



Adjuvan KHDAK Hastalarında Yeni Evrelemeye Göre Tedavi Yönetimi

Dr. Seher Nazlı KAZAZ
İSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bd
Karadeniz Medical Park Hastanesi

167. Doğu Karadeniz Solunum Buluşmaları, 10 Ocak 2025, Trabzon

Kanseri Yenmek...

YIL < 2000



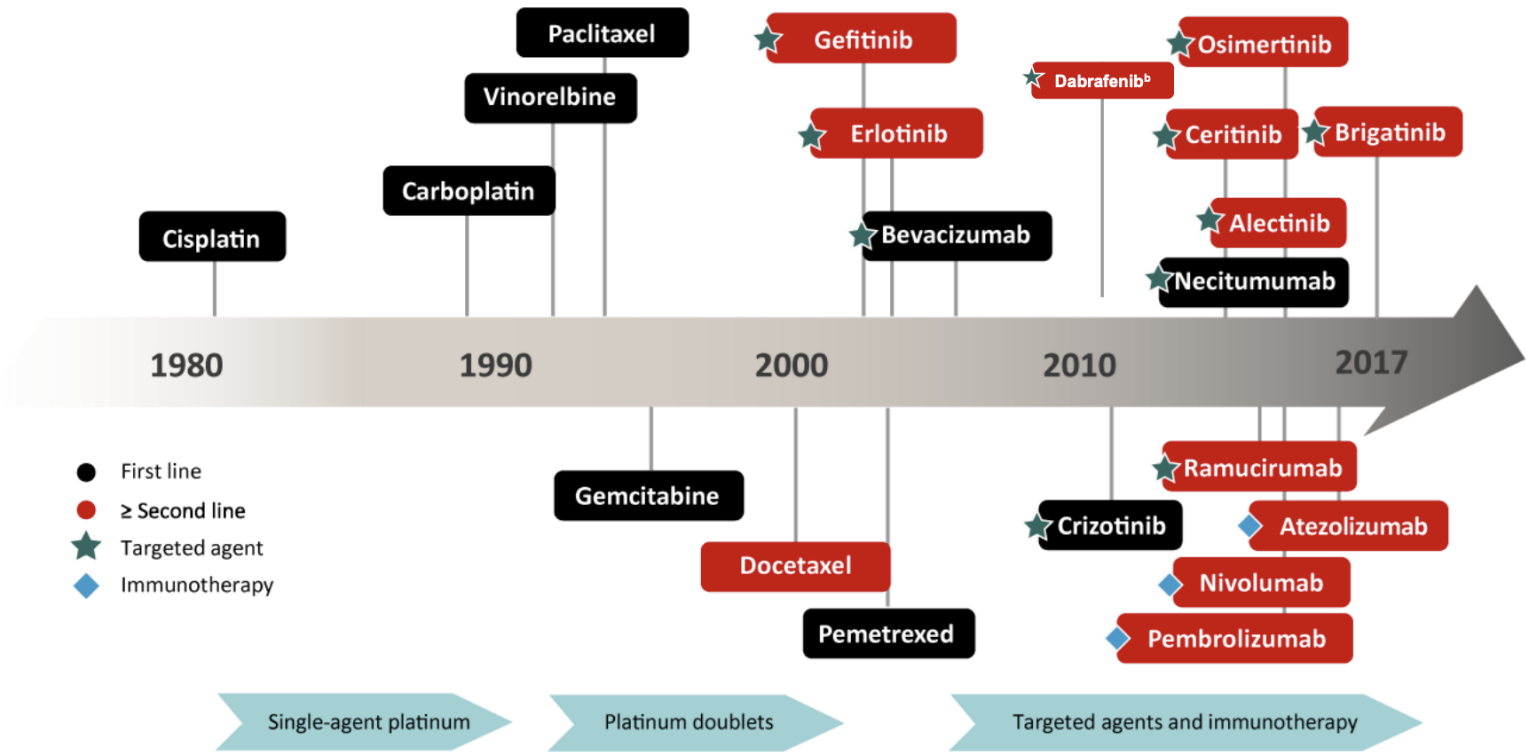
YIL 2000-2015



YIL >2015



KHDAK'de Sistemik Tedavilerin Tarihsel Yolculuğu





National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2025

Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

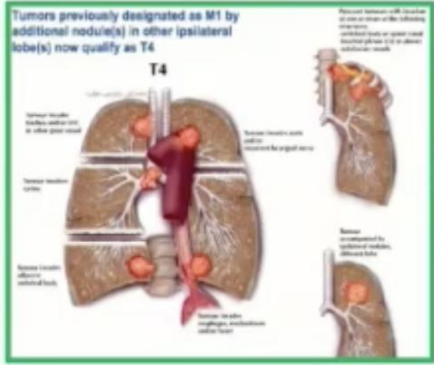
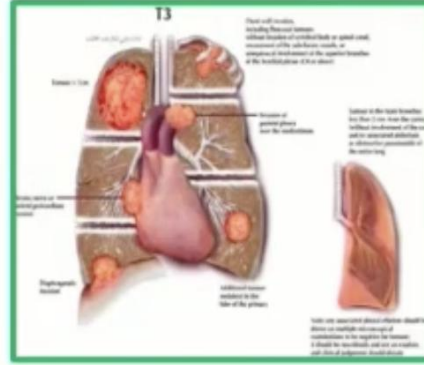
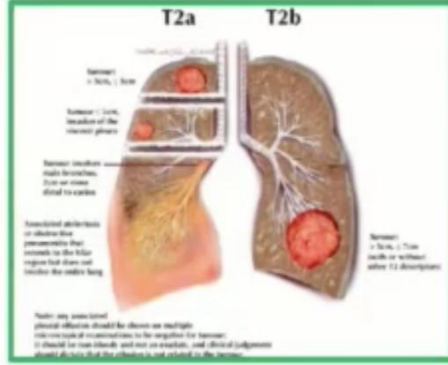
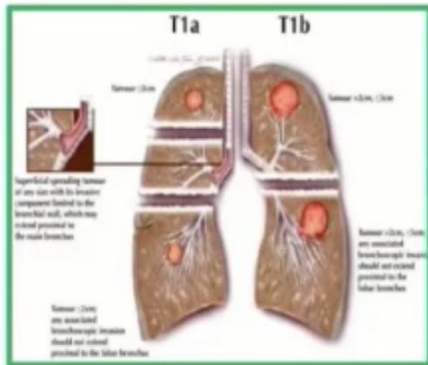
PERIOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy Following Surgical Resection^{a,c}

- Test for PD-L1 status, *EGFR* mutations, and *ALK* rearrangements (stages IB–IIIA, IIIB [T3–4, N2]).
See [Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-H\)](#).
- Patients with completely resected tumors ≥ 4 cm or node-positive NSCLC should be evaluated for additional systemic therapy.
- Alectinib 600 mg twice daily for 24 months¹⁴
 - ▶ For patients with NSCLC positive for *ALK* rearrangements (category 1).
- Osimertinib 80 mg daily for 3 years¹⁵
 - ▶ For patients with NSCLC positive for *EGFR* (exon 19 deletion, exon 21 L858R) mutations who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy (category 1).
- Atezolizumab 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks for up to 1 year¹⁶
 - ▶ For patients with NSCLC with PD-L1 $\geq 1\%$ and negative for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or *ALK* rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors (category 1).
 - ▶ Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs has different dosing and administration instructions compared to atezolizumab for intravenous infusion.
- Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks
 - ▶ For up to a year for patients with NSCLC negative for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or *ALK* rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors (category 1).¹⁷ The benefit for patients with PD-L1 $< 1\%$ is unclear.
 - ▶ For up to 39 weeks for patients who received previous neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy (category 1).³
- Durvalumab 1500 mg every 4 weeks for up to 12 cycles⁴
 - ▶ For patients who received previous neoadjuvant durvalumab + chemotherapy and no known *EGFR* mutations or *ALK* rearrangements (category 1).
- Nivolumab 480 mg every 4 weeks for up to 13 cycles²
 - ▶ For patients who received previous neoadjuvant nivolumab + chemotherapy and no known *EGFR* mutations or *ALK* rearrangements (category 1).

Yüksek risk faktörleri: Adjuvan kemoterapi'ye aday hasta seçimi

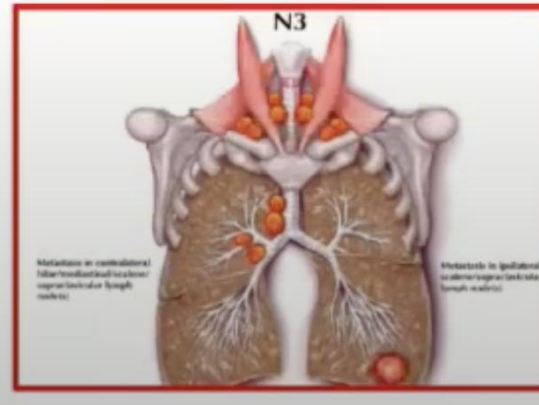
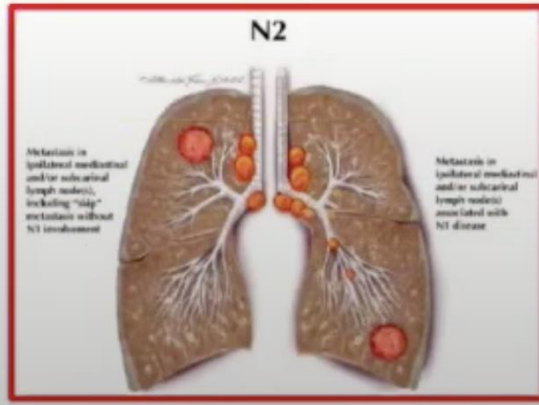
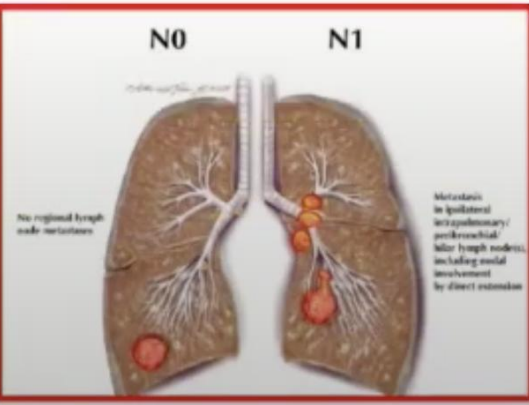
- Az differansiye tümörler (akciğer nöroendokrin tümörler dahil- iyi differansiye nöroendokrin tümörler hariç)
- Vasküler invazyon
- “Wedge” rezeksiyon
- Tümör boyutu > 4 cm (T2b – Evre IIA)
- Viseral plevral tutulum (PL 1 ve 2 = T2, PL 3 = T3)
- Nx veya N+ (Evre IIB)
- Evre IB: (T2a > 3 cm - ≤ 4 cm); T: 2-4 cm + risk faktörleri olanlar ?



T evresine göre ya adjuvan tedavi (T2, T3, T4) tedavi ya neoadjuvan tedavi (T3, T4)

Adjuvan tedavi: kemoterapi, EGFR + ise osimertinib ya da PDL1 + ise atezolizumab; Neoadjuvan tedavi: KTRT, KT +IT

N evresine göre ya adjuvan tedavi (N1, N2) ya da neoadjuvan tedavi (N2, N3)



Adjuvan Kemoterapi Alan Hastaların Büyük Bölümünde Hastalık 5 Yıl İçinde Yineler

%45

Evre IB

%62

Evre II

%76

Evre III

Rekürrens veya Ölüm Oranı

Kanserde İmmunoterapi



İmmun Sistemin Görevi

- Organizmayı dış saldırılardan korumak
- “*Saldırgan*”ı tanımak
- “*Kuvvetler*”ini seferber etmek
- “*Düşman*”a saldırmak ve etkisiz hale getirmek



İmmün Sistem Hücreleri

1. T-Lenfositler:

- CD-4 helper T
- CD-8 sitotoksik T

2. B-Lenfositler

3. Antijen prezente eden hücreler (APC, Dendritik hücreler)

4. Natural Killer (NKC)

5. Lymphokine-activated killer (LAK)

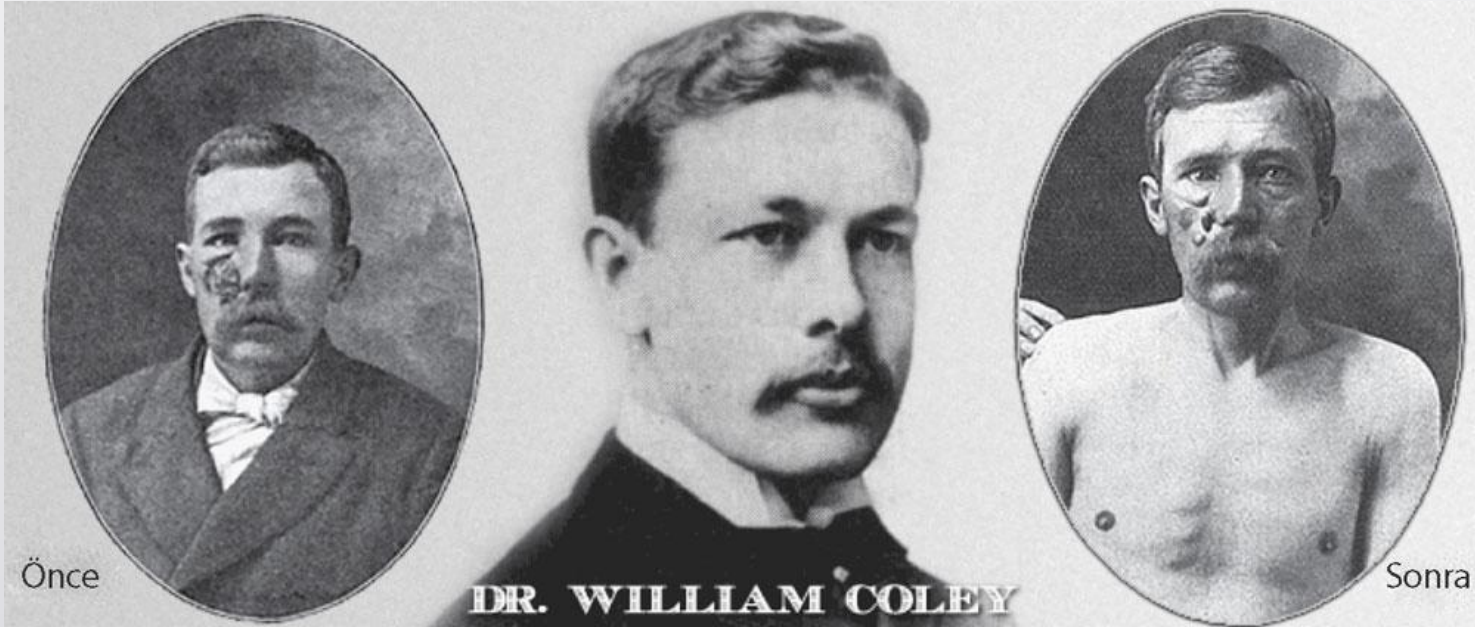
6. Tümör infiltre eden lenfositler (TILs)

KANSER VE İMMUN SİSTEM İLİŞKİSİ

- 1) İmmun yetmezliklilerde kanserin fazla olması
- 2) Viruslerin bir çok kansere neden olması
- 3) Bazı kanserlerin aşılarla tedavi edilebilmesi
- 4) Bazı kanserlerde spontan remisyon olması
- 5) Tümör bölgelerinde lenfosit infiltrasyonu olması

Akciğer Kanserinde Tedavi Seçenekleri: İmmunoterapi

- İmmunoterapiyle ilgili ilk bilgiler New York'ta yaşayan cerrah William Coley tarafından 1891 yılında veriliyor, Dr. Coley enfeksiyon sonrası hastanın yüzündeki kanserin (sarkom) gerilediğini belirtmiş.





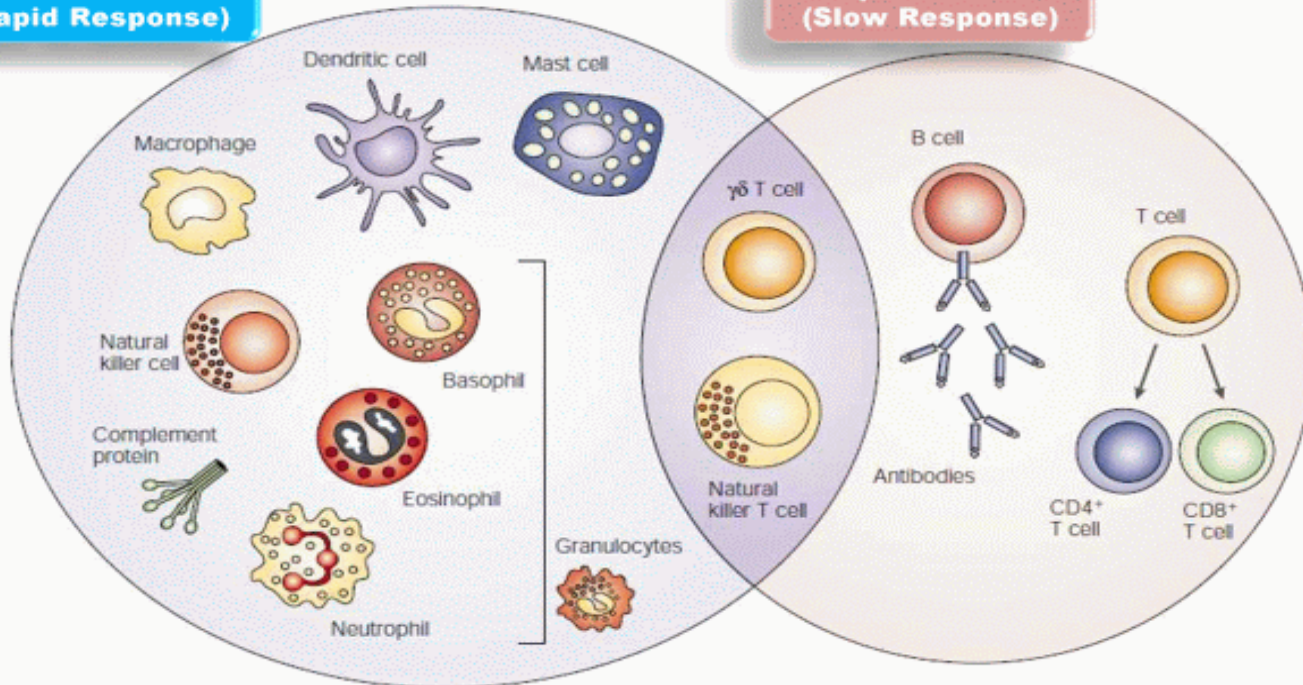
İmmun Sistem

- İnnat bağışıklık (deri, mukoza, mide asidi, NK-cells, vb...)
- Adaptif bağışıklık (kompleman aracılıklı, antikor bağımlı)

