



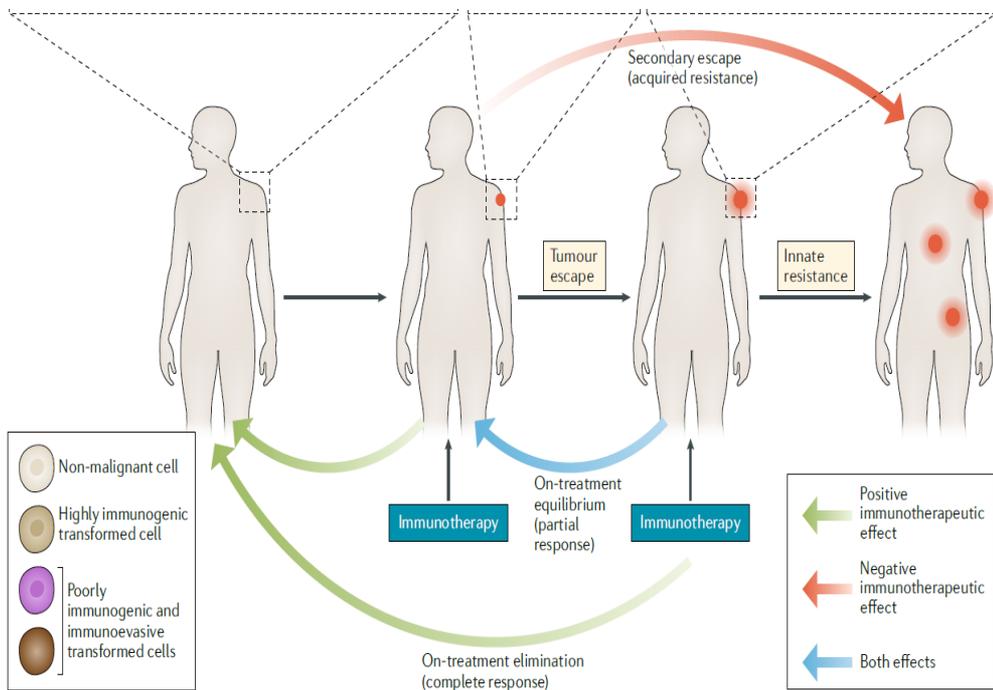
免疫治疗的最佳时机 晚期、局晚、早期？

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:

有效的免疫治疗将是**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。



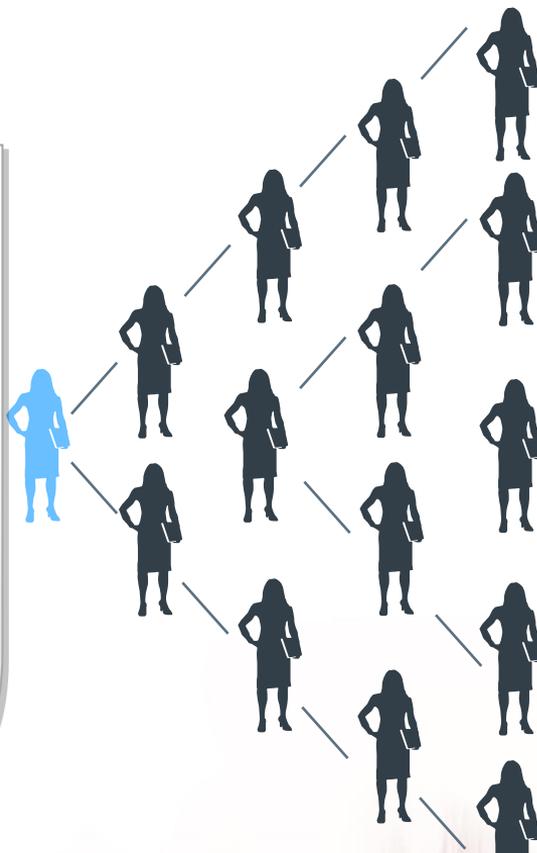
NSCLC经IO治疗后CR罕见，现实离理论还很远



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
Govindan et al ¹⁶ /2017	First line	956	Docetaxel	64	4	9.6	1	425
			Ipilimumab+CT	64	5.6	13.4	1	388
Reck et al ¹⁷ /2016	First line	305	Placebo+CT	64	5.6	12.4	2	361
			Pembrolizumab	64.5	10.3	NR	NR	154
Langer et al ¹⁸ /2016	First line	123	CT	66	6	NR	NR	151
			Pembrolizumab+CT	62.5	13	NR	0	60
Brahmer et al ¹⁹ /2015	Second line	272	CT	63.2	8.9	NR	0	63
			Nivolumab	62	3.5	9.2	NR	135
Borghaei et al ¹⁰ /2015	Second line	582	Docetaxel	64	2.8	6	NR	137
			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



