

# 2011 Dünya Akciğer Kanseri Kongresi

Dr. P. Fulden Yumuk

# EURTAC

- European Tarceva® (erlotinib) vs Chemotherapy
- İspanyol, İtalyan ve Fransız grupların ortak çalışması
- EGFR gen mutasyonu olan 174 hasta
- Erlotinib vs KT
- PFS: Erlotinib 9.7 ay vs KT 5.2 ay
- RR: %54.5 vs %10.5
- GS: 22.9 ay vs 18.8 ay
- Beyaz ırkta EGFR TKI benzer etkinlikte olduğunu gösteren ilk çalışma

Gervais R. The EURTAC study: interim results of a phase III randomized trial of erlotinib vs chemotherapy in advanced NSCLC patients with EGFR activating mutations. 14th World Conference on Lung Cancer; Abstract O10.01.

# FLEX

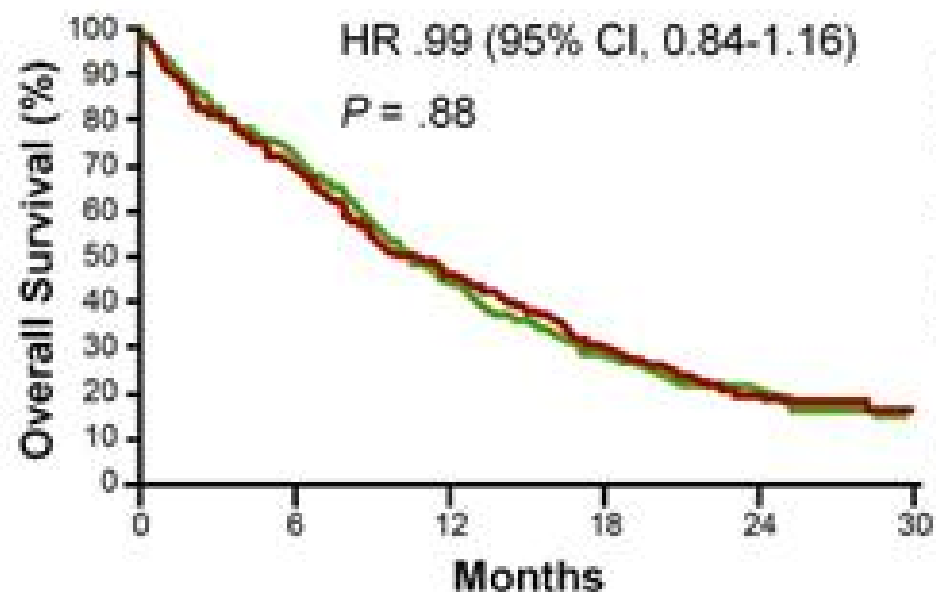
- EGFR IH ekspresyonu + olan hastalar
- KT (vinorelbin + sisplatin) ± Setuksimab
- GS'da fayda var ama katkı minimal (GS katkısı 1.2 ay, HR 0.86)
- Biyobelirteçe göre hasta seçimi yapılabilir mi?
- İmmünohistokimyasal (H) skor: EGFR ekspresyonu 0-300 arası
- Hem hücre sayısı hem de yoğunluğa bakılmış
  - $H \geq 200$ : Yoğun ekspresyon (grubun %31'i): setuksimab daha iyi
    - GS 12 ay vs 9.3 ay (HR 0.75)
    - $H < 200$ : Ekspresyon pozitif değil: setuksimab eklemenin ek katkısı yok
    - $H \geq 200$  + Adeno: GS 20 ay vs 13.6 ay
- Altgrup analizi
- FDA ve EMA başvuruları yapılmış
- Yeni çalışma planlanmalı

Pirker R; FLEX Study Team. Lancet. 2009;373:1525-1531.

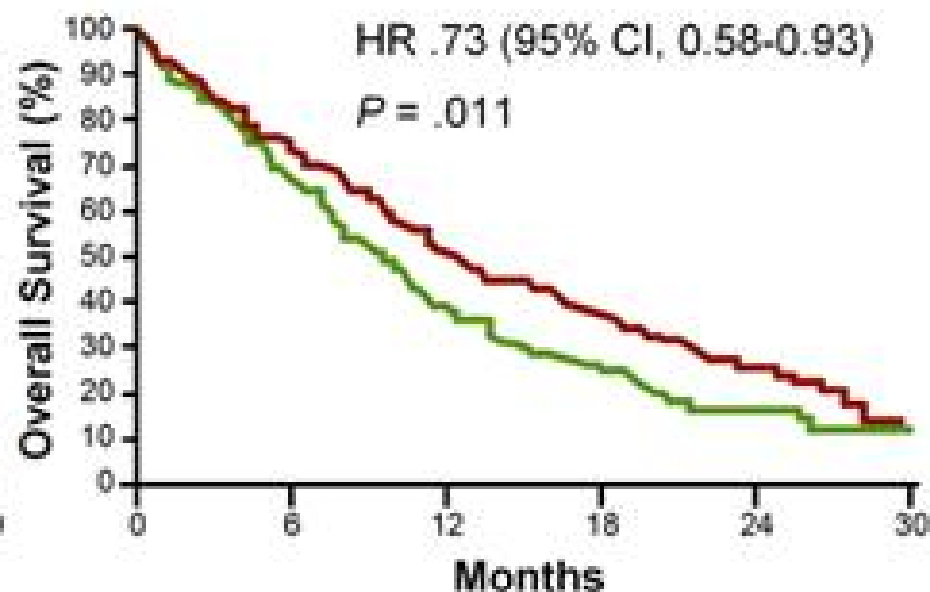
Pirker R. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in FLEX study patients with advanced NSCLC. 14th World Conference on Lung Cancer; Abstract: O01.06.

