



BeiGene

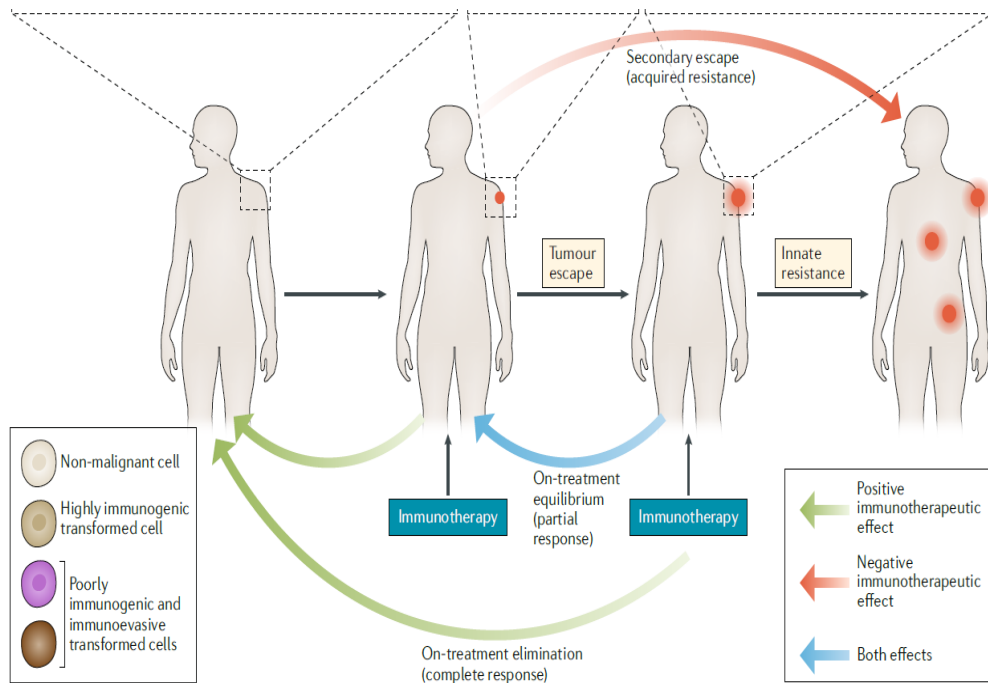
免疫治疗的最佳时机 晚期、局晚、早期？

天津肿瘤医院 | 王劭 教授

免疫清除

免疫平衡

免疫逃逸



在临床上可能表现为CR状态

根据免疫编辑假说:

有效的免疫治疗将从免疫逃逸状态
“恢复”到免疫清除状态。

免疫清除状态:

由固有免疫和适应性免疫对
特定肿瘤相关抗原产生免疫应答并
完全清除肿瘤细胞。



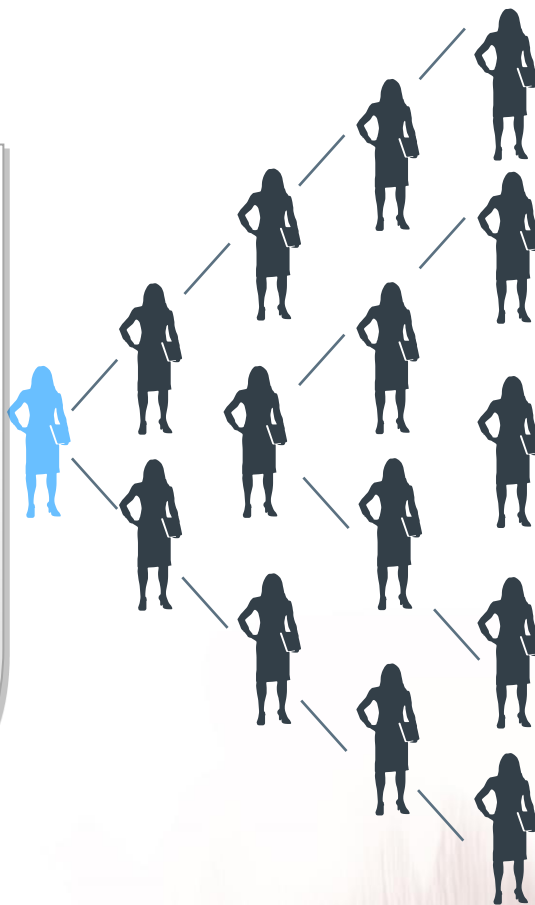
NSCLC经IO治疗后CR罕见，现实离理论还很远



2031名患者中仅出现
31名CR



1.5% (95%CI 0.8-3.0)



| Study/year | Treatment line | Total | Treatment arms | Median age (years) | Median PFS (months) | Median OS (months) | CR | No. for analysis |
|-------------------------------------|----------------|-------|-----------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|----|------------------|
| Socinski et al ¹³ /2018 | First line | 800 | Atezolizumab+bevacizumab+CT | 63 | 8.3 | 19.2 | 13 | 353 |
| | | | Bevacizumab+CT | 63 | 6.8 | 14.7 | 4 | 331 |
| Hellmann et al ¹² /2018 | First line | 299 | Nivolumab+ipilimumab | 64 | 7.2 | NR | 5 | 139 |
| | | | CT | 64 | 5.5 | NR | 1 | 160 |
| Gandhi et al ¹⁴ /2018 | First line | 616 | Pembrolizumab+CT | 65 | 9 | NR | 2 | 410 |
| | | | CT | 63.5 | 6.7 | 11.3 | 1 | 206 |
| Rittmeyer et al ¹⁵ /2017 | Second line | 850 | Atezolizumab | 63 | 2.8 | 13.8 | 6 | 425 |
| | | | Docetaxel | 64 | 4 | 9.6 | 1 | 425 |
| Govindan et al ¹⁶ /2017 | First line | 956 | Ipilimumab+CT | 64 | 5.6 | 13.4 | 1 | 388 |
| | | | Placebo+CT | 64 | 5.6 | 12.4 | 2 | 361 |
| Reck et al ¹⁷ /2016 | First line | 305 | Pembrolizumab | 64.5 | 10.3 | NR | NR | 154 |
| | | | CT | 66 | 6 | NR | NR | 151 |
| Langer et al ¹⁸ /2016 | First line | 123 | Pembrolizumab+CT | 62.5 | 13 | NR | 0 | 60 |
| | | | CT | 63.2 | 8.9 | NR | 0 | 63 |
| Brahmer et al ¹⁹ /2015 | Second line | 272 | Nivolumab | 62 | 3.5 | 9.2 | NR | 135 |
| | | | Docetaxel | 64 | 2.8 | 6 | NR | 137 |
| Borghaei et al ¹⁸ /2015 | Second line | 582 | Nivolumab | 61 | 2.3 | 12.2 | 4 | 292 |
| | | | Docetaxel | 64 | 4.2 | 9.4 | 1 | 290 |