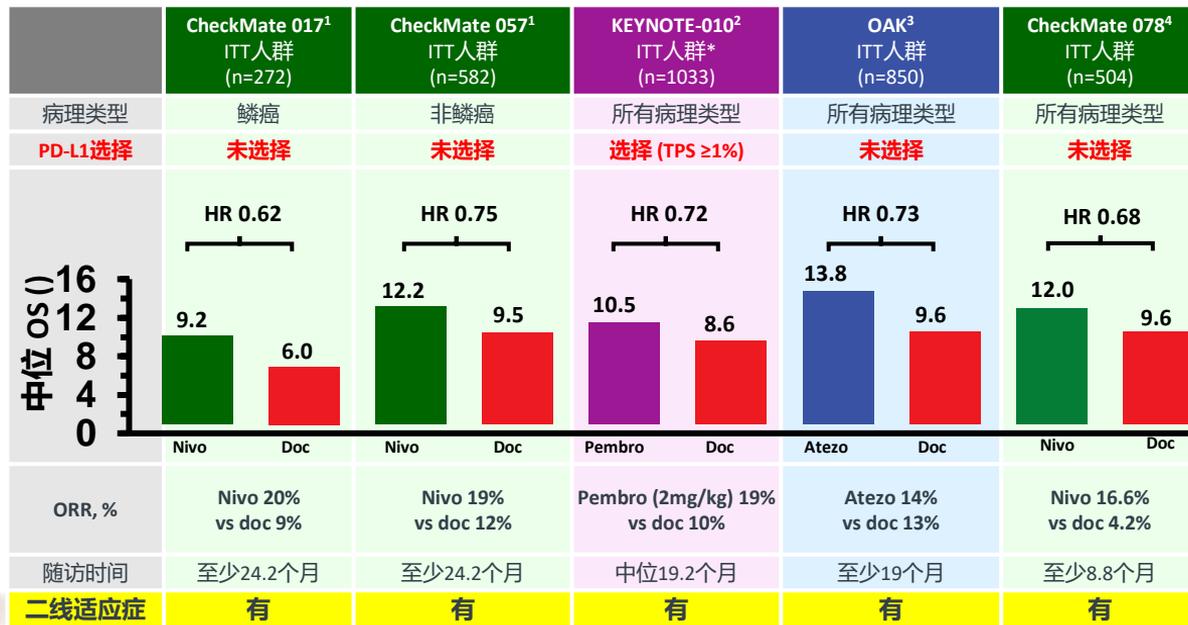
贰 · 局晚肺癌的免疫治疗时机



叁 · 早期肺癌免疫治疗时机

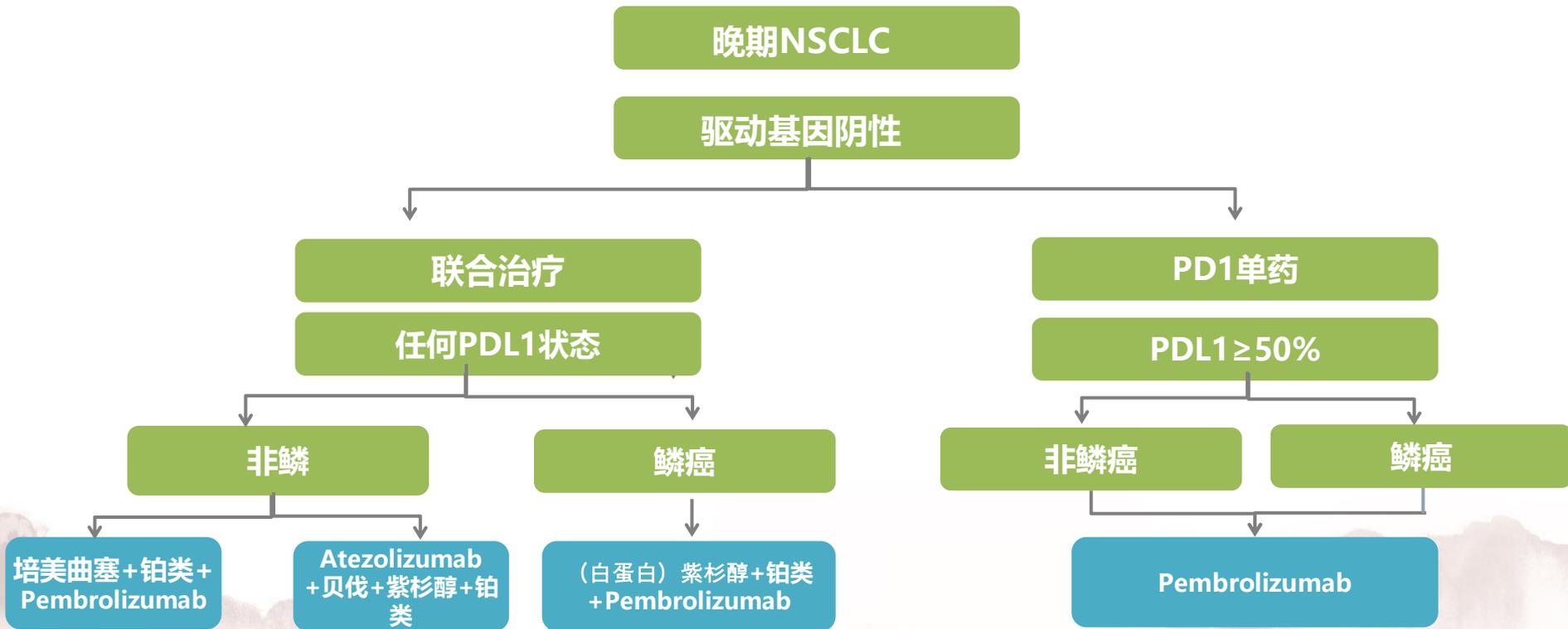
抗PD-1/L1单药已成为NSCLC二线标准治疗

- 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}。



1. Barlesi, et al. ESMO 2016 (Abstr 1215PD) 2. Herbst, et al. ESMO 2016 (Abstr LBA48) 3. Barlesi, et al. ESMO 2016 (Abstr LBA44) 4. Yi-Long Wu, et al. AACR 2018 5. Fabrice Barlesi, et al. WCLC 2018 6. Dariusz Kowalski, et al. ESMO 2018

