

28.7.16
דירוג קבוצת הריאה לסל 2017
הדירוג נעשה בפגישה של חברי חוג הריאה ב 21.7.16

נכחו:
עבד אגבריה
חיים בירן
מיה גוטפריד
קובי ניר
יאיר בר
דמיאן אורבן
אלונה זר
ניר פלד
יוליה דודניק
מיה גיבס
משה מישאלי
הדס גנץ סורוצקי
נטלי מימון רבינוביץ
ילנה שרטמן
נילי פעילן-רמו
סיון שמאי
נעם אסנה
יקיר רוטנברג
מירה וולנר
שושנה קרן רוזנברג
חובב נחשתן
דוד סריד

נכחו גם אולם לא הצביעו:
משה ענבר
סלומון שטמר
רוני שפירא-פרומר

הדרוג נעשה בשתי צורות.

א- דרוג התרופות וההתוויות על פי הופעתם ברשימת התרופות:

1) קיטרודה קו ראשון ל NSCLC עם ביטוי של $PDL1 > 50\%$ **
הנתונים טרם פורסמו אולם חברי חוג שנחשפו למידע בהיותם שותפים למחקר KN024 מעידים שמצביעים על יעילות גבוהה מאד של טיפול זה לקבוצת חולים זאת.
[יש לציין שבמחקר פאזה ראשונה, קבוצת החולים שקיבלה קיטרודה בקו ראשון, חציון ההשרדות לא הושג, והגבול התחתון של רווח סמך של 95% הוא 22.1 חודשי השרדות].

**טרם אושר על ידי FDA. הדירוג מתוך הנחה שיפורסם אישור כזה בקרוב.

2) ניבולומב קו שני ל NSCLC שאינו קשקשי

ניקוד על פי דירוג האיגוד
קטגוריה 1 : 10 נקודות (שיפור השרדות של 2.7 חודשים מ 9.5 ל 12.2 חודשים, HR 0.75,
רווח סמך של 95% הוא 0.63-0.91, מעקב מינימלי הוא של שנתיים. על פי Borghaei, נתונים

מאסקו 2016)
-קטגוריה 2: 6 נקודות (מאושר FDA, המלצה קטגוריה 1 בקווים מנחים של NCCN גרסה
2016.4)
-קטגוריה 3: 8 נקודות (יחודית, ללא תחליף - לחולים אילו האופציה היחידה היא כמותרפיה,
עם יעילות נמוכה יותר וטוקסיות משמעותית).
סה"כ 24 נקודות.

ניקוד **grade 5** על פי דירוג אסמו גרסה 1.0.7, על פי טופס 2a, לטיפולים שאינם קורטיבים,
השרדות כמטרה מרכזית, חציון השרדות שנה או פחות:
grade 4, שיפור השרדות בשנתיים של יותר 10% (שיפור מ 16% ל 29% על פי Borghaei, השוואה
לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, נתונים מאסקו 2016).
תיקון ל **grade 5** לאור שיפור משמעותי באיכות חיים (על פי Gralla et al נתונים שהוצגו באסקו
2016). שיפור גם בטוקסיות, תופעות לואי דרגה 3-4 שנובעים מהטיפול ירדו מ 54% ל 11%
(על פי Borghaei, השוואה לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, נתונים מאסקו 2016).

(3) אטזוליזומב קו שני ל NSCLC **

ניקוד על פי דירוג האיגוד
-קטגוריה 1: 10 נקודות (שיפור השרדות של 2.9 חודשים מ 9.7 ל 12.6 חודשים, HR 0.69,
רווח סמך של 95% הוא 0.52-0.92, מעקב מינימלי הוא של 20 חודשים. על פי Smith,
השוואה לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, נתונים מאסקו 2016)
-קטגוריה 2: 6 נקודות (לא מאושר FDA אולם מדורג מתוך הנחה שיאושר באוקטובר 2016)
-קטגוריה 3: 8 נקודות (יחודית, ללא תחליף - לחולים אילו האופציה היחידה היא כמותרפיה,
עם יעילות נמוכה יותר וטוקסיות משמעותית. במידה וניבולומב יאושר הוא תחליף הולם).
סה"כ 24 נקודות.

