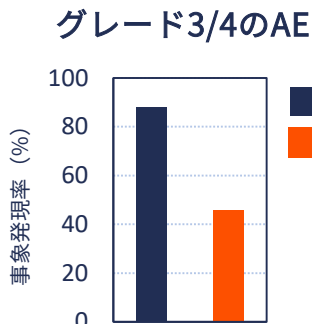
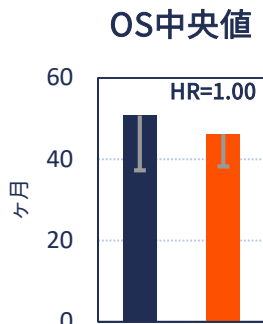
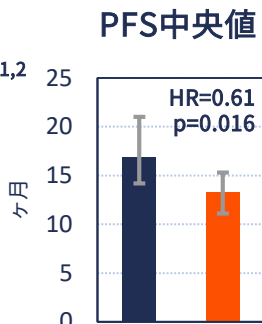


RELAY試験²




EGFR-TKIと抗VEGF治療の併用

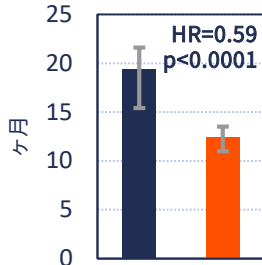
NEJ026試験^{1,2}



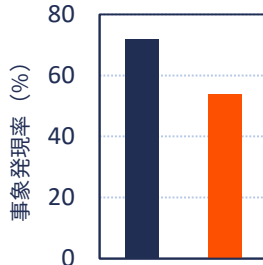
■ エルロチニブおよびペバシズマブ
■ エルロチニブ単剤療法

 切除不能な進行した転移性または再発性のEGFR変異陽性NSCLCの第一選択治療としてEMAに承認されている⁴



RELAY試験³



エルロチニブとラムシルマブの併用療法ではOS中央値に到達しなかった



■ エルロチニブおよびラムシルマブ
■ エルロチニブおよびプラセボ

  転移性EGFR変異陽性NSCLCの第一選択治療としてEMAおよびFDAに承認されている^{5,6}

AE、有害事象; EGFR、上皮成長因子受容体; EMA、欧州医薬品庁; FDA、米国食品医薬品局; HR、ハザード比; NSCLC、非小細胞肺癌; OS、全生存; PI、製品情報; PFS、無増悪生存; SPC、添付文書; TKI、チロシンキナーゼ阻害剤; VEGF、血管内皮増殖因子。

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. アバスタチン (ペバシズマブ) 点滴、SPC. 2020. 参照: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf;

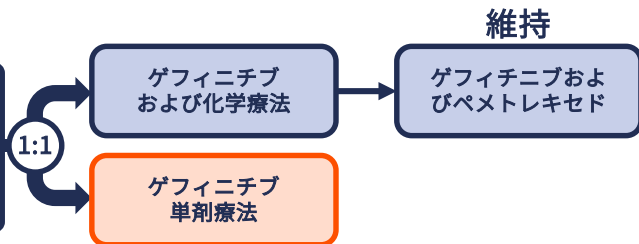
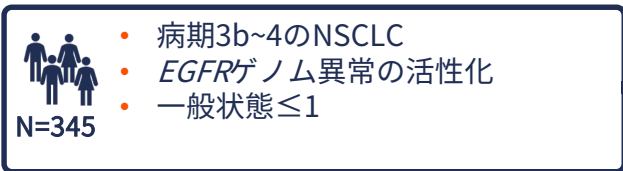
5. EMA. サイラムザ (ラムシルマブ) 点滴、SPC. 2020. 参照: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_en.pdf;

6. FDA. サイラムザ (ラムシルマブ) 注射、PI 2020. 参照: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125477s034lbl.pdf (2020年11月4日、PIおよびSPCにアクセス)。