# EGFR H Score and Overall Survival

EGFR H Score  $\leq$  200



EGFR H Score  $>$  200



CI = confidence interval; CT = chemotherapy; HR = hazard ratio

Pirker R, et al. WCLC 2011. Abstract O01.06.

# Met MAb

- cMET'i hedefleyen yeni humanize monoklonal antikor
- EGFR ve cMET sinyal ileti sistemini kullanırlar
- EGFR mutasyonu olan tümörlerde cMET kaçış mekanizması
- MetMab + EGFR TKI yeni kombinasyon olabilir
- 2. veya 3. seçim olarak Erlotinib ± MetMab
- PFS ve GS'da fark yok
- Met ekspresyonuna bakılmış (IH)
  - Hücrelerin %50'den fazlasında 2-3 kat Met ekspresyonu varsa Met (+)
  - Hücrelerin %50'den azında Met ekspresyonu varsa Met (-)
- Met (+) hastalar MetMab kullanmışsa GS ve PFS daha uzun
- Met (-) hastalarda sonuçlar tam tersi
- Faz 3 çalışma planlanıyor

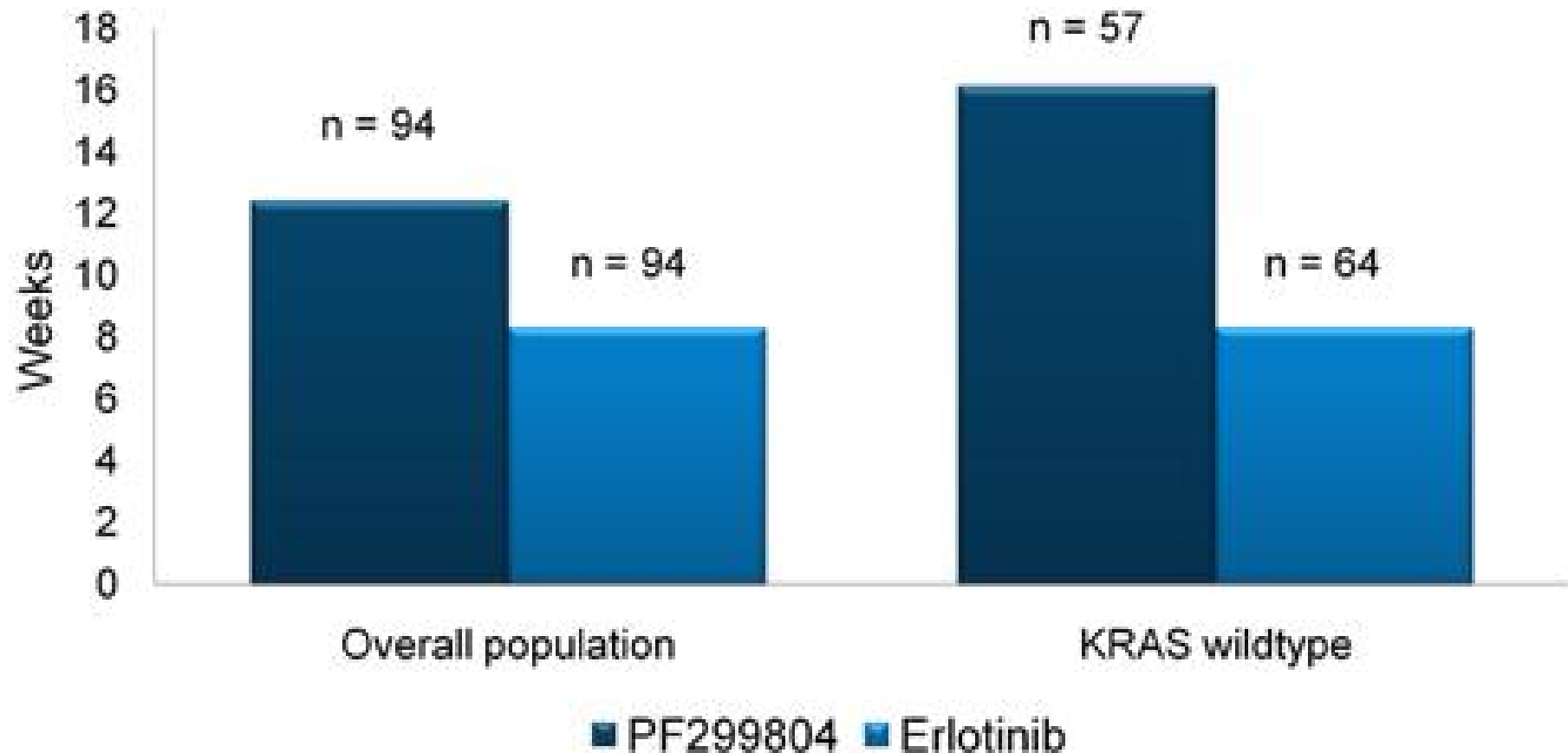
Spigel DR. Final efficacy results from a randomized phase II study (OAM4558g) evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC.  
14th World Conference on Lung Cancer; Abstract: O19.03.

