

Pregled študij kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo in radiokemoterapijo pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDCRP) stadija III

– **Jelerčič Staša, dr. med.**
Onkološki inštitut Ljubljana

Swixx Biopharma koda: NM-SI-2021-xxx

Mercury code: IOSI2101811-01

Date of approval: MAR2021

Imuno-onkologija: Nobelova nagrada za fiziologijo in medicino 2018

- Nobelova nagrada za medicino in fiziologijo 2018: James P. Allison (ZDA) in Tasuku Honjo (Jap)...
„ ... odkritje onkološke terapije, ki pomaga imunskemu sistemu ponovno prepoznavati rakave celice kot tuje, tako da prekine z rakom povezano zavoro imunskega sistema“
- Skupina Jamesa P. Allisona je odkrila, da CTLA-4 deluje kot inhibitorno imunsko stikalo na T limfocitih. Uporaba CTLA-4 inhibitorja ipilimumaba pa „v letu 2010 pokazala korist v preživetju pri bolnikih z metastatskim melanomom.“^{1,2}
- Skupina Tasuku Honja odkrila PD-1 protein in ga identificirala kot imunsko stikalo. Uporaba PD-1 inhibitorja nivolumaba je „v študiji 2012 dokazala jasno učinkovitost pri zdravljenju bolnikov z različnimi vrstami malignomov.“^{1,3}

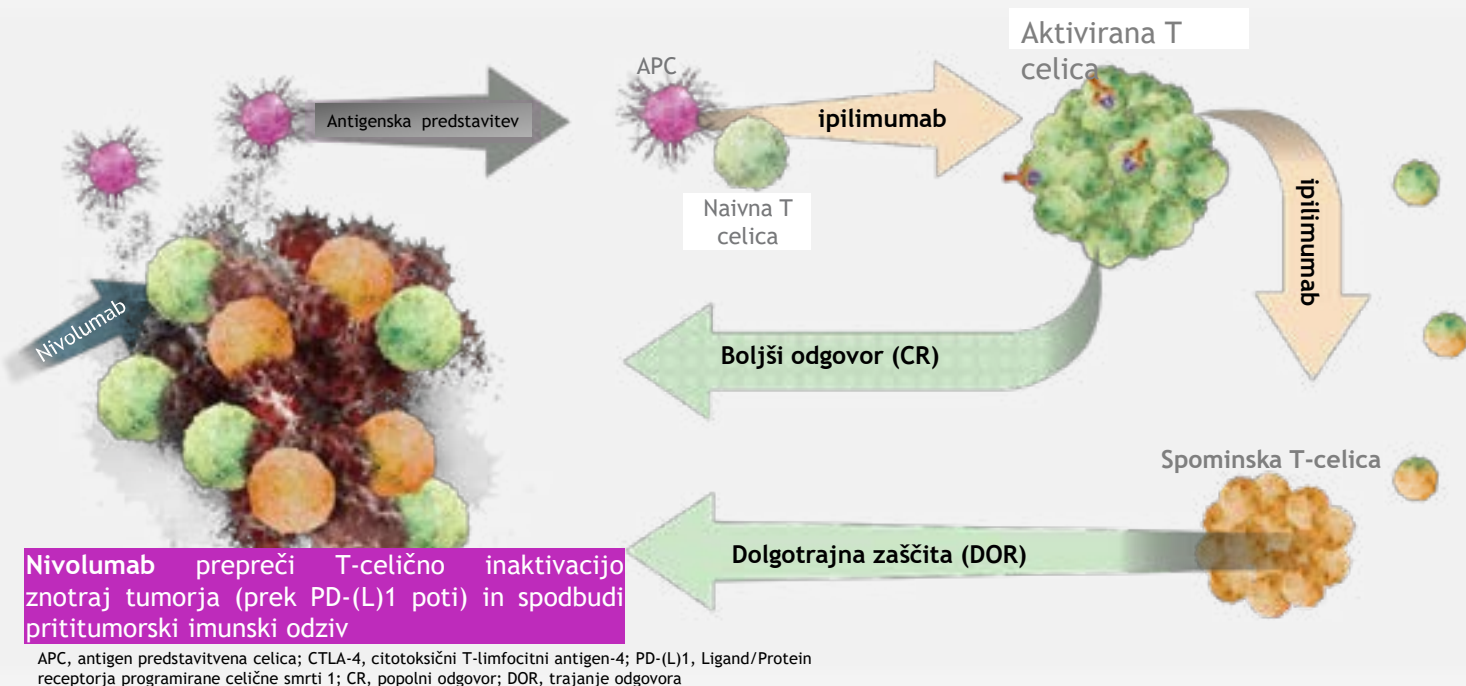


Snoage/Ol 2018, Nobel Media AB.