İMMÜN SİSTEM

**Innate Immunity
(Rapid Response)**

**Adaptive Immunity
(Slow Response)**

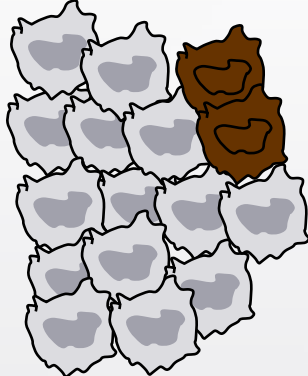




İmmun Yanıt

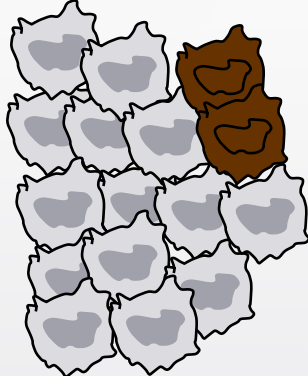


TUMOR

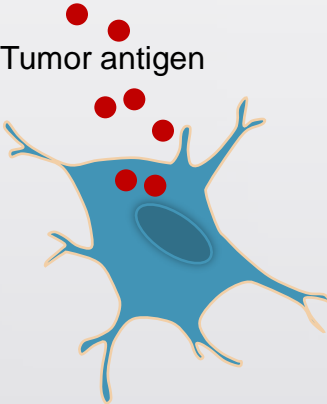




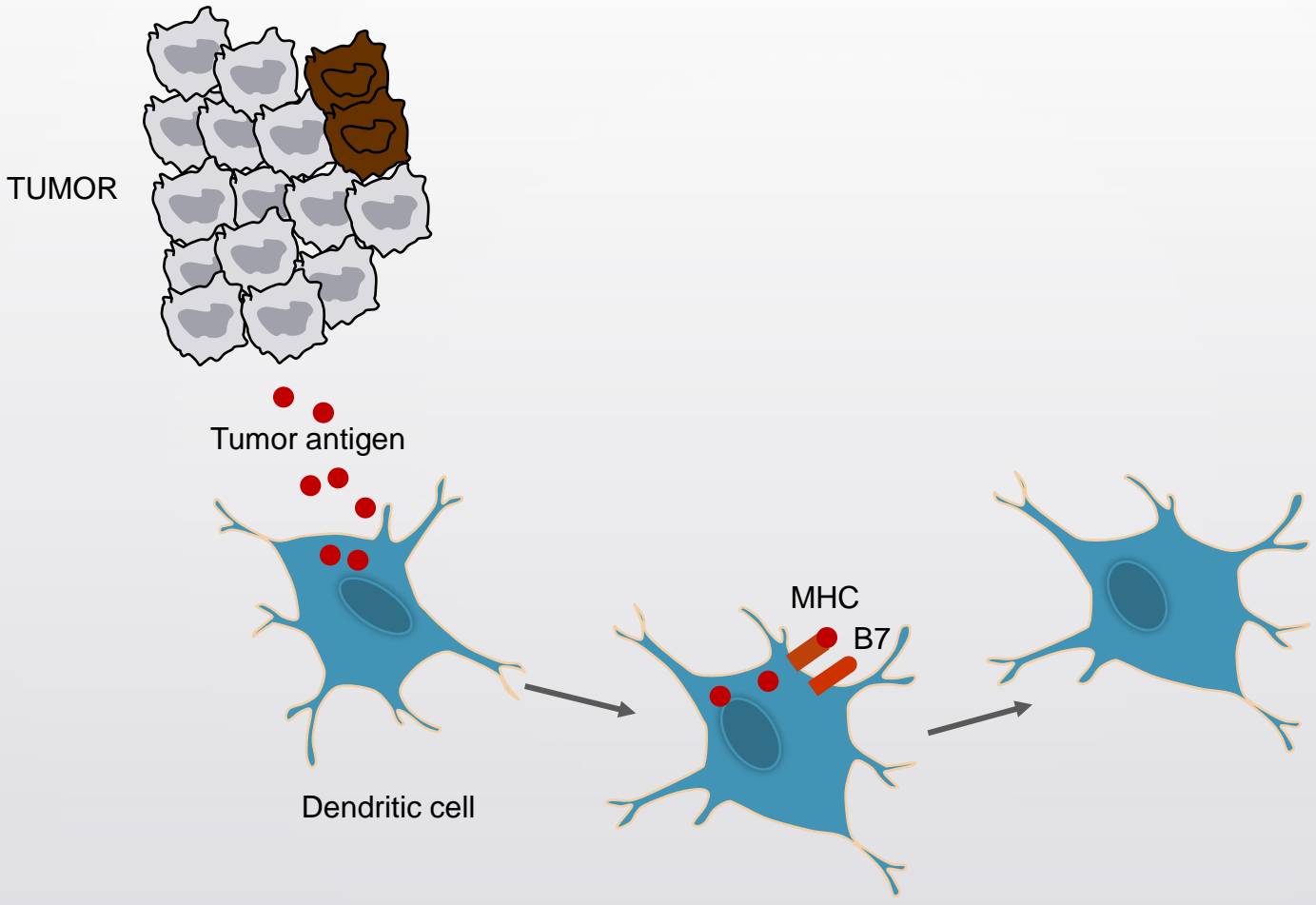
TUMOR

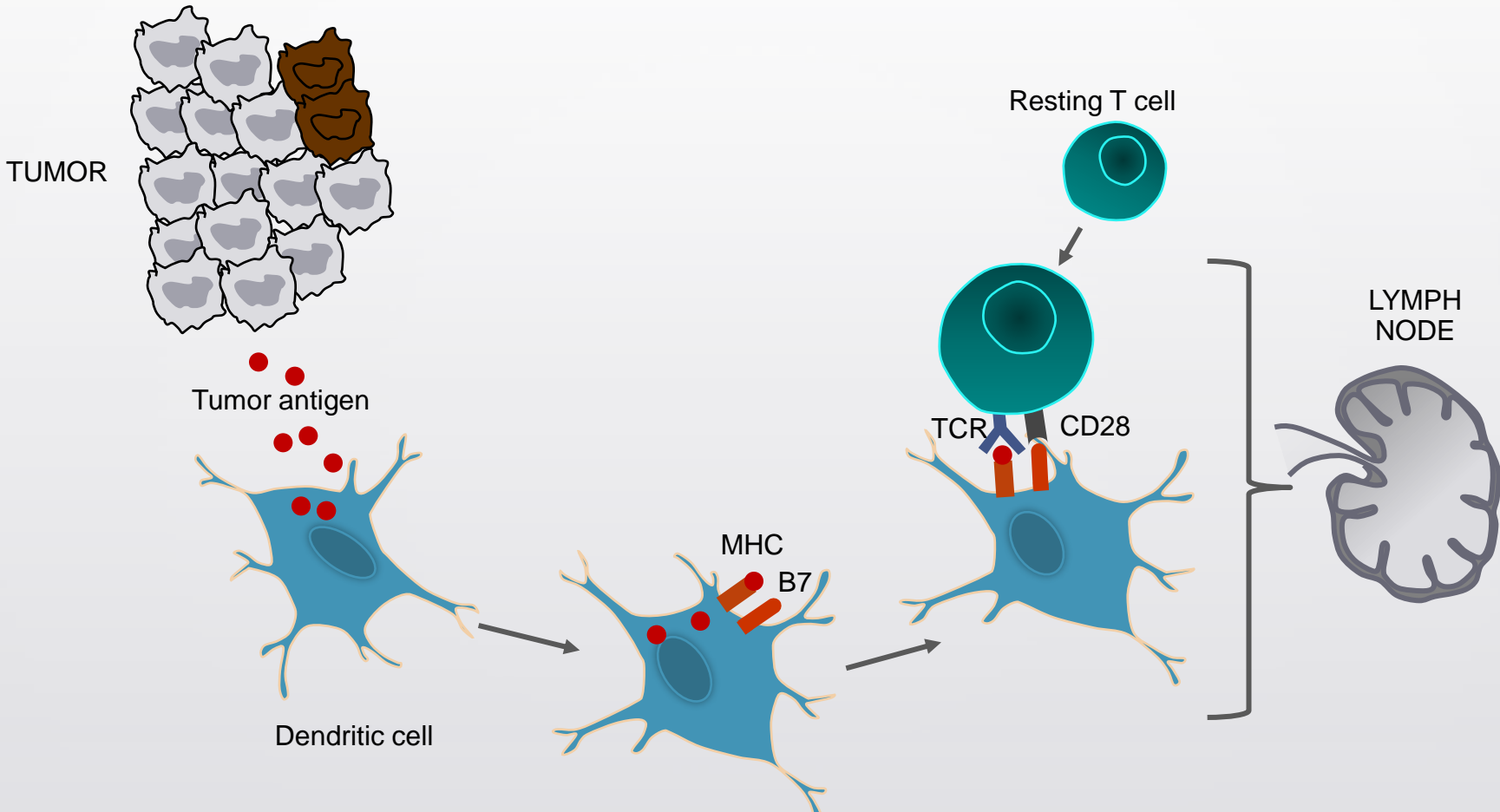


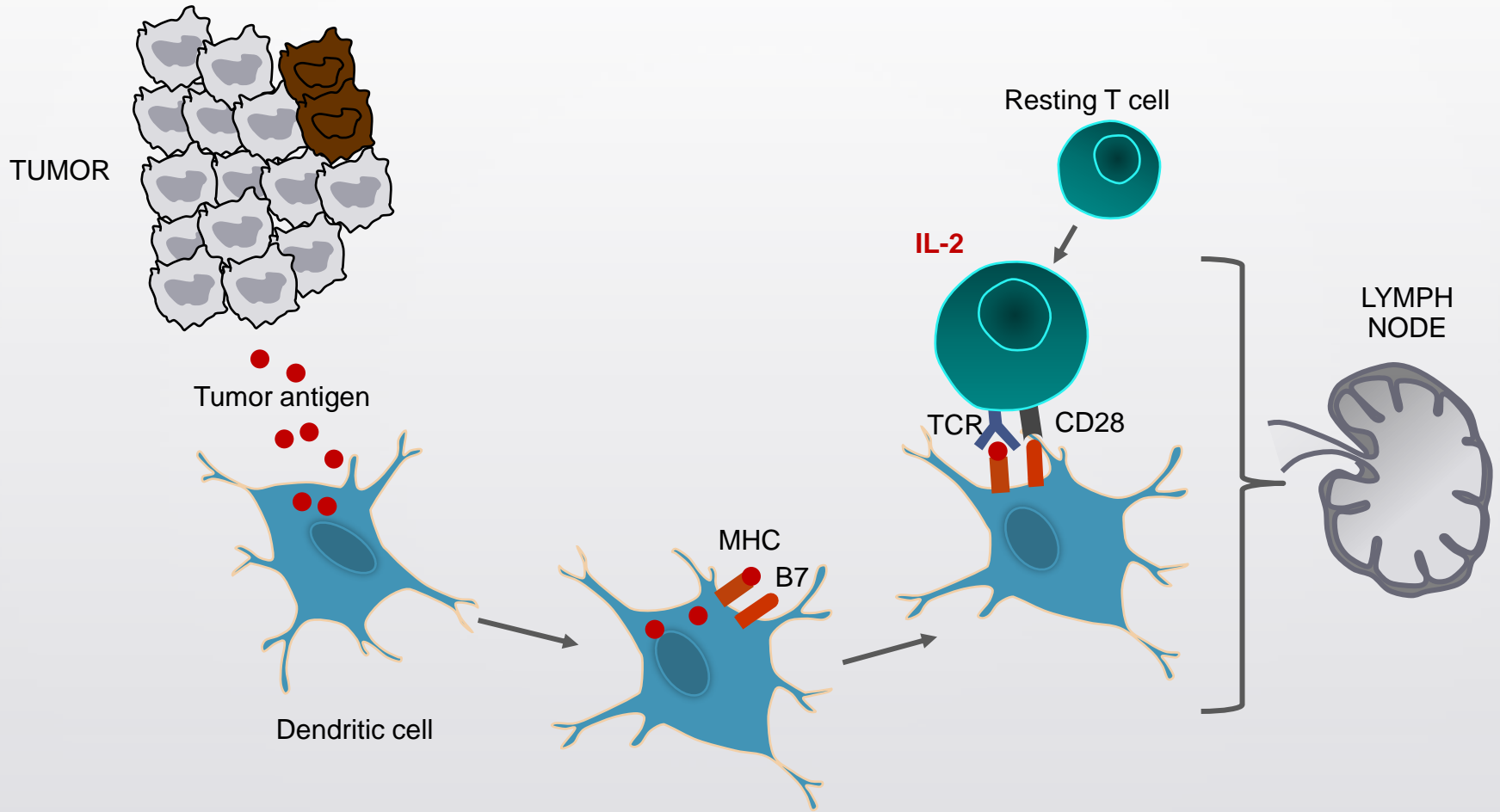
Tumor antigen

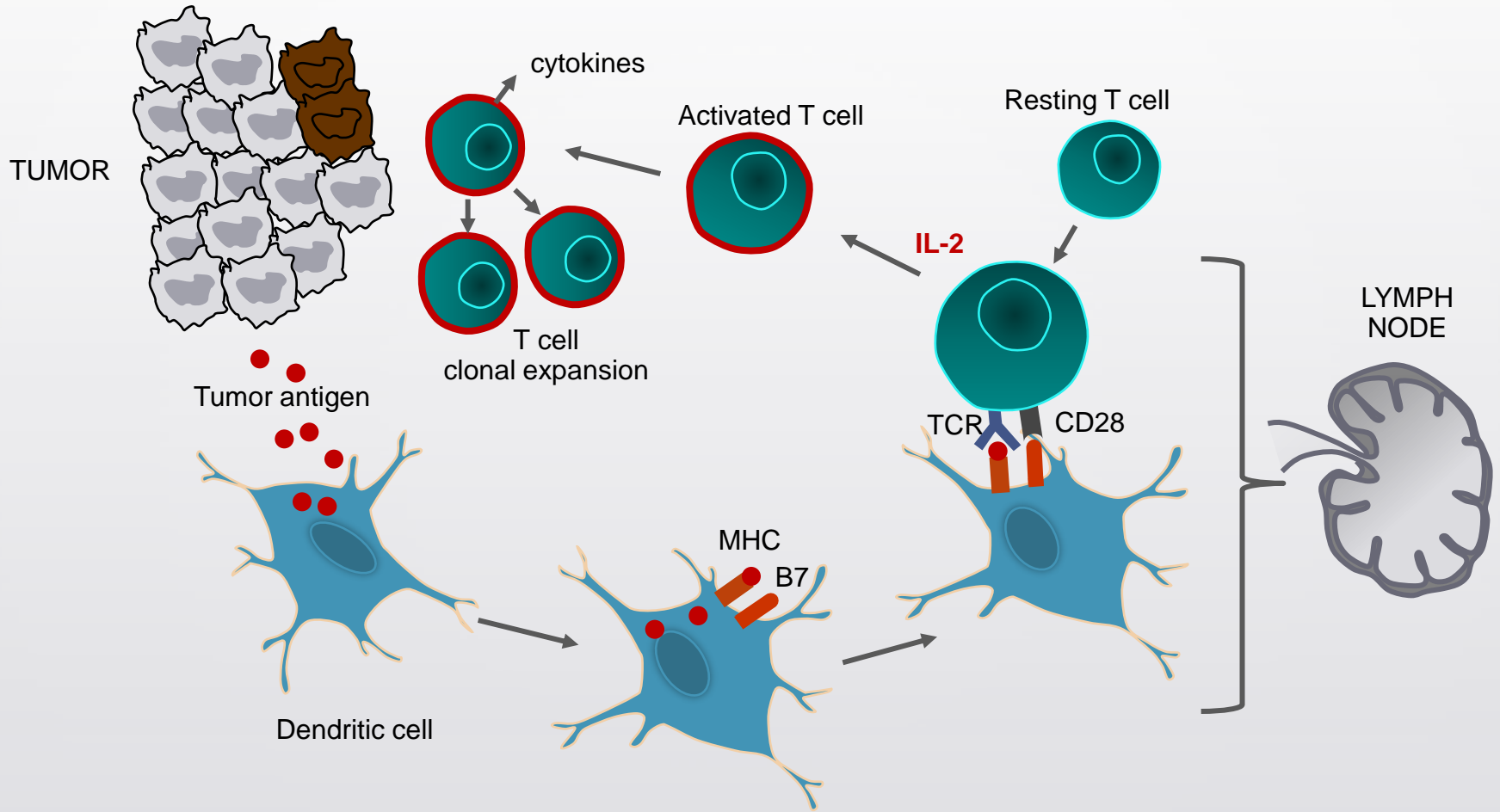


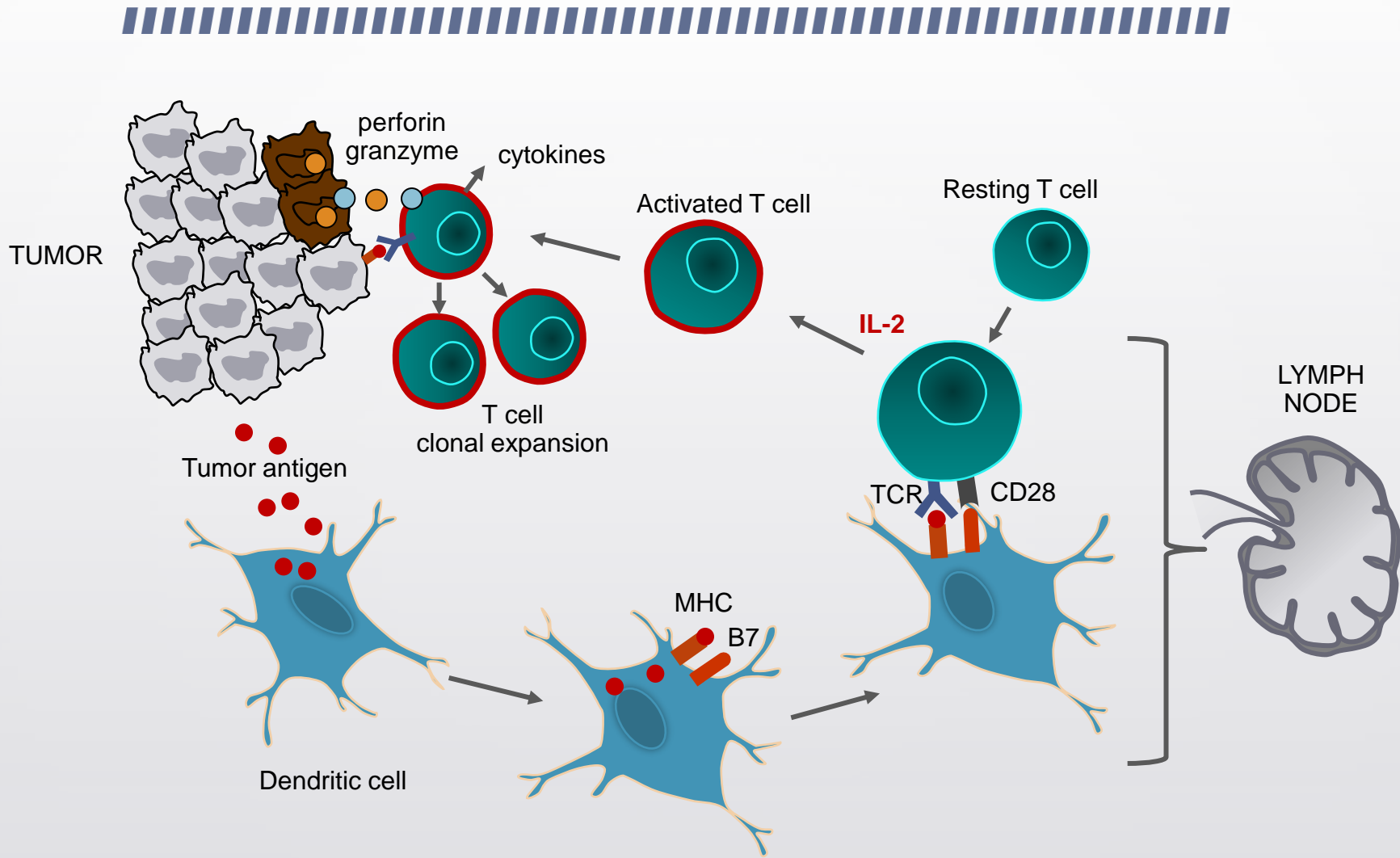
Dendritic cell

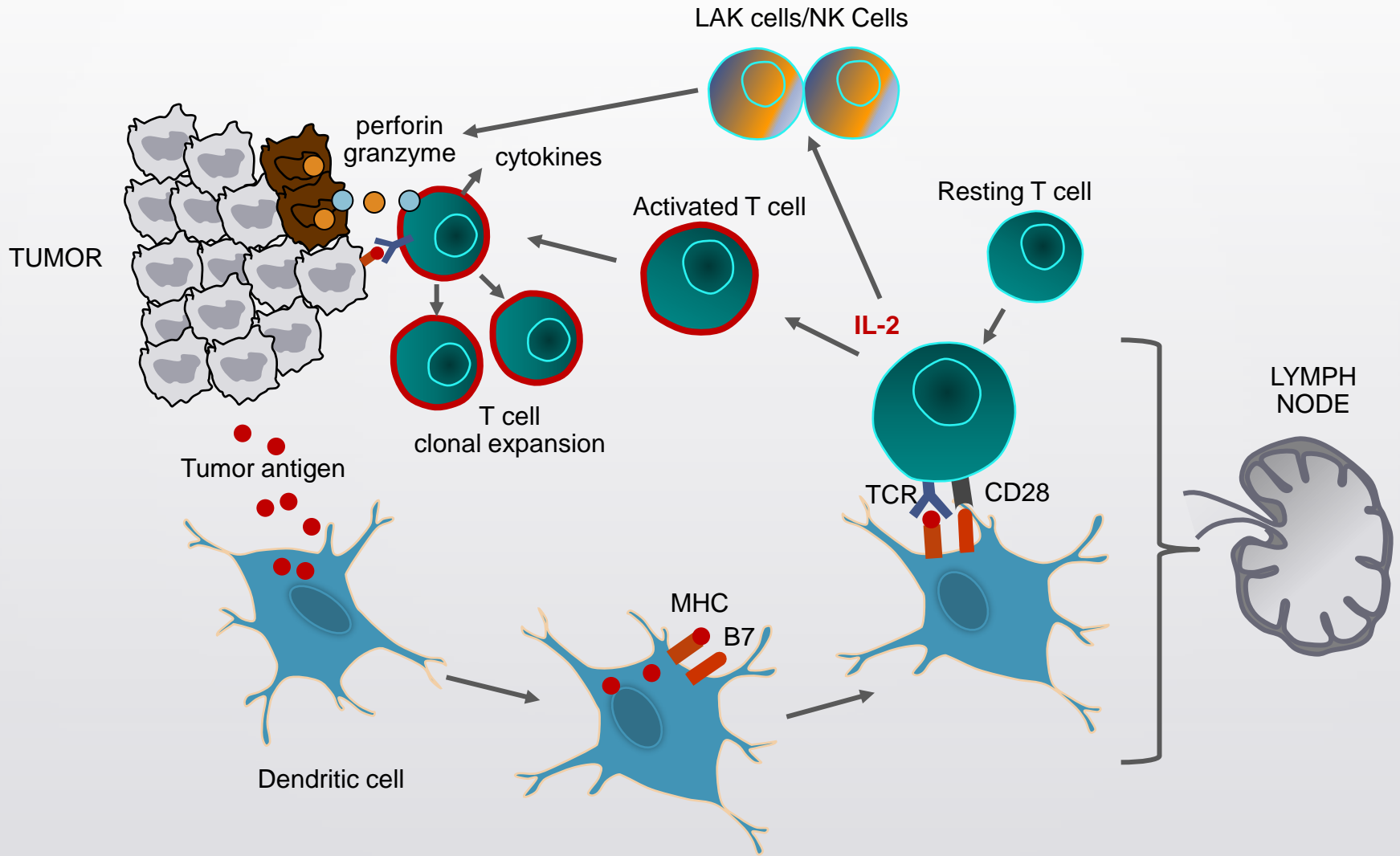








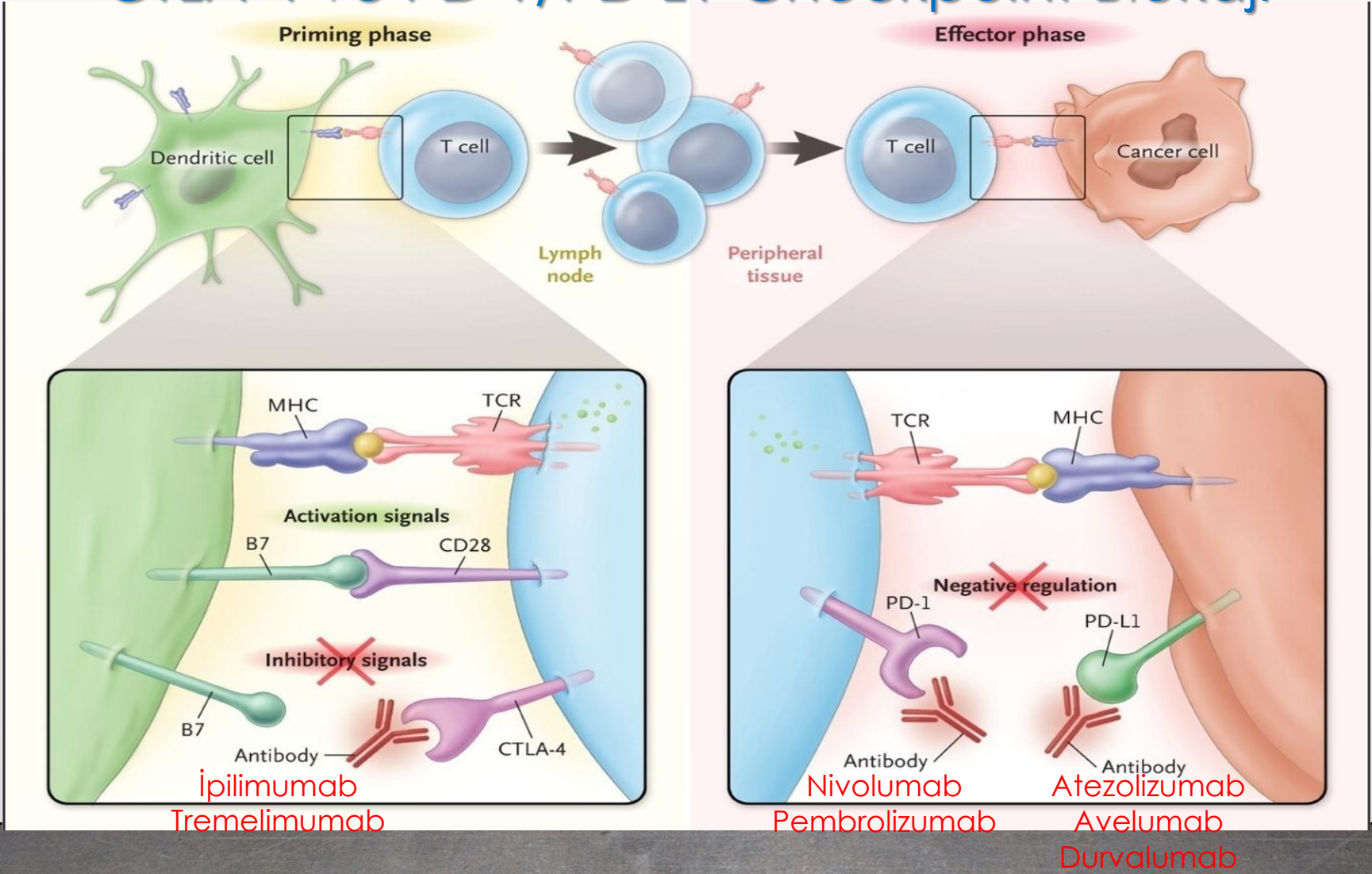




İmmün Kontrol Noktaları

- İmmün kontrol noktaları, immün sistemin uygun süre ve derinlikte immün yanıtın verilmesi için düzenleyici yolaklardır.
- Bu nedenle özellikle aşağıdaki durumlarda hayati rol oynamaktadır.
 - İmmün yanıtın düzenlenmesi
 - Otoimmünitinin önlenmesi
 - Eşzamanlı, paralel hasarın önlenmesi

CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 Checkpoint Blokajı





Tasuku Honjo

James P Allison

James P Allison, T cell - antigen receptor kompleksini lizole etti

Tasuku Honjo, PD1 reseptörünü keşfetti

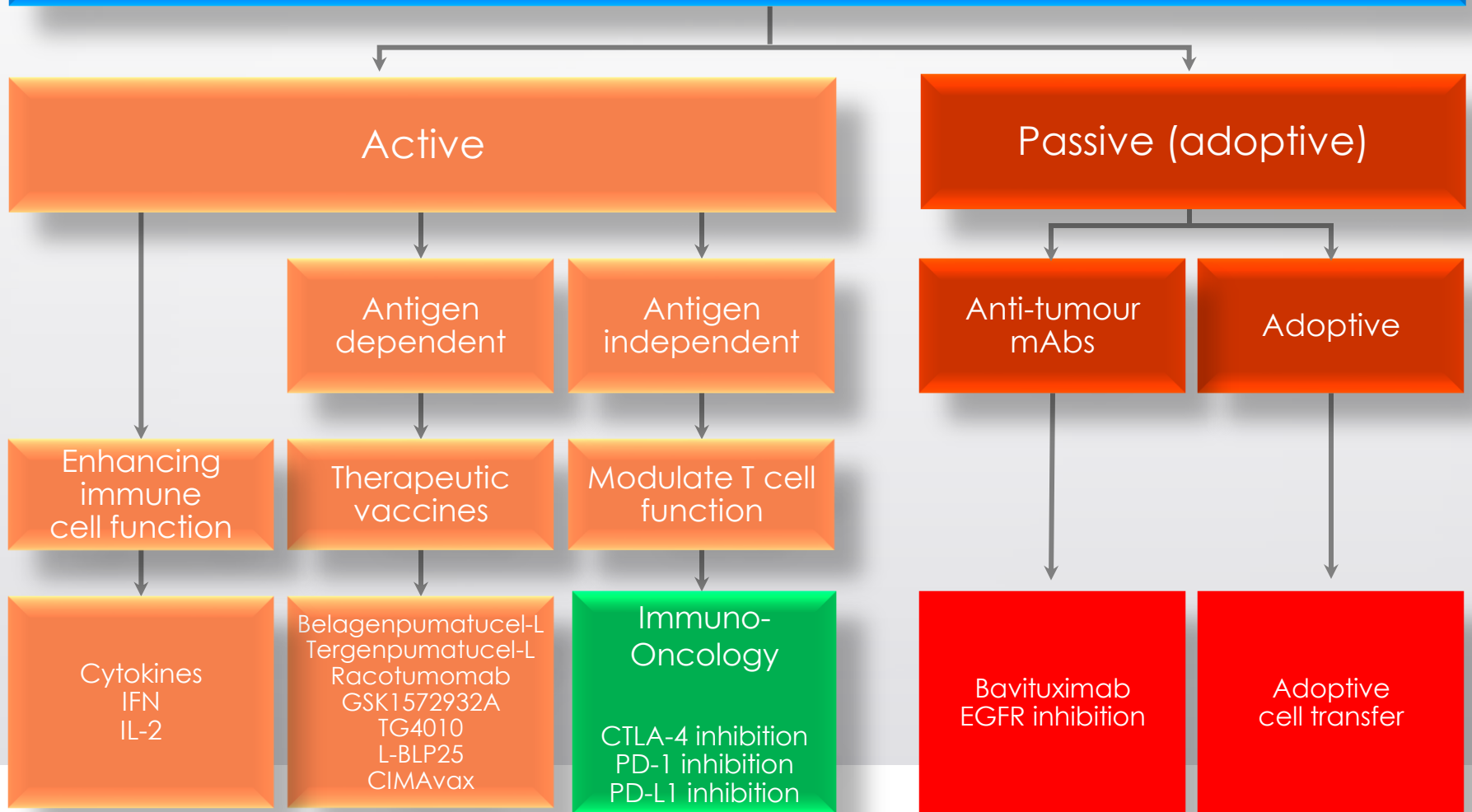
2018 Nobel tıp Ödülü Bu iki Bilim adamına :

Kanser tedavisinde negatif immun regulasyonun önemini keşfettikleri için verildi.