# PF299804

- Irreversibl EGFR TKI + HER 2 ve 4 blokeri
- Faz 2 çalışma
- 1-2 KT sonrası progrese 200 hasta
- Erlotinib 150 mg/g vs PF299804 45 mg/g
- Tolerasyon iyi
- Yan etkiler: Diyare, cilt döküntüsü PF299804'de biraz daha fazla
- PFS anlamlı artmış (PF299804 12 hafta vs Erlotinib 8 hafta)
- EGFR ve KRAS mutasyon durumu
  - “Wild” tip KRAS'da PF299804 daha faydalı (PFS 16.1 hafta)
- Faz 3 çalışması: ARCHER 1009
  - Daha önceden tedavi almış NSCLC
  - Tüm popülasyon ve KRAS “wild”-tip hastalar
  - Primer amaç: PFS
  - İkincil amaç: GS

Boyer M. Overall survival results of a randomized phase 2 trial of PF299804 vs erlotinib in patients with advanced NSCLC after failure of chemotherapy.  
14th World Conference on Lung Cancer; Abstract O10.07.

# Progression-Free Survival: First- vs Second-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor



*EGFR = epidermal growth factor receptor*

Boyer M, et al. WCLC 2011. Abstract O10.07.

# SWOG 0636

- Faz 2 ileri evre NSCLC
- Sigara kullanımına göre hasta seçimi (85 sigara içmemiş)
- Erlotinib ve bevacizumab
- Sonuçlar
  - RR %32
  - Hastalık kontrol oranı %85
  - PFS 8 ay; %13 progresyon var
  - GS ulaşılmamış
  - EGFR mutasyon / ekspresyon (+): RR %47; PFS 20 ay
- Tedavi tolerasyonu iyi
- Bu kombinasyon için çalışmalar devam ediyor

West H. The combination of erlotinib/bevacizumab in never-smokers with advanced lung adenocarcinoma: SWOG trial 0636.

14th World Conference on Lung Cancer; Abstract MO09.03

# IFCT 0501

- Fransız Çalışma Grubu
- Faz 3 çalışma, 451 hasta (medyan 77 yaş)
- Karboplatin (4 haftada bir) + paklitaksel (1, 8, 15. g) vs tek ajan gempitabin veya vinorelbin
- Kombinasyon daha iyi (GS 10.3 ay vs 6.2 ay, HR 0.64)
- 1YS %44.5 vs % 25.4
- Yan etkiler daha fazla
- Yaşam Kalitesi Sonuçları: Bazal, 6 ve 18. hafta QLQ30
  - Bazal QLQ benzer
  - Daha sonra kombine KT alan grup PS iyi olan hastalarda daha olumlu

Quoix E. Lancet. 2011 Aug 8

Quoix E. Carboplatin with weekly paclitaxel doublet versus monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: quality of life analysis (QOL) of IFCT-0501 trial. 14th World Conference on Lung Cancer; Abstract MO09.07.

# PARAMOUNT

- Faz 3 çalışma
- İdame pemetrexed vs BSC (ileri evre nonskuamöz NSCLC, 4 kür 1. seçim KT sonrası progresyon olmayan)
- 939 hasta 4 kür pemetrexed – sisplatin almış
- Primer sonlanım: PFS idame pem vs BSC (4.1 vs 2.6 ay, HR 0.62, p:0.0006)
- 2. seçim tedavi pem kolunda % 58, BSC'de %64
- Alt grup analizi: Fayda gören hastalar ilk tedaviye cevap verenler, PS 0, kadın, sigara içmeyen, ileri yaş ve büyük hücreli tip.
- Yan etkiler: Halsizlik, anemi, trombositopeni

Paz Ares L, Phase III trial results of maintenance pemetrexed + BSC vs placebo + BSC immediately following induction treatment with pemetrexed + cisplatin for advanced nonsquamous NSCLC. 14th WCLC; Abstract O01.5.