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？

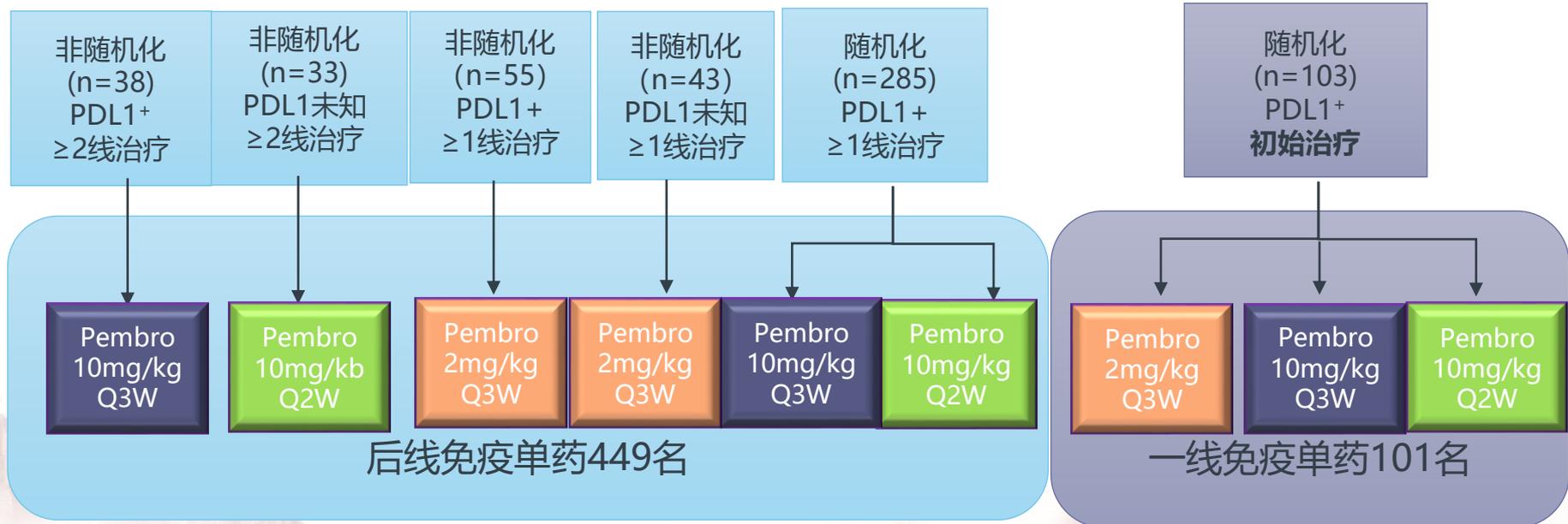
PD1抑制剂多长时间起效，需要用药多久？

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

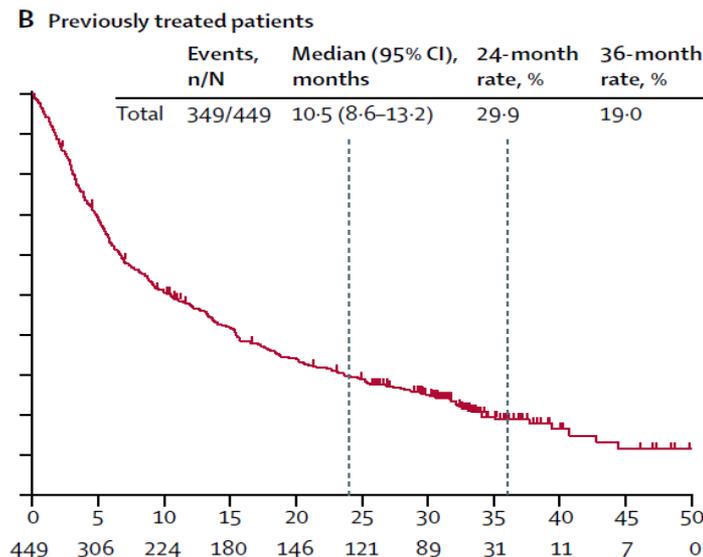
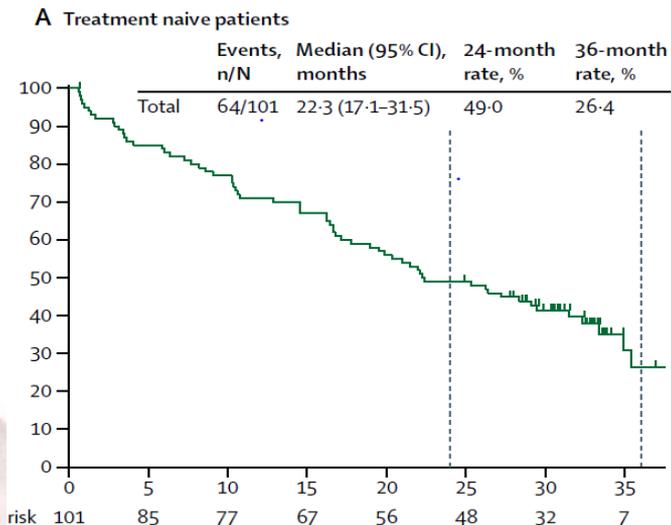
	初治患者 (N = 101)	经治患者 (N = 449)
年龄, 中位数 (范围), 年	68 (59-74)	62 (54-69)
男性,	60 (59%)	229 (51%)
ECOG评分1分	57 (56%)	299 (67%)
稳定的脑转移	73 (17.8%)	35 (17.0%)
既往/当前吸烟	90 (89%)	324 (72%)
鳞癌	19 (19%)	76 (17%)
非鳞癌	79 (78%)	367 (82%)
病理不能确定	3 (3%)	6 (1%)
EGFR突变	3/98 (3%)	74/429 (17%)
KRAS突变	12/44 (27%)	74/283 (26%)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

KEYNOTE-001:先用IO组获益更大

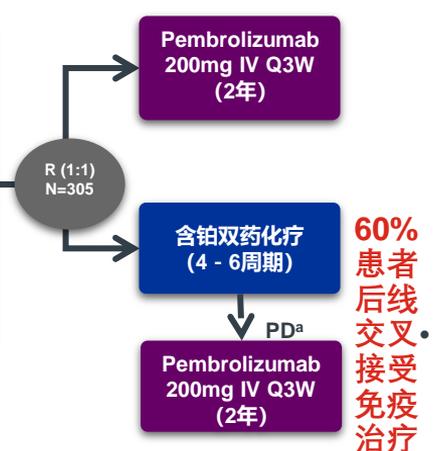
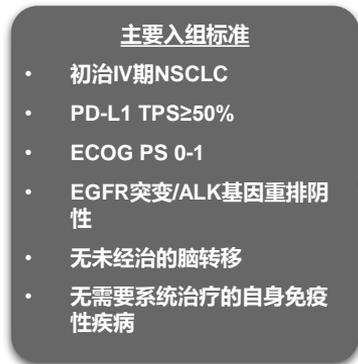
- 初始持续使用免疫治疗OR率 (41%) ,高于预先化疗后续行免疫治疗 (23%) ;

