

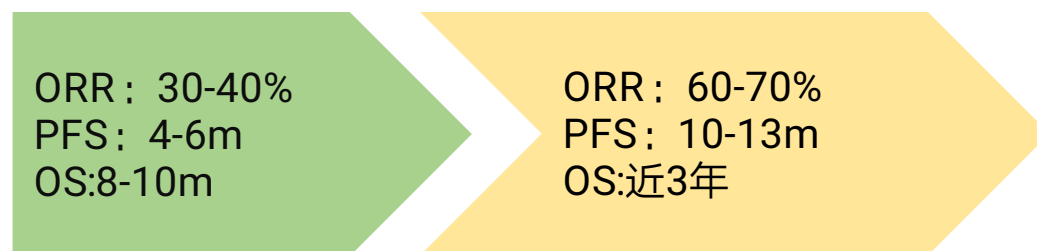


TKI 耐药患者治疗的规范与艺术

NSCLC的治疗因EGFR-TKI而改变



晚期NSCLC进入精准治疗时代

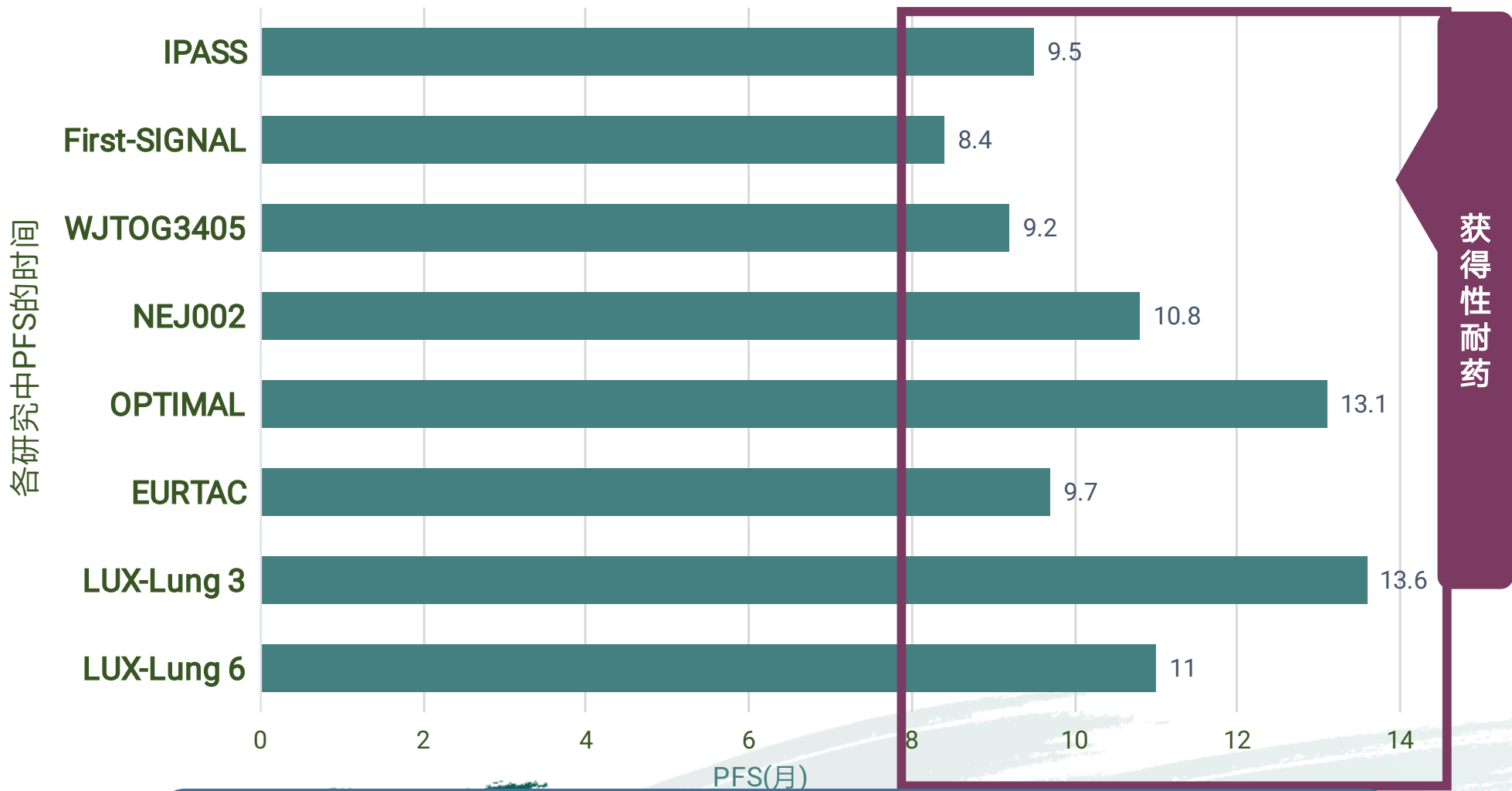


耐药成为精准治疗的羁绊



EGFR-TKI 的获得性耐药不可避免

- 第一/二代EGFR-TKI III期研究结果：无疾病进展生存（PFS）为 **8-14** 个月



如何优化EGFR-TKI耐药患者的生存？

TKI 耐药患者治疗的规范与艺术



治疗之规范

医学之艺术



TKI 耐药患者治疗的规范与艺术



治疗之规范

常规T790M检测

组织检测优先

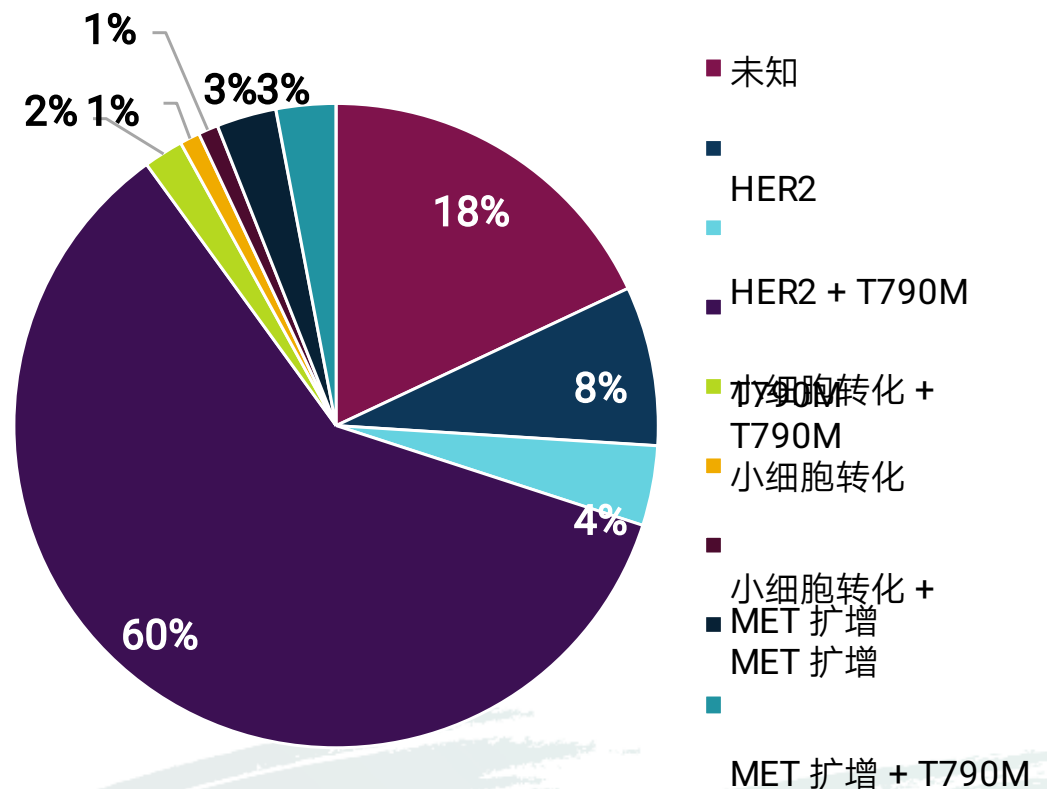
泰瑞沙先行

多达2/3的患者中，EGFR-TKIs获得性耐药由 EGFR T790M 突变介导

- EGFR T790M 突变：见于大约2/3的经EGFR-TKIs厄洛替尼或吉非替尼治疗进展的晚期EGFRm NSCLC 患者(范围 51%-68%)¹⁻⁵
- 在一项近期入组24例患者的研究中，阿法替尼耐药肿瘤中T790M 发生率为36%⁶
- EGFR-TKIs 获得性耐药的替代方法包括^{7,8}：
 - 开发旁路通路(涉及致癌基因MET, HER2, BRAF, AXL等)
 - 小细胞转化
 - 上皮向间充质转化

EGFR, 表皮生长因子受体；EGFRm, 表皮生长因子受体突变；NSCLC, 非小细胞肺癌；TKI, 酪氨酸激酶抑制剂；MET, 间充质-上皮细胞转化因子；HER2, 人类表皮生长因子受体2。

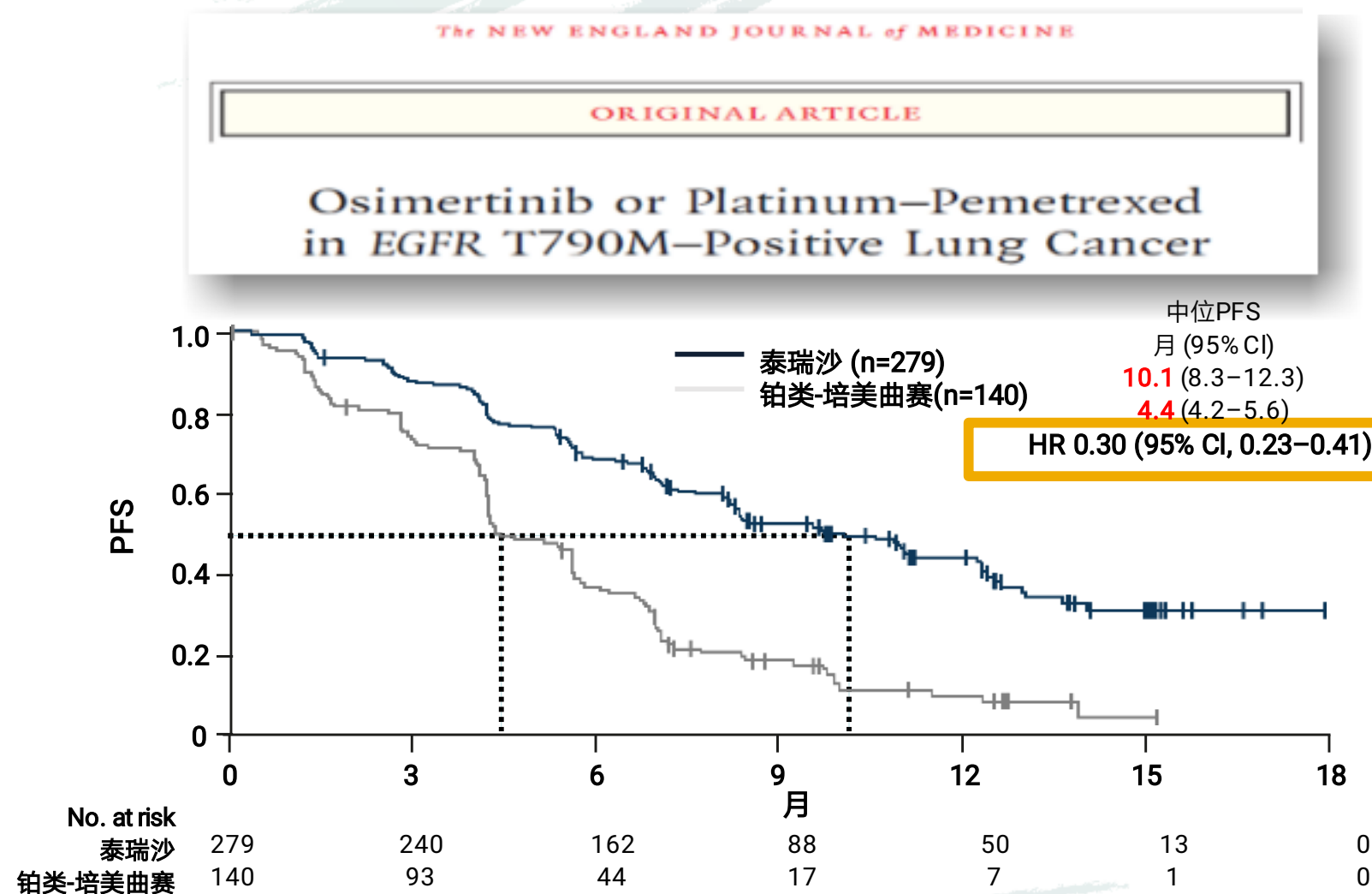
EGFR-TKIs获得性耐药机制发生率*,⁸



Cortot AB, Janne PA. *Eur Respir Rev.* 2014;23:356-366.
Yu HA, et al. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240-2247.
Oxnard GR, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1616-1622.
Sun JM, et al. *Lung Cancer.* 2013;82:294-298.

Arcila ME, et al. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1169-1180.
Campo M, et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11:2022-2026.
Gerber DE, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e353-65.
Wu YL, et al. *ELCC2015.* Poster 241.