## İleri Evre Kanserde'de Denosumab

- Faz 3 denosumab vs zoledronik asit
- 1776 hasta (prostat ve meme ca ve multipl myelom dahil)
- 1:1 randomize, noninferiorite çalışması
- Denosumab (120 mg SC) vs Zoledronik asit (4 mg IV)
- Primer sonlanım: çalışma sırasında ilk iskelet sistemiyle ilintili olay gelişmeye kadar geçen sürede denosumab noninferior (HR 0.84; p:.0007)
- Primer sonlanım gerçekleşirse, GS ve PFS fark yok
- Altgrup analizi: Histolojik tiplere göre sağkalım farkı var

Scagliotti G, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer treated with denosumab versus zoledronic acid.

14th World Conference on Lung Cancer; Abst O01.

Henry DH, J Clin Oncol. 2011;29:1125-1132.

## İleri evre NSCLC'de Denosumab

- Histoloji stratifikasyon faktörü (iki kolda düzgün dağılım)
- 811 hasta (%40 NSCLC + %9 SCLC)
  - NSCLC için 352 zoledronik kolu ve 350 denosumab kolu
  - SCLC için 48 ve 61
- Çalışmada ilk iskeletle ilintili olaya kadar geçen süre denosumab lehine eğilim var (HR 0.84,  $P = .20$ ).
- Adenokanser ve skuamöz hücreli kanserde sağkalım faydası
- SCLC'de eğilim
- Yan etkiler
  - Denosumab'da hipokalsemi (%8.6 vs %3.8) ve grip benzeri semptomlar biraz daha fazla
  - Zoledronik asit kolunda renal toksisite daha fazla
  - Çene osteonekrozu benzer oranlarda (%0.8 ve %0.7)