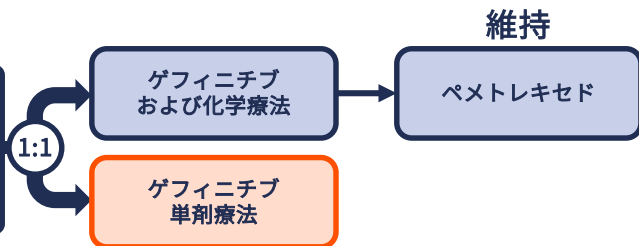
EGFR-TKIと化学療法の併用

NEJ009試験およびTata Memorial Centre試験：試験デザイン

NEJ009試験¹



Tata試験²

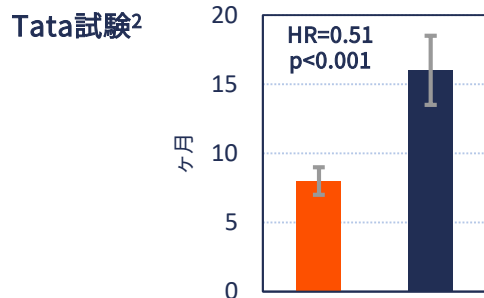
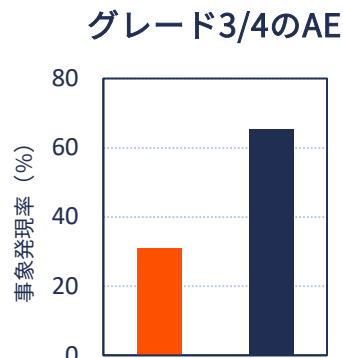
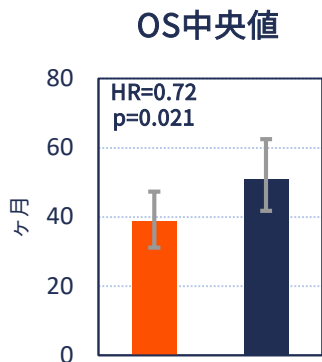
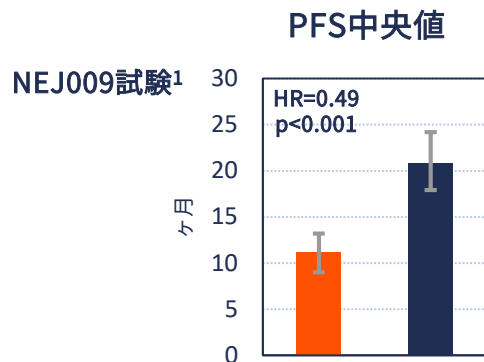


両試験の化学療法は
ペメトレキシドおよび
カルボプラチンを使用

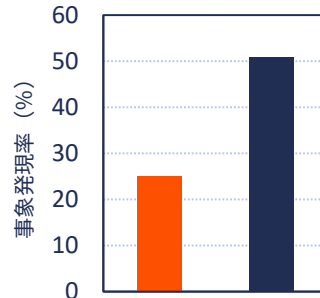


両試験の主要評価
項目はPFS

EGFR-TKIと化学療法の併用



ゲフィニチブと
化学療法の併用治療では
OS中央値に
到達しなかった



■ ゲフィニチブおよび化学療法
■ ゲフィチニブ単剤治療

EGFR変異陽性NSCLCにおける免疫療法

NCT02879994試験¹

EGFR変異陽性、進行性NSCLCおよびPD-L1陽性 (≥1%) 腫瘍を持つTKIナীব患者にペンブロリズマブを投与する第II相試験

PD-L1発現率が50%を上回る腫瘍でも十分な有効性が見られなかったため、登録は打ち切られた

Italian expanded access programme試験^{2,3}

喫煙歴のまったくないEGFR変異陽性腫瘍患者に焦点を当てた、1回以上の全身療法を受けた後に再発した病期IIIb/IV患者におけるニボルマブ療法の分析

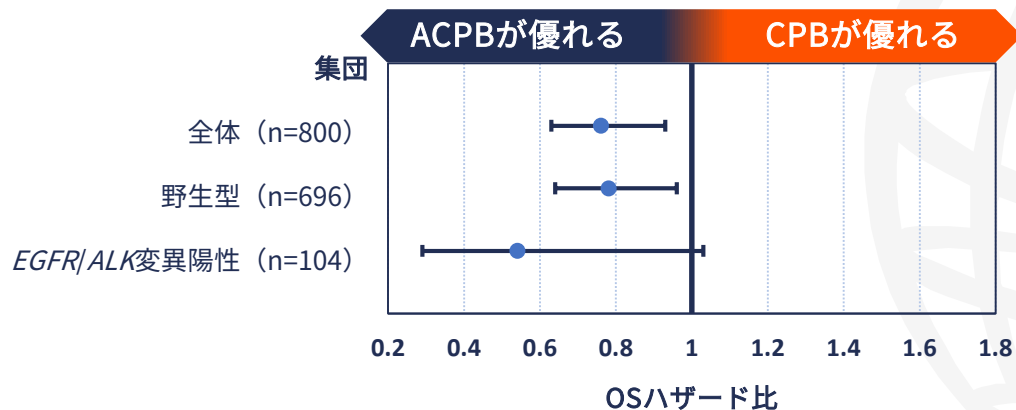
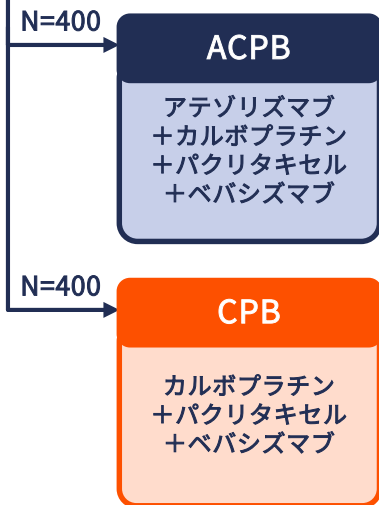
PD-1阻害の臨床転帰は、EGFR変異陽性腫瘍患者のほうが野生型EGFR患者よりも不良であった

