

I B~Ⅲ A 期可切除非小细胞肺癌辅助化疗 后序贯阿替利珠单抗对比最佳支持治疗： IMpower010 研究解读

李慧慧¹, 梁斐², 曾剑¹

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所
浙江 杭州 310022; 2. 复旦大学附属中山医院生物统计室, 上海 200032)

摘要: IMpower010 是一项随机、多中心、开放标签的Ⅲ期研究, 该研究比较阿替利珠单抗和最佳支持治疗(best supportive care, BSC)对辅助化疗后完全切除的 I B~Ⅲ A 期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效和安全性。主要研究终点是无病生存率(disease-free survival, DFS), 次要疗效终点为意向治疗(intention to treat analysis, ITT)人群的总生存率(overall survival, OS)和安全性结局, 根据程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)肿瘤细胞表达(tumor cell, TC) < 1%, 1%~49%和 ≥ 50%进行分层。结果显示, PD-L1 TC ≥ 1% II~Ⅲ A 期患者中, 阿替利珠单抗治疗对比 BSC, 2 年 DFS 率为 74.8% vs 61.0%, 3 年 DFS 率为 60.0% vs 48.2%, 中位随访 32.8 个月的 DFS 显著延长, 分别为尚未达到 vs 35.3 个月(DFS: HR=0.66, 95%CI: 0.50~0.88)。所有随机化 II~Ⅲ A 期人群亚组分析中阿替利珠单抗组 DFS 优于 BSC 组, 尤其是在 PD-L1 TC ≥ 50%患者中观察到最大程度的 DFS 获益(HR=0.43, 95%CI: 0.27~0.68), 2 年 DFS 为 87.1% vs 61.2%, 3 年 DFS 为 73.8% vs 48.6%。在安全性方面, 两组的 3 级或 4 级不良事件发生率相似, 阿替利珠单抗组和 BSC 组分别为 22%(108/495)和 12%(57/495)。基于该项研究, 阿替利珠单抗在多个国家被批准用于完全切除的、基于铂类化疗的 PD-L1 TC ≥ 1% II~Ⅲ A 期 NSCLC 患者的辅助免疫治疗。

主题词: 非小细胞肺癌; 阿替利珠单抗; 辅助免疫治疗; 无病生存率

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)12-1052-11

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B014

Efficacy and Safety of Sequential Atezolizumab versus Best Supportive Care in Patients with Stage I B~Ⅲ A Resectable Non-small Cell Lung Cancer after Adjuvant Chemotherapy: Interpretation of Data from the IMpower010 Study

LI Hui-hui¹, LIANG Fei², ZENG Jian¹

(1. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China;
2. Department of Biostatistics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: IMpower010 is a randomized, multicenter, open-label phase III study comparing the efficacy and safety of atezolizumab and best supportive care (BSC) in completely resected stage I B~Ⅲ A non-small cell lung cancer (NSCLC) after adjuvant chemotherapy. The primary study endpoint was disease-free survival(DFS), and the secondary efficacy endpoints were overall survival(OS) and safety outcomes in the intention to treat analysis(ITT) population, based on programmed death ligand-1(PD-L1) tumor cell expression (TC) < 1%, 1%~49% and ≥ 50%. The data showed that in patients with PD-L1 TC ≥ 1% stage II~Ⅲ A, adjuvant atezolizumab treatment versus BSC resulted in a 2-year DFS of 74.8% vs 61.0% and a 3-year DFS of 60.0% vs 48.2%, with a significantly longer median follow-up DFS of 32.8 months, not yet achieved vs 35.3 months, respectively (DFS: HR=0.66, 95%CI: 0.50~0.88). DFS was better in the atezolizumab group than in the BSC group in all randomized II~Ⅲ A population subgroup analyses, with the greatest DFS benefit observed particularly in patients with PD-L1 TC ≥ 50%(HR=0.43, 95%CI: 0.27~0.68), with 2-year DFS of 87.1% vs 61.2% and 3-year DFS of 73.8% vs 48.6%. In terms of safety, the incidence of grade 3 or 4 adverse events was similar in both groups, with 22%(108/495) and 12%(57/495) in the atezolizumab and BSC groups. Based on this study, atezolizumab is approved in several countries for the adjuvant immunotherapy in patients with fully resected PD-L1 TC ≥ 1% stage II~Ⅲ A NSCLC after platinum-based chemotherapy.

