



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Non-Small Cell Lung Cancer

Version 1.2021 — November 25, 2020

NCCN.org

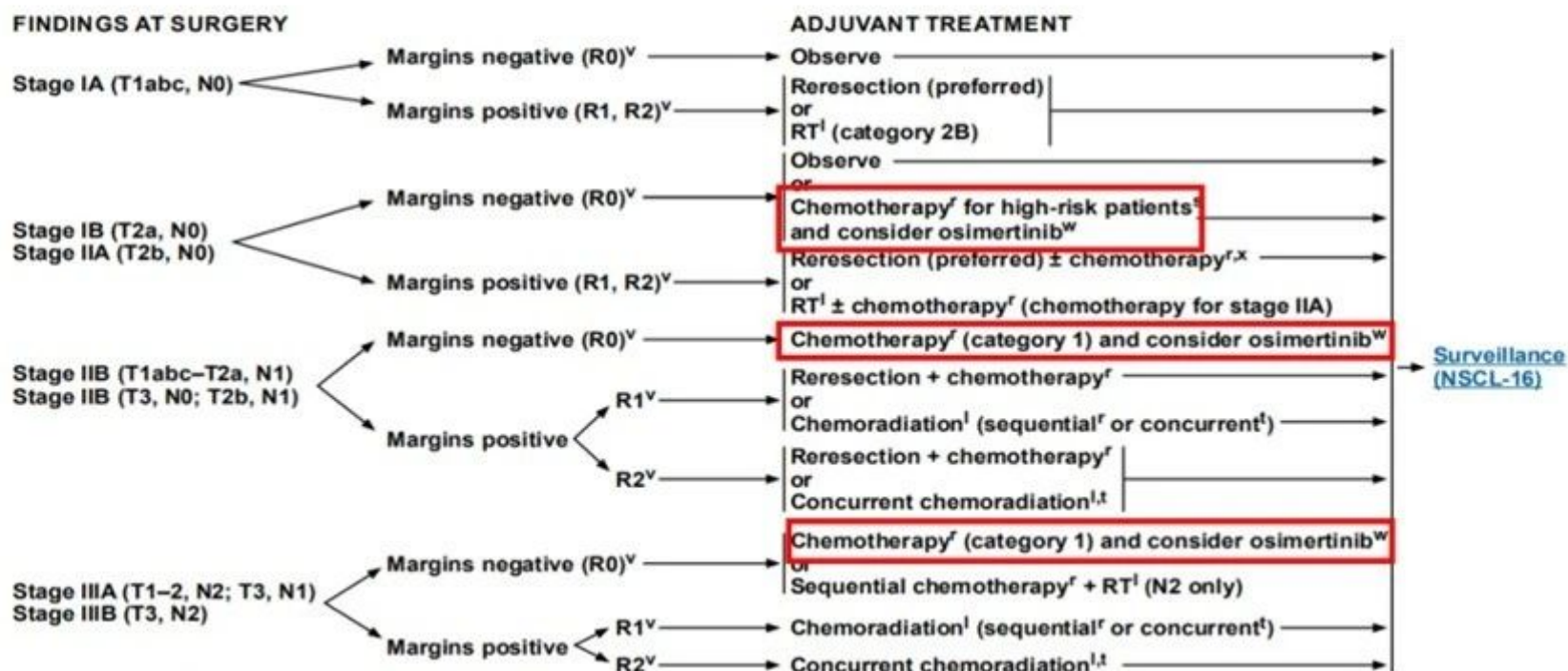
非小细胞肺癌NCCN指南2021V1版 更新及相关研究进展

中山七院肿瘤科

2020-12-23



更新一：奥希替尼首次成为IB-IIIA NSCLC EGFR突变患者的术后辅助治疗推荐



ⁱ See Principles of Radiation Therapy (NSCL-C).

^r See Systemic Therapy Regimens for Neoadjuvant and Adjuvant Therapy (NSCL-E).

^s Examples of high-risk factors may include poorly differentiated tumors (including lung neuroendocrine tumors [excluding well-differentiated neuroendocrine tumors]), vascular invasion, wedge resection, tumors >4 cm, visceral pleural involvement, and unknown lymph node status (Nx). These factors independently may not be an indication and may be considered when determining treatment with adjuvant chemotherapy.

^t See Concurrent Chemoradiation Regimens (NSCL-F).

^v R0 = no residual tumor, R1 = microscopic residual tumor, R2 = macroscopic residual tumor.

^w For patients with EGFR mutation-positive NSCLC who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy.

^x Increasing size is an important variable when evaluating the need for adjuvant chemotherapy.

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.



ADAURA研究：奥希替尼辅助治疗大获全胜，降低83%疾病复发或死亡风险！（摘要号LBA5）

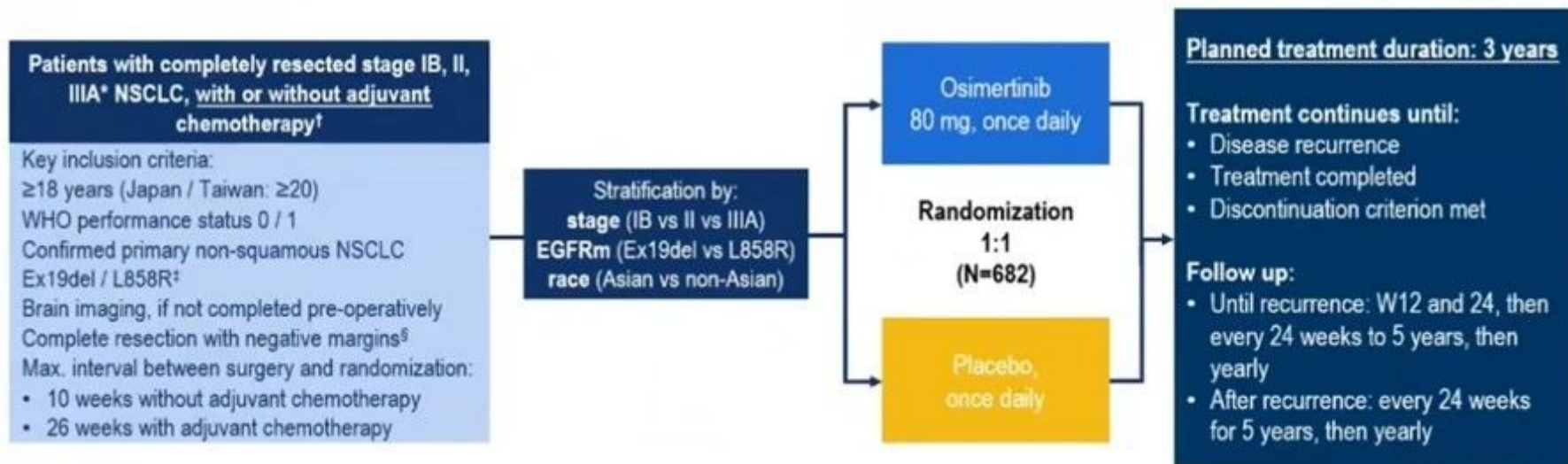
此处更新是基于今年ASCO大会上正式公布的靶向术后辅助研究ADAURA试验。

- ADAURA研究：III期、双盲、全球性临床试验
- 纳入了 682 例经完全手术切除的 IB/II/IIIA 期 EGFR 突变（19del/L858R）NSCLC患者，无论既往有无接受过术后辅助化疗均可入组。患者入组后随机接受奥希替尼（80mg/天）或安慰剂治疗，直到疾病复发或满3年（或其他停药标准）。
- 主要研究终点：研究者评估II-IIIA期患者的DFS