ICI、化学療法と抗VEGF薬の併用

IMpower150試験：試験デザイン¹および全生存率分析²



- ・ 病期IVまたは再発転移性NSCLC
- ・ 化学療法歴なし



獲得抵抗性は*EGFR*変異陽性NSCLCの治療選択をどのように左右するか？

Lecia Sequist教授

Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
米国マサチューセッツ州ボストン



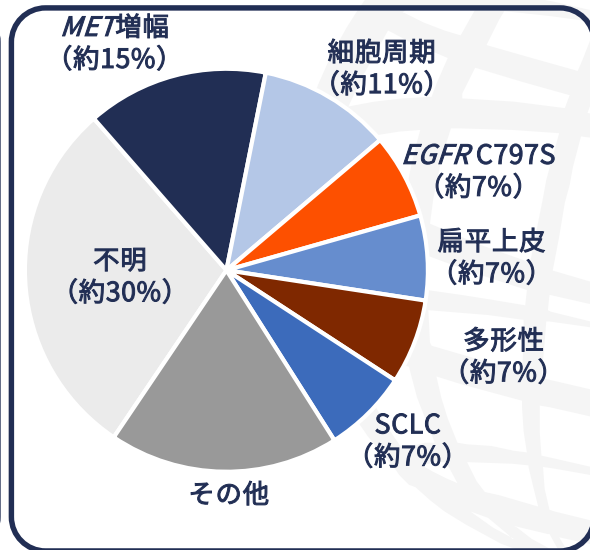
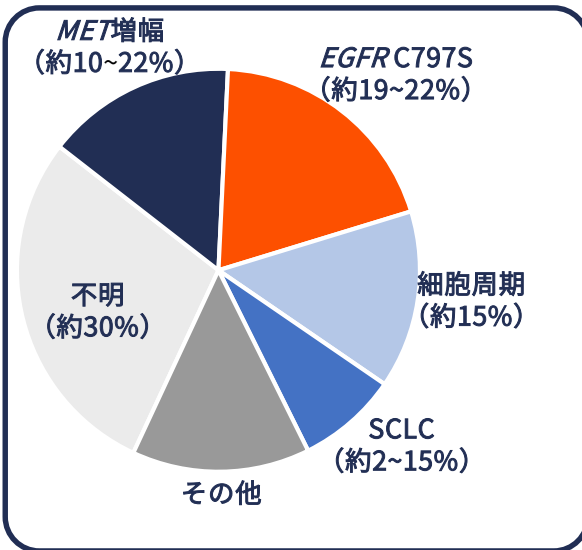
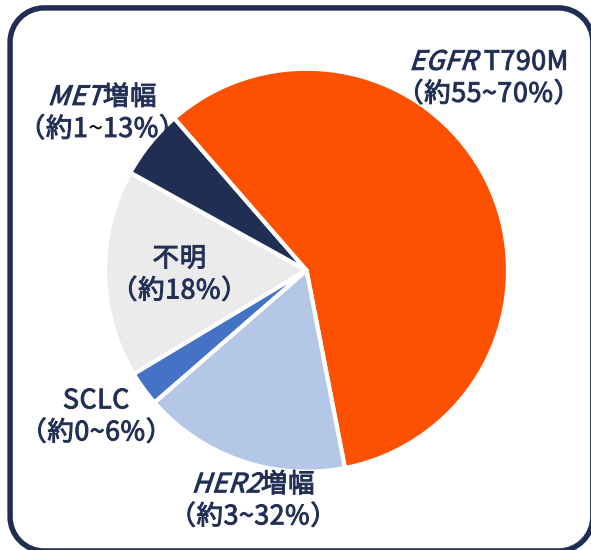
EGFR-TKIsに対する抵抗性の機序

EGFR-TKIへの抵抗性は複雑で環境に依存する

第一世代および第二世代EGFR-TKIによる第一選択治療¹

第三世代EGFR-TKIによる第二選択治療またはそれ以後の治療²⁻⁴

第三世代による第一選択治療^{5,6}



Amp、増幅; EGFR、上皮成長因子受容体; HER2、ヒト上皮増殖因子受容体2; MET、間葉上皮転換因子; SCLC、非小細胞肺癌; TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

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-TKI + MET阻害剤

TATTON試験 (NCT02143466) : EGFR変異陽性、MET増幅NSCLCにおけるオシメルチニブ+サボリチニブ

試験デザイン



N=46

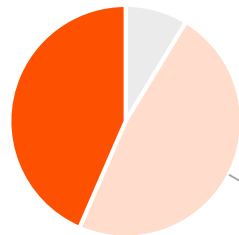
- ・ 局所進行または転移性NSCLC
- ・ EGFR変異陽性T790M陰性
- ・ 第一/第二世代EGFR-TKI治療後に進行（第三世代EGFR-TKIによる治療歴なし）
- ・ 一般状態≤1
- ・ MET変異陽性



オシメルチニブ80mgを1日1回
+
サボリチニブ600mgを1日1回

安全性プロファイル

グレード3
以上の
TRAE 43%



グレード1
または2の
TRAE 48%

抗腫瘍活性

ORR

52%

7.1ヶ月

DoR中央値

EGFR-TKI + MET阻害剤

カプマチニブ¹

- NCT02414139 (第II相)
- ゲフィチニブとの併用
- EGFR変異陽性NSCLC：
 - 以前の治療法への抵抗性 (コホートa)
 - MET増幅