İmmunoterapi Yaklaşımları

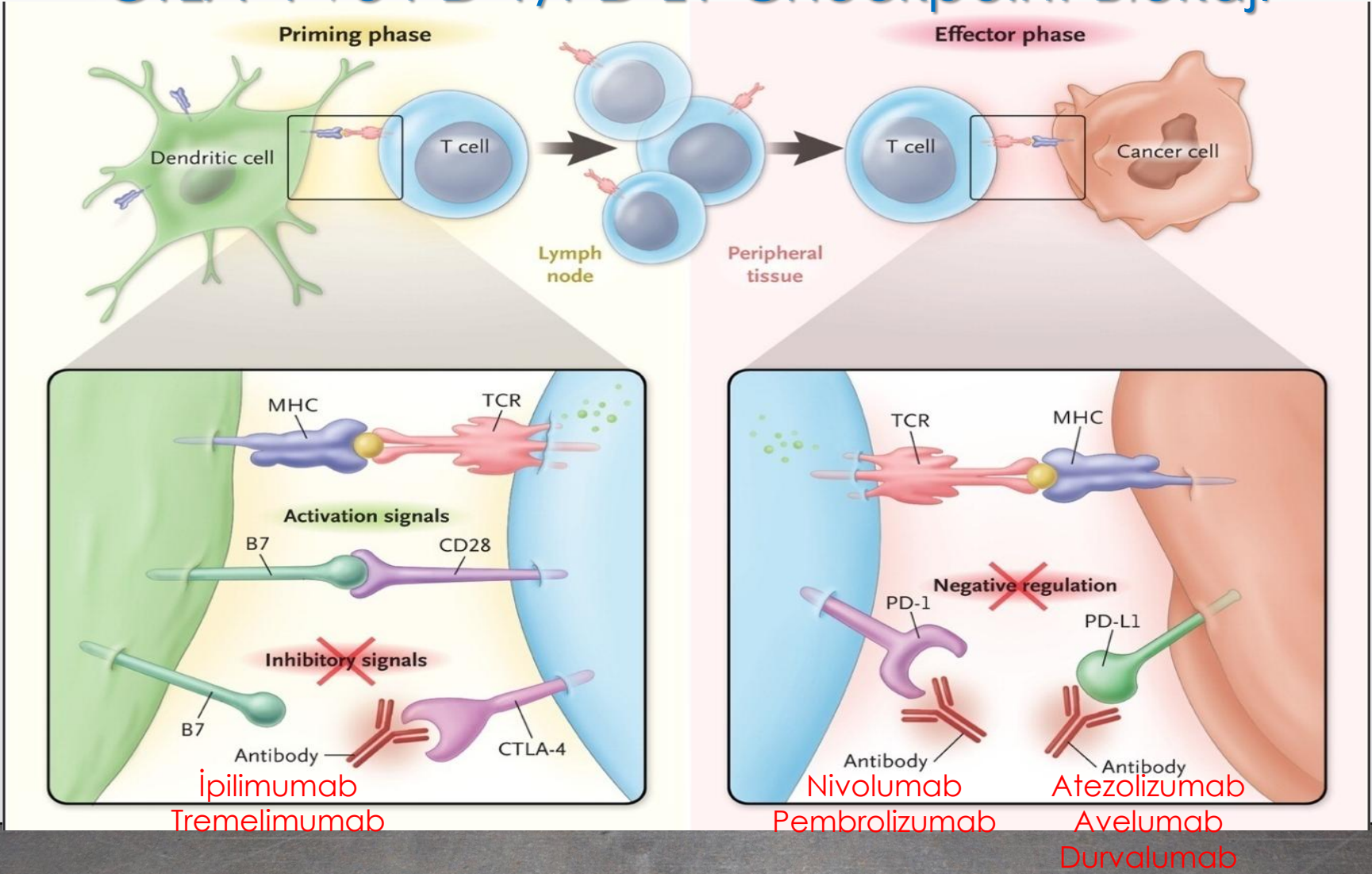
Immunotherapy





Check-Point Inhibitörleri

CTLA-4 ve PD-1/PD-L1 Checkpoint Blokajı





İmmun kontrol noktası (checkpoint) blokajı yapan tedavilerin özellikleri:

- Kanser hücrelerini direkt olarak hedeflemez
- Kanser aşısı veya bağışıklık sistemi habercisi olan sitokinler gibi konak bağışıklık yanıtını arttırmaya çalışmaz
- **Bağışıklık sisteminin etkisini duruduran fren mekanizmalarını bozar**

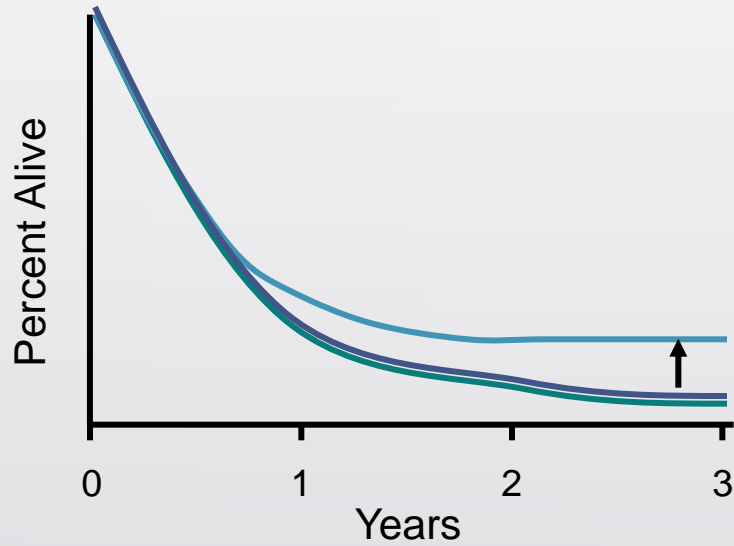


Immunoterapiye Yanıtın Özellikleri

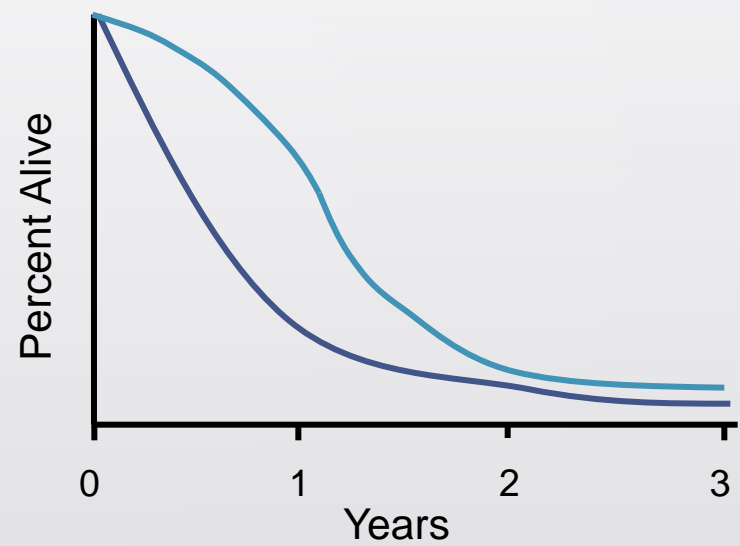
Immunoterapi vs Hedef Tedavi



Immunotherapy

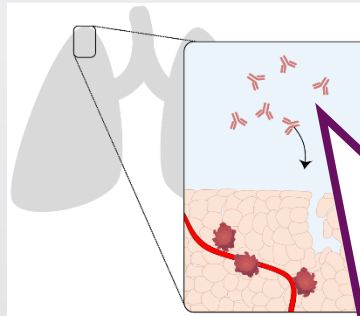
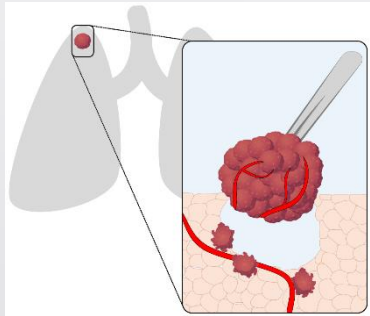
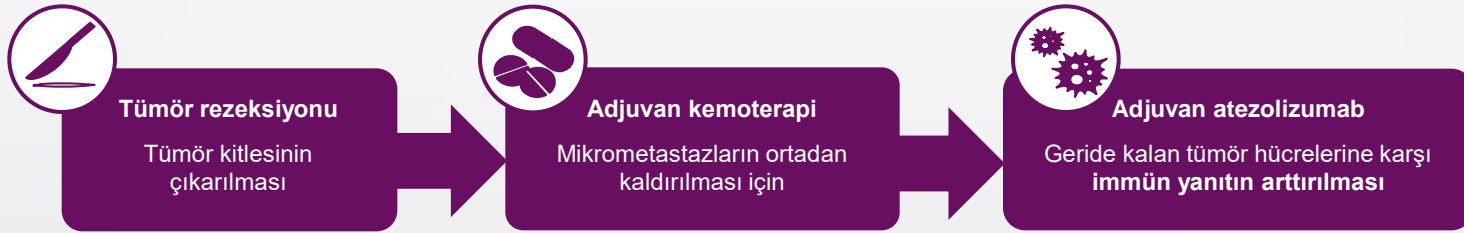


Targeted Therapy

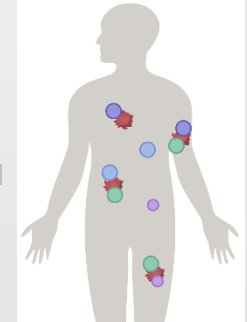


**Erken Evre Küçük Hücreli Dışı
Akciğer Kanserinde
▼
Atezolizumab
(IMpower010 Çalışması)**

Adjuvan kanser immünoterapisinin hedefi, mikrometastazları hedefleyerek relapsı önlemektir.

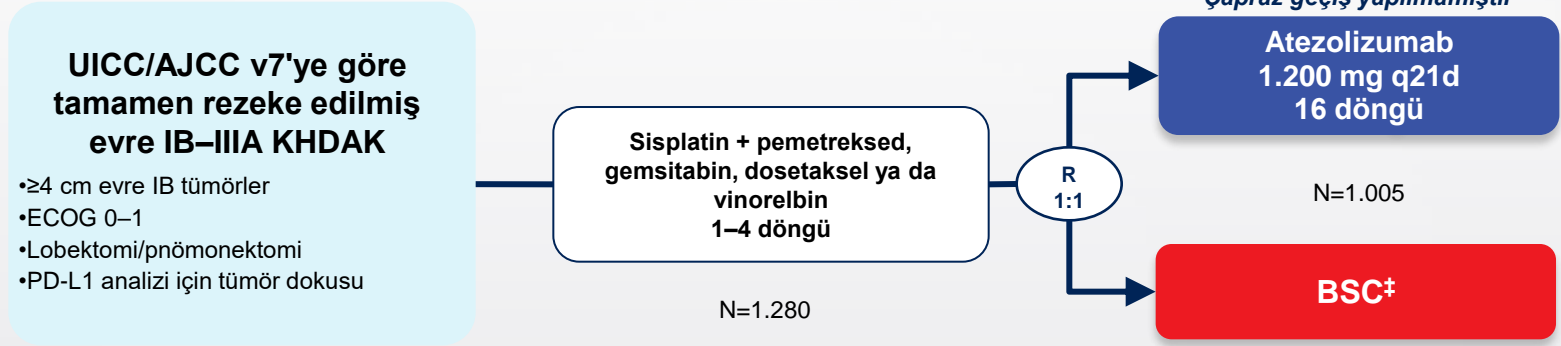


Adjuvan kanser immünoterapisi, cerrahi girişimden sonra immün yanıtı canlandırarak T hücrelerinin rezidüel tümör hücrelerini izlemek üzere stimüle edilmesine yol açabilmektedir.