目录



壹 · 晚期肺癌的免疫治疗时机



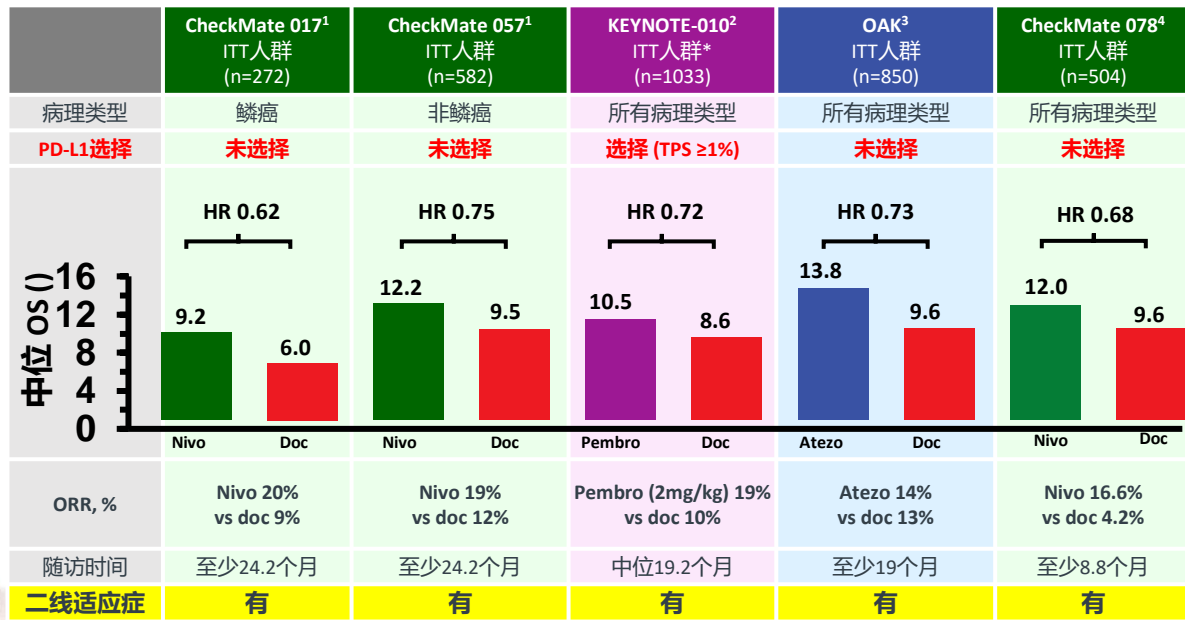
贰 · 局晚肺癌的免疫治疗时机



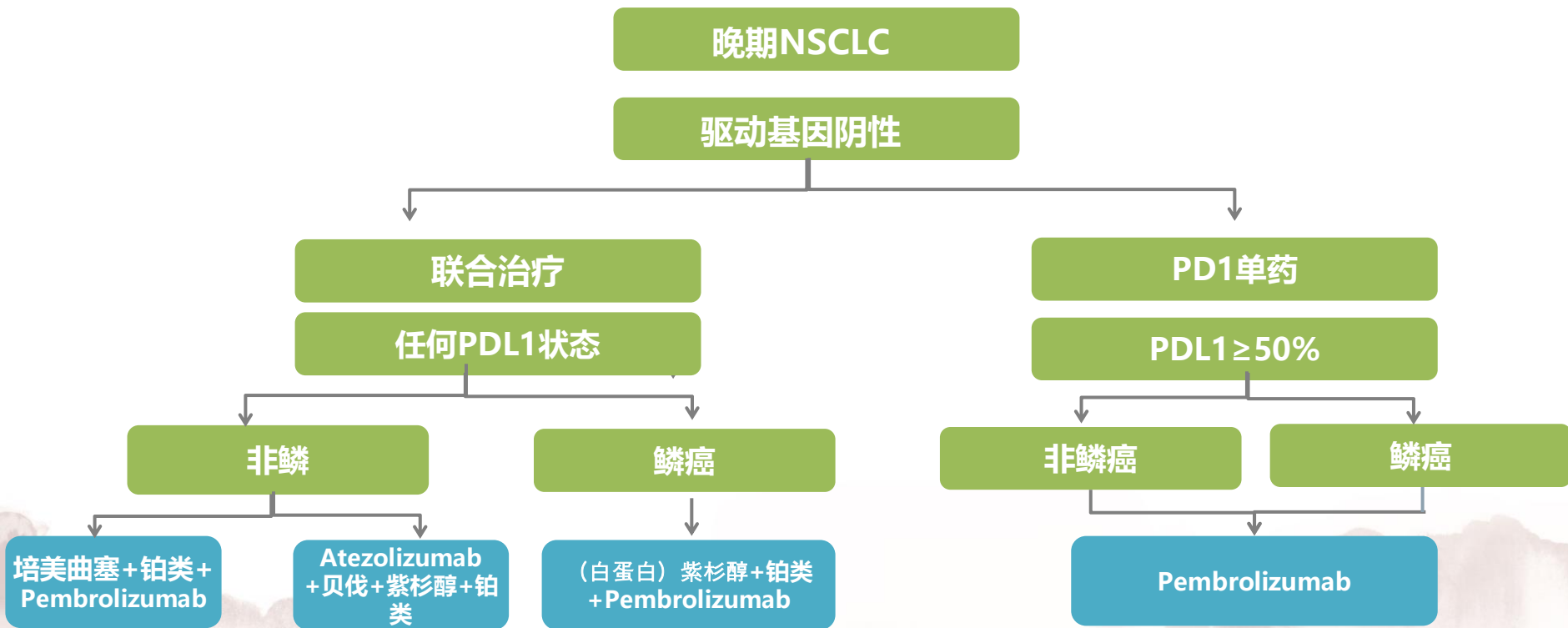
叁 · 早期肺癌免疫治疗时机

抗PD-1/L1单药已成为NSCLC二线标准治疗

- 5个III期临床研究支持3个药物拿到二线治疗适应症：对比多西他赛，Nivo，Pembro和Atezo均能显著延长OS。
- Avelumab(JAVELIN Lung 200)和Durvalumab(ARCTIC)二/三线治疗NSCLC的III期临床研究失败^{5,6}。



抗PD-1/L1单药/联合化疗也已成为NSCLC一线标准



晚期NSCLC用药问题，仍然需要探讨



先用免疫治疗是否比后用免疫治疗更好？

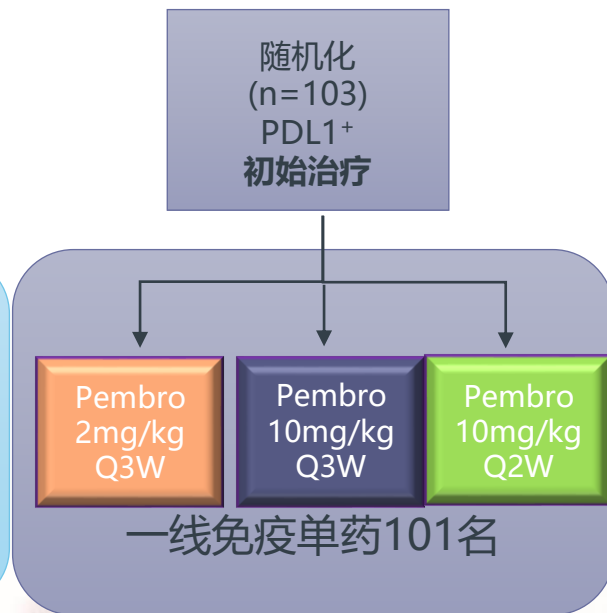
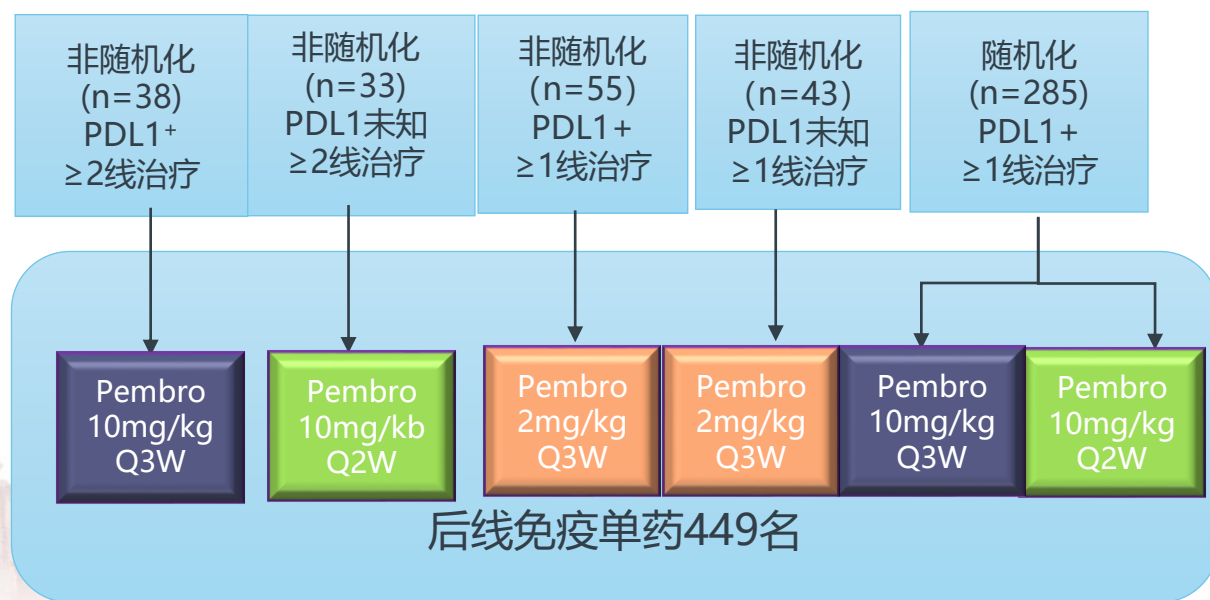
PD1抑制剂多长时间起效，需要用药多久？

PD1抑制剂停药后，再次启动PD1抑制剂是否有效？间断治疗与持续治疗哪种获益更大？

先用免疫治疗是否比后用免疫治疗更好？

KEYNOTE-001 研究设计： (NSCLC 扩展队列) (n=550)