TKI耐药后的突变检测可指导后续治疗



错失奥希替尼可导致患者PFS减少5.7月的获益！

国内外权威指南均强调 EGFR-TKI耐药后应进行T790M突变检测



NCCN2017指南

- 在二线治疗前，推荐**二次活检或血液检查**以明确EGFR-TKI耐药机制，因为目前研究发现EGFR-TKI有多重耐药机制，其中T790M突变是最常见的类型



中国原发性肺癌诊治专家共识(2016版)

- 推荐所有NSCLC患者都应进行EGFR基因突变检，对EGFR-TKI治疗失败后的NSCLC患者应**再次检测明确T790M**，MET，HER2等基因的状态



Chinese Society of Clinical Oncology
Beijing Xisike Clinical Oncology Research Foundation



NICE National Institute for
Health and Care Excellence

TKI 耐药患者治疗的规范与艺术



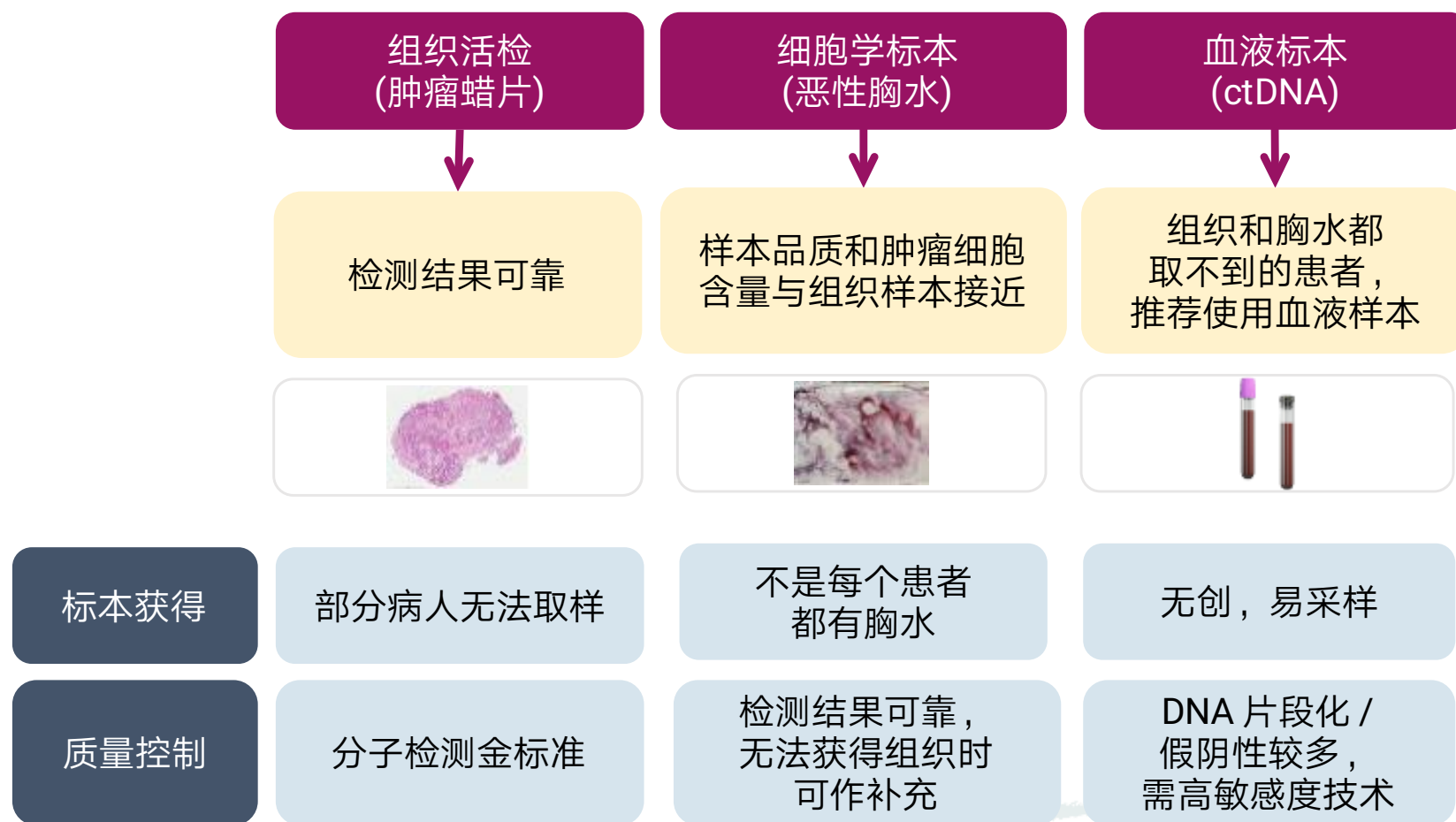
治疗之规范

常规T790M检测

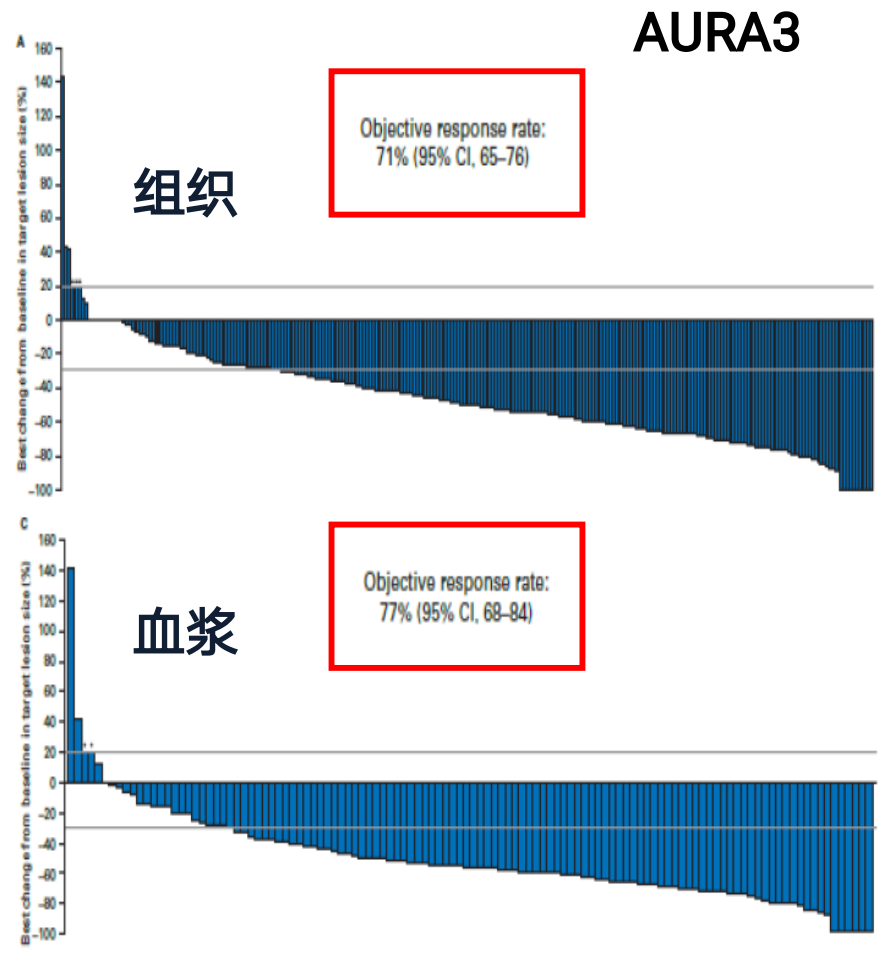
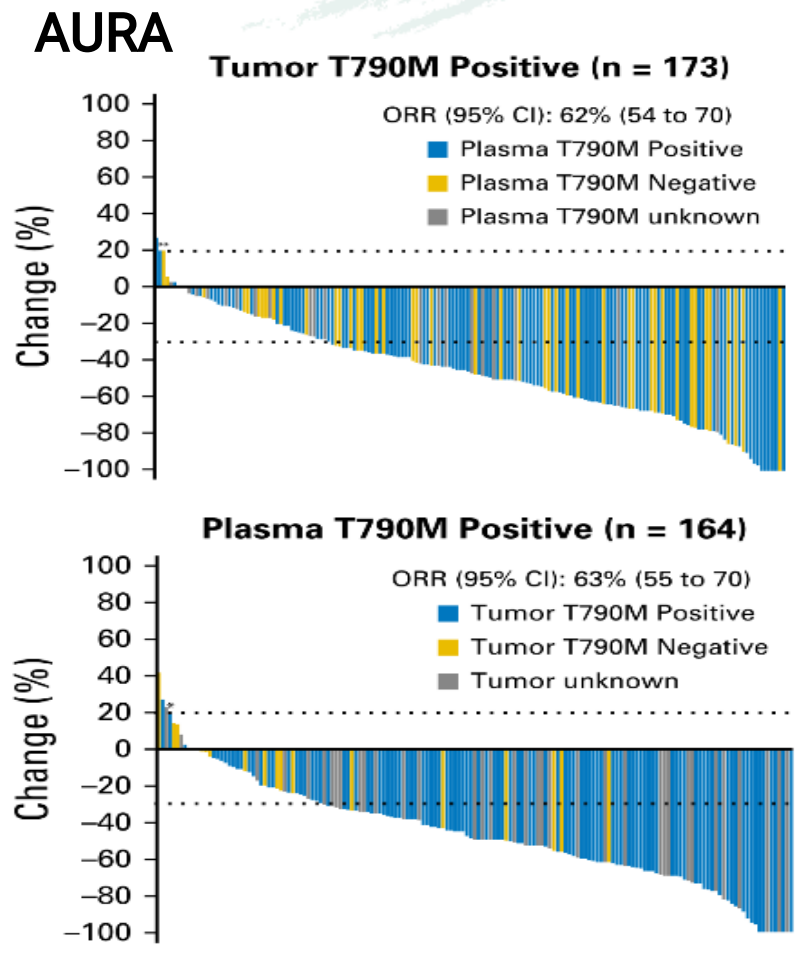
组织检测优先

泰瑞沙先行

T790M突变检测：标本类型



血液与组织检测T790M均能预测奥希替尼疗效

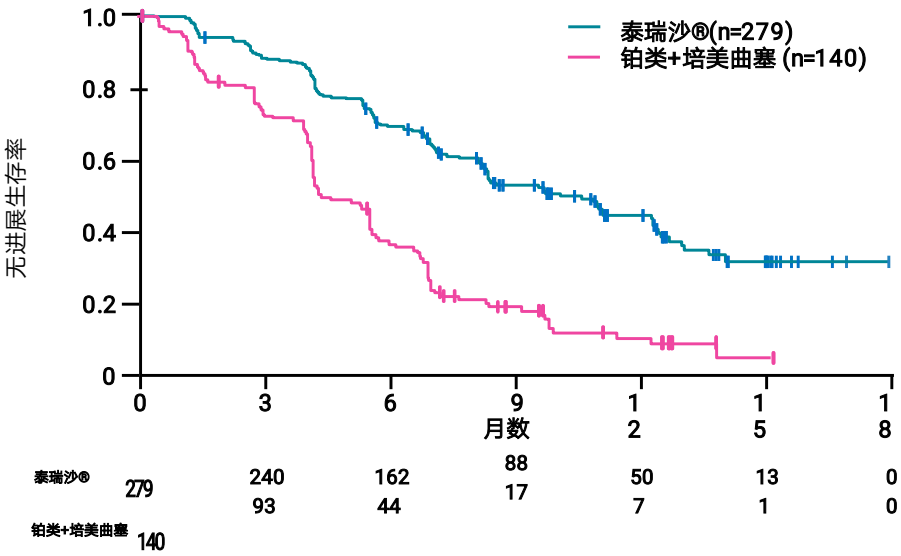


AURA&AURA3研究数据分析

血液与组织检测T790M均能预测奥希替尼疗效

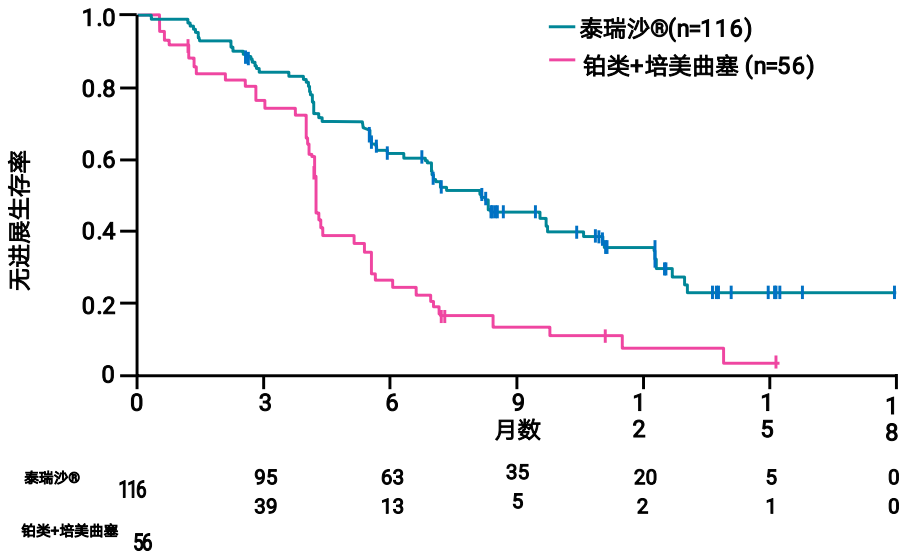
PFS （ 肿瘤组织T790M阳性 ）

	泰瑞沙®	铂类+培美曲塞
无进展生存期 HR (95% CI)	0.30 (0.23, 0.41)	
中位无进展生存期, 月 (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)



PFS （ 血液检测T790M阳性 ）

	泰瑞沙®	铂类+培美曲塞
无进展生存期 HR (95% CI)	0.42 (0.29, 0.61)	
中位无进展生存期, 月 (95% CI)	8.2 (6.8, 9.7)	4.2 (4.1, 5.1)