Subject words: non-small cell lung cancer; atezolizumab; adjuvant immunotherapy; disease-free survival

通信作者: 曾剑, E-mail: zengjian@zjcc.org.cn

收稿日期: 2022-12-12; 修回日期: 2022-12-25

2021年11月发表在柳叶刀(*Lancet*)杂志的IMpower010研究^[1]是一项随机、多中心、开放标签的Ⅲ期试验。该研究对比了阿替利珠单抗辅助治疗与最佳支持治疗应用于经顺铂辅助化疗后的完全切除ⅠB~ⅢA期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效和安全性,旨在探索新的辅助策略来优化早期NSCLC患者完全手术切除后的预后。

1 研究背景

根治性手术是Ⅰ期、Ⅱ期和ⅢA期NSCLC的首选治疗手段^[2]。然而,根治术后患者的5年生存率从ⅠA1期的92%下降到ⅢA期的36%^[3],提示手术切除的患者仍存在微转移。手术联合以铂类为主的化疗已成为早期(ⅠB~ⅢA)NSCLC的标准方案,但接受该方案的患者5年生存率有限。因此,迫切需要新的辅助治疗策略来优化完全手术切除后的生存率。免疫检查点抑制剂已彻底改变了不可切除局部晚期或转移性NSCLC的治疗,目前已批准几种程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)和程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)通路抑制剂用于治疗晚期NSCLC。一些Ⅲ期试验显示PD-L1表达增加与治疗获益存在关联。基于PD-L1抑制剂阿替利珠单抗在转移性NSCLC中显示出的临床获益和安全性^[4],研究者们对于使用该药物治疗早期NSCLC的兴趣日益增加。在此基础上,阿替利珠单抗辅助治疗经顺铂辅助化疗的完全切除ⅠB~ⅢA期NSCLC的IMpower010研究应运而生。

2 研究方案

2.1 研究对象

IMpower010是一项在22个国家和地区的227个医疗中心开展的随机、多中心、开放的Ⅲ期研究。该研究纳入了1280例完全切除ⅠB~ⅢA期NSCLC患者。纳入标准:①年龄≥18岁;②东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0~1;③已完全切除ⅠB期(肿瘤≥4 cm)至ⅢA期(T₂₋₃N₀、T₁₋₃N₁、T₁₋₃N₂和T₄N₀₋₁) NSCLC(根据UICC/AJCC分期第7版);④能够接受顺铂为基础的化疗;⑤可提供手术切除的肿瘤标本;⑥登记前28~84 d完成

NSCLC的完全切除术(肺叶切除术、袖状肺叶切除术、双叶切除术或全肺切除术),且切缘阴性;⑦必要时能进行特定水平的纵隔淋巴结清扫或穿刺(右侧为7级和4级,左侧为7级和5级或6级);⑧表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变/间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变呈阳性的患者也可以入组。

第二阶段,即随机评估阿替利珠单抗与最佳支持治疗,在无疾病复发且仍符合条件的患者完成以顺铂为基础的化疗(1~4个周期)后开始。所有患者都提供了书面知情同意书。

2.2 研究设计

该研究以性别(女性 vs 男性)、肿瘤组织学(鳞状 vs 非鳞状)、疾病程度(ⅠB期 vs Ⅱ期 vs ⅢA期)和PD-L1表达状态[肿瘤细胞(tumor cell, TC)/2/3 vs 任何肿瘤浸润免疫细胞(immune cell, IC) vs TC 0/1和IC 2/3 vs TC 0/1和IC 0/1的SP142免疫组织化学检测]为分层因素,患者接受4个周期以顺铂为基础的化疗后,按1:1随机分配到阿替利珠单抗组(1200 mg, 每21天1次)或最佳支持治疗组(best supportive care, BSC),最多治疗16个周期,直至病情进展或出现不可耐受的不良反应。由于该研究采用了开放标签设计,所以没有进行设盲。

符合条件的患者接受研究者选择的4种基于顺铂的辅助化疗方案之一,每21天静脉注射,4个周期:顺铂75 mg/m² d₁,加长春瑞滨30 mg/m² d₁、d₈,多西他赛75 mg/m² d₁,吉西他滨1250 mg/m² d₁、d₈;对于非鳞状NSCLC患者,加培美曲塞500 mg/m² d₁。随机化后,患者在每周期的第1天接受1200 mg阿替利珠单抗静脉注射或最佳支持治疗,最多16个周期(或1年)。不允许从最佳支持治疗到阿替利珠单抗的交叉治疗。

