

Выбор первой линии терапии метастатического НМРЛ с транслокацией ALK, как изменилась практика за последние годы

Моисеенко Ф.В.

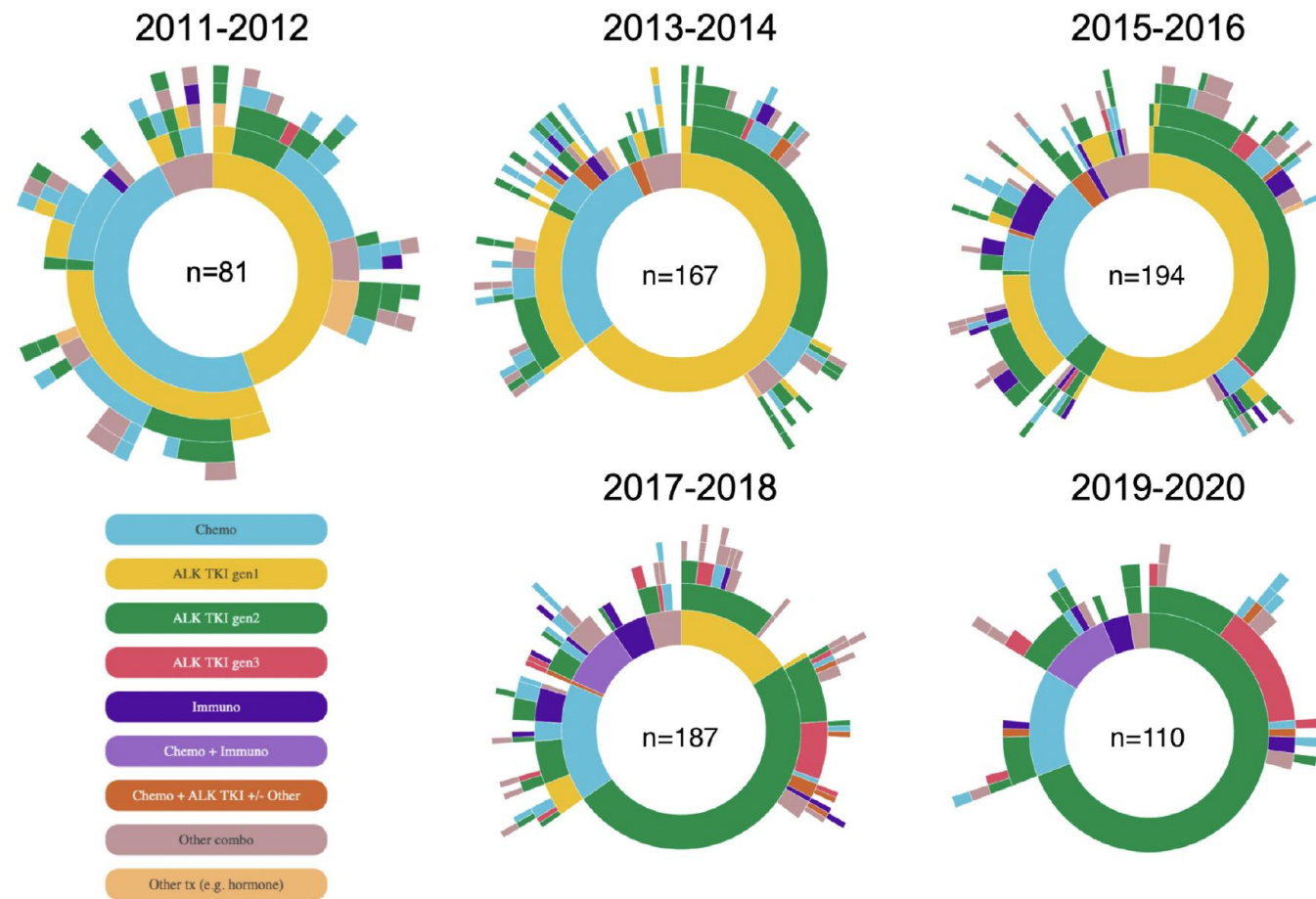
*ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-
практический центр специализированных видов медицинской
помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»
НМИЦ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»*

Доклад подготовлен при поддержке компании Pfizer

Данные материалы соответствуют всем применимым стандартам

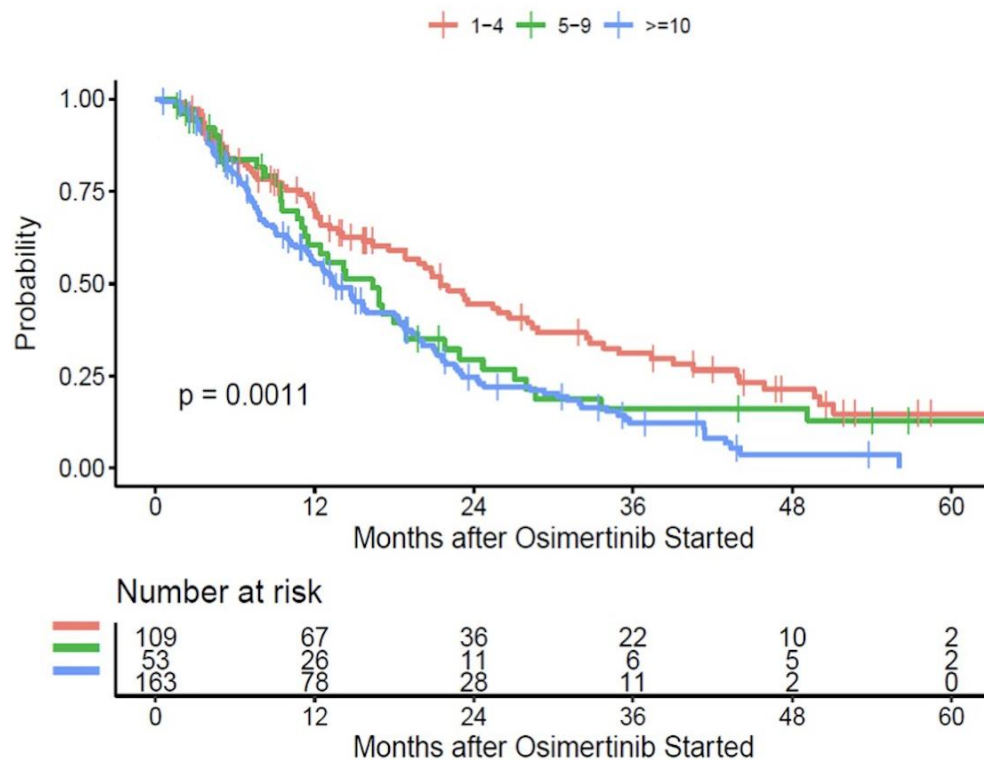
Компания Pfizer не несет ответственность за корректное цитирование автором литературных источников

