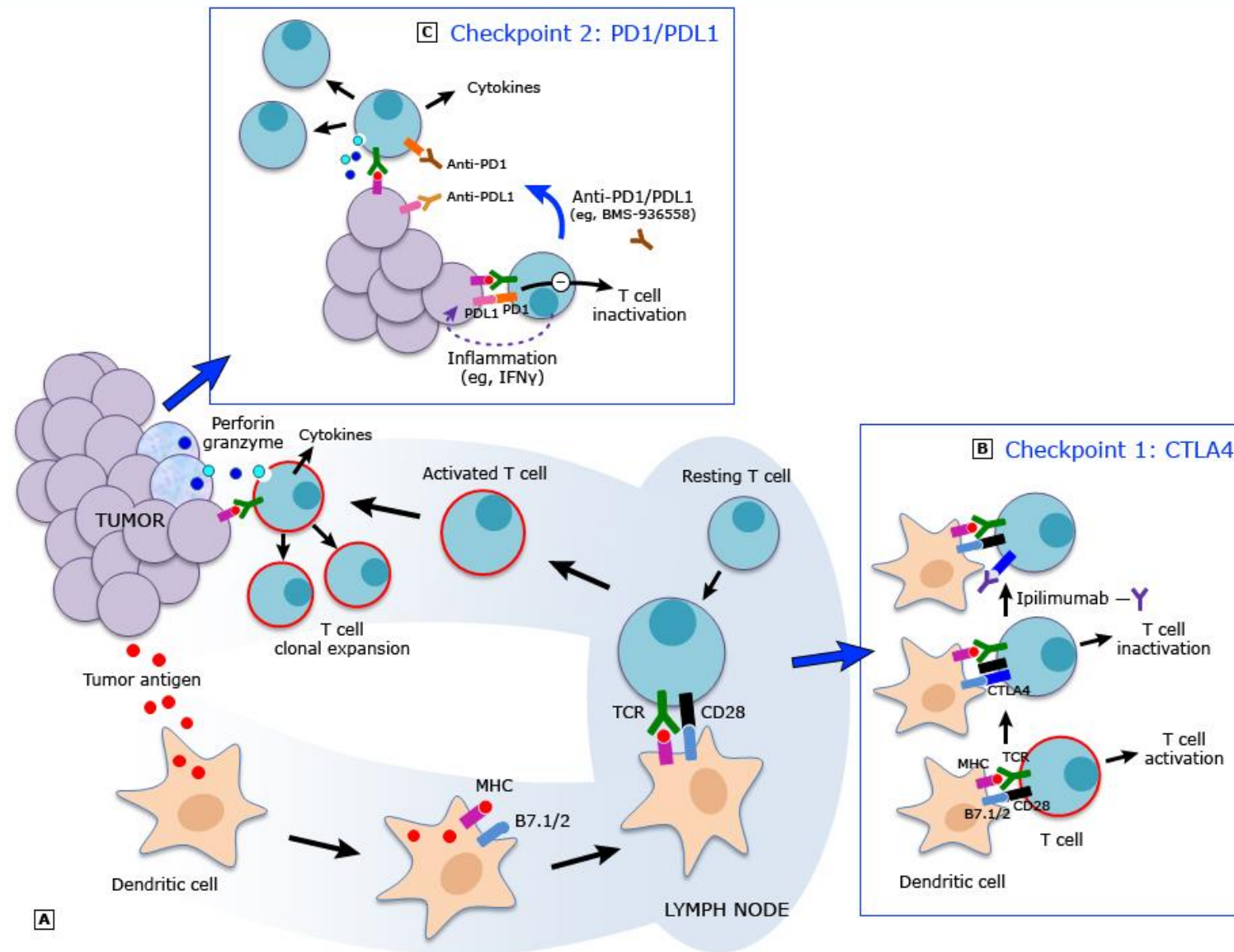


İleri Evre Akciğer Kanserinde İmmünoterapi

Dr Tülay Akman

İzmir Kent Hastanesi

16.02.2018- Antalya



PD-1 bloke eden antikorlar; Nivolumab ve Pembrolizumab

Nivolumab

- ▶ FDA ONAYI;
 - ▶ İleri evre squamöz KHDAK ve nonsquamöz KHDAK 'de standart platin bazlı tedavi sonrası progresyonda kullanımı FDA onaylıdır (PD-L1 tümör protein ekspresyonundan bağımsız)
 - ▶ Yapılmış olan çalışmalar 2 haftada 1, 3 mg/kg kullanılmıştır
 - ▶ FDA onayı 2 haftada 1 240 mg

Three-Year Follow-up From CheckMate 017/057: Nivolumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Enriqueta Felip,¹ Scott Gettinger,² Marco Angelo Burgio,³ Scott J. Antonia,⁴ Esther Holgado,⁵ David Spigel,⁶ Oscar Arrieta,⁷ Manuel Domine,⁸ Osvaldo Arén Frontera,⁹ Julie Brahmer,¹⁰ Laura Q. Chow,¹¹ Lucio Crinò,³ Charles Butts,¹² Bruno Coudert,¹³ Leora Horn,¹⁴ Martin Steins,¹⁵ William J. Geese,¹⁶ Ang Li,¹⁶ Diane Healey,¹⁶ Everett E. Vokes¹⁷

¹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ²Yale Cancer Center, New Haven, CT, USA; ³IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola, Italy; ⁴H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, FL, USA; ⁵Hospital De Madrid, Norte Sanchinarro, Madrid, Spain; ⁶Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, PLLC, Nashville, TN, USA; ⁷Instituto Nacional de Cancerología, Mexico City, Mexico; ⁸Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; ⁹Centro Internacional de Estudios Clínicos, Santiago, Chile; ¹⁰The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA; ¹¹University of Washington, Seattle, WA, USA; ¹²Cross Cancer Institute, Edmonton, AB, Canada; ¹³Centre Georges François Leclerc, Dijon, France; ¹⁴Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, USA; ¹⁵Thoraxklinik, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; ¹⁶Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁷University of Chicago Medicine & Biological Sciences, Chicago, IL, USA

CheckMate 017 (NCT01642004; N = 272)

Key eligibility criteria

- Stage IIIB/IV **SQ NSCLC**
- ECOG PS 0–1
- 1 prior platinum-based chemotherapy
- Pretreatment (archival or fresh) tumor samples required for PD-L1 analysis

Randomized 1:1

Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W
until progressive disease or
unacceptable toxicity
(n = 135)

Optional switch to
flat dose nivolumab
480 mg Q4W
allowed after
September 2016^a

Docetaxel 75 mg/m² IV Q3W
until progressive disease or
unacceptable toxicity^b
(n = 137)

CheckMate 057 (NCT01673867; N = 582)

Key eligibility criteria

- Stage IIIB/IV **non-SQ NSCLC**
- ECOG PS 0–1
- 1 prior platinum-based chemotherapy
- Pretreatment (archival or fresh) tumor samples required for PD-L1 analysis
- Prior maintenance therapy allowed
- Prior TKI therapy allowed for known *ALK* translocation or *EGFR* mutation

Randomized 1:1

Nivolumab 3 mg/kg IV Q2W
until progressive disease or
unacceptable toxicity
(n = 292)

Optional switch to
flat dose nivolumab
480 mg Q4W
allowed after
September 2016^a

Docetaxel 75 mg/m² IV Q3W
until progressive disease or
unacceptable toxicity^b
(n = 290)

Endpoints

- **Primary**
 - OS
- **Additional**
 - PFS
 - ORR
 - Efficacy by tumor PD-L1 expression
 - Safety
 - Quality of life (LCSS)

^aThe protocols of both studies were amended in September 2016, when minimum follow-up was approximately 2.5 years, allowing patients to switch to nivolumab 480 mg Q4W starting 2 weeks after their last 3-mg/kg Q2W dose; ^bAfter completion of the primary analyses,^{3,4} patients in the docetaxel arms who ended treatment at any time during the studies were allowed to cross over to nivolumab

ALK = anaplastic lymphoma kinase; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR = epidermal growth factor receptor; IV = intravenous; LCSS = Lung Cancer Symptom Scale; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; Q3W = every 3 weeks; TKI = tyrosine kinase inhibitor

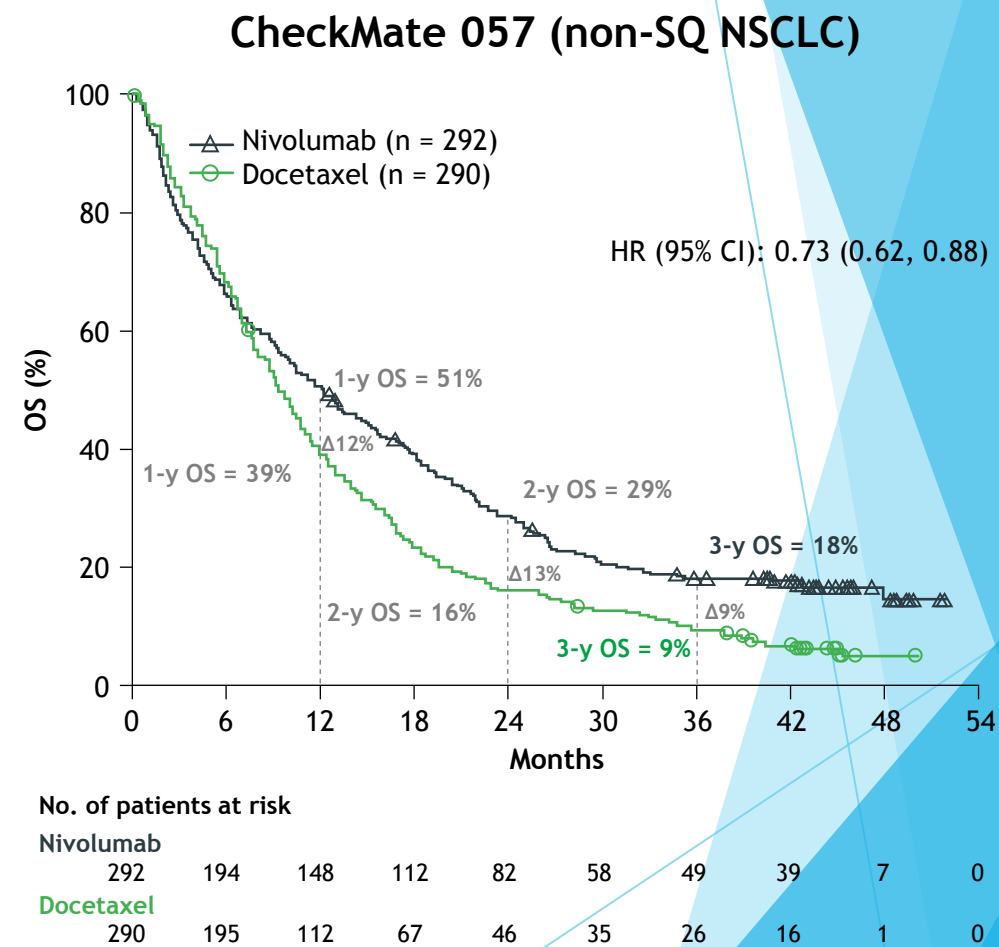
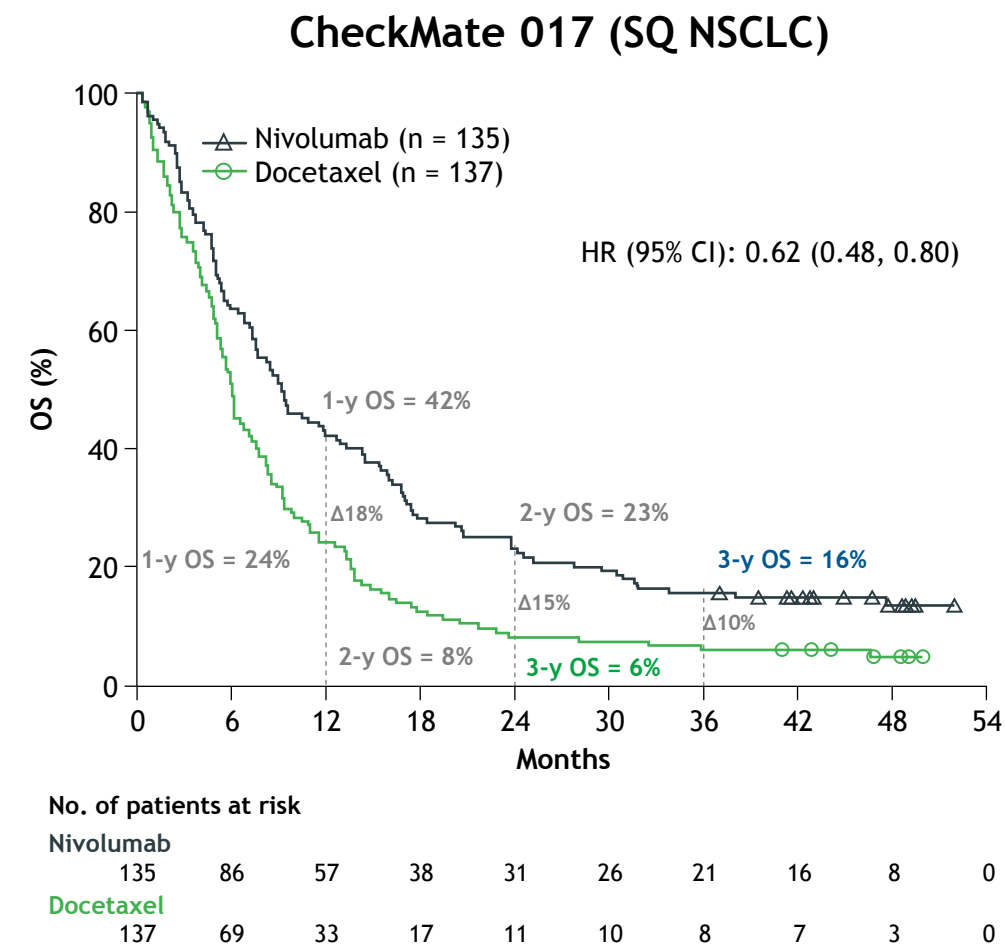
Nivolumab- Platin bazlı kemoterapi sonrasında progresyonda Squamöz hücreli KHDAK;