非鳞状NSCLC患者的EGFR突变和ALK重排状态要进行局部或集中评估;鳞状NSCLC患者不需要进行集中检测。所有患者在筛查和研究期间都需



李慧慧(临床解读)



梁斐(统计解读)

要进行脑部成像,以排除中枢神经系统转移。基线使用胸部和上腹部 CT 评估肿瘤,第 1 年每 4 个月评估 1 次,第 2 年每 6 个月评估 1 次。没有疾病复发的患者在第 3~5 年期间,每 6 个月交替进行胸部 CT 和 X 线片检查,继续进行疾病状况评估,此后每年进行胸部 X 线片检查。使用 SP142 免疫组

织化学分析 (Ventana Medical Systems) 对肿瘤标本进行 PD-L1 表达评估。

2.3 研究终点

主要终点有 3 个,分别是研究者评估的 PD-L1 $\geq 1\%$ 的 II~III A 期患者的无病生存率 (disease-free survival, DFS), II~III A 期患者的 DFS 和意向治疗 (intention to treat analysis, ITT) 患者的 DFS,次要疗效终点为 ITT 患者的总生存率 (overall survival, OS) 和安全性。DFS 和 OS 的预先指定的探索性亚组分析包括基线人口统计学 (如年龄、性别、种族和民族) 和基线预后特征 (如肿瘤分期、PD-L1 表达、随机化前化疗方案、组织学、吸烟史和 ECOG 状态)。

3 研究结果

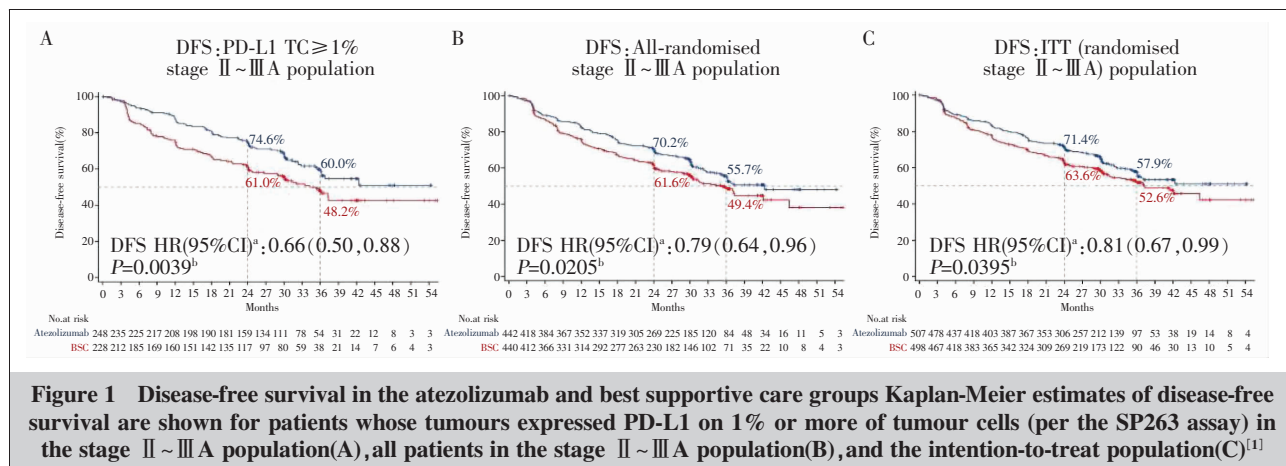
在 2015 年 10 月 7 日至 2018 年 9 月 19 日期间,1 280 例患者接受了完全切除术,切缘阴性,其中 1 269 例患者接受了辅助化疗。在入组阶段,472

例患者接受顺铂加培美曲塞治疗,406 例患者接受顺铂加长春瑞滨治疗,205 例患者接受顺铂加吉西他滨治疗,186 例患者接受顺铂加多西他赛治疗。辅助化疗的中位随访时间为 4 个周期。在随机化阶段,507 例患者分配至阿替利珠单抗组治疗,498 例患者分配至最佳支持治疗组,构成 ITT 人群;随机分配的 882 例患者为 II~III A 期,根据 SP263,其中 476 例患者肿瘤细胞表达 PD-L1 $\geq 1\%$;这些群体构成了 3 个主要的疗效人群。979 例患者 (97%) 使用 SP263 检测。各治疗组之间的基线特征基本平衡。