• ORR=29%

テポチニブ²

- NCT01982955 (第Ib/II相)
- ゲフィチニブとの併用
- EGFR変異陽性NSCLC：
 - 以前の治療法への抵抗性
 - MET増幅

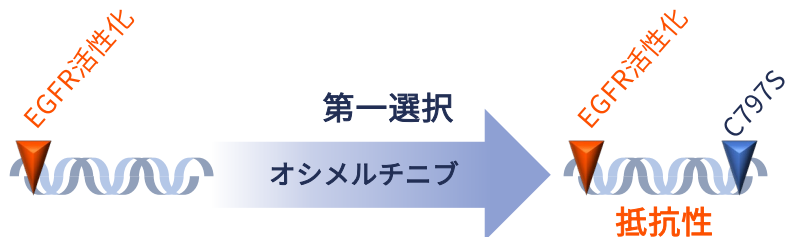
• ORR=66.7%

ナザルチニブ³

- NCT02335944 (第Ib/II相)
- カプマチニブとの併用
- EGFR変異陽性NSCLC：
 - 以前の治療法への抵抗性
 - T790M/METのいずれか

• ORR=43.5%

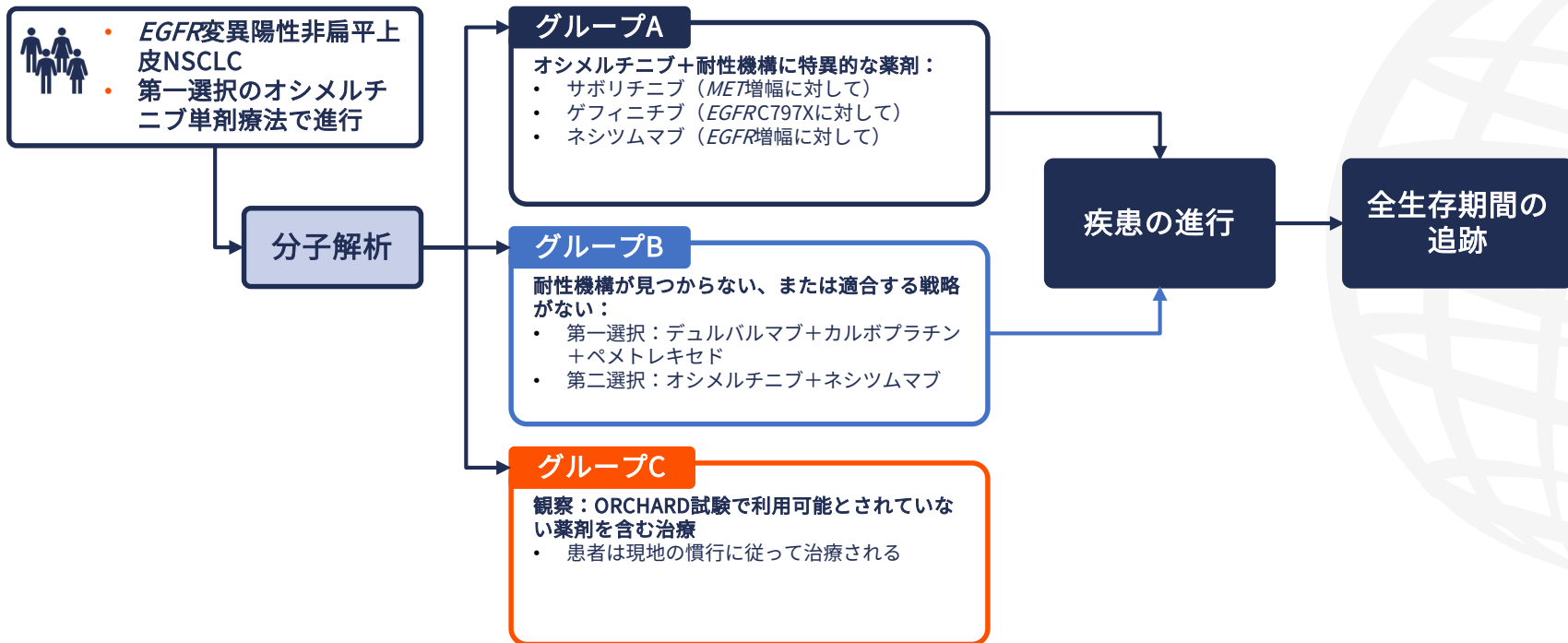
EGFR C797S変異発生



！ 三重変異は、第一世代EGFR-TKIの後に
● 第二選択としてオシメルチニブを投与
した患者で起きる

ORCHARD試験

試験デザイン



新たな治療薬

アミバンタマブ¹ EGFR-MET二重特異性抗体

NCT02609776 (第I相CHRYSALIS)



アミバンタマブ+ラゼルチニブ

- 第1部
 - NSCLC、EGFRdel19またはL858R
 - 治療歴に制約なし
- 第2部
 - NSCLC、バイオマーカーによる選択なし
 - オシメルチニブで進行

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

U3-1402² 抗HER2抗体薬物複合体

NCT03260491 (第I相)