ADAURA研究：奥希替尼辅助治疗大获全胜，降低83%疾病复发或死亡风险！（摘要号LBA5）

ADAURA Phase III double-blind study design



Endpoints

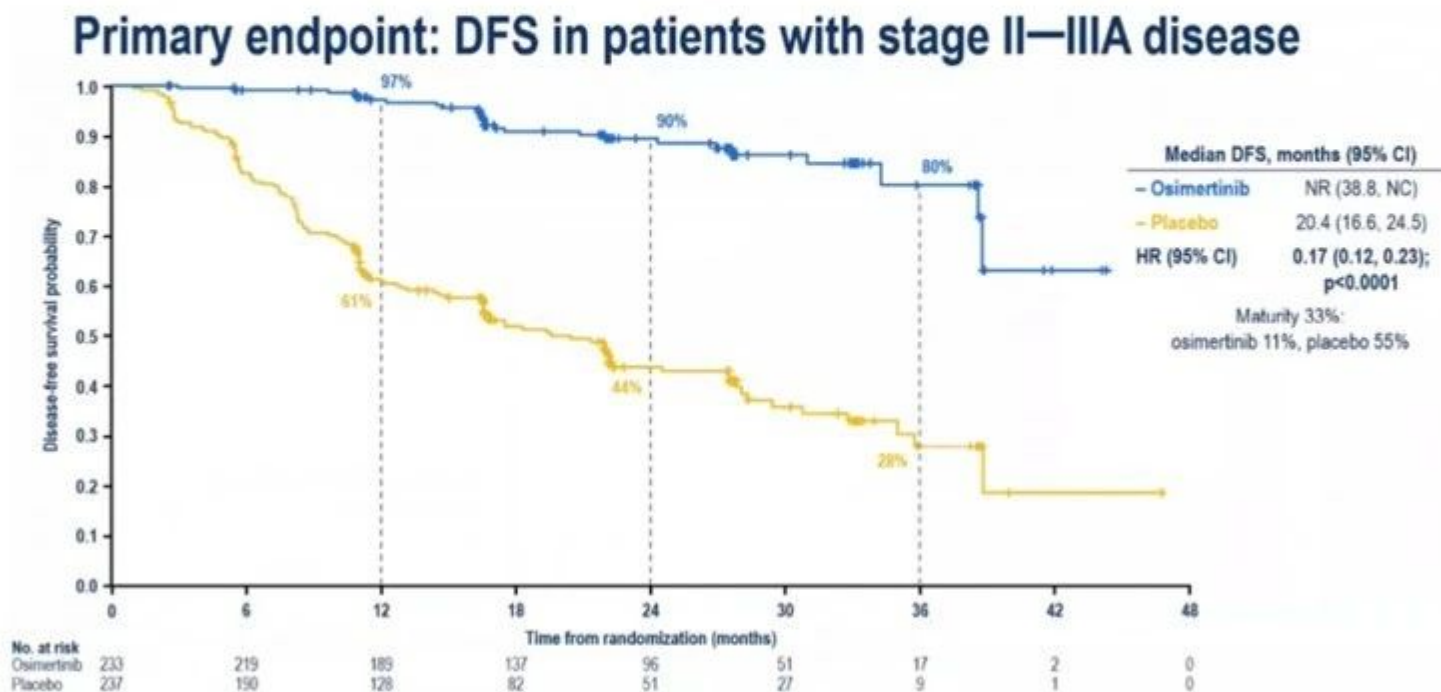
- **Primary:** DFS, by investigator assessment, in stage II–IIIA patients
- **Secondary:** DFS in the overall population¶, DFS at 2, 3, 4, and 5 years, OS, safety, quality of life

- Following IDMC recommendation, the study was unblinded early due to efficacy; here we report an unplanned interim analysis
- At the time of unblinding the study had completed enrollment and all patients were followed up for at least 1 year



ADAURA研究：奥希替尼辅助治疗大获全胜，降低83%疾病复发或死亡风险！（摘要号LBA5）

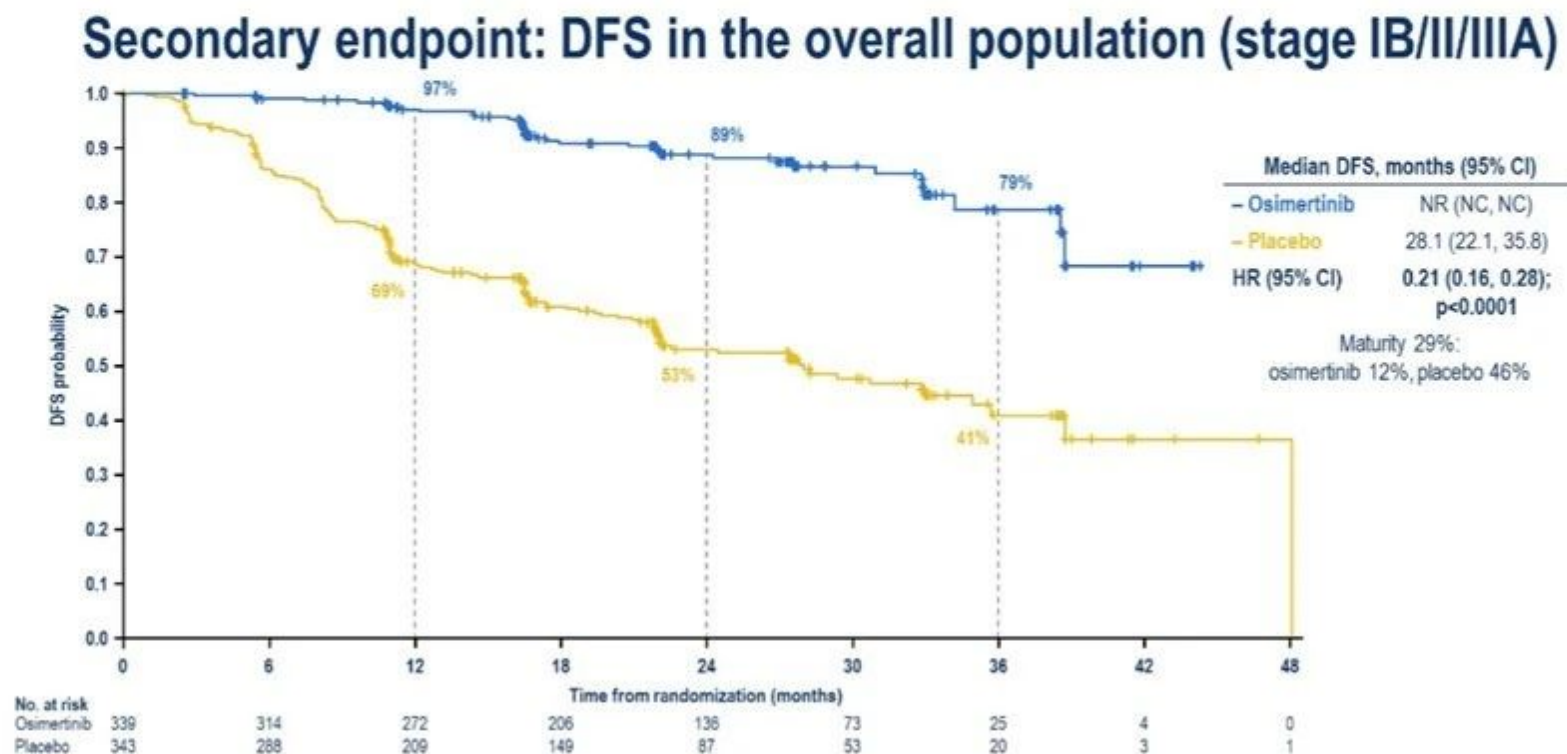
主要研究终点：在II-III A期患者中，与安慰剂相比，奥希替尼组显著延长了中位DFS（未达到 vs 20.4个月， $P < 0.0001$ ），降低了83%的疾病复发或死亡风险（HR 0.17），达到了阳性终点。