Mikrometastazlar ortadan kaldırılmalı ve rezidüel tümör hücreleri izlenmelidir.¹⁻⁴

IMpower010, rezeke edilmiş IB–IIIA KHDAK'de adjuvan kemoterapiden sonra atezolizumab'ın BSC ile karşılaştırıldığı açık etiketli bir faz III çalışmadır.^{1,2}



Katmanlandırma faktörleri

- Erkek/kadın
- Evre (IB, II ve IIIA karşılaştırması)
- Histoloji
- PD-L1 tümör ekspresyonu durumu*: TC2/3 ve herhangi bir IC, TC0/1 + IC2/3 ve TC0/1 + IC0/1 karşılaştırması

Primer sonlanım noktaları

- INV-DFS'nin hiyerarşik olarak test edildiği popülasyonlar:
 - ≥%1 PD-L1 TC (SP263'e göre) evre II–IIIA
 - Randomize edilen tüm evre II–IIIA
 - ITT (evre IB–IIIA)

Önemli sekonder sonlanım noktaları

- ≥%50 PD-L1 TC (SP263'e göre) evre II–IIIA popülasyonda DFS
- 3 yıllık ve 5 yıllık DFS

IMpower010 çalışmasının yapıldığı dönemde, AJCC/UICC KHDAK sınıflamasında değişiklik yapmıştır

AJCC/UICC akciğer kanseri TNM sınıflaması ve klinik evreleme sisteminin 8. versiyonunda 7. versiyona göre yapılan güncellemeyle, adjuvan kemoterapi sağlanması gereken hasta tipleri değiştirilmemektedir

Her iki koldaki tetkikler de, aynı programda hastalık rekürrensi açısından düzenli taramaları ve gözlemi içermiştir
IC, tümörü infiltrate eden immün hücreler; INV, araştırmacı tarafından değerlendirilen; TC, tümör hücreleri.

*SP142 analizine göre; †hastalık rekürrensi açısından düzenli taramaları ve gözlemi içermektedir

1. Wakelee, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2021 (Abs 8500);

2. Felip, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021

IMpower010 çalışma popülasyonu, klinik uygulamada adjuvan kemoterapi alan hastaları temsil etmiştir.^{1,2}

Özellik	Tüm hastalar (N=1005)	≥%1 PD-L1 TC (SP263) (evre II-III A)		Randomize edilen tüm popülasyon (evre II-III A)		ITT (evre IB-III A)	
		Atezolizumab (n=248)	BSC (n=228)	Atezolizumab (n=442)	BSC (n=440)	Atezolizumab (n=507)	BSC (n=498)
Medyan (aralık) yaş, yıl	62 (26–84)	61 (34–82)	62 (26–84)	62 (33–82)	62 (26–84)	62 (33–83)	62 (26–84)
≥65 Yaş, n (%)	382 (38,0)	92 (37,1)	97 (42,5)	161 (36,4)	177 (40,2)	184 (36,3)	198 (39,8)
Cinsiyet, erkek, n (%)	672 (66,9)	171 (69,0)	147 (64,5)	295 (66,7)	294 (66,8)	337 (66,5)	335 (67,3)
İrk, n (%)							
Beyaz ırk	738 (73,4)	162 (65,3)	166 (72,8)	307 (69,5)	324 (73,6)	362 (71,4)	376 (75,5)
Asyalı	242 (24,1)	78 (31,5)	56 (24,6)	121 (27,4)	106 (24,1)	130 (25,6)	112 (22,5)
Diğer	25 (2,5)	8 (3,2)	6 (2,6)	14 (3,2)	10 (2,3)	15 (3,0)	10 (2,0)
ECOG PS, n (%)							
0	556 (55,3)	140 (56,5)	125 (54,8)	239 (54,1)	252 (57,3)	273 (53,8)	283 (56,8)
1	446 (44,4)	107 (43,1)	102 (44,7)	201 (45,5)	187 (42,5)	232 (45,8)	214 (43,0)
Histoloji, nonskuamöz, n (%)	659 (65,6)	152 (61,3)	143 (62,7)	292 (66,1)	296 (67,3)	328 (64,7)	331 (66,5)
Evre, n (%)							
IB	123 (12,2)	–	–	–	–	65 (12,8)	58 (11,6)
IIA	295 (29,4)	85 (34,3)	76 (33,3)	147 (33,3)	148 (33,6)	147 (29,0)	148 (29,7)
IIB	174 (17,3)	46 (18,5)	37 (16,2)	90 (20,4)	84 (19,1)	90 (17,8)	84 (16,9)
IIIA	413 (41,1)	117 (47,2)	115 (50,4)	205 (46,4)	208 (47,3)	205 (40,4)	208 (41,8)

Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021

1. Wakelee, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2021 (Abs 8500);

2. Felip, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021

IMpower010 çalışma popülasyonu, klinik uygulamada adjuvan kemoterapi alan hastaları temsil etmiştir.^{1,2}

Özellik	Tüm hastalar (N=1005)	≥%1 PD-L1 TC (SP263) (evre II-III A)		Randomize edilen tüm popülasyon (evre II-III A)		ITT (evre IB-III A)	
		Atezolizumab (n=248)	BSC (n=228)	Atezolizumab (n=442)	BSC (n=440)	Atezolizumab (n=507)	BSC (n=498)
Tütün ürünleri kullanım öyküsü, n (%)							
Hiçbir zaman	222 (22,1)	51 (20,6)	41 (18,0)	100 (22,6)	96 (21,8)	114 (22,5)	108 (21,7)
Halen devam eden/daha önce kullanan	783 (77,9)	197 (79,4)	187 (82,0)	342 (77,4)	344 (78,2)	393 (77,5)	390 (78,3)
SP263 ile PD-L1, ≥%1 TC, n (%)*	535 (54,6)	248 (100)	228 (100)	248 (57,8)	228 (53,0)	283 (57,4)	252 (51,9)
EGFR mutasyon durumu, n (%) [‡]							
Pozitif	117 (11,6)	23 (9,3)	20 (8,8)	49 (11,1)	60 (13,6)	53 (10,5)	64 (12,9)
Negatif	527 (52,4)	123 (49,6)	125 (54,8)	229 (51,8)	234 (53,2)	261 (51,5)	266 (53,4)
Bilinmiyor [§]	361 (35,9)	102 (41,1)	83 (36,4)	164 (37,1)	146 (33,2)	193 (38,1)	168 (33,7)
ALK rearrangement durumu, n (%) ^b							
Pozitif	33 (3,3)	12 (4,8)	11 (4,8)	14 (3,2)	17 (3,9)	15 (3,0)	18 (3,6)
Negatif	574 (57,1)	133 (53,6)	121 (53,1)	251 (56,8)	256 (58,2)	280 (55,2)	294 (59,0)
Bilinmeyen ^c	398 (39,6)	103 (41,5)	96 (42,1)	177 (40,0)	167 (38,0)	212 (41,8)	186 (37,3)

Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021. *ITT popülasyondaki 26 hastanın SP263 ile değerlendirilen PD-L1 durumu öğrenilmemiştir. [‡] Skuamöz olmayan KHDAK hastaları için, EGFR/ALK durumu yerel ölçekte ya da merkezi olarak değerlendirilmiştir. [§]ITT popülasyonda, EGFR durumu bilinmeyen hastaların %89,2'si ve ALK durumu bilinmeyen hastaların %80,7'sinde skuamöz KHDAK olduğu belirlenmiş ve yerel veya merkezi test yapılması gerekli olmamıştır

1. Wakelee, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2021 (Abs 8500);

2. Felip, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021

Çalışma kolları, hastalık ve tedavi özellikleri açısından dengeli bir dağılım göstermiştir. (ITT popülasyon)

Özellik	Tüm hastalar (n=1005)	ITT (evre IB-III A)*	
		Atezolizumab (n=507)	BSC (n=498)
Mediastinal lenf nodu diseksiyonu, n (%)	811 (80,7)	402 (79,3)	409 (82,1)
Mediastinal lenf nodu örneği alımı, n (%)	181 (18,0)	93 (18,3)	88 (17,7)
Bölgesel lenf nodu durumu (pN), n (%)			
N0	352 (35,0)	183 (36,1)	169 (33,9)
N1	348 (34,6)	170 (33,5)	178 (35,7)
N2	305 (30,3)	154 (30,4)	151 (30,3)
Cerrahi tipi, n (%)‡			
Lobektomi	785 (78,1)	394 (77,7)	391 (78,5)
Pnömonektomi	160 (15,9)	77 (15,2)	83 (16,7)
Bilobektomi	50 (5,0)	31 (6,1)	19 (3,8)
Cerrahi girişimden ilk atezolizumab tedavisine ya da BSC'ye kadar geçen medyan (aralık) süre, ay	5,2 (2,3-8,0)	5,2 (2,4-7,7)	5,1 (2,3-8,0)
Kemoterapi tedavisi, n (%)			
Sisplatin-dosetaksel	152 (15,1)	77 (15,2)	75 (15,1)
Sisplatin-gemsitabin	165 (16,4)	88 (17,4)	77 (15,5)
Sisplatin-vinorelbin	303 (30,1)	152 (30,0)	151 (30,3)
Sisplatin-pemetreksed	385 (38,3)	190 (37,5)	195 (39,2)

Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021

‡≤10 hasta içeren alt-gruplar gösterilmemektedir

*Yalnızca WCLC 2021'de yayımlanmış ITT verileri

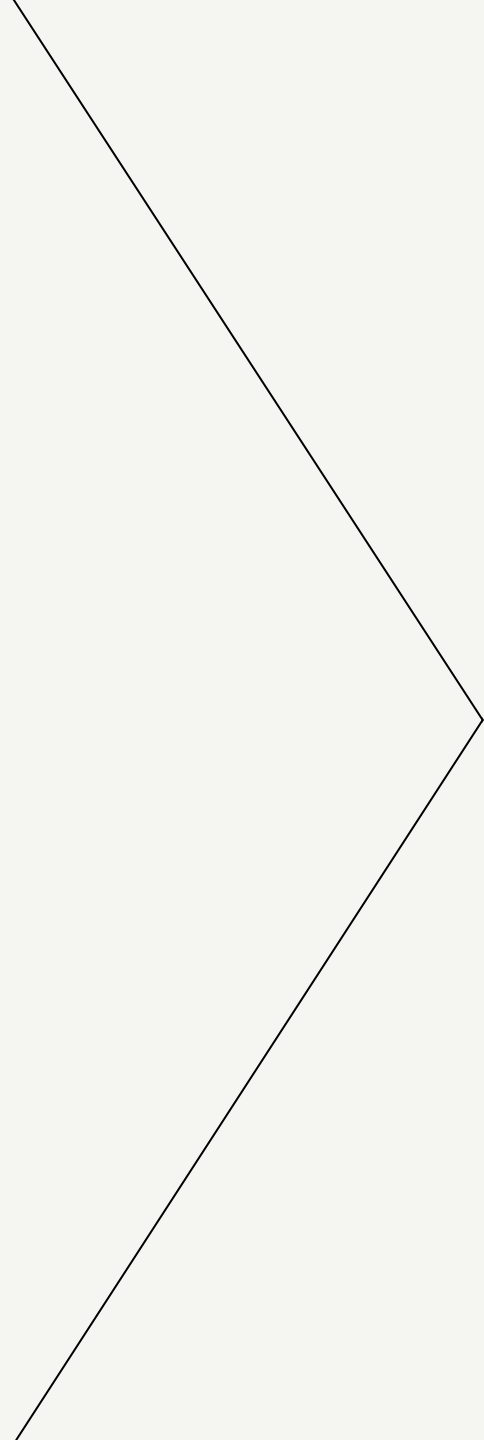
Kemoterapi Tedavisi (*Randomize Edilen ITT Popülasyon**)

Kemoterapi tedavisi	Tüm hastalar (n=1005)
Sisplatin-doksetaksel	n=152
4 siklus sisplatin uygulanan, n (%)	145 (95,4)
4 siklus dosetaksel alan, n (%)	144 (94,7)
Sisplatin-gemsitabin	n=165
4 siklus sisplatin uygulanan, n (%)	130 (78,8)
4 siklus gemsitabin uygulanan, n (%)	126 (76,4)
Sisplatin-vinorelbin	n=303
4 siklus sisplatin uygulanan, n (%)	245 (80,9)
4 siklus vinorelbin alan, n (%)	243 (80,2)
Sisplatin-pemetreksed	n=385
4 siklus sisplatin uygulanan, n (%)	341 (88,6)
4 siklus pemetreksed alan, n (%)	344 (89,4)

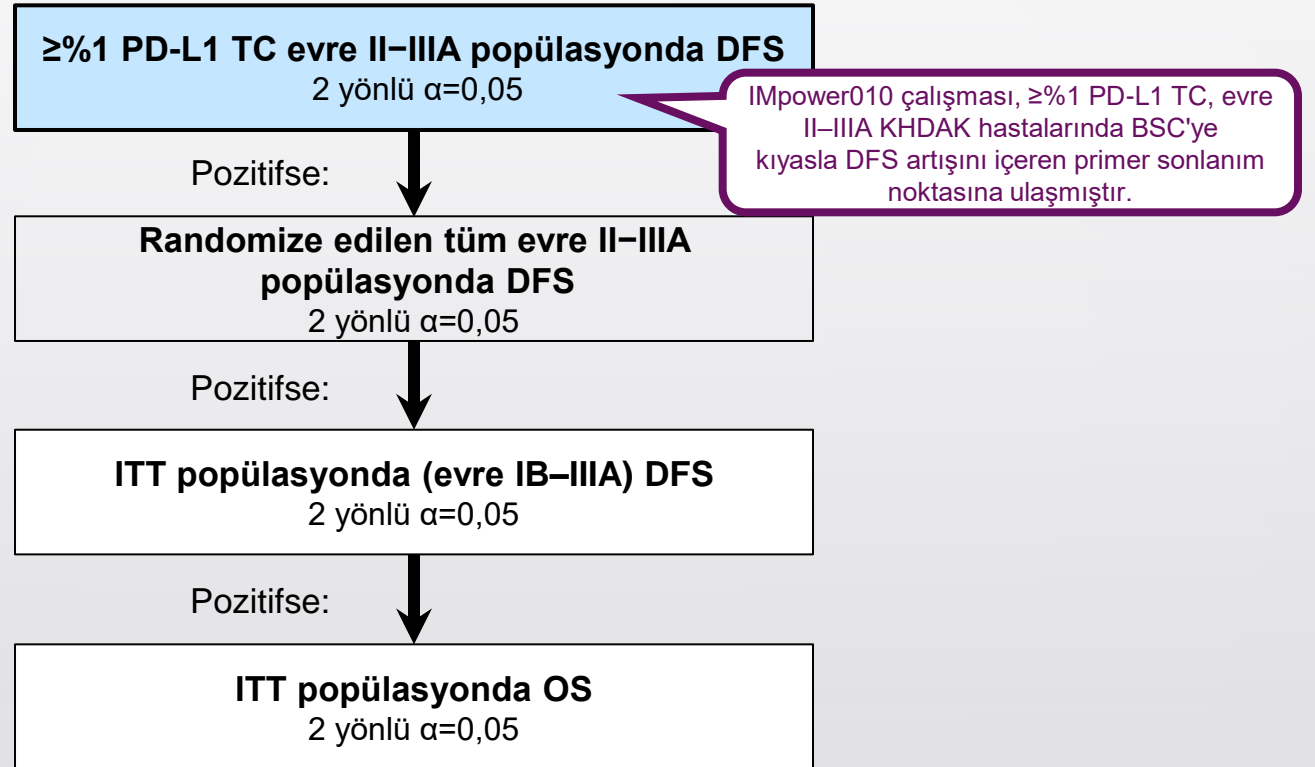
Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021

* ≥1 doz kemoterapi (sisplatin, vinorelbin, dosetaksel, gemsitabin, pemetreksed) almış ve kayıt fazı sırasında kaydedilmiş olan ve daha sonra atezolizumab ya da BSC gruplarına randomize edilen tüm uygun hastalar olarak tanımlanmıştır

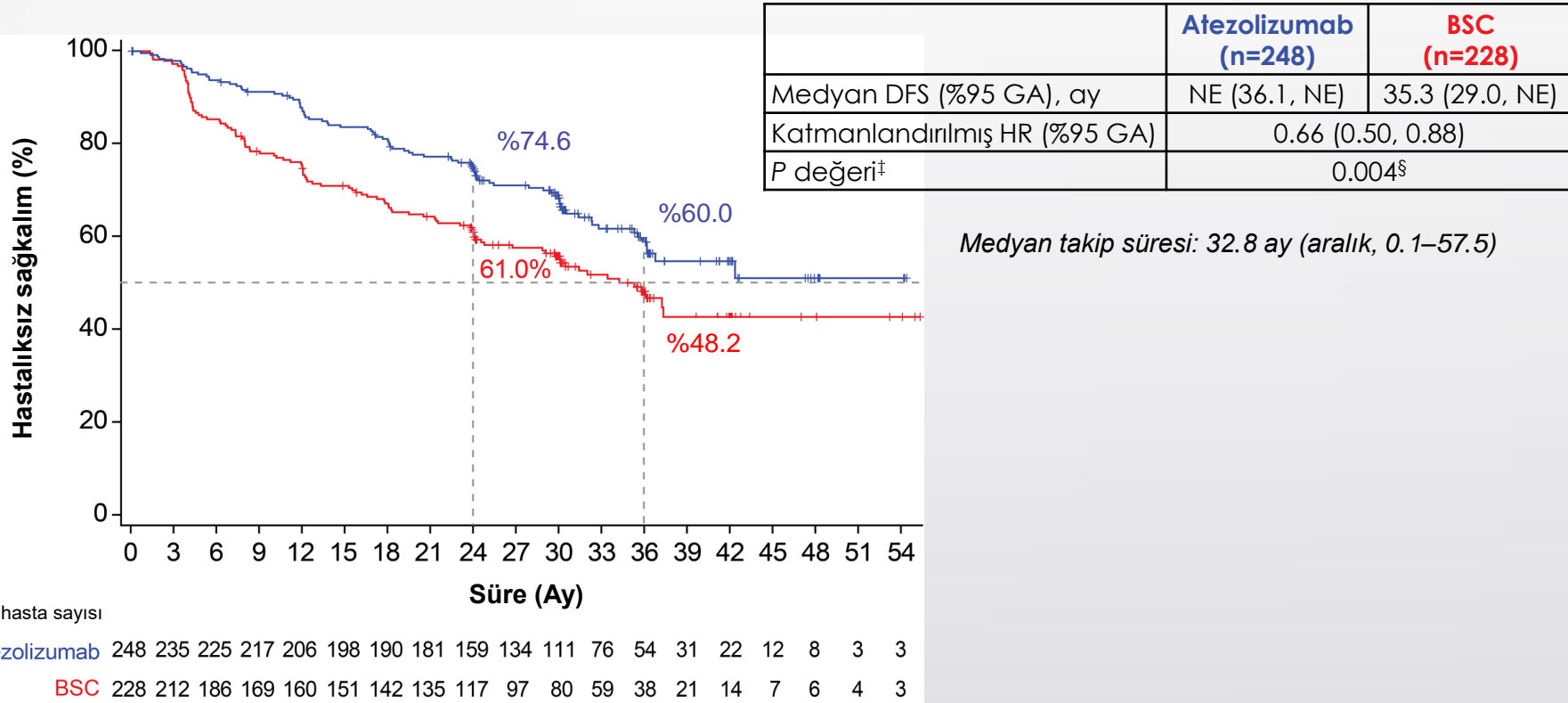
IMpower010: Etkililik
(Primer Analiz)



İlk olarak; primer DFS sonlanım noktası, randomize edilen $\geq\%1$ PD-L1 TC evre II–III A popülasyonunda test edilmiştir.



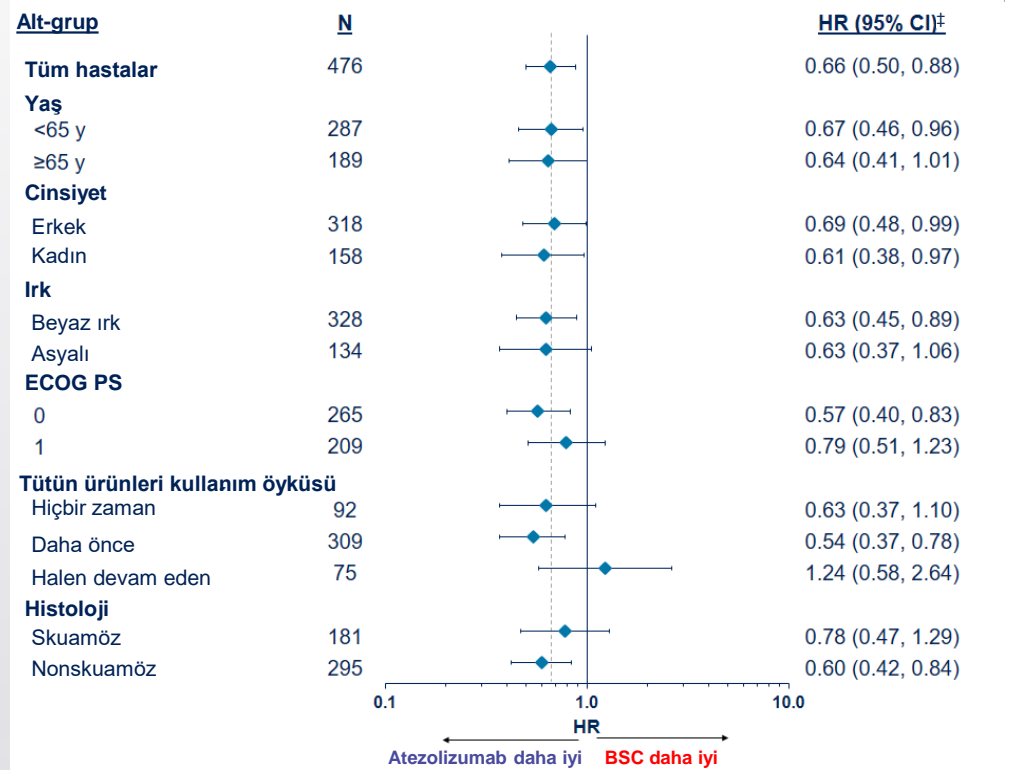
≥%1 PD-L1 TC* evre II–IIIA popülasyonda DFS yararı gözlenmiştir. (primer sonlanım noktası)



Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021. NE, değerlendirilemeyen. *SP263 analizine göre.