U3-1402

- EGFR変異陽性の転移性または切除不能なNSCLC
- エルロチニブ、ゲフィニチブまたはアファチニブで病状が進行した後、T790M陰性
- またはT790Mに関係なく、オシメルチニブで病状が進行

- 評価可能な患者13人のうち12人でSLDが減少 (中央値：-29%)
- 13人中2人でRECIST v1.1による部分奏功を確認

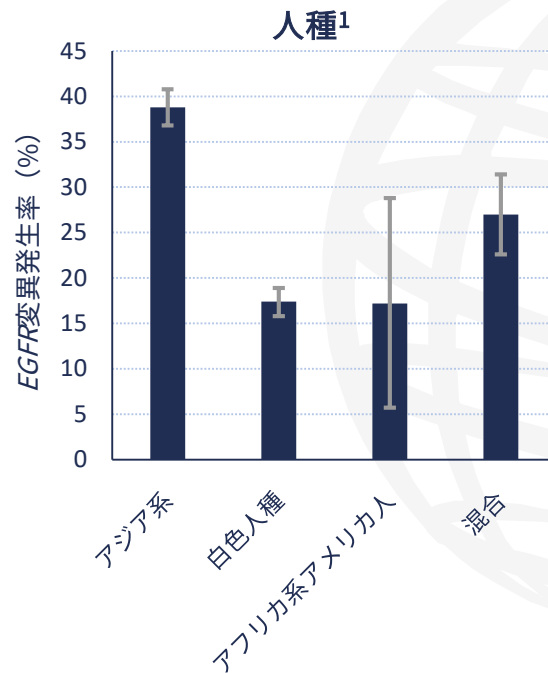
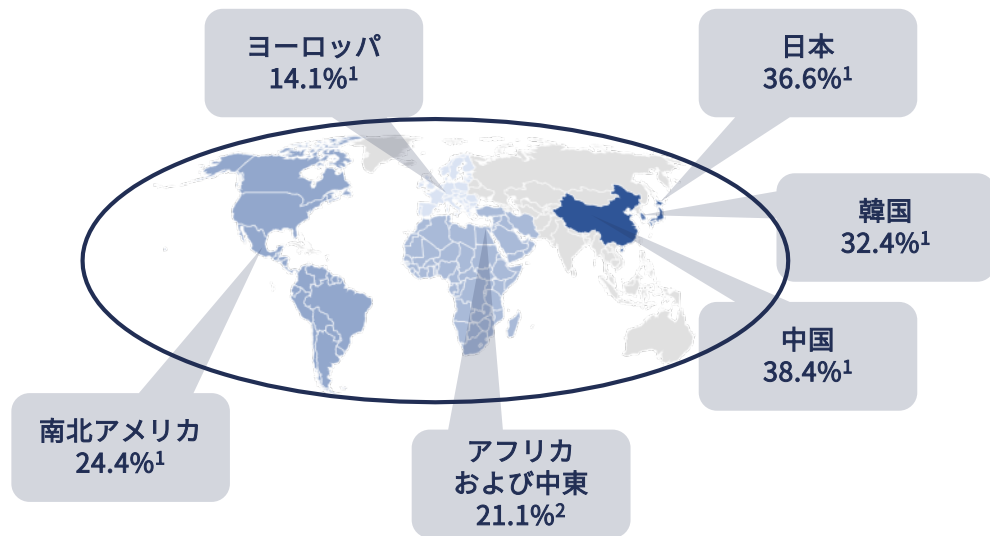
早期NSCLCにおける最近のデータは
*EGFR*変異陽性NSCLCの現在の治療経路
にどのように影響を与えるか？

Yi-Long Wu教授

Guangdong Lung Cancer Institute
Guangdong Provincial People's Hospital
中国、広州



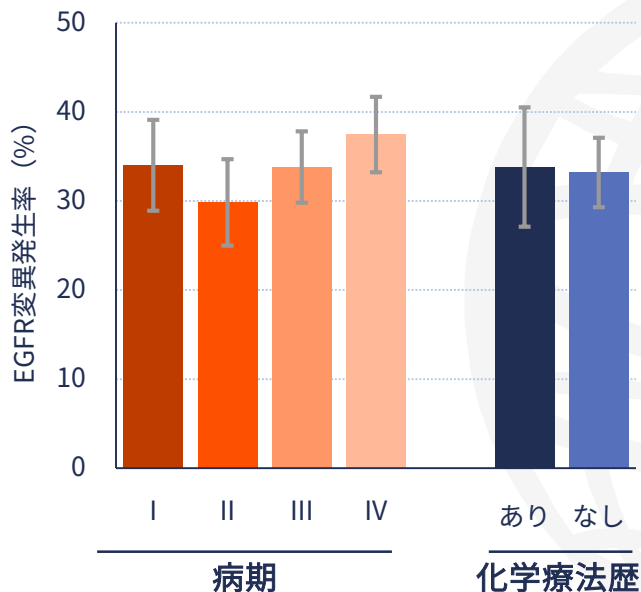
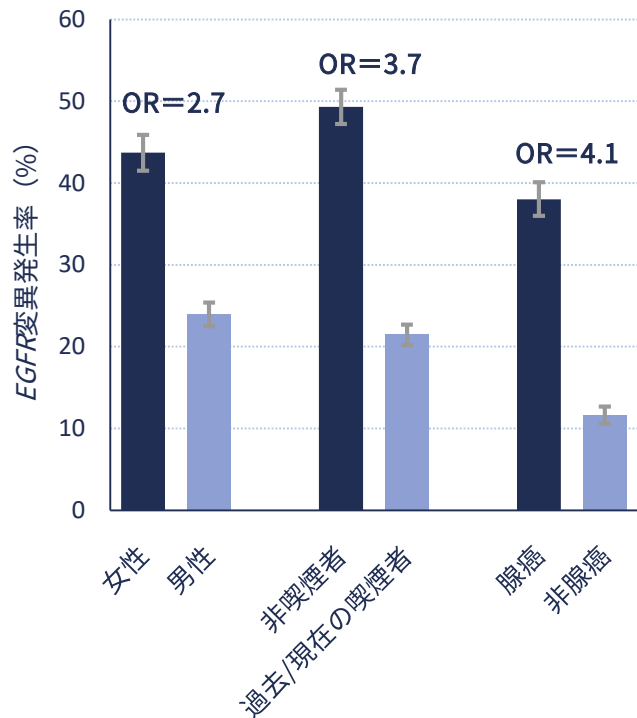
EGFR変異発生率