ADAURA研究：奥希替尼辅助治疗大获全胜，降低83%疾病复发或死亡风险！（摘要号LBA5）

在总人群中（IB-III A），奥希替尼组的中位DFS同样显著优于安慰剂组（未达到 vs 28.1个月， $P < 0.0001$ ）。降低了79%的疾病复发或死亡风险（ $HR = 0.21$ ）。

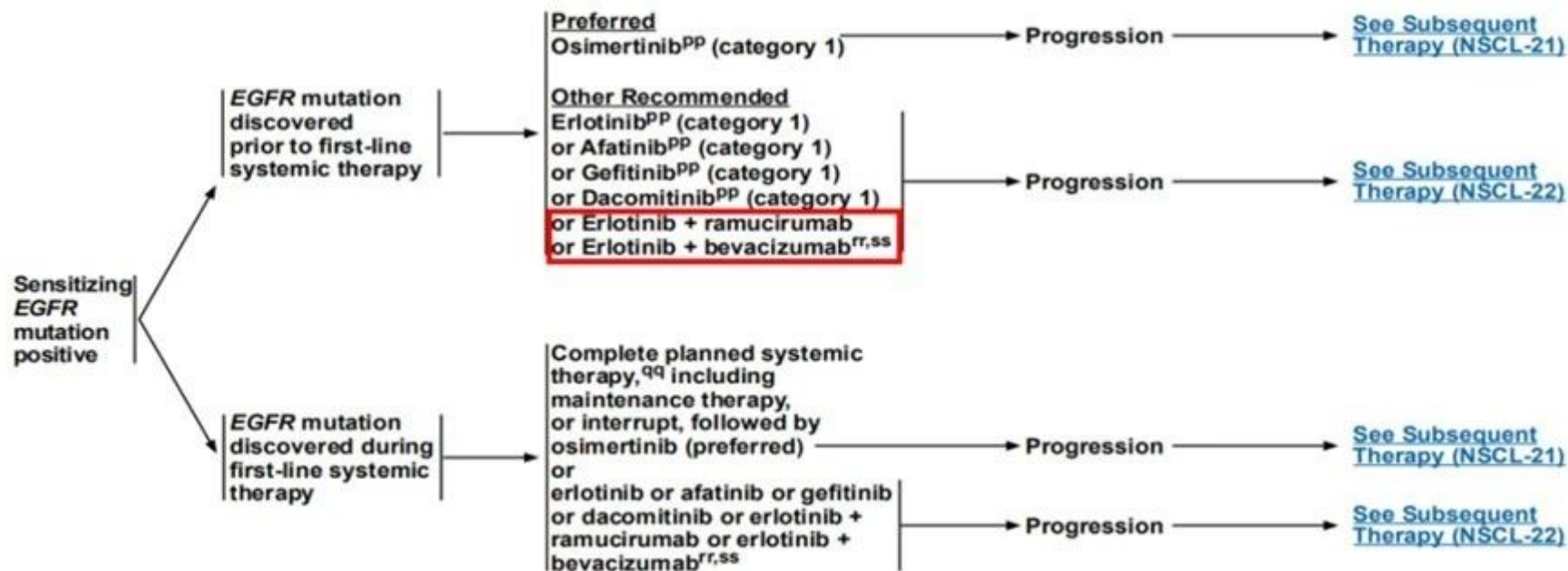




更新二：两大EGFR靶向联合方案进入晚期EGFR肺癌患者的一线用药，级别上升

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^{II}

FIRST-LINE THERAPY^{OO}



^{II} See [Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-H\)](#).

^{OO} See [Targeted Therapy or Immunotherapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-J\)](#).

^{PP} For performance status 0–4.

^{qq} If systemic therapy regimen contains an immune checkpoint inhibitor, physicians should be aware of the long half-life of such drugs and data reporting adverse events when combining checkpoint inhibitors with osimertinib. Schoenfeld AJ, et al. Ann Oncol 2019;30:839-844; Oshima Y, et al. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115; Oxnard GR, et al. Ann Oncol 2020;31:507-516.

^{rr} Criteria for treatment with bevacizumab: non-squamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.

^{ss} An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.



FDA批准雷莫芦单抗+厄洛替尼一线治疗EGFR突变（19del/L858R）的转移性NSCLC

- III期RELAY研究:雷莫芦单抗+厄洛替尼 vs 安慰剂+厄洛替尼显著改善了患者的PFS, PFS分别为19.4 vs 12.4个月, 降低了41%的疾病进展和死亡风险(HR=0.59; 95% CI, 0.46, 0.76; $p<0.0001$)。
- 19del和L858R亚组患者的PFS改善效果一致。
- 截至PFS分析时, OS数据尚未成熟。

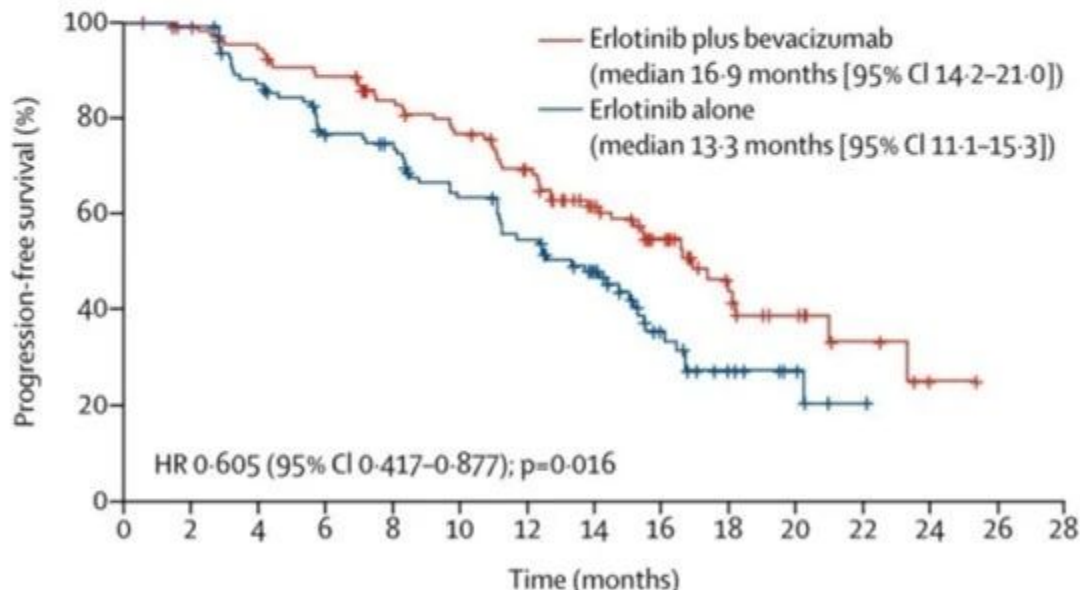
	RAM + ERL (n=224)	PL + ERL (n=225)	HR (95% CI)	p-value
PFS			0.591 (0.461 – 0.760)	<0.0001
Median, months (95% CI)	19.4 (15.4 – 21.6)	12.4 (11.0 – 13.5)		
Censoring rate	46%	30%		
ORR, % (95% CI)	76.3 (70.8 – 81.9)	74.7 (69.0 – 80.3)		0.7413
Number of responders	171	168		
DoR**			0.619 (0.477 – 0.805)*	0.0003*
Median, months (95% CI)	18.0 (13.9 – 19.8)	11.1 (9.7 – 12.3)		
Censoring rate	41%	24%		
PFS2			0.690 (0.490 – 0.972)	0.0325
Median, months (95% CI)	NR	NR		
Censoring rate	73%	65%		
Interim OS			0.832 (0.532 – 1.303)	0.4209
Median, months (95% CI)	NR	NR		
Censoring rate	83%	81%		