ניקוד **grade 5** על פי דירוג אסמו גרסה 1.0.7, על פי טופס 2a, לטיפולים שאינם קורטיבים,
השרדות כמטרה מרכזית, חציון השרדות שנה או פחות:
grade 4, שיפור השרדות בשנתיים של יותר 10% (שיפור מ 10% ל 30% על פי Smith, הסקת
המספרים מתוך גרף שהוצג בפוסטר של עדכון הנתונים עם מעקב מינימלי של 20 חודשים.
השוואה לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, נתונים מאסקו 2016).
תיקון ל **grade 5** לאור שיפור משמעותי באיכות חיים (תופעות לואי דרגה 3-4 שמשניים
לטיפול, קרו רק ב 12% ממטופלי אטזוליזומב לעומת ב 39% במטופלי טקסטר. על פי Smith,
השוואה לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, נתונים מאסקו 2016)

**טרם אושר על ידי FDA. הדירוג מתוך הנחה שיפורסם אישור כזה בקרוב.

(4) קיטרודה קו שני ל NSCLC עם ביטוי של PDL1

ניקוד על פי דירוג האיגוד
-קטגוריה 1: 10 נקודות (שיפור השרדות של 1.9 חודשים מ 8.5 ל 10.4 חודשים, HR 0.71,
רווח סמך של 95% הוא 0.58-0.88, מעקב מינימלי הוא של 20 חודשים. על פי Herbst,
השוואה לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, פורסם ב Lancet בדצמבר 2016)
-קטגוריה 2: 6 נקודות (מאושר FDA, המלצה קטגוריה 1 בקווים מנחים של NCCN גרסה
2016.4)
-קטגוריה 3: 8 נקודות (יחודית, ללא תחליף - לחולים אילו האופציה היחידה היא כמותרפיה,
עם יעילות נמוכה יותר וטוקסיות משמעותית. במידה וניבולומב ו/או אטזוליזומב יאושרו כל
אחד מהם הוא תחליף הולם).
סה"כ 24 נקודות.

ניקוד **grade 3** על פי דירוג אסמו גרסה 1.0.7, על פי טופס 2a, לטיפולים שאינם קורטיבים, השרדות כמטרה מרכזית, חציון השרדות שנה או פחות:
 grade 2, שיפור השרדות עם (HR = 0.71 (95%CI 0.58-0.88) (כלומר רווח הסמך כולל את 0.65), שיפור השרדות היה מ 8.5 חודשים ל 10.4, כלומר 1.9 חודשים (על פי Herbst, השוואה לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, פורסם ב Lancet בדצמבר 2016).
 תיקון ל grade 3 לאור שיפור משמעותי בטוקסיות (תופעות לואי דרגה 3-5 קרו רק ב 13% ממטופלי אטזוליזומב לעומת ב 35% במטופלי טקסטר. על פי Herbst, השוואה לטקסטר, מחקר פאזה 3 רנדומלי, פורסם ב Lancet בדצמבר 2016).

כפי שיצויין בהמשך, חברי החוג רואים את שלושת התרופות הנ"ל, ניבולומב, אטזוליזומב וקיטרודה כזהות מבחינת המנגנון והיעילות. חוג הריאה ממליץ להתייחס אליהם כקבוצת תרופות זהה, ולאשר אותם במקביל (כל אחת על פי המגבלות שהוגדרו באישור ה FDA).

הבהרה: החוג ממליץ לאשר מעכבי PD1/PDL1 כך שכל חולה NSCLC יוכל לקבלם בקו ראשון או בקו שני, כלומר אישור פעם אחת לכל חולה.