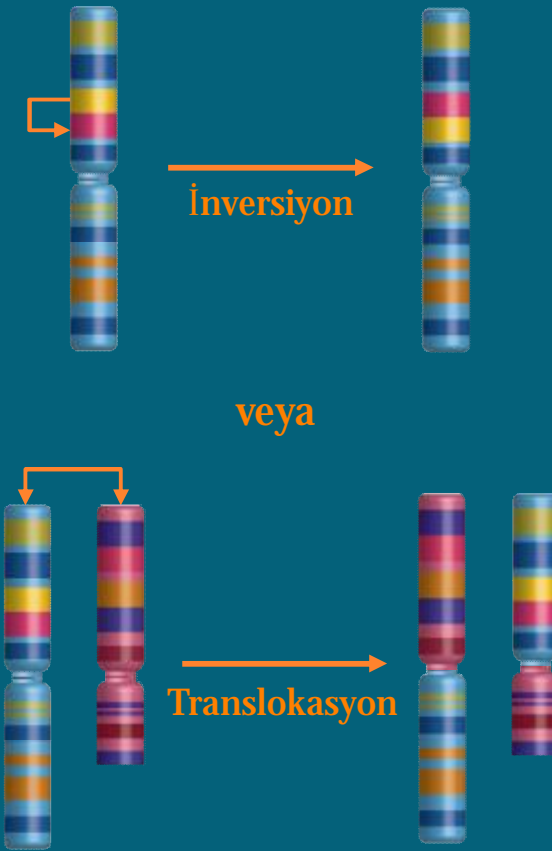
# Genel Sağkalım

## Denosumab vs Zoledronik Asit

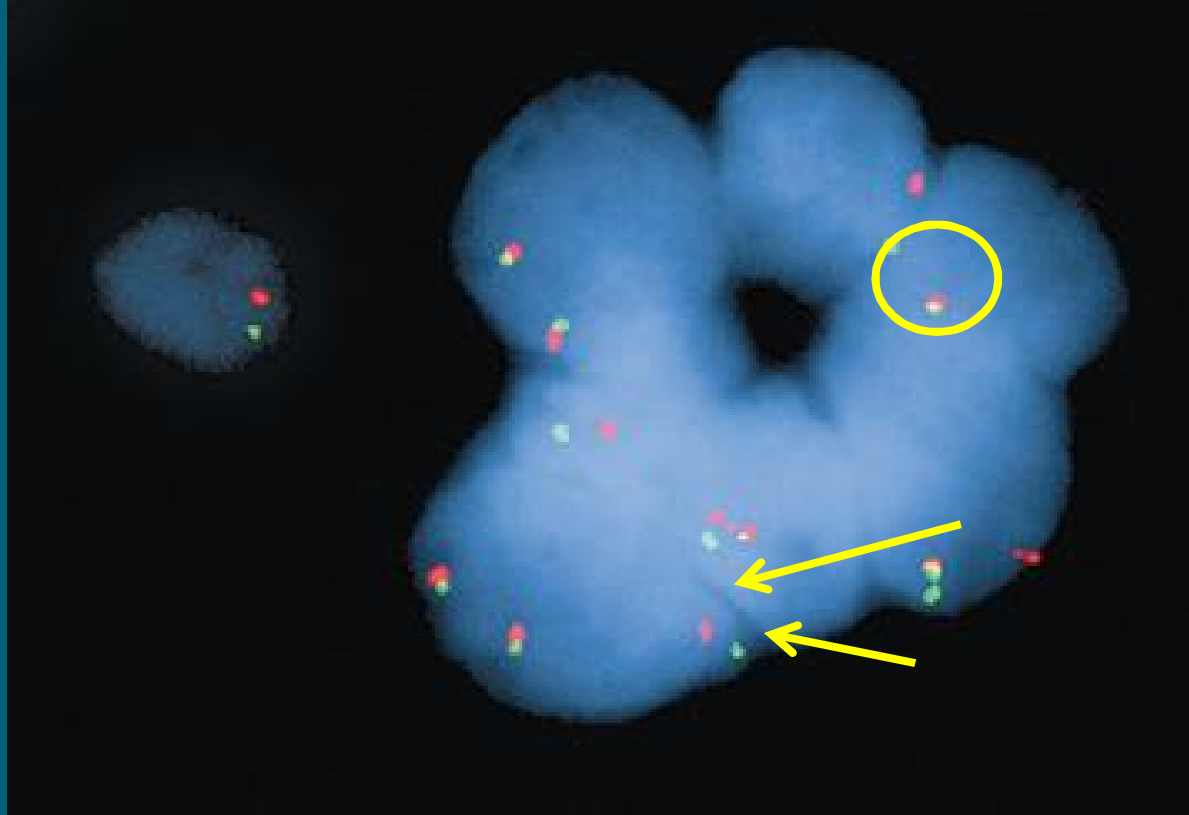
	Denosumab	Zoledronik Asit	Hazard Ratio
Akciğer kanseri	8.9 ay	7.7 ay	0.80
NSCLC	9.8 ay	8.1 ay	0.78
Adenokarsinom	9.6 ay	8.2 ay	0.80
Skvamöz hücreli	8.6 ay	6.4 ay	0.68
SCLC	7.6 ay	5.1 ay	0.81

# Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)

- NSCLC gen mutasyonları
  - KRAS, EGFR, BRAF, HER2, ALK, MET
- ALK translokasyonu %3-5
- En sık *EML4* ile füzyonu var (EML4-ALK onkojenik füzyon pro.)
- ALK (+) ise alt yollarda sürekli uyarı
  - Genç yaş (50 yaş)
  - Sigara içmeyen/az içici
  - Adenokarsinom (asiner ve solid tip – taşlı yüzük hücreli)
  - EGFR ve KRAS wild tip ise
- ALK mutasyonları (+): EGFR TK inh.e (imatinib, gefitinib) iyi yanıt yok



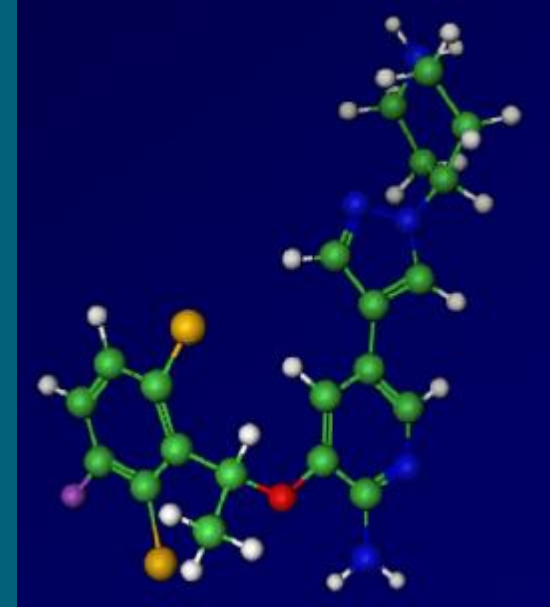
# ALK için FISH



- 5' (yeşil) ve 3' (kırmızı) problr
- Normalde yanyana olmalı (dairenin içi)
- ALK translokasyonda kırmızı ile yeşilin arasında mesafe olmalı (oklar)

# Crizotinib (PF-02341066)

- Potent ve seçici
- ALK inhibitörü: Tm büyümesinin durması / tm gerilemesi
- c-MET (c-mezenkimal epitelyum transizyon) inh.
- 250 mg/gün, 2x1, PO
- En sık yan etkiler: bulantı, diyare, kusma, görme bozuklukları (alaca karanlıkta, ışık çakmaları, 2 haftada, %60), yorgunluk, ALT/AST artışı