NEJ026研究的OS数据公布：厄洛替尼+贝伐珠单抗遗憾未能延长生存（摘要号9506）

日本NEJ026研究：随机、开放、多中心III期研究

- 入组患者按1:1随机分配到厄洛替尼联合贝伐单抗或厄洛替尼（150mg QD）接受治疗。
- 联合治疗组的中位PFS为16.9个月，厄洛替尼单药组为13.3个月， $p=0.016$ ，达到研究主要终点。



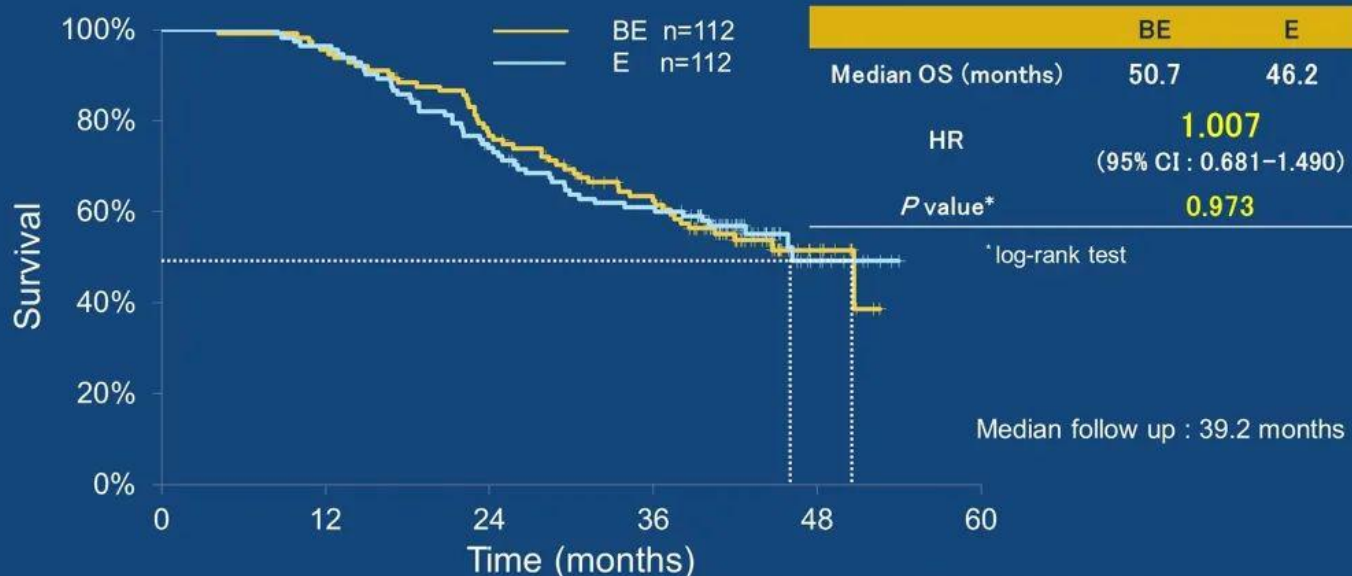


NEJ026研究的OS数据公布：厄洛替尼+贝伐珠单抗遗憾未能延长生存（摘要号9506）

日本NEJ026研究：随机、开放、多中心III期研究

- 入组患者按1:1随机分配到厄洛替尼联合贝伐单抗或厄洛替尼（150mg QD）接受治疗。

Final Overall Survival

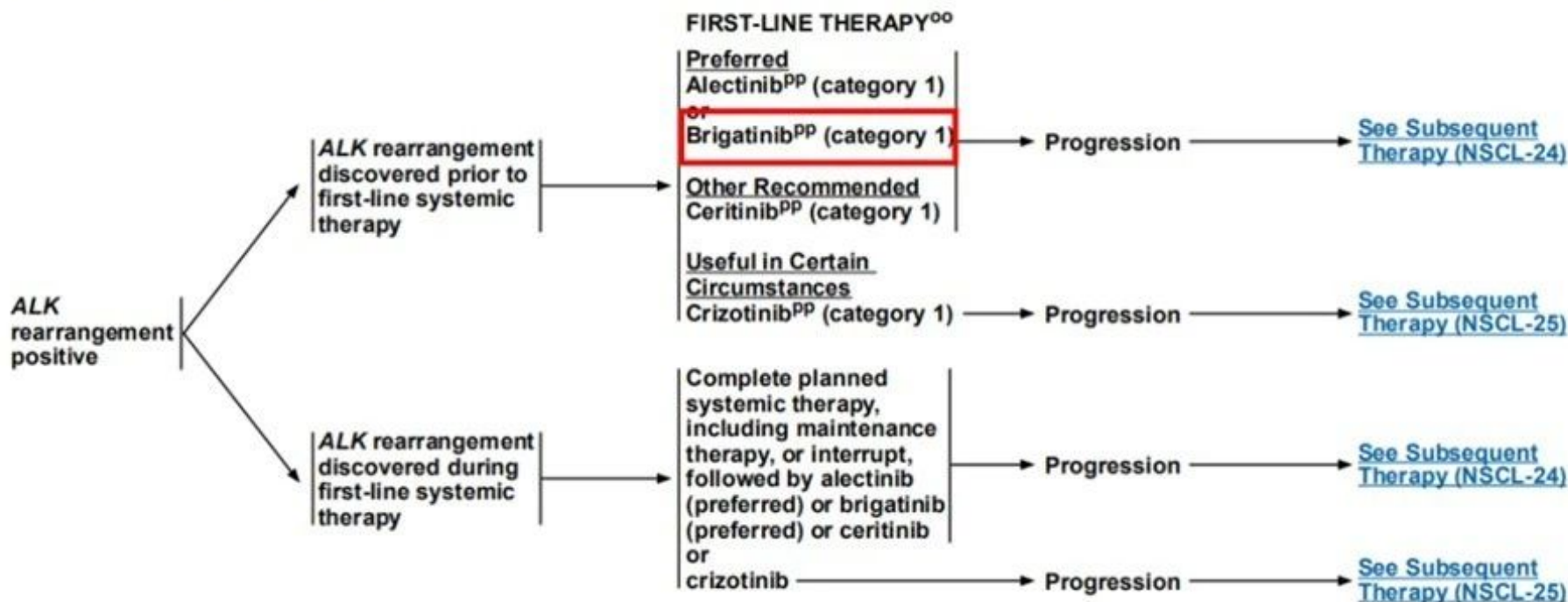




更新三：ALK领域布加替尼级别上升，一线地位更改为优先推荐，与阿来齐驱

在风起云涌的ALK领域，后线药物不断突击向前，此次布加替尼更是获得了ALK一线的首选推荐，与阿来替尼并立！

ALK REARRANGEMENT POSITIVE^{II}





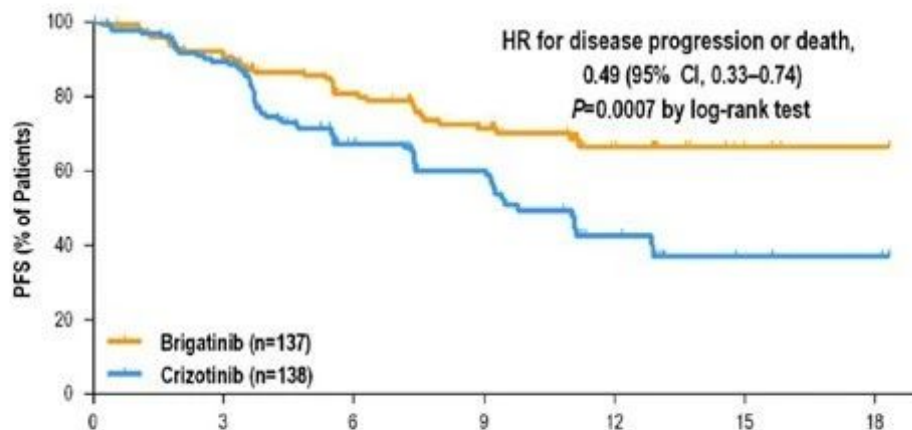
FDA基于ALTA-1L研究结果正式批准布加替尼用于一线ALK+的晚期NSCLC患者的治疗

ALTA-1L研究：全球多中心、随机III期试验

- 纳入275 名接受过≤1线治疗晚期ALK+ NSCLC患者，分别接受布加替尼（180mg,qd）或克唑替尼（250mg,qd）治疗