5) קריזוטיניב ל NSCLC עם ROS1 rearrangement

מדובר על קבוצה קטנה מאד של חולים, אשר הנתונים לגבי יעילות קריזוטיניב בה מועטים. סיכום של 4 קבוצות נתונים שפורסמו מוצג להלן

	N	RR	mPFS	12 m OS
Profile 1001 expansion cohort	50	72%	19.2 m	85%
EUROS	29	44%	9.1 m	
East Asia phase II	127	69%	13.4 m	84%
AcSe program	34	71% (53%-85%)	10 (6 – NR) m	

מקור הנתונים: Shaw et al, NEJM 2014; Mazieres et al. JCO 2015; Goto et al, ASCO 2016; Moro-Silibot et al. ASCO 2015
 באף אחד מהמקורות האילו אין זרוע ביקורת רלוונטית. עם זאת, שיעור התגובה של 44-72%, ומשך השרדות ללא התקדמות של 9.1-19.2 חודשים הוא בולט לטובה לעומת הנתונים המוכרים לגבי חולים עם סרטן ריאה NSCLC גרורתי.
 לאור זאת להלן הדירוג, מותאם במידת האפשר לדירוגים של החוג ושל אסמו:

ניקוד על פי דירוג האיגוד

-קטגוריה 1: 10 נקודות (שיפור השרדות של 12 שבועות - על בסיס השוואה למוכר לגבי מחלה זאת)

-קטגוריה 2: 6 נקודות (מאושר FDA, המלצה קטגוריה 2A בקווים מנחים של NCCN גרסה 2016.4, לבדיקה אם EGFR ו ALK שליליים, והמלצה אם חיובי ל ROS1 לטיפול עם קריזוטיניב)

-קטגוריה 3: 8 נקודות (יחודית, ללא תחליף - לחולים אילו האופציה היחידה היא כמותרפיה עם יעילות נמוכה יותר וטוקסיות משמעותית).

סה"כ 24 נקודות.

ניקוד על פי דירוג אסמו אין אפשרי ללא מחקרים עם זרוע ביקורת. לאור נדירות החולים האילו, לא סביר שיערך אי פעם מחקר כזה.

ב- דרוג התרופות בקבוצות.

הדרוג הזה מתייחס לאימונתרפיה בקו שני. הדירוג הזה נעשה על סמך ההכרה שכל מעכבי PD1 ומעכבי PDL1 (כלומר קיטרודה, ניבולומב ואטזוליזומב), דומים מאד במנגנון הפעילות ובתוצאות הקליניות שלהם. בעיני חברי החוג, ניתן לאשר את השימוש בתרופות אילו על פי ההתוויה שאושרה לכל אחת מהם, כקבוצה.
כלומר:

- 1) קיטרודה קו ראשון ל NSCLC עם ביטוי של $PDL1 > 50\%$
- 2) ניבולומב/אטזוליזומב/קיטרודה ל NSCLC קו שני (לגבי קיטרודה רק עם ביטוי PDL1).
- 3) קריזוטיניב ל NSCLC עם ROS1 rearrangement

הנתונים עליהם מבוססים המלצותינו מצורפים בסוף המכתב.