非随机化



KEYNOTE-001基线特征

两组入组人群基线状态基本相似

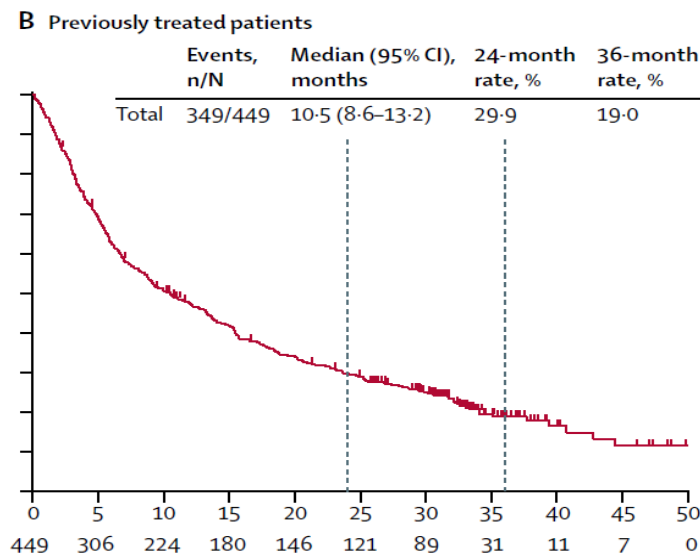
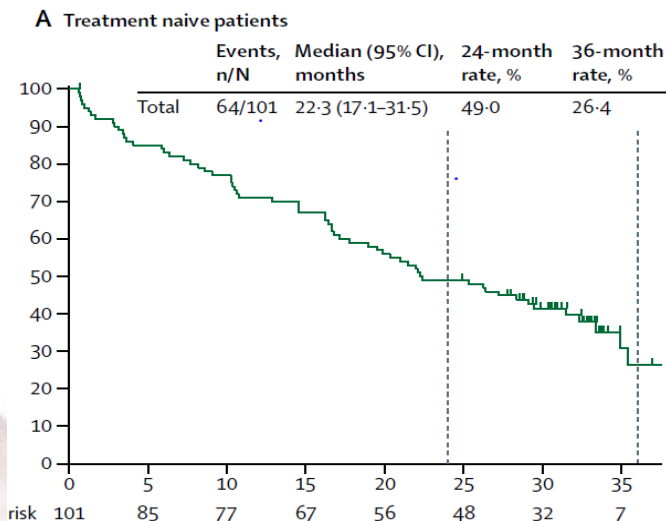
| | 初治患者 (N = 101) | 经治患者 (N = 449) |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| 年龄, 中位数 (范围), 年 | 68 (59-74) | 62 (54-69) |
| 男性, | 60 (59%) | 229 (51%) |
| ECOG评分1分 | 57 (56%) | 299 (67%) |
| 稳定的脑转移 | 73 (17.8%) | 35 (17.0%) |
| 既往/当前吸烟 | 90 (89%) | 324 (72%) |
| 鳞癌 | 19 (19%) | 76 (17%) |
| 非鳞癌 | 79 (78%) | 367 (82%) |
| 病理不能确定 | 3 (3%) | 6 (1%) |
| EGFR突变 | 3/98 (3%) | 74/429 (17%) |
| KRAS突变 | 12/44 (27%) | 74/283 (26%) |
| ALK重排 | 1/94 (1%) | 8/392 (2%) |

KEYNOTE-001:先用IO组获益更大

- 初始持续使用免疫治疗OR率 (41%) ,高于预先化疗后续行免疫治疗 (23%) ;

| | 初治患者(N = 101) | 经治患者(N = 449) |
|--------|---------------|---------------|
| ORR | 41(41%) | 102(23%) |
| 95% CI | 30.9-50.8 | 18.9-26.9 |

- 初始持续使用免疫治疗生存获益高于后续行免疫治疗组 (22.3m vs 10.5m) 。



KEYNOTE-024:探索二线治疗的无进展生存PFS2

主要入组标准

- 初治IV期NSCLC
- PD-L1 TPS≥50%
- ECOG PS 0-1
- EGFR突变/ALK基因重排阴性
- 无未经治的脑转移
- 无需要系统治疗的自身免疫性疾病

R (1:1)
N=305

Pembrolizumab
200mg IV Q3W
(2年)

含铂双药化疗
(4 - 6周期)

Pembrolizumab
200mg IV Q3W
(2年)

60%
患者
后线
交叉
接受
免疫
治疗

关键终点

主要终点: PFS (RECIST v1.1, 以盲法通过独立的研究中心进行审核)

次要终点: OS、ORR、安全性

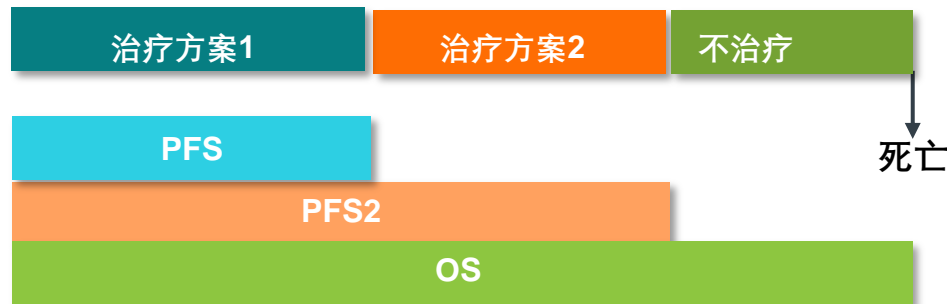
探索性终点: PFS2、DOR、

^a非鳞状细胞NSCLC可使用培美曲塞进行维持治疗

^b仅适用于非鳞状细胞NSCLC

^c为满足交叉治疗的条件, 疾病进展 (PD) 必须以盲法通过独立的研究中心进行影像学审核, 且必须满足所有安全性标准

- EMA 2012年首次定义的¹: 在后线治疗时, 从随机分组至客观肿瘤进展或因任何原因死亡的时间, 以先出现者为准

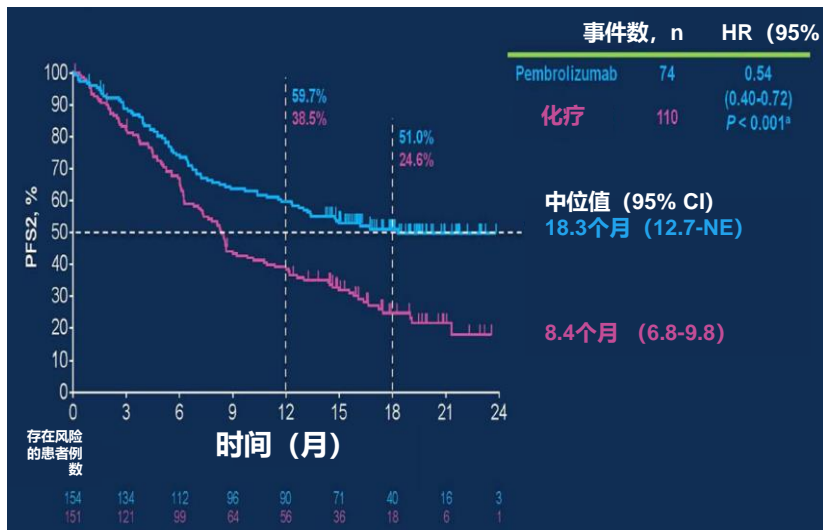


使用推荐¹⁻⁴

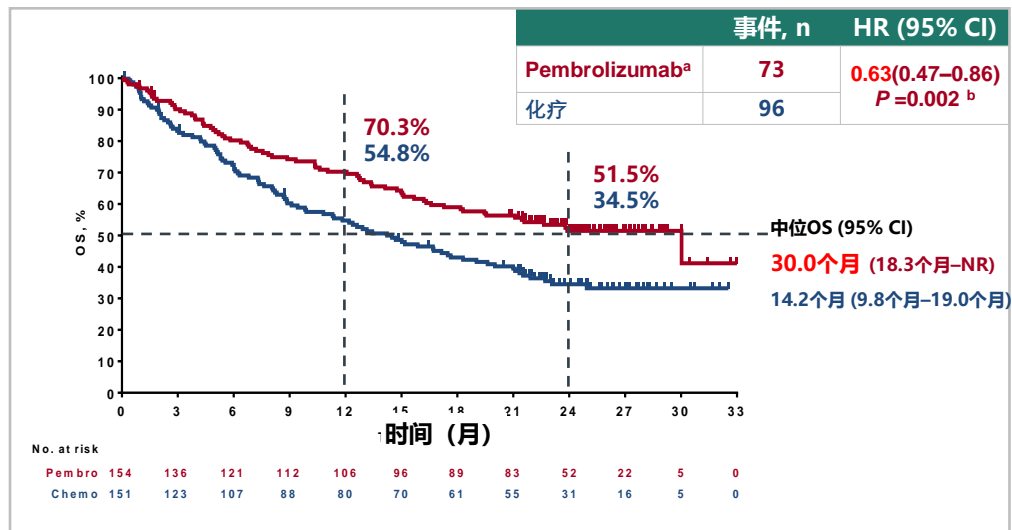
- 当由于临床或经济原因而无法对OS进行衡量时
- 用于评价无法实现诱导缓解的药物的临床获益
- 用于评价维持治疗疗效
- 用于评价交叉治疗对OS的影响
- 用于评价一线治疗是否对后线治疗的疗效有积极或消极的影响