- 主要研究终点PFS：布加替尼的中位PFS显著优于克唑替尼，分别是29.4月vs 9.2月(HR, 0.49; 95% CI, 0.33-74; P =0.0007)。降低了51%的疾病进展率。

Primary Endpoint: BIRC-Assessed PFS

Brigatinib met the prespecified threshold for statistical superiority vs crizotinib



Treatment	No. (%) of Patients With Events	Median PFS (95% CI)	1-Year PFS, % (95% CI)
Brigatinib (n=137)	36 (26)	NR (NR-NR)	67 (56-75)
Crizotinib (n=138)	63 (46)	9.8 months (9.0-12.9)	43 (32-53)

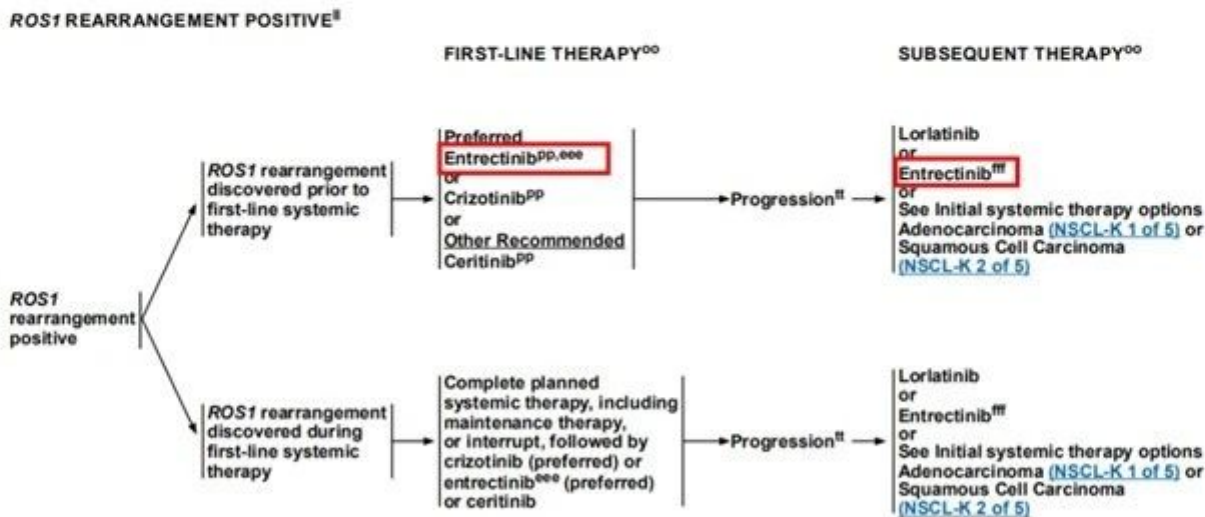


更新四：恩曲替尼成为ROS1一线二线脑转移优先推荐，控脑效果获得肯定！

对于晚期NSCLC必检的六大基因中，ROS1的用药日渐增多。

- 一线：恩曲替尼、克唑替尼和塞瑞替尼
- 二线：劳拉替尼、恩曲替尼或其他。

而恩曲替尼的一线二线备注中均明确提及恩曲替尼可以作为脑转移患者的更好的选择用药,肯定了恩曲的控脑效果。





更新四：恩曲替尼成为ROS1一线二线脑转移优先推荐，控脑效果获得肯定！

在一项汇集了STARTRK-1、STARTRK-2及ALKA-372-001三大研究的53例ROS1患者的汇总分析中，恩曲替尼一线治疗ROS1融合阳性NSCLC患者的有效率为77%（含3例CR），颅内有效率为55%（含4例CR，7例PR）；展现了恩曲替尼在ROS1领域的黑马实力！