Изменение тактики лечения неоперабельного ALK+ НМРЛ

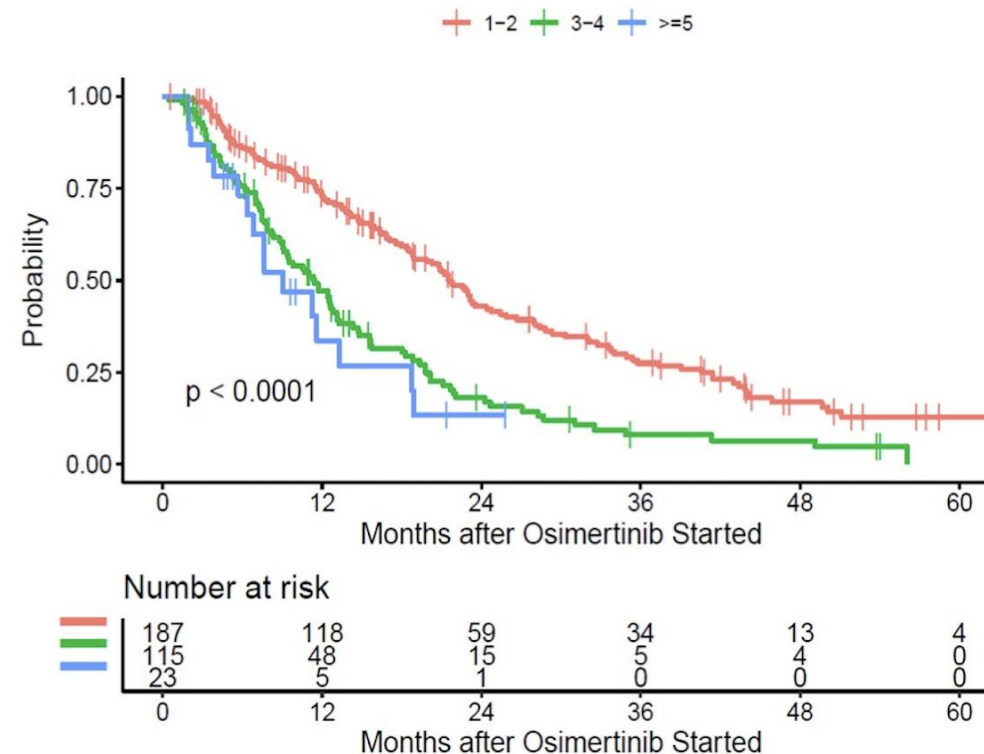


ВДП на фоне терапии осимертинибом в зависимости от объема опухолевой нагрузки

A. Progression-free Survival by Number of Lesions

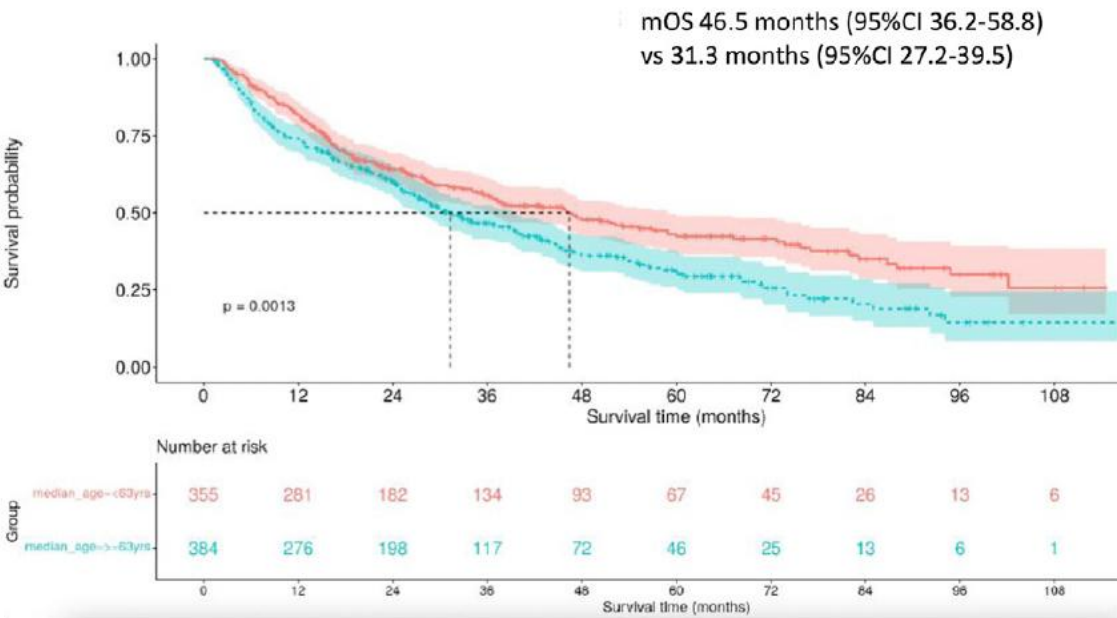


B. Progression-free Survival by Number of Metastases

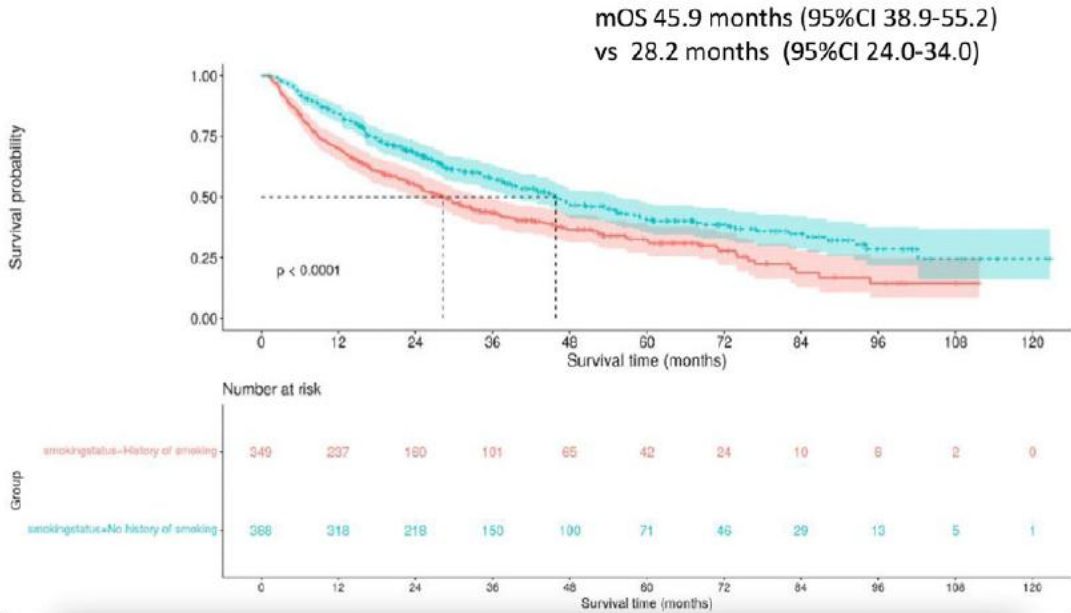


Клинические факторы, определяющие прогноз больных неоперабельным ALK+ НМРЛ

Overall survival according to age ≥ 63 (cohort median) (blue) vs < 63 years (red)

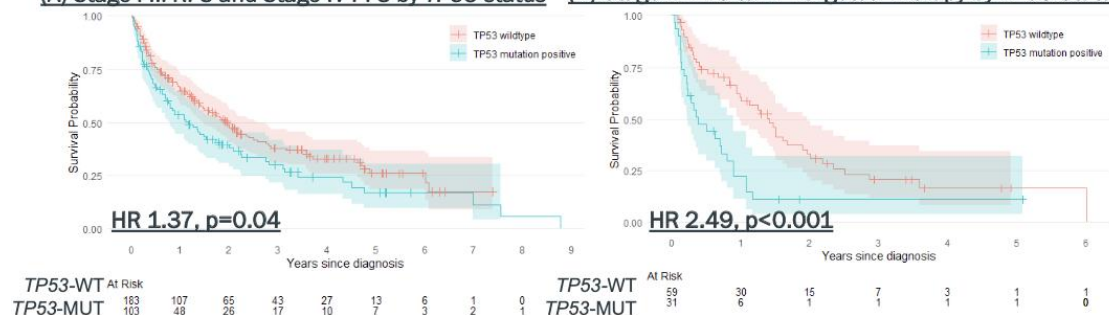


Overall survival according to smoking status – no smoking history (blue) vs any smoking history (red)



TP53 ко-мутационный статус при НМРЛ с редкими мутациями

(A) Stage I-III RFS and Stage IV PFS by TP53 status (B) Stage IV PFS to 1st Targeted Therapy by TP53 Status



(C) Entire Cohort OS by TP53 Status

(D) Cumulative incidence of brain mets in stage I-III

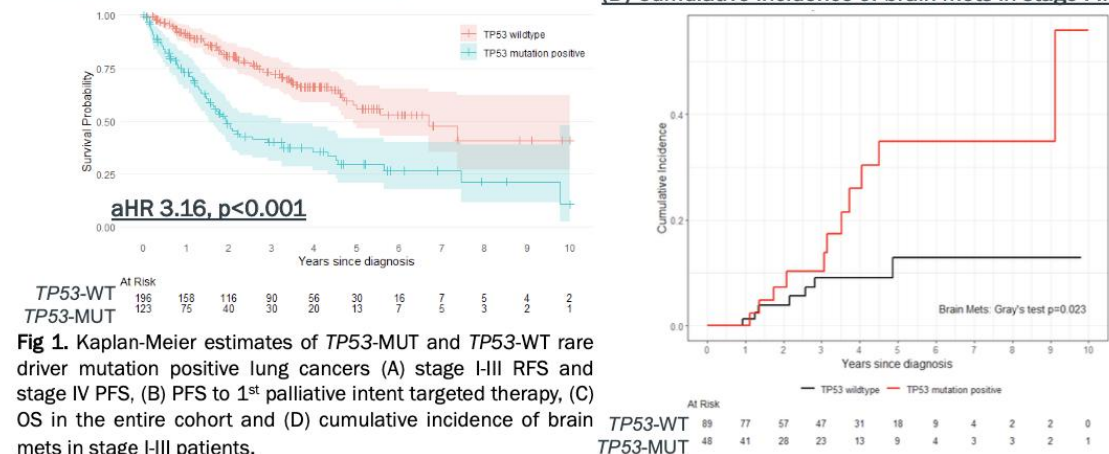
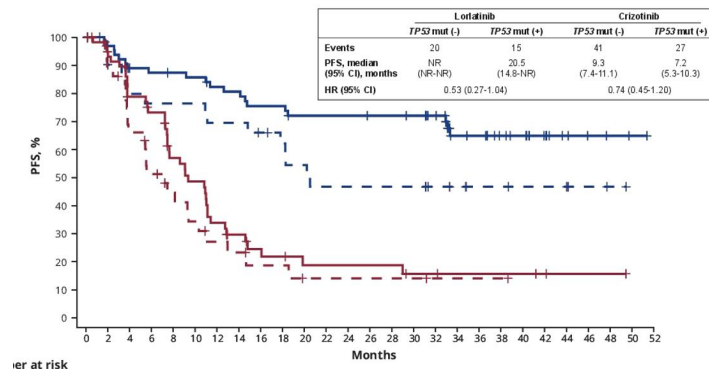
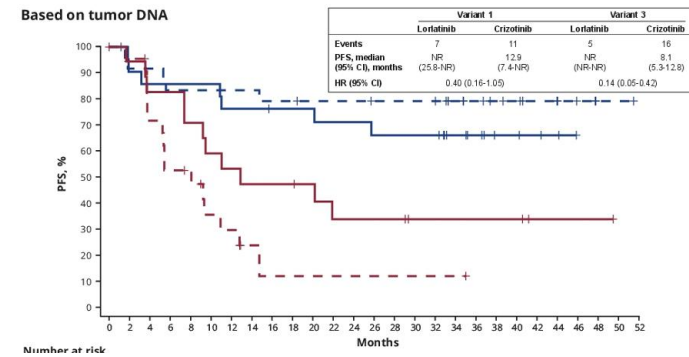
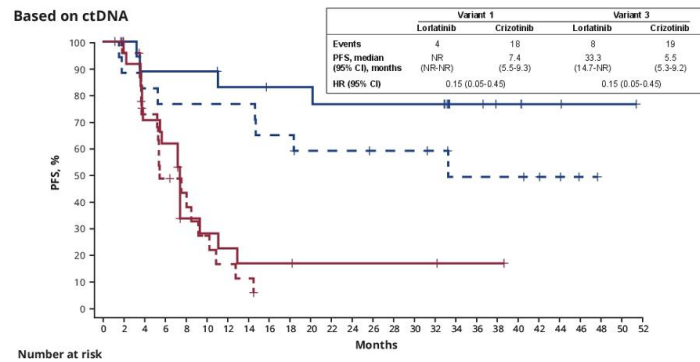


Fig 1. Kaplan-Meier estimates of TP53-MUT and TP53-WT rare driver mutation positive lung cancers (A) stage I-III RFS and stage IV PFS, (B) PFS to 1st palliative intent targeted therapy, (C) OS in the entire cohort and (D) cumulative incidence of brain mets in stage I-III patients.