^a 交叉需满足: 由设盲的IRC确定为PD, 并符合所有安全性标准

KEYNOTE-024: 一线IO的PFS2和OS均获益更大

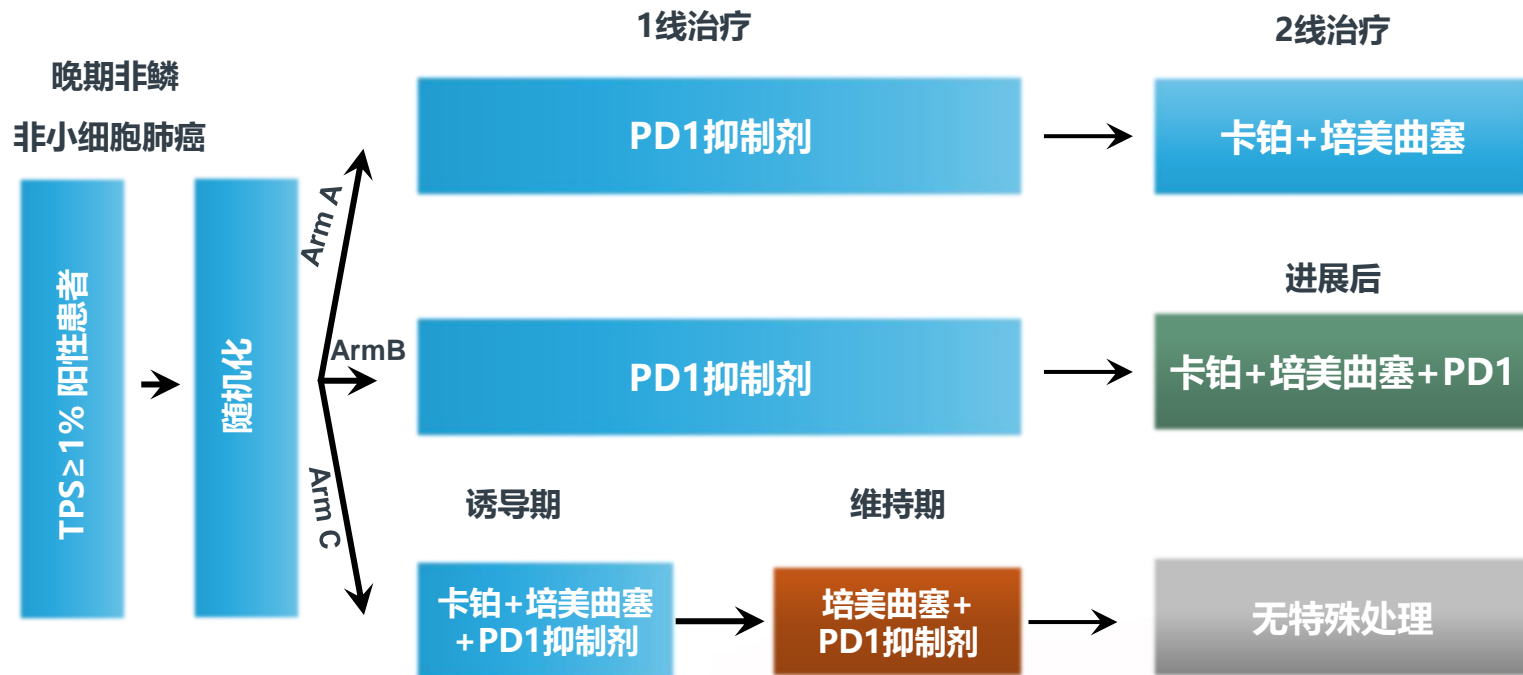


^a名义P值
研究者按RECIST v1.1进行评估
数据截止日期: 2017年1月5日



^a由化疗交叉至抗PD-1治疗的患者比例为62.3% (82例患者在研究期间交叉至Pembrolizumab组, 另有12例患者在非交叉的情形下接受了抗PD-1治疗) . ^bNominal P值数据截止日期: 2017年1月10日

期待INSIGNA Study III期确定的结果指导临床



主要终点指标: OS

主要目的: 确定晚期非鳞非小细胞肺癌(PDL1 ≥ 1%) 那种初始治疗有最佳获益

晚期NSCLC用药问题，仍然需要探讨



先用免疫治疗是否比后用免疫治疗更好？

PD1抑制剂多长时间起效，需要用药多久？

PD1抑制剂停药后，再次启动PD1抑制剂是否有效？间断治疗与持续治疗哪种获益更大？

关于免疫治疗用药时长的问题



起效时间：IO治疗起效并不晚于化疗

KEYNOTE-024

| | Pembrolizumab N = 154 | Chemotherapy N = 151 |
|--------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| ORR, n | 70 | 45 |
| ORR, % (95% CI) | 45.5 (37.4–53.7) | 29.8 (22.6–37.8) |
| 中位反应时间, 月 (范围) | 2.1 (1.4–14.5) | 2.2 (1.8–10.3) |
| 仍在持续获益的 患者, n | 52 | 16 |

KEYNOTE-042

| | Pembro组 应答人群 N=118 | Chemo组 应答人群 N=96 |
|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 中位反应时间, 月 (范围) | 2.1 (1.4–8.2) | 2.1 (1.8–12.2) |
| 中位DOR, 月 (范围) | 20.2 (16.6至NR) | 10.8 (6.1至13.4) |

^aNominal *P* value.; ^b“+” indicates the response duration is censored.
NR, not reached.
Data cutoff: July 10, 2017.

再次给药: 重新接受治疗的患者, 依然能够获益

KEYNOTE-010: 选择性中断治疗后重新接受IO治疗的人群

• 研究设计

- 晚期NSCLC
- 既往经 ≥ 1 线化疗后疾病进展
- 无活动性脑转移
- ECOG PS 0-1
- **PD-L1 TPS $\geq 1\%$**
- 无严重自身免疫病
- 无ILD或需全身糖皮质激素治疗的肺炎

R

1:1:1

帕博利珠单抗 (2 mg/kg, q3w)
共24个月

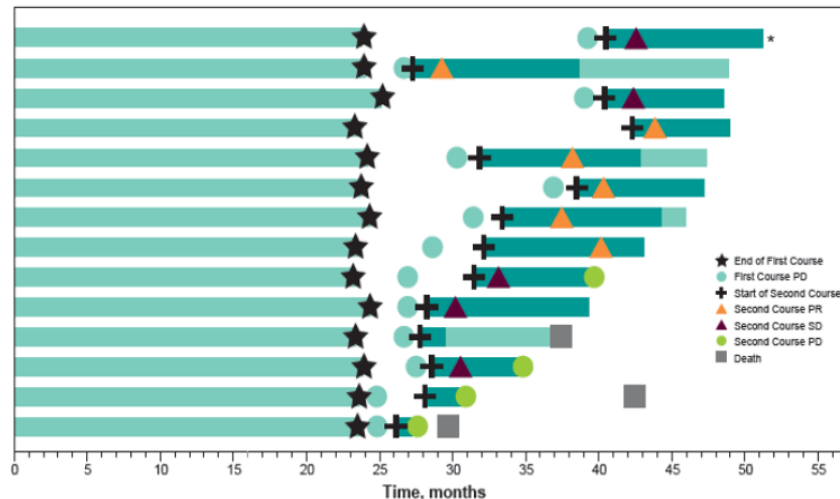
帕博利珠单抗 (10 mg/kg, q3w)
共24个月

多西他赛 (75 mg/m², q3w)
根据当地指南

在应用Pembro两年后停药的患者中, 32%出现了PD, 这其中的52% (N=14) 再次接受了Pembro治疗:

- ★ PR=43%
- ★ SD=36%
- ★ PD=29%

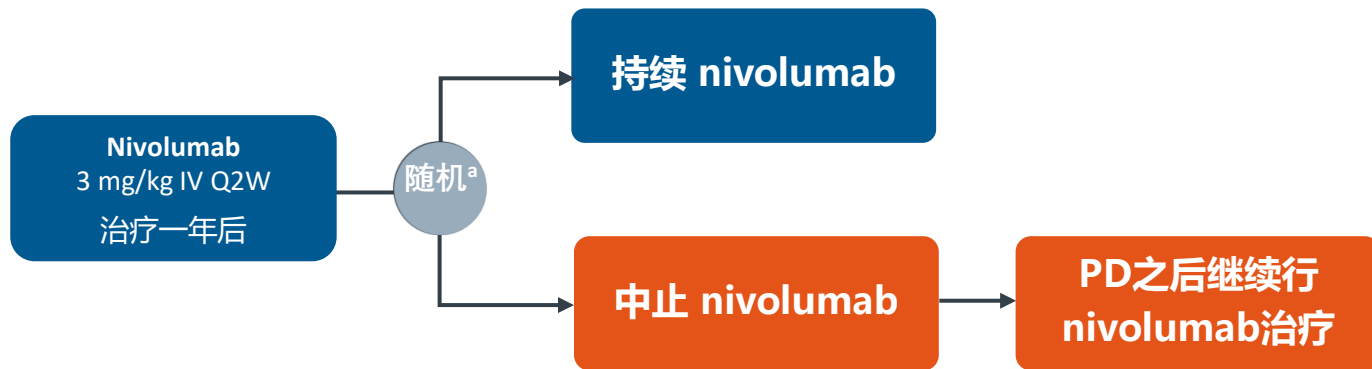
Figure 6. Treatment Duration and Time to Response in Patients Who Received a Second Course of Pembrolizumab^a



Checkmate 153: 持续治疗vs 给药1年+进展后再用

主要入选标准

- 晚期/ 转移性 NSCLC
- ≥1线系统性治疗
- ECOG PS 0-2
- 经治疗的 CNS 转移



探索性终点^a: 对比持续治疗和给药1年的安全性和有效性

a: 治疗1年的患者被随机分组, 不考虑治疗反应状态;

Checkmate 153: 持续治疗vs 给药1年+进展后再用

再次使用Nivolumab治疗总览

主要入选标准

- 晚期/ 转移性 NSCLC
- ≥1线系统性治疗
- ECOG PS 0-2
- 经治疗的 CNS 转移

1,245 患者
治疗^a

220 名患者治
疗一年后

随机^b

继续抗PD1 治
疗

有效性分析

在随机化时76名患
者有应答或处于SD

终止抗PD1 治
疗

在随机化时86名患
者有应答或处于SD

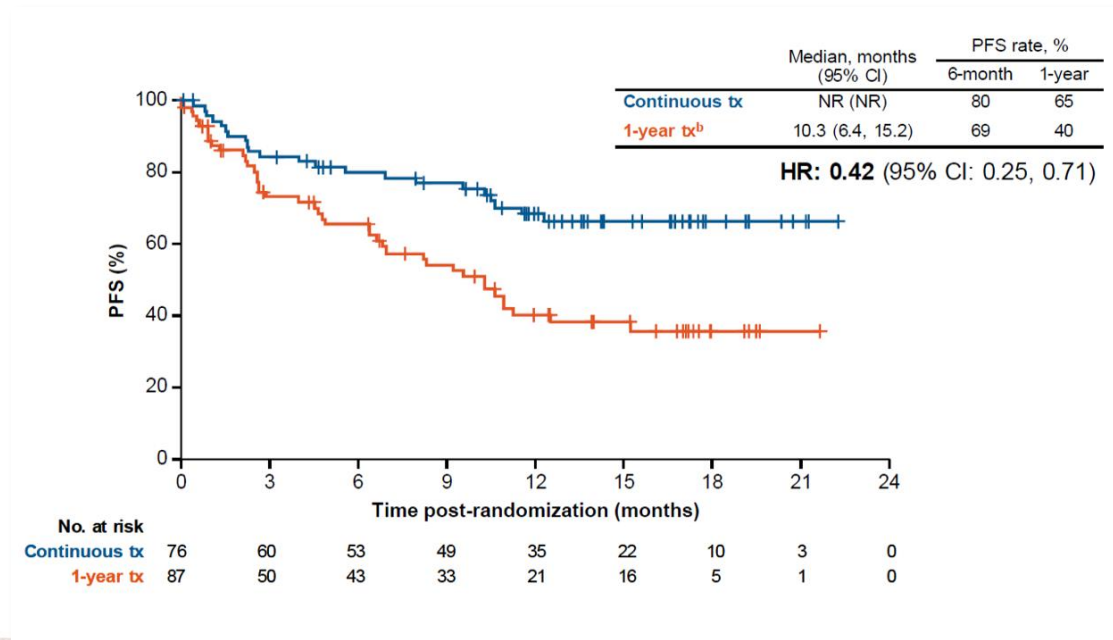
43 例患者(49%)
例患者随后发生
PD

34 例患者(79%)
再次使用PD1抑
制剂

探索性终点^c: 对比持续治疗和给药1年
的安全性和有效性。

a. 队列研究; 1025名患者因进展、死亡、退出研究、毒性或其他原因在1年内停止治疗; b. 220名患者在1年后继续治疗, 不论应答状态如何, 均随机分组; 其中57名患者PD, 并根据方案进行随机分组; 安全性分析基于所有220名患者。持续组107例, 停药组113例; c. 12患者因要求或同意退出而停止治疗。