EGFR、上皮成長因子受容体。

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

EGFR変異発生率



補助療法としての第一世代EGFR-TKI

RADIANT試験

(NCT00373425、第III相) ¹



- 病期IA~IIIAのNSCLC
- 完全切除
- EGFR変異陽性腫瘍



- エルロチニブvsプラセボ

EGFR変異陽性腫瘍においてエルロチニブによる補助療法はDFSを改善しなかった

SELECT試験

(NCT00462995、第II相) ²



- 病期IA~IIIAのNSCLC
- 完全切除
- EGFR変異陽性による層化



- エルロチニブ

5年DFS=56% (95% CI、45~66%)
5年OS=86% (95% CI、77~92%)

ADJUVANT-CTONG1104試験 (NCT01405079、第III相) ³



N=222

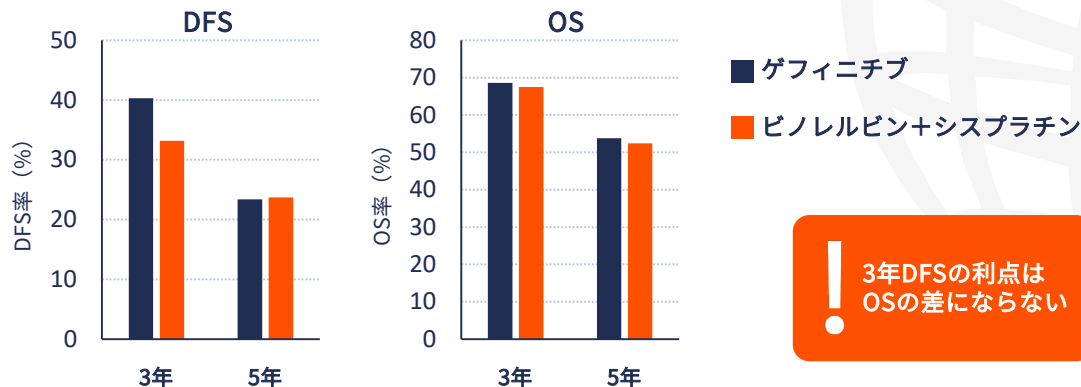
1:1

- 病期II~IIIAのNSCLC
- 完全切除
- EGFR変異陽性腫瘍

ゲフィチニブ (250mg/日)
24ヶ月間

ピノレルピン (25mg/m²、1日目および
8日目) + シスプラチン (75mg/m²、
1日目) 3週ごとに4サイクル

フォローアップ
中央値: 76.9ヶ月



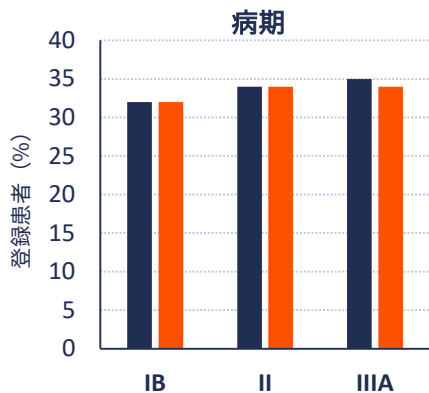
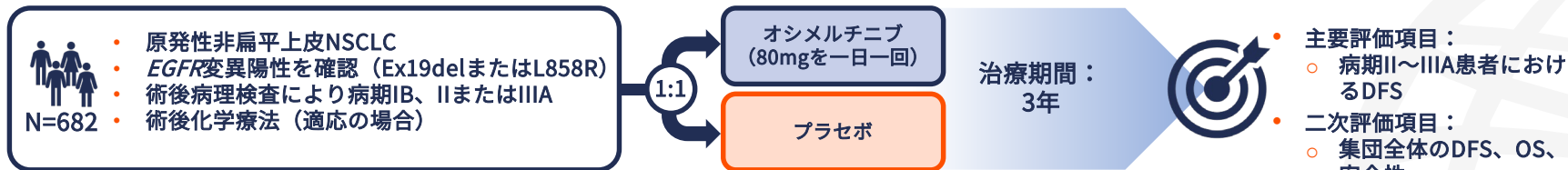
3年DFSの利点はOSの差にならない