截至 2021 年 1 月 21 日,在 II~III A 期人群中,PD-L1 TC $\geq 1\%$ 患者的中位随访时间为 32.8 个月 (IQR: 27.6~39.0 个月),所有患者为 32.2 个月 (27.4~38.3 个月),ITT 人群中为 32.2 个月 (27.5~38.4 个月)。

在 II~III A 期 PD-L1 TC $\geq 1\%$ 人群中,248 例接受阿替利珠单抗患者中有 88 例 (35%)、228 例接受最佳支持治疗患者中有 105 例 (46%) 发生无病生存事件;无病生存的 HR 为 0.66 (95%CI: 0.50~0.88, $P=0.0039$) (Figure 1A)。在所有 II~III A 期人群中,442 例接受阿替利珠单抗的患者中有 173 例 (39%)、440 例接受最佳支持治疗的患者中有 198 例 (45%) 发生无病生存事件,无病生存的 HR 为 0.79 (95%CI: 0.64~0.96, $P=0.0205$) (Figure 1B)。在 ITT 人群中,507 例接受阿替利珠单抗的患者中有 187 例 (37%)、498 例接受最佳支持治疗的患者中有 212 例 (43%) 发生无病生存事件。在包括 I B~III A 期患者的 ITT 人群中,未跨越无病生存的统计学意义边界,HR 为 0.81 (95%CI: 0.67~0.99, $P=0.0395$) (Figure 1C)。

在 II~III A 期 PD-L1 TC $\geq 1\%$ 患者中,阿替利珠



单抗组的3年无病生存率为60%,最佳支持治疗组为48%。在Ⅱ~ⅢA期的所有患者中,阿替利珠单抗组的3年无病生存率为56%,最佳支持治疗组为49%;在ITT人群中,阿替利珠单抗组为58%,最佳支持治疗组为53%。在此中期分析中,任何研究人群中任何一个治疗组的5年无病生存率均无法估计。

对于Ⅱ~ⅢA期PD-L1 TC $\geq$ 50%患者无病生存的次要终点,未分层的HR为0.43(95%CI:0.27~0.68)(Figure 1B)。在探索性分析中,Ⅱ~ⅢA期PD-L1 TC 1%~49%的肿瘤患者中,未分层的HR为0.87(95%CI:0.60~1.26)。在Ⅱ~ⅢA期PD-L1 TC<1%患者中,未分层的HR为0.97(95%CI:0.72~1.31)(Figure 2)。尽管我们应谨慎解读这些探索性分析,但结果显示,在Ⅱ~ⅢA期PD-L1 TC $\geq$ 1%人群和Ⅱ~ⅢA期人群的大多数患者亚组中,阿替利珠单抗组无病生存获益普遍优于最佳支持治疗组。

由于ITT人群的无病生存没有达到统计学意义,且总生存数据不成熟,截至2021年1月21日,ITT人群中仅发生187例(19%)死亡事件:阿替利珠单抗组97例(19%),最佳支持治疗组90例(18%),因此没有根据统计学层次正式分析总生存率。

ITT人群的分层HR为1.07(95%CI:0.80~1.42),Ⅱ~ⅢA期所有患者的分层HR为0.99(95%CI:0.73~1.33),Ⅱ~ⅢA期PD-L1 TC $\geq$ 1%患者的分层HR为0.77(95%CI:0.51~1.17)。

阿替利珠单抗组和最佳支持治疗组分别有57例患者(11%)和82例患者(16%)因复发或新发疾病接受了后续放射治疗(根据协议,术后放射治疗是不允许的);分别有27例患者(5%)和36例患者(7%)接受了后续手术;分别有102例患者(20%)和131例患者(26%)在复发后接受了系统的非方案抗癌治疗。

安全人群包括990例患者:阿替利珠单抗组和最佳支持治疗组各495例。阿替利珠单抗组的中位持续时间为10.4个月(IQR:4.8~10.6个月)。阿替利珠单抗治疗周期的中位数为16个月(IQR:7~16个月),其中323例(65%)患者完成16个周期、125例(25%)患者完成0~7个周期、47例(9%)患者完成8~15个周期治疗。