בברכה,

בשם חוג הריאה באיגוד האונקולוגי

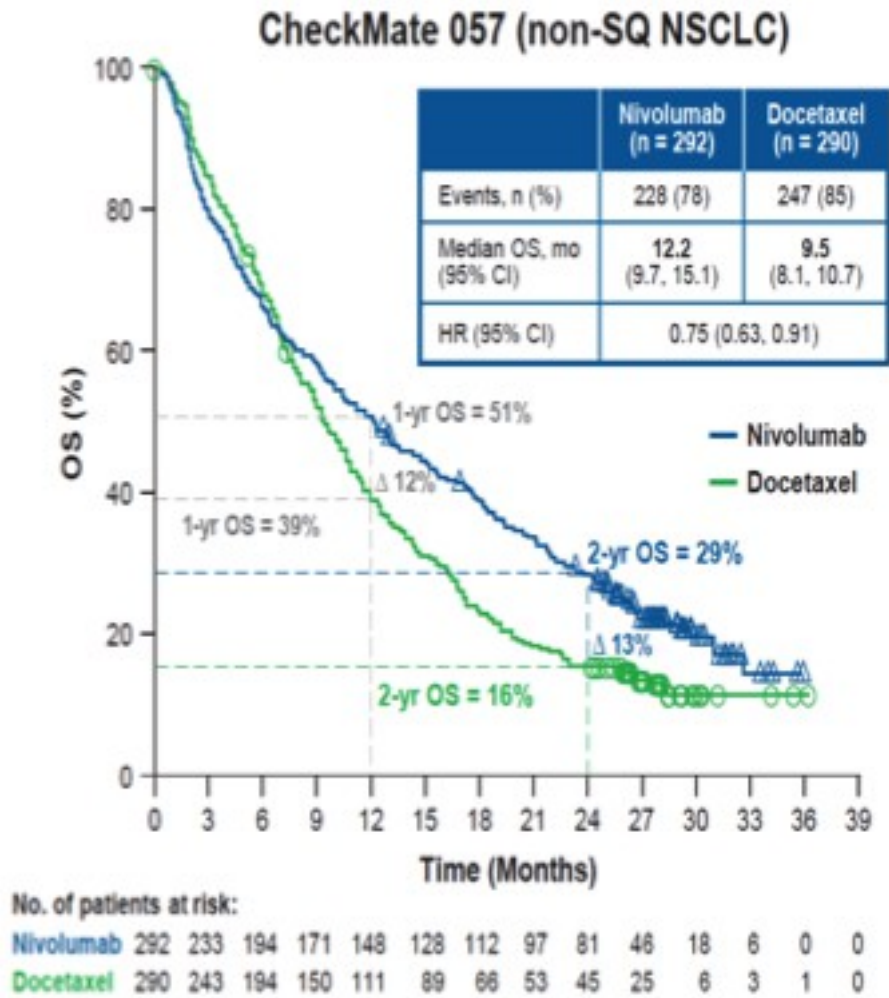
Israel Lung Cancer Group



ד"ר יאיר בר
MD PhD

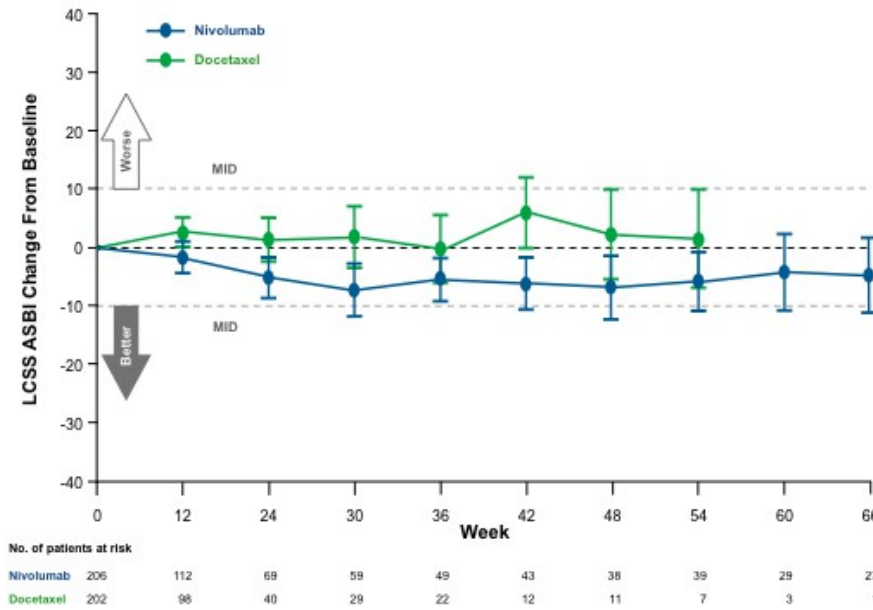
סגן מנהל המערך האונקולוגי
מרכז רפואי שיבא