	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



- 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



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、

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

^a非鳞状细胞NSCLC可使用培美曲塞进行维持治疗

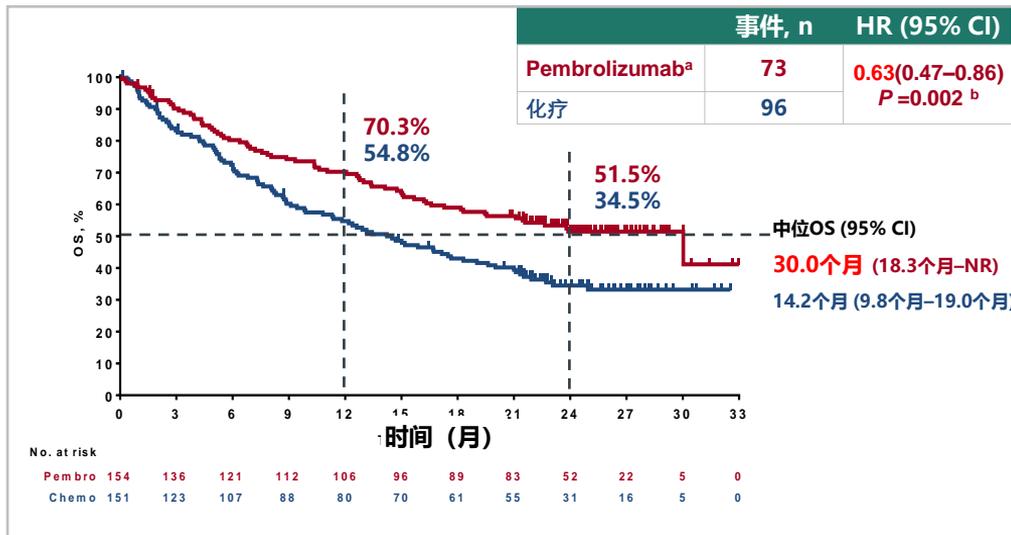
^b仅适用于非鳞状细胞NSCLC

^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

KEYNOTE-024: 一线IO的PFS2和OS均获益更大

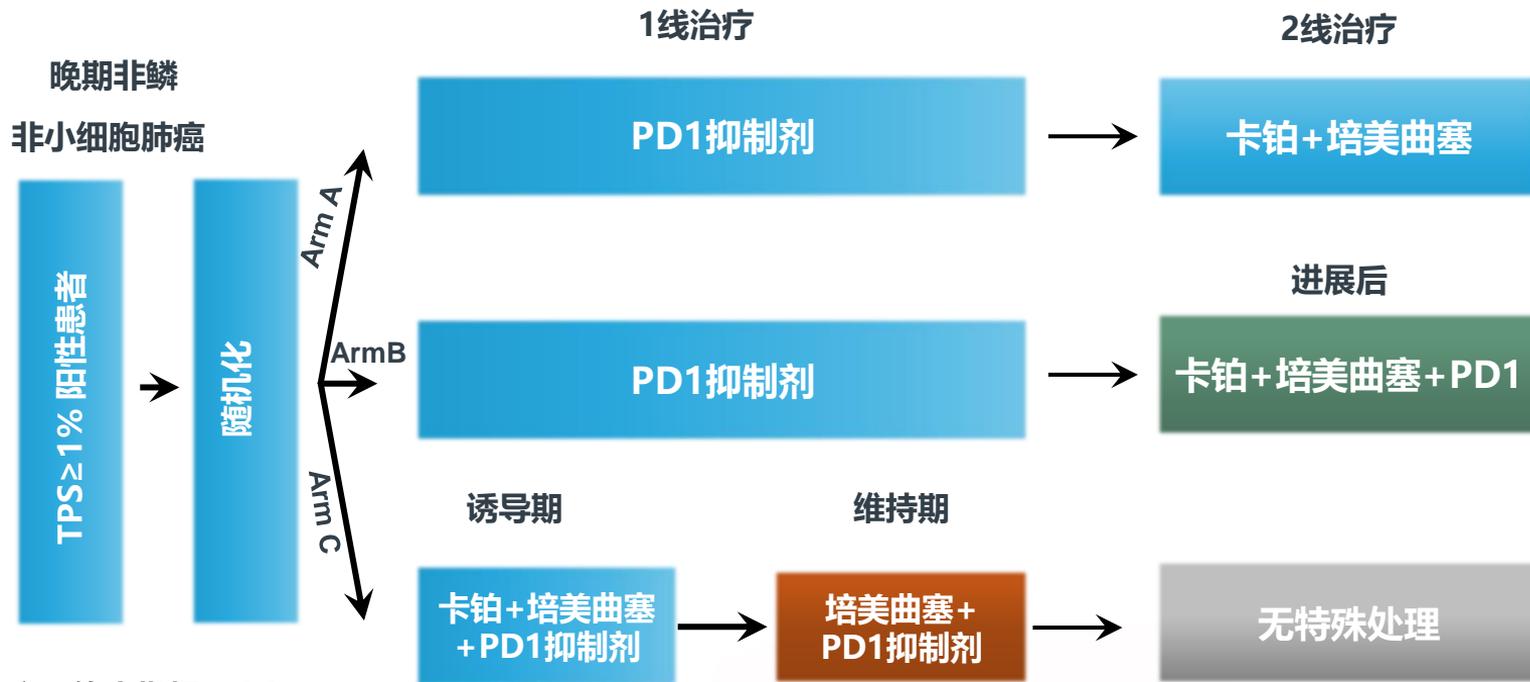


^a名义P值
 研究者按RECIST v1.1进行评估
 数据截止日期: 2017年1月5日



^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

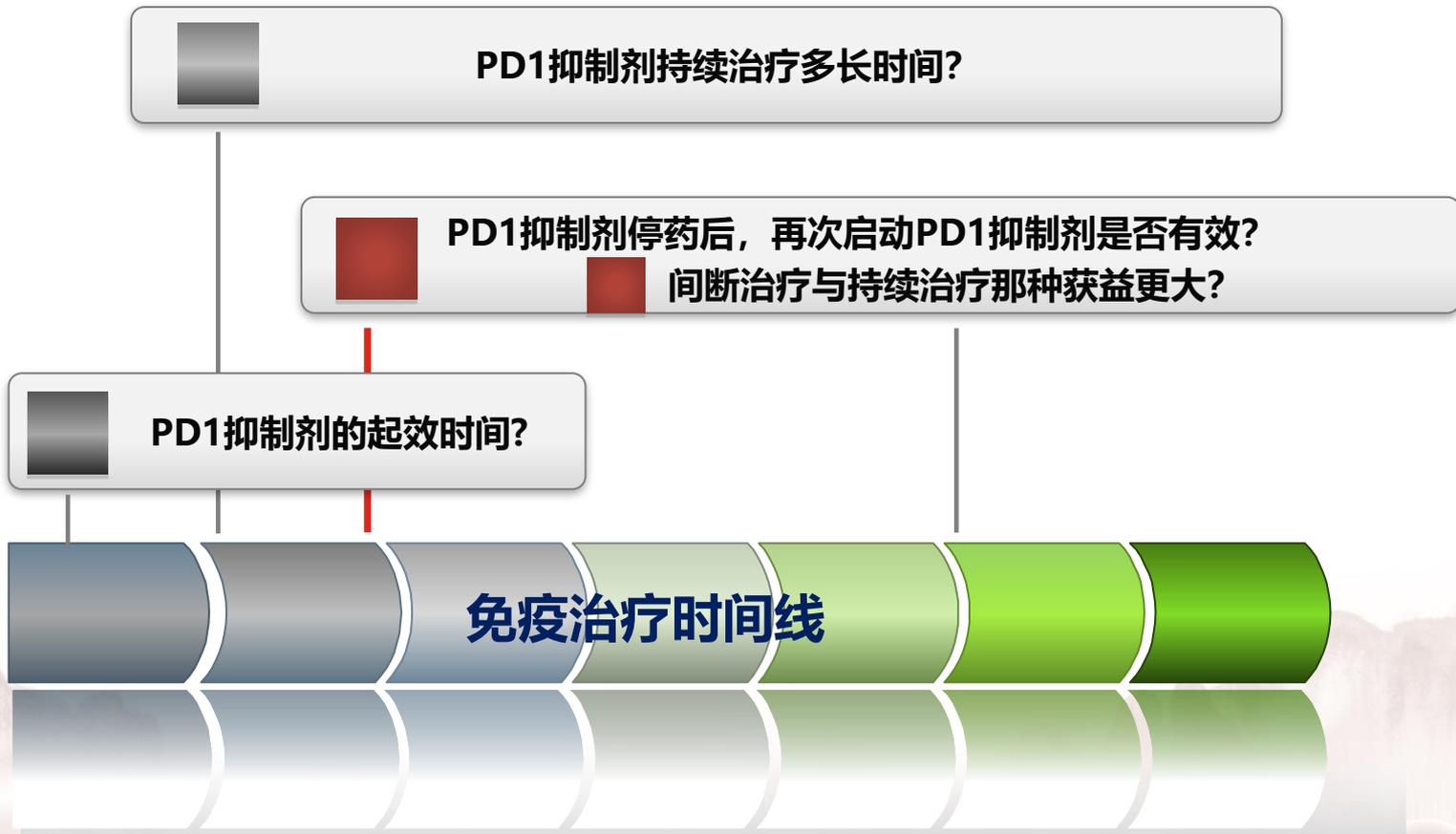


先用免疫治疗是否比后用免疫治疗更好？

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)

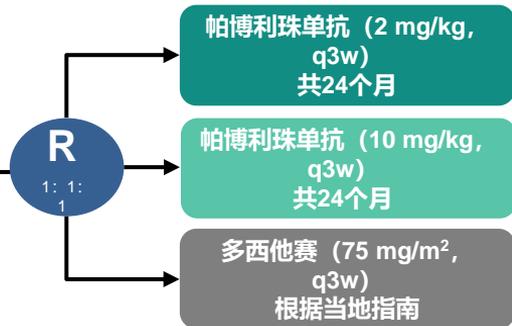
^aNominal *P* value.; ^b“+” indicates the response duration is censored.
NR, not reached.
Data cutoff: July 10, 2017.