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018, NobelPrize.org, Nobel Media AB 2018. Mon. 16 Oct 2018 11:21. Hodi et al, *N Engl J Med* 380:711, 2019; 1-3. Topalian et al, *N Engl J Med* 368:2442, 2012.

CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte protein 4; PD-1: programmed cell death protein 1.

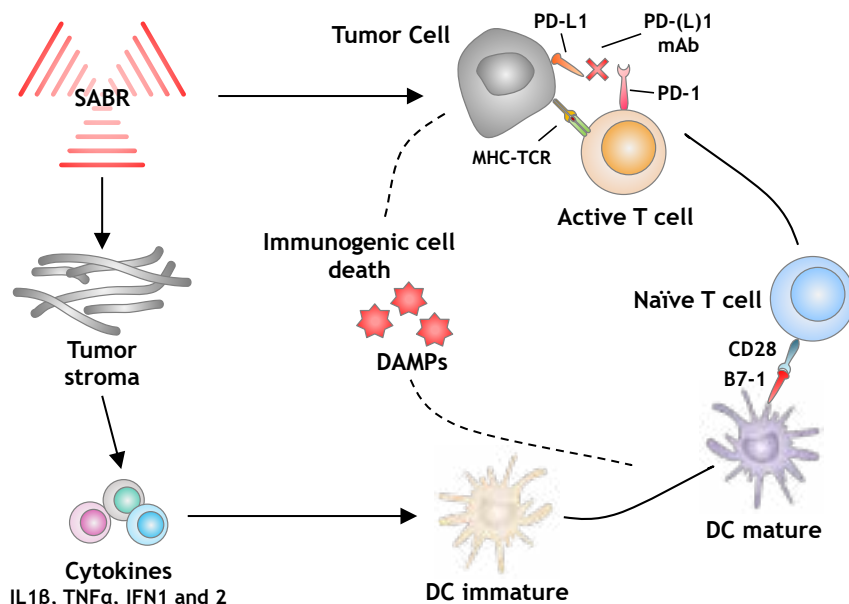
Sinergistično delovanje NIVOLUMABA in IPILIMUMABA v protitumorskem imunskem odgovoru¹⁻¹¹



1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133

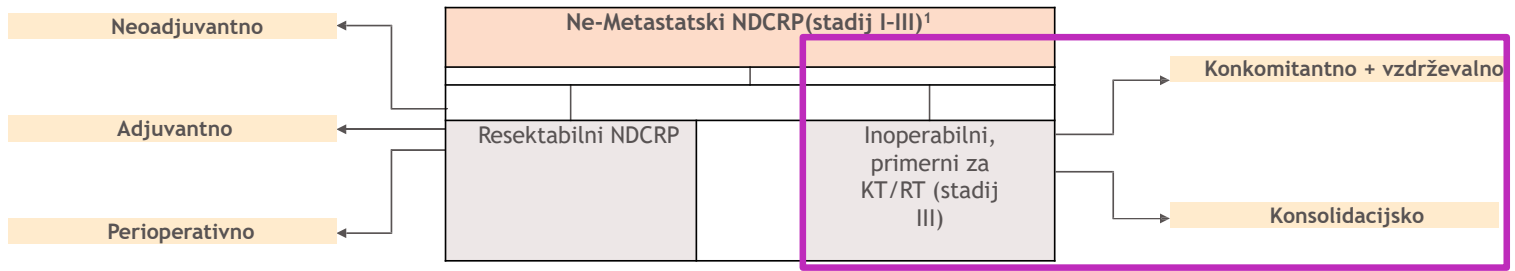
Obsevanje lahko spremeni tumorje v in-situ vakcine

- Obsevanje spodbudi tako prirojen kot pridobljen imunski odziv
- Sproščanje in/ali izražanje tumorskih antigenov deluje kot dodatni imunski spodbujevalec (adjuvans)
- Obsevane rakave celice se tako spremenijo v „in situ vakcine“, tako da aktivirajo tumorsko specifične T-limfocite s posledično imunogeno smrtjo rakavih celic



DAMP: damage-associated molecular patterns

Temeljni principi uporabe imunoterapije pri bolnikih z ne-metastatskim NDCRP



- Povečanje ravni izražanja PD-L1 je kritičen korak pri nastanku pljučnih zasevkov pri modelih glodalcev z rakom pljuč²
- Genetsko zaviranje PD-L1 na rakavih celicah vzpostavi delovanje CD8+ TIL in tako zmanjša pojav metastaz²
- Pri ne-metastatskem NDCRP pričakujemo intakten imunski sistem bolnika, kar lahko pomeni ugodnejše okolje za zdravljenje z imunoterapijo^{3,4}
- Predoperativno stanje ponuja optimalno imunsko okolje, saj tumor „in-situ“ lahko aktivira imunski odgovor hkrati pa v najzgodnejših fazah cilja mikrometastaze⁵
- Pričakujemo lahko sinergističen učinek dodatka imunoterapije radiokemoterapiji⁶