DFS、無病生存; EGFR、上皮成長因子受容体; NSCLC、非小細胞肺癌; OS、全生存; TKI、チロシンキナーゼ阻害剤。

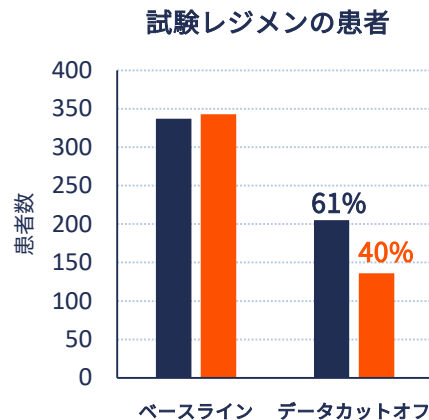
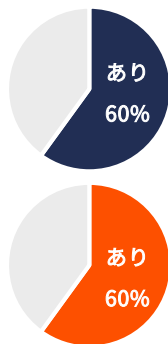
1. Kelly K, et al. *J Clin Oncol*. 2015;33:4007-14; 2. Pennell NA, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37:97-104; 3. Wu Y-L, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_Suppl):9005.

補助療法としてのオシメルチニブ

ADAURA試験 (NCT02511106、第III相) : 試験デザインと患者層



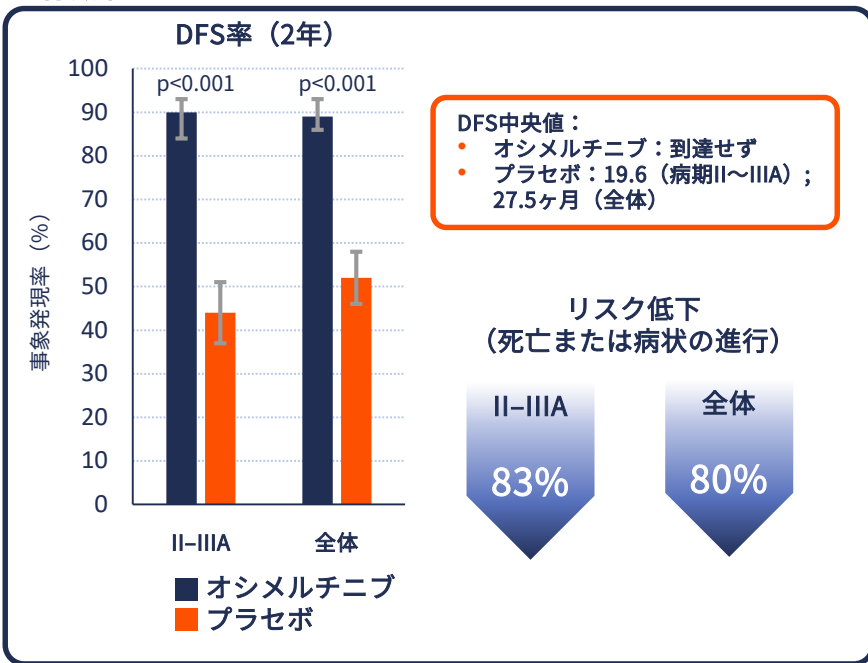
補助化学療法



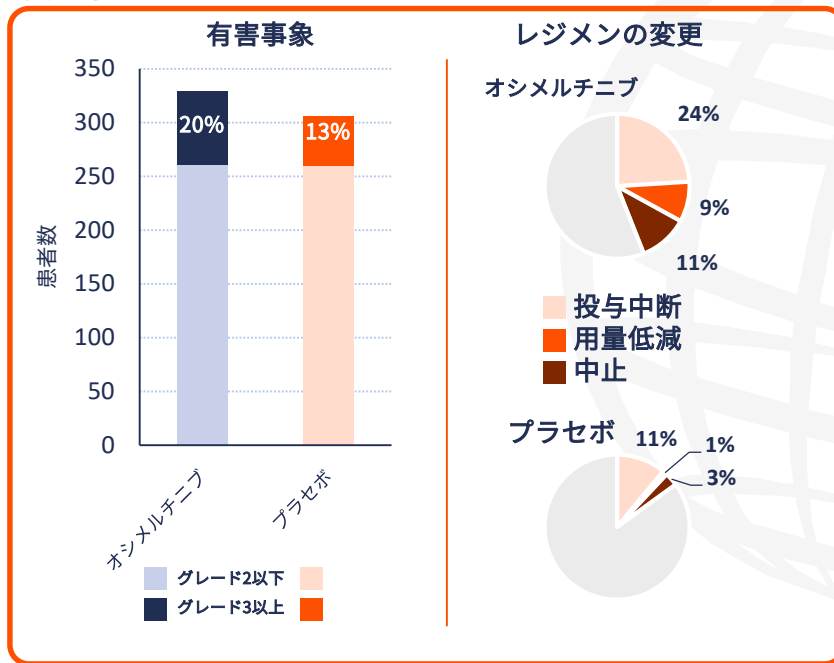
補助療法としてのオシメルチニブ

ADAURA試験 (NCT02511106、第III相) : アウトカム概要

有効性



安全性