# Crizotinib (PF-02341066)

## – Faz I (/II) veriler:

### – 2010 ASCO:

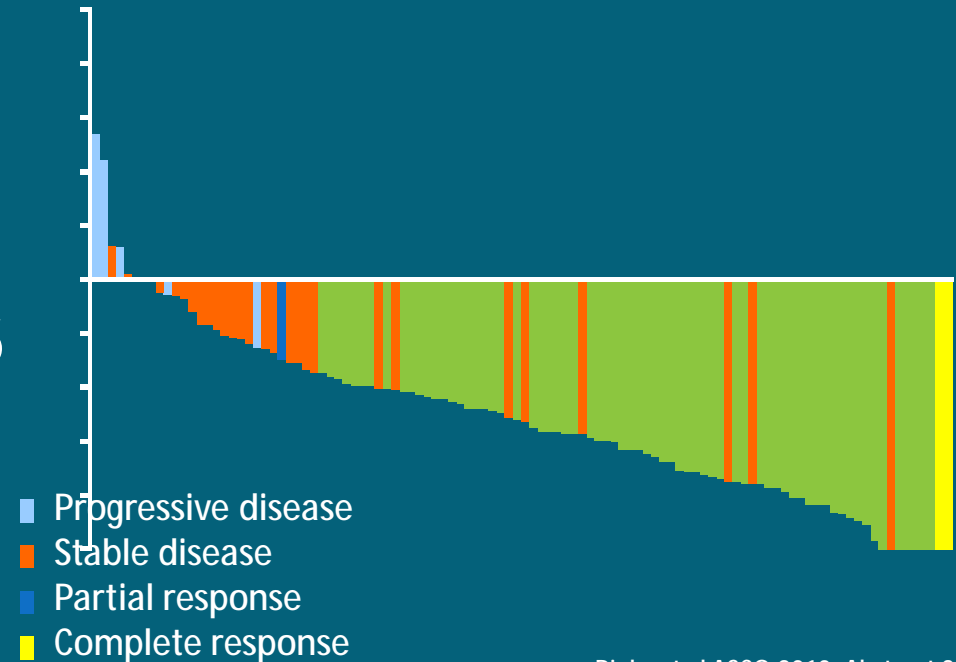
- Daha önce 2-3 basamak tedavi almış 82 NSCLC hasta
- %57'sinde PR / CR
- Genel hastalık kontrol 8. haftada %87
- 6 aylık PFS %72

### – 2010 ESMO :

- PFS 9.2 aydır.

### – 2011 ASCO: PROFILE 1005

- ORR %51 (68/133)



# Devam Eden Crizotinib PROFILE Programı

## PROFILE 1007 (N=318)

- ALK-pozitif (merkezi lab.)
- 2. seri (öncesinde 1 platinum-bazlı KT)

R  
A  
N  
D  
O  
M  
İ  
Z  
E

Crizotinib 250 mg 2x1 (n=159)  
[devamlı]

Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> veya  
docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=159)  
1. gün, 21 günde bir

PD'da diğer kola geçiş ↓

Crizotinib 250 mg 2x1 (n=400)  
[devamlı]

## PROFILE 1005 (N=400)

- ALK-pozitif (merkezi lab.)
- ≥1 KT almış fakat 1007'e uygun olmayan

## PROFILE 1014 (N=334)

- ALK-pozitif lokal ileri/metastatik non-skuamöz NSCLC
- İlk seri

R  
A  
N  
D  
O  
M  
İ  
Z  
E

Crizotinib 250 mg 2x1 (n=167)  
[devamlı]