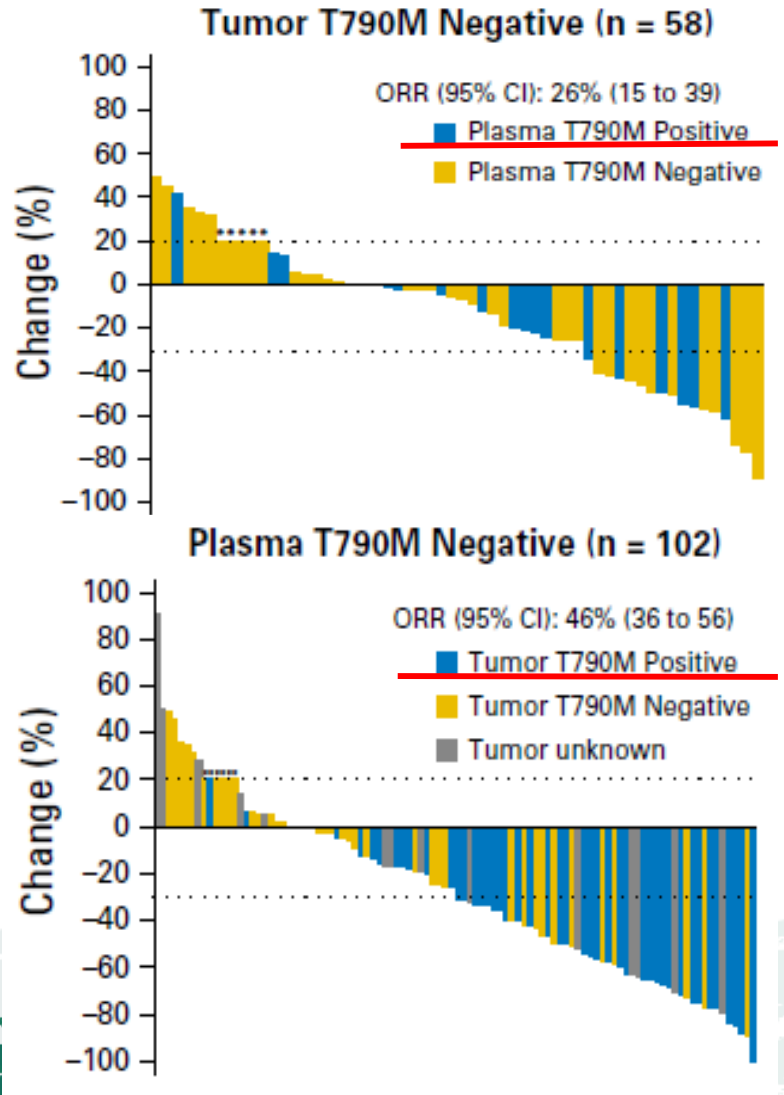
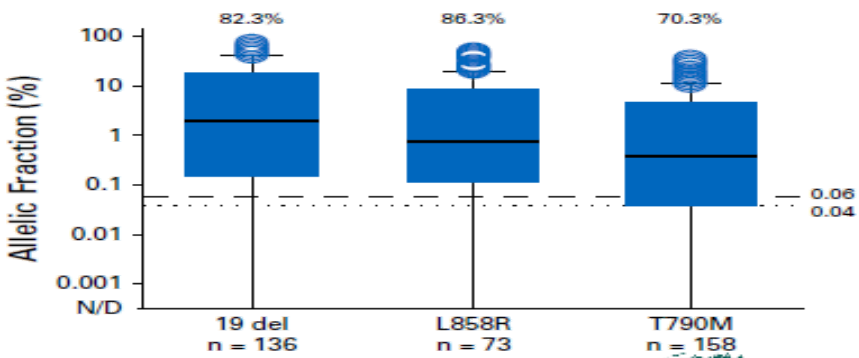


无进展生存期根据实体瘤RECIST 1.1评估标准进行判定患者完成随机入组至病情进展或死亡的时间。奥希替尼组的剂量为80mg 1/日；化疗组的用药方案为培美曲塞 500 mg/m² + 卡铂 AUC5 或顺铂75 mg/m² · 3周方案，6周期；或者确认病情无进展的4周期双药化疗方案加培美曲塞2周期方案。每6周进行一次 RECIST v1.1评估。所有的患者入组前都使用Cobas法进行了肿瘤组织 EGFR T790M突变状态的确认。

AURA回顾性研究显示血检敏感性和特异性仅70%

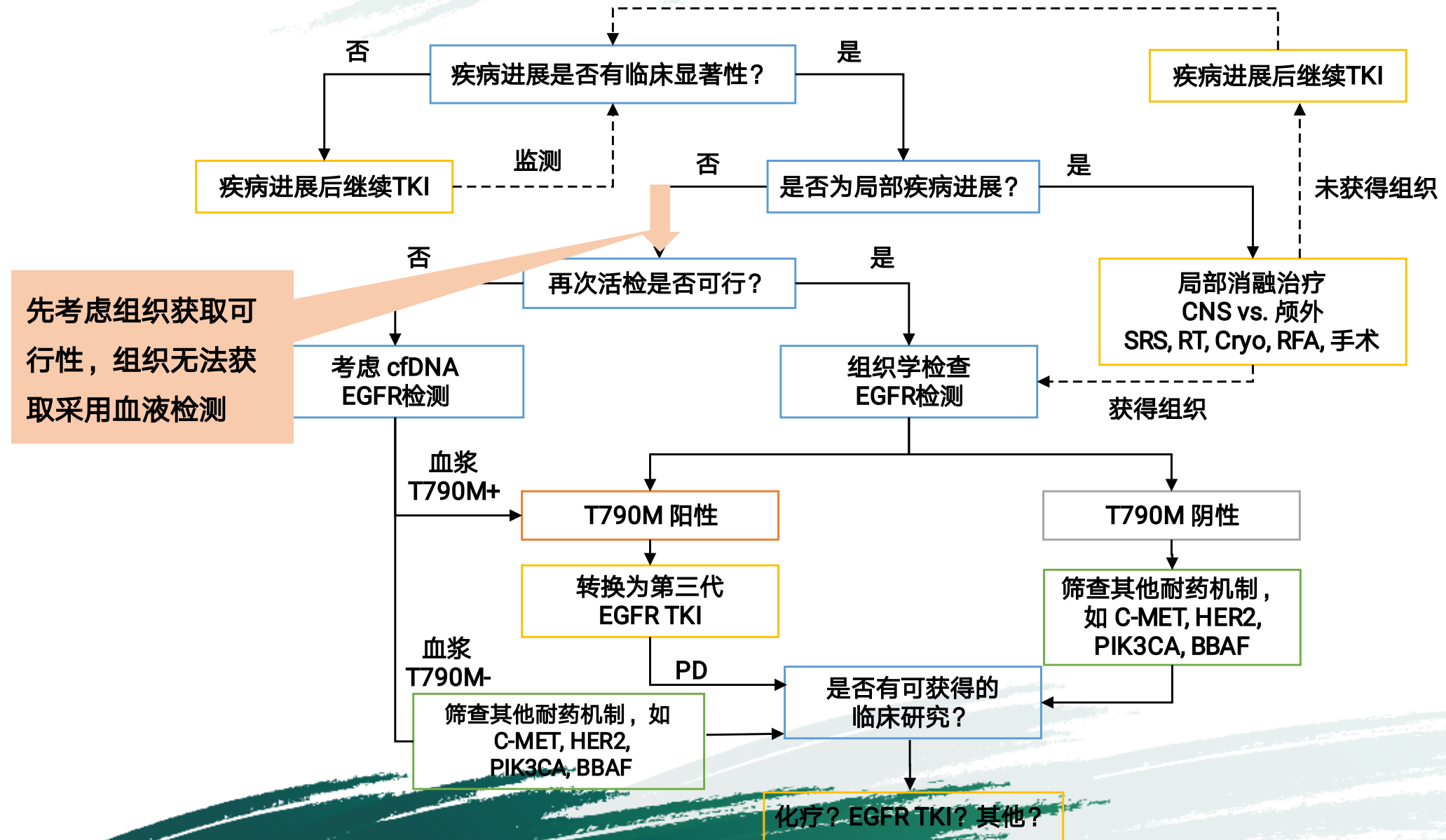
提示TKI耐药患者仅做血检不足以判断T790M突变状态

Plasma (BEAming)	Tumor (ARMS)	
	Exon 19 del+	Exon 19 del-
Exon 19 del+	112 (82.3%)	2
Exon 19 del-	24	78 (97.5%)
	L858R+	L858R-
L858R+	63 (86.3%)	5
L858R-	10	138 (96.5%)
	T790M+	T790M-
T790M+	111 (70.3%)	18
T790M-	47	40 (69.0%)



2016 IASLC EGFR突变型晚期NSCLC管理共识

TKI耐药患者：组织活检先行、血液检测补充



2017版CSCO非小细胞肺癌指南

TKI耐药患者：组织活检先行、血液检测补充

分子分型	基本策略	可选策略
<p>晚期NSCLC组织学诊断后需保留足够组织进行分子检测，根据分子分型指导治疗(2A类证据)^[1-12]</p>	<p>非鳞癌^[1-4,13,14-19]：</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EGFR突变ARMS检测 (1类证据)^[1-3,13] ▪ ALK融合Ventana免疫组化检测 (1类证据)^[6-11,14-19] ▪ T790M检测：对于EGFR TKIs耐药病例，建议二次活检进行继发耐药EGFR T790M检测(ARMS方法，获批试剂盒)；对于不能获取组织的患者，可行血液ctDNA EGFR T790M检测(1类证据) 	<p>如果组织标本不足或难以获得，可利用血浆游离DNA ARMS法检测EGFR突变 (2B类证据)^[20-23]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ALK FISH或RT-PCR检测 (1类证据)^[14-15] ▪ ROS1融合基因RT-PCR检测 (1B类证据)^[10,11,16, 24-29]
		<p>鳞癌EGFR ARMS检测(2B类证据)^[13]</p>

TKI 耐药患者治疗的规范与艺术



治疗之规范

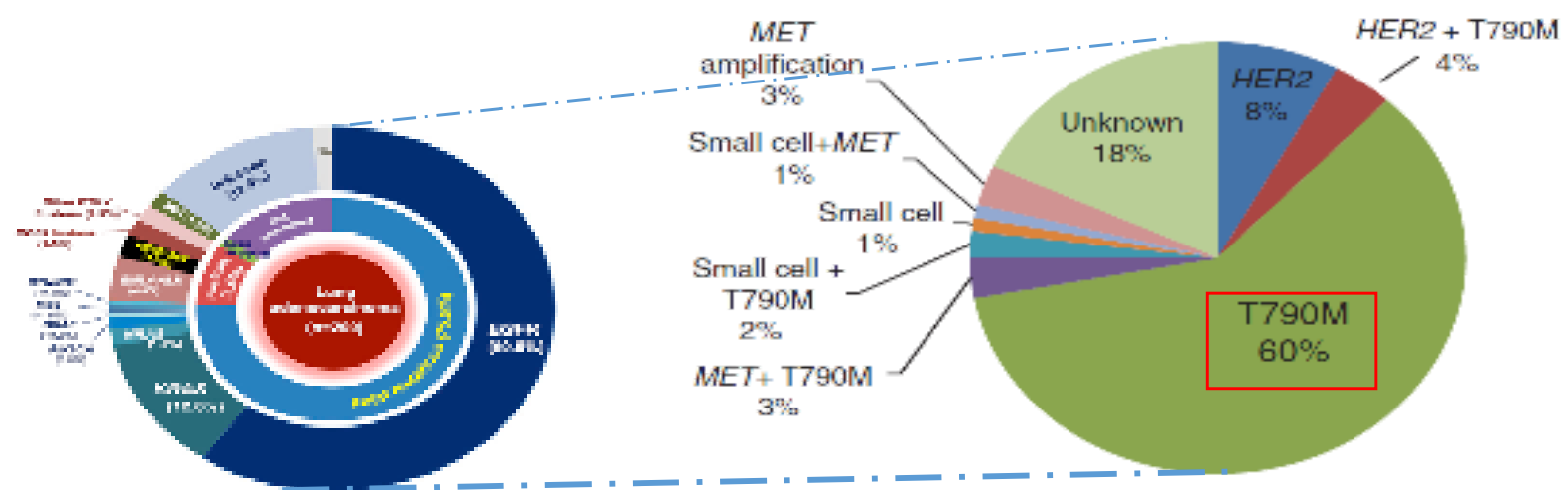
常规T790M检测

组织检测优先

泰瑞沙先行

克服耐药的探索

EGFR-TKIs获得性耐药机制发生的比例



首个针对T790M突变的第三代TKI
因知识产权纠纷停止进一步研究

2009年 WZ4002

群雄逐鹿



AURA系列研究奠定泰瑞沙®耐药后标准治疗地位

T790M 突变NSCLC患者治疗“新高度·新标准”

AURA ¹⁻³	I期 (N=271) 剂量递增(n=31), 剂量扩展(n=271) 不限制既往治疗情况 评估EGFR突变或既往TKI治疗获益NSCLC的安全性, 耐受性, 疗效性, 以及药代动力学	II期 (N=222) 扩展人群 二线(既往只使用过TKI)和≥三线 评估奥希替尼80mg日一次在T790M突变的NSCLC的疗效性, 安全性和耐受性
AURA2 ³	II期 (N=210) 单臂 二线(既往只使用过TKI)和≥三线 评估奥希替尼80mg日一次在EGFR和T790M突变的NSCLC的疗效性, 安全性和耐受性	
AURA3 ⁵	III期 (N=419) 随机化 二线(既往只使用过TKI) 评估奥希替尼对比含铂化疗对既往EGFR-TKI治疗失败的晚期/转移性NSCLC的疗效性, 安全性和耐受性	
AURA17 ⁶	II期 (N=175) 单臂(中国) 二线(既往只使用过TKI)和≥三线 评估奥希替尼80mg日一次在T790M突变的NSCLC的疗效性, 安全性和耐受性	
AURA18 ⁴	开放性、两阶段 I期研究(中国) 评估奥希替尼在既往接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展的中国晚期非小细胞肺癌患者中安全性、耐受性、药代动力学和初步抗肿瘤活性	

灰色背景代表合并分析

AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study (AURA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802632>. Accessed April 19th, 2017.

Janne PA, et al. N Engl J Med. 2015 Apr 30;372(18):1689-99.