	Overall survival	PFS in stage IV (any therapy)	Response to 1 st line of palliative targeted therapy
Entire cohort	23.4m v 80.1m aHR 3.16, CI 2.21-4.50; p<0.001, n=319	4.6m v 11.2m HR 1.89, CI 1.31-2.75; p<0.001, n=149	PD rate 28% v 11% p=0.02, n=157
HER2	24.3m v 56.5m aHR 2.39, CI 1.20-4.76; p=0.01, n=70	4.8m v 7.5m HR 1.60, CI 0.82-3.14; p=0.17, n=42	PD rate 56% v 22% p=0.04, n=39
Fusion (ALK, ROS1, RET, NRG1)	20.0m v 80.1m aHR 5.78, CI 2.84-11.75; p<0.001, n=121	3.0m v 16.9m HR 2.69, CI 1.41-5.14; p=0.003, n=62	PD rate 31% v 4% p=0.005, n=71
ALK	14.4m v 80.1m aHR 6.06, CI 2.08-17.60; p<0.001, n=64	3.7m v 22.1m HR 2.68, CI 1.05-6.84; p=0.04, n=39	PD rate 38% v 5% p=0.03, n=45
MET exon 14 skipping	22.8m v 26.4m aHR 1.92, CI 0.77-4.79; p=0.16, n=44	3.7m v 3.4m HR 0.96, CI 0.36-2.56; p=0.93, n=19	PD rate 0% v 2% p=0.50, n=18
BRAF V600E	11.0m v 41.2m aHR 3.35, CI 1.08-10.36; p=0.04, n=29	1.5m v 4.4m HR 2.01, CI 0.47-8.56; p=0.35, n=10	PD rate 0% v 0% n=8
EGFR uncommon	67.7m v NR aHR 1.61, CI 0.56-4.65; p=0.38, n=40	12.9m v 14.9m n=14*	PD rate 11% v 30% p=0.58, n=19
EGFR exon 20 ins	17.4m v NR aHR 4.91, CI 1.44-16.80; p=0.01, n=29	6.7m v 4.2m n=8*	PD rate 0% v 50% p=0.46, n=8

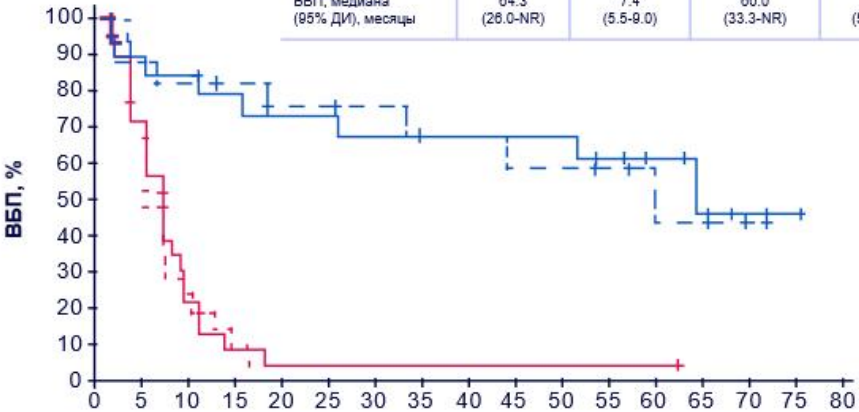
Вариант транслокации, ко-мутационный статус и эффективность ингALK



МГИ особенности опухоли и чувствительность к различным ИТК

ВБП по *EML4::ALK* вариант слияния

	Вариант 1		Вариант 3 a/b	
	Лорлатиниб (n=20)	Кризотиниб (n=26)	Лорлатиниб (n=18)	Кризотиниб (n=23)
События, n	8	23	7	21
ВБП, медиана (95% ДИ), месяцы	64.3 (26.0-NR)	7.4 (5.5-9.0)	60.0 (33.3-NR)	5.6 (5.3-7.6)

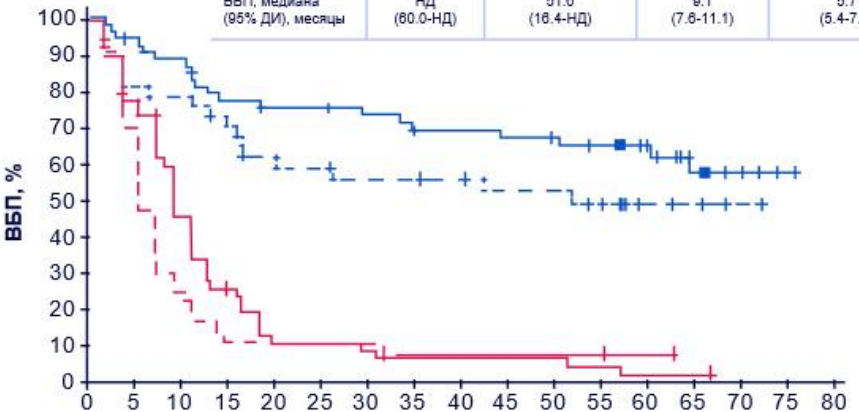


<i>EML4::ALK</i> вариант 1 No, в группе риска		Время, месяцы														
— Лорлатиниб	20	17	16	14	13	13	12	11	11	11	9	6	3	1	1	0
- - Кризотиниб	26	18	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

<i>EML4::ALK</i> variant 1 No, в группе риска		Время, месяцы														
- - Лорлатиниб	18	15	14	13	11	11	9	8	8	7	7	6	3	3	1	1
- - Кризотиниб	23	15	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

ВБП по статусу *TP53*

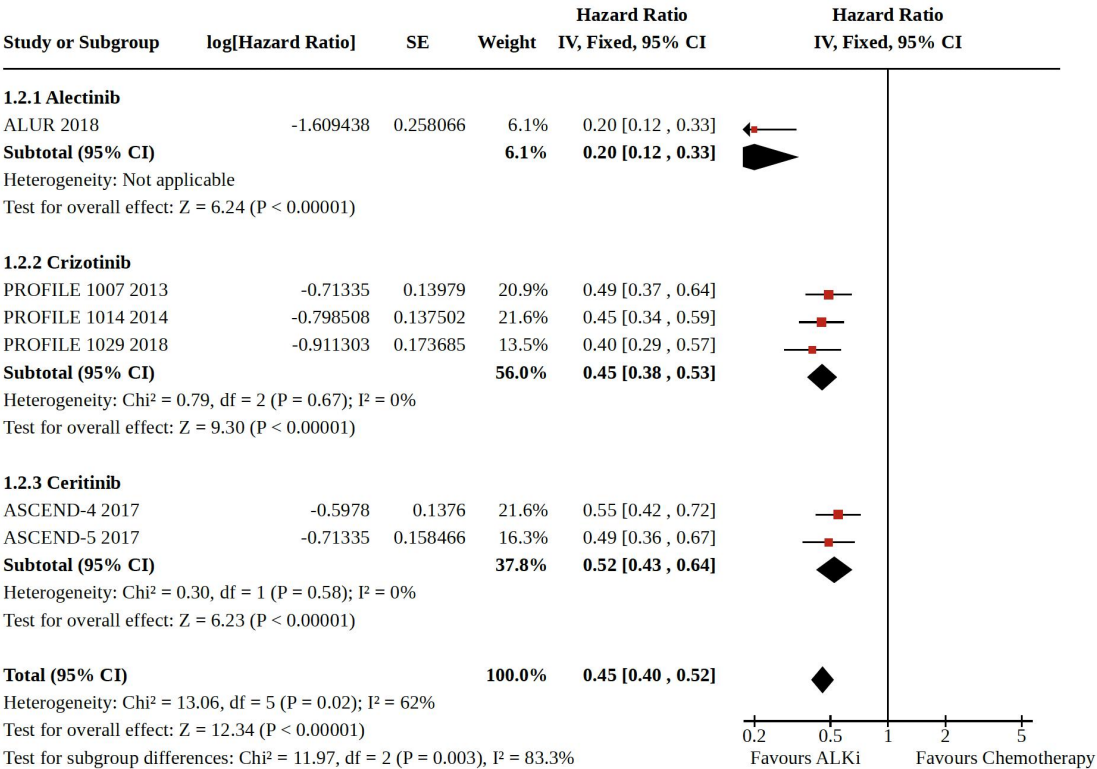
	Лорлатиниб		Кризотиниб	
	<i>TP53</i> mut (-) (n=56)	<i>TP53</i> mut (+) (n=41)	<i>TP53</i> mut (-) (n=58)	<i>TP53</i> mut (+) (n=42)
События, n	20	18	49	36
ВБП, медиана (95% ДИ), месяцы	ND (80.0-ND)	51.6 (16.4-ND)	9.1 (7.6-11.1)	5.7 (5.4-7.2)



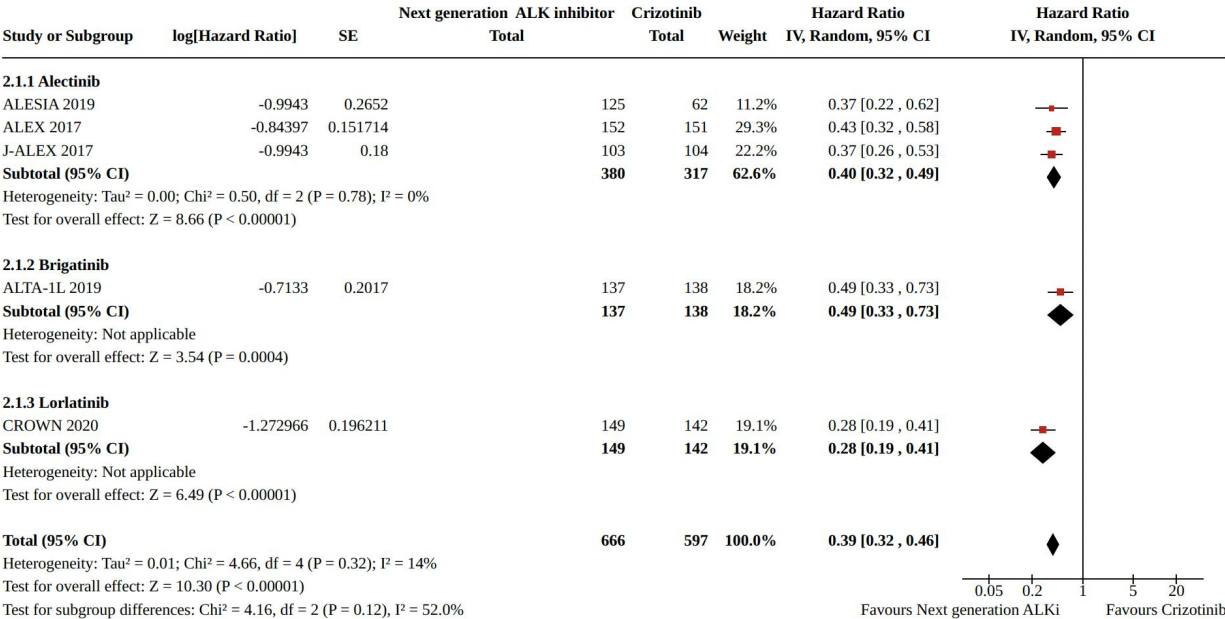
Лорлатиниб No, в группе риска		Время, месяцы														
— <i>TP53</i> mut (-)	56	50	47	40	38	38	36	33	33	32	31	28	20	12	4	1
- - <i>TP53</i> mut (+)	26	18	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Кризотиниб No, в группе риска		Время, месяцы														
— <i>TP53</i> mut (-)	58	40	23	12	5	5	4	3	3	3	3	2	1	1	0	-
- - <i>TP53</i> mut (+)	42	28	10	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	-

Выбор первой линии (Анализ базы Cochrane)