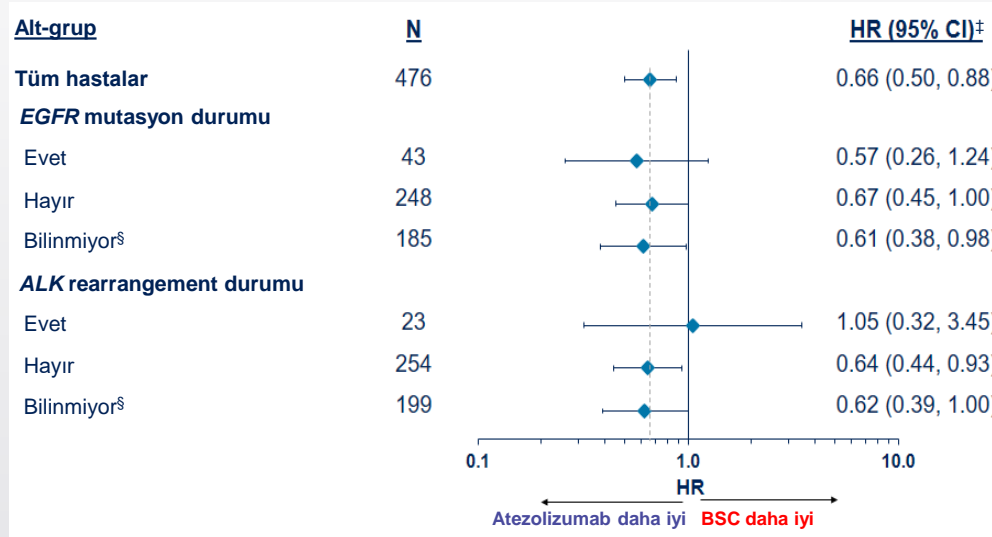
‡Katmanlandırılmış log-sıra testi. §DFS için anlamlılık sınırı aşılmıştır

≥%1 PD-L1 TC* evre II–IIIA popülasyonu içeren önemli alt-gruplarda tutarlı bir biçimde DFS yararı gözlenmiştir.



Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021. *PP263 analizine göre. †Tüm hastalar için katmanlandırılmış, diğer alt-grupların tümü için katmanlandırılmamıştır.

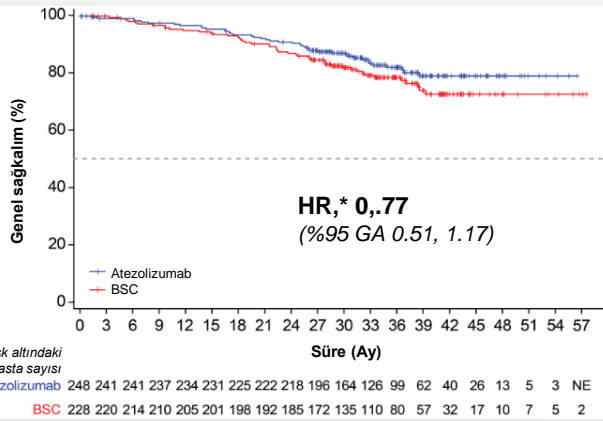
≥%1 PD-L1 TC* evre II–IIIA popülasyonu içeren önemli alt-gruplarda tutarlı bir biçimde DFS yararı gözlenmiştir.



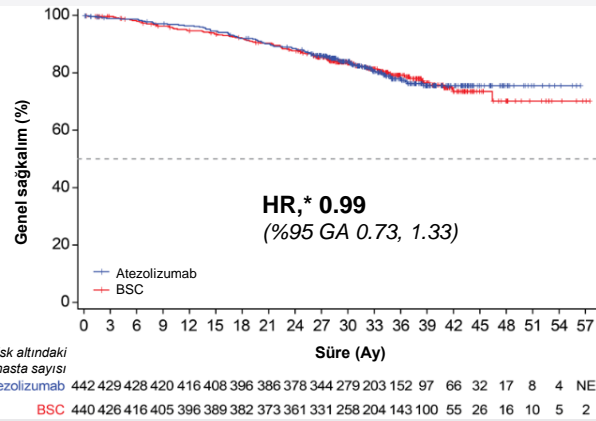
Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021. *SP263 analizine göre. †Tüm hastalar için katmanlandırılmış, diğer alt-grupların tümü için katmanlandırılmamıştır. §ITT popülasyonda, EGFR ya da ALK durumu bilinmeyen hastaların sırasıyla %89,2'si ve %80,7'sinde skuamöz KHDAK olduğu belirlenmiş ve yerel veya merkezi test yapılması gerekli olmamıştır

Ara DFS analizindeki erken OS verileri, $\geq 1\%$ PD-L1 TC evre II–IIIa'da OS artışı yönünde eğilim göstermiştir.

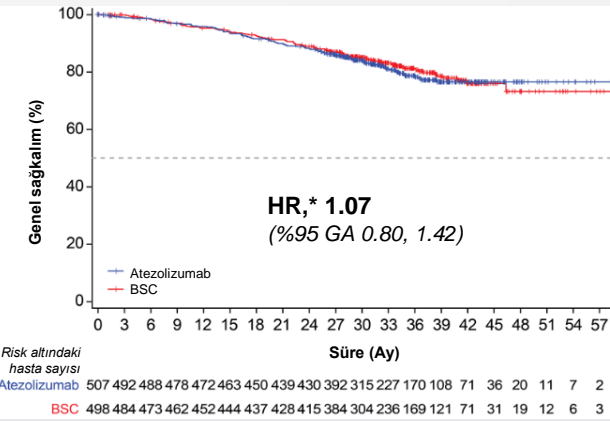
$\geq 1\%$ PD-L1 TC evre II–IIIa



Randomize edilen tüm evre II–IIIa



ITT

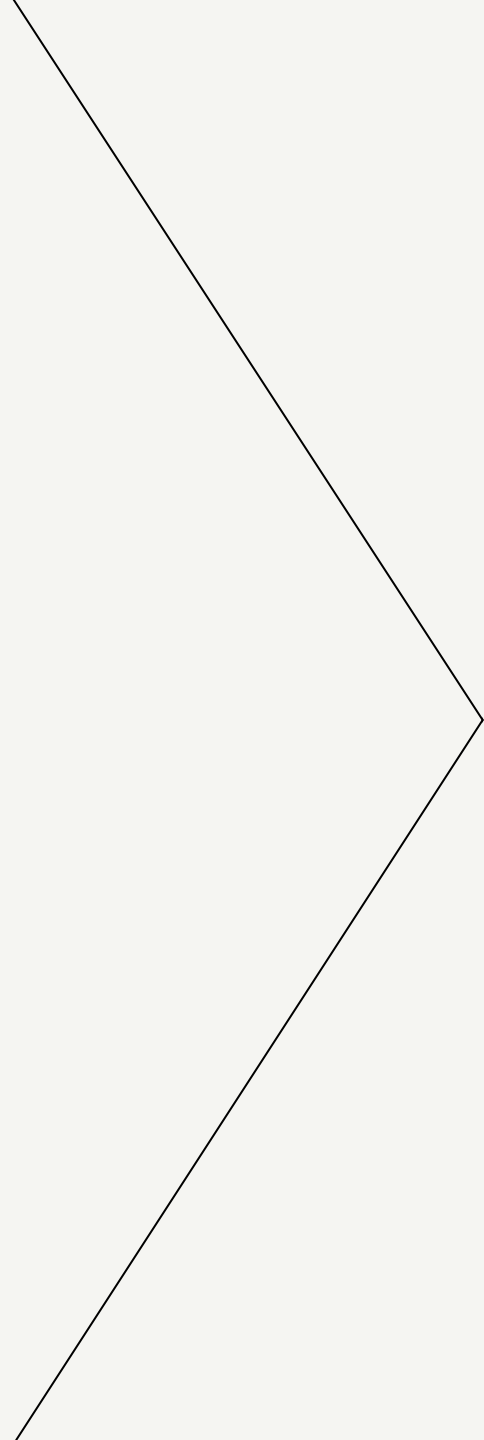


- OS verileri, önceden planlanmış olan ara DFS analizinde olgunlaşmamıştır.
 - ITT popülasyondaki OS formal olarak test edilmemiştir.
 - $\geq 1\%$ PD-L1 TC evre II–IIIa hastalarda atezolizumab ile OS artışı yönünde bir eğilim görülmüştür.
 - ITT popülasyonun final DFS analizinde pozitif olması durumunda OS formal olarak test edilebilmektedir.
 - Çalışmanın ilk interim OS analizi ilerleyen slayt'larda gösterilmektedir.

Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021. *Katmanlandırılmış

IMpower010: Güvenlilik Verileri

(Primer Analiz)



Güvenlilik profili yönetilebilir nitelikte olmuş ve yeni güvenlilik sinyalleri gözlenmemiştir.*

n (%)	Atezolizumab (n=495)	BSC (n=495)
Herhangi bir nedene bağlı AE	459 (92.7)	350 (70.7)
Tedaviyle ilişkili AE	335 (67.7)	–
Derece 3–4 AE	108 (21.8)	57 (11.5)
Tedaviyle ilişkili derece 3–4 AE	53 (10.7)	–
Ciddi AE	87 (17.6)	42 (8.5)
Tedaviyle ilişkili ciddi AE	37 (7.5)	–
Derece 5 AE	8 (1.6) [‡]	3 (0.6) [§]
Tedaviyle ilişkili derece 5 AE	4 (0.8)	–
Atezolizumab'a ara verilmesine yol açan AE	142 (28.7)	–
Atezolizumab'ın bırakılmasına yol açan AE	90 (18.2)	–
İmmün ilişkili AE'ler	256 (51.7)	47 (9.5)
Derece 3–4 immün ilişkili AE'ler	39 (7.9)	3 (0.6)
Sistemik kortikosteroidlerin kullanımını gerektiren immün ilişkili AE'ler	60 (12.1)	4 (0.8)

Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021.

*Veriler güvenlilik popülasyonuna (≥1 atezolizumab kullanan veya BSC'ye ayrılan, başlangıçtan sonra ≥1 değerlendirmesi olan randomize edilmiş tüm hastalar) dayanmaktadır. [‡]İnterstisyel akciğer hastalığı [¶]; pnömotoraks; çoklu organ disfonksiyonu sendromu [¶]; serebrovasküler olay; aritmi; miyokardit[¶]; akut miyeloid lösemi[¶]; akut kalp yetmezliği. [§]Pnömoni; pulmoner embolizm; aynı hastada kardiyak tamponad ve septik şok; [¶]araştırmacıya göre tedaviyle ilişkili

1. Wakelee, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC).ASCO 2021 (Abs 8500);

2. Felip, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021

Hastaların \geq %1'inde Ortaya Çıkan İmmün İlişkili AE'ler*

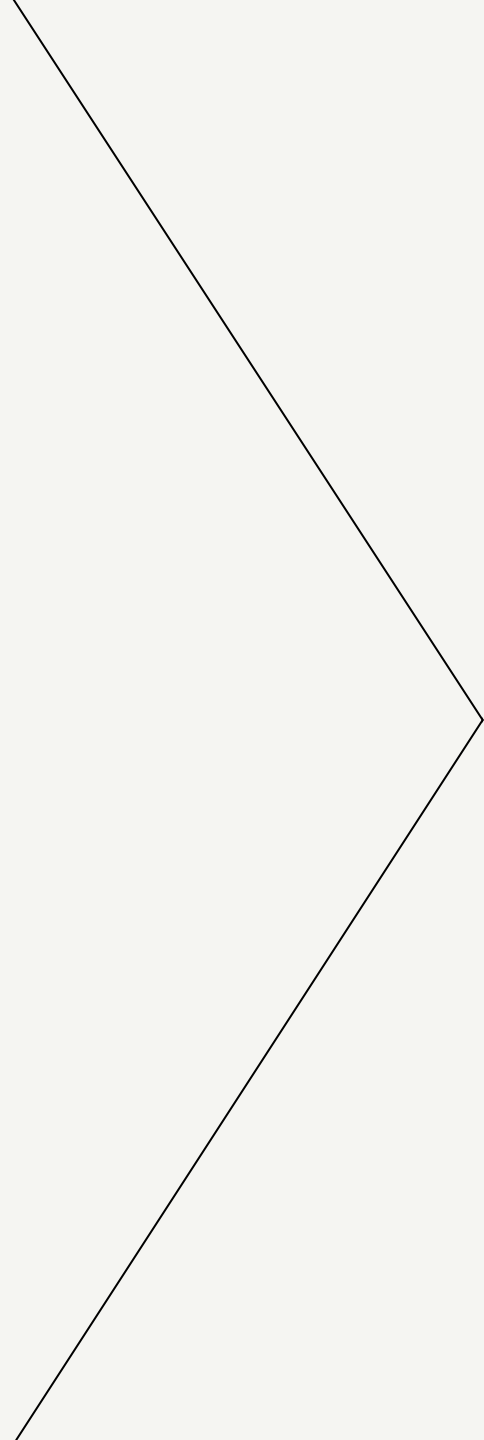
n (%)	Atezolizumab (n=495)		BSC (n=495)	
	Herhangi bir derece	Derece 3–4	Herhangi bir derece	Derece 3–4
Herhangi bir immün ilişkili AE	256 (51.7) [‡]	39 (%7.9)	47 (9.5)	5 (0.6)
Döküntü	91 (18.4)	7 (1.4)	11 (2.2)	0
Hepatit (tanı ve laboratuvar anormallikleri)	86 (17.4)	20 (4.0)	22 (4.4)	1 (0.2)
Hepatit (laboratuvar anormallikleri)	81 (16.4)	16 (3.2)	21 (4.2)	1 (0.2)
Hepatit (tanı)	7 (1.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	0
Hipotiroidizm	86 (17.4)	0	3 (0.6)	0
Hipertiroidizm	32 (6.5)	2 (0.4)	4 (0.8)	0
Pnömonit	19 (3.8) [§]	4 (0.8)	3 (0.6)	0
İnfüzyonla ilişkili reaksiyon	7 (1.4)	1 (0.2)	0	0
Adrenal yetmezlik	6 (1.2)	2 (0.4)	0	0

Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021.

*Veriler güvenlik popülasyonuna (\geq 1 atezolizumab kullanan veya BSC'ye ayrılan, başlangıçtan sonra \geq 1 değerlendirilmesi olan randomize edilmiş tüm hastalar) dayanmaktadır. [‡] 2 (%0,4) derece 5 olayı içermektedir. [§] 1 (%0,2) derece 5 olayı içermektedir

IMpower010: Biyobelirteç Analizleri

(Primer Analiz)

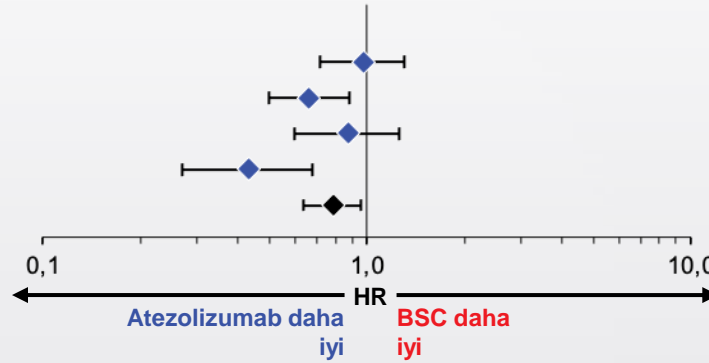


Atezolizumab ile BSC'ye kıyasla elde edilen DFS artışının, PD-L1 ekspresyon düzeyleriyle orantılı olduğu kaydedilmiştir.

Alt-grup (EGFR+/ALK+ dahil)

SP263 analiziyle PD-L1 durumu

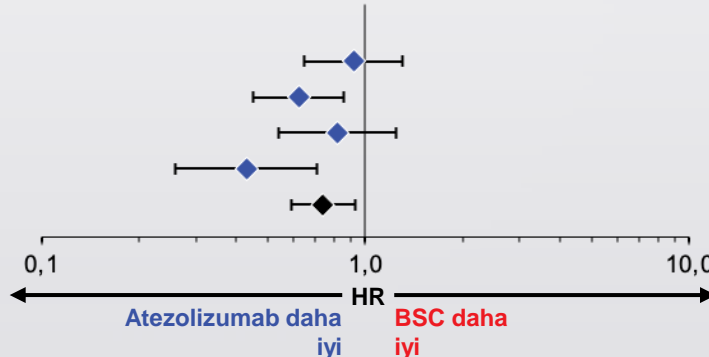
Alt-grup (EGFR+/ALK+ dahil)	n
<%1 TC	383
≥%1 TC	476
%1–49 TC	247
≥%50 TC	229
Tüm hastalar[¶]	882



Alt-grup (EGFR+/ALK+ dışında)[¶]

SP263 analiziyle PD-L1 durumu

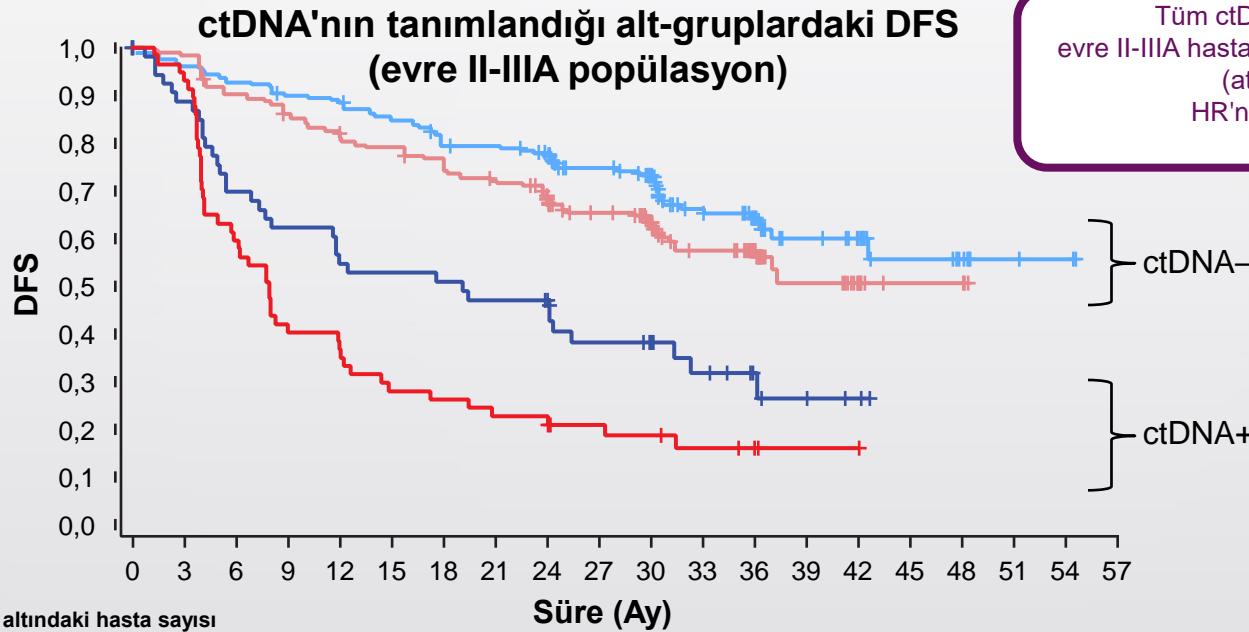
Alt-grup (EGFR+/ALK+ dışında) [¶]	n
<%1 TC	312
≥%1 TC	410
%1–49 TC	201
≥%50 TC	209
Tüm hastalar^{§§}	743



Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021

*SP263 analizine göre; [†]Tüm hastalar için katmanlandırılmış, diğer alt-grupların tümü için katmanlandırılmamıştır; [§]<%1 PD-L1 TC ve TC %1–49 alt-gruplarındaki DFS analizleri kişisel olarak yapılmıştır; [¶]SP263 ile değerlendirildiği üzere, 23 hastada PD-L1 durumu öğrenilmemiştir; [¶]EGFR+/ALK+ olduğu bilinen KHDAK hastalarını içermemektedir; ^{**}Diğer alt-grupların tümü için katmanlandırılmamıştır; ^{##}EGFR+/ALK+ dışlama analizleri post hoc olarak yapılmıştır; ^{§§}SP263 ile değerlendirildiği üzere, 21 hastada PD-L1 durumu öğrenilmemiştir

ctDNA pozitifliğinin kötü DFS için güçlü bir prognostik faktör olduğu belirlenmiş ve hem ctDNA+ hem de ctDNA- hastalarda Atezolizumab'ı destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.