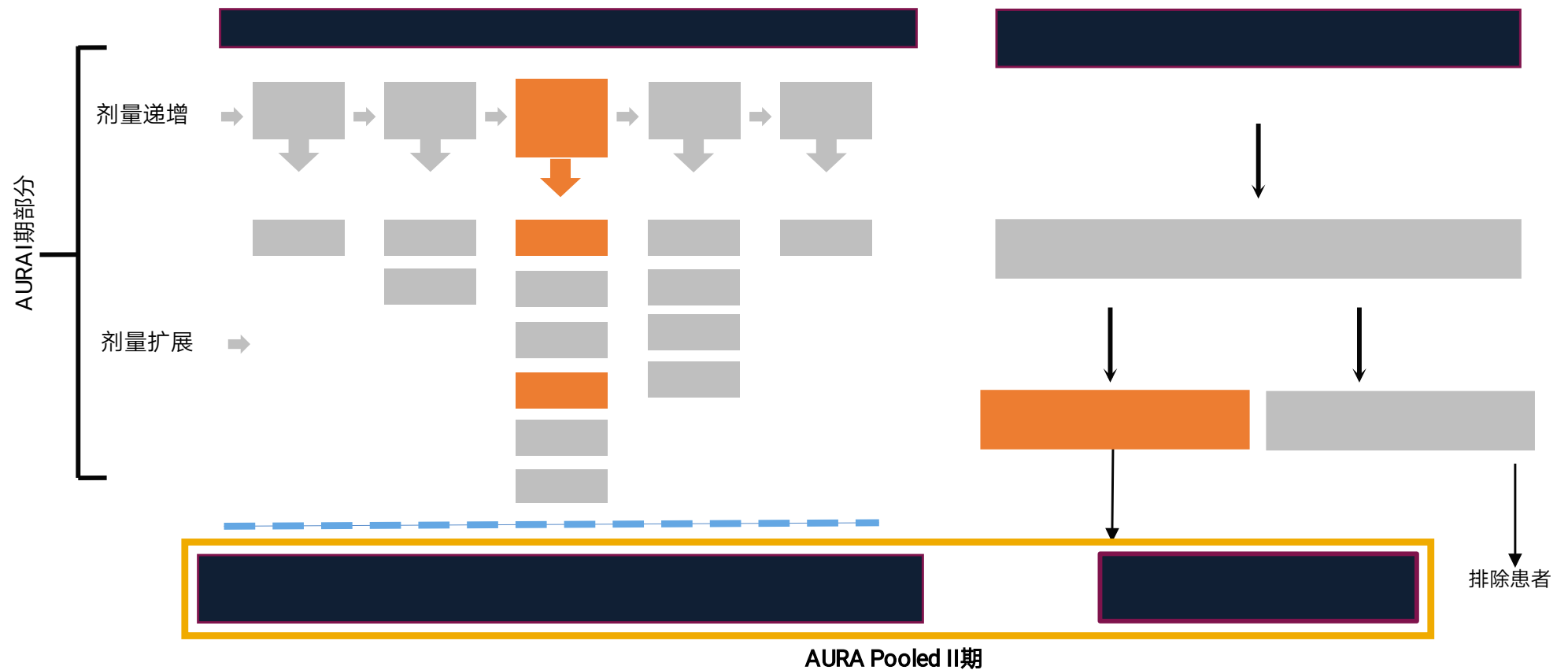
Goss G, et al. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1643-1652.

Soejima K, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Jan;10(1):31-38.

Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640.

Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific (AURA17). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02442349>. Accessed April 19th, 2017.

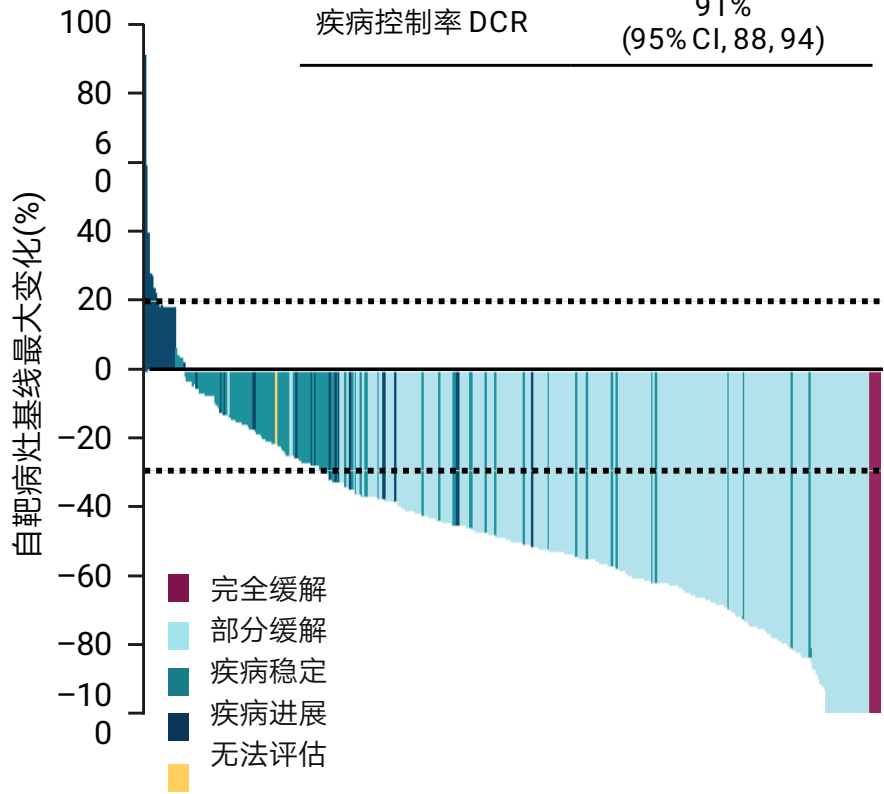
AURA研究和AURA II期合并分析研究：研究设计



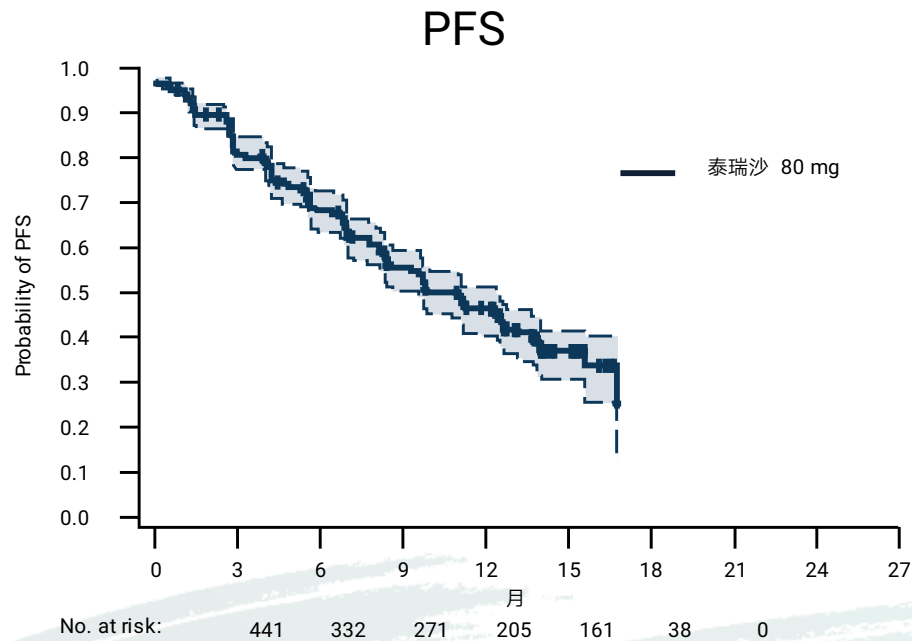
- AURA：整体客观反应率(ORR)为51%。其中127例明确EGFR T790M突变的ORR为61%，中位无进展生存期PFS为9.6个月；62例未检测到突变的ORR为21%，中位PFS为2.8个月

AURA合并分析显示泰瑞沙能带来很好的ORR和PFS

AURA Pooled II期 (80 mg) N=397	
确认后 ORR	66% (95% CI, 61, 71)
疾病控制率 DCR	91% (95% CI, 88, 94)



AURA Pooled II期 (80 mg) N=411	
中位 PFS, [†] 月 (95% CI)	11.0 (9.6, 12.4)
无进展率% (95% CI)	
12 月	48 (42, 53)
18 月	NC
24 月	NC



AURA3 研究设计

入组标准

≥18 岁 (≥20 岁 日本)

- 局部晚期或转移性NSCLC
- 一线EGFR-TKI 治疗后进展
- 书面证实EGFR突变 并且中心实验室确认一线EGFR-TKI治疗后 EGFR T790M 突变
- WHO PS评分 0 or 1
- 不超过一线的晚期NSCLC
- 一线EGFR-TKI治疗前6个月内未接受过辅助及新辅助化疗
- 稳定的* 无症状的 CNS 转移 允许入组

随机 2: 1

泰瑞沙 (n=279)
80 mg 口服
QD

铂类-培美曲赛 (n=140)
培美曲赛 500 mg/m² +
卡铂 AUC5 *or*
顺铂 75 mg/m²
Q3W 6 周期+ 选择性I
培美曲赛维持[†]

主要终点:

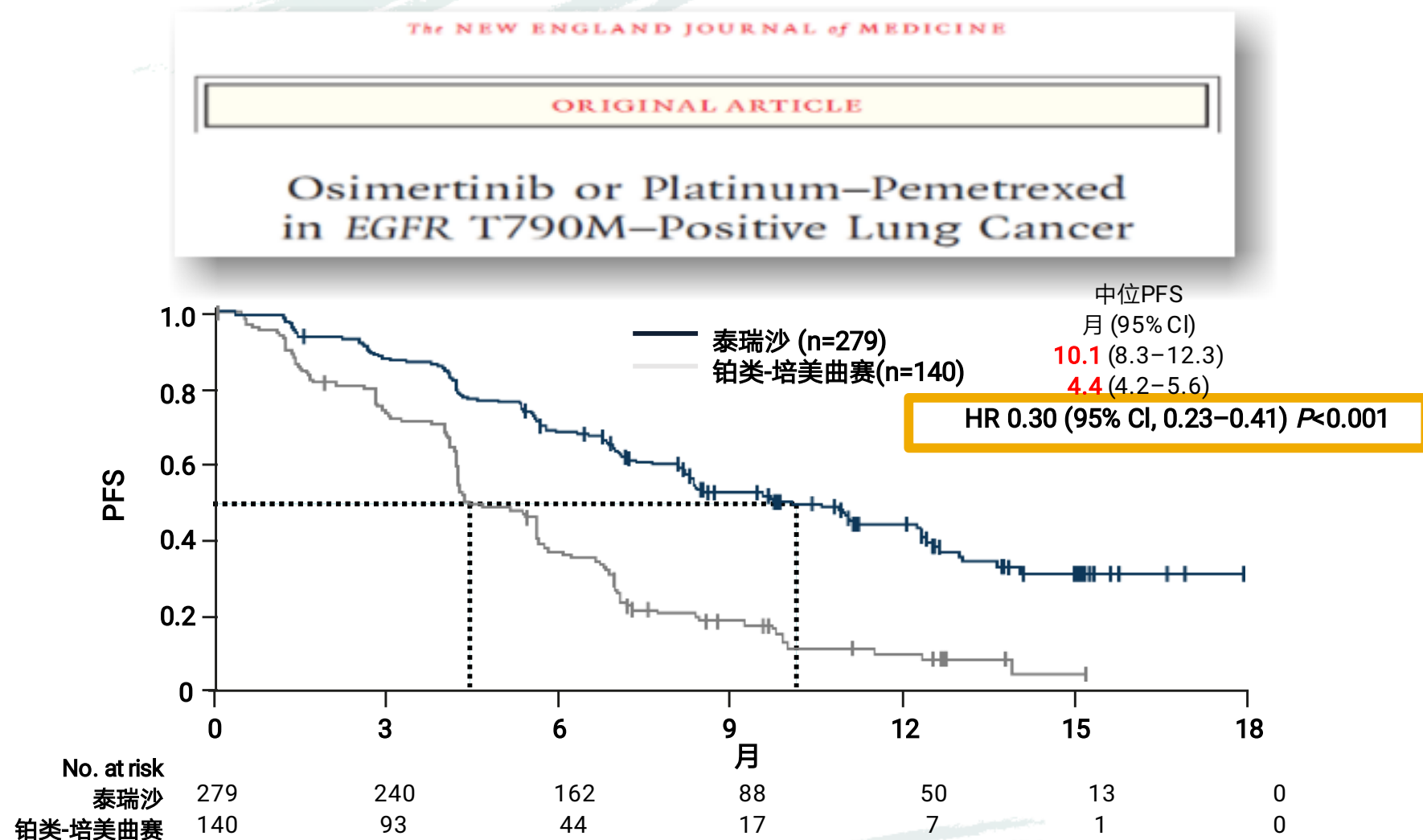
- PFS 研究者评估 (RECISTv1.1)

次要和探索终点:

- OS
- ORR
- DoR
- DCR
- Tumour shrinkage
- BICR-assessed PFS
- PROs
- 安全性及耐受性

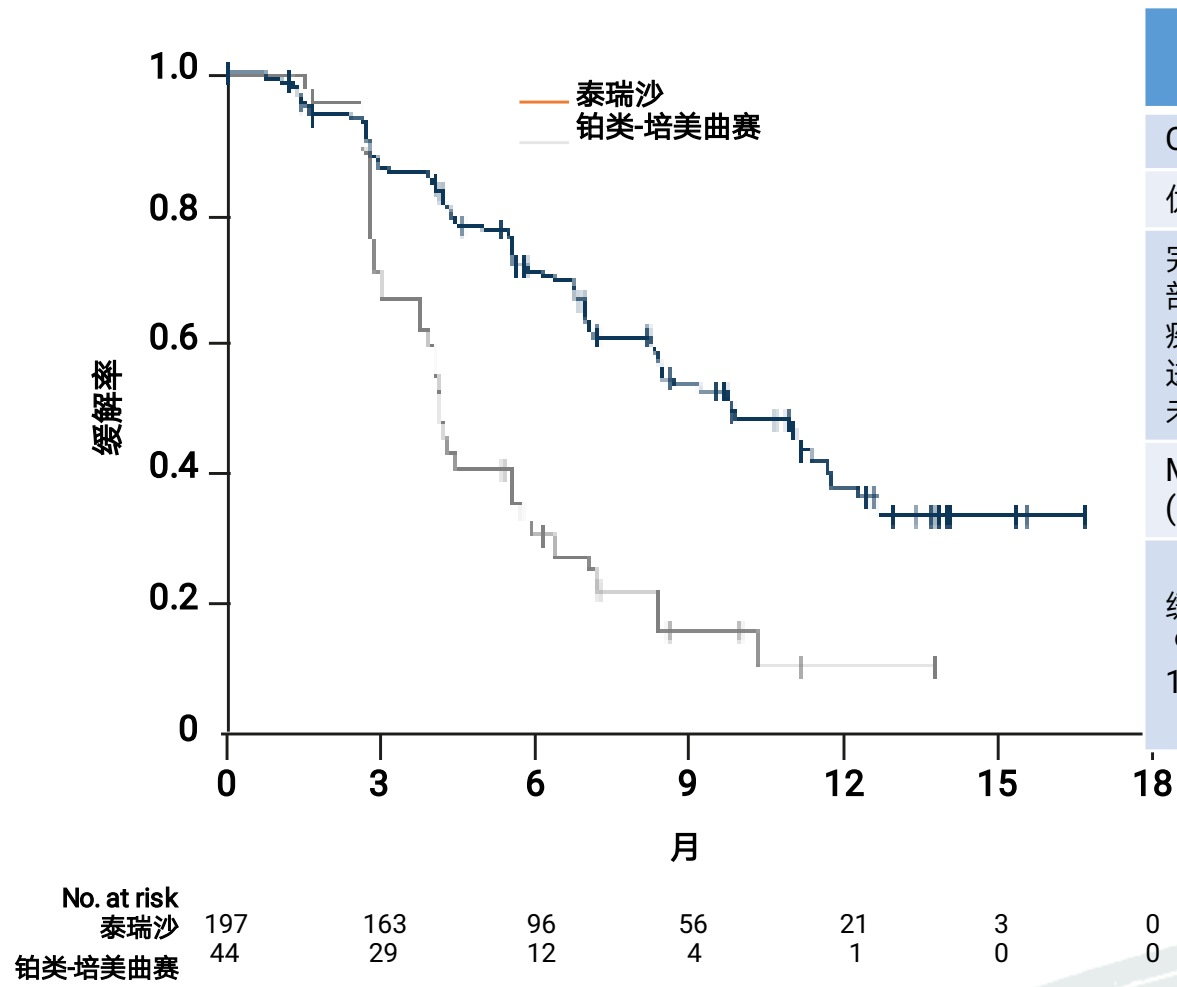
- 根据种族随机对患者进行分层(亚裔/非亚裔)
- RECISTv1.1 评估每6周直至进展;患者经历足够长的临床获益后可以接受超过 RECISTv1.1 定义的进展的研究治疗
- 221例进展或死亡事件, 该研究将具有80%的power来推翻两个治疗组之间PFS的持续时间没有显著差异的零假设, 假设双侧5%显著性治疗效果, HR为0.67

AURA3 研究深刻改变临床实践



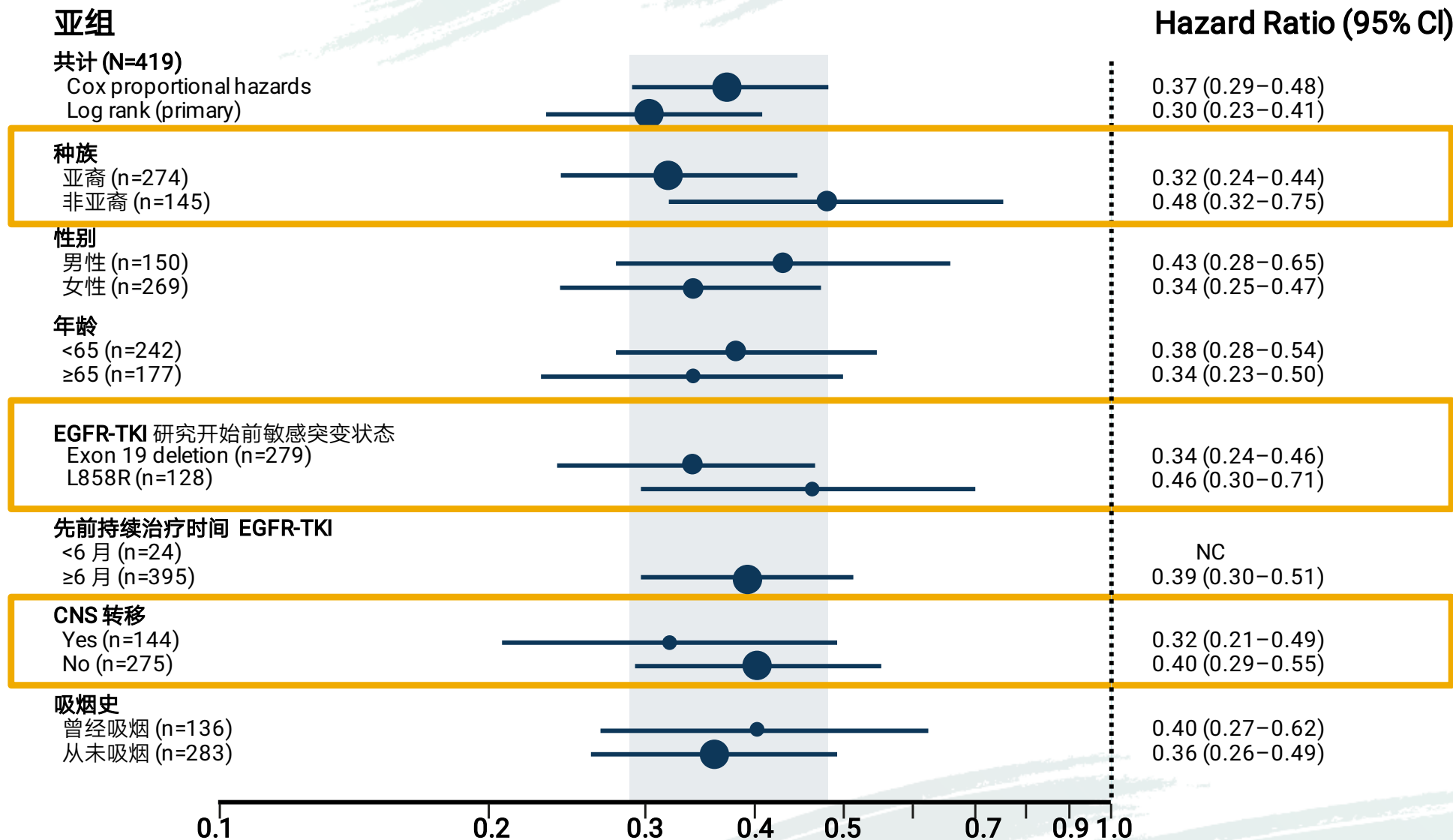
错失奥希替尼可导致患者PFS减少5.7月的获益！

AURA3 泰瑞沙缓解率与缓解持续时间



	泰瑞沙 (n=279)	铂类-培美曲赛 (n=140)
ORR, % (95% CI)	71% (65, 76)	31% (24, 40)
优势比* (95% CI)	5.39 (3.47, 8.48); p<0.001	
完全缓解, n (%)	4 (1)	2 (1)
部分缓解, n (%)	193 (69)	42 (30)
疾病稳定≥6 周, n (%)	63 (23)	60 (43)
进展, n (%)	18 (6)	26 (19)
未评估, n (%)	1 (<1)	10 (7)
Median DoR, [†] months (95% CI)	9.7 (8.3, 11.6)	4.1 (3.0, 5.6)
缓解率, [†] % (95% CI)		
9 月	53 (45, 61)	16 (6, 29)
12 月	38 (28, 48)	11 (3, 25)

AURA3 所有亚组中均观察到泰瑞沙获益



AURA3 安全性数据

AE 种类*, n (%)	泰瑞沙 (n=279)	铂类-培美曲赛(n=136)
任何 AE	273 (98)	135 (99)
任何AE ≥3级	63 (23)	64 (47)
任何AE 致死	4 (1)	1 (1)
任何严重 AE	50 (18)	35 (26)
任何AE 致治疗不连续	19 (7)	14 (10)
AE 种类, 可能治疗相关†, n (%)		
任何AE	231 (83)	121 (89)
任何AE ≥3级	16 (6)	46 (34)
任何AE 致死	1 (<1)	1 (<1)
任何严重 AE	8 (3)	17 (13)
任何AE 致治疗不连续	10 (4)	12 (9)

AURA3：3级以上不良反应各项发生率均低于1%



药物相关不良事件

	泰瑞沙® (n=279)		铂类/培美曲塞 (n=136)	
	任何级别 (%)	≥3级 (%)	任何级别 (%)	≥3级 (%)
腹泻	41	1	11	1
皮疹	34	1	6	0
皮肤干燥	23	0	4	0
甲沟炎	22	0	1	0
食欲降低	18	1	36	3
咳嗽	16	0	14	0
恶心	16	1	49	4
疲劳	16	1	28	1
口腔炎	15	0	15	1
便秘	14	0	35	0
瘙痒	13	0	4	0
呕吐	11	<1	20	2
背痛	10	<1	9	1
血小板降低	10	<1	20	7

	泰瑞沙® (n=279)		铂类/培美曲塞 (n=136)	
	任何级别 (%)	≥3级 (%)	任何级别 (%)	≥3级 (%)
鼻咽炎	10	0	5	0
头痛	10	0	11	0
呼吸困难	9	1	13	0
中心粒细胞降低	8	1	23	12
白细胞降低	8	0	15	4
贫血	8	1	30	12
乏力	7	1	15	4
发热	6	0	10	0
ALT升高	6	1	11	1
AST升高	5	1	11	1
抑郁	4	0	10	0
选择性不良事件				
间质性肺病	4	<1	1	1
QT延长	4	<1	1	0

泰瑞沙获得权威指南的一致推荐

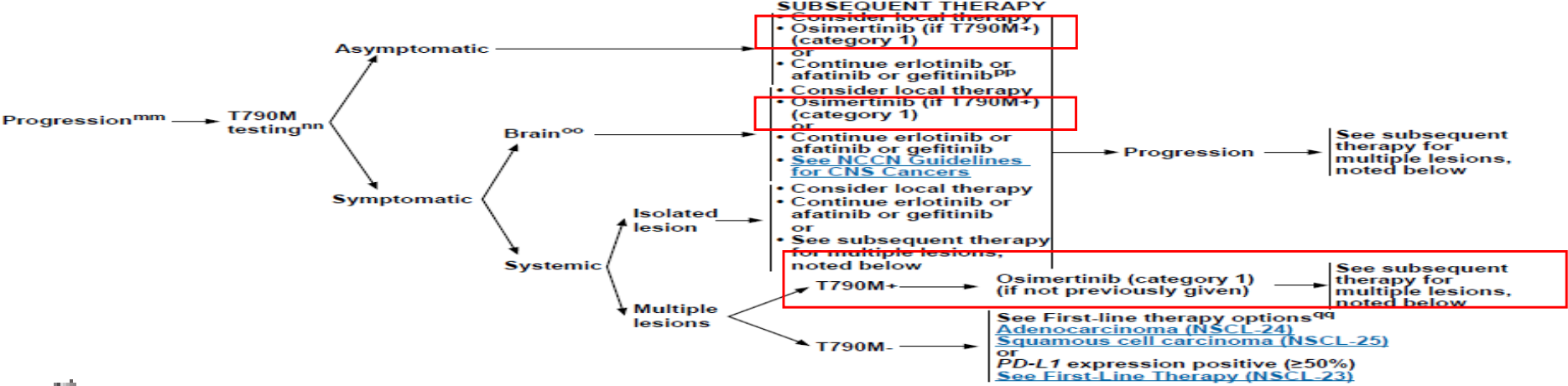


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2017 Non-Small Cell Lung Cancer

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

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^a



中国临床肿瘤学会 (CSCO)
原发性肺癌诊疗指南
PRIMARY LUNG CANCER

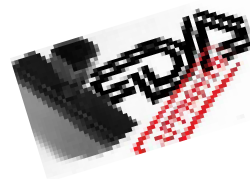
IV期EGFR突变患者的耐药后治疗

分期	分层	基本策略	可选策略
IV期EGFR突变阳性 非小细胞肺癌 耐药后治疗 ^{f12]}	PS=0~2 ^d	局部进展: 推荐继续EGFR-TKI治疗+局部治疗 (2A类证据) [13-18] 缓慢进展: 推荐继续EGFR-TKI治疗 (2A类证据) [19-21] 快速进展: 检测T790M突变状态, T790M阳性者, 推荐奥希替尼或含铂双药化疗, T790m阴性者推荐含铂双药化疗 (1类证据) [46,48]	活检评估耐药基因 ^[26-28] 根据基因检测结果入组临床研究
IV期EGFR突变阳性 非小细胞肺癌 三线治疗	PS=0~2 ^d	推荐单药化疗 (2A类证据) [46]	推荐单药化疗+贝伐珠单抗 (非鳞癌) (2A类证据) [46] 活检评估耐药基因 ^[26-28] 1. 根据不同进展模式参照二线治疗模式或个体化处理 2. 考虑入组临床研究