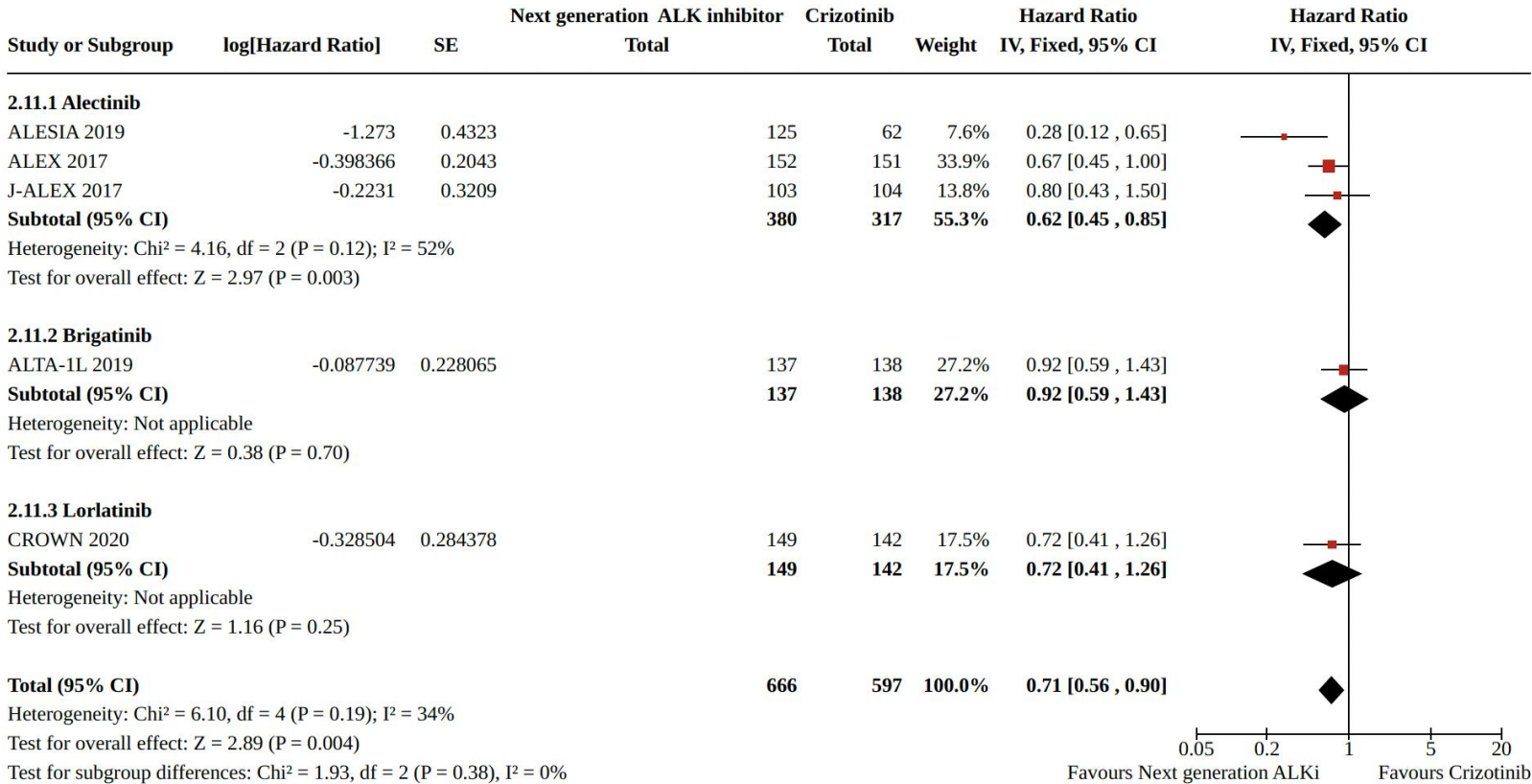
ALKi vs XT
ВДП



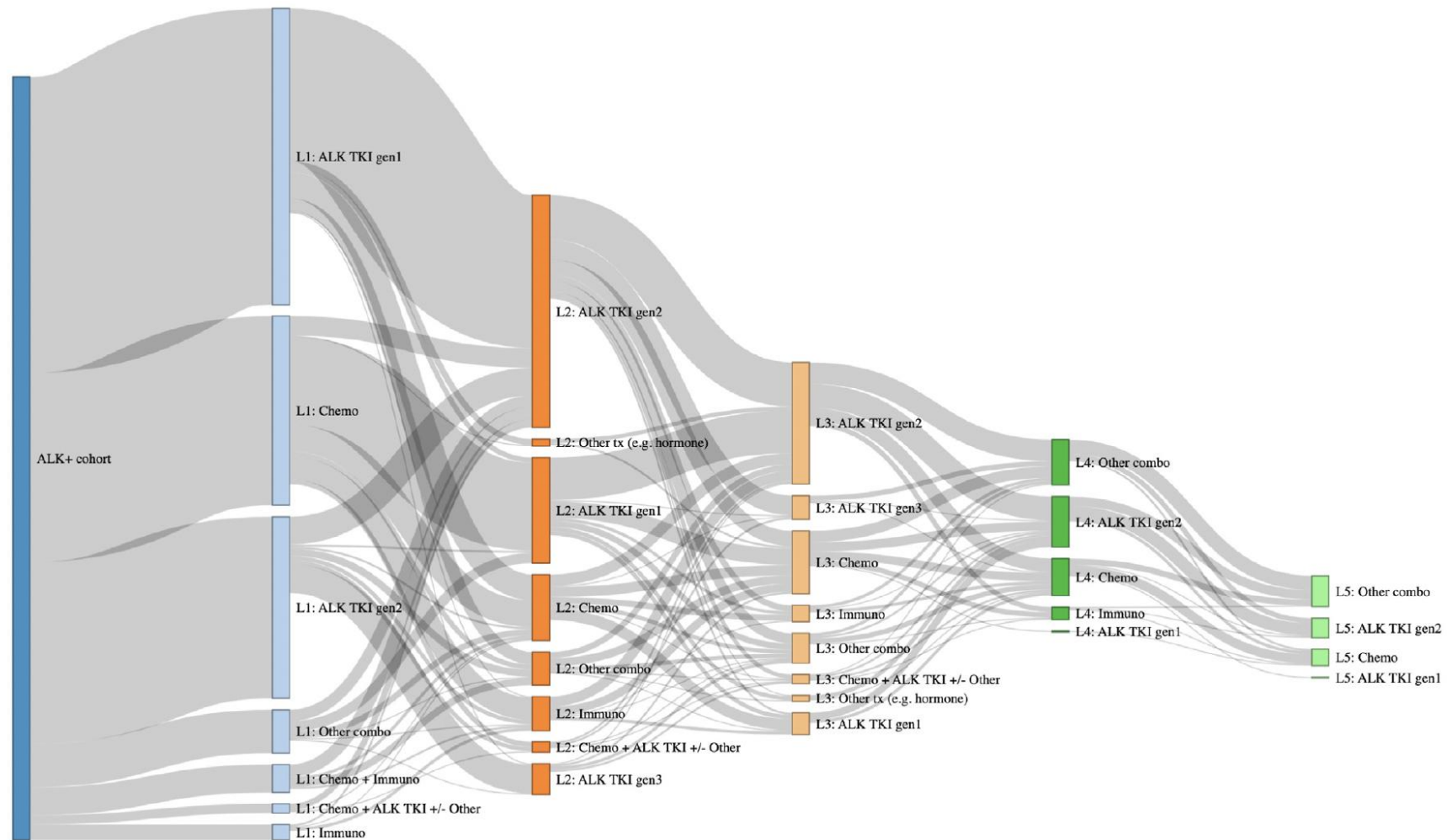
Next G ALKi vs Crizo
ВДП

КРИТЕРИИ ВЫБОРА

общая выживаемость



RWD подходы к системному лечению неоперабельного ALK+ НМРЛ

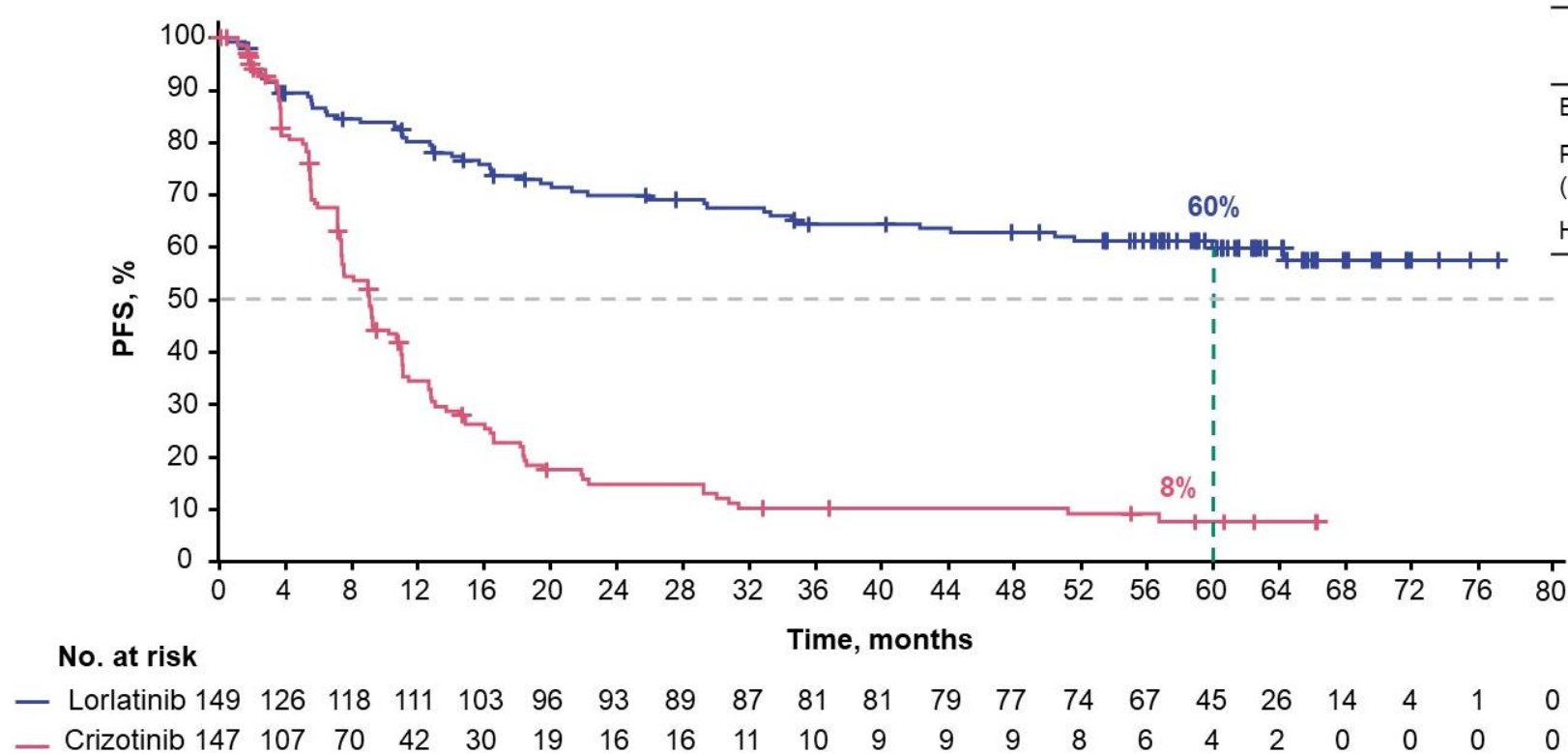


CROWN: лорлатиниб, ALK ИТК 3 поколения по сравнению с кризотинибом в первой линии терапии