1. Clinicaltrials.gov. Accessed August 27, 2020. 2. Chen L et al. *Nat Commun.* 2014;5:5241. 3. Gonzalez H et al. *Genes Dev.* 2018;32(19-20):1267-1284. 4. McGranahan N et al. *Science.* 2016;351(6280):1463-1469. 5. Topalian SL et al. *Science.* 2020;367(6477):eaax0812. 6. Melosky B et al. *Lung Cancer.* 2019;134:259-267.

Dodatek imunoterapije radikalni radiokemoterapiji nakazuje korist v nerandomiziranih študijah

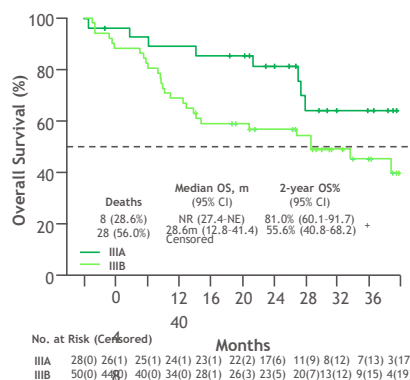
DETERRED¹

- Študija faze II pri ne-metastatskih NDCRP bolnikih zdravljenih z RTKT, v 2 delih:
 - 1.del: cCRT, nato konsolidacija s KT + atezolizumab q3w 2 cikla, vzdrževalni atezolizumab q3w do 1 leta
 - 2.del: cCRT + atezolizumab q3w, nato konsolidacija s KT + atezolizumab q3w 2 cikla, vzdrževalni atezolizumab q3w do 1 leta

	Part 1 (n=10)	Part 2 (n=30)
mPFS, mo	18.6	13.2
mOS, mo	22.8	NR
Median follow-up, mo	22.5	15.1

NICOLAS^{2,3}

- Študija faze II pri bolnikih z NDCRP primernih za KTRT: KTRT+ nivolumab (q3w, 3 3 ciklusi), nato vzdrževalni nivolumab na 4 tedne do 1 leta
 - Pri prvih 21 bolnikih sledenih 3 mesece po RT niso opažali pneumonitisa G ≥3



KEYNOTE 799⁴

- Študija faze II KTRT+ pembrolizumab, nato vzdrževalni (q3W, do 17 ciklusov) Pri bolnikih z NDCRP stadija IIIA-C

Efficacy	Cohort A* NSQ/SQ N=112
ORR, n (%) [90% CI]	75 (67.0) [58.9-74.3]
CR	3 (2.7)
PR	72 (64.3)
SD, n (%)	23 (20.5)
PD, n (%)	1 (0.9)
Not evaluable, n (%)	3 (2.7)
No assessment, n (%)	10 (8.9)
DOR, median (range), mo	NR (1.6+ to 10.5+)
Estimated DOR ≥6 mo, n (%)	30 (91.1)
6-mo PFS rate (%)	81.4
6-mo OS rate (%)	87.2

*Cohort B (NSQ) is not presented here.⁴

1. Lin SH et al. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):248-257. 2. Peters S et al. *Lung Cancer.* 2019;133:83-87. 3. Peters S et al. Published November 11, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.129>. 4. Jabbour SK et al. Oral presentation at ASCO 2020. Abstract 9008.

Glavne študije s kombinacijo imunoterapije in RTKT: povzetek neželenih učinkov

	PACIFIC ¹		BTCRC-LUN16-081 ²		DETERRED ³		NICOLAS ⁴	KEYNOTE-799 ⁵	
	Durvalumab (n=475)	Placebo (n=234)	Nivolumab (n=25)	Arm B: Nivolumab + Ipilimumab (n=25)	Atezolizumab (Part 1) (n=10)	Atezolizumab (Part 2) (n=30)	Nivolumab (n=77)	Pembrolizumab (SQ/NSQ) (n=112)	Pembrolizumab (NSQ) (n=73)
All AEs (%)	96.8	94.9	100	100			98.7		
All TRAEs (%)					-*	100		93.8	87.7
Grade 3-5 AEs (%)	29.9 [†]	26.1 [†]	32 [†]	44 [†]					
Grade 3-5 TRAEs (%)					80	80		64.3	41.1
AE leading to death (%)	4.4	5.6					9 [‡]		
TRAE leading to death (%)			0	0	10	10		3.6	0

Cross-study comparisons are not intended.