更新五： BRAF靶向治疗方面达拉单药被移除，维莫级别降低，双靶方案成为一线唯一优先推荐

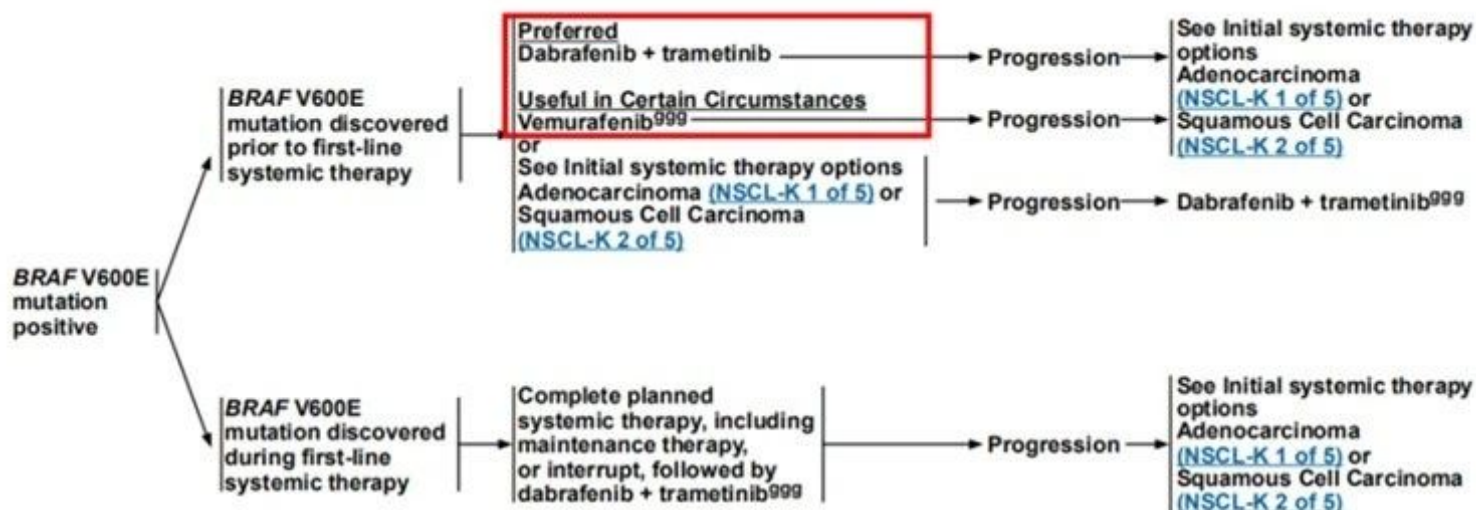
BRAFV600E靶向治疗：单药BRAF抑制剂达拉菲尼和维莫非尼、双靶方案BRAF抑制剂达拉菲尼+MEK抑制剂曲美替尼。

- 双靶疗效显著优于单靶，因此指南正式确立双靶的优选地位
- 双靶不耐受时，可选择单靶维莫非尼

BRAF V600E MUTATION POSITIVE^{II}

FIRST-LINE THERAPY^{OO}

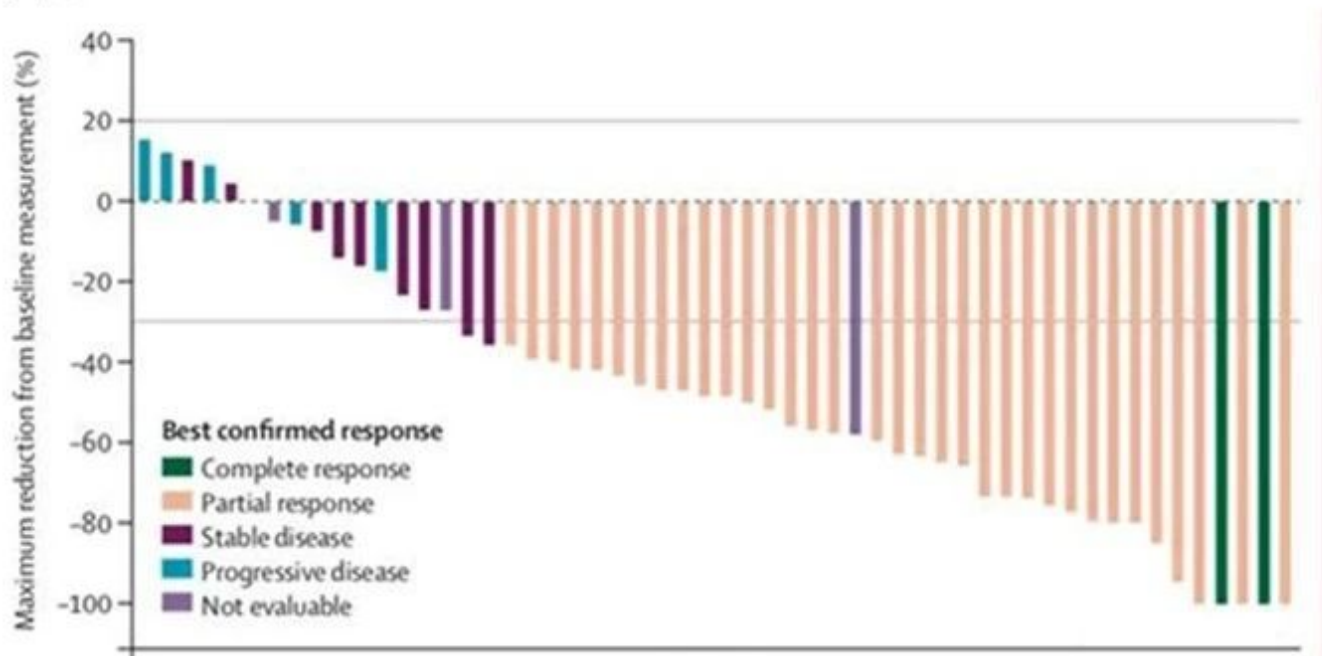
SUBSEQUENT THERAPY^{OO}





更新五： BRAF靶向治疗方面达拉单药被移除，维莫级别降低，双靶方案成为一线唯一优先推荐

1. 达拉菲尼联合曲美替尼： 57名IV期 BRAF V600E突变的NSCLC患者，均接受过至少一线含铂化疗方案
 - 达拉非尼（150mg bid p.o.）+ 曲美替尼（2mg qd p.o.），q3w，直至疾病进展
 - 主要研究终点： ORR为63.2%，其中2名CR， 34名PR。 mPFS达到9.7个月。





更新五： BRAF靶向治疗方面达拉单药被移除，维莫级别降低， 双靶方案成为一线唯一优先推荐

2. 达拉菲尼单药：

- 84名既往接受或未接受过治疗的IV期转移性BRAF V600E突变的NSCLC患者，口服达拉非尼150mg bid
- 主要研究终点ORR为33%， PFS为m5.5个月

3. 维莫非尼单药：一项BRAFFV600E突变的篮子研究中的19名NSCLC患者亚组中，维莫非尼单药治疗使8名患者获得PR， ORR为42%。



IMpower 110 研究首次证实阿替利珠单抗单药 一线治疗完胜化疗

T药：2020年5月18日，美国FDA主要基于IMpower110研究批准阿替利珠单抗单药一线治疗EGFR/ALK阴性、PD-L1高表达（TC $\geq$ 50%或IC $\geq$ 10%）的转移性NSCLC患者。

IMpower110研究：一项阿替利珠单抗单药（1200mg q3w）对比铂类为基础的化疗（非鳞癌：培美曲塞+卡铂/顺铂，鳞癌：吉西他滨+卡铂/顺铂）一线治疗PD-L1阳性转移性NSCLC的III期研究。

- 纳入了572名TC或IC PD-L1 $\geq$ 1%（SP142抗体）鳞癌及非鳞癌患者
- 研究的主要终点为PD-L1选择性、驱动基因阴性患者的OS



IMpower 110 研究首次证实阿替利珠单抗单药 一线治疗完胜化疗

T药：2020年5月18日，美国FDA主要基于IMpower110研究批准阿替利珠单抗单药一线治疗EGFR/ALK阴性、PD-L1高表达（TC $\geq$ 50%或IC $\geq$ 10%）的转移性NSCLC患者。

IMpower110研究：一项阿替利珠单抗单药（1200mg q3w）对比铂类为基础的化疗（非鳞癌：培美曲塞+卡铂/顺铂，鳞癌：吉西他滨+卡铂/顺铂）一线治疗PD-L1阳性转移性NSCLC的III期研究。