相比给药1年，持续用药PFS获益更好

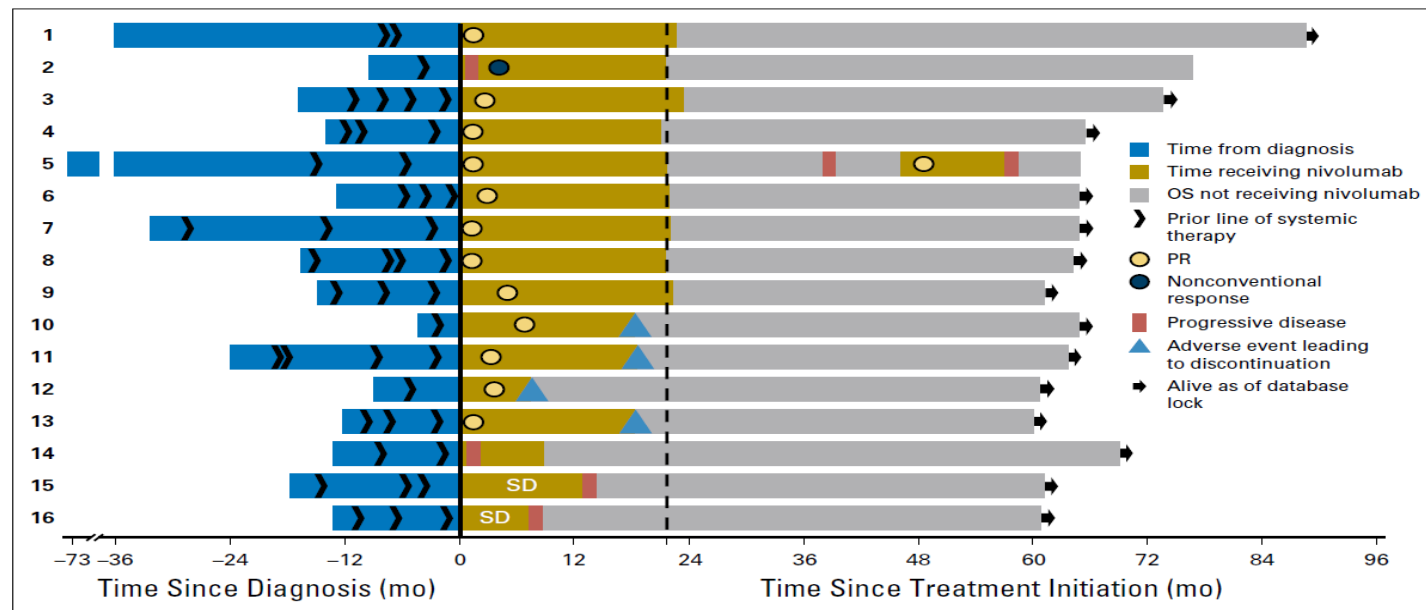


困惑：

- 大多数临床试验是用药时长不止一年，跟持续给药相比，会有疗效差别吗？

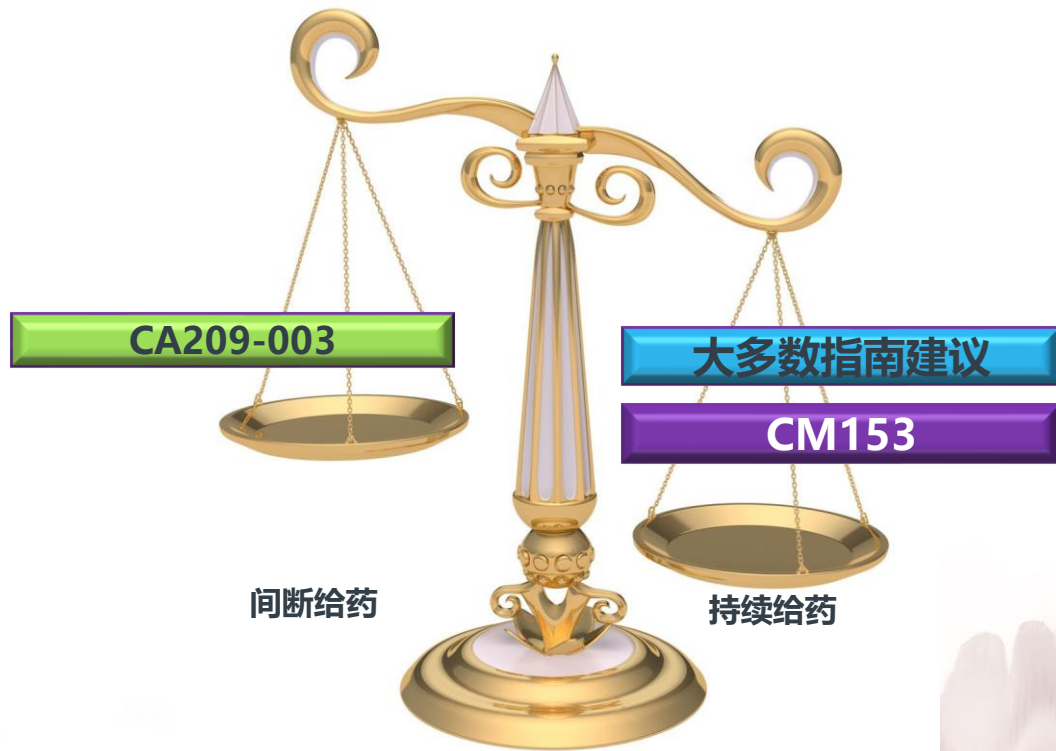
是否持续给药：停药患者似乎也可以长期存活

- CA209-003研究显示：共有16例患者生存超过5年以上（接受Nivolumab治疗≤2年），其中12例在停用Nivolumab以后未进行其他治疗。



持续给药 vs 间断给药依然没有定论

在没有更进一步证据前，更倾向于持续给药。



根据目前研究所总结用药持续时间

1线给药研究总览

| | |
|--------|------------|
| KN-024 | 2 年 (35周期) |
| KN-189 | 2 年 |
| KN-407 | 2 年 |
| KN-042 | 2 年 |
| CM 227 | 2 年 |
| IM150 | 未限制 |
| IM132 | 未限制 |

2线给药总览

| | |
|--------|-----|
| KN-010 | 2 年 |
| CM-057 | 未限制 |
| CM-017 | 未限制 |
| OAK | 未限制 |

Reck, NEJM 2016
Gandhi, NEJM 2018
Paz-Ares, ASCO 2018
Lopes, ASCO 2018
Hellman, NEJM 2018
Socinski, NEJM 2018

Herbst, Lancet 2015
Borghaei, NEJM 2015
Brahmer, NEJM 2015
Rittmeyer, Lancet 2017

目前免疫治疗后长期生存结果

| 研究 | 研究分期 | N | 人群 | 免疫检查点抑制剂 | 生存率 (%) |
|---------------|--------|-----|----------|---------------|------------|
| CA209-003 | I | 129 | 前期接受其他治疗 | Nivolumab | 16% (5年) |
| Checkmate 017 | III | 222 | 鳞癌 NSCLC | Nivolumab | 16%(3年) |
| Checkmate 057 | III | 240 | 非鳞 NSCLC | Nivolumab | 18% (3年) |
| Keynote 001 | I | 101 | 初始免疫治疗 | Pembrolizumab | 26.4%(3年) |
| | | 449 | 前期接受其他治疗 | | 19% (3年) |
| Keynote 010 | II/III | 47 | 前期接受其他治疗 | Pembrolizumab | 30.1% (2年) |
| | | | | Pembrolizumab | 37.5% (2年) |
| POPLAR | II | 144 | 前期接受其他治疗 | Atezolizumab | 19% (3年) |
| OAK | III | 425 | 前期接受其他治疗 | Atezolizumab | 28% (2年) |
| ATLANTIC | II | 265 | 前期接受其他治疗 | Durvalumab | 22% (2年) |

目录



壹 · 晚期肺癌的免疫治疗时机



贰 · 局晚肺癌的免疫治疗时机



叁 · 早期肺癌免疫治疗时机

PACIFIC: 同步放化疗后IO巩固治疗成为新标准

• 研究设计:

- 根治性含铂cCRT (≥2个周期) 后未进展的III期、局部晚期、不可切除的NSCLC患者
- ≥18岁
- WHO PS为0或1
- 预期寿命≥12周
- 对存档组织样本进行了收集

cCRT后
1-42天

R 2:1

分层因素:
年龄、性别和吸烟史

Durvalumab
10 mg/kg q2w治疗长达12个月
N=476

安慰剂
10 mg/kg q2w治疗长达12个月
N=237

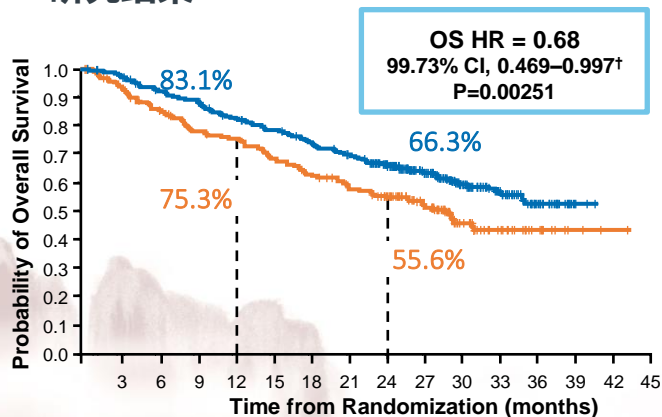
主要复合终点

- BICR采用RECIST v1.1标准*对PFS进行评估
- OS

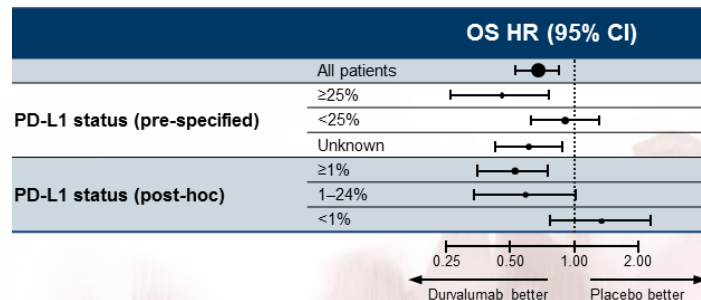
关键次要终点

- ORR (BICR评估)
- DoR (BICR评估)
- 安全性和耐受性
- PRO

• 研究结果:

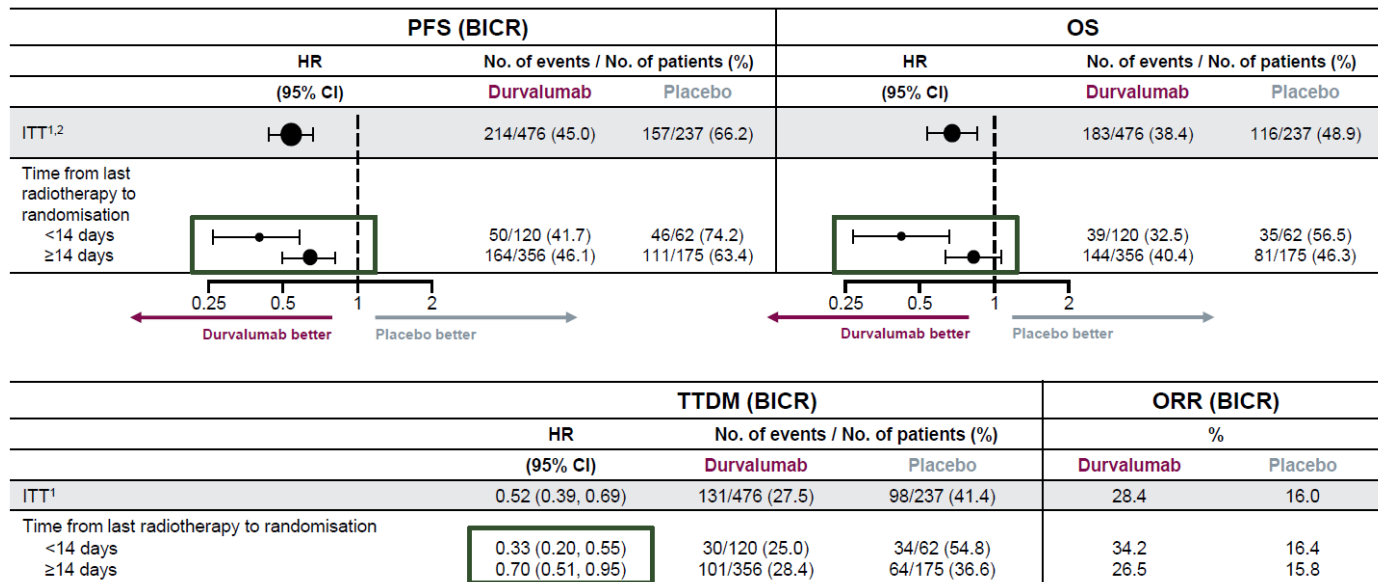


- EC批准Durvalumab用于PD-L1≥1%的III期NSCLC同步放化疗后的巩固治疗



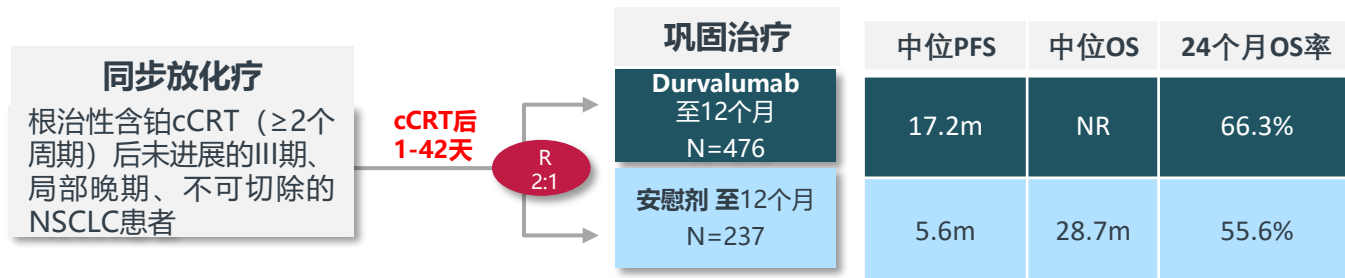
PACIFIC进一步提示：IO治疗前移似乎是有意义的

同步放化疗后巩固免疫治疗，14天之内加用Durva，疗效更佳



IO联合同步放化疗模式一：序贯

• PACIFIC研究, III期



• LUN 14-179研究, II期

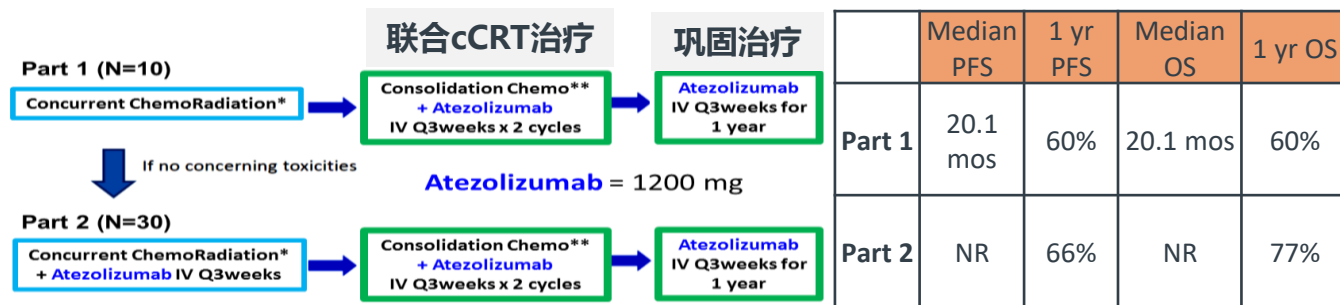


• RTOG研究, III期

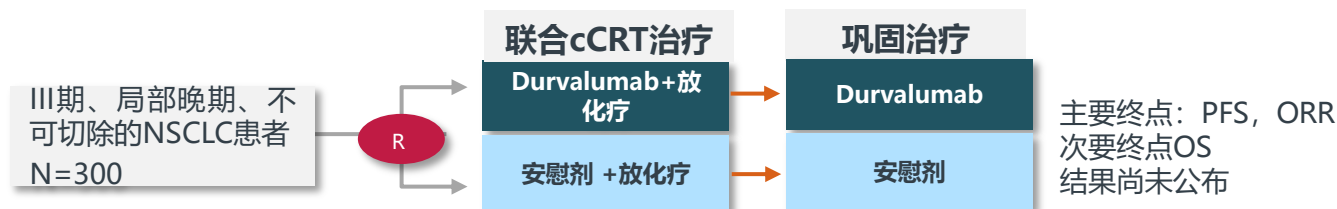


IO联合同步放化疗模式二：同步

• DETERRED研究，II期



• PACIFIC2研究，III期



• BGB-A317-NSCL-001研究，III期



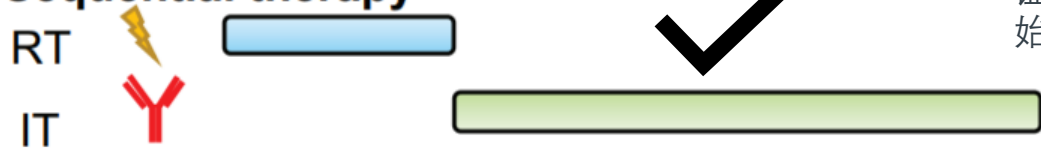
IO联合同步放化疗：最佳联合时机？

Concurrent therapy



早期数据提示安全，可行，
主流探索模式
可能有进一步疗效的提升

Sequential therapy



证据充足，RT结束后尽早开
始免疫治疗获益更大

Neoadjuvant therapy



早期探索中

目录



壹 · 晚期肺癌的免疫治疗时机



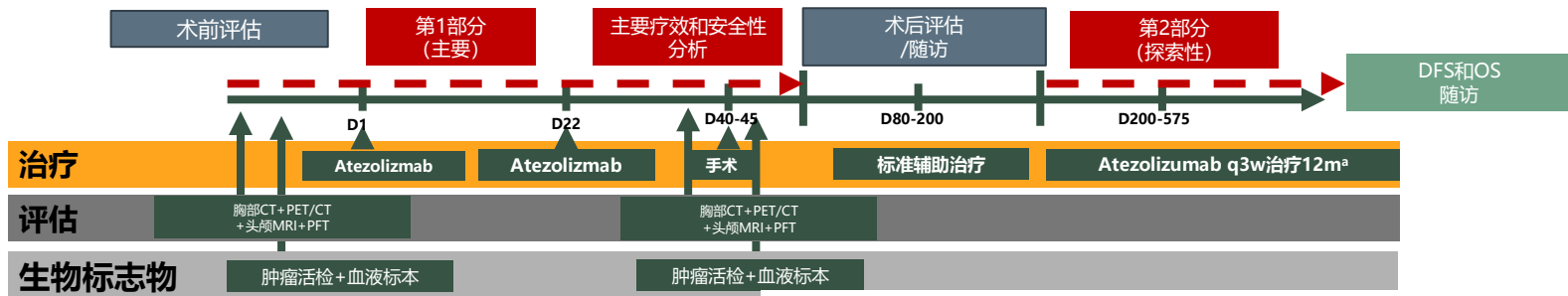
贰 · 局晚肺癌的免疫治疗时机



叁 · 早期肺癌免疫治疗时机

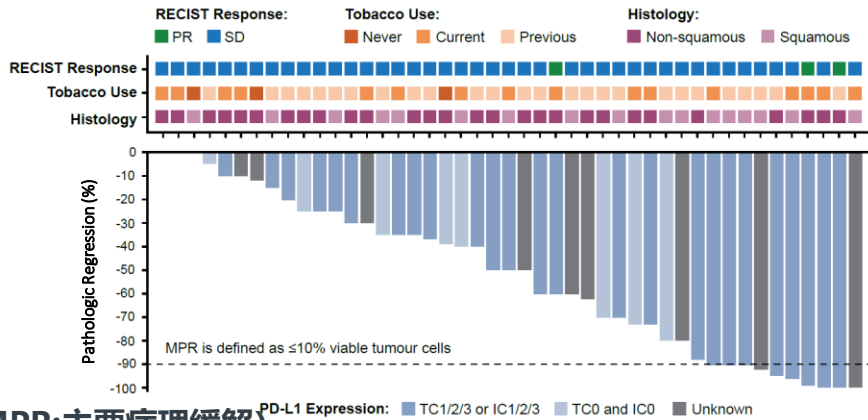
LCMC3: Atezo用于可切除NSCLC的新辅助治疗

- 此项研究为II期开放多中心单臂研究 (NCT02927301)，评估atezolizumab用于IB到经选择的IIIB期NSCLC患者接受根治性切除手术的新辅助和辅助治疗的疗效和安全性