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

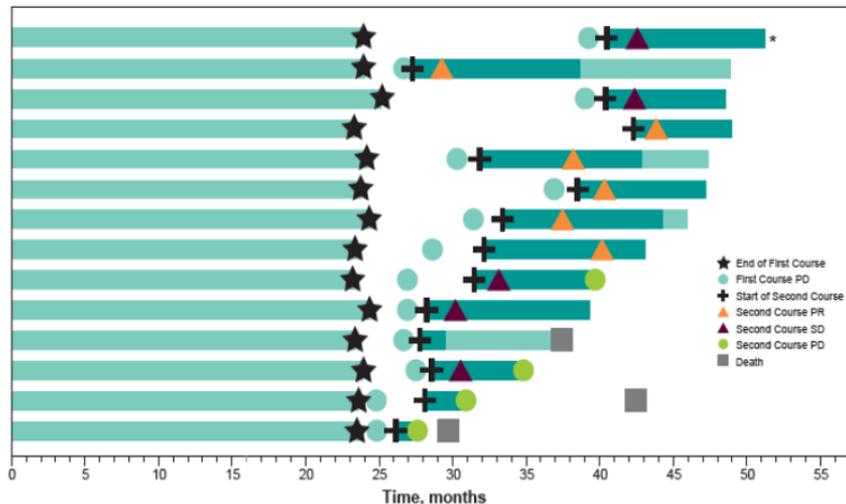
- 晚期NSCLC
- 既往经 ≥ 1 线化疗后疾病进展
- 无活动性脑转移
- ECOG PS 0-1
- PD-L1 TPS $\geq 1\%$
- 无严重自身免疫病
- 无ILD或需全身糖皮质激素治疗的肺炎



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%

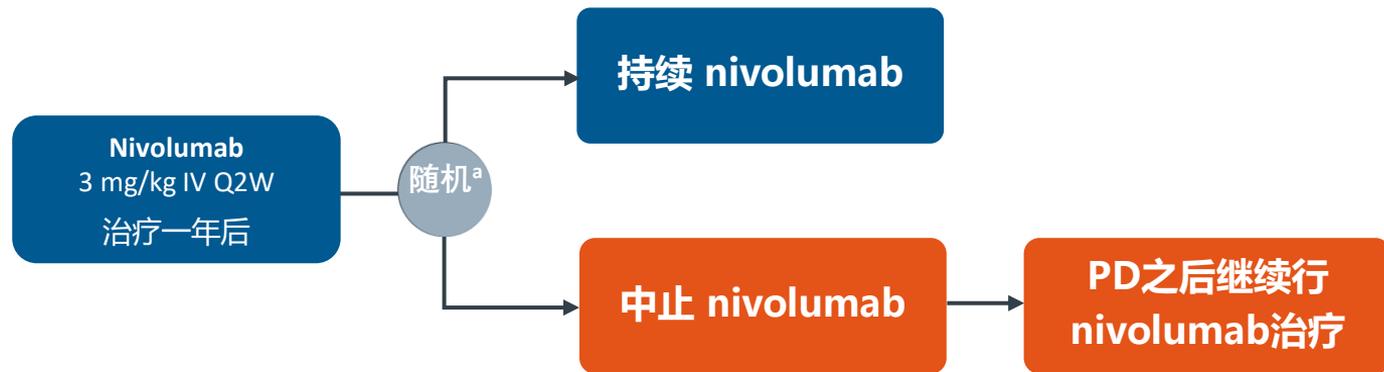
Figure 6. Treatment Duration and Time to Response in Patients Who Received a Second Course of Pembrolizumab^a