Tüm ctDNA açısından değerlendirilebilir evre II-IIIa hastalarda mDFS 31.4 aya (BSC) kıyasla NR (atezo) olarak belirlenmiş ve HR'nin 0.69 (%95 GA: 0.53, 0.89) olduğu hesaplanmıştır.

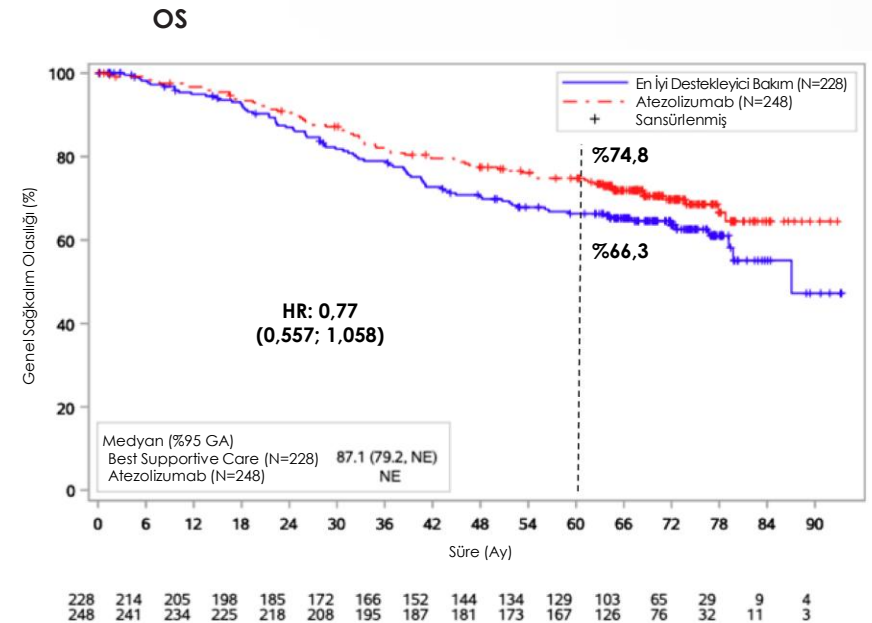
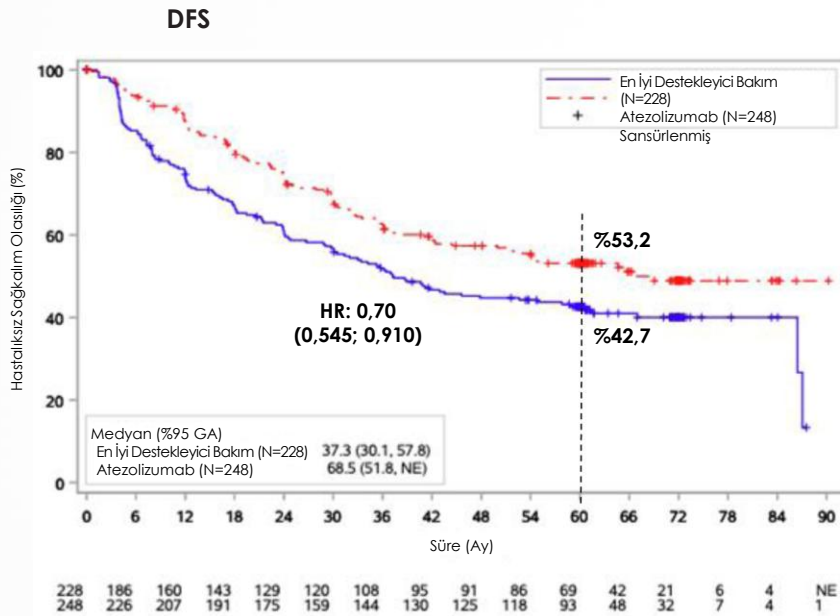
ctDNA-	Atezo (n=218)	BSC (n=204)
mDFS, ay	NR	NR
HR (%95 GA)	0.72 (0.52, 1.00)	
ctDNA+	Atezo (n=53)	BSC (n=59)
mDFS, ay	19.1	7.9
HR (%95 GA)	0.61 (0.39, 0.94)	

Klinik kesme tarihi: 21 Ocak 2021. Katmanlandırılmamış HR'ler gösterilmemektedir.

2024 ASCO

IMpower010: Rezeksiyon uygulanmış evre Ib-IIIa küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) adjuvan atezolizumab ile en iyi destekleyici bakımın karşılaştırıldığı faz III çalışmanın ≥ 5 yıllık takibinden sonra elde edilen final hastalıksız sağkalım (DFS) ve ikinci genel sağkalım (OS) ara sonuçları

IMpower010 Evre II–IIIA, PD-L1 \geq %1: DFS ve OS



Min. takip süresi: 60 ay **Medyan takip süresi: 65,2 ay**

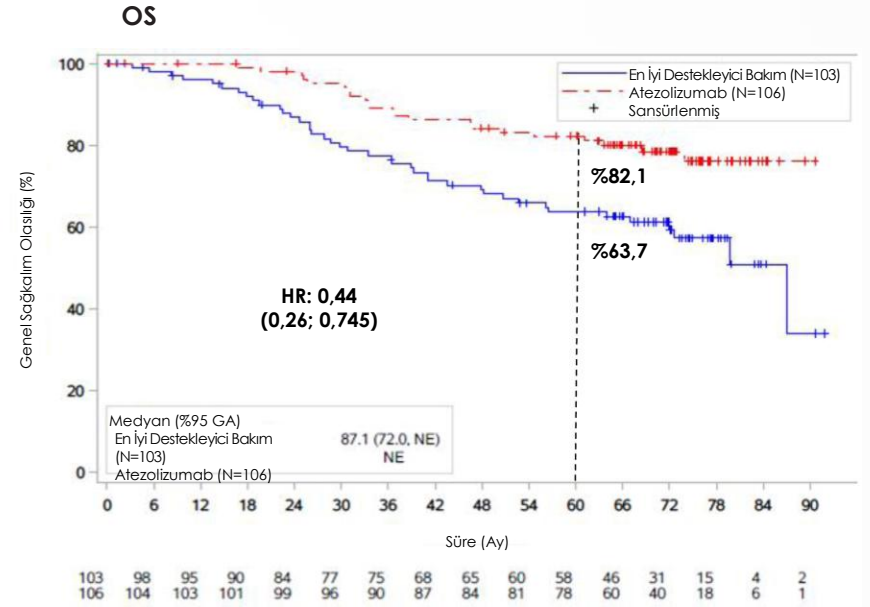
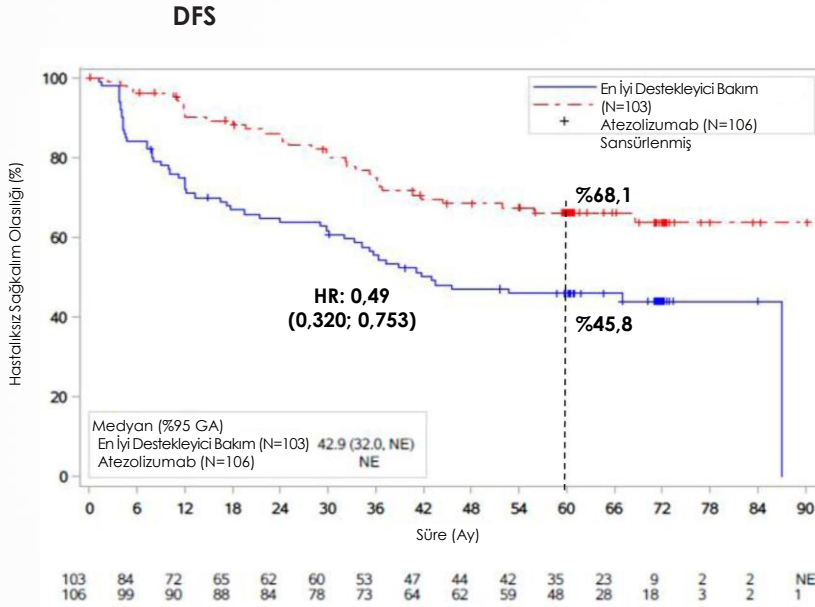
DFS IA ve OS IA1'de elde edilen veriler*: HR 0,66 ve 0,71

OS verileri, OS IA2'de rölatif olarak olgunlaşmamış durumda olup olayların ~%31'i gerçekleşmiştir.

Wakelee, et al. IMpower010: Final disease-free survival (DFS) and second overall survival (OS) interim results after \geq 5 years of follow up of a phase III study of adjuvant atezolizumab vs best supportive care in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). 2024 ASCO Yıllık Toplantısında sunulmuştur (Abs LBA8035);

Wakelee et al. IMpower010 ASCO 2021; Felip et al. IMpower010 WCLC 2022 OS IA1

IMpower010 Evre II–IIIA, PD-L1 \geq %50: DFS ve OS - EGFR/ALK hariç



Min. takip süresi: 60 ay **Medyan takip süresi: 65,2 ay**

DFS IA ve OS IA1'de elde edilen veriler*: HR 0,43 ve 0,42

OS verileri, OS IA2'de rölatif olarak olgunlaşmamış durumda olup olayların ~%31'i gerçekleşmiştir.

Wakelee, et al. IMpower010: Final disease-free survival (DFS) and second overall survival (OS) interim results after \geq 5 years of follow up of a phase III study of adjuvant atezolizumab vs best supportive care in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). 2024 ASCO Yıllık Toplantısında sunulmuştur (Abs LBA8035);

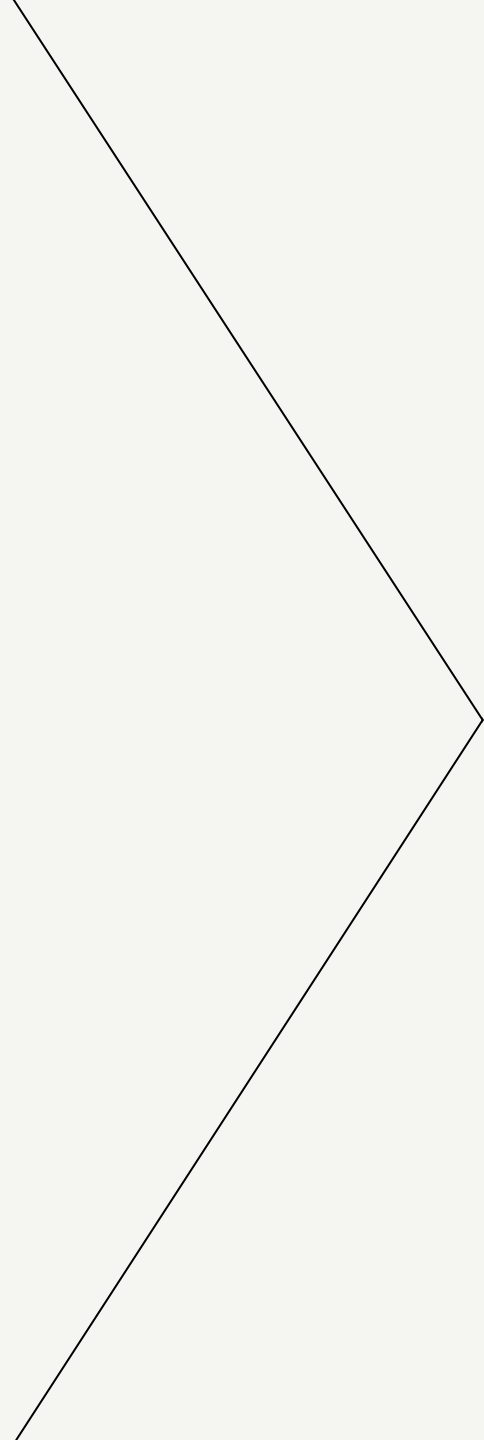
Wakelee et al. IMpower010 ASCO 2021; Felip et al. IMpower010 WCLC 2022 OS IA1

Atezolizumab NSCL Adjuvan TDV KÜB Özeti

TECENTRIQ 1200 mg/20 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre – Kısa Ürün Bilgisi Özeti

Endikasyonu: Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (EE-KHDAK): TECENTRIQ, PD-L1 ekspresyonu tümör hücrelerinde (TC) \geq %50 olan, yetişkin Evre II-IIIa küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, rezeksiyonu ve platin bazlı kemoterapiyi takiben, adjuvan tedavide monoterapi olarak endikedir. Non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde EGFR ve ALK mutasyonlarının negatif olması gereklidir. Hastalık nüksü veya kabul edilemez toksisite olmadıkça maksimum 1 yıl süreyle kullanımı uygundur.

EK BÖLÜM



IMpower010 çalışmasına hasta alım süreci başladığında kullanımda olan versiyon, TNM'nin 7. sürümüdür. IMpower010 çalışmasının yapıldığı dönemde, KHDAK sınıflamasında değişiklik yapılmıştır.

T tanımlayıcı	7. sürüm					8. versiyon				
	N Kategorileri					N Kategorileri				
	Genel evre					Genel evre				
	T/M	N0	N1	N2	N3	T/M	N0	N1	N2	N3
≤1 cm	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB	T1a	IA1	IIIB	IIIA	IIIB
>1–2 cm	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB	T1b	IA2	IIIB	IIIA	IIIB
>2–3 cm	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB	T1c	IA3	IIIB	IIIA	IIIB
>3–4 cm	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB	T2a	IB	IIIB	IIIA	IIIB
>4–5 cm	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
>5–7 cm	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC
Yapılar*	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC
>7 cm	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
Diyafram	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
Endobronşiyal: lokalizasyon/atelektazi 3–4 cm	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	T2a	IB	IIIB	IIIA	IIIB
Endobronşiyal: lokalizasyon/atelektazi 4–5 cm	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T4 (diyafram invazyonu ve >7 cm dışında kalan)‡	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	M1a					M1a				
M1b tek bir lezyon										
M1c çoklu lezyonlar										

IMpower010 çalışmasına tam rezeksiyon uygulanmış, **evre IB (≥4cm)–IIIA KHDAK (TNM 7. versiyona göre) hastalar kaydedilmiştir**

Turuncu renkteki kutular, v7 ya da v8'e göre IMpower010'a kaydedilen hastaları göstermektedir (Metastatik)

Renk Anahtarı

Evre IB
Evre IIA
Evre IIB
Evre IIIA
Evre IIIB

- Rami-Porta, et al. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017
- Detterbeck, The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? J Thorac Surg 2018 .
- Wakelee, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2021 (Abs 8500).
- Felip, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021

*Göğüs duvarı (parietal plevra ve superiör sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard;
‡Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra gövdesi ve karina



Final proposals for the 9th TNM classification

- T descriptors: No change
- N descriptors:
Split N2 into **single-station N2 (N2a)** vs **multiple-station N2 (N2b)**
- M descriptors:
M1a: pleural effusion/dissemination, pericardial effusion, contralateral intrapulmonary metastasis,
M1b: single metastasis in a single extrathoracic organ
M1c1: multiple metastases in a single extrathoracic organ system
M1c2: multiple metastases in multiple extrathoracic organ systems





8th Edition TNM Categories

T/M	Label	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Inv	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same Lobe Nod	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Ipsi Nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a PI Dissem	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Contr Nod	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single Les	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c Mult Les	IVB	IVB	IVB	IVB

9th Edition TNM Categories

T/M	Description	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2 to ≤3 cm	IA3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5 to ≤7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Same lobe tumor nodule	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 >7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilateral tumor nodule	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Pleural/pericardial dissemination	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Contralateral tumor nodule	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single extrathoracic lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple lesions, 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple lesions, >1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

**ALINA: Erken evre ALK+ KHDAAK
hastalarında kemoterapiye kıyasla adjuvan
alektinibin
etkililiđi ve güvenliliđi**

Rezekte edilebilir ALK+ KHDAK'de karşılanmamış ihtiyaç

- KHDAK hastalarının yaklaşık %30–40'ına rezekte edilebilir hastalık tanısı konulmaktadır.^{1–4} Tedaviye rağmen, hastalık rekürrensi görülme riski halen yüksektir (hastalık evresine bağlı olarak ~%45–76)^{5*}
- KHDAK olan hastaların %4–5'inde ALK rearanjmanları vardır; ALK+ KHDAK tipik olarak:^{6–13}
 - Daha genç yaştaki hastalarda görülür (tanı sırasındaki medyan yaş ~55 yıldır)
 - Sigara kullanmayan kişilerde daha yaygındır
 - Yüksek beyin metastazı riskiyle ilişkilidir (hastalık seyri boyunca hastaların ~%50–60'ı)
- **Rezekte edilebilir ALK+ KHDAK** olan hastalar için cerrahiden sonraki mevcut bakım standardı **adjuvan platin bazlı kemoterapidir**; immünoterapi önerilmemektedir¹⁴

*Pignon ve ark. (J Clin Oncol 2008) tarafından bildirilen 5 yıllık hastalısız sağkalım (DFS) olayı oranlarına dayanmaktadır

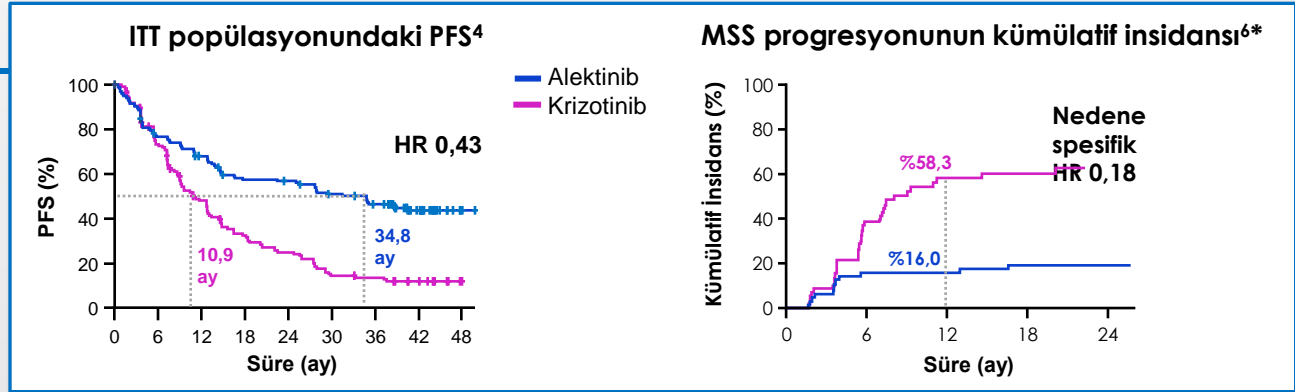
Alektinib, MSS'de etkili olan potent bir oral ALK TKI'dır

- İleri evre ALK+ KHDAK'de yapılan üç faz III araştırmada, krizotinibe kıyasla alektinib ile PFS'de istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan önemli iyileşmelerin¹⁻⁴ yanı sıra yüksek düzeyde intrakraniyal aktivite sağlandığı gösterilmiştir.⁵⁻⁷

ALEX¹

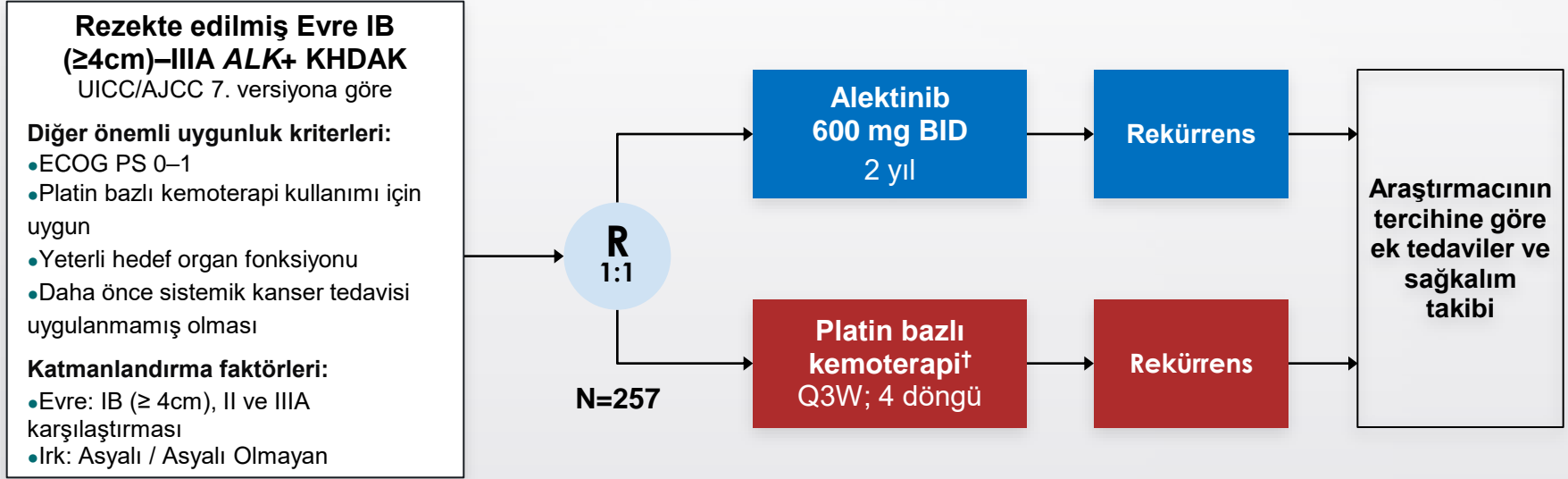
J-ALEX²

ALESIA³



- Uzun süreli alektinib tedavisinin iyi tolere edildiği ve yönetilebilir bir güvenlilik profiline sahip olduğu gösterilmiştir⁸
- Alektinib, ileri evre ALK+ KHDAK'de önerilen birinci basamak tedavidir;⁹