病例数N=45

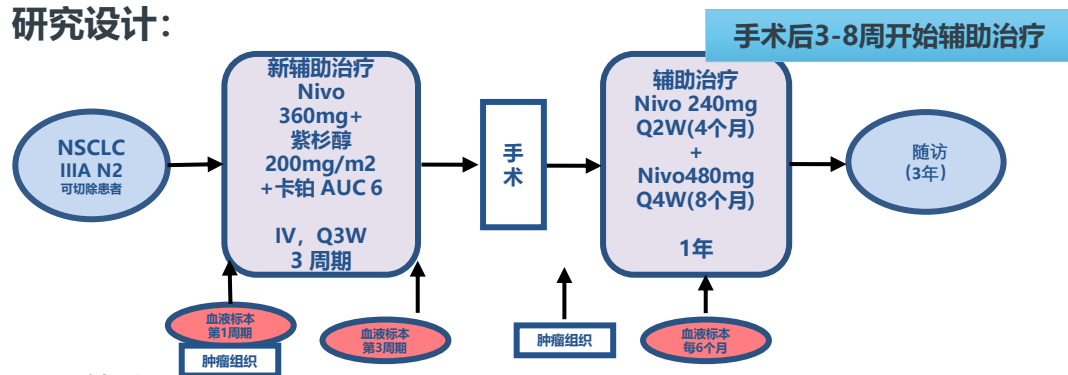
| | 影像学缓解 | 病理学缓解 |
|-----------|-------|----------|
| (CR) | 无 | 7% |
| 部分缓解 (PR) | 7% | 22%(MPR) |
| 病情稳定(SD) | 93% | 71% |



- 研究结果提示: 影像学缓解和病理学缓解结果不一致 (MPR:主要病理缓解)

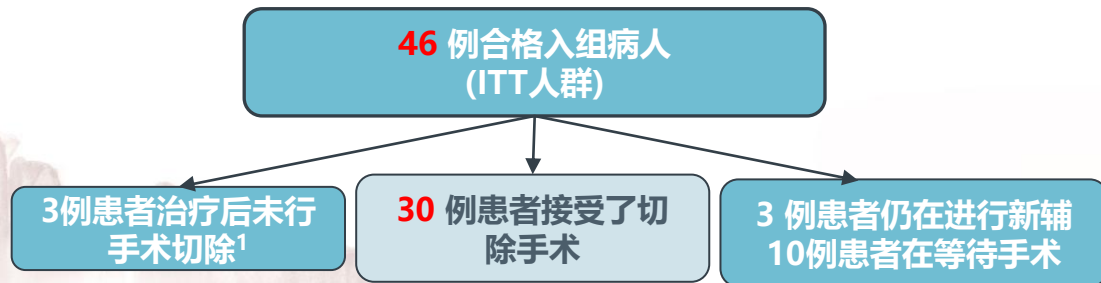
NADIM: Nivo+化疗新辅助治疗IIIA期NSCLC

研究设计:



研究终点:

24个月的PFS率 (主要), 降期率, 完全切除率和反应率;



¹ 2名患者决定不接受手术, 1名患者未达到手术切除标准;

² 主要病理缓解 (Major pathological response MPR) 定义为在切除标本中存活的肿瘤细胞少于10%。

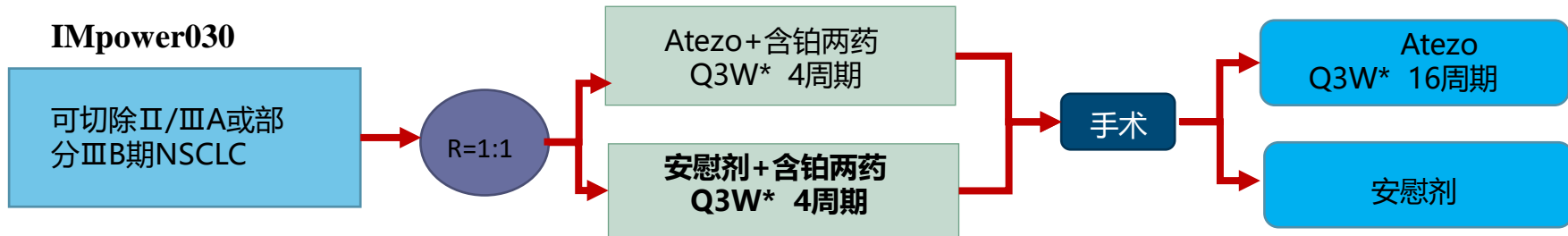
研究结果:

| 影像学缓解 | N | % |
|-----------|----|-------|
| 完全缓解(CR) | 3 | 10.0 |
| 部分缓解 (PR) | 18 | 60.0 |
| 病情稳定(SD) | 9 | 30.0 |
| 总和 | 30 | 100.0 |

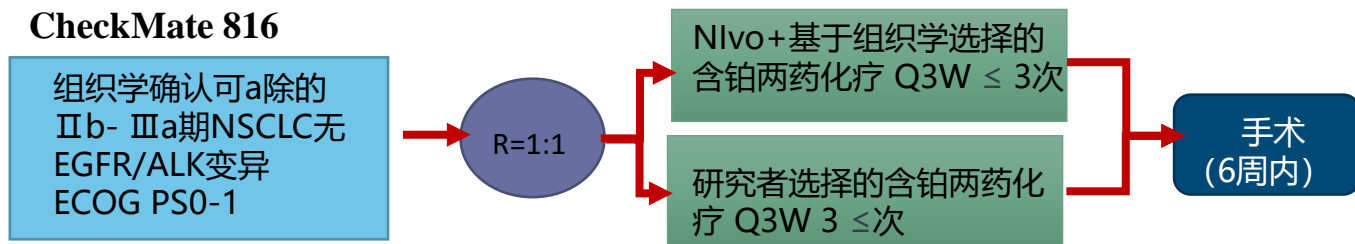
| 病理学缓解 | N | % |
|---------------------|----|-------|
| 完全病理缓解 | 18 | 75.0 |
| 主要病理缓解 ² | 24 | 80.0 |
| 少于 90% | 6 | 20.0 |
| 总和 | 30 | 100.0 |

正在进行的化疗联合免疫新辅助的临床研究

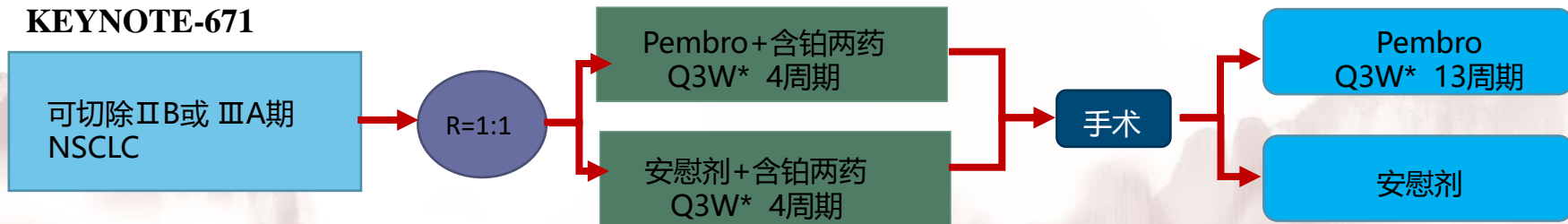
IMpower030



CheckMate 816



KEYNOTE-671



总结

晚期治疗:

1. IO已成为晚期NSCLC一二线标准治疗不可缺少的部分，初治使用似乎比后线获益更大；
2. 免疫治疗起效似乎并不慢，持续用药时长仍需探索，但长期用药比用药一年获益更多；
3. 对于PD-1获益后停药患者，进展后推荐再次使用，仍可获益。

局晚期治疗:

1. 局部晚期NSCLC患者同步放化疗后IO巩固治疗成为新标准；
2. IO联合同步放化疗的最佳时机仍需探索。

早期治疗:

早期NSCLC肺癌新辅助免疫治疗效果惊艳,期待III期临床试验进一步验证。

THANK YOU
for your attention!