Лорлатиниб vs кризотиниб

ВДП – 60 месяцев наблюдения

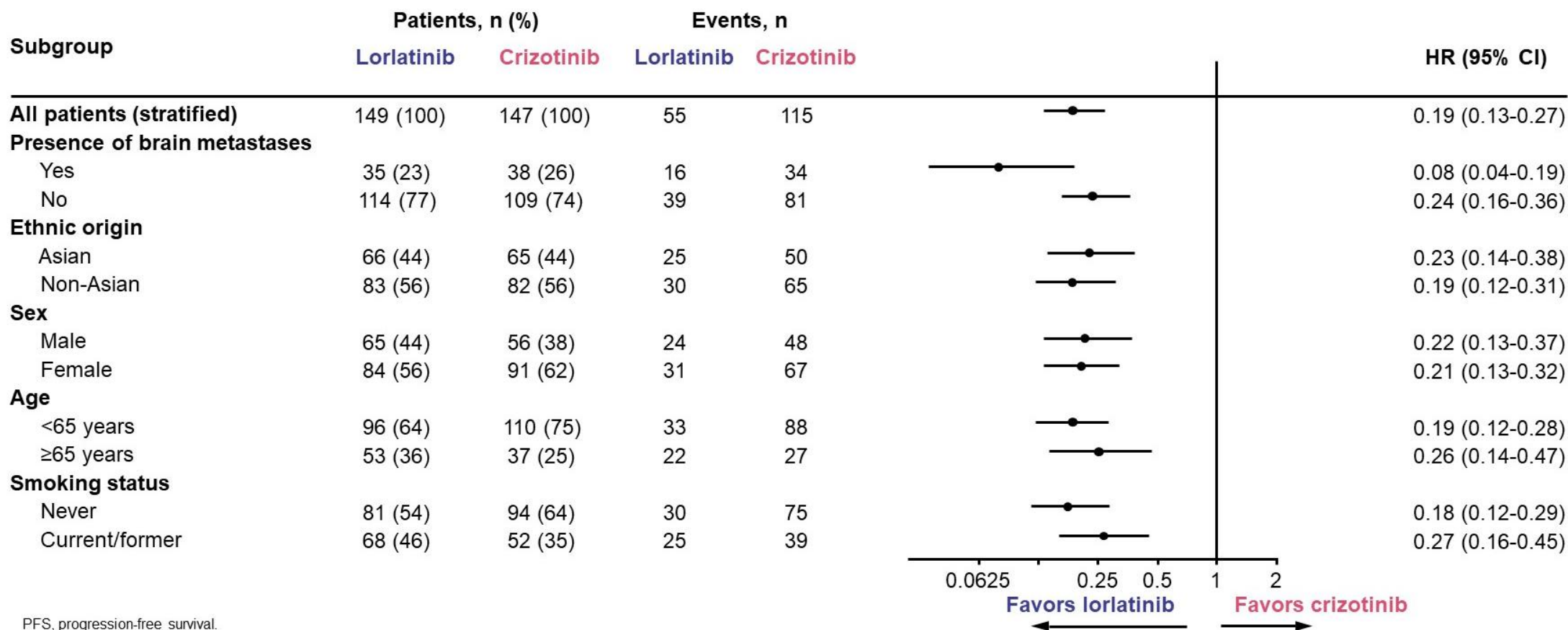


	Lorlatinib (n=149)	Crizotinib (n=147)
Events, n	55	115
PFS, median (95% CI), months	NR (64.3-NR)	9.1 (7.4-10.9)
HR (95% CI)	0.19 (0.13-0.27)	

HR, hazard ratio; ITT, intention to treat; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

Лорлатиниб vs кризотиниб

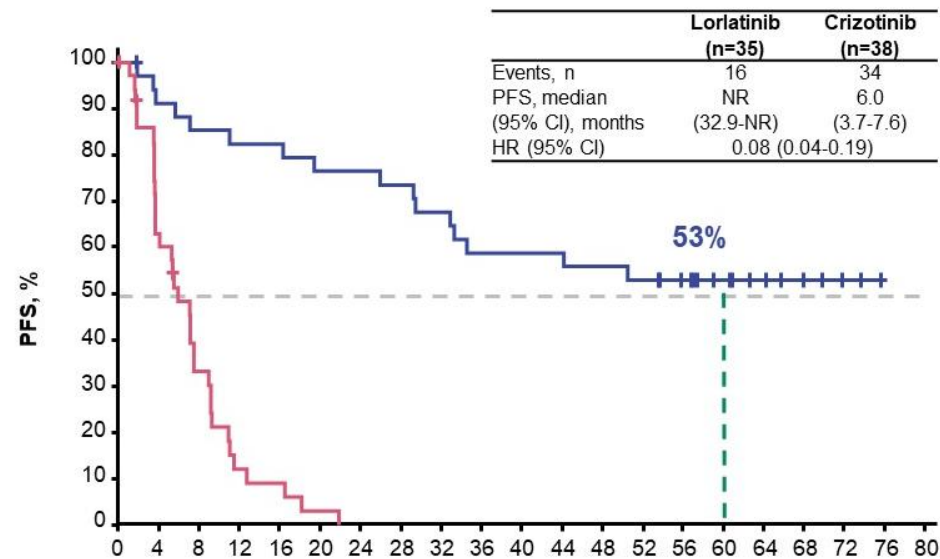
ВДП выше на фоне терапии лорлатинибом во всех подгруппах



Лорлатиниб vs кризотиниб

ВДП выше на фоне терапии лорлатинибом независимо от поражения головного мозга

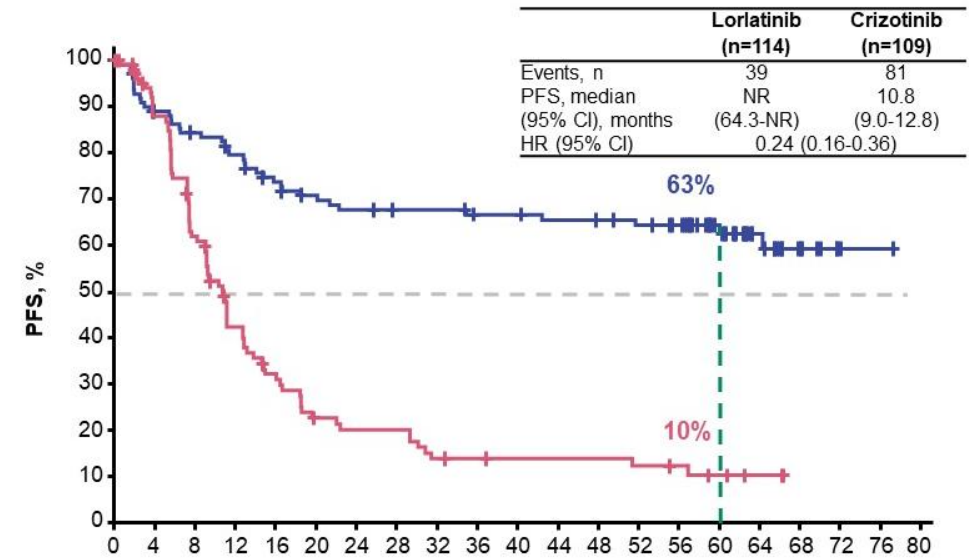
With Baseline Brain Metastases



No. at risk

Lorlatinib	35	31	29	28	28	26	26	25	23	20	20	20	19	18	15	10	7	5	2	0	-
Crizotinib	38	22	11	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

Without Baseline Brain Metastases



No. at risk

Lorlatinib	114	95	89	83	75	70	67	64	64	61	61	59	58	56	52	35	19	9	2	1	0
Crizotinib	109	85	59	38	27	18	16	16	11	10	9	9	9	8	6	4	2	0	0	0	0

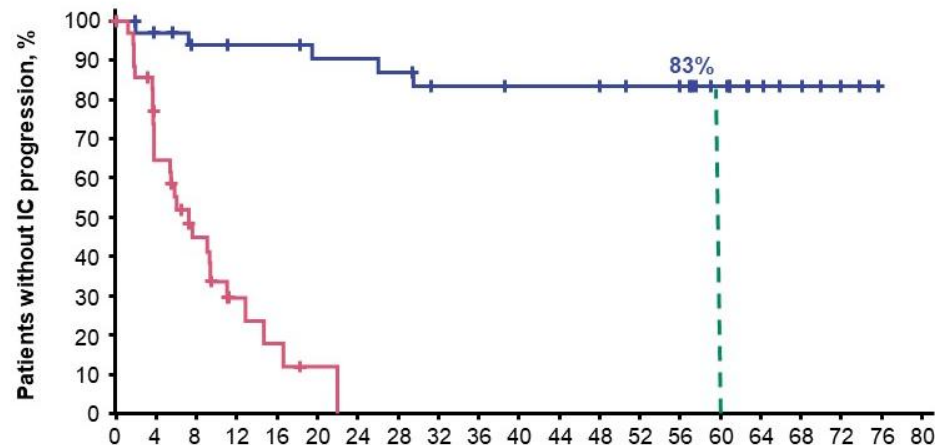
HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS, progression-free survival.