ALINA çalışma tasarımı*



Primer sonlanım noktası

- Araştırmacıya göre DFS; †hiyerarşik olarak test edilmiştir:
 - Evre II–IIIA → ITT (Evre IB–IIIA)

Diğer sonlanım noktaları

- MSS hastalığı olmaksızın sağkalım
- OS
- Güvenlilik

Hastalık değerlendirmeleri (beyin MRG dahil)§ başlangıçta, 1–2. yıllarda 12 haftada bir, 3–5. yıllarda 24 haftada bir, daha sonrasında ise yılda bir kez gerçekleştirilmiştir

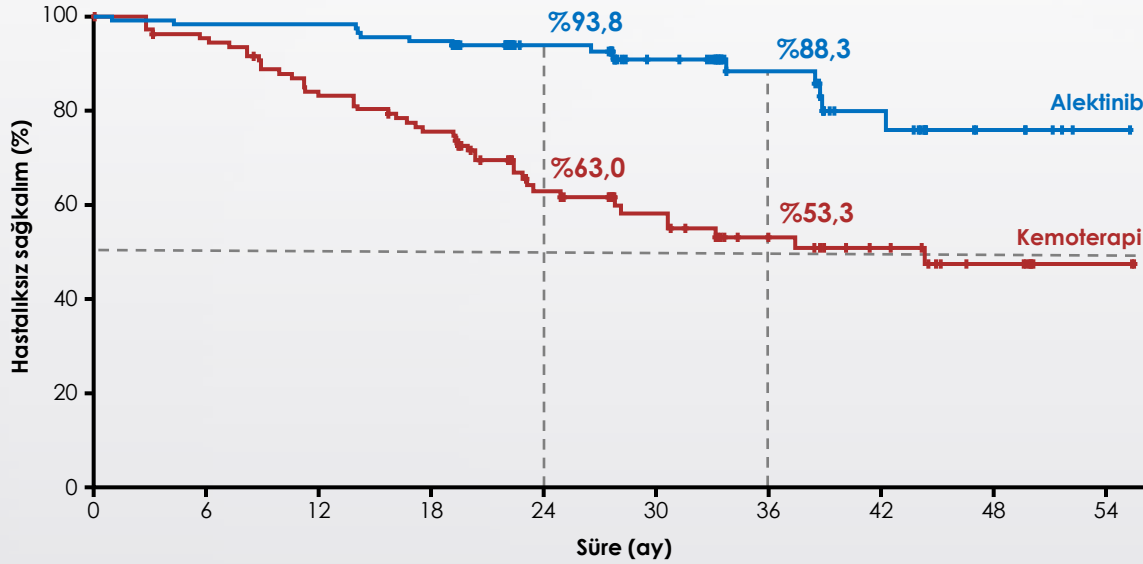
Veri kesme tarihi: 26 Haziran 2023; MSS, merkezi sinir sistemi; DFS, hastaliksız sağkalım; ITT, tedavi edilmesi amaçlanan *Üstün etkililik araştırması; †Sisplatin + pemetreksed, sisplatin + vinorelbin veya sisplatin + gemisitabin; sisplatin, tolere edilememesi durumunda karboplatin ile değiştirilebilmiştir; ‡DFS, randomizasyondan itibaren ilk belgelenmiş hastalık rekürrensine veya araştırmacı tarafından belirlenen yeni primer KHDAK'ye ya da herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşirse) olarak tanımlanmıştır; § MRG'nin mevcut olmadığı durumlarda BT taraması ile değerlendirme; NCT03456076

Hastaların demografik ve başlangıçtaki özellikleri (ITT)

Özellik	Alektinib (n=130)	Kemoterapi (n=127)
Medyan yaş <65 / ≥65 yaş, %	54 yaş (yıl) 79 / 21	57 yaş (yıl) 73 / 27
Cinsiyet: kadın / erkek, %	58 / 42	46 / 54
Sigara kullanma durumu: hiç kullanmamış / daha önceden kullanmış / halen kullanmakta olan, %	65 / 32 / 4	55 / 43 / 2
İrk: Asyalı / Asyalı Olmayan, %	55 / 45	56 / 44
ECOG PS: 0 / 1, %	55 / 45	51 / 49
Tanı sırasındaki evre*: IB / II / IIIA, %	11 / 36 / 53	9 / 35 / 55
Nodal durum: N0 / N1 / N2, %	16 / 35 / 49	14 / 34 / 52
Histoloji: skuamöz / skuamöz dışı %	5 / 95	2 / 98
Cerrahi prosedür: Lobektomi / Diğer [‡] , %	97 / 3	92 / 8

Veri kesme tarihi: 26 Haziran 2023
*UICC/AJCC 7. versiyona göre; †Pnöminektomi (alektinib kolu, %2; kemoterapi kolu, %3), bilobektomi (%2; %4), sleeve lobektomi (0; %1)

Hastaliksız sağkalım: evre II-III A*



Risk altındaki hasta sayısı

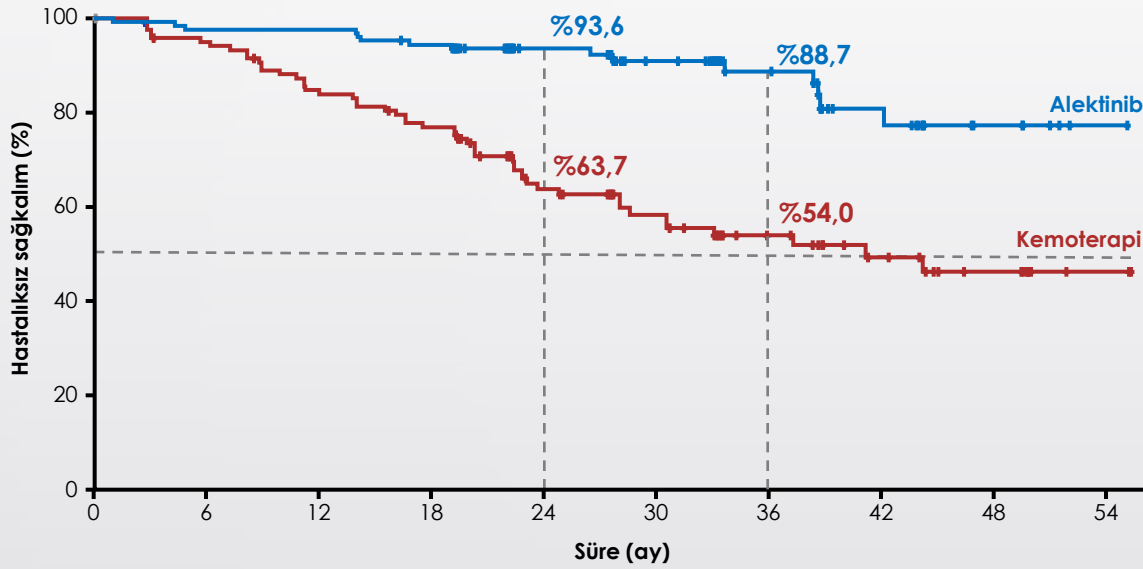
Alektinib	116	111	111	107	67	49	35	21	10	3
Kemo	115	102	88	79	48	35	23	17	10	2

	Alektinib (N=116)	Kemoterapi (N=115)
Olay görülen hastalar	14 (%12)	45 (%39)
Ölüm	0	1
Rekürrens	14	44
Medyan DFS, ay (%95 GA)	Ulaşılmamıştır	44,4 (27,8; NE)
DFS HR (%95 GA)	0,24 (0,13; 0,45) p†<0,0001	

Medyan sağkalım takibi: alektinib, 27,9 ay; kemoterapi, 27,8 ay

Veri kesme tarihi: 26 Haziran 2023; Son hastanın çalışmaya alındığı tarihten veri kesme tarihine kadar geçen sürenin ~18 ay olduğu belirlenmiştir.
*UICC/AJCC 7. versiyona göre; †Katmanlandırılmış log sıra; DFS, randomizasyondan itibaren ilk belgelenmiş hastalık rekürrensine veya araştırmacı tarafından belirlenen yeni primer KHDAK'ye ya da herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşirse) olarak tanımlanmıştır.

Hastaliksız sağkalım: ITT (evre IB–IIIA)*



Risk altındaki hasta sayısı

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Alektinib	130	123	123	118	74	55	39	22	10	3
Kemo	127	112	98	89	55	41	27	18	11	2

Medyan sağkalım takibi: alektinib, 27,8 ay; kemoterapi, 28,4 ay

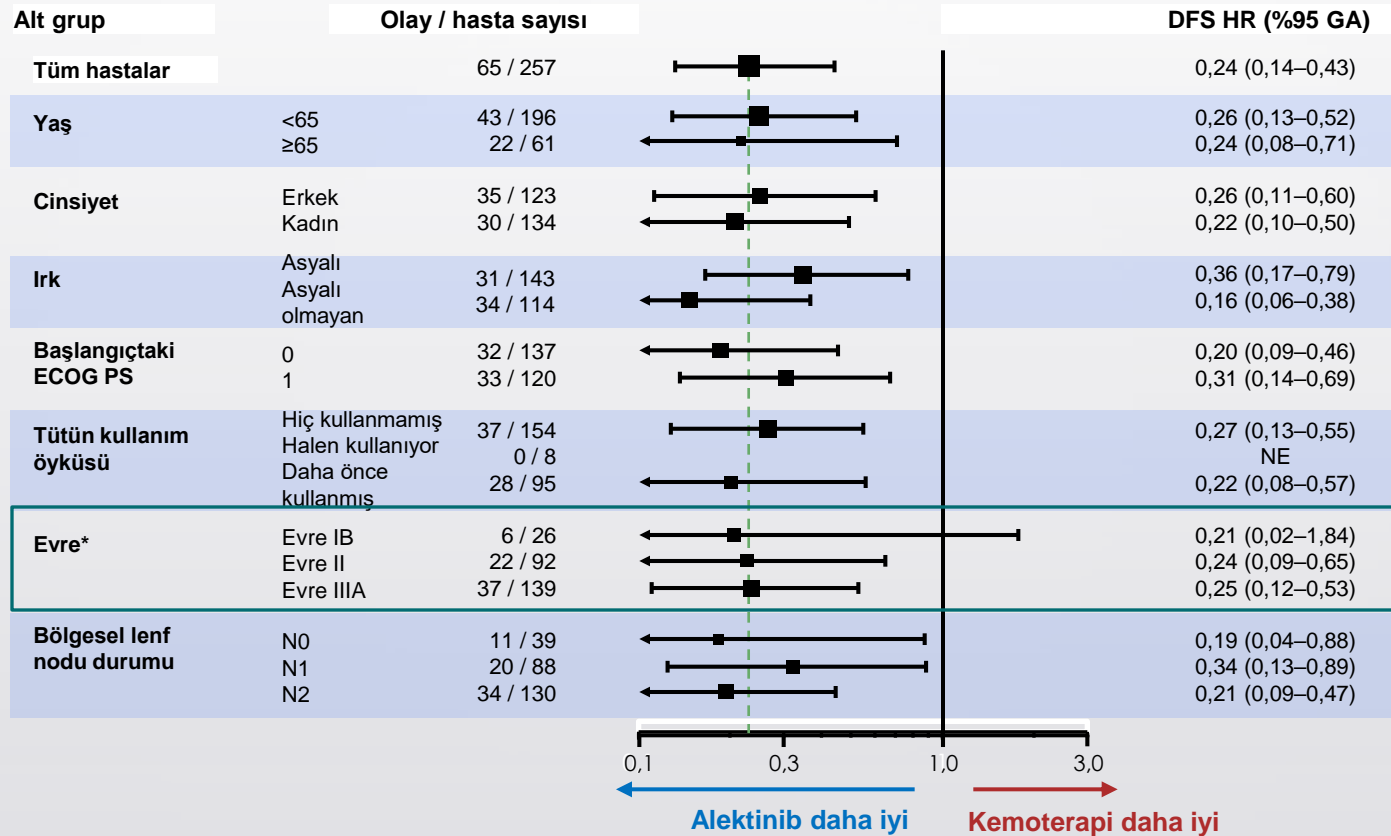
Veri kesme tarihi: 26 Haziran 2023; Son hastanın çalışmaya alındığı tarihten veri kesme tarihine kadar geçen sürenin ~18 ay olduğu belirlenmiştir.

*UICC/AJCC 7. versiyona göre; †Katmanlandırılmış log sıra; ‡Alektinib kolunda 2 olay, kemoterapi kolunda 4 olay; kemoterapi kolunda bir hasta daha ölmüş ancak ölüm tarihi eksik kaydedildiği için sansürlenmiştir. DFS, randomizasyondan itibaren ilk belgelenmiş hastalık rekürrensine veya araştırmacı tarafından belirlenen yeni primer KHDAK'ye ya da herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşirse) olarak tanımlanmıştır.

	Alektinib (N=130)	Kemoterapi (N=127)
Olay görülen hastalar	15 (%12)	50 (%39)
Ölüm	0	1
Rekürrens	15	49
Medyan DFS, ay (%95 GA)	Ulaşılmamıştır	41,3 (28,5; NE)
DFS HR (%95 GA)	0,24 (0,13; 0,43) p†<0,0001	

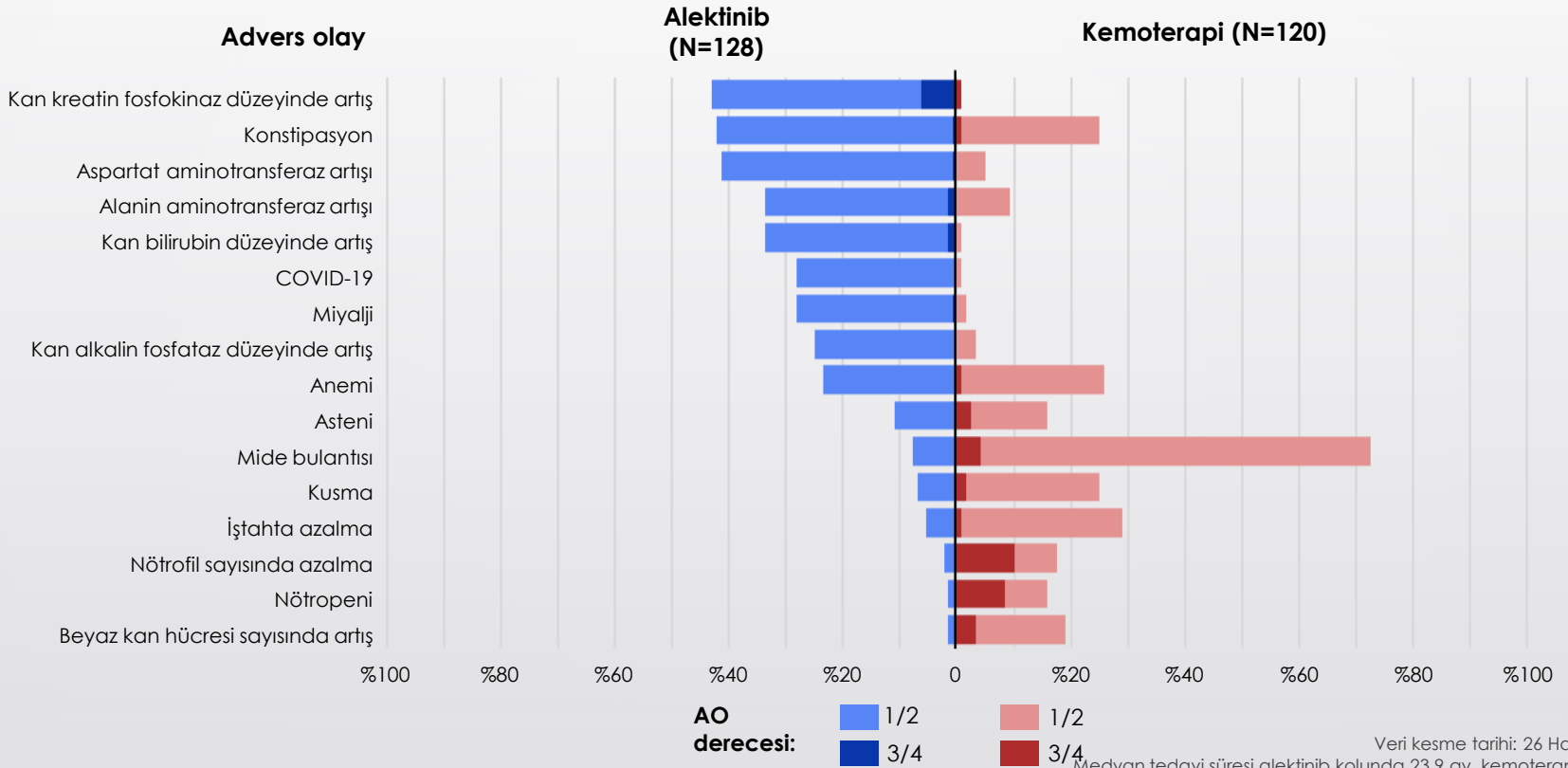
Veri kesme tarihinde, **OS verileri olgunlaşmamış** olup yalnızca 6 (%2,3) OS olayı bildirilmiştir†

Hastaliksız sağkalım alt grubu analizi (ITT)



Veri kesme tarihi: 26 Haziran 2023
Oklar GA<0,1'in alt sınırını göstermektedir; *UICC/AJCC 7. versiyona göre

Hastaların $\geq\%15$ 'inde görülen AO'lar



Veri kesme tarihi: 26 Haziran 2023
Medyan tedavi süresi alektinib kolunda 23,9 ay, kemoterapi kolunda ise 2,1 ay olmuştur. Herhangi bir derece 5 olay gözlenmemiştir.

NCCN

- Alectinib 600 mg twice daily for 24 months – For patients with completely resected stage II–III A or stage IIIB (T3, N2) NSCLC and positive for ALK rearrangements (category 1)

Evre I–III KHDAK'de alektinib ile yapılan diğer önemli araştırmalar devam etmektedir

NAUTIKA1

ABD
NCT04302025

Rezekte edilebilir evre IB–IIIA KHDAK'de, perioperatif alektinib (neoadjuvan ve adjuvan) + adjuvan kemoterapi uygulanan bir hasta kohortunu içeren Faz II ęalıřması¹

ALNEO

İtalya
NCT05015010

Rezekte edilebilir evre III, ALK+ KHDAK olan hastalarda **perioperatif alektinibin** değerlendirildiği faz II ęalıřma²

HORIZON-01

Uluslararası
NCT05170204

Rezekte edilemeyen evre III, ALK+ KHDAK hastalarından oluşan ve kemoradyoterapiyi takiben durvalumaba kıyasla **alektinib** uygulanan Faz III, açık etiketli, randomize kohort³

1. Lee et al. WCLC 2023 (Abs EP02.04); 2. Leonetti et al. Clin Lung Cancer 2021; 3. Paz-Ares et al. ELCC 2023 (Abs 131TIP)

Özet



- ALINA, rezekte edilmiş evre IB-III A KHD AK'de bir ALK inhibitörünün değerlendirildiği ilk ve tek olumlu faz III çalışmadır
- Adjuvan alektinib tedavisi, kemoterapiye kıyasla DFS'de istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan önemli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır (HR 0,24; %95 GA 0,13; 0,43; p<0,0001)
 - DFS yararının alt gruplar arasında tutarlı olduğu görülmüştür
- MSS-DFS'de iyileşme gözlenmiştir (HR 0,22; %95 GA 0,08-0,58)
- Adjuvan alektinibin tolere edilebilir olduğu ve alektinibin bilinen güvenlik profiliyle uyumlu olduğu saptanmıştır

Adjuvan alektinib, rezekte edilmiş evre IB–III A, ALK+ KHD AK olan hastalar için önemli bir yeni tedavi stratejisini temsil etmektedir

ADAURA: Çalışma Tasarımı

Faz III, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışma

Tamamen rezeke edilmiş hastalar
Adjuvan kemoterapi ile veya
kemoterapi olmadan Evre^a IB, II, IIIA
KHDAK^b

Temel dahil etme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri (Japonya/Tayvan: ≥20)
- DSÖ performans durumu 0/1
- Doğrulanmış primer non-skumöz KHDAK
- Ex19del/L858R^c
- Ameliyat öncesi yapılmadıysa, beyin görüntülemesi
- Negatif sınırlarla tam rezeksiyon^d
- Ameliyat ve randomizasyon arasındaki maksimum aralık:
 - Adjuvan kemoterapi olmadan 10 hafta
 - Adjuvan kemoterapi ile 26 hafta

Gruplandırma:

Evre (IB ve II ve IIIA)
EGFR^m (Ex19del ve L858R)
İrk (Asyalı ve Asyalı olmayan)

Planlanan tedavi süresi: 3 yıl
Tedavi şu kriterler karşılanana kadar devam eder:

- Hastalık rekürrensi, tedavinin tamamlanması veya bırakılması

Takip:

- Rekürrense kadar: 12. ve 24. haftada, ardından 5 yıla kadar 24 haftada bir, ardından yılda bir; rekürrensten sonra: 5 yıl boyunca 24 haftada bir, ardından yılda bir

IDMC önerisinin ardından, etkililik yararına dair kanıtlar nedeniyle, çalışma düzeyinde çalışmanın körlemesi iki yıl erken kaldırılmıştır. Körlemenin kaldırıldığı sırada, çalışmaya alım tamamlanmış ve tüm hastalar en az 1 yıl boyunca takip edilmiştir.