接受阿替利珠单抗治疗的495例患者中有459例(93%)发生任何程度的不良事件,接受最佳支持

治疗的495例患者中有350例(71%)发生任何程度的不良事件;接受阿替利珠单抗治疗的108例患者(22%)和接受最佳支持治疗的57例患者(12%)发生了3级或4级不良事件,接受阿替利珠单抗治疗的8例患者(2%)和接受最佳支持治疗的3例患者(1%)发生了5级不良事件(Table 1)。阿替利珠单抗治疗组有87例患者(18%)、最佳支持治疗组有42例患者(8%)发生了严重不良事件。阿替利珠单抗组最常见的3级或4级不良事件是丙氨酸转氨酶升高[8例(2%)],其次是肺炎和天门冬氨酸转氨酶升高[各7例(1%)];最佳支持治疗组有3例患者(1%)发生了3级或4级肺炎(Table 2)。

495例患者中有335例(68%)发生了治疗相关不良事件,阿替利珠单抗组中有53例患者(11%)发生了3级或4级严重事件。最常见的阿替利珠单抗相关不良事件为:甲状腺功能减退53例(11%),瘙痒43例(9%),皮疹40例(8%)。阿替利珠单抗组有37例患者(7%)发生了治疗相关的严重不良事件,4例患者(1%)发生了5级治疗相关不良事件(心肌炎、间质性肺病、多器官功能障碍综合征和急性髓系白血病)(Table 1)。90例患者(18%)因不良事件而停用阿替利珠单抗,最常见的原因是肺炎、甲状腺功能减退和天冬氨酸转氨酶升高(各占1%)(Table 2)。

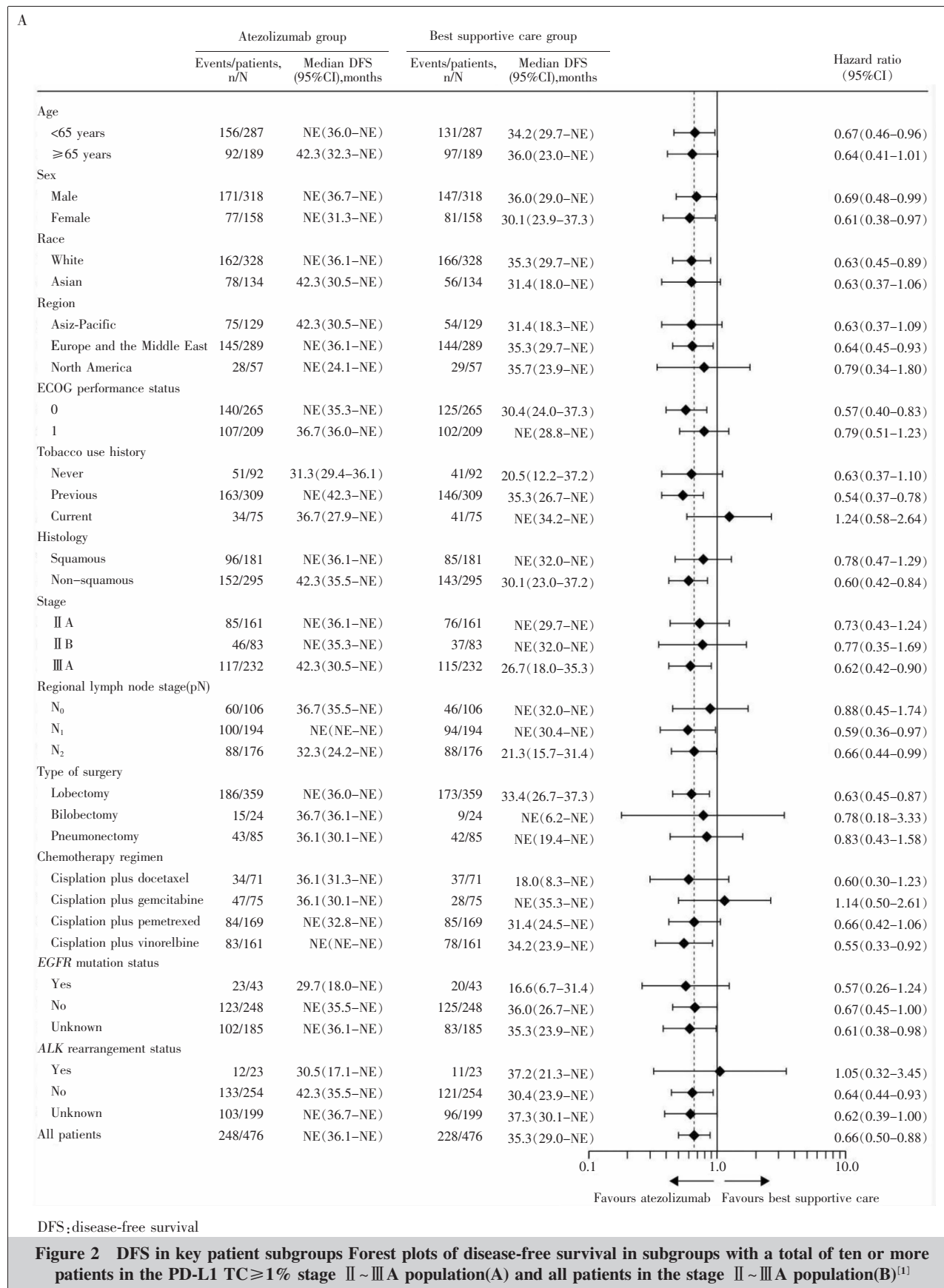
阿替利珠单抗组的256例患者(52%)和最佳支持治疗组的47例患者(9%)出现了免疫介导不良事件。阿替利珠单抗组的39例患者(8%)和最佳支持治疗组3例患者(1%)发生了3级或4级免疫介导不良事件;5级免疫介导不良事件包括肺炎和心肌炎,阿替利珠单抗组发生1例。阿替利珠单抗组的60例患者(12%)和最佳支持治疗组的4例患者(1%)发生了需要全身皮质类固醇治疗的免疫介导不良事件(Table 1)。