תמונות מיצגות מהמקורות שהוזכרו:
 דירוג ניבולומב:
 Borghaei et al ASCO 2016



	CheckMate 017 (SQ NSCLC)				CheckMate 057 (non-SQ NSCLC)			
	Nivolumab (n = 131)		Docetaxel (n = 129)		Nivolumab (n = 287)		Docetaxel (n = 268)	
	1 year ¹	2 years	1 year ¹	2 years	1 year ²	2 years	1 year ²	2 years ^a
Treatment-related AEs, %								
Any grade	58	61	86	87	69	71	88	88
Grade 3-4	7	8	55	56	10	11	54	54
Treatment-related AEs leading to discontinuation, %								
Any grade	3	6 ^b	10	10	5	6 ^c	15	15
Grade 3-4	2	4	6	6	4	4	7	7
Treatment-related deaths, %	0	0	2 ^d	2 ^d	0 ^e	<1 ^e	<1 ^f	<1 ^f

^aNo patients remained on treatment after the 1-year data cutoff; ^b4 patients (3%) discontinued between the 1- and 2-year data cutoffs: 1 each due to pneumonitis, colitis, and increased transaminases; 1 due to autoimmune hepatitis, increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, increased blood alkaline phosphatase, and increased blood lactate dehydrogenase; ^c2 patients (1%) discontinued between the 1- and 2-year data cutoffs due to pemphigoid and rash (both n = 1); ^dThree patients (2%) had treatment-related deaths due to interstitial lung disease, pulmonary hemorrhage, and sepsis (n = 1 each); ^eThe association of one death (from encephalitis) was changed from not related to treatment to treatment-related after the 1-year database lock; ^fOne treatment-related death was reported as grade 4 febrile neutropenia