AURA系列研究引领耐药精准治疗

- FDA快速审评药物

- FDA重大突破药物
- FDA罕见病药物



- FDA批准美国上市
- 从临床研究开展到FDA批准仅2.5年



- EMA批准欧盟上市
- 第一个通过EMA快速审批程序获批的新药



- CFDA优先审评药物
- CFDA批准中国上市

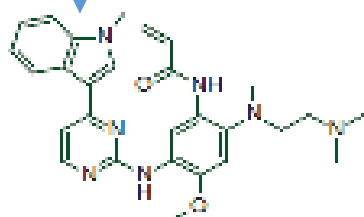
2013

2014

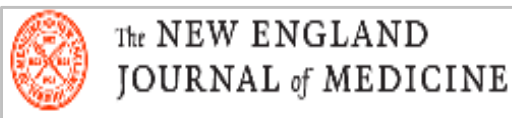
2015

2016

2017



- 泰瑞沙首次启动I期临床研究



- AURA /AURA EX II期临床研究 NEJM发表



- AURA2 II期临床研究 Lancet Oncol发表



- AURA3 III期临床研究 NEJM发表

TKI 耐药患者的治疗规范

- EGFR-TKI不可避免的会出现耐药，泰瑞沙的问世开启了肺癌耐药患者的精准新时代。
- EGFR-TKI 耐药患者的治疗规范：
 - 一. 耐药患者，常规T790M检测
 - 二. 耐药检测，组织检测优先
 - 三. 阳性患者，奥希替尼先行

TKI 耐药患者治疗的规范与艺术

最佳干预时机？

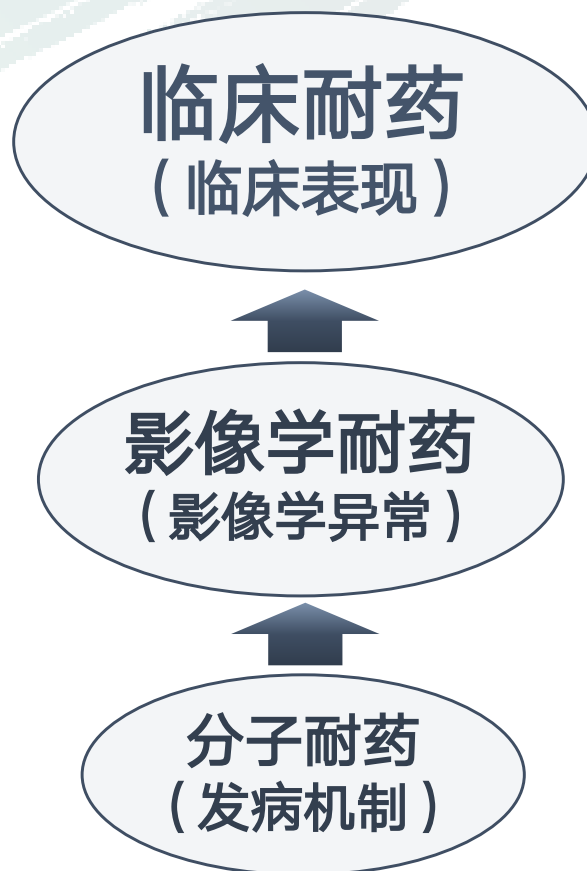
最佳血测平台？

最佳优势人群？

医学之艺术



干预时机？



耐药进程

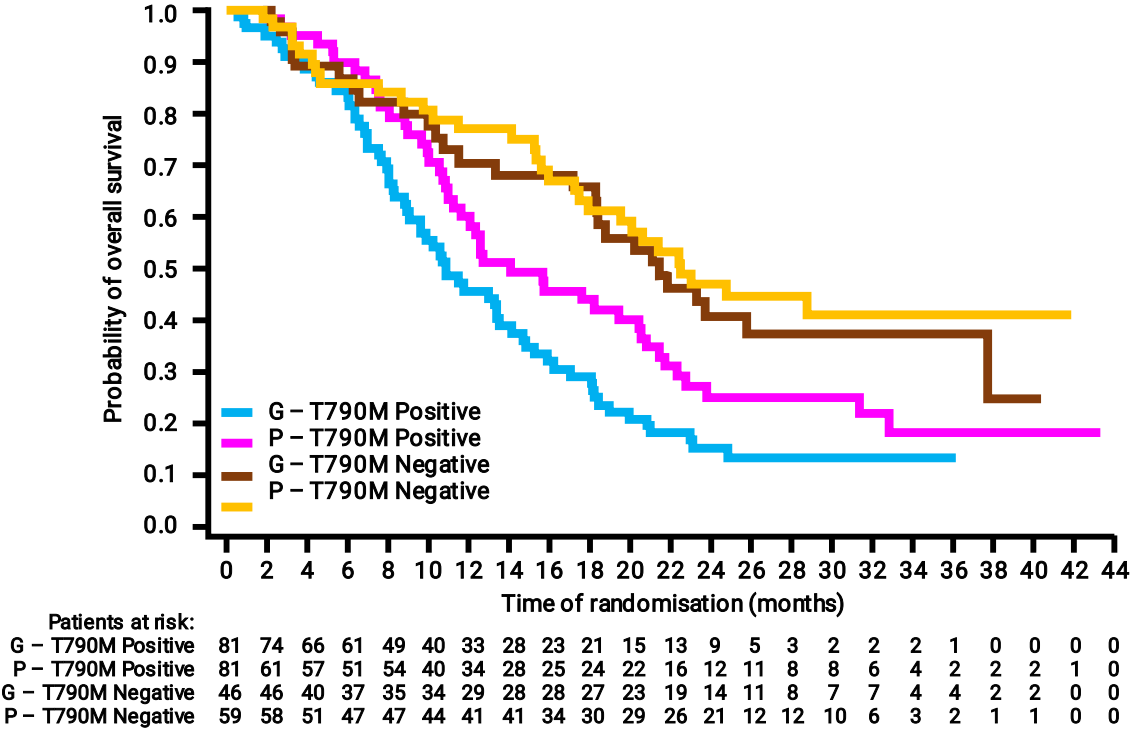
晚

获得性耐药

早

T790M突变患者进展后继续使用一代EGFR-TKI会影响患者生存

IMPRESS研究



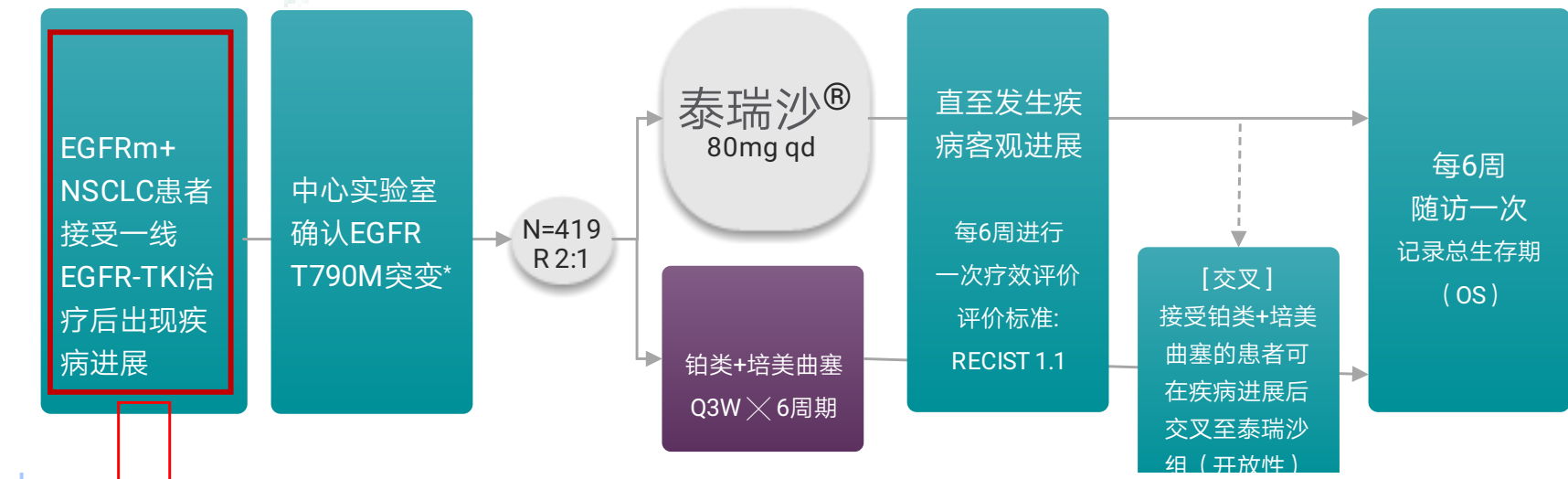
T790M mutation-positive	Gefitinib + CT (n=81)	Placebo + CT (n=61)
Median OS, months	10.8	14.1
Number of events, n (%)	63 (77.8)	44 (72.1)
HR ^a (95% CI) = 1.49 (1.02, 2.21)		
T790M mutation-negative	Gefitinib + CT (n=46)	Placebo + CT (n=59)
Median OS, months	21.4	22.5
Number of events, n (%)	27 (58.7)	30 (50.8)

HR^a (95% CI) = 1.15 (0.68, 1.94)

AURA3全球III期临床研究

泰瑞沙®治疗T790M突变患者疗效新高度

研究设计



Eligibility
Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Senior)

以影像学为
标准评判耐药

- Subjects with histologically or cytologically documented NSCLC.
- Locally advanced or metastatic NSCLC
- Radiological documentation of disease progression following 1st line EGFR TKI Treatment without any further treatment**
- Eligible to receive treatment with the selected doublet-chemotherapy
- Central confirmation of T790M+ mutation status
- World Health Organization (WHO) performance status 0-1
- At least one lesion, not previously irradiated.

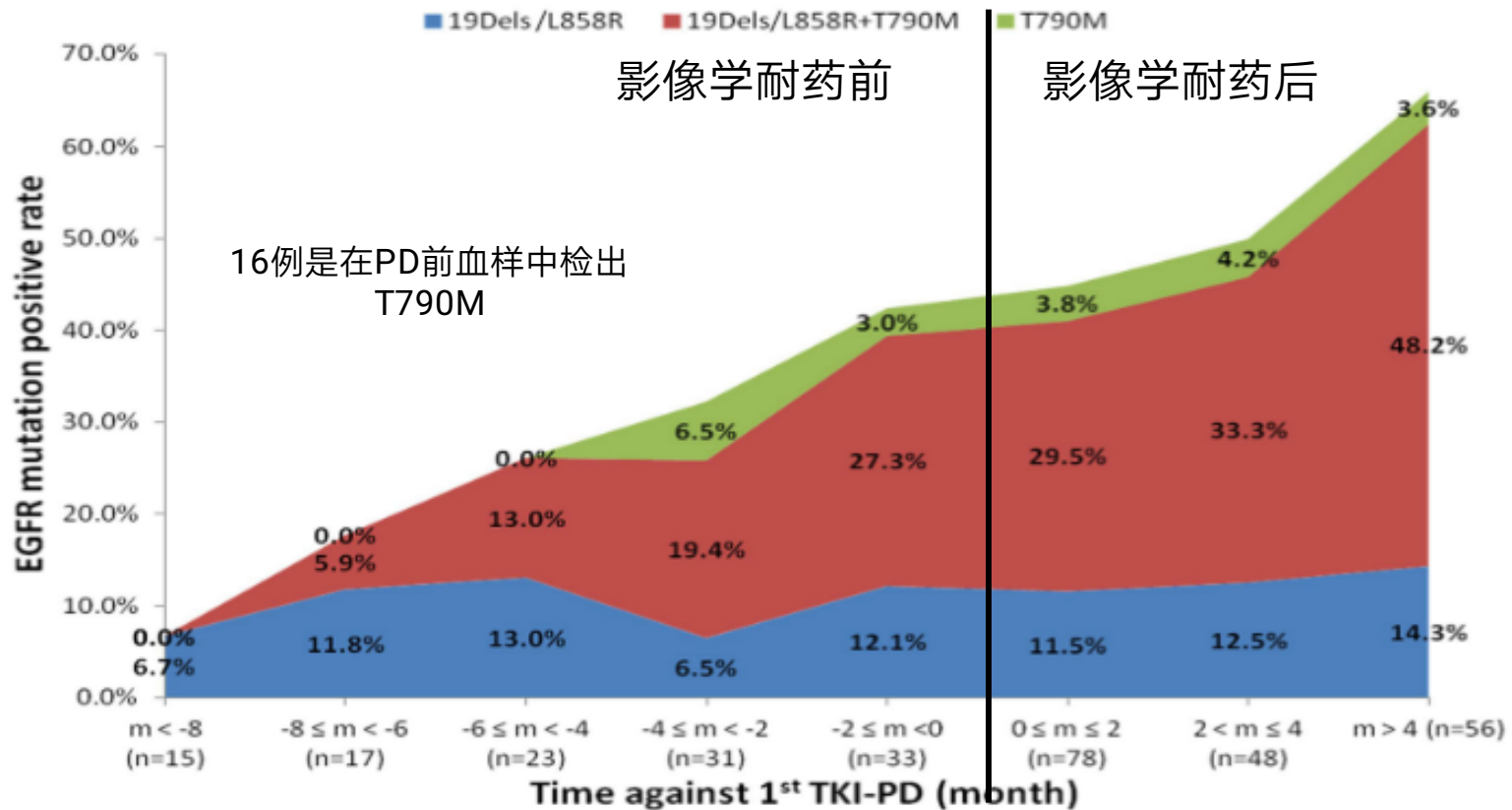
Cobas:突变检测v2 (罗氏分子系统)

铂类+培美曲塞 (Q3W*6个周期: 培美曲塞500mg/m²+卡铂AUC5或顺铂75mg/m²)。4个周期后未出现疾病进展的患者可继续按照批准继续维持培美曲塞治疗。