[†]90% of patients experienced Grade 1-2 events; 60% of patients experienced Grade 3 AEs; 10% experienced Grade 4 AEs; and 10% experienced Grade 5 AEs. [‡]Grade 3-4 AEs. [§]Calculated value.

1. Antonia SJ et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-2350. 2. Yan M et al. Poster presentation at ASCO 2020. Abstract 9010. 3. Lin SH et al. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):248-257. 4. Peters S et al. Published November 11, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.129>. 5. Jabbour SK et al. Oral presentation at ASCO 2020. Abstract 9008.

21

Potekajoče študije faze III konkomitantne imunokemoradioterapije

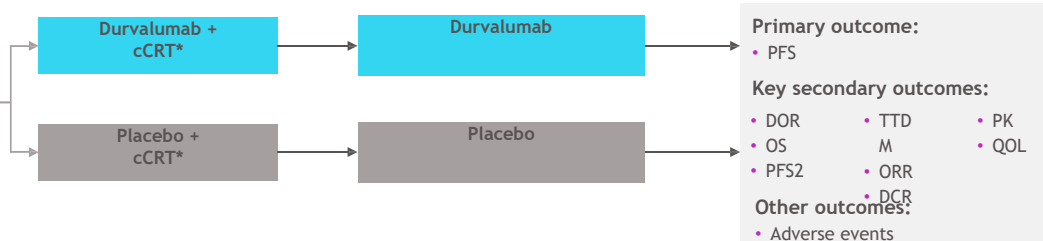
PACIFIC-2^{1,2}: študija faze III - durvalumab + cKTRT, vzdrževalni durvalumab vs KTRT pri bolnikih z NDCRP stadija III

N=328

LA stage III NSCLC amenable to definitive cCRT

- No prior or current tx
- ECOG PS 0-1

Estimated primary completion date: Nov 2021
Estimated study completion date: Nov 2023
Start date: Mar 2018



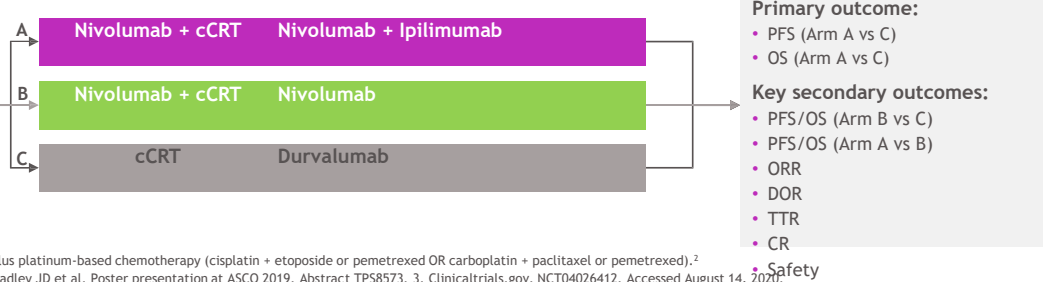
Checkmate 73L³: študija faze III - nivolumab + cKTRT, vzdrževalni nivolumab ± ipilimumab vs cKTRT ter nato vzdrževalni durvalumab pri bolnikih z NDCRP stadija III

LA stage III NSCLC amenable to definitive cCRT

- No prior tx
- ECOG PS 0-1

NSCLC patients N=1400

Estimated primary completion date: Oct 2022
Estimated study completion date: Nov 2024
Start date: Aug 2019



[†]5 fractions of radiation per week for ~6 weeks, for a total of 60Gy, plus platinum-based chemotherapy (cisplatin + etoposide or pemetrexed OR carboplatin + paclitaxel or pemetrexed).[‡]

1. Clinicaltrials.gov. NCT03519971. Accessed December 4, 2020. 2. Bradley JD et al. Poster presentation at ASCO 2019. Abstract TPS8573. 3. Clinicaltrials.gov. NCT04026412. Accessed August 14, 2020.

22

Povzetek dognanj konkomitantne imunoterapije pri ne-metastatskih bolnikih z NDCRP

- Sinergistično imunogeno delovanje imunoterapije in radio(kemo)terapije¹
- Standard zdravljenja neresektabilne bolezni je postala radikalna radiokemoterapija in vzdrževalna terapija z durvalumabom. Še vedno polovica bolnikov umre v roku 4 let^{2,3}
- Dodatno proimunogeno delovanje lahko pričakujemo ob sočasni uporabi imunoterapije in kemoradioterapije, dosednji podatki kažejo na sprejemljivo toksičnost⁴

1. Melosky B et al. *Lung Cancer*. 2019;134:259-267, 2. Faivre-Finn C et al. Poster presentation at ESMO 2020. Abstract LBA49. 3. Gray JE et al. Poster presentation at ASCO 2019. Abstract 8526. 4. Foster CC et al. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):18.