דירוג אטזוליזומב
Smith et al. ASCO 2016

Table 3. Treatment Exposure and Safety Summary

Updated analysis (Dec 1, 2015): ITT
Event/patient ratio 70%

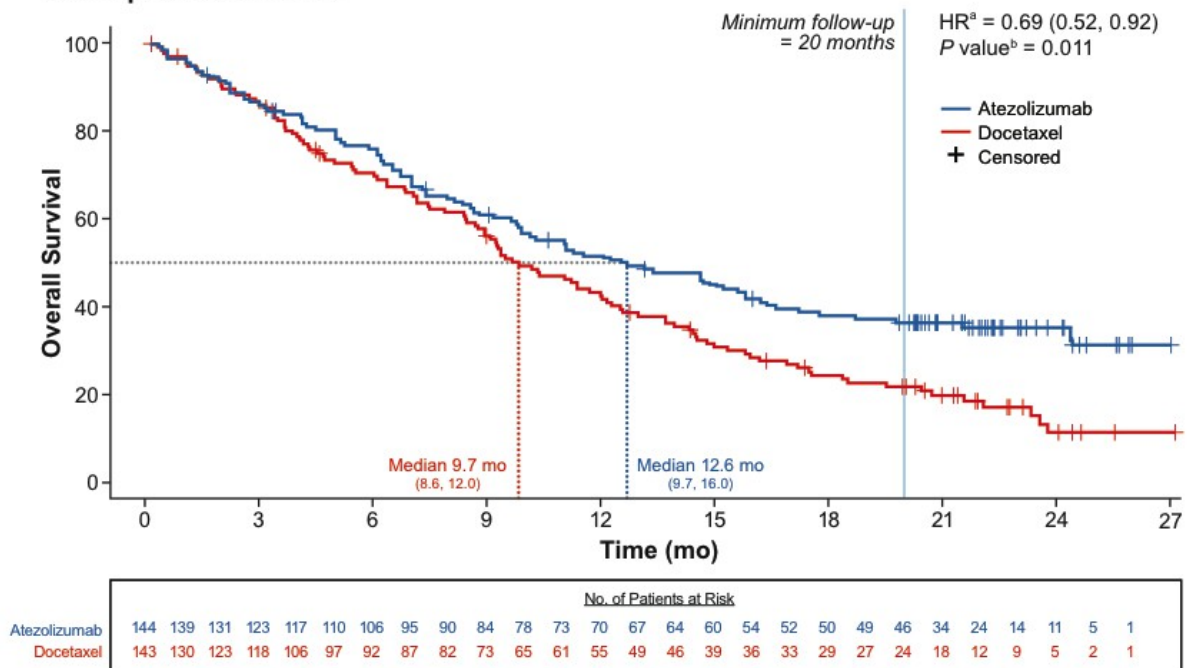


Table 3. Treatment Exposure and Safety Summary

	Atezolizumab (n = 142)	Docetaxel (n = 135)
Median treatment duration	3.7 mo	2.1 mo
Patients treated beyond progression per RECIST v1.1	43%	2%
All-Grade AEs, any cause	96%	96%
Treatment-related AEs	67%	88%
Grade 3-4 AEs, any cause	41%	53%
Treatment-related Grade 3-4 AEs	12%	39%
Grade 5 AEs, any cause	5%	4%
Treatment-related Grade 5 AEs	1%	2%
Patients withdrawing from treatment due to AEs	9%	22%

Safety population included all patients who received at least 1 dose of the study drug.