4 讨论与思考

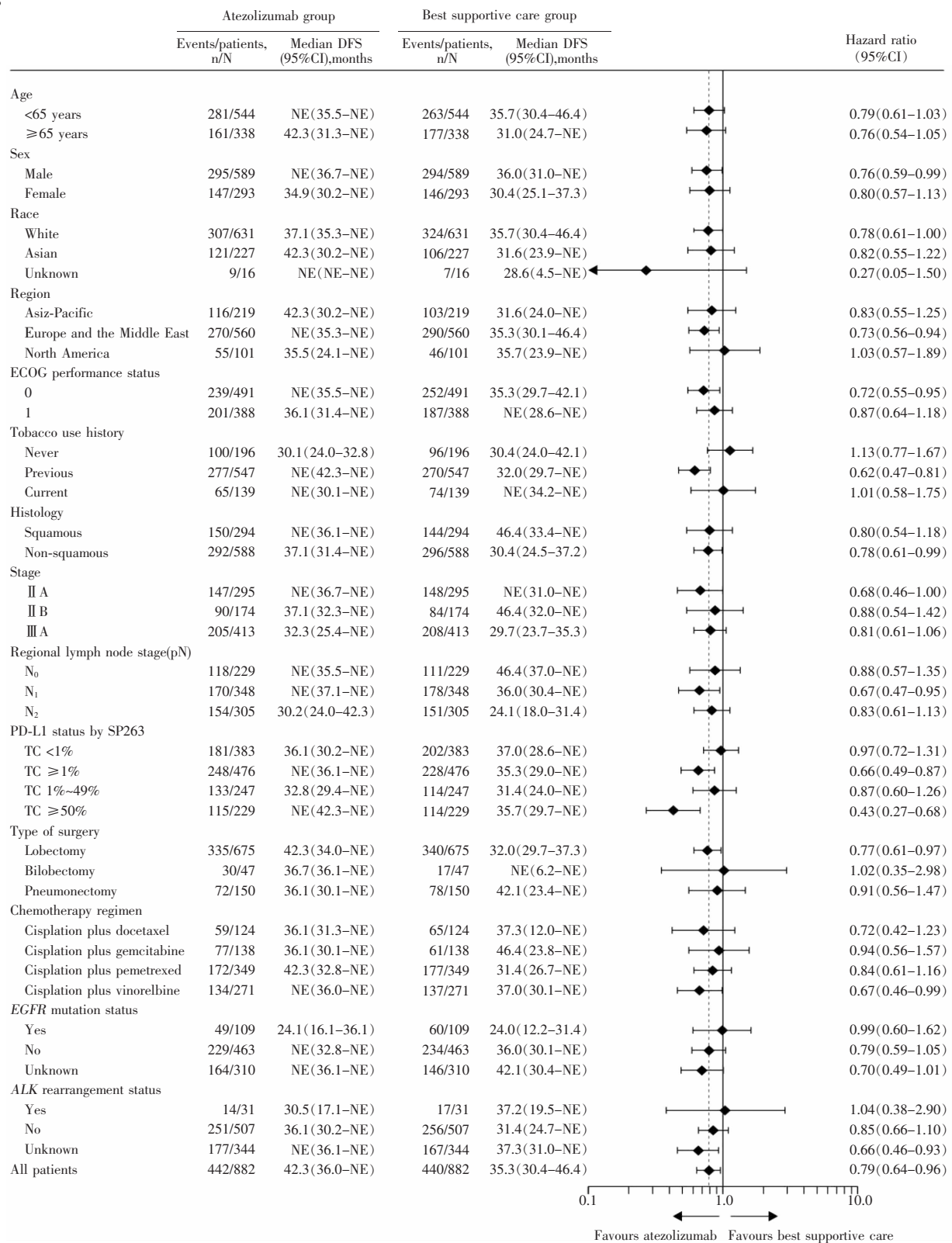
4.1 统计学方法部分

4.1.1 统计学设计

IMpower010研究的主要研究终点有3个:PD-L1 TC $\geq$ 1%(根据SP263)Ⅱ~ⅢA期人群的DFS,所有随机化Ⅱ~ⅢA期人群的DFS,ITT人群(ⅠB~ⅢA期)的DFS。这3个主要研究终点不要求全部达到,



B



(Continued)Figure 2 DFS in key patient subgroups Forest plots of disease-free survival in subgroups with a total of ten or more patients in the PD-L1 TC≥1% stage II ~ IIIA population(A) and all patients in the stage II ~ IIIA population (B)^[1]

Table 1 Safety summary in the safety evaluable population^[1]

Index	Atezolizumab group(n=495)	Best supportive care group(n=495)
Adverse event		
Any grade	459(93%)	350(71%)
Grade 3~4	108(22%)	57(12%)
Serious	87(18%)	42(8%)
Grade 5	8(2%)*	3(1%) [△]
Led to dose interruption of atezolizumab	142(29%)	
Led to atezolizumab discontinuation	90(18%)	
Immune-mediated adverse events		
Any grade	256(52%)	47(9%)