R 1:1
N=682

Osimertinib
Günde bir kez 80 mg

Plasebo
günde bir kez

- Evre II/IIIA hastalarda araştırmacı değerlendirmesi ile DFS^e

Sekonder Sonlanım Noktaları:

- Genel popülasyonda DFS^f
- GS
- HRQoL
- Güvenlilik

Araştırma Amaçlı Sonlanım Noktaları:

- Rekürrens bölgeleri
- MSS rekürrensine kadar

Veri kesme tarihi: 17 Ocak 2020

AJCC = Amerika Ortak Kanser Komitesi; MSS = merkezi sinir sistemi; BT = bilgisayarlı tomografi; DFS = hastaliksız sağkalım; EGFR^m = epidermal büyüme faktörü reseptörü mutasyonu pozitif; ex19del = ekson 19 delesyonu; HR = tehlike oranı; IDMC = Bağımsız Veri İzleme Komitesi; HRQoL = sağlıkla ilgili yaşam kalitesi; KHDAK = küçük hücreli dışı akciğer kanseri; GS = genel sağkalım; PS = Performans durumu; DSÖ = Dünya Sağlık Örgütü.

^aAJCC 7. baskı; ameliyat sonrası, patoloji bazlı. ^bÖnceden, sonradan veya planlanmış radyoterapiye izin verilmemiştir. ^cDokuda merkezi olarak doğrulanmıştır. ^dHastalara rezeksiyondan sonra ve tedaviden önce 28 gün içinde bir BT taraması yapılmıştır. ^eVarsayılan DFS HR değeri 0.70'nin altında üstünlük için tasarlanmıştır. ^fEvre IB/II/IIIA.

31 Wu Y-L et al. Online ahead of print. *NEJM* 2020



ADAURA: Başlangıçtaki Demografik Özellikler (Genel Popülasyon)¹⁻³

- Demografik faktörler ve özellikler tedavi kolları arasında genel olarak iyi dengelenmiştir
- ADAURA hastaları AJCC 8. baskı evreleme kılavuzuna göre tekrar evrelendiğinde evrelerin oranı benzer kalmıştır

Özellikler, %	Osimertinib (n=339)	Plasebo (n=343)
Cinsiyet: erkek/kadın	32 / 68	28 / 72
Yaş, medyan (aralık), yıl	64 (30-86)	62 (31-82)
Sigara kullanım durumu: sigara kullanan ^a /kullanmayan	32 / 68	25 / 75
İrk: Asyalı/Asyalı Olmayan	65 / 35	64 / 36
DSÖ performans durumu: 0 / 1	63 / 37	64 / 36
Randomizasyon sırasında beyin görüntülemesi: ^b MRG/BT/hiçbiri	54 / 45 / <1	48 / 52 / 0
Tanıda AJCC evreleme (7. baskı): IA / IB / II / IIIA / IIIB	0 / 32 / 33 / 35 / 0	0 / 31 / 34 / 35 / 0
Tanı sırasında AJCC evresi (8. baskı): ^c IA / IB / II / IIIA / IIIB	1 / 30 / 33 / 32 / 3	<1 / 29 / 35 / 34 / 2
Histoloji: adenokarsinom / diğer	96 / 4	97 / 3
Randomizasyon sırasında EGFRm: ^d Ex19del / L858R	55 / 45	55 / 45
Adjuvan kemoterapi: evet/hayır	60 / 40	60 / 40

Veri kesme tarihi: 11 Nisan 2022

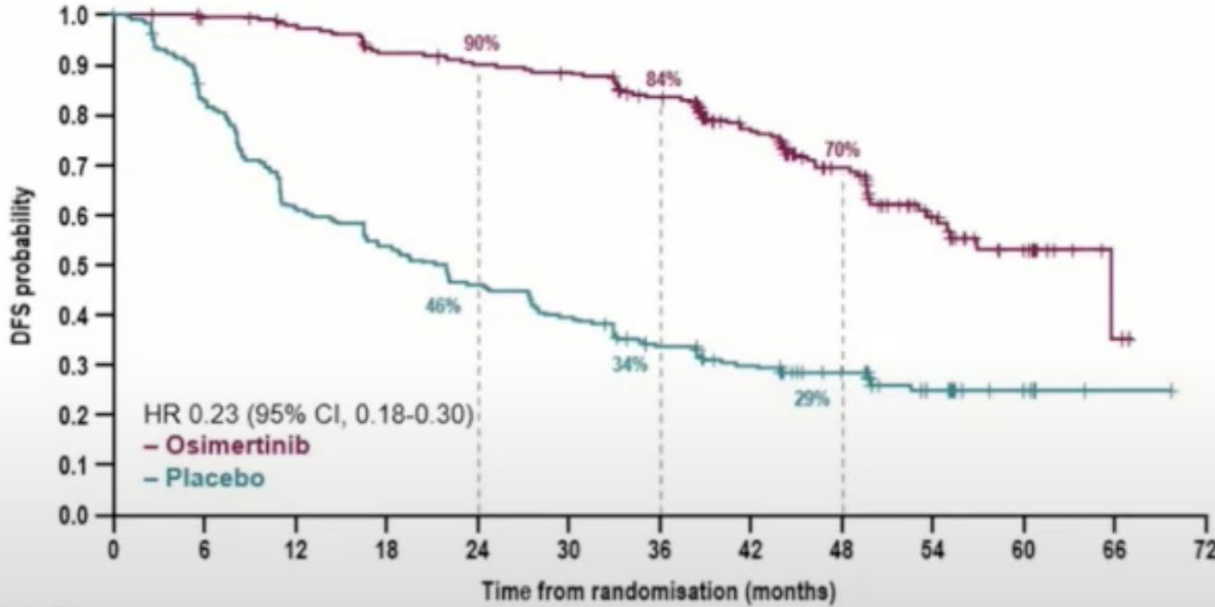
^aDaha önce: osimertinib n=104 (%31), plasebo n=83 (%24); halihazırda: osimertinib n=4 (%1), plasebo n=3 (%1); hiçbir zaman: osimertinib n=231, plasebo n=257. ^bCerrahiden önce uygulanmadığında, randomizasyondan önce beyin MRG veya BT taraması yapılmıştır. Başlangıçta kullanılan görüntüleme yöntemlerinin (MRG veya BT) izleyen her takip değerlendirmesinde de kullanılması gerekmektedir. ^cHastalık evresi IV: osimertinib n=0, plasebo n=1 (<%1); eksik: osimertinib n=2 (%1), plasebo n=2 (%1). ^dMerkezi test.

⁴ Kısaltmalar ve kaynaklar slayt notlarında sunulmuştur.



ADAURA: Evre II/IIIA^a Hastalığı Olan Hastalarda Güncellenmiş DFS (Primer Sonlanım Noktası)

- Medyan takip: osimertinib 44.2 ay (aralık, 0-67), plasebo: 19.6 ay (aralık, 0-70)



Tedavi kolları	mDFS, ay (%95 GA)
Osimertinib (n=233)	65.8 (54.4-NC)
Plasebo (n=237)	21.9 (16.6-27.5)

Olgunlaşma oranı^b %51:
Osimertinib %32, Plasebo %70

No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Osimertinib	233	222	216	202	196	192	174	138	90	45	20	2	0
Placebo	237	191	141	124	106	91	74	61	41	23	11	1	0

Veri kesme tarihi: 11 Nisan 2022.

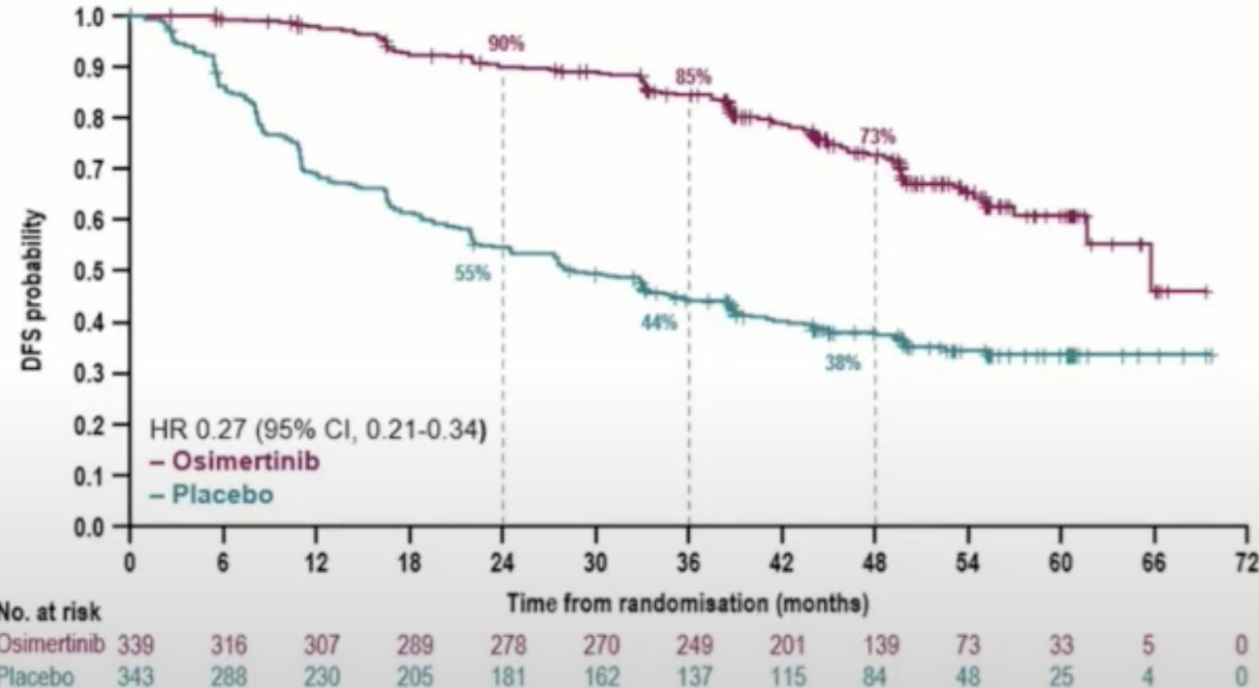
Not: Araştırmacı değerlendirmesine göre DFS; Tik işaretleri sansürlenmiş verileri gösterir.

^aAJCC 7. baskıya göre evreleme. ^bDFS analizi için planlanan olgunlaşma oranı: 50%



ADAURA: Evre IB/IIIA^a Hastalıkta Güncellenmiş DFS (Sekonder Sonlanım Noktası)

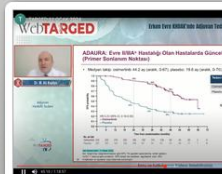
- Medyan takip: osimertinib 44.2 ay (aralık, 0-69), plasebo: 27.7 ay (aralık, 0-70)



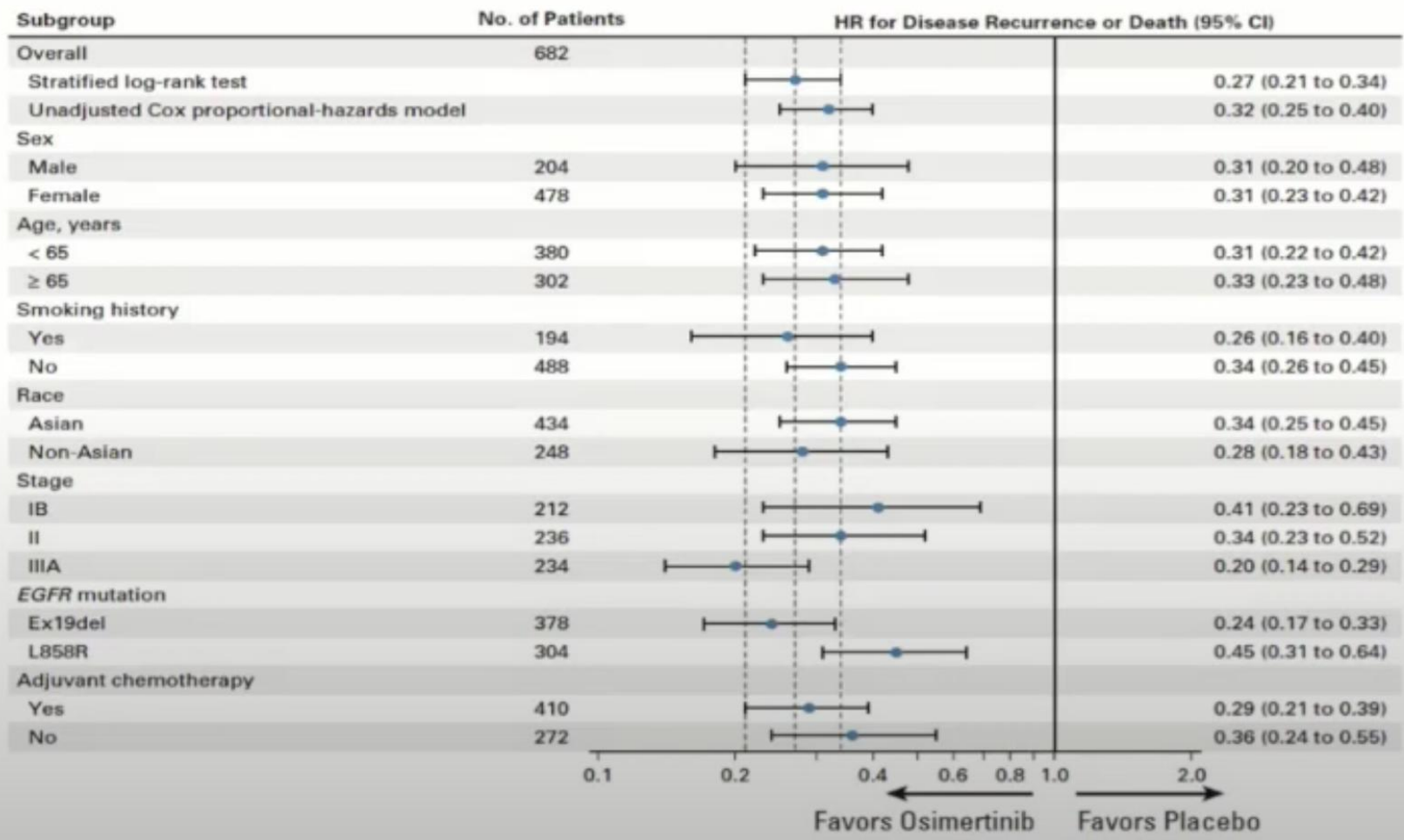
Tedavi kolları	mDFS, ay (%95 GA)
Osimertinib (n=339)	65.8 (61.7-NC)
Plasebo (n=343)	28.1 (22.1-35)

Olgunlaşma oranı %45:
Osimertinib %28, Plasebo %62

Veri kesme tarihi: 11 Nisan 2022.
Not: Araştırmacı değerlendirmesine göre DFS; Tik işaretleri sansürlenmiş verileri gösterir.
^aAJCC 7. baskıya göre evreleme.



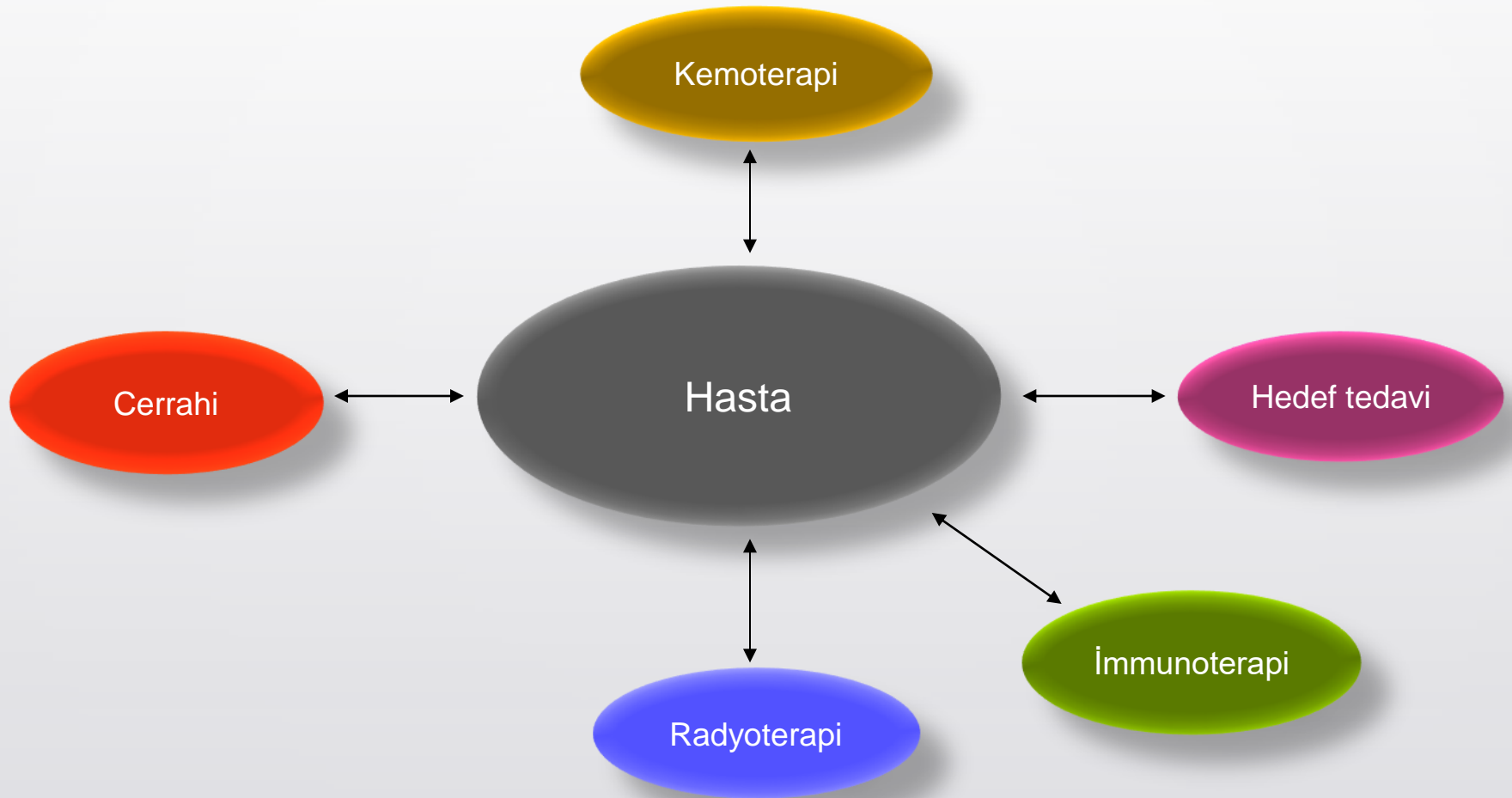
ADAURA: Genel Popülasyondaki Alt Gruplarda DFS



ADAURA Update: Investigator's Conclusions

- ADAURA'nın bu güncellenmiş DFS analizinde, 2 yıllık takip sonrasında adjuvan osimertinib, evre IB/II/IIIA EGFR+ KHDAK'nin tamamen rezeksiyonu sonrasında plaseboya kıyasla DFS'yi önemli ölçüde uzatmıştır.
 - Evre II/IIIA hastalıkta osimertinib ile nüks veya ölüm riskinde %77 azalma (birincil son nokta; HR: 0,23; %95 GA: 0,18-0,30)
 - Medyan DFS: osimertinib ile 65,8 ay, plasebo ile 21,9 ay
 - Evre IB, II ve IIIA hastalığı dahil olmak üzere genel popülasyonda osimertinib ile nüksetme veya ölüm riskinde %73 azalma (HR: 0,27)
 - Daha önce adjuvan BT alınmış olmasına bakılmaksızın alt gruplarda osimertinib ile DFS uzatıldı
 - Evre II-III A'da CNS DFS'de klinik olarak anlamlı iyileşme (HR: 0,24; %95 GA: 0,14-0,42)
 - Osimertinib ile yeni güvenlik sinyali gözlenmedi
- Araştırmacılar, tam rezeksiyonu takiben evre IB/II/IIIA EGFR mutasyonlu KHDAK'de adjuvan osimertinib tedavisinin standart tedavi olduğu sonucuna varmıştır.

Adjuvan Tedavi





Teşekkür ederim