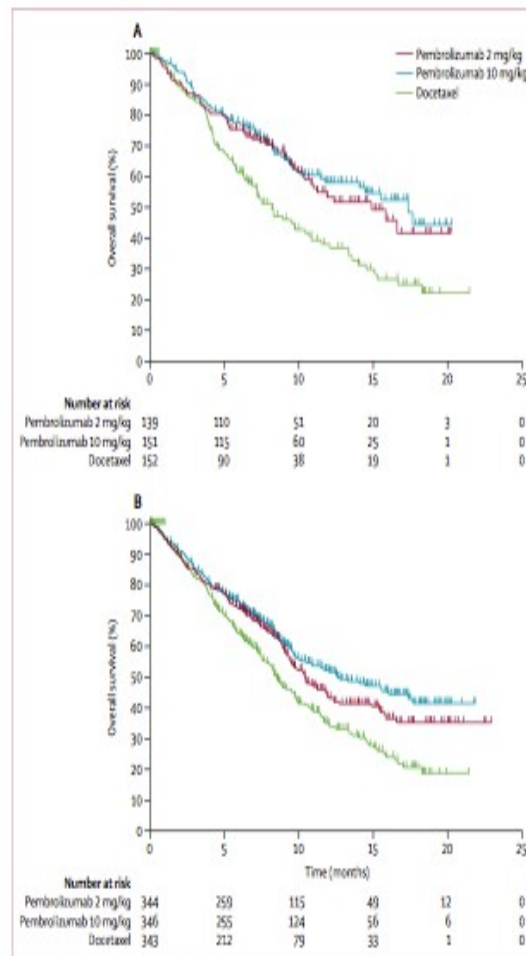


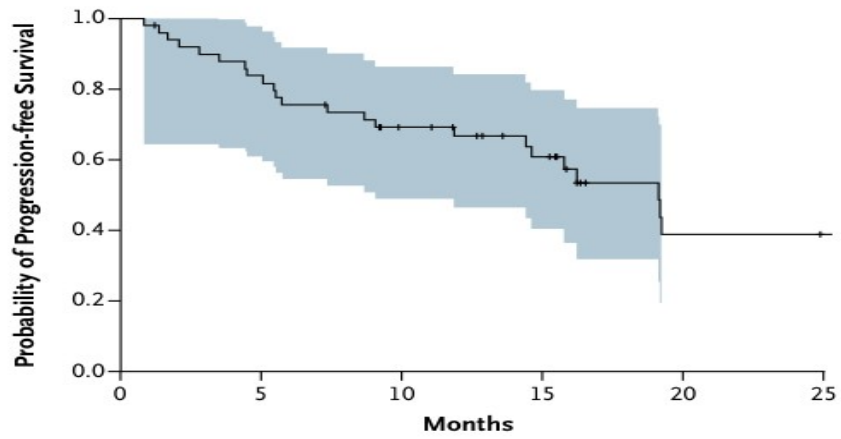
Figure 2: Kaplan-Meier analysis of overall survival
(A) For patients with a PD-L1 tumour proportion score of 50% or greater. (B) For all patients.

	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=339)		Pembrolizumab 10 mg/kg (n=343)		Docetaxel (n=309)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Related to treatment*						
Any	215 (63%)	43 (13%)	226 (66%)	55 (16%)	251 (81%)	109 (35%)
Occurring in >10% of patients in any group						
Decreased appetite	46 (14%)	3 (1%)	33 (10%)	1 (<1%)	49 (16%)	3 (1%)
Fatigue	46 (14%)	4 (1%)	49 (14%)	6 (2%)	76 (25%)	11 (4%)
Nausea	37 (11%)	1 (<1%)	31 (9%)	2 (1%)	45 (15%)	1 (<1%)
Rash	29 (9%)	1 (<1%)	44 (13%)	1 (<1%)	14 (5%)	0 (0%)
Diarrhoea	24 (7%)	2 (1%)	22 (6%)	0 (0%)	56 (18%)	7 (2%)
Asthenia	20 (6%)	1 (<1%)	19 (6%)	2 (1%)	35 (11%)	6 (2%)
Stomatitis	13 (4%)	0 (0%)	7 (2%)	1 (<1%)	43 (14%)	3 (1%)
Anaemia	10 (3%)	3 (1%)	14 (4%)	1 (<1%)	40 (13%)	5 (2%)
Alopecia	3 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	101 (33%)	2 (1%)
Neutropenia	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	44 (14%)	38 (12%)
Of special interest occurring in >2 patients in the pembrolizumab groups†						
Hypothyroidism	28 (8%)	0 (0%)	28 (8%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Pneumonitis‡	16 (5%)	7 (2%)	15 (4%)	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)
Hyperthyroidism	12 (4%)	0 (0%)	20 (6%)	1 (<1%)	3 (1%)	0 (0%)
Colitis	4 (1%)	3 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Severe skin reactions	4 (1%)	3 (1%)	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
Pancreatitis§	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Adrenal insufficiency	2 (1%)	0 (0%)	3 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Myositis	2 (1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Thyroiditis	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Autoimmune hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypophysitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Type 1 diabetes	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

*Decided by the investigator. Events are listed in descending frequency in the pembrolizumab 2 mg/kg group. †Respective of attribution to study drug. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab 2 mg/kg group. ‡Includes patients with interstitial lung disease (one in the pembrolizumab 2 mg/kg group, two in the pembrolizumab 10 mg/kg group, and two in the docetaxel group). §Includes one patient with acute pancreatitis.