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

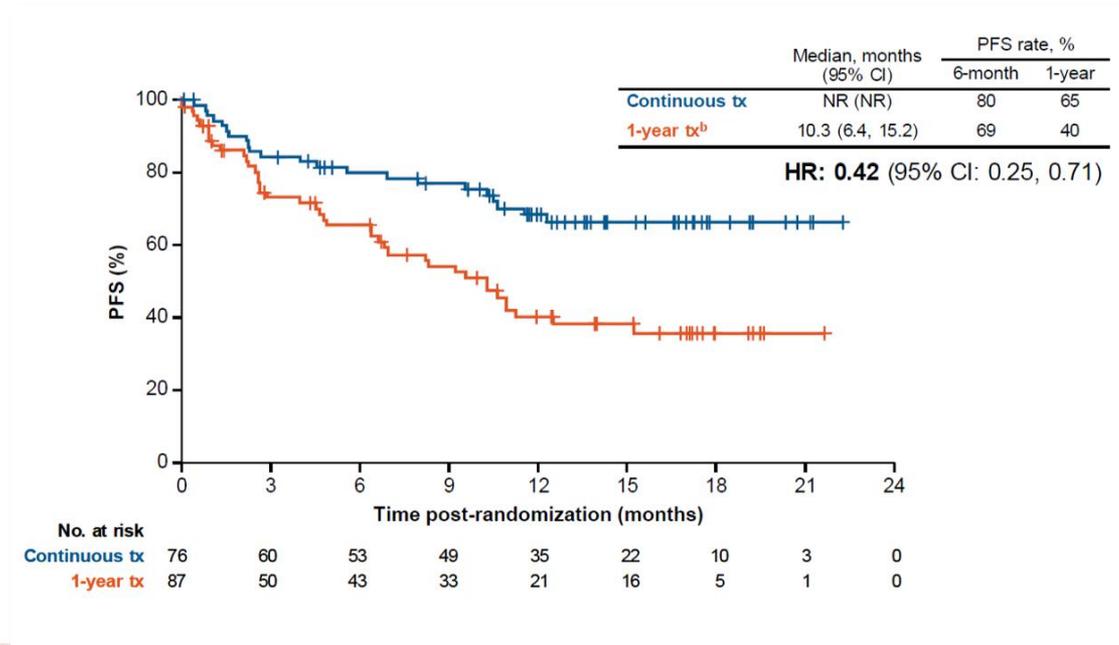
43 例患者(49%)
例患者随后发生
PD

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

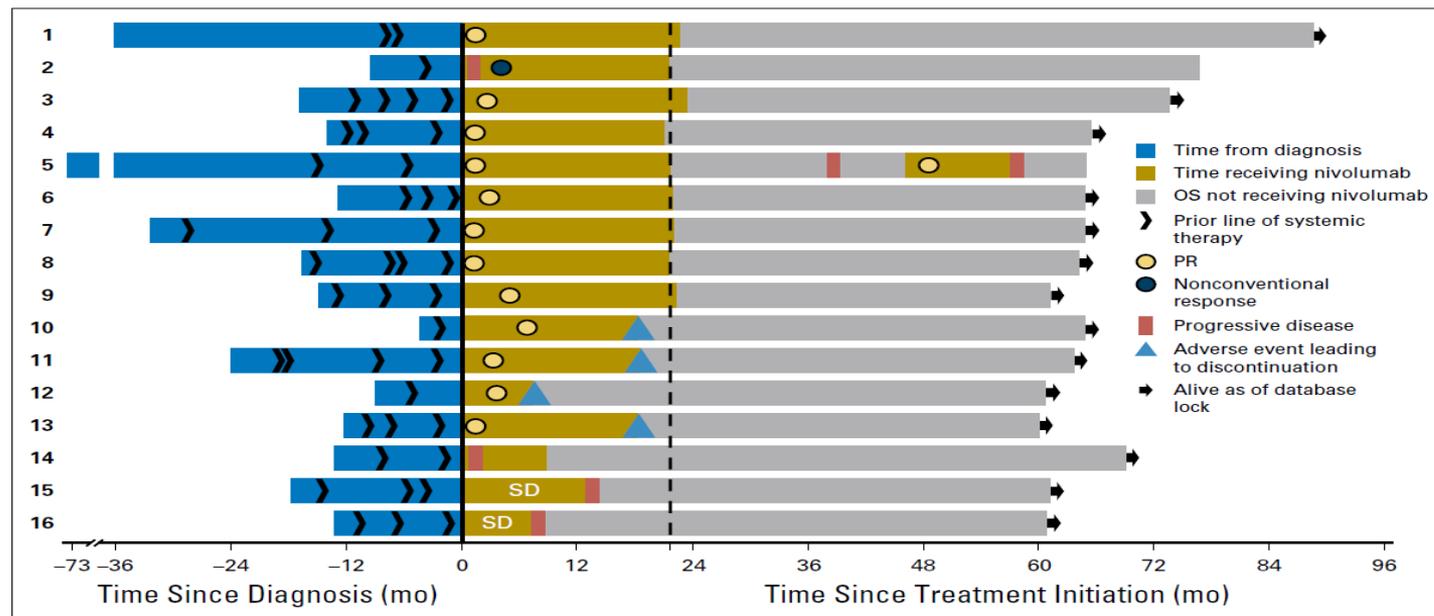


困惑：

- 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？

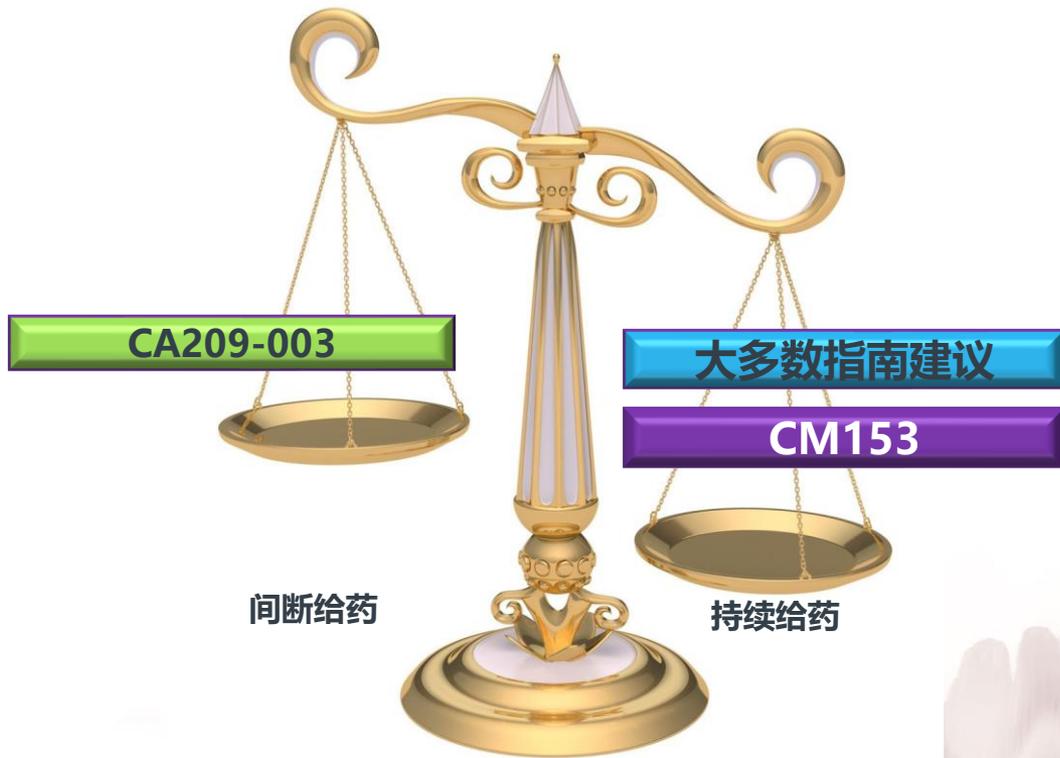
是否持续给药：停药患者似乎也可以长期存活

- 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

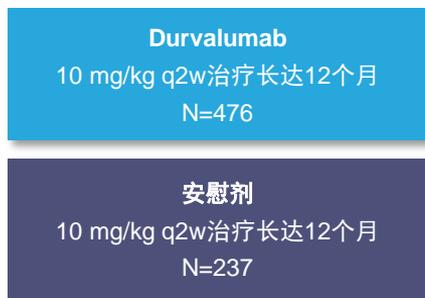


叁 · 早期肺癌免疫治疗时机

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



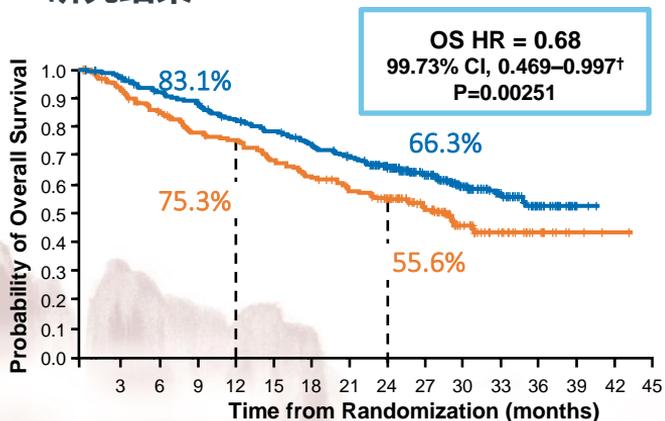
主要复合终点

- BICR采用RECIST v1.1标准*对PFS进行评估
- OS

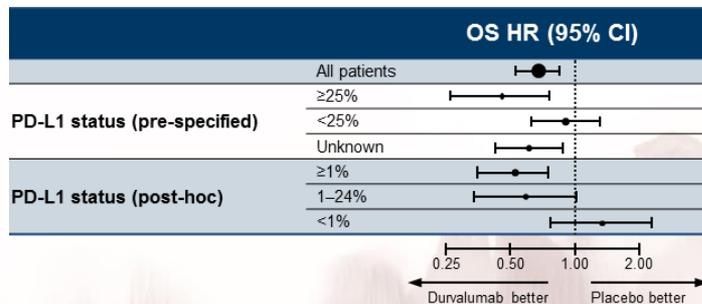
关键次要终点

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

研究结果:

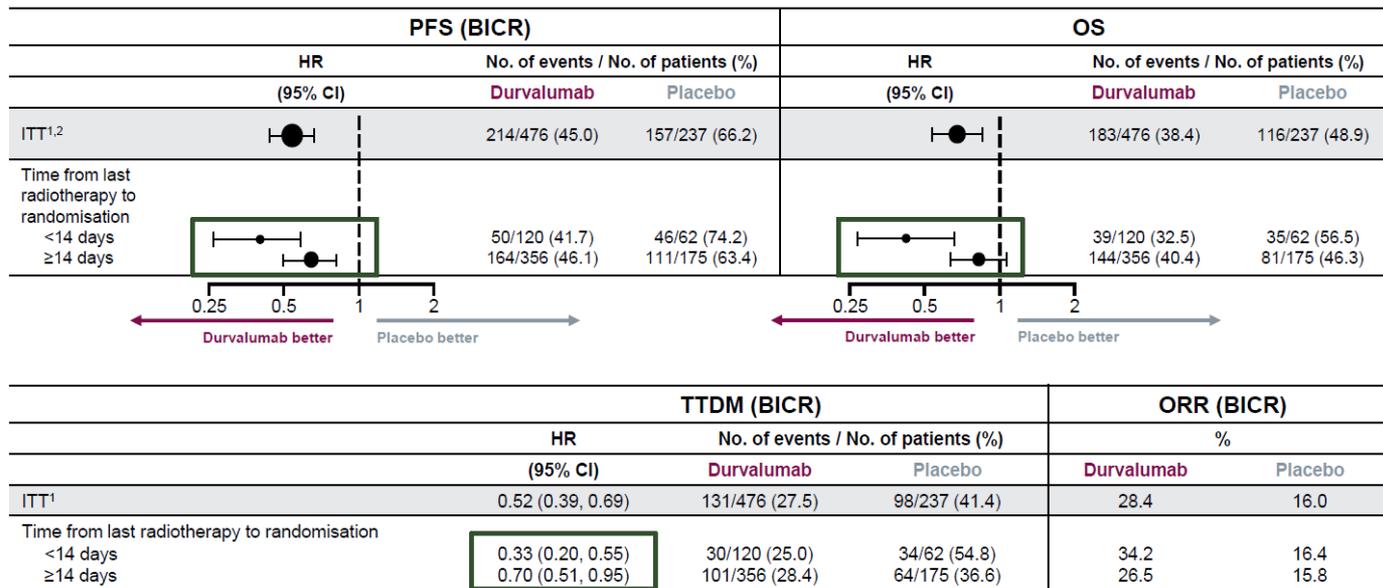


- EC批准Durvalumab用于PD-L1≥1%的III期NSCLC同步放化疗后的巩固治疗



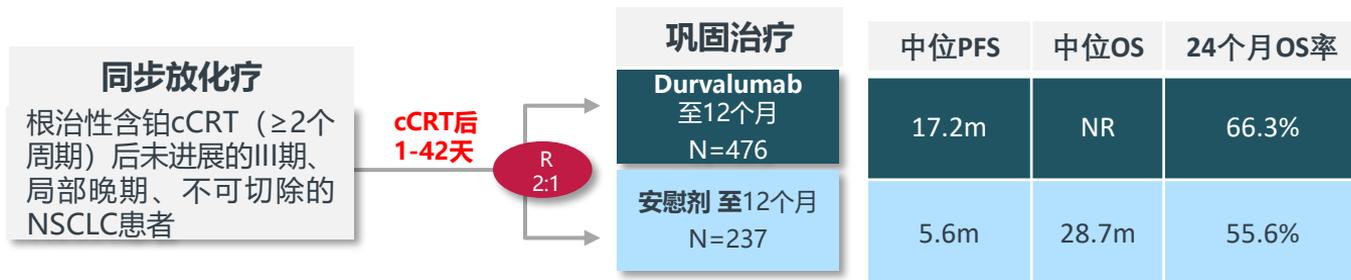
PACIFIC进一步提示：IO治疗前移似乎是有意义的

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

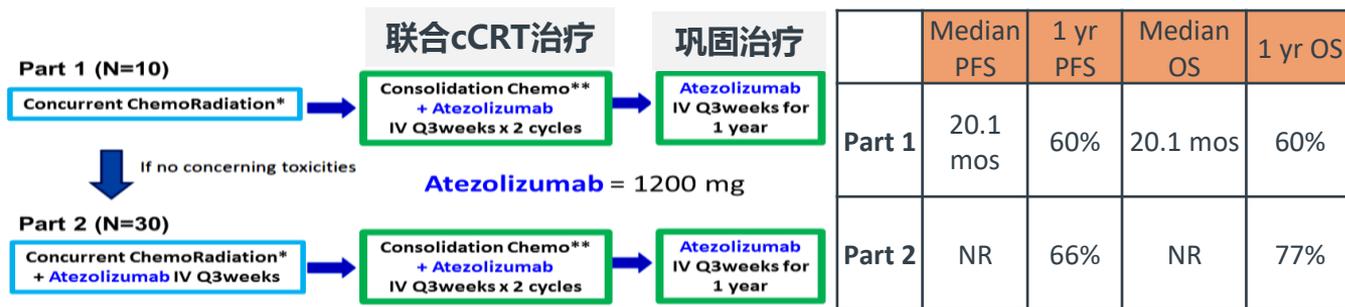


• RTOG研究, III期



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



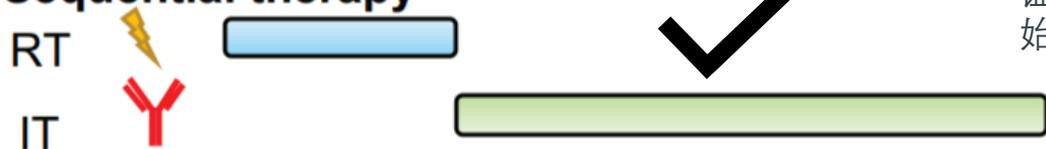
IO联合同步放化疗：最佳联合时机？

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



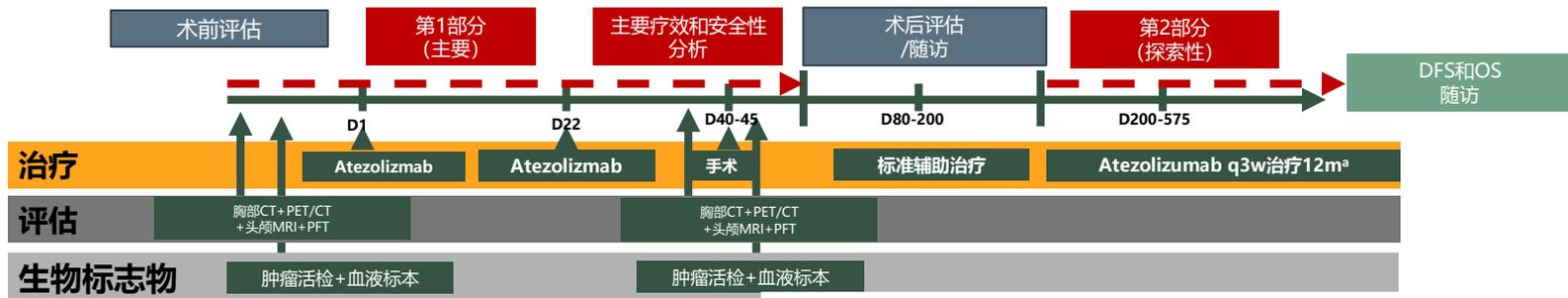
贰 · 局晚肺癌的免疫治疗时机



叁 · 早期肺癌免疫治疗时机