患者出现临床获益并且经过研究者评估, 可在疾病进展后继续使用研究治疗方案。

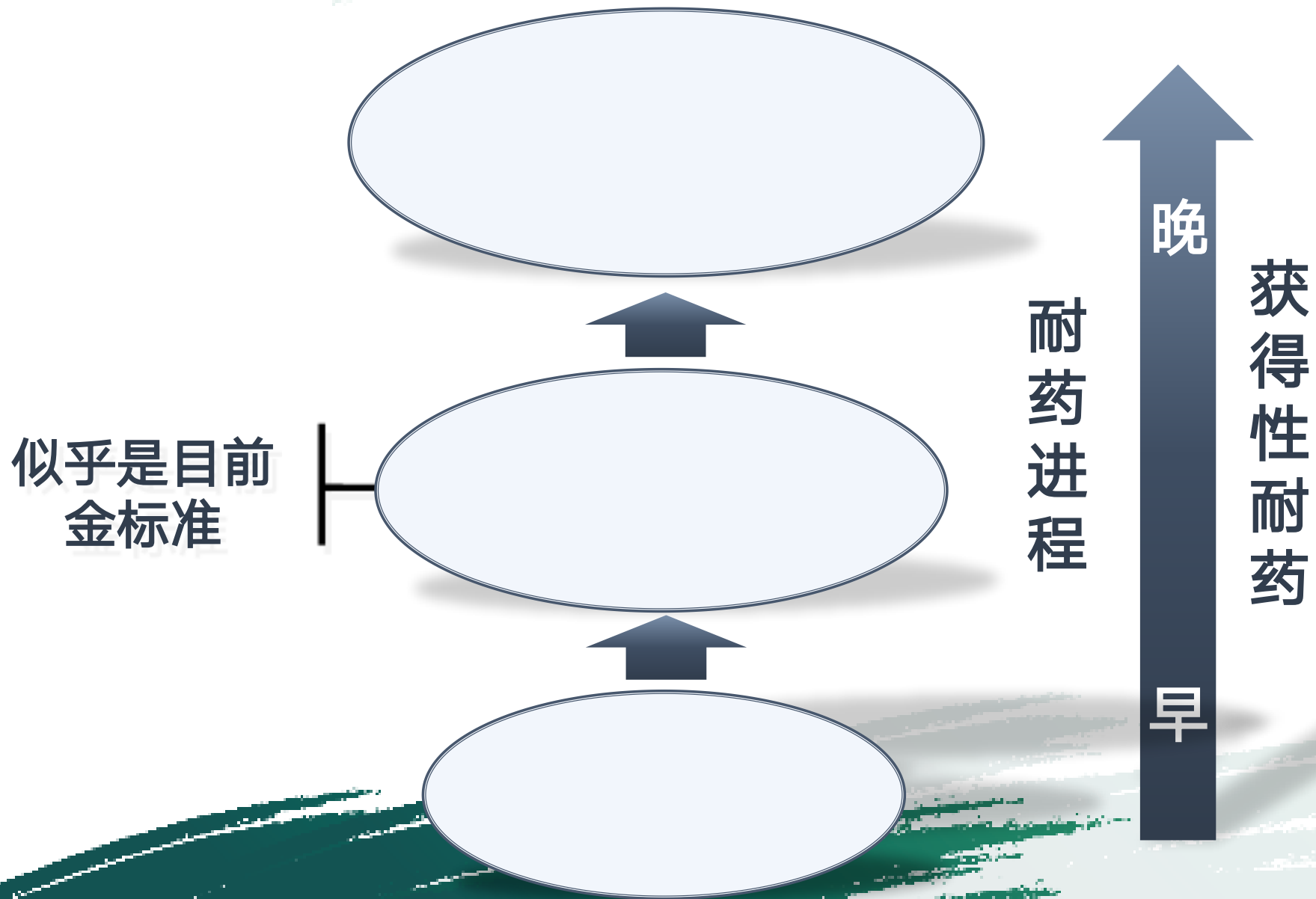
铂类+培美曲塞组中, 有60%的患者 (n=82) 交叉至泰瑞沙组治疗。铂类+培美曲塞组的患者在出现BICR确认的进展后可交叉至泰瑞沙组治疗。

T790M耐药动态监测——实时性、前瞻性



在耐药机制为T790M的患者中，约45.7%(16/35)可在影像PD前通过ctDNA检出T790M。对于这些患者(n=16)，提前检出T790M的中位时间为PD前2.2个月(范围：0.8~6.8个月)。

T790M耐药干预的时机



TKI 耐药患者治疗的规范与艺术

最佳干预时机？

最佳血测平台？

最佳优势人群？

医学之艺术



ctDNA常见检测方法比较

	PCR为基础的方法			NGS
	Real-time PCR	Digital PCR	BEAMing	
应用门槛低	√			
只能检出特定基因突变	√	√	√	
花费较少	√	√		
操作简便	√	√		
可检出基因融合及拷贝数变化				√
多基因变异平行检测检测				√
需要专业人员解读				√
检测结果获得时间长				√

ctDNA检测需要较为敏感的方法

ctDNA检测方法 :数字PCR及NGS具有较高敏感度

Method	Approach	Mechanism	Sensitivity
qPCR	Candidate Gene	Specific TaqMan probes	10%
Scorpion ARMS	Candidate Gene	Specific Scorpion primer-probe complex	1%
dPCR	Candidate Gene	Specific TaqMan probes; compartmentalization in droplets/wells	0.01%
BEAMing	Candidate Gene	Magnetic beads—partitioning in water-in-oil emulsion	0.01%
NGS	Screening of the genome	Parallel sequencing of millions of DNA templates	<0.04%

Results : ctDNA检测方法 在3个平台之间的比较

Table summarises concordance data. Table:

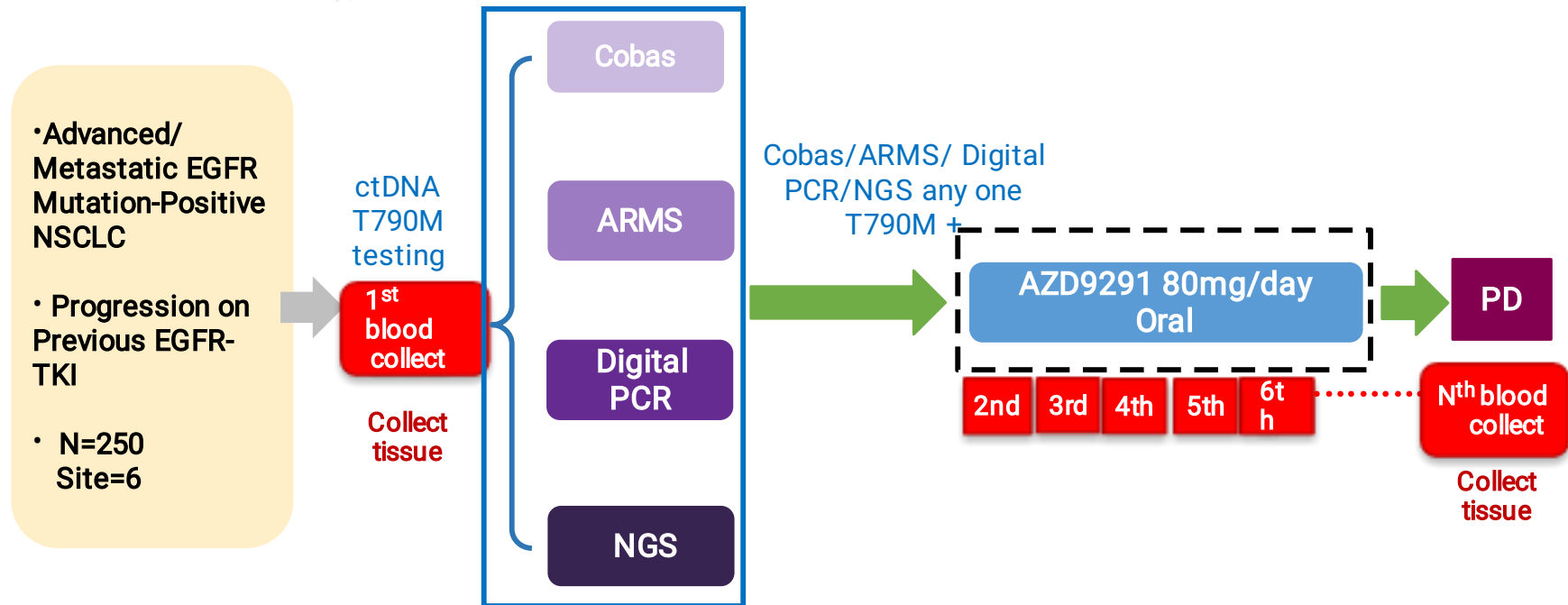
1331P Sensitivity and specificity of plasma tests using cobas tissue test as the reference

% (95% CI)		cobas plasma (n = 240)	SuperARMS (n = 249)	ddPCR (n = 249)
T790M	PPA	42 (34, 50)	49 (41, 57)	56 (48, 64)
	NPA	83 (72, 91)	78 (67, 86)	73 (62, 83)
L858R	PPA	65 (54, 75)	NA*	62 (51, 72)
	NPA	100 (98, 100)	NA*	99 (96, 100)
Exon 19 deletions	PPA	86 (80, 92)	NA*	66 (58, 74)
	NPA	97 (91, 99)	NA*	98 (93, 100)

NPA, negative percent agreement (specificity); PPA, positive percent agreement

ADELOS 研究设计

T790M blood testing methodology by ARMS, Cobas, Digital PCR & NGS



Primary objectives:

- 4 blood tests of T790M concordance
- Efficacy of AZD9291 monotherapy by assessment of PFS

Secondary objective:

- Sensitivity, specificity based on Cobas test
- Efficacy of AZD9291 monotherapy by assessment of OS

Exploratory objectives:

- NGS and digital PCR dynamic monitoring T790M and C797S in blood
- NGS test tissue after PD to explore resistant MOA
- To describe the genomic profile of long-term survivors

PI: 吴一龙 梁智勇

TKI 耐药患者治疗的规范与艺术

最佳干预时机？

最佳血测平台？

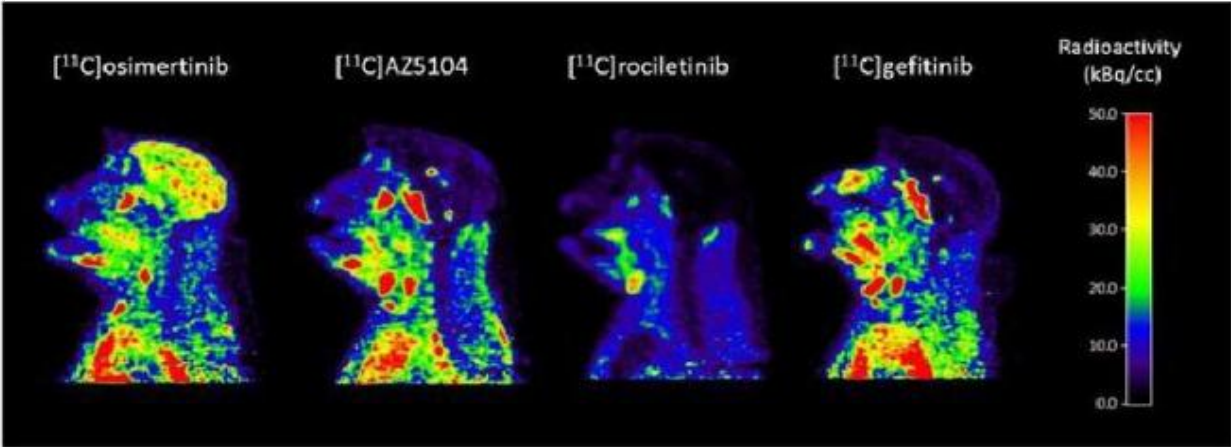
最佳优势人群？

医学之艺术



EGFR突变型NSCLC脑转移模型中 泰瑞沙与其他EGFR-TKIs的临床前比较

PET影像
食蟹猴微剂量给药



口服给药后在老鼠脑部的分布

	Osimertinib	Gefitinib	Rociletinib	Afatinib
Dose (mg/kg)	25	6.25	100	7.5
Plasma C _{max} (μmol/L)	0.82	0.82	3.32	0.14
Brain C _{max} (μmol/L)	2.78	0.17	BLQ	BLQ
Brain/plasma C _{max} ratio	3.41	0.21	<0.08	<0.36

注：剂量相当于既往报道的临床剂量
BLQ, 低于定量限度；C_{max}, 最大血浆浓度
Ballard P, et al. Clin Cancer Res. 2016 Oct 15;22(20): 5130-5140.