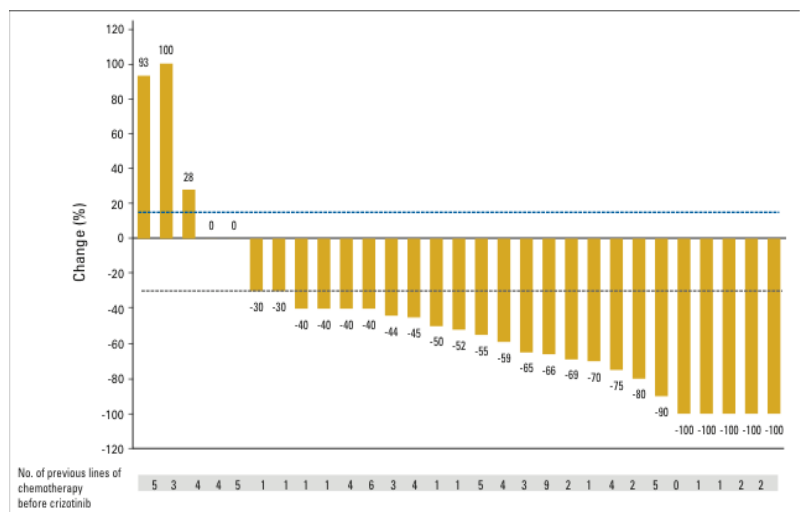
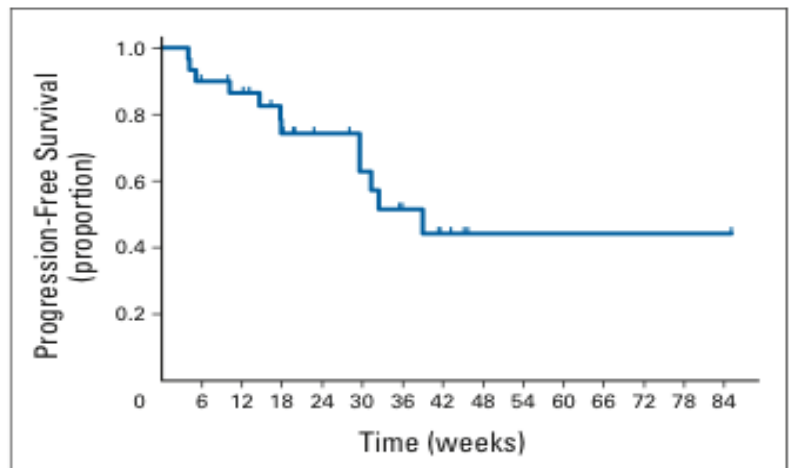
Table 2. Adverse events in the safety population

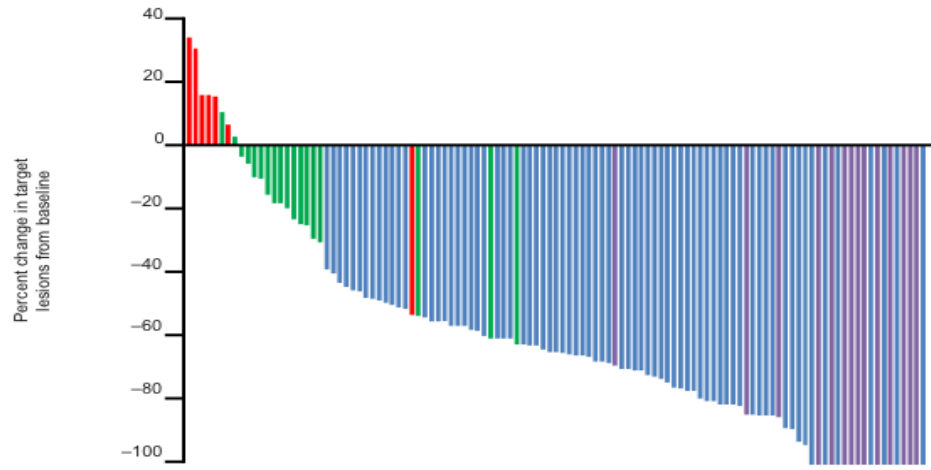
דירוג קריזוטיניב:
Shaw et al NEJM 2014



No. at Risk	0	5	10	15	20	25
Crizotinib	50	41	30	21	8	7

Mazieres et al JCO 2015





PFS: PFS median : 10 months [6 – NA*]; 14 progressions or deaths
 OS: OS median: NA*; 10 deaths
 *NA = Not Achieved