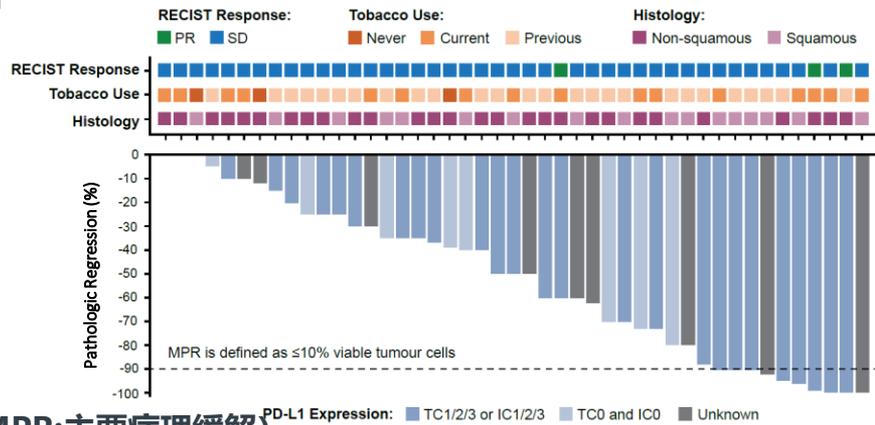
LCMC3: Atezo用于可切除NSCLC的新辅助治疗

- 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

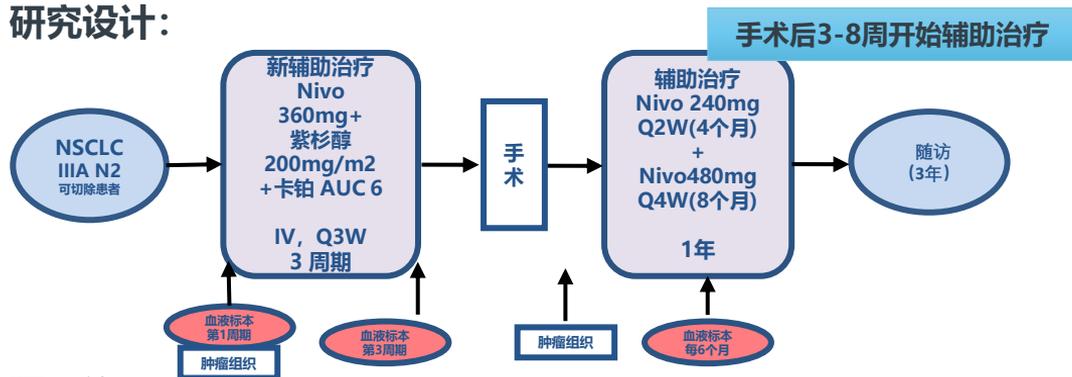
	影像学缓解	病理学缓解
(CR)	无	7%
部分缓解 (PR)	7%	22%(MPR)
病情稳定(SD)	93%	71%



- 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%。

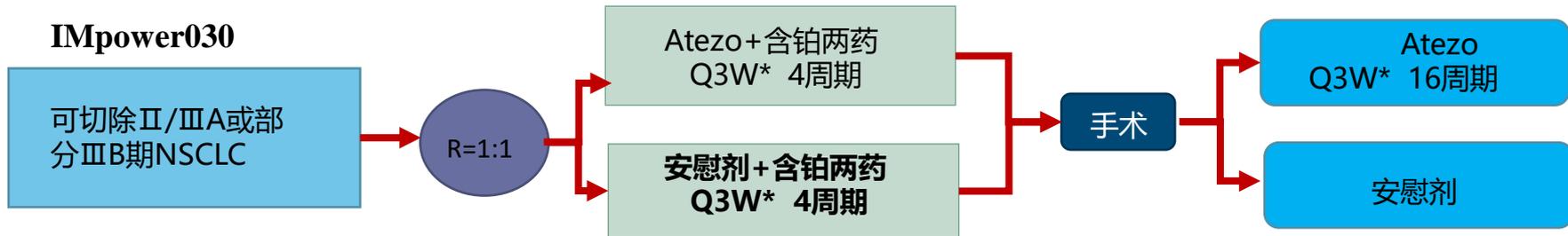
研究结果:

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

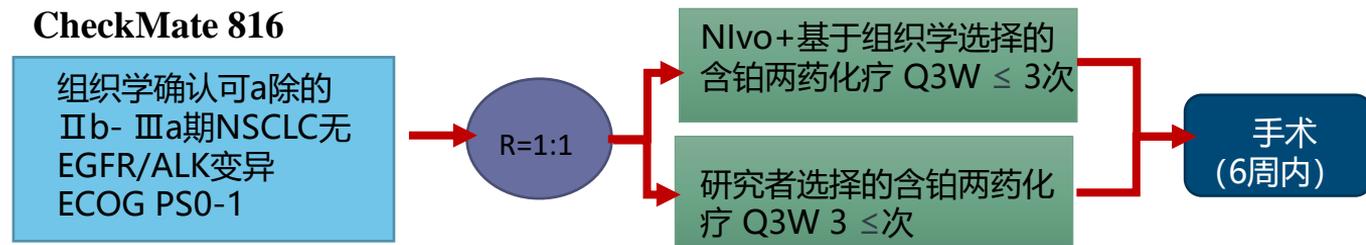
病理学缓解	N	%
完全病理缓解	18	75.0
主要病理缓解 ²	24	80.0
少于 90%	6	20.0
总和	30	100.0

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!