AURA3 研究亚组分析

关键入组标准：

- 局部晚期或转移性NSCLC
- 一线EGFR-TKI治疗进展后
- 有记录的EGFR敏感突变且中心实验室组织标本确认T790M+
- 之前接受过不超过1线的治疗
- 症状稳定*的CNS转移患者

R
2:1

奥希替尼
80 mg /天
口服
n=279

铂类-培美曲塞
n=140

N = 419

CNS全分析集
(cFAS)
所有CNS可测量病灶
和/或不可测量病灶的CNS转
移患者[†]

CNS可评估疗效集
(cEFR)
有≥1个可测量的CNS病灶
的CNS转移患者[†]

CNS 转移患者
n=75 (27%)

≥1 可测量的
CNS 转移灶
n=30 (11%)

CNS 转移患者
n=41 (29%)

≥1 可测量的
CNS 转移灶
n=16 (11%)

n = 116 (28%)

CNS 肿瘤情况由BICR评估

研究终点：
CNS ORR
CNS DoR
CNS PFS
根据RECIST v1.1标准

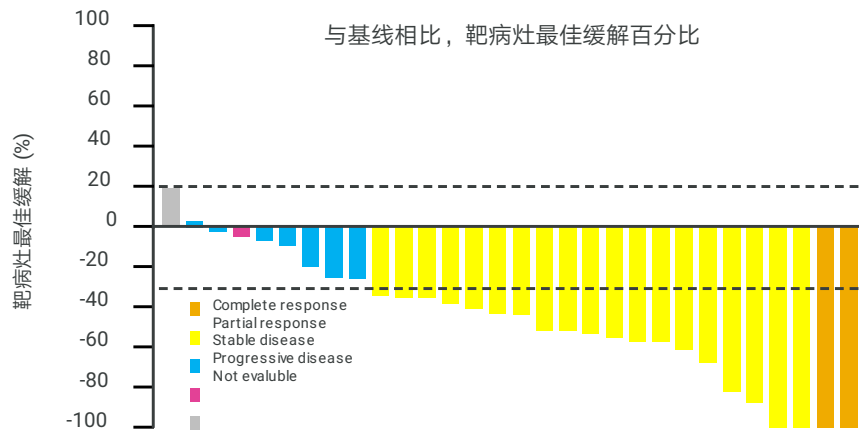
两个预设亚组分析：
经BICR评估的在基线有
CNS转移的患者：
cFAS 和 cEFR

数据截止时间：2016年4月15日；*定义为距离入组前4周不需要类固醇类激素治疗；[†]BICR基线脑部评估。
cFAS：full analysis set；cEFR：evaluable for response set；BICR：blinded independent central review；

2017 ASCO—AURA3 研究CNS亚组分析

CNS 疗效（可评估疗效集）泰瑞沙组具有更高的ORR

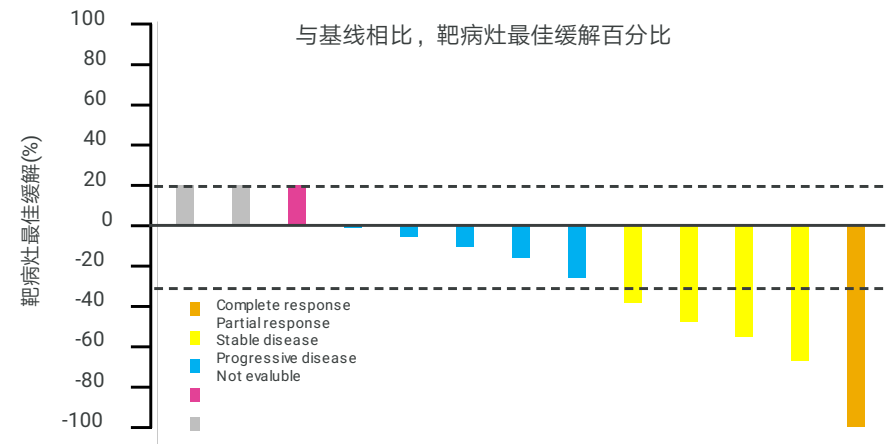
奥希替尼组80 mg* DCR=93%



中位基线CNS靶病灶大小: 16.3 mm (10–60 mm)

中位CNS靶病灶最佳缓解百分比: -43% (-100%至 +20%)

化疗组# DCR=63%



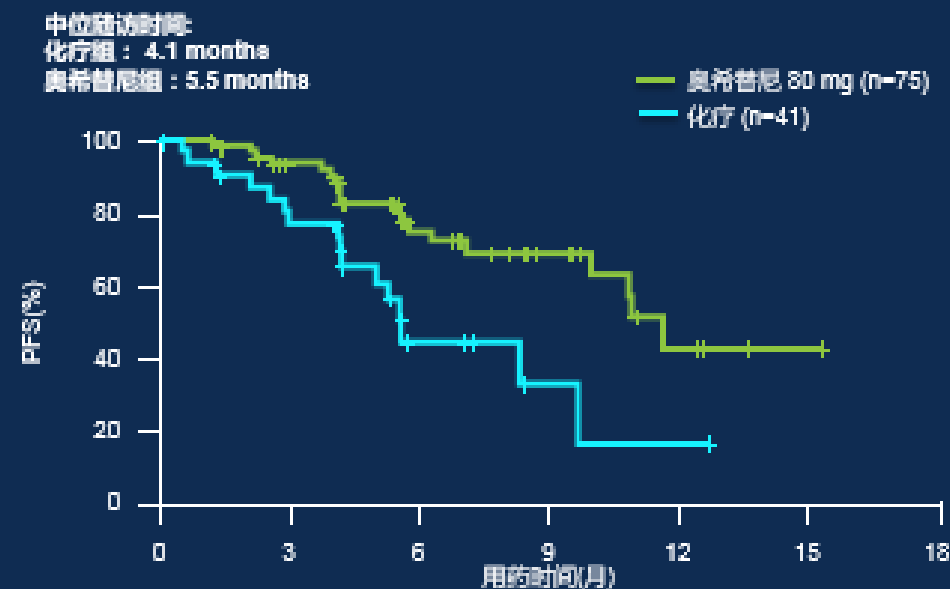
中位基线CNS靶病灶大小: 16.2 mm (11–56 mm)

中位 CNS 靶病灶 最佳缓解百分比: -16% (-100%至 +20%)

*一个患者由于没有进行随访期评价而无法评估。#由于未达到任何归责标准，3个疾病稳定患者的CNS靶病灶最佳缓解百分比无法归责，2个患者由于死亡（n=1）和疾病进展退出研究（n=1）而无法评估

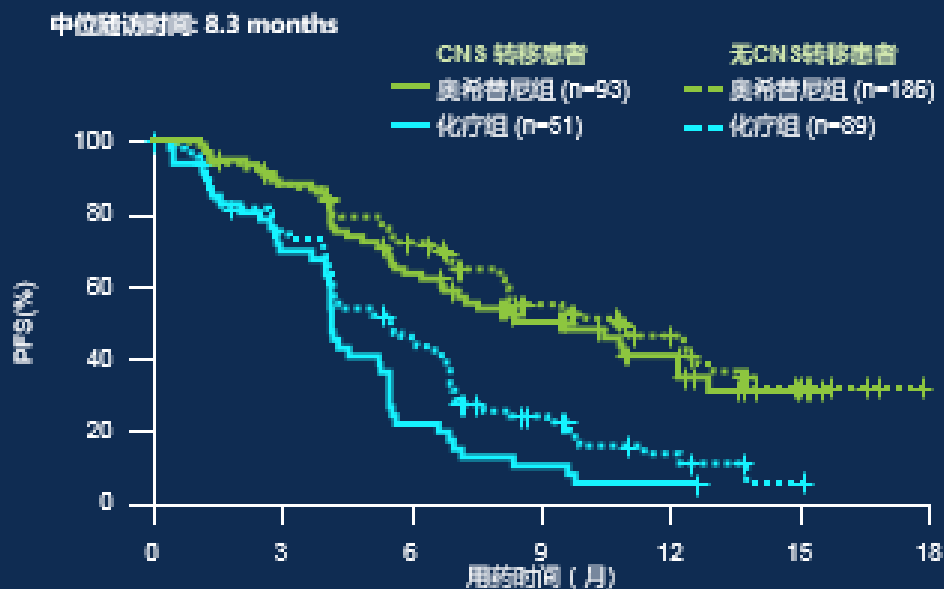
2017 ASCO——AURA3 研究CNS亚组PFS 获益与总人群一致

AURA3 CNS全分析集的CNS PFS



中位 PFS, 月	n	PFS	HR (95% CI)
奥希替尼组 80 mg	75	11.7	0.32 0.15, 0.69; p=0.004
化疗组	41	5.6	

AURA3 全部患者的PFS



中位PFS,月	有 CNS 转移患者			无 CNS 转移患者		
	n	PFS	HR (95% CI)	n	PFS	HR (95% CI)
奥希替尼组80 mg	93	8.5	0.32 (0.21, 0.49); p<0.001	186	10.8	0.40 (0.29, 0.55); p<0.001
化疗组	51	4.2		89	5.6	

*仅丢失的患者; *仅包括最后一次评估19周内出现的进展事件; *由Kaplan-Meier technique估计. HR, hazard ratio

泰瑞沙在伴有软脑膜转移患者中疗效喜人

- AURA3研究未排除软脑膜转移患者
- 基于RANO-LM¹ 评分的独立的影像学检查回顾性分析表明：基线时，奥希替尼组中，软脑膜转移患者占CNS转移患者的7/116
- 7例软脑膜转移患者中的4例软脑膜病灶得到缓解，其中2 例CR，2 例PR
- 软脑膜病灶得到缓解的患者中，同样观察到CNS及系统性病灶有获益

基线伴有软脑膜转移患者的疗效

治疗	是否曾接受 脑部放疗	最佳客观缓解		
		软脑膜 RANO-LM 评分	CNS RECIST v1.1	系统性 RECIST v1.1
奥希替尼 80 mg	否	CR	CR	PR
	否	CR	PR	PR
	否	PR	SD	SD
	否	PR	SD	SD
	否	SD	SD	PR
	是	SD	SD	SD
	是	SD	SD	SD

LANO, Leptomeningeal Assessment in Neuro-Oncology; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology;
¹Chamberlain et al. Neuro Oncol 2017 Apr 1;19(4):484-492.

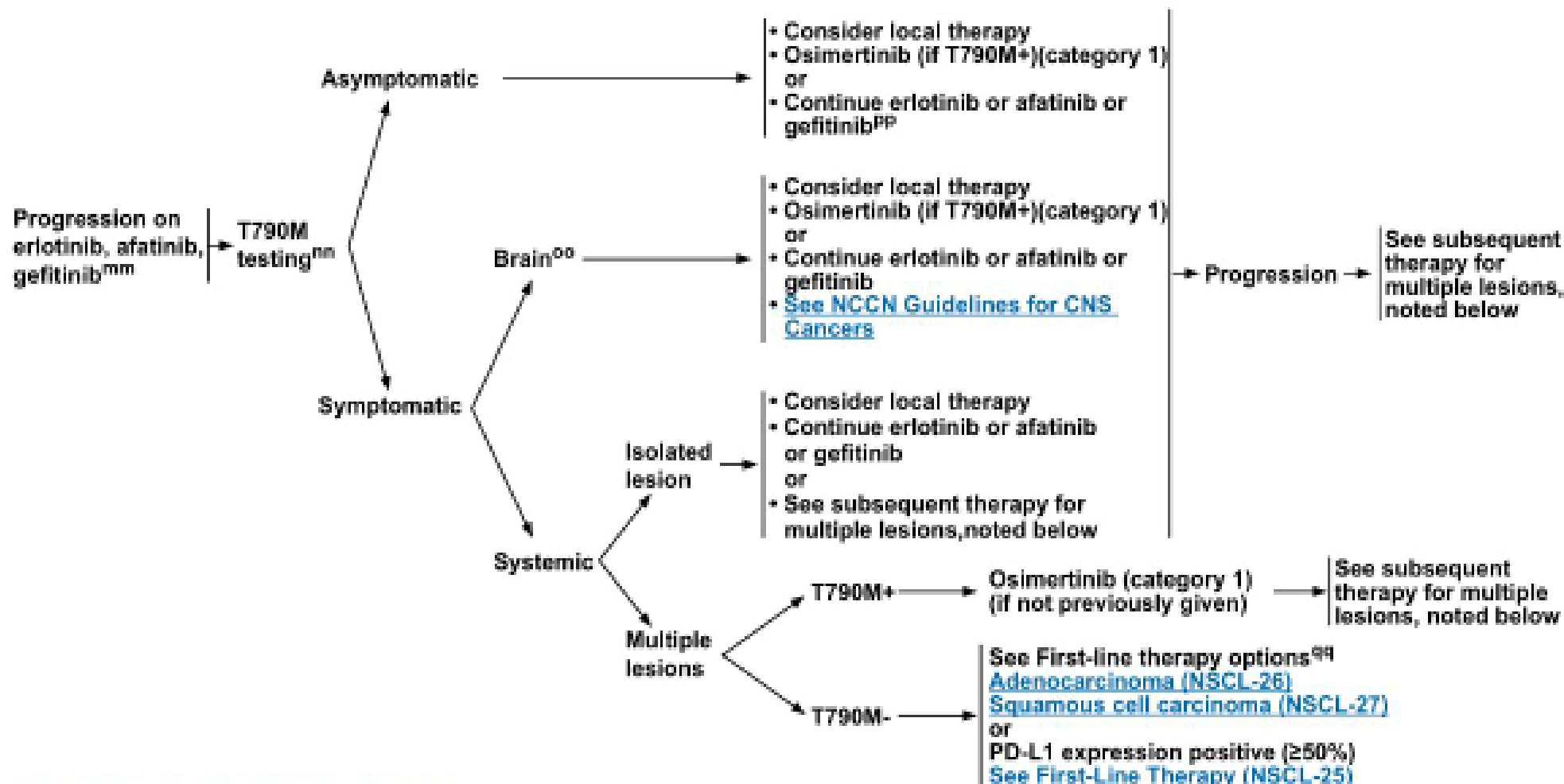


NCCN Guidelines Version 9.2017

Non-Small Cell Lung Cancer

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^a

SUBSEQUENT THERAPY



^aSee [Principles of Pathologic Review \(NSCL-A\)](#).

^{mm}Beware of flare phenomenon in subset of patients who discontinue EGFR TKI. If disease flare occurs, restart EGFR TKI.

^{nm}If tissue biopsy is not feasible, plasma biopsy should be considered. Consider reflex to tissue-based testing, if plasma test is negative for the T790M mutation.

^{oo}Consider pulse erlotinib for carcinomatous meningitis.

^{pp}For rapid radiologic progression or threatened organ function, alternate therapy should be instituted.

^{qq}Afatinib + cetuximab may be considered in patients with disease progression on EGFR TKI therapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

总结

- EGFR-TKI不可避免的会出现耐药，泰瑞沙的问世开启了肺癌耐药患者的精准新时代
- EGFR-TKI 耐药患者的治疗规范：
 - ✓ 耐药患者，常规T790M检测
 - ✓ 耐药检测，组织检测优先
 - ✓ 阳性患者，奥希替尼先行
- EGFR-TKI 耐药患者的治疗艺术：
 - ✓ 影像学进展即进行T790M检测，阳性患者即首选奥希替尼
 - ✓ 数字PCR及NGS等高敏感的检测方法对ctDNA中T790M的检出率更高
 - ✓ 奥希替尼耐对脑转移患者的疗效喜人



谢谢！