- ▶ Faz III CheckMate 017 trial;
 - ▶ 272 hasta
 - ▶ [Nivolumab](#) (3 mg/kg IV 2 haftada 1)
 - ▶ [Dosectaxel](#) (75 mg/m² IV 3 haftada 1)
- ▶ OS belirgin artış, 9.2 vs 6.0 ay
- ▶ 2 yıllık OS; %23 vs %8
- ▶ ORR ; %20 vs %9
- ▶ PD-L1 tümör ekspresyonu >%1 olan hastaların oranı %53, ama sağkalım faydası ile ilişkisiz

Nivolumab- Platin bazlı kemoterapi sonrasında progresyonda Nonsquamöz hücreli KHDAK;

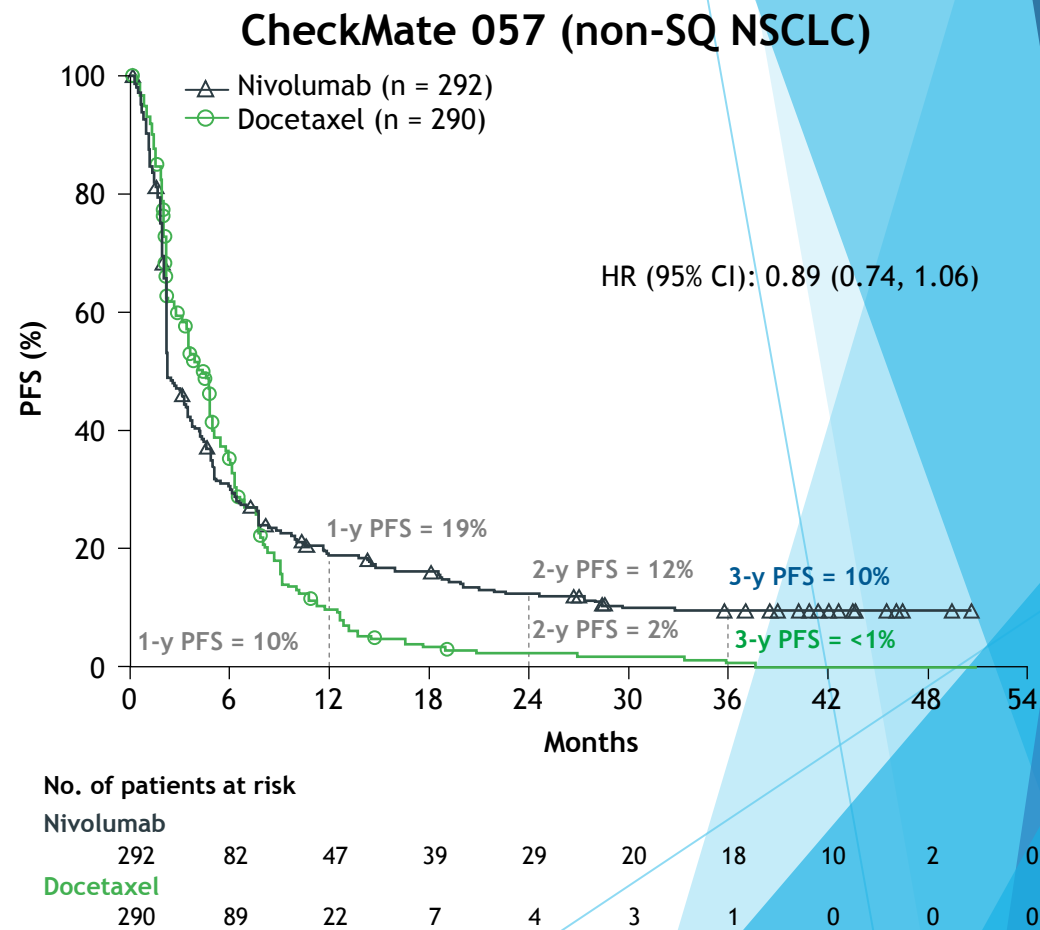
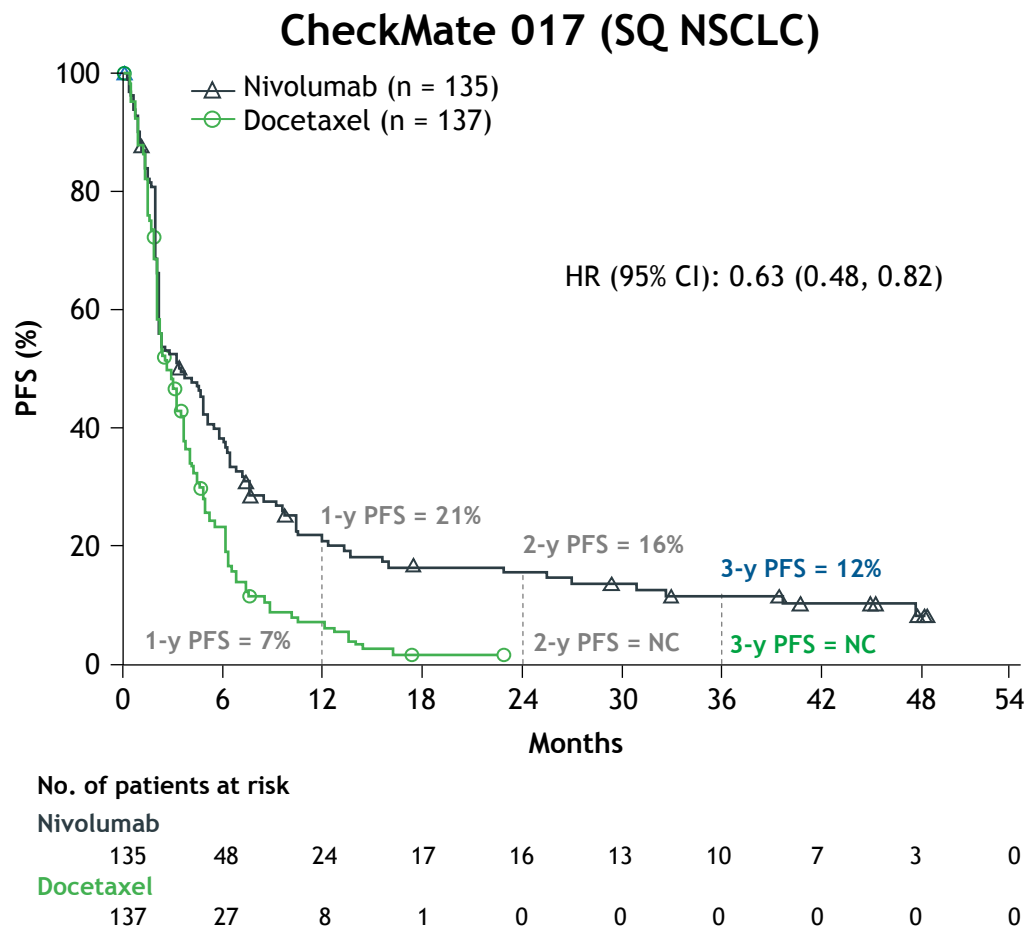
- ▶ Faz III CheckMate 057;
- ▶ 582 hasta
 - ▶ [Nivolumab](#) (3 mg/kg IV 2 haftada 1)
 - ▶ [Dosetaxel](#) (75 mg/m² IV 3 haftada 1)
- ▶ OS belirgin artış, 12.2 vs 9.4 ay
- ▶ 2 yıllık OS; %29 vs %16
- ▶ ORR ; %19 vs %12
- ▶ Sigara içenlerde Nivo daha iyi
- ▶ PD-L1 tümör ekspresyonu olan hastaların oranı %55, sağkalım faydası ile ilişkili

Figure 2. OS (3 years' minimum follow-up)



CI = confidence interval; HR = hazard ratio

Figure 4. PFS^a (3 years' minimum follow-up)



^aInvestigator-assessed
NC = not calculable

Table 2. Tumor response (3 years' minimum follow-up)

	CheckMate 017 (SQ NSCLC)		CheckMate 057 (non-SQ NSCLC)	
	Nivolumab (n = 135)	Docetaxel (n = 137)	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)
ORR, % (95% CI)	20 (14, 28)	9 (5, 15)	19 (15, 24)	12 (9, 17)
Median DOR, months (95% CI)	25.2 (9.8, NE)	8.4 (3.6, 14.0)	18.3 (8.4, NE)	5.6 (4.4, 6.9)
Response ongoing, n/N (%)	7/27 (26)	0/12 (0)	13/56 (23)	0/36 (0)

DOR = duration of response; NE = not estimable

İlk Sıra Tedavi- Nivolumab

Faz III CheckMate 026 çalışması;