Лорлатиниб vs кризотиниб

Время до прогрессирования в головном мозге

With Baseline Brain Metastases

	Lorlatinib (n=35)	Crizotinib (n=38)
Events, n	5	26
Time to IC progression, median (95% CI), months	NR (NR-NR)	7.2 (3.7-11.0)
HR (95% CI)	0.03 (0.01-0.13)	

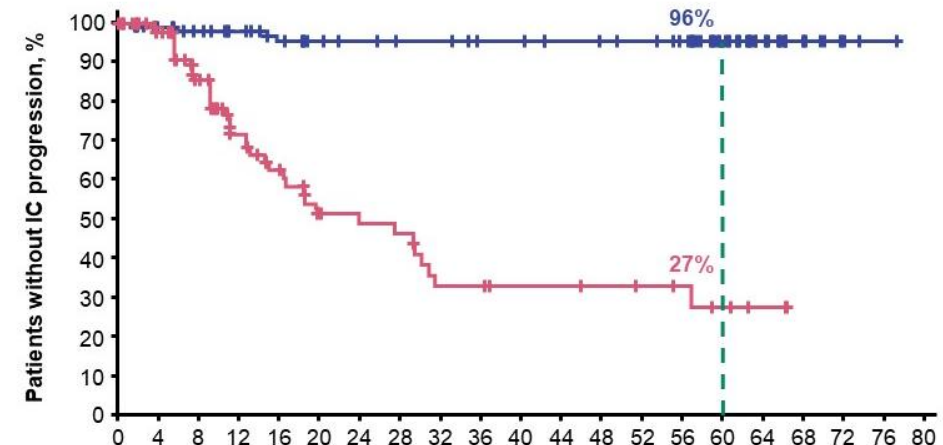


No. at risk

— Lorlatinib	35	32	29	28	28	26	26	25	22	22	20	20	19	18	17	12	7	5	2	0	-
— Crizotinib	38	21	12	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

Without Baseline Brain Metastases

	Lorlatinib (n=114)	Crizotinib (n=109)
Events, n	4	39
Time to IC progression, median (95% CI), months	NR (NR-NR)	23.9 (16.4-30.8)
HR (95% CI)	0.05 (0.02-0.13)	



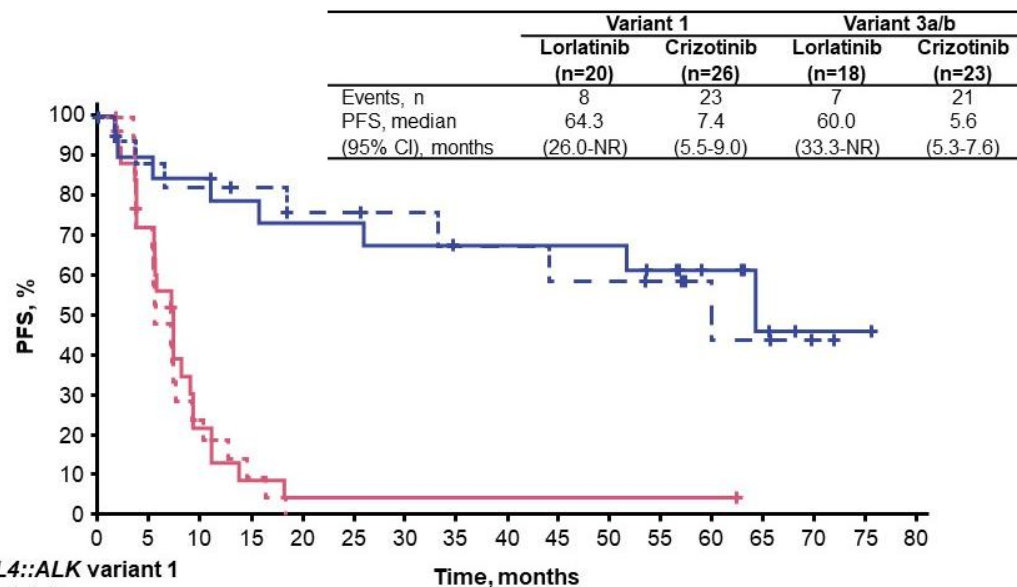
No. at risk

— Lorlatinib	114	96	90	84	77	72	70	67	67	64	64	61	60	59	55	38	22	9	3	1	0
— Crizotinib	109	86	63	41	31	21	19	18	12	12	10	10	9	8	6	4	2	0	0	0	0

HR, hazard ratio; IC, intracranial; NR, not reached.

Лорлатиниб vs кризотиниб

Эффективность в зависимости от МГИ



EML4::ALK variant 1

No. at risk

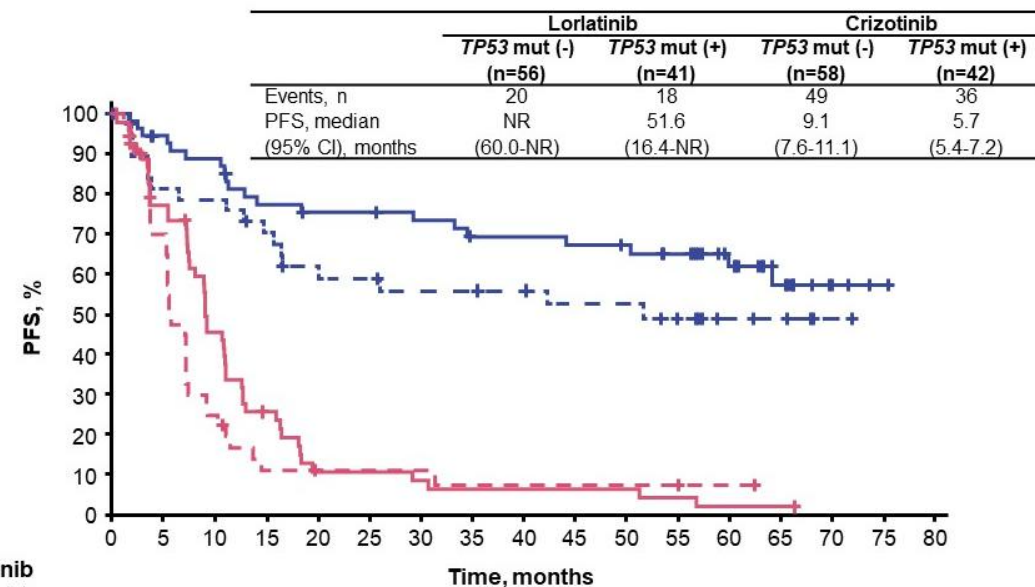
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
— Lorlatinib	20	17	16	14	13	13	12	11	11	11	11	9	6	3	1	1	0
- - Crizotinib	26	18	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0

EML4::ALK variant 3

No. at risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
— Lorlatinib	18	15	14	13	11	11	9	8	8	7	7	6	3	3	1	0	-
- - Crizotinib	23	15	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-

mut, mutation; NR, not reached; PFS, progression-free survival



Lorlatinib

No. at risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
— TP53 mut (-)	56	50	47	40	38	38	36	33	33	32	31	28	20	12	4	1	0
- - TP53 mut (+)	41	30	29	25	21	20	18	18	17	15	15	12	6	4	1	0	0

Crizotinib

No. at risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
— TP53 mut (-)	58	40	23	12	5	5	4	3	3	3	3	2	1	1	0	-	-
- - TP53 mut (+)	42	28	10	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0	-	-

Прогрессирование в исследовании CROWN

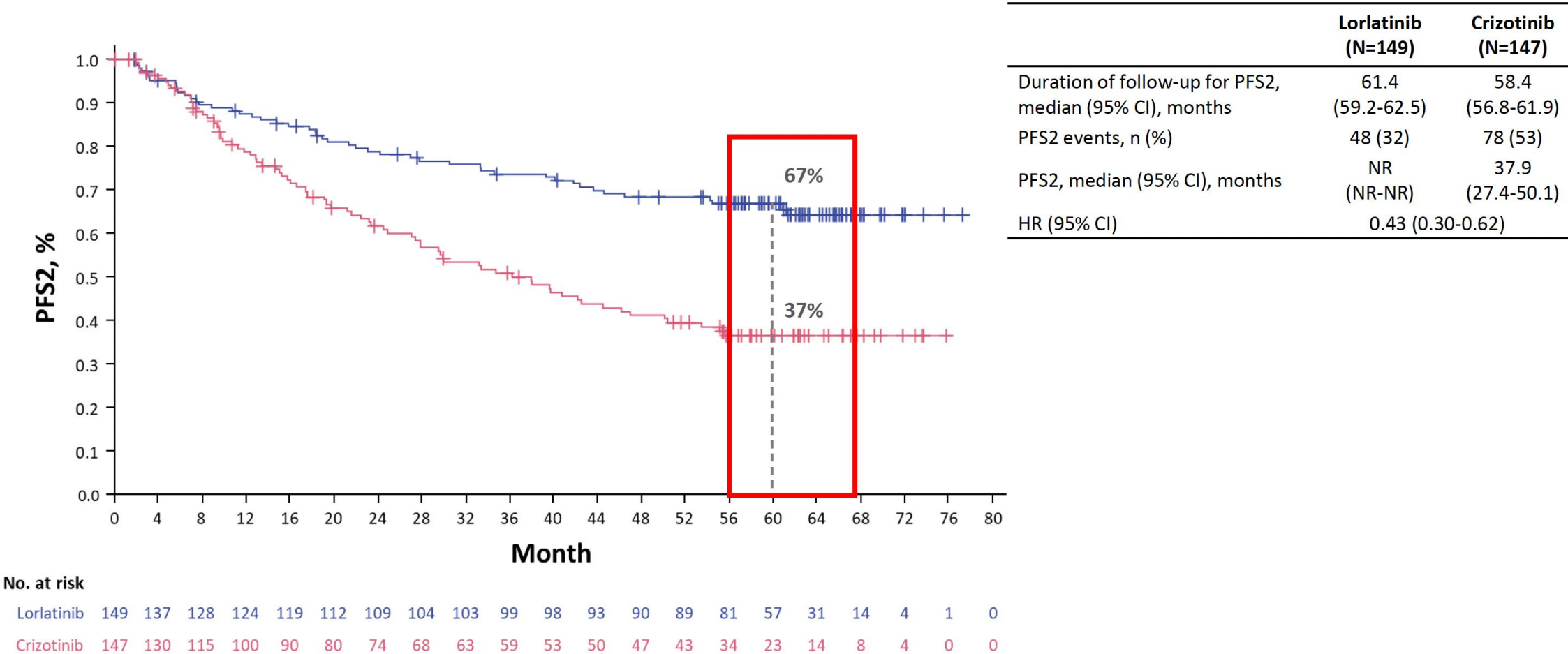
Clinical Characteristics	Early progressors (n=28) ^a	Nonprogressors (n=45) ^a	Total (n=73)
Age, mean (SD), years	60.5 (12.9)	56.1 (14.0)	57.8 (13.7)
Sex, n (%)			
Male	16 (57)	24 (53)	40 (55)
Female	12 (43)	21 (47)	33 (45)
Race, n (%) ^b			
Asian	15 (54)	28 (62)	43 (59)
White	12 (43)	16 (36)	28 (38)
ECOG performance status, n (%)			
0	11 (39)	23 (51)	34 (47)
1	15 (54)	22 (49)	37 (51)
2	2 (7)	0	2 (3)
Brain metastases at baseline, n (%)			
Yes	6 (21)	10 (22)	16 (22)
No	22 (79)	35 (78)	57 (78)
Tumor burden at baseline, mm			NA
Mean (SD)	84.9 (45.7)	54.7 (34.4)	NA