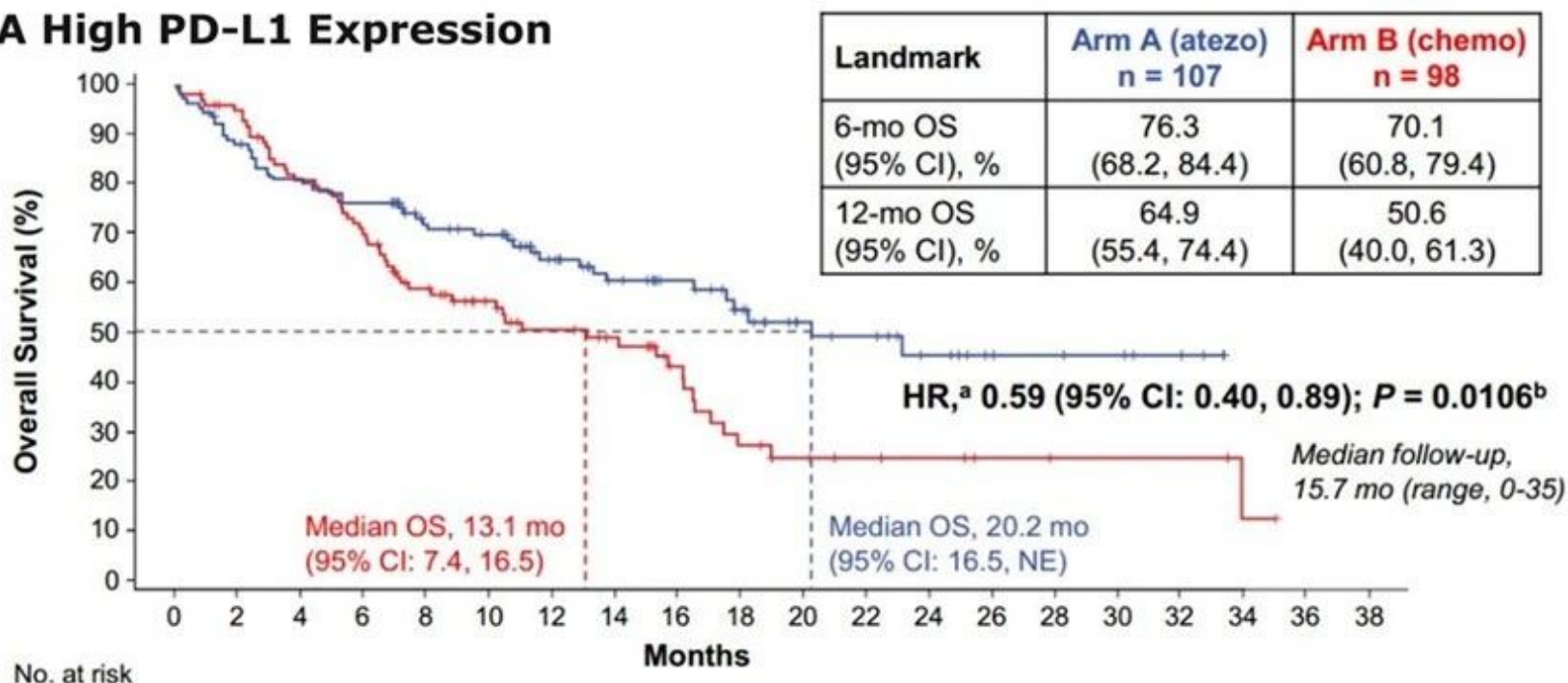
- 纳入了572名TC或IC PD-L1 $\geq$ 1%（SP142抗体）鳞癌及非鳞癌患者
- 研究的主要终点为PD-L1选择性、驱动基因阴性患者的OS



IMpower 110 研究首次证实阿替利珠单抗单药 一线治疗完胜化疗

- 结果显示：驱动突变阴性且PD-L1高表达的患者，免疫治疗组和化疗组的中位OS分别为20.2个月和13.1个月，HR 0.59（95% CI, 0.40-0.89）。
- 差异有统计学意义，与K药并重！

A High PD-L1 Expression





更新六：PDL1高表达晚期NSCLC，T药成为一线优先推荐，O+Y双免推荐级别升至1级

O+Y药：在单免、化免竞相争斗的时代，基于PD1+CTLA4的双免疗法也已经拿下了肺癌一线的两适应症。

2020年5月，基于Checkmate-227研究，FDA正式批准O+Y用于晚期驱动基因阴性的PDL1 $\geq$ 1%的NSCLC的一线治疗。

Checkmate-227研究纳入了无EGFR/ALK突变的晚期初治NSCLC患者，对于Ia部分PD-L1 $\geq$ 1%的患者（1189例），继续随机分为三组：

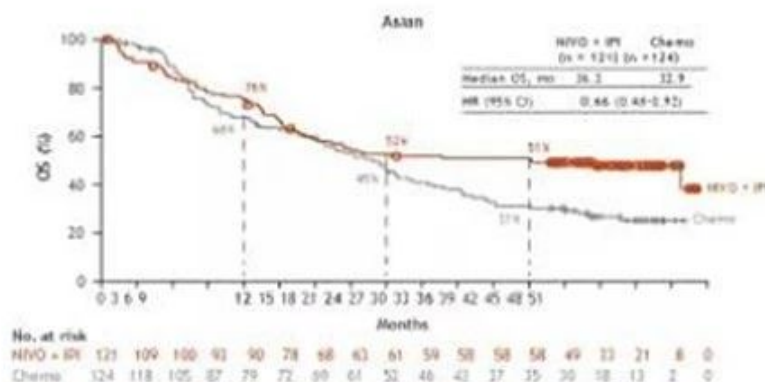
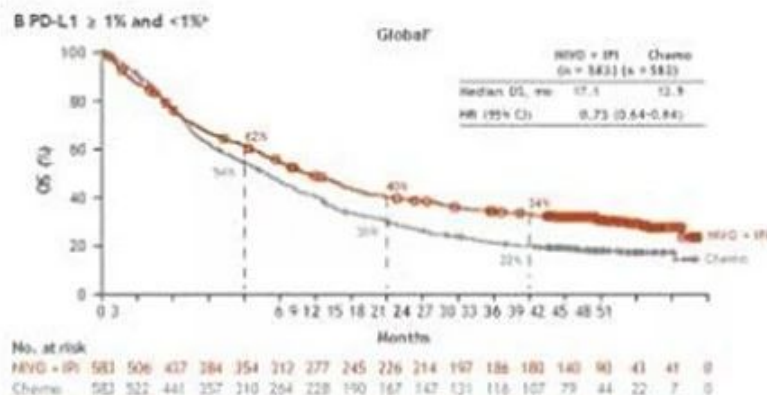
- NIVO（3 mg/kg Q2W）+IPI（1mg/kg Q6W）组
- 化疗组
- NIVO单药（240mg Q2W）组



O+Y药：开创晚期NSCLC双免一线方案，生存获益不受PD-L1表达限制

结果显示，在ITT人群中（PD-L1 $\geq$ 1%和PD-L1<1%），全球数据和亚裔数据均显示双免可为患者带来更好的生存获益。

- 亚裔双免疫组1年、2年、3年OS率分别为76%、53%和51%，双免对比化疗中位OS为36.2个月vs 22.9个月（HR=0.66，95%CI 0.48-0.92），与单纯化疗相比，双免降低了亚裔患者34%的死亡风险。
- 全球双免疫组1年、2年、3年OS率分别为62%、40%和34%，双免对比化疗中位OS为17.1个月vs 13.9个月（HR=0.73，95%CI 0.64-0.84），与单纯化疗相比，双免降低了全球患者27%的死亡风险。