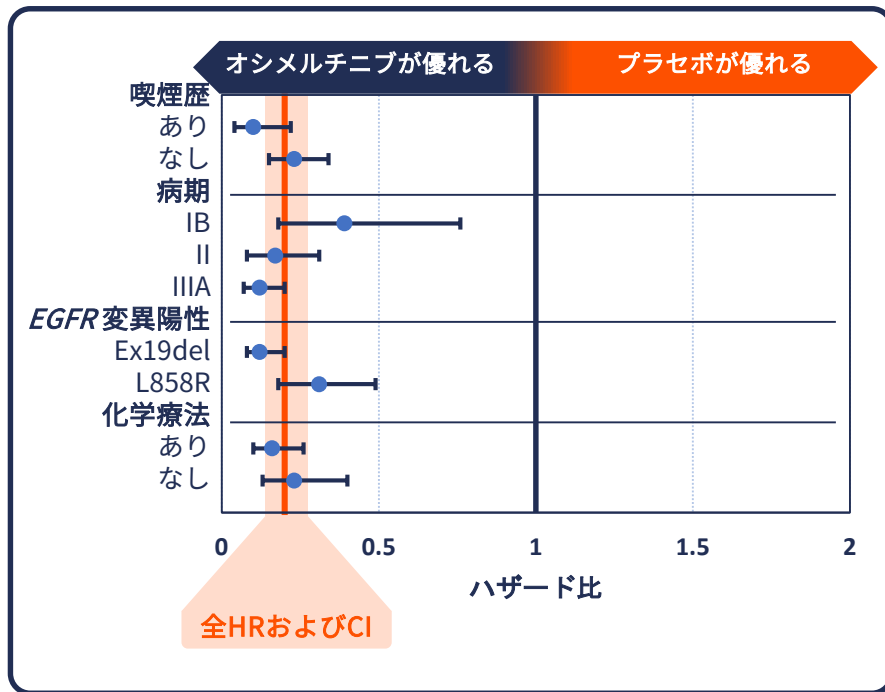


DFS、無病生存。

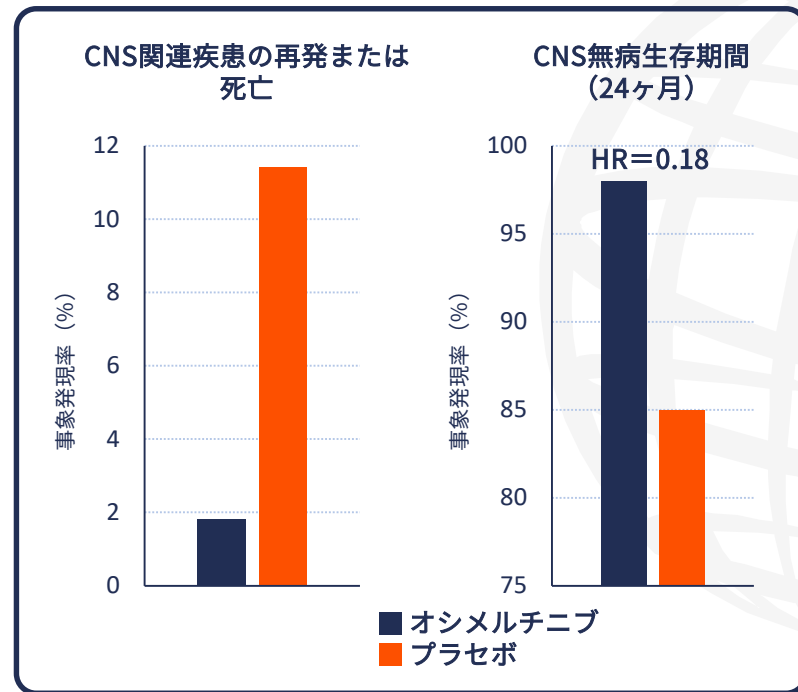
Wu Y-L, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:1711-23.

ADAURA試験：継続解析

サブグループ分析



CNS転移



進化するNSCLC治療アルゴリズム



遺伝子検査

... CGA GAT GCG
GGG GTT GGA
GTC CGG GTG
GGC TCC TGG
GGC ...

- EGFR
- ALK
- MET
- PD-L1

- 早期標的治療
- 獲得抵抗
- 補助療法
- 免疫療法
- 転移性疾患の治療

ALK、未分化リンパ腫キナーゼ; EGFR、上皮成長因子受容体; MET、間葉上皮転換因子; NSCLC、非小細胞肺癌; PD-L1、プログラム細胞死リガンド1。
National Institute for Health and Care Excellence (英国)。ガイドライン、No.122。参照：www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558777
(2020年11月11日アクセス)。