Molecular profiling, n (%) ^c	Early progressors (n=28) ^a	Nonprogressors (n=45) ^a
Confirmed ALK positive	14 (50)	35 (78)
<i>EML4</i> -ALK variant 1	6 (21)	10 (22)
<i>EML4</i> -ALK variant 2	0	5 (11)
<i>EML4</i> -ALK variant 3	5 (18)	11 (24)
<i>EML4</i> -ALK other variant	3 (11)	7 (16)
Other ALK fusion	0	2 (4)
Unconfirmed ALK positive^d	14 (50)	10 (22)
<i>TP53</i> mutation detected	16 (57)	10 (22)

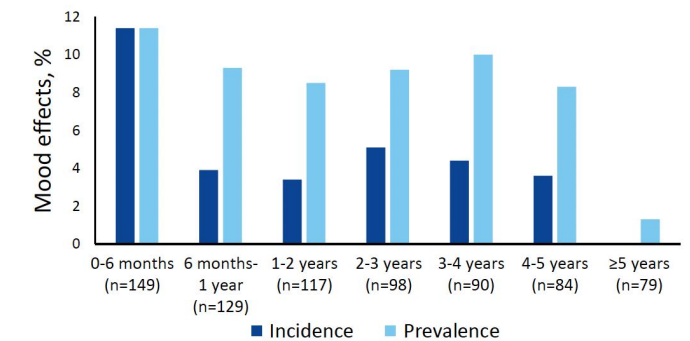
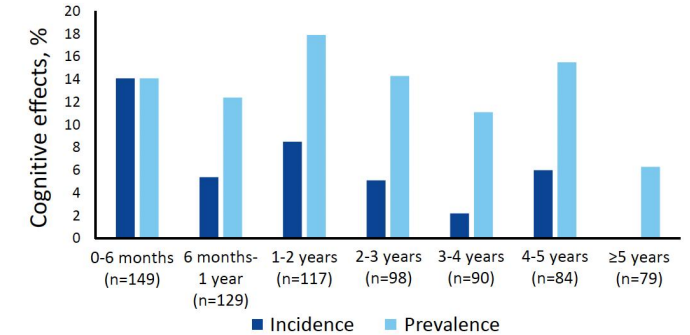
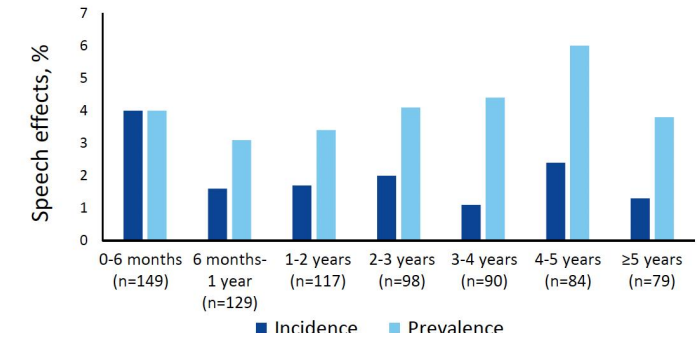
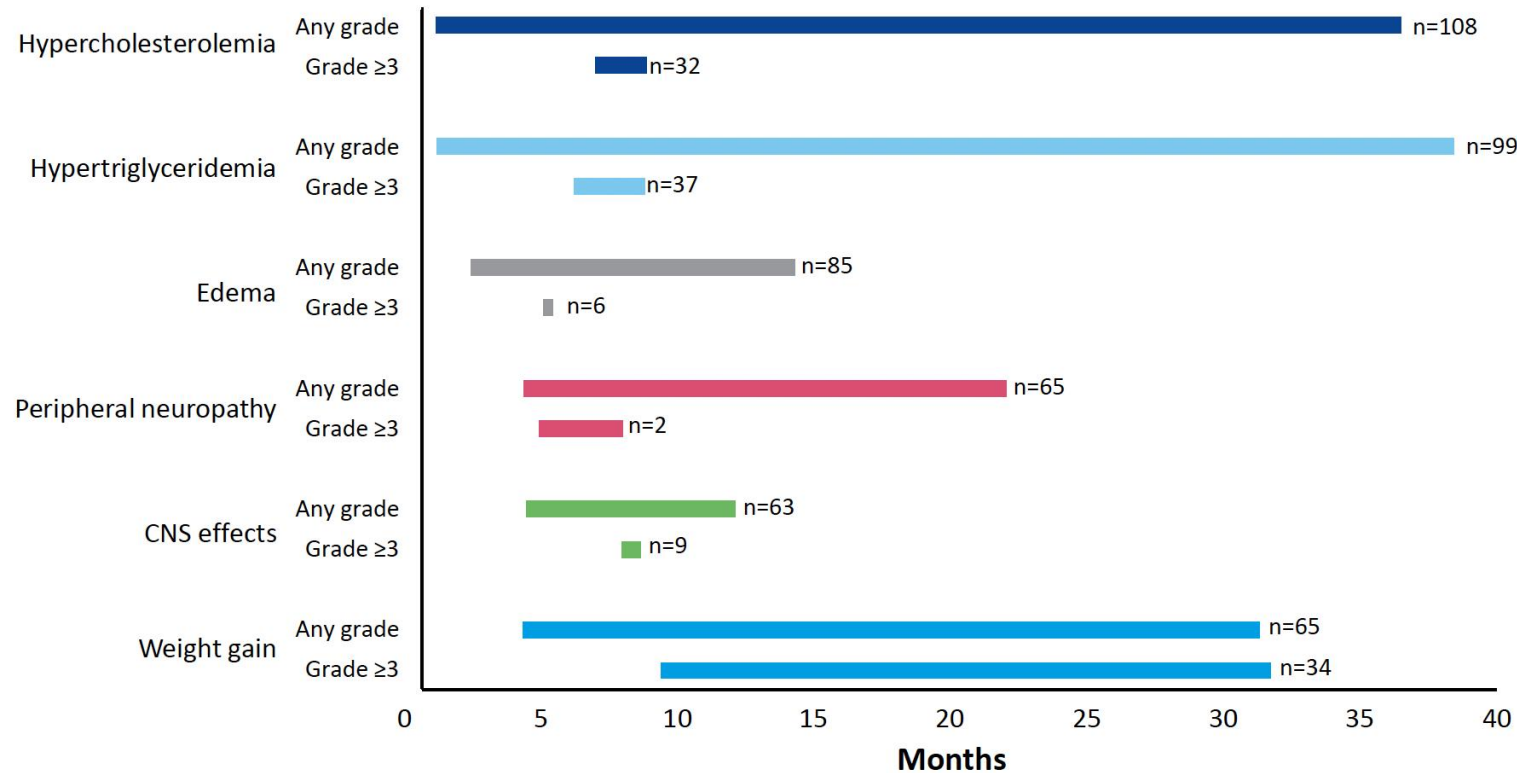
Прогрессирование в исследовании CROWN

	Lorlatinib (n=38)	Crizotinib (n=109)
First subsequent systemic anticancer therapy, n (%)		
ALK TKI	23 (61)	101 (93)
Alectinib	12 (52)	68 (67)
Crizotinib	4 (17)	5 (5)
Ceritinib	3 (13)	3 (3)
Lorlatinib	3 (13)	4 (4)
Brigatinib	1 (4)	21 (21)
Chemotherapy ± anti-angiogenic	13 (34)	4 (4)
Chemotherapy/immunotherapy	1 (3)	0
Chemotherapy/immunotherapy/anti-angiogenic	1 (3)	0
Other ^a	0	4 (4)
DOT on first subsequent systemic anticancer therapy, median (IQR), months	9.3 (2.6-22.6)	14.9 (5.3-38.4)
ALK TKIs as first subsequent therapy ^b	12.5 (2.0-31.7)	15.8 (7.0-39.9)
Non-ALK TKIs as first subsequent therapy ^c	6.7 (2.6-19.7)	1.2 (0.8-2.7)

PFS2 в исследовании CROWN



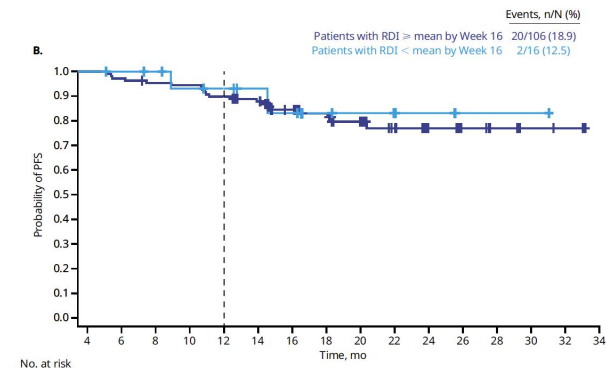
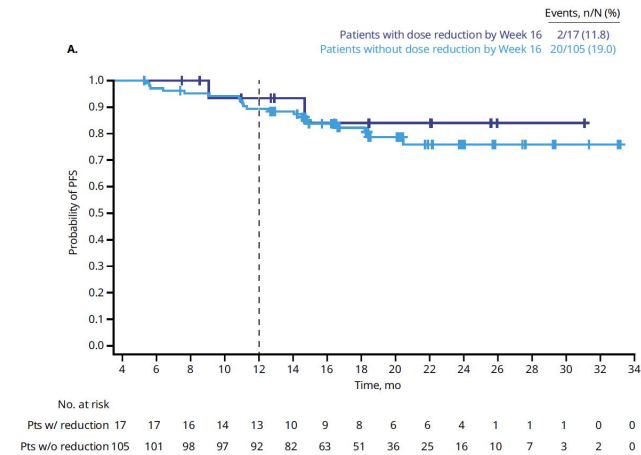
Нежелательные явления на фоне терапии лорлатинибом