Grade 3~4	39(8%)	3(1%)
Required the use of systemic corticosteroids [§]	60(12%)	4(1%)
Led to discontinuation	52(11%)	0

Notes: Data are n (%). *: Interstitial lung disease, multiple organ dysfunction syndrome, myocarditis, and acute myeloid leukaemia (all four events related to atezolizumab), and pneumothorax, cerebrovascular accident, arrhythmia, and acute cardiac failure. [△]: Pneumonia; pulmonary embolism; and cardiac tamponade and septic shock in the same patient. [§]: Atezolizumab-related

只要有任何一个终点达到,该研究就是阳性结果。这种多主要研究终点研究设计的关键在于多重性的控制,即保证研究的整体假阳性的概率在双侧 0.05(等同于单侧 0.025)的水平上。多重性的常见策略通俗来讲有两种:拆分法:将 α 在多个主要研究终点之间进行拆分,各个假设检验相互独立,平行进行。顺序检验法:对不同终点设定顺序,依次进行检验,只有前面一个通过,才会进行下一个检验。两种方法各有优缺点,拆分法的优点在于各个研究终点的分析相对独立,但是每个终点初始分得的 α 都小于双侧 0.05。顺序检验法的缺点是分析顺序设定非常重要,一旦前面一个终点没有达到,后面就失去了正式统计分析的机会,但是优点在于每个终点分析的时候 α 都是 0.05(不考虑期中分析的情况下)。当研究者