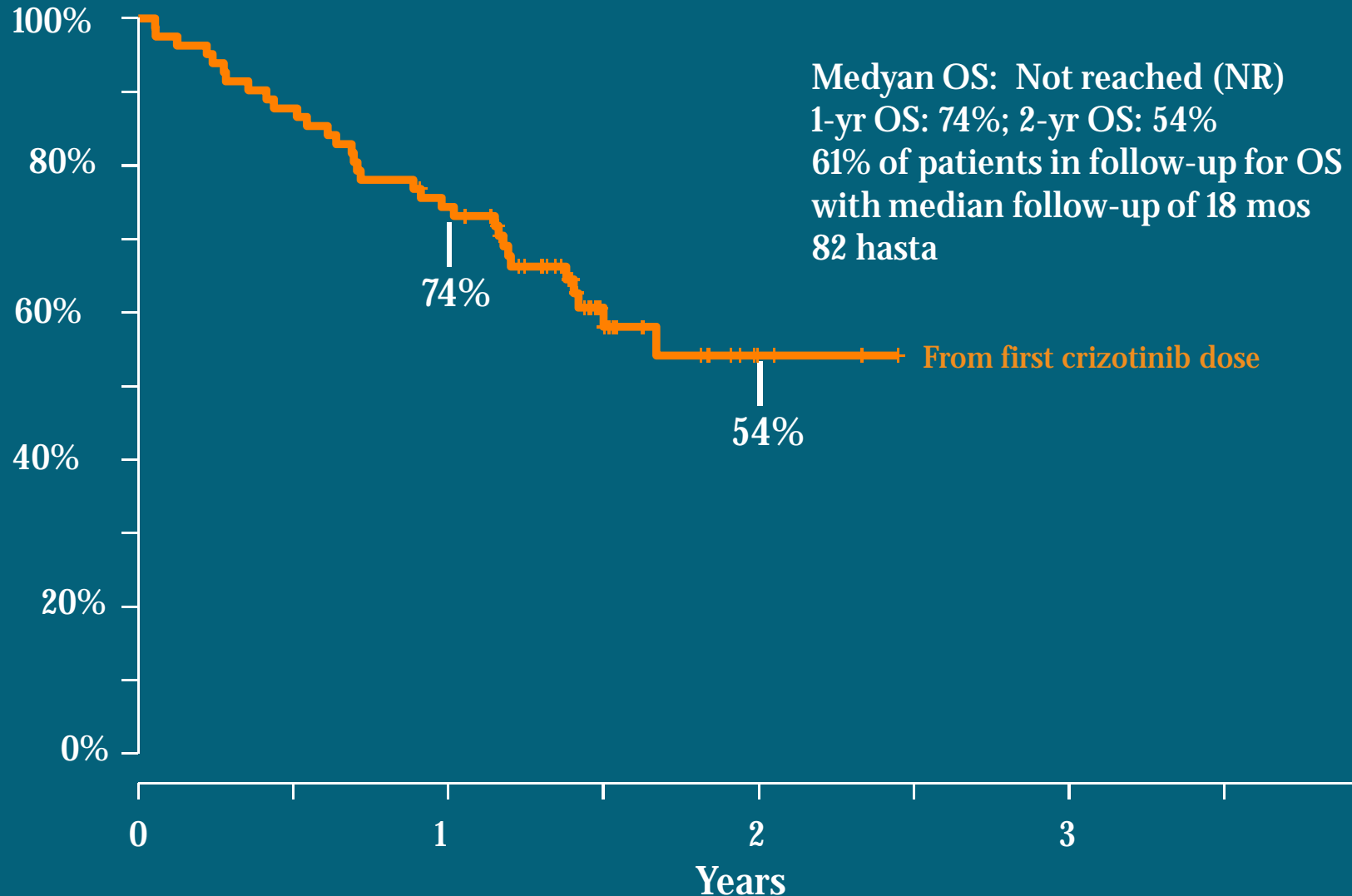
Pemetrexed/cisplatin veya  
pemetrexed/carboplatin (n=167)  
1. gün, 21 günde bir