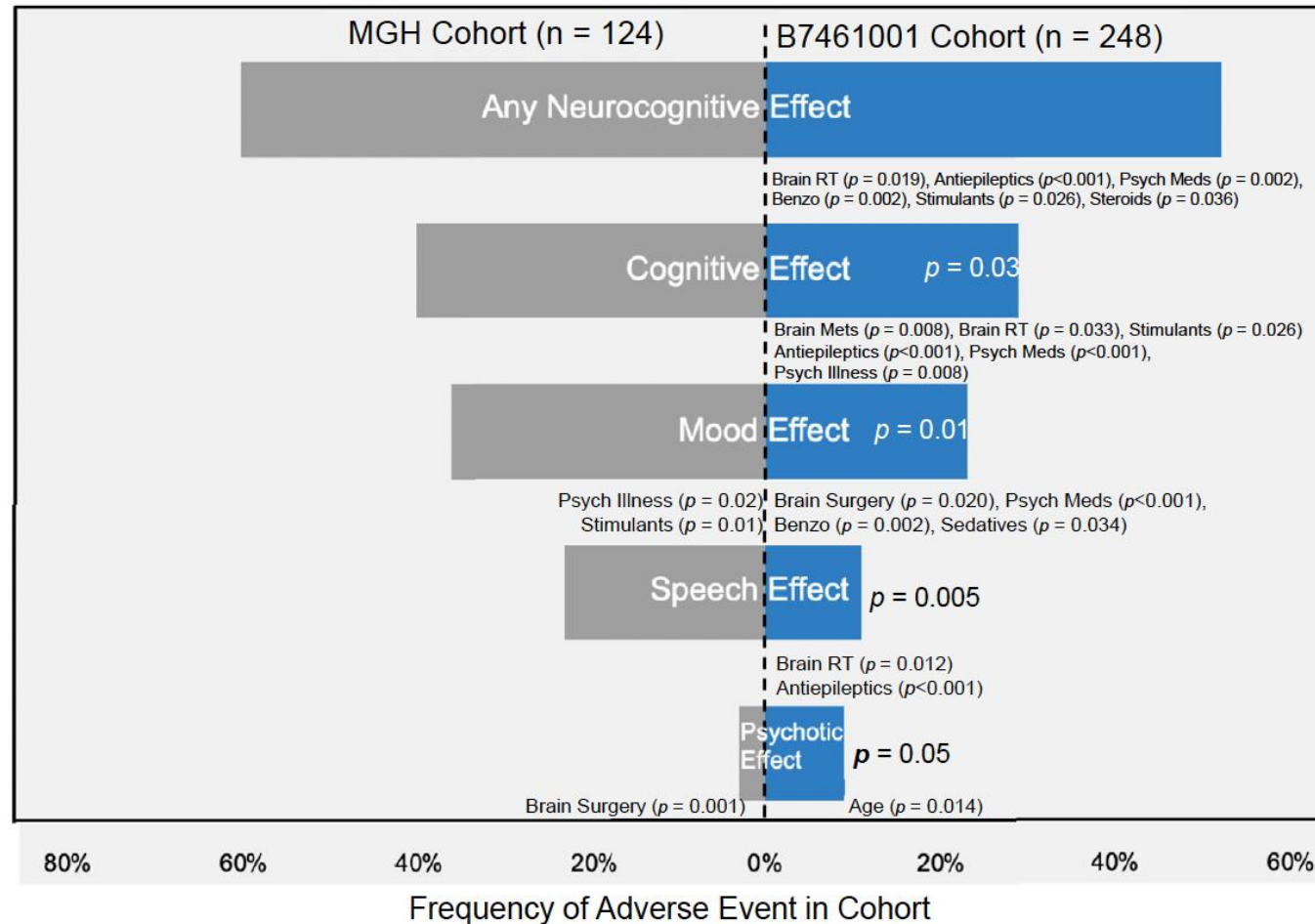
Снижение дозы лорлатиниба при НЯ со стороны ЦНС

Table 1. CNS AEs (All Causality) in the Lorlatinib Arm by Maximum Grade (Safety Population)

	Lorlatinib (N=149)			
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Total* n (%)
With any CNS AEs	32 (21)	15 (10)	5 (3)	52 (35)
COGNITIVE EFFECTS	20 (13)	9 (6)	3 (2)	32 (21)
Memory impairment	11 (7)	2 (1)	0	13 (9)
Disturbance in attention	5 (3)	2 (1)	0	7 (5)
Confusion	2 (1)	2 (1)	2 (1)	6 (4)
Amnesia	4 (3)	1 (1)	0	5 (3)
Cognitive disorder	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (2)
Delirium	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
Disorientation	0	1 (1)	0	1 (1)
Mental impairment	1 (1)	0	0	1 (1)
MOOD EFFECTS	14 (9)	8 (5)	2 (1)	24 (16)
Anxiety	7 (5)	3 (2)	0	10 (7)
Depression	3 (2)	3 (2)	0	6 (4)
Affect lability	3 (2)	0	0	3 (2)
Affective disorder	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
Agitation	2 (1)	0	0	2 (1)
Irritability	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
Mood altered	2 (1)	0	0	2 (1)
Anger	0	1 (1)	0	1 (1)
Bipolar I disorder	0	0	1 (1)	1 (1)
Depressed mood	1 (1)	0	0	1 (1)
Depressive symptom	0	1 (1)	0	1 (1)
Euphoric mood	1 (1)	0	0	1 (1)
Mood swings	0	1 (1)	0	1 (1)
Stress	1 (1)	0	0	1 (1)
SPEECH EFFECTS	6 (4)	0	1 (1)	7 (5)
Dysarthria	4 (3)	0	0	4 (3)
Speech disorder	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
Slow speech	1 (1)	0	0	1 (1)
PSYCHOTIC EFFECTS	4 (3)	1 (1)	0	5 (3)
Hallucination	3 (2)	0	0	3 (2)
Hallucination, visual	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
Hallucination, auditory	1 (1)	0	0	1 (1)
Delusion	1 (1)	0	0	1 (1)



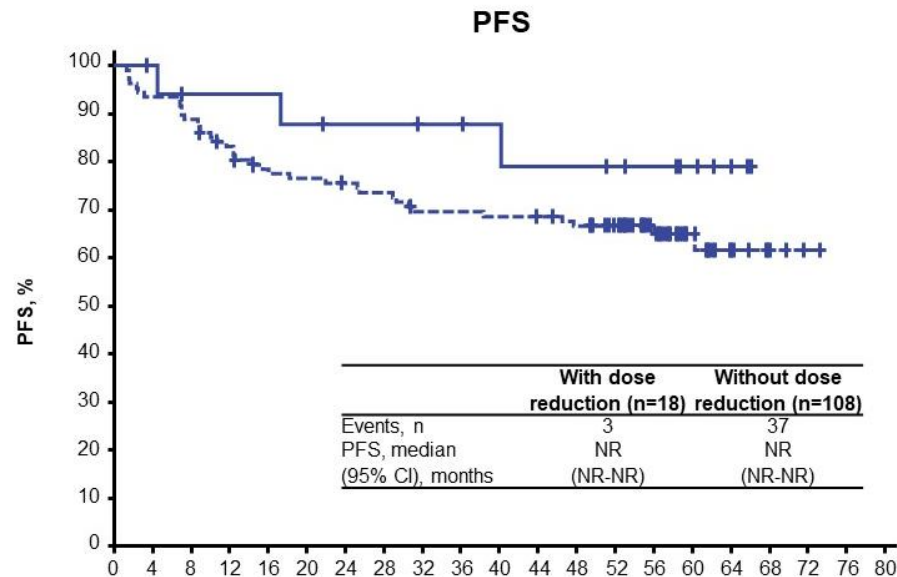
Клинические особенности популяции с развитием неврологических НЯ на фоне лорлатиниба



Лорлатиниб vs кризотиниб

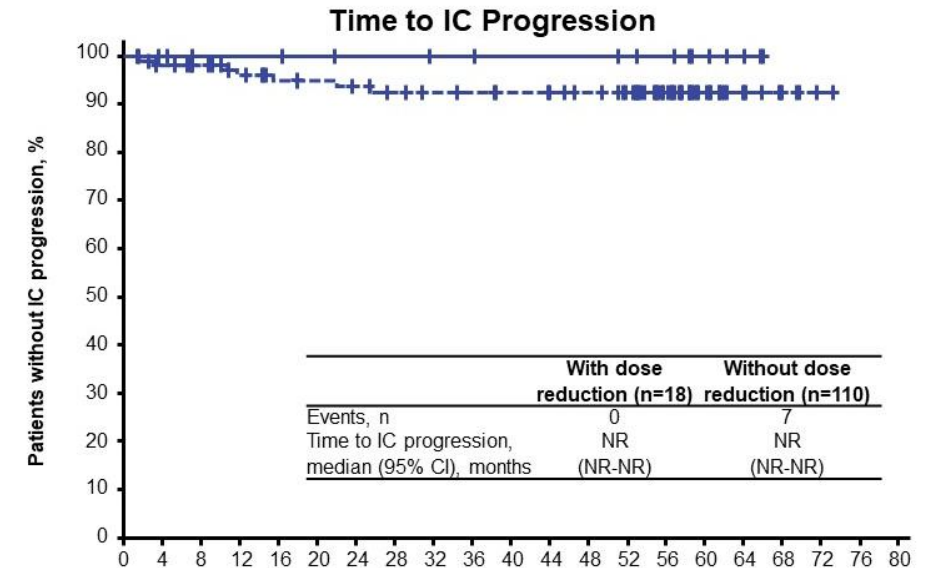
Время до прогрессирования не зависело от снижения дозы

ДОЗЫ



No. at risk

Time, months	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80
— With dose reduction	18	17	15	15	15	14	12	12	11	11	10	9	9	8	7	5	3	0	0	0	-
- - Without dose reduction	108	101	96	88	81	79	77	75	70	70	69	68	65	59	38	21	11	4	1	0	-



No. at risk

Time, months	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80
— With dose reduction	18	17	15	15	15	14	12	12	11	11	10	10	10	9	8	5	3	0	0	0	-
- - Without dose reduction	110	102	97	90	83	82	80	77	75	73	71	69	67	63	42	24	11	5	1	0	-

IC, intracranial; NR, not reached; PFS, progression-free survival.



Кризотиниб	Церитиниб, Алектиниб	Лорлатиниб	NVL-655	??????
1G ALK ИТК	2G ALK ИТК	3G ALK ИТК	4G ALK ИТК	5G ALK ИТК
Ингибирует ALK WT	Ингибирует ALK WT	Ингибирует ALK WT	Ингибирует ALK WT	Ингибирует ALK WT
	Ингибирует единичные <i>ALK</i> мутации	Ингибирует единичные <i>ALK</i> мутации	Ингибирует единичные <i>ALK</i> мутации	Ингибирует единичные <i>ALK</i> мутации
	Пенетрация в ЦНС	Пенетрация в ЦНС	Пенетрация в ЦНС	Пенетрация в ЦНС
		Ингибирует <i>ALK</i> solvent-front mutation	Ингибирует <i>ALK</i> solvent-front mutation	Ингибирует <i>ALK</i> solvent-front mutation
			Ингибирует <i>ALK</i> двойные cis-мутации	Ингибирует <i>ALK</i> dual cis-mutations
			Не воздействует на TRK	Не воздействует на TRK
				Воздействует на <i>EML4-ALK</i> v3/b
				Ингибирует мутацию <i>TP53</i>
				Ингибирует мутацию <i>ALK</i> Cβ6

Схема адаптирована из материалов : Lee and Ou, Lung Cancer (Auckl) 2024