可以确定多个主要研究终点成功的难易程度,顺序检验优于拆分法。

IMpower010 研究最终的 α 控制方案,采用了顺序检验的方法(Figure 3),PD-L1 TC $\geq 1\%$ (根据 SP263) II~III A 期人群的 DFS,所有随机化 II~III A 期人群的 DFS,ITT 人群(I B~III A 期)的 DFS,这 3 个主要研究终点依次进行检验,只有前面一个有统计学差异,后面的才能进行检验。除了 3 个 DFS 的主要研究终点外,ITT 人群的 OS 虽然是次要研究终点,但是也参与了 α 控制,此类次要研究终点称为关键次要研究终点。

除此之外,IMpower010 研究还针对以上 4 个研究终点分别计算了样本量,保证针对每个参与 α 分配的终点都有足够的 Power 下确证性的结论。各个终点样本量计算的参数如下:

PD-L1 TC $\geq 1\%$ 的 II~III A 期人群 DFS:

Power=90%, $\alpha=0.05$, 预计 HR=0.65(34 vs 52)。

II~III A 期人群 DFS:

Power=91%, $\alpha=0.05$, 预计 HR=0.73(34.0 vs 46.6)。

ITT 人群 DFS:

Power=76.4%, $\alpha=0.05$, 预计 HR=0.78(38.0 vs 48.7)。

ITT 人群的 OS:

Power=77%, $\alpha=0.05$, 预计 HR=0.78(66.0 vs 84.6)。

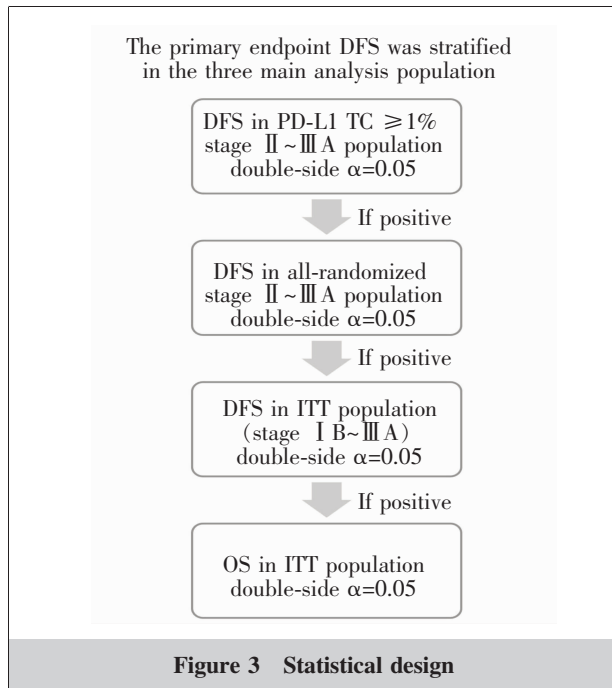
4.1.2 统计学讨论

(1)DFS 结果讨论:IMpower010 研究 DFS 的期

Table 2 Most commonly reported adverse events in the atezolizumab or best supportive care groups^[1]

Index	Atezolizumab group(n=495)			Best supportive care group(n=495)		
	All grades	Grade 3~4	Grade 5	All grades	Grade 3~4	Grade 5
Any cause	459(93%)	108(22%)	8(2%) [△]	350(71%)	57(12%)	3(1%) [§]
Cough	66(13%)	0	0	46(9%)	0	0
Pyrexia	65(13%)	4(1%)	0	11(2%)	1(<1%)	0
Hypothyroidism	55(11%)	0	0	3(1%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	53(11%)	8(2%)	0	16(3%)	1(<1%)	0
Aspartate aminotransferase increased	53(11%)	7(1%)	0	16(3%)	0	0
Arthralgia	52(11%)	2(<1%)	0	26(5%)	0	0
Pruritus	51(10%)	0	0	3(1%)	0	0
Nasopharyngitis	33(7%)	0	0	50(10%)	0	0

Notes: Data are n (%). *: Includes all-grade adverse events occurring in 10% or more of patients in either group, along with corresponding frequencies for grade 3~4 and grade 5 events. [△]: Interstitial lung disease, multiple organ dysfunction syndrome, myocarditis, and acute myeloid leukaemia (all four events related to atezolizumab), and pneumothorax, cerebrovascular accident, arrhythmia, and acute cardiac failure. [§]: Pneumonia; pulmonary embolism; and cardiac tamponade and septic shock in the same patient