PD'da diğer kola geçiş ↑

# PROFILE 1005

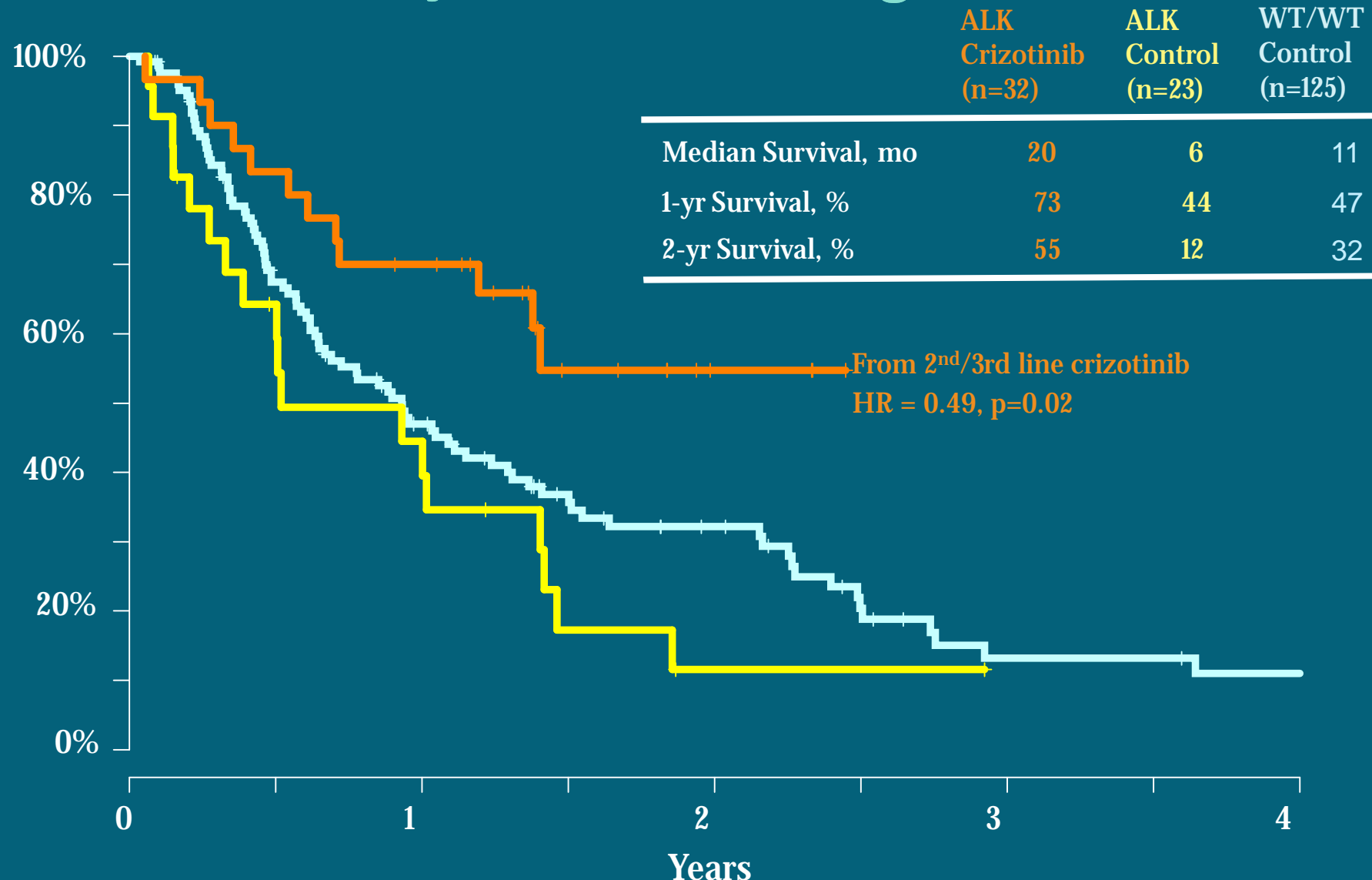
- Faz 2, 57 merkez, 12 ülke
- $\geq 1$  KT sonrası progresse
- Crizotinib 250 mg, 2x1
- 136 hasta tolerabilite ve 76 hasta tümör cevabı
- Medyan yaş 52, adenokarsinom %94, sigara içmemiş %68, %53 kadın
- Hedef lezyonda küçülme %90 (41 hastada PR)
- Yan etkiler: Bulantı (46%), görme sorunları (45%), kusma (39%), diyare (29%)
- Grad 3/4 : Artmış ALT [4%], dispne [3%], ve nötropeni [2%]
- Crizotinib tolere edilebilir, yaşam kalitesini bozmaz
- Erken sonuçlarda antitümör etkisi olumlu

# ALK + NSCLC'de Crizotinib kullanımı sağkalımı artırır



A.T. Shaw, WCLC 2011, Abst 1207, ASCO 2011 abst 7507

## 2. Seçimde Genel Sağkalım



A.T. Shaw, WCLC 2011, Abst 1207, ASCO 2011 abst 7507

## EFC10261-VITAL

- Aflibercept (A) VEGF-A, VEGF-B ve PlGF'in reseptörlerine bağlanmasını engelleyen human füzyon proteini
- 2. seçimde A vs docetaxel, 913 hasta
- OS'da fark yok (A için 10.05 vs D için 10.41 ay)
- PFS ve ORR aflibercept lehine. (p:0.0035, <0.0001)

## ATTRACT 1

- ASA404, 1.seri KT'e eklenmesinin katkısı
- Sağkalım ve yaşam kalitesine ek katkısı yok

# Sonuç

- EURTAC: Beyaz ırkta da EGFR gen mutasyonu varsa Erlotinib 1. seride verilebilir (Gefitinib çalışması devam etmekte)
- EGFR H skoru setuksimabın fayda göreceği grubu öngörebilir
- cMet (+) ise Erlotinib ve MetMab kullanımını ümit vaad ediyor, Faz 3 sonuçları beklenmeli
- “Wild” tip KRAS’da PF299804 daha faydalı
- Erlotinib + Bevacizumab seçilmiş hastalarda faydalı olabilir
- Genel durumu iyi yaşlı hastalarda karboplatin ve paklitaksel uygun rejim olabilir
- Pemetrexed – sisplatin cevap veren hastalar idame pem.’den fayda görebilir
- İleri evre akciğer kanserinde iskeletle ilintili olaylarda denosumab bir seçenek olabilir, antikanser etkisinin araştırılması için ek çalışmalar gerekir
- ALK kötü bir prognostik faktör, ALK + ise crizotinib kullanımının sağkalım faydası vardır