- ▶ 541 hasta PDL-1 en az %1 (+), önceden tedavi almamış
 - ▶ [Nivolumab](#) (3 mg/kg 2 haftada 1)
 - ▶ İlk Sıra standart platin bazlı ikili kemoterapi
- ▶ PFS 423 hastada (> %5'den fazla PD-L1 tümör ekspresyonu olan)
 - ▶ **Median PFS, 4.2 vs 5.9 ay**
 - ▶ 1 yıllık PFS %24 vs %23; (HR 1.15, 95% CI 0.91-1.45).
- ▶ OS;
 - ▶ **Median OS 14.4 vs 13.2**
 - ▶ 1 yıllık OS %56 vs %54 (HR 1.02, 95% CI 0.80-1.30).
 - ▶ > %5'den fazla PD-L1 tümör ekspresyonu olan hastalarda OS artışı yok
- ▶ **ORR > %5'den fazla PD-L1 tümör ekspresyonu olan hastalarda %26 vs %34**
- ▶ Median yanıt süresi 12.1 vs 5.7 ay

CheckMate 227

- ▶ Diğer bir faz III çalışma (CheckMate 227, NCT02477826)
- ▶ PDL-1 (+) ve (-) iki grupta
 - ▶ Standart ilk sıra platin bazlı ikili kemoterapi + Nivolumab ile
 - ▶ Standart ilk sıra platin bazlı ikili kemoterapi + Nivolumab + İpilimumab
 - ▶ Çalışma halen devam etmektedir

Pembrolizumab

- ▶ FDA ONAYI;
 - ▶ Önceden tedavi görmüş ilerlemiş KHDAK (En az %1 tümör hücresinde PD-L1 boyanması +) ve
 - ▶ Metastatik KHDAK'da tümörde $\geq$ %50 PD-L1 ekspresyonu olan, EGFR ve ALK mutasyonu olmayan hastalarda ilk sıra tedavide onaylıdır
 - ▶ Metastatik nonsquamöz KHDAK'de carboplatin + pemetrexed ile birlikte (PD-L1 ekspresyonundan bağımsız) kullanımı onaylıdır

Pembrolizumab; Platin bazlı kemoterapi
sonrasında progresyonda
Nonsquamöz hücreli KHDAK

Faz I doz ekspansiyon KEYNOTE-001 çalışması;

- ▶ 495 hasta; %80 önceden tedavi almış
- ▶ Pembrolizumab, 2 ya da 3 haftada 1 hastalık progresyonuna kadar
- ▶ ORR %19, median yanıt süresi 12.5 ay, median OS 12 ay
- ▶ Hastalarda hepsinde $\geq$ % 1 PD-L1 (+)
- ▶ RR; %18 vs %25
- ▶ Median yanıt süresi 10 vs 23 ay
- ▶ Median OS: 9.3 vs 16 ay

Faz II/III KEYNOTE-010 çalışması

- ▶ Faz II/III KEYNOTE-010 çalışması 1000 hasta; önceden tedavi edilmiş ileri evre KHDAK, ve en az %1 PD-L1 eksp
 - ▶ [Pembrolizumab](#) 2 mg/kg,
 - ▶ [Pembrolizumab](#) 10 mg/kg,
 - ▶ [Docetaxel](#)
- ▶ **Median OS artmış (10.4 ay vs 12.7 ay vs 8.5 ay (HR 0.71, 95% CI 0.58-0.88 and 0.61, 95% CI 0.49-0.75)**
- ▶ **PFS bütün gruplarda yaklaşık 4 ay**

İlk Sıra Tedavi- Pembrolizumab

KEYNOTE-024

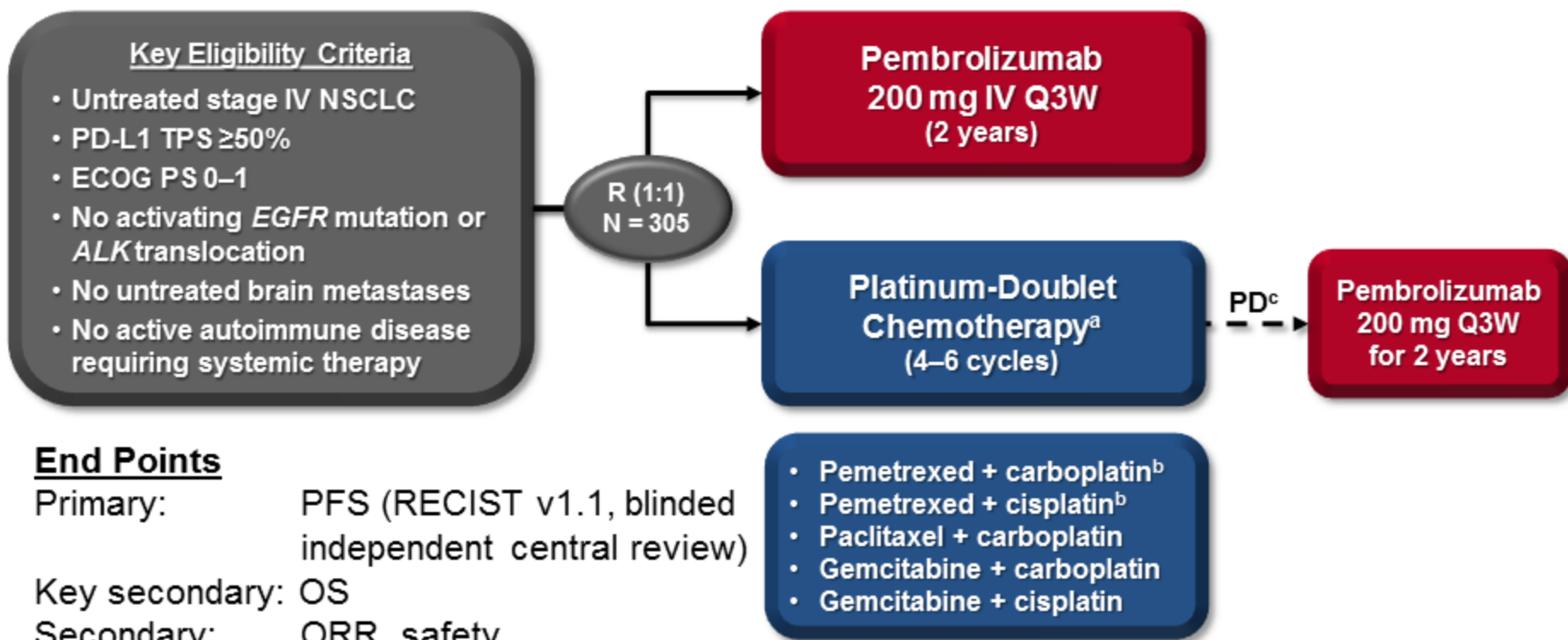
- Pembrolizumab tek tedavi (200 mg IV 3 haftada 1) vs standart platin bazlı ikili KT Faz III bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) and Updated OS Among Patients With Advanced NSCLC and PD-L1 TPS $\geq 50\%$ Enrolled in KEYNOTE-024

Julie R. Brahmer,¹ Delvys Rodríguez-Abreu,² Andrew G. Robinson,³ Rina Hui,⁴ Tibor Csősz,⁵ Andrea Fülöp,⁶ Maya Gottfried,⁷ Nir Peled,⁸ Ali Tafreshi,⁹ Sinead Cuffe,¹⁰ Mary O'Brien,¹¹ Suman Rao,¹² Katsuyuki Hotta,¹³ Melanie A. Leiby,¹⁴ Jessica McLean,¹⁴ Yue Shentu,¹⁴ Reshma Rangwala,^{14*} Martin Reck¹⁵

¹Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA; ²Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas, Spain; ³Cancer Centre of Southeastern Ontario at Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada; ⁴Westmead Hospital and the University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ⁵Jász-Nagykun-Szolnok County Hospital, Szolnok, Hungary; ⁶Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest, Hungary; ⁷Meir Medical Center, Kfar-Saba, Israel; ⁸Davidoff Cancer Center, Tel Aviv University, Petah Tikva, Israel; ⁹Southern Medical Day Care Centre, Wollongong, NSW, Australia; ¹⁰St. James's Hospital and Cancer Trials Ireland (formerly ICORG – All Ireland Cooperative Oncology Research Group), Dublin, Ireland; ¹¹The Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, UK; ¹²MedStar Franklin Square Hospital, Baltimore, MD, USA; ¹³Okayama University Hospital, Okayama, Japan; ¹⁴Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹⁵Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany. *Former employee.

KEYNOTE-024 Study Design (NCT02142738)



End Points

Primary: PFS (RECIST v1.1, blinded independent central review)

Key secondary: OS

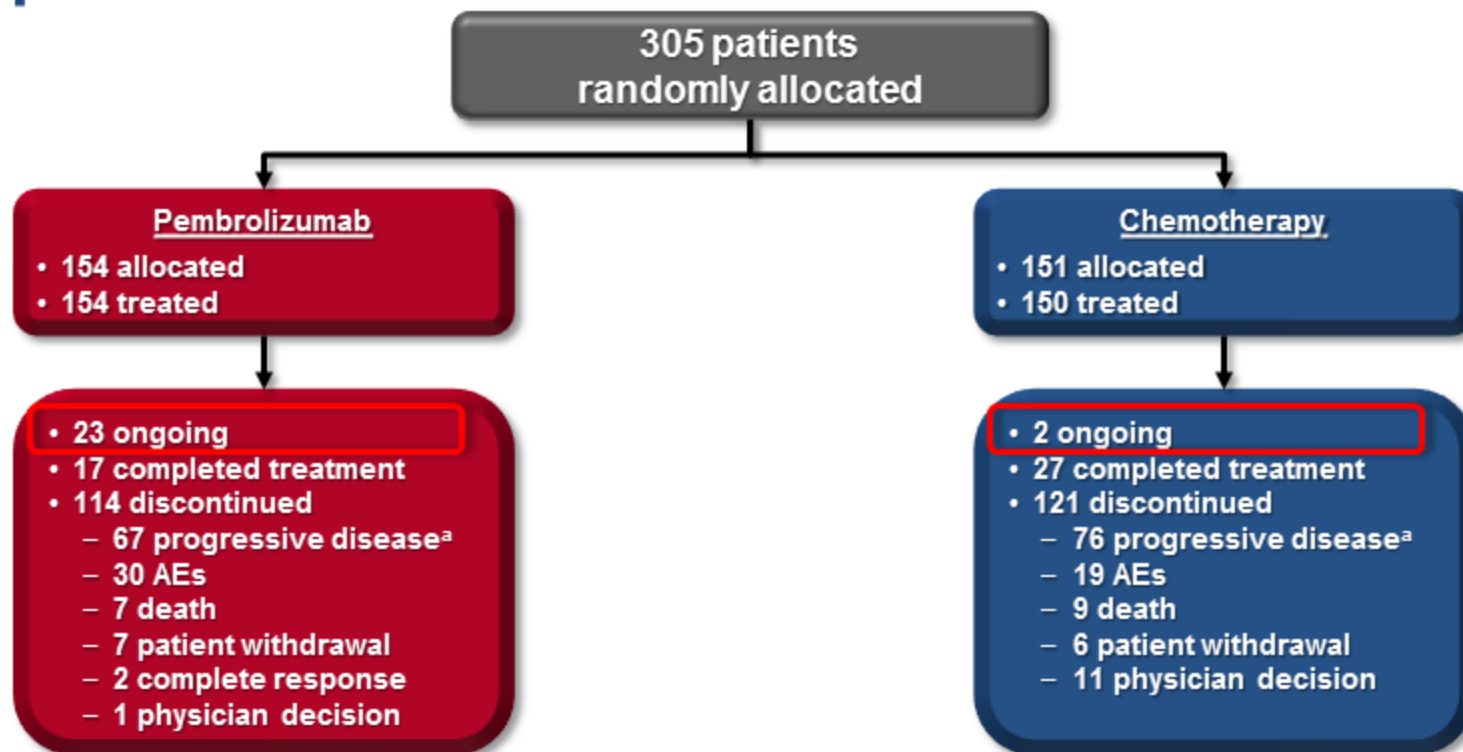
Secondary: ORR, safety

Exploratory: DOR

^aOptional pemetrexed maintenance therapy for nonsquamous disease. ^bPermitted for nonsquamous disease only.

^cPrior to the DMC recommendation and amendment 6, which permitted those in the chemotherapy arm to be offered pembrolizumab (based on interim analysis 2 data), patients were eligible for crossover when PD was confirmed by blinded, independent central radiology review.

Disposition



^aIncludes patients with clinical progression or progressive disease
Data cutoff: July 10, 2017.

- ▶ 305 hasta; Hastalarda en az >%50 PD-L1 ekspresyonu mevcut
- ▶ *EGFR* mutasyonu ve *ALK* translokasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir

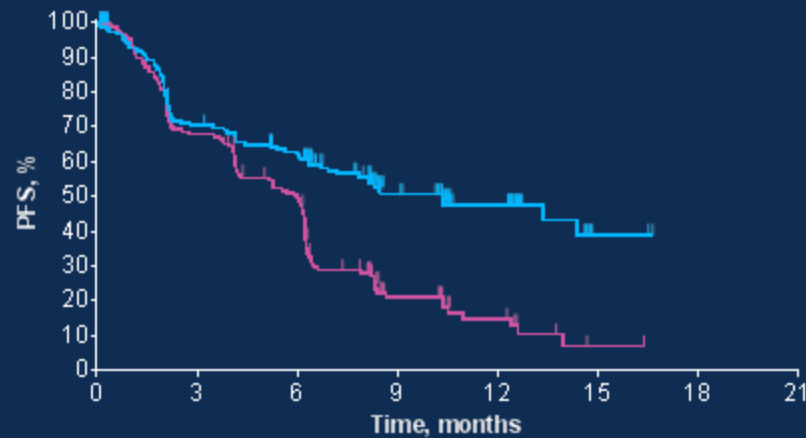
- ▶ PFS, primer sonlanım noktası, [pembrolizumab](#) alan grupta belirgin artmıştır; median PFS, 10.3 vs 6 ay (HR 0.50, 95% CI 0.37-0.68)

KEYNOTE-024: Primary Analysis (Median Follow-Up: 11.2 months)

Progression-Free Survival^a

HR 0.50 (95% CI 0.37-0.68)

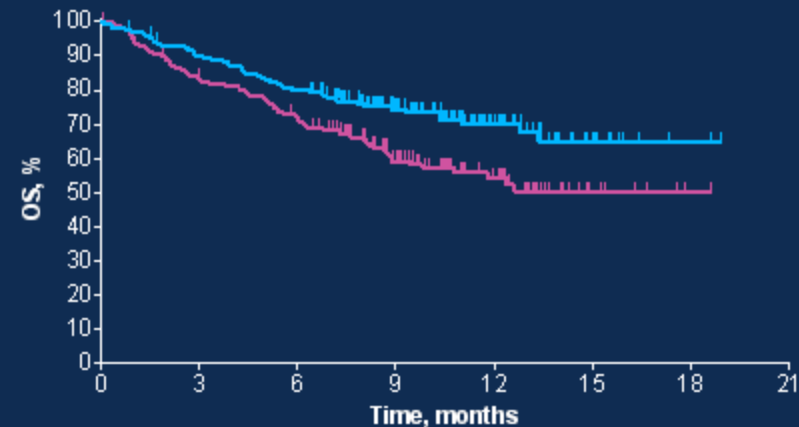
$P < 0.001$



Overall Survival

HR 0.60 (95% CI 0.41-0.89)

$P = 0.005$



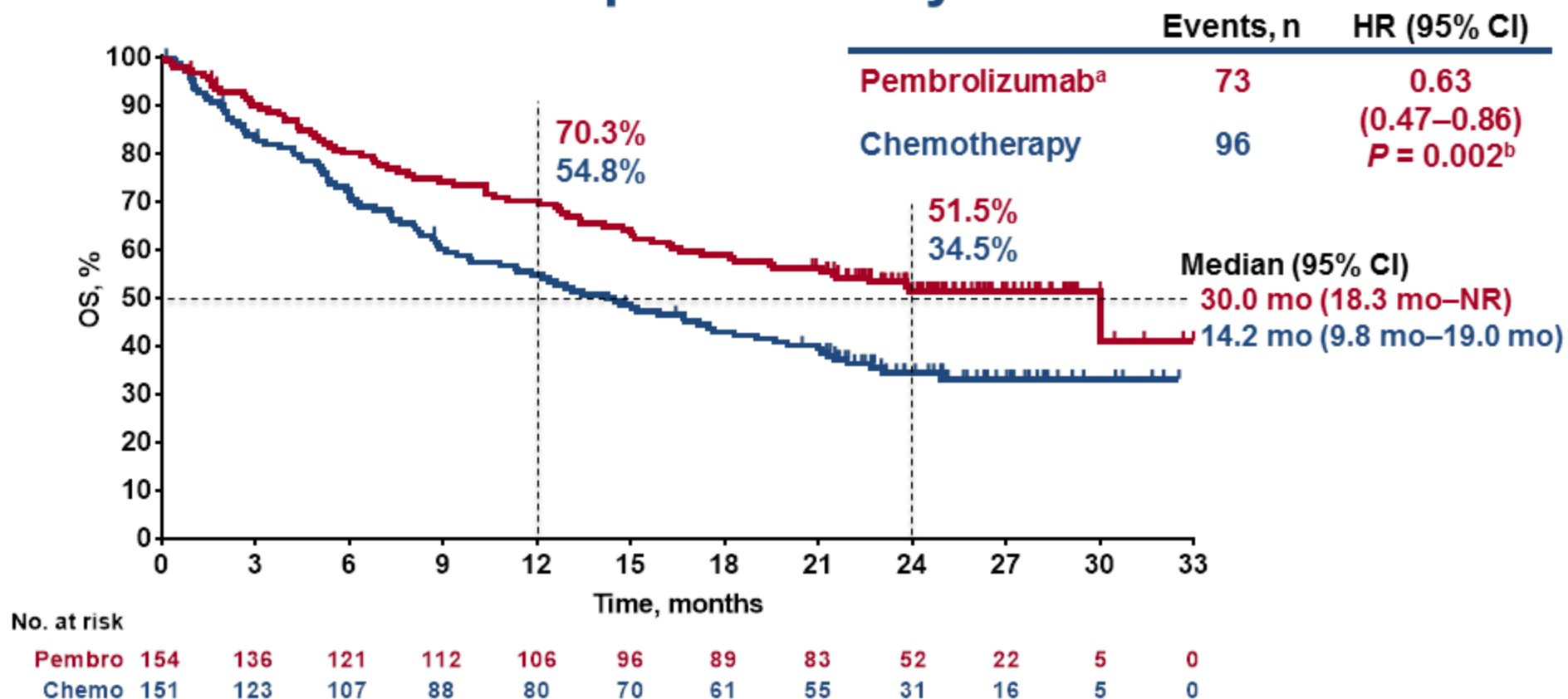
PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

^aRECIST v1.1 by blinded, independent central review.
Reck M et al. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
Data cutoff: May 9, 2016.

- ▶ OS [pembrolizumab](#) alan grupta daha fazladır (HR 0.60, 95% CI 0.41-0.89).
- ▶ ORR; %45 vs % 28
- ▶ Median yanıt süresi; 12.1 ve 5.7 ay

Overall Survival: Updated Analysis



^aEffective crossover rate from chemotherapy to anti-PD-L1 therapy, 62.3% (82 patients crossed over to pembrolizumab during the study and 12 received anti-PD-L1 therapy outside of crossover). ^bNominal P value. NR, not reached. Data cutoff: July 10, 2017.

KEYNOTE-021

- Faz 2 çalışma, 123 hasta alınmış, PD-L1 ekspresyonuna göre seçim yapılmamış hastalarda

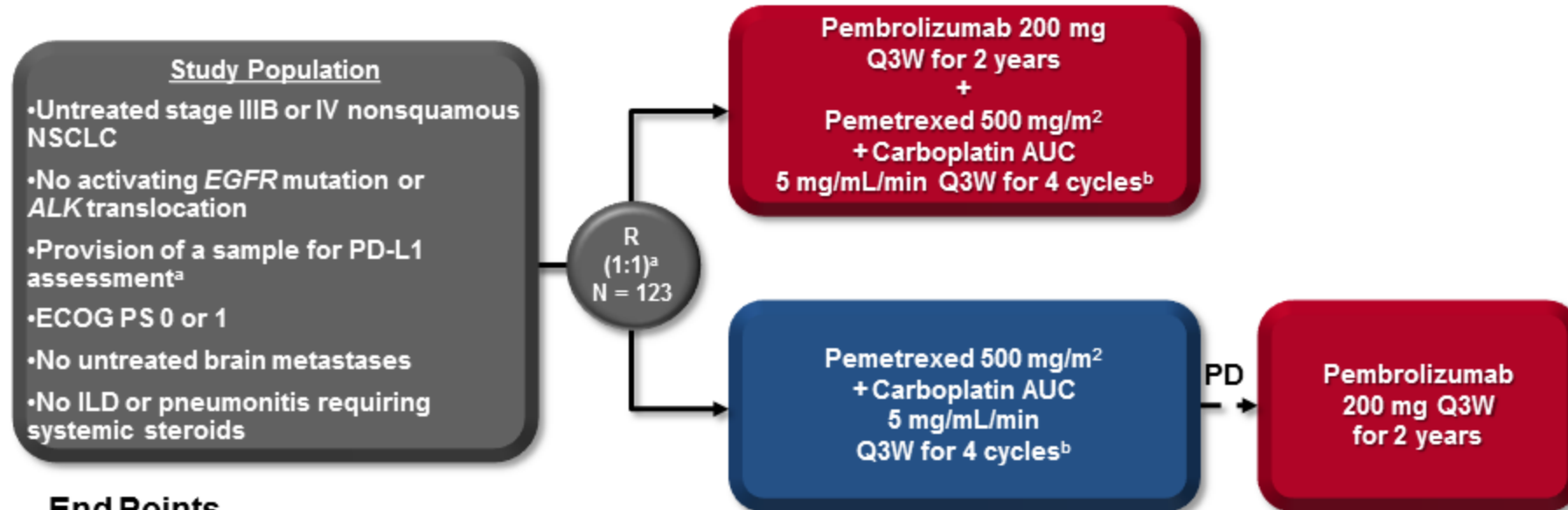


Pemetrexed-Carboplatin plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update

Hossein Borghaei,¹ Corey J. Langer,² Shirish Gadgeel,³ Vassiliki A. Papadimitrakopoulou,⁴ Amita Patnaik,⁵ Steven F. Powell,⁶ Ryan D. Gentzler,⁷ Renato G. Martins,⁸ James P. Stevenson,⁹ Shadia I. Jalal,¹⁰ Amit Panwalkar,¹¹ James Chih-Hsin Yang,¹² Matthew Gubens,¹³ Lecia V. Sequist,¹⁴ Mark M. Awad,¹⁵ Joseph Fiore,¹⁶ Sanatan Saraf,¹⁶ Harry Raftopoulos,^{16*} Leena Gandhi¹⁵

¹Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA; ²Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ³Karmanos Cancer Institute/Wayne State University, Detroit, MI, USA; ⁴The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁵Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, NYU Langone Medical Center, New York, NY, USA; ⁶Sanford Health, Sioux Falls, SD, USA; ⁷University of Virginia, Charlottesville, VA, USA; ⁸Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA, USA; ⁹Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ¹⁰Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; ¹¹Sanford Roger Maris Cancer Center, Fargo, ND, USA; ¹²National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ¹³University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; ¹⁴Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁵Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ¹⁶Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA *Previous employee

KEYNOTE-021 Cohort G



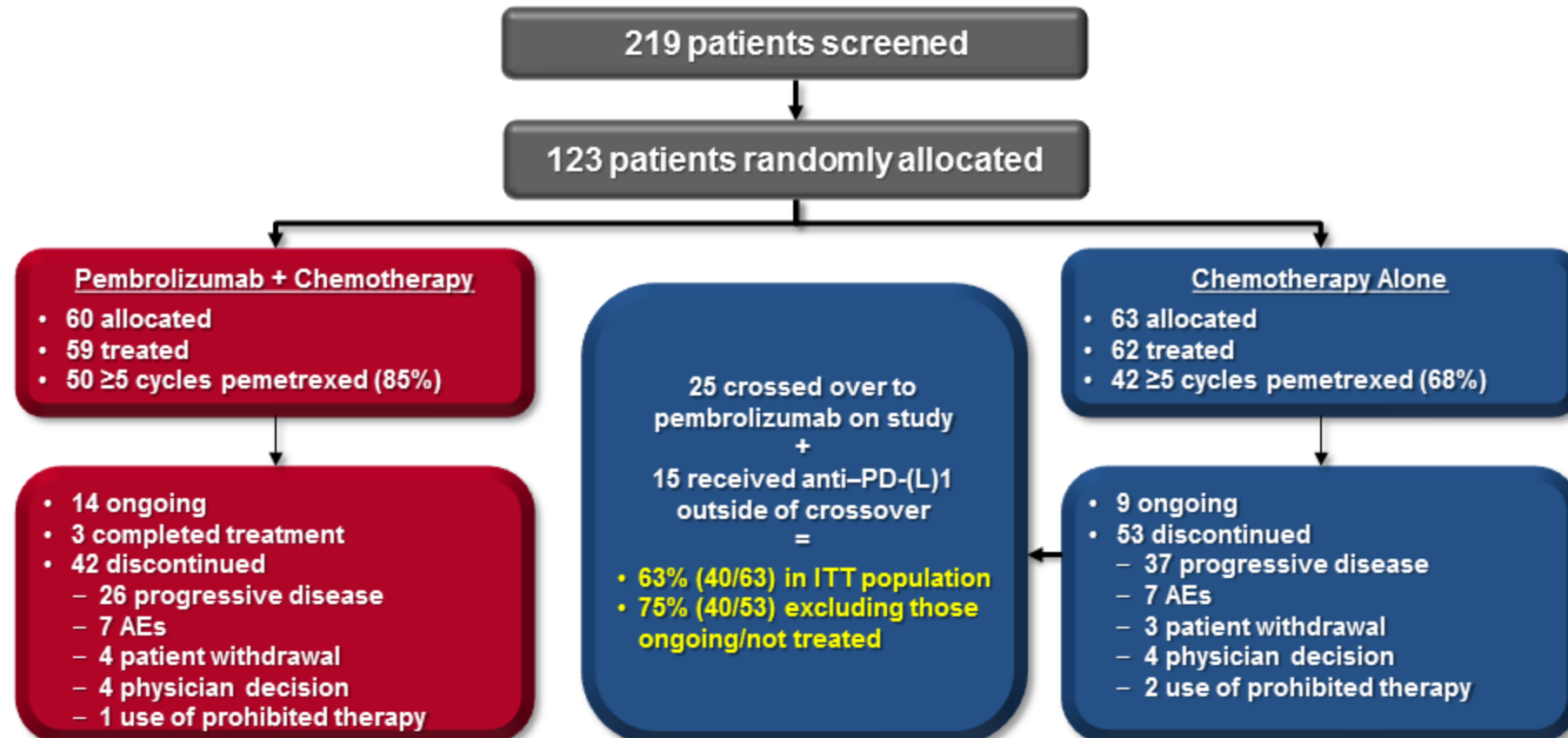
End Points

- Primary: ORR (RECIST v1.1 per blinded, independent central review)
- Key secondary: PFS
- Other secondary: OS, safety, relationship between antitumor activity and PD-L1 TPS
- No alpha allocated for updated analysis; all *P* values are nominal (one-sided *P* < 0.025)

PD, progressive disease.

^aRandomization was stratified by PD-L1 TPS <1% vs ≥1%. ^bIndefinite maintenance therapy with pemetrexed 500 mg/m² Q3W permitted.

Disposition of Patients

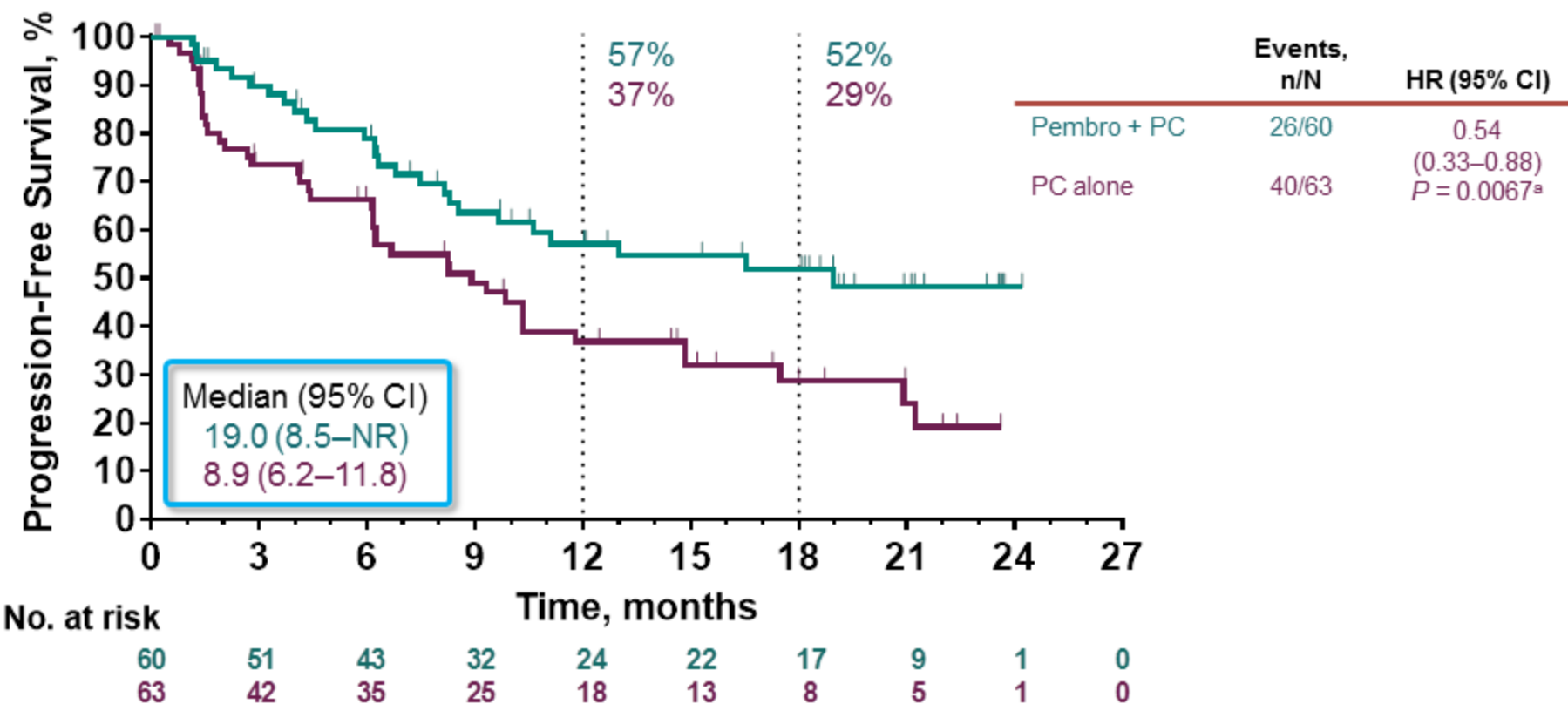


Data cut-off: May 31, 2017.

- ▶ ORR, primer sonlanım noktası,
- ▶ [Pembrolizumab](#)/[karboplatin](#)/[pemetrexed](#) ve karboplatin/pemetrexed
- ▶ ORR %55 ve % 29

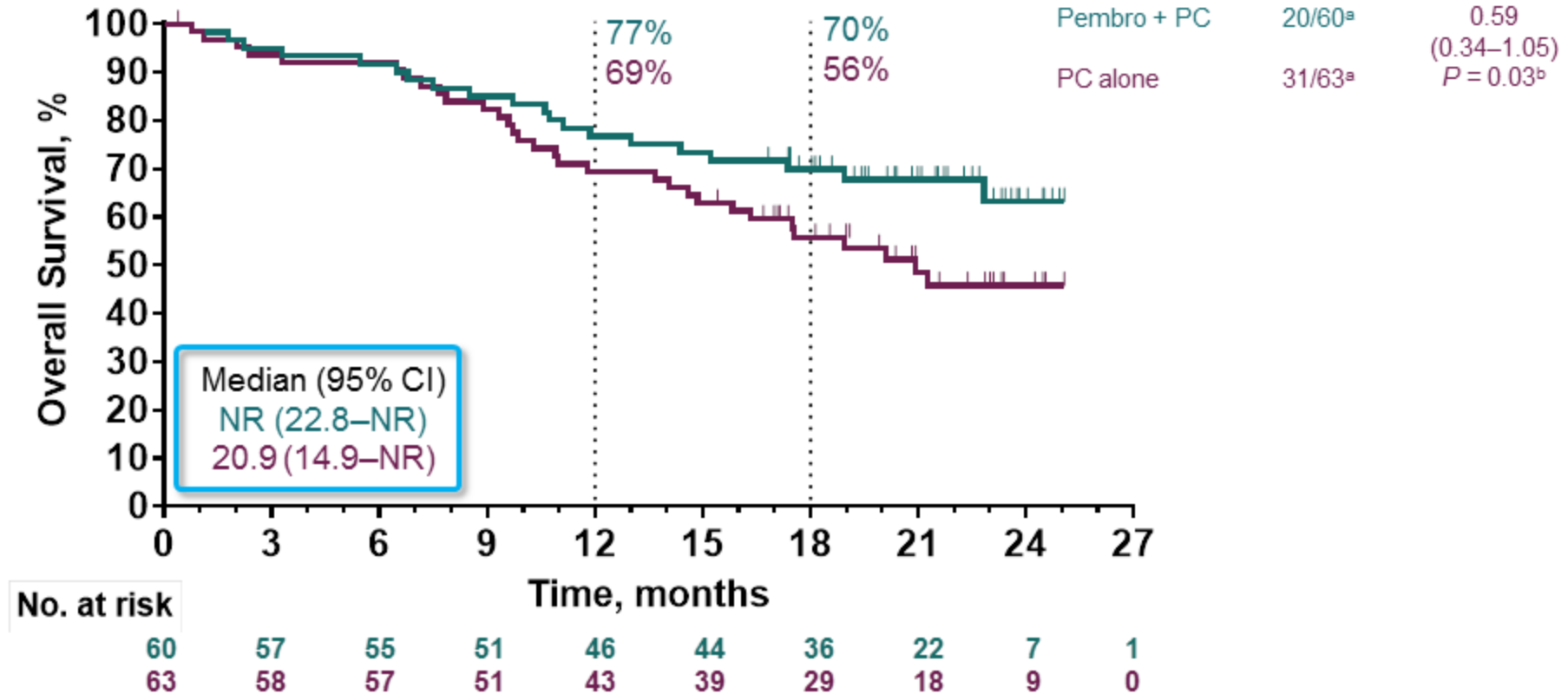
Progression-Free Survival (RECIST v1.1 by Blinded, Independent Central Review)

Borghaei ESMO 2017



^aP value is descriptive (one-sided $P < 0.025$).
Data cut-off: May 31, 2017.

Overall Survival



^a24 additional deaths since primary analysis (pembro + PC, n = 7; PC alone, n = 17). ^bP value is descriptive (one-sided $P < 0.025$). Data cut-off: May 31, 2017.

- ▶ İki Faz III çalışma; KEYNOTE 189 ve 407
- ▶ Sadece Standard platinum-doublet KT vs [pembrolizumab](#)'ın ilk sıra tedavide PD-L1 ekspresyonuna göre seçilmemiş hasta grubunda devam etmektedir

PD-L1 bloke eden antikorlar

- ▶ Atezolizumab
- ▶ Durvalumab

Atezolizumab

- ▶ Atezolizumab- Anti PD-L1
- ▶ Platin içeren ikili KT sonrası progrese olmuş metastatik NSCLC hastalarda kullanımı FDA onaylıdır

PD-L1 yolağının hedeflenmesi

PD-L1/PD-1 yolağını hedefleyen ajanlar	Ligand:reseptör ilişkisinin blokajı ve potansiyel biyolojik sonuçları		
	PD-L1:PD-1	PD-L1:B7.1	PD-L2:PD-1
	Süprese T hücrelerinin harekete geçirilmesi	T hücresi hazırlanması ve aktivasyonunun arttırılması	Normal dokularda oto immün reaksiyonlar
Anti-PD1 ajanları	Evet	Hayır	Evet
Anti-PD-L1 ajanları	Evet	Evet	Hayır

Atezolizumab, direk ve selektif olarak insan PD-L1'ini hedefleyen humanize, tasarlanmış IgG1 yapısında monoklonal antikordur

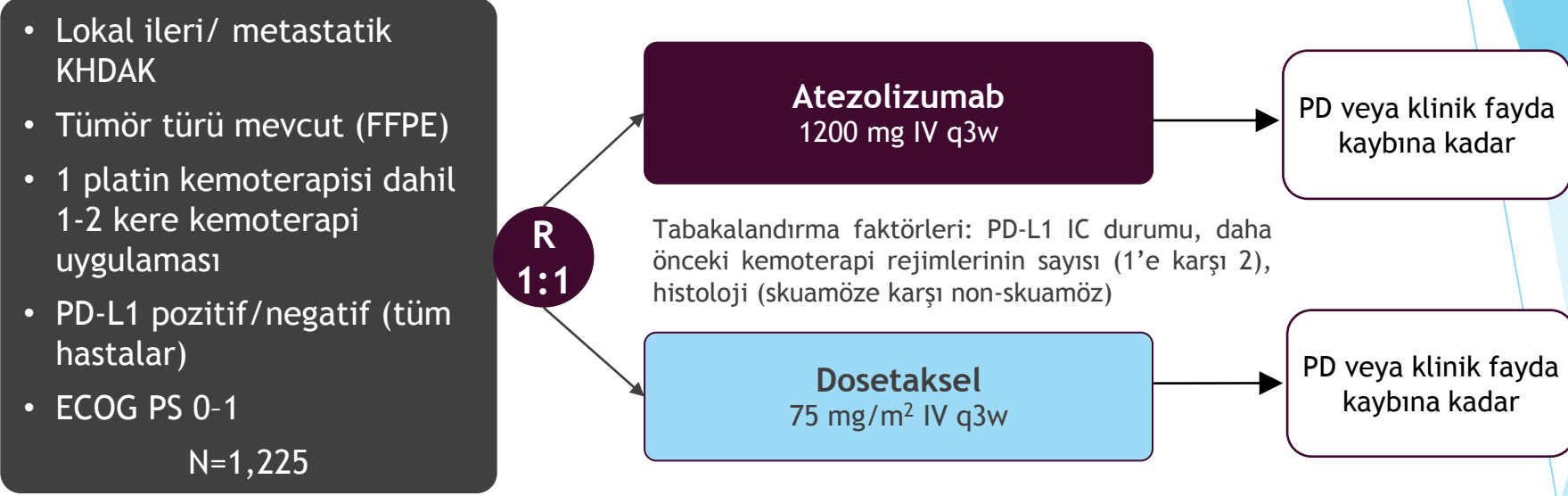
TR/aPDL1/1712/0014

Brahmer et al. J Clin Oncol 2010; Herbst RS, et al. Nature 2014; Chen DS, et al. Clin Cancer Res 2012; Powles T, et al. Nature 2014; Park JJ, et al. Blood 2010; Paterson AM, et al. J Immunol 2011; Yang J, et al. J Immunol 2011; Latchman Y. et al. Nat Immunol 2001; Brown JA, et al. J Immunol 2003; Matsumoto K, et al. Biochem Biophys Res Commun 2008; Akbari O, et al. Mucosal Immunol 2010; Schmid et al. J Clin Oncol 2016 (abstr 11506)

Faz III OAK Çalışması:

- ▶ Faz III 1225 hastanın katıldığı (PD-L1 ekspresyonuna göre hasta seçimi yapılmamış)
- ▶ Atezolizumab monoterapi (1200 mg IV 3 haftada 1) vs dosetaksel

Faz III OAK Çalışması:Dizayn



Ko-primer Sonlanım Noktası:

- ITT ve PD-L1 $\geq$ %1 (TC/IC 1-2-3) OS

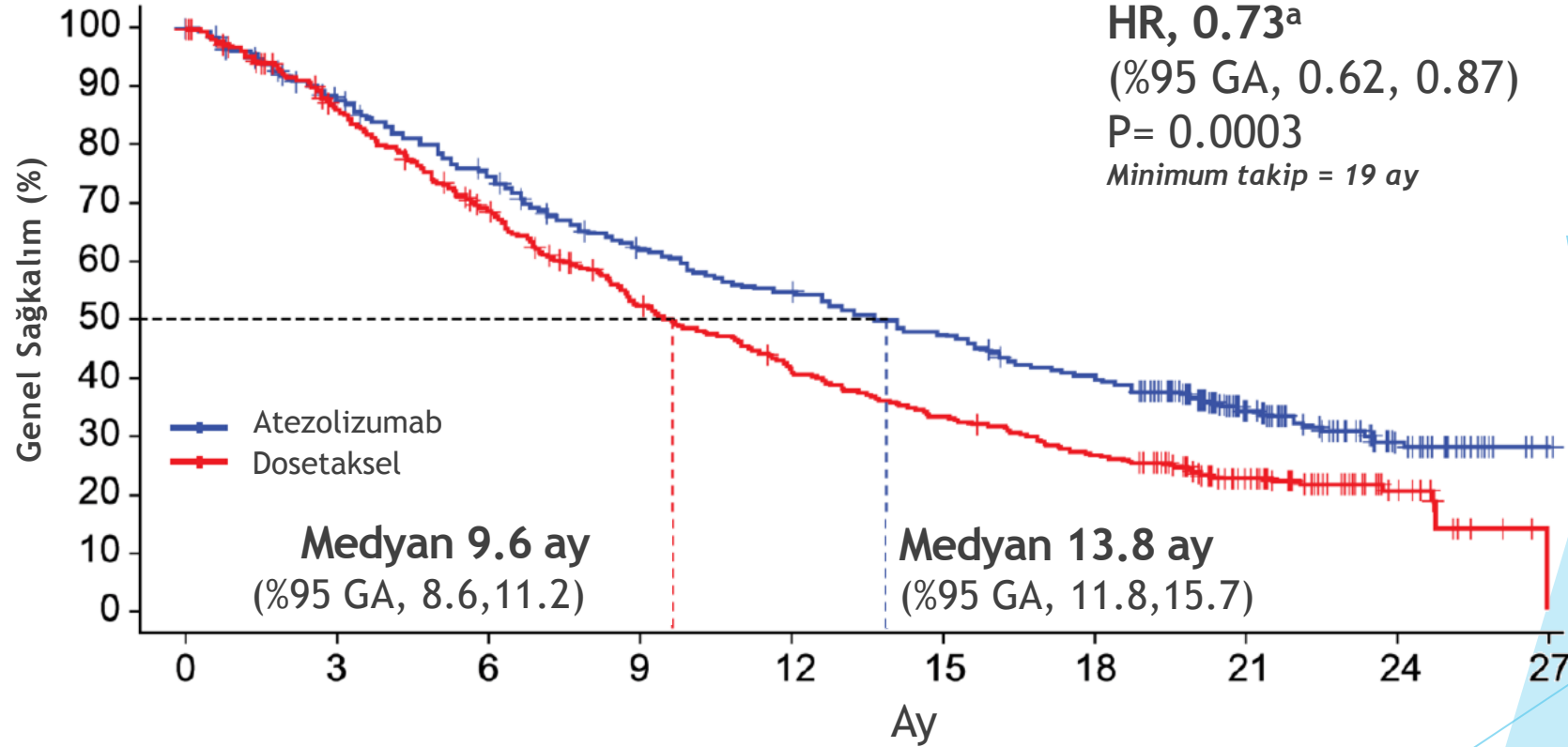
Sekonder Sonlanım Noktası:

- ORR (RECIST v1.1), PFS ve DoR (mRECIST ve RECIST v1.1), güvenlik, farmakokinetikler

Faz III OAK Çalışması:

- ▶ Hastalar histoloji (squamöz vs nonsquamöz), PD-L1 ekspresyonu, ve önceki aldığı KT rejimlerine göre sınıflandırılmıştır
- ▶ OS(Primer sonlanım noktası) atezolizumab grubunda dosetaksel grubuna göre belirgin artmış (PD-L1 ekspresyonundan bağımsız)

Faz 3 OAK Çalışması: OS, ITT



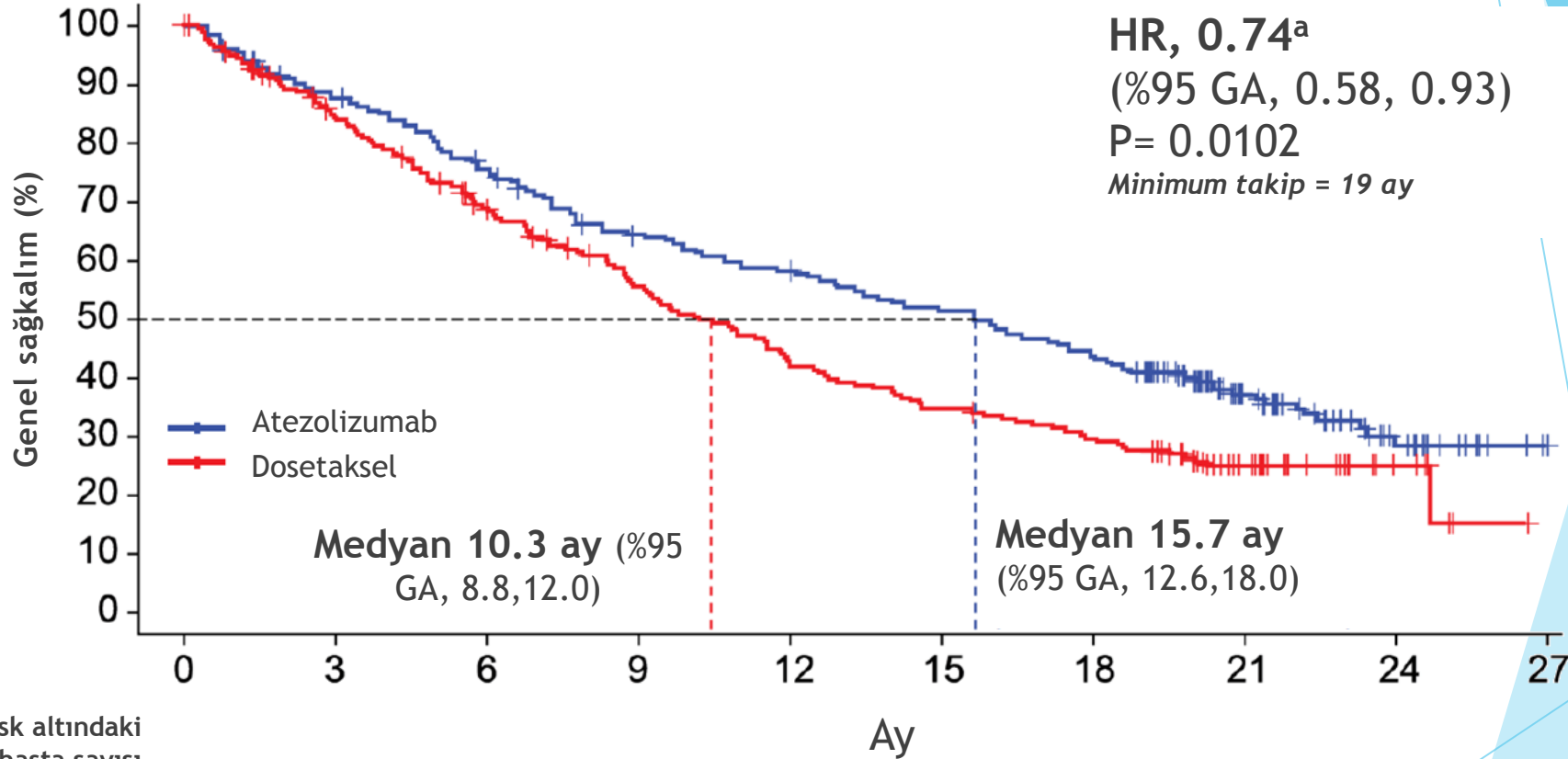
TR/aPDL1/1712/0014

Risk alt. hasta

Atezolizumab	425	407	382	363	342	326	305	279	260	248	234	223	218	205	198	188	175	163	157	141	116	74	54	41	28	15	4	1
Docetaxel	425	390	365	336	311	286	263	236	219	195	179	168	151	140	132	123	116	104	98	90	70	51	37	28	16	6	3	

Faz 3 OAK Çalışması: TC veya IC PD-L1 $\geq$ %1 OS

TC1/2/3 veya IC1/2/3; Hastaların %55'i



Risk altındaki
hasta sayısı

Atezolizumab	241	230	215	207	199	190	176	163	150	145	139	133	131	124	119	115	111	104	98	88	71	47	37	28	19	10	3	1
Docetaksel	222	200	185	172	161	148	136	124	116	105	96	89	81	74	72	65	62	59	55	51	41	28	18	15	8	3	1	

^a tabakalandırılmış HR.

TC, tümör hücreleri; IC, tümör infiltrate edici bağışıklık hücreleri; OS, genel sağkalım.

TR/aPDL1/1712/0014

- ▶ PFS'de atezolizumab grubu dosetaksel ile karşılaştırıldığında artış yok(2.8 vs 4 ay; HR 0.95, 95% CI 0.82-01.10).
- ▶ ORR; % 14 ve %13
- ▶ Median yanıt süresi 16.3 ve 6.2 ay

► Atezolizumab;

- Platin bazlı kemoterapi ile birlikte kullanımı
- Erlotinib, ipilimumab, ve diğer immünoterapilerle birlikte kullanımının değerlendirildiği çalışmalar devam etmektedir.
- İlk sırada kullanımının değerlendirildiği ileri çalışma gerekmektedir.
- Ayrıca faz III yürüyen birkaç çalışmada önceden tedavi almamış KHDAK hastalarında atezolizumab değerlendirilmektedir.

Durvalumab

- ▶ Durvalumab — Anti PD-L1
- ▶ Pacific çalışmasında Evre III unrezektabl NSCLC’de KRT ile sonuçları olumlu
- ▶ İleri evre NSCLC’de
 - ▶ Faz I doz eskalasyon çalışmasında durvalumab 2 ya da 3 haftada 1 verilmiş, ve PD-L1 ekspresyonu olanlarda daha aktif olduğu bildirilmiştir.
 - ▶ 200 hastada durvalumab (10 mg/kg 2 haftada 1) kullanılmış
 - ▶ 32 (%16) hastada parsiyel ya da komplet yanıt alınmıştır
 - ▶ 88 squamöz hücreli NSCLC hastasında RR %21
 - ▶ 112 non-squamöz NSCLC hastasında RR %13
 - ▶ PD-L1-pozitif grupta RR %27 (84 hastanın 23’ü)
 - ▶ PD-L1-negatif grupta RR %5 (92 hastanın 5’i)

- Durvalumab faz I alışmaları, diğerk ajanlarla (Anti- CTLA4 antikoru tremelimumab, gefitinib, ve diğerk immünoterapilerle) devam etmektedir.

Anti-CTLA-4- İPİLİMUMAB

- ▶ [Ipilimumab](#) Anti- CTLA-4
- ▶ Faz II bir çalışmada [ipilimumab](#) ve standart KT [carboplatin](#) + [paclitaxel](#) sonuçlar iyi
- ▶ Faz III bir çalışmada KT naiv metastatic squamöz hücreli NSCLC hastaları alınmış
- ▶ 388 hasta KT + ipilimumab
- ▶ 361 hasta KT + plasebo.
- ▶ **OS, PFS fark yok**
- ▶ Median OS 13.4 vs 12.4 ay;(HR 0.91, 95% CI 0.77-1.07).
- ▶ Median PFS 5.6 ay her iki grup için (HR 0.87, 95% CI 0.75-1.01).
- ▶ [Ipilimumab](#) ayrıca NSCLC'de [erlotinib](#) ya da [krizotinib](#) ([NCT01998126](#)) ve diğer immünoterapilerle kombine tedavileri değerlendirilmektedir.

Tedavi süresi

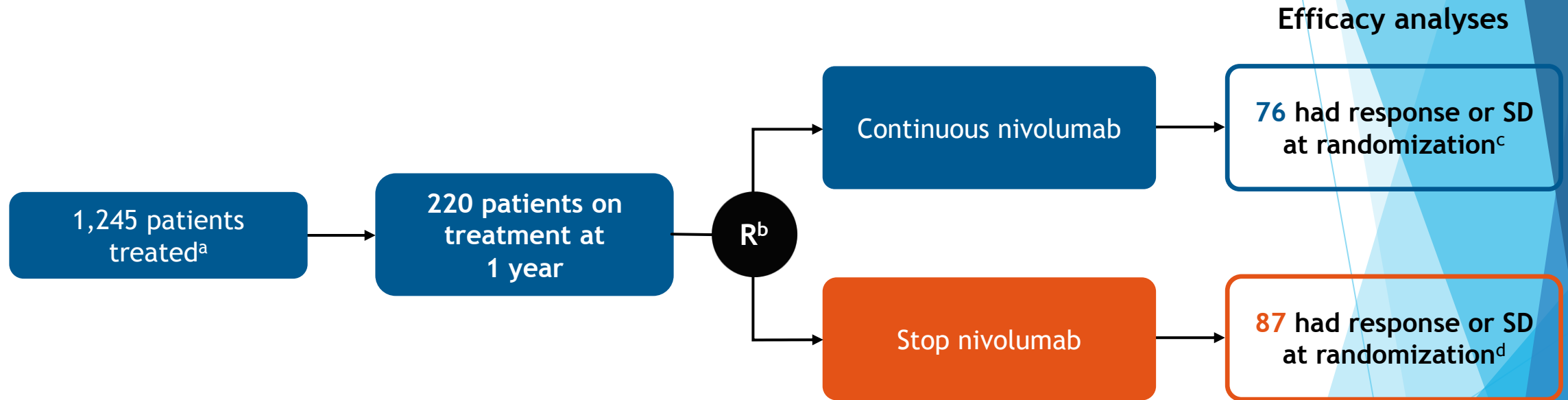
CheckMate 153: Randomized Results of Continuous vs 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

David R. Spigel,^{1*} Mihael McCleod,^{2*} Maen A. Hussein,^{3*} David M. Waterhouse,^{4*}
Lawrence Einhorn,⁵ Leora Horn,⁶ Ben Creelan,⁷ Sunil Babu,^{8*} Natasha B. Leighl,⁹
Felix Couture,¹⁰ Jason Chandler,^{11*} Glenwood Goss,¹² George Keogh,^{13*} Edward B. Garon,^{14*}
Kenneth B. Blankstein,^{15*} Davey B. Daniel,^{16*} Mohamed Mohamed,^{17*}
Ang Li,¹⁸ Nivedita Aanur,¹⁸ Robert Jotte^{19*}

¹Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, PLLC, Nashville, TN, USA; ²Florida Cancer Specialists, Cape Coral, FL, USA; ³Florida Cancer Specialists, Leesburg, FL, USA; ⁴OHC (Oncology Hematology Care, Inc), Cincinnati, OH, USA; ⁵Indiana University, Indianapolis, IN, USA; ⁶Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; ⁷Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA; ⁸Fort Wayne Medical Oncology and Hematology, Fort Wayne, IN, USA; ⁹The Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Toronto, ON, Canada; ¹⁰CISSE Chaudière-Appalaches, Lévis, QC, Canada; ¹¹West Cancer Center, Memphis, TN, USA; ¹²The Ottawa Hospital, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ¹³Charleston Hematology Oncology Associates, Charleston, SC, USA; ¹⁴David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA; ¹⁵Hunterdon Healthcare, Flemington, NJ, USA; ¹⁶Tennessee Oncology, Chattanooga, TN, USA; ¹⁷Cone Health Cancer Center at Wesley Long, Greensboro, NC, USA; ¹⁸Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁹The US Oncology Network/Rocky Mountain Cancer Centers, Denver, CO, USA

CheckMate 153: Continuous vs 1-Year Nivolumab

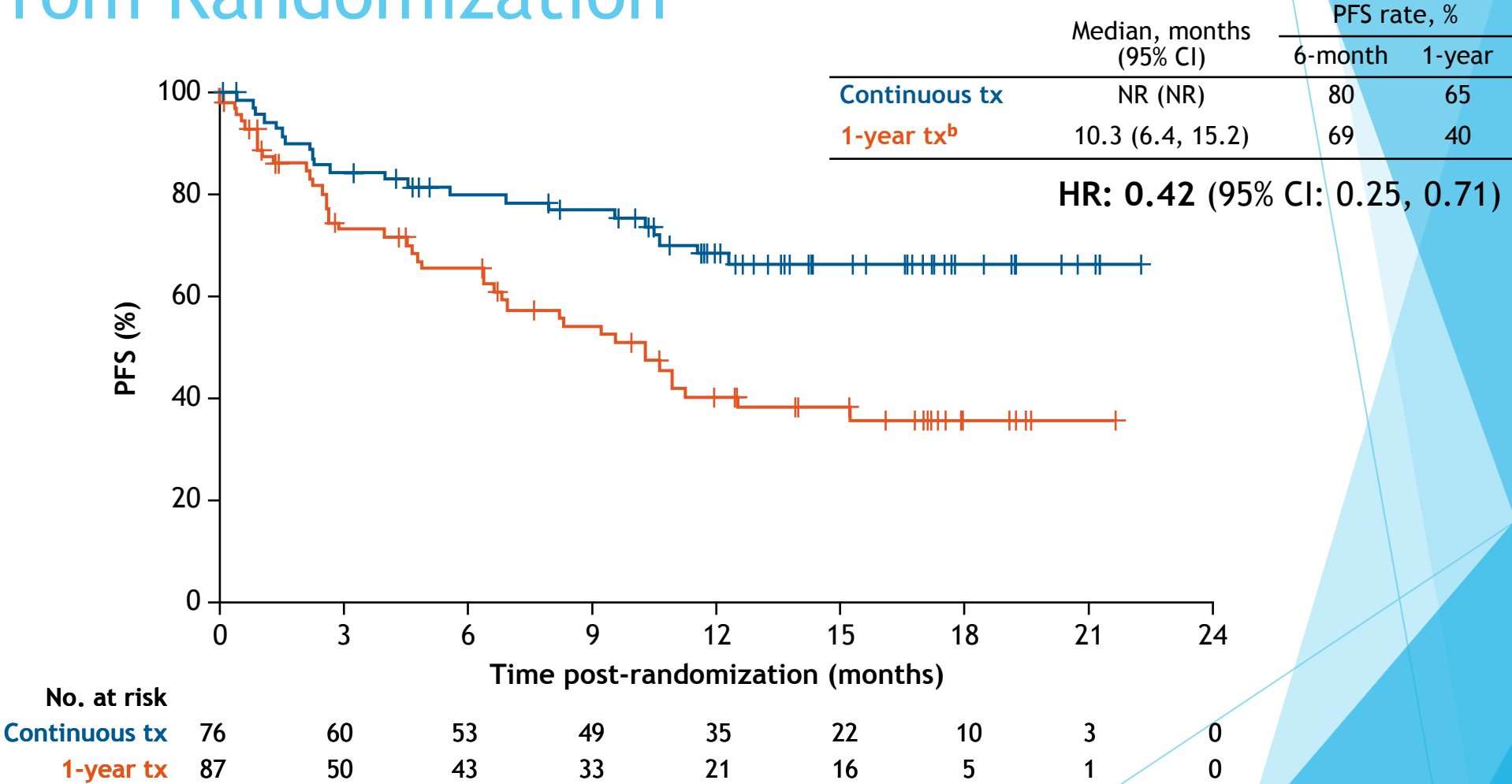
Patient Flow and Analysis Populations



^aMain US cohort; 1,025 patients discontinued prior to 1 year due to progression, death, study withdrawal, toxicity, or other reasons;

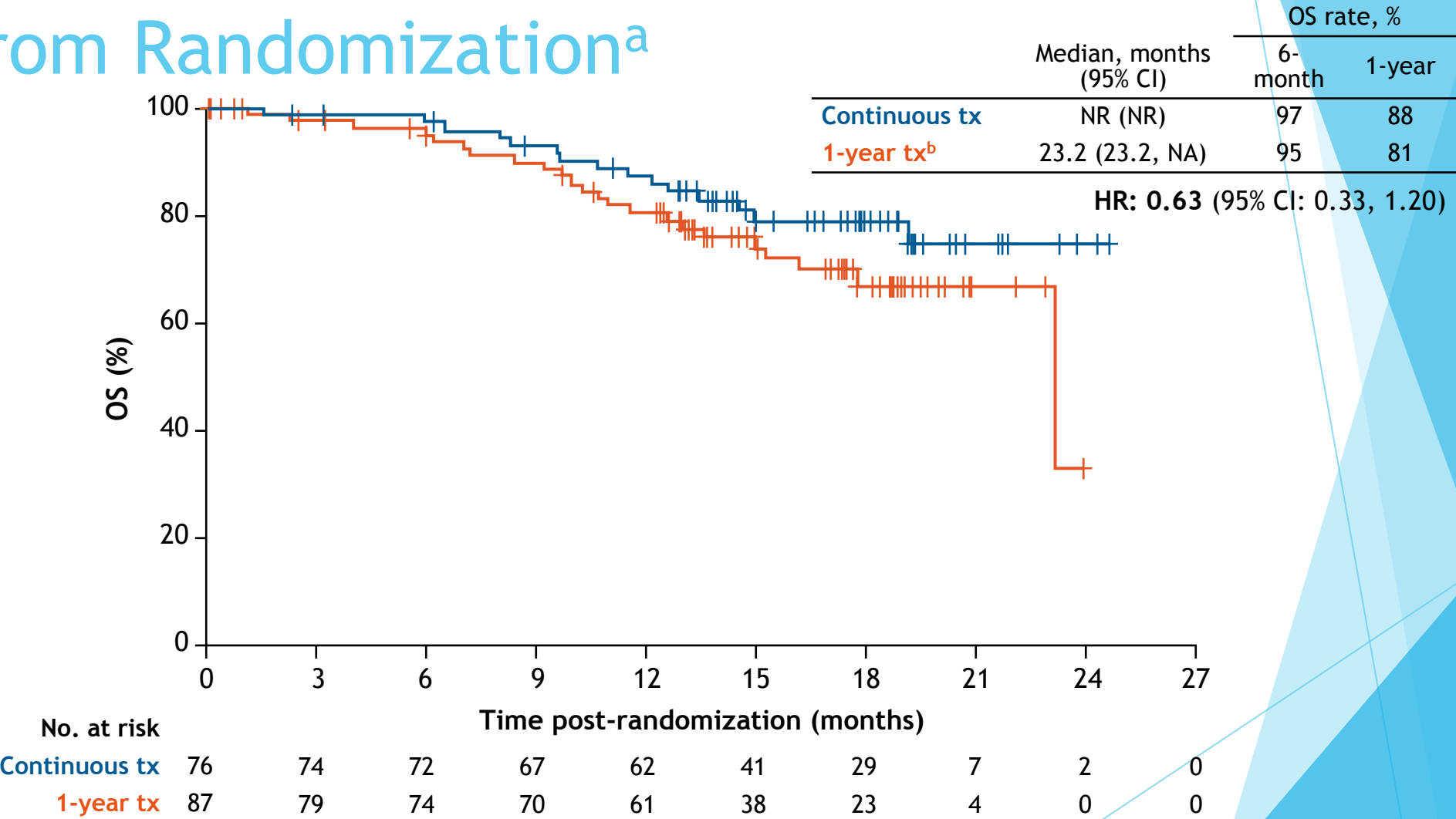
^bAll 220 patients continuing on treatment at 1 year were randomized regardless of response status; 57 of these 220 patients had PD and were randomized as allowed per protocol; safety analyses were based on all 220 patients, 107 in the continuous arm and 113 in the stop arm; ^c8 patients discontinued treatment due to patient request or withdrawal of consent; ^d12 patients discontinued treatment due to patient request or withdrawal of consent

CheckMate 153: Continuous vs 1-Year Nivolumab PFS From Randomization^a



^aPatients who did not have PD at randomization; minimum/median follow-up time post-randomization, 10.0/14.9 months
^bWith optional retreatment allowed at PD
NR = not reached; tx = treatment

CheckMate 153: Continuous vs 1-Year Nivolumab OS From Randomization^a



^aPatients who did not have PD at randomization; minimum/median follow-up time post-randomization, 10.0/14.9 months

^bWith optional retreatment allowed at PD

- ▶ Nivolumab tedavisine devam edenlerde PFS daha iyi
- ▶ Tedaviye progresyona kadar devam öneriliyor

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ NİVOLUMAB;

- ▶ 216 hastayı kapsayan Faz II bir çalışma
- ▶ Nivolumab + ipilimumab vs nivolumab
- ▶ ORR %21 vs %10
- ▶ Toksisite %24 vs %13

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ NİVOLUMAB;

- ▶ CheckMate 331
 - ▶ Faz III çalışma Platin bazlı tedavi sonrası ; Nivolumab vs KT
- ▶ Checkmate 451
 - ▶ Faz III çalışma ; Nivolumab vs Nivolumab + İpilimumab
 - ▶ Çalışmalar halen devam etmektedir

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

PEMBROLİZUMAB

- ▶ Faz IB çalışma
- ▶ 24 hasta platin bazlı tedavi sonrası relaps olan hastalarda
- ▶ ORR %33

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ: İPİLİMUMAB

- ▶ Faz III çalışma Cisplatin + Etoposid + ipilimumab vs Cisplatin + Etoposid
- ▶ OS fark yok; 11 ay vs 10.9 ay
- ▶ PFS daha iyi; 4.6 vs 4.4 ay

- ▶ Faz II çalışma Carboplatin + Paklitasel + ipilimumab vs Carboplatin paklitaksel
- ▶ OS istatistiksel anlamlı değil ama daha iyi; 12.5 ay vs 9.0 ay

Biyomarker alışmaları, tümör PD-L1 ekspresyonu

- ▶ PD-1 ve PD-L1-bloke eden antikorlarla yapılan klinik çalışmalarda, immnohistokimyada artmış tümör PD-L1 ekspresyonu tedavilerin başarısını arttırdığı gözlenmektedir.
- ▶ Fakat bu konuda bazı çelişkiler bulunmaktadır;
 - ▶ Diagnostik PD-L1 **immunohistokimya çalışmaları çeşitlidir**
 - ▶ çoğunda **Tümör hücresinde PD-L1 ekspresyonuna** bakılmaktadır.
 - ▶ Sadece 1 tanesinde (Genentech, [atezolizumab](#)) ek olarak **tümör-infiltrate eden immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonuna** bakılmaktadır
 - ▶ PD-L1 pozivitite oranı **%1 ile 50 arasında geniş bir aralıkta** pozitif olarak kabul edilmektedir.

Biyomarker çalışmaları, tümör PD-L1 ekspresyonu

- ▶ Tümörlerde ve tümör bölgeleri arasında *PD-L1 heterojenitesi* olabilir.
- ▶ KHDAK'de *küçük tümör örneklerinde* bunu saptamak mümkün değildir
- ▶ Tümör PD-L1 ekspresyonu sistemik ve lokal tedaviler sonrasında zamanla değişebilir, *arşivlenen tümör doku örnekleri* PDL-1 tümör durumunu belirlemek için *ideal olmayabilir*.
- ▶ Anti PD-1 inhibitörü tedavisiyle, *PD-L1-negatif tümörlerde %5-20 yanıt* saptanmıştır

- Çelişkili sonuçlar olmasına rağmen şu an çalışmalarda kullanılan elimizdeki tek belirteç PDL-1'dir