更新七：MET高水平扩增被列为潜在靶点，用药推荐新增卡马替尼

在目前晚期非小细胞一线必检得到留法基因（EGFR、ALK、ROS1、BRAFV600E、NTRK、MET14、RET）之外，MET14高水平扩增也被列为新兴可用靶点，推荐药物是克唑替尼和卡马替尼。

Sensitizing EGFR Mutation Positive

- First-line therapy
 - Afatinib¹
 - Erlotinib²
 - Dacomitinib³
 - Gefitinib^{4,5}
 - Osimertinib⁶
 - Erlotinib + ramucirumab⁷
 - Erlotinib + bevacizumab* (nonsquamous)⁸
- Subsequent therapy
 - Osimertinib⁹

ALK Rearrangement Positive

- First-line therapy
 - Alectinib^{10,11}
 - Brigatinib¹²
 - Ceritinib¹³
 - Crizotinib^{10,14}
- Subsequent therapy
 - Alectinib^{15,16}
 - Brigatinib¹⁷
 - Ceritinib¹⁸
 - Lorlatinib¹⁹

ROS1 Rearrangement Positive

- First-line therapy
 - Ceritinib²⁰
 - Crizotinib²¹
 - Entrectinib²²
- Subsequent therapy
 - Lorlatinib²³
 - Entrectinib²²

BRAF V600E Mutation Positive

- First-line therapy
 - Dabrafenib/trametinib²⁴
- Subsequent therapy
 - Dabrafenib/trametinib^{25,26}

NTRK1/2/3 Gene Fusion Positive

- First-line/Subsequent therapy
 - Larotrectinib²⁷
 - Entrectinib²⁸

MET Exon 14 Skipping Mutation

- First-line therapy/Subsequent therapy
 - Capmatinib²⁹
 - Crizotinib³⁰

RET Rearrangement Positive

- First-line therapy/Subsequent therapy
 - Selpercatinib³¹
 - Pralsetinib³²
 - Cabozantinib^{33,34}
 - Vandetanib³⁵

PD-L1 ≥1%

- First-line therapy**
 - Pembrolizumab³⁶⁻³⁸
 - (Carboplatin or cisplatin)/pemetrexed/pembrolizumab (nonsquamous)³⁹
 - Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab**/atezolizumab (nonsquamous)⁴⁰
 - Carboplatin/(paclitaxel or albumin-bound paclitaxel)/pembrolizumab (squamous)⁴¹
 - Carboplatin/albumin-bound paclitaxel/atezolizumab (nonsquamous)⁴²
 - Nivolumab/ipilimumab⁴³
 - Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (nonsquamous)⁴⁴
 - Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (squamous)⁴⁴

PD-L1 ≥50% (in addition to above)

- First-line therapy

EMERGING BIOMARKERS TO IDENTIFY NOVEL THERAPIES FOR PATIENTS WITH METASTATIC NSCLC

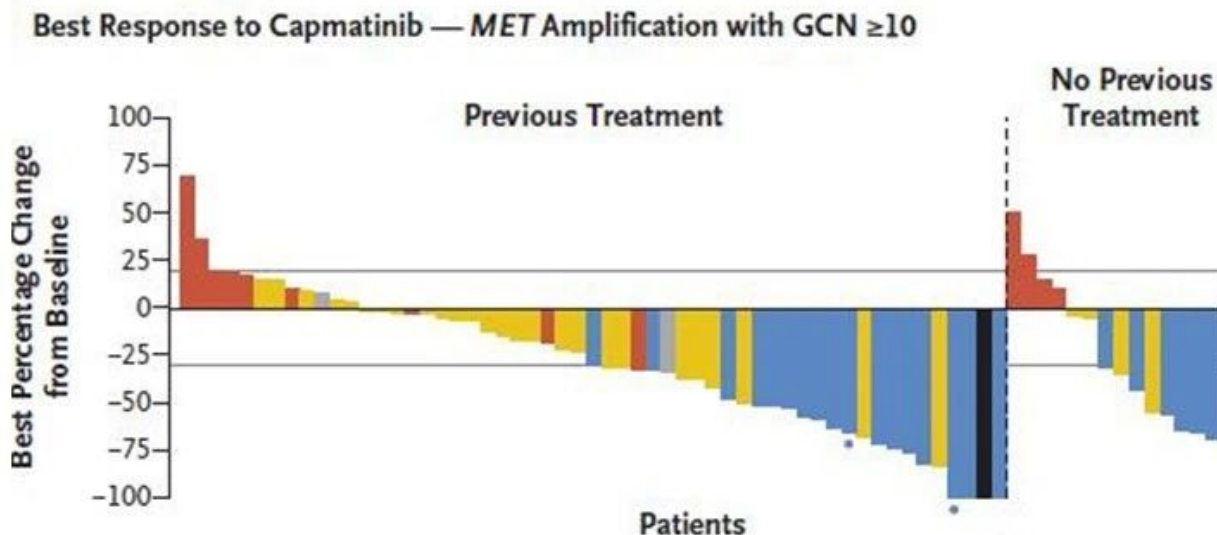
Genetic Alteration (ie, Driver event)	Available Targeted Agents with Activity Against Driver Event in Lung Cancer
High-level MET amplification	Crizotinib ¹⁻² Capmatinib ³
ERBB2 (HER2) mutations	Ado-trastuzumab emtansine ⁴ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ⁵



更新七：MET高水平扩增被列为潜在靶点，用药推荐新增卡马替尼

GEOMETRY mono-1研究中，卡马替尼不仅证明了其对MET14突变患者的有效性，在MET扩增倍数GCN ≥ 10 的患者中，也表现出可观的疗效。

- 经治和初治患者的ORR分别为29%和40%，均低于预设的下限，中位反应持续时间分别为8.3个月和7.5个月。
- 期待更多的数据，在MET基因层面上再挖掘出新的治疗潜能！





更新八：DS-8201被添加至HER2突变肺癌的用药，HER2靶点被ADC型药物占领！

针对HER2突变，共有两种药物推荐：T-DM1和此次指南新增的二代ADC型药物DS-8201。

- DS-8201是以HER2靶点为基础的靶化结合的ADC型药物，既可以定向结合，又可以化疗杀伤。
- T-DM1是一代ADC，DS-8201是二代ADC，作用更加高效。
- HER2靶点的崛起在ADC的支撑下崛起在望！

EMERGING BIOMARKERS TO IDENTIFY NOVEL THERAPIES FOR PATIENTS WITH METASTATIC NSCLC

Genetic Alteration (ie, Driver event)	Available Targeted Agents with Activity Against Driver Event in Lung Cancer
High-level <i>MET</i> amplification	Crizotinib ^{1,2} Capmatinib ³
<i>ERBB2</i> (<i>HER2</i>) mutations	Ado-trastuzumab emtansine ⁴ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ⁵



更新八：DS-8201被添加至HER2突变肺癌的用药，HER2靶点被ADC型药物占领！

- 今年ASCO报道的一项研究中显示，DS-8201治疗HER2阳性和HER2突变NSCLC的ORR为73%，中位PFS为14.1月。
- 如此高效期待HER2崛起！

HER2-positive and HER2-mutated NSCLC



73% ORR¹
14.1 months median PFS¹



The Seventh Affiliated Hospital
Sun Yat-sen University

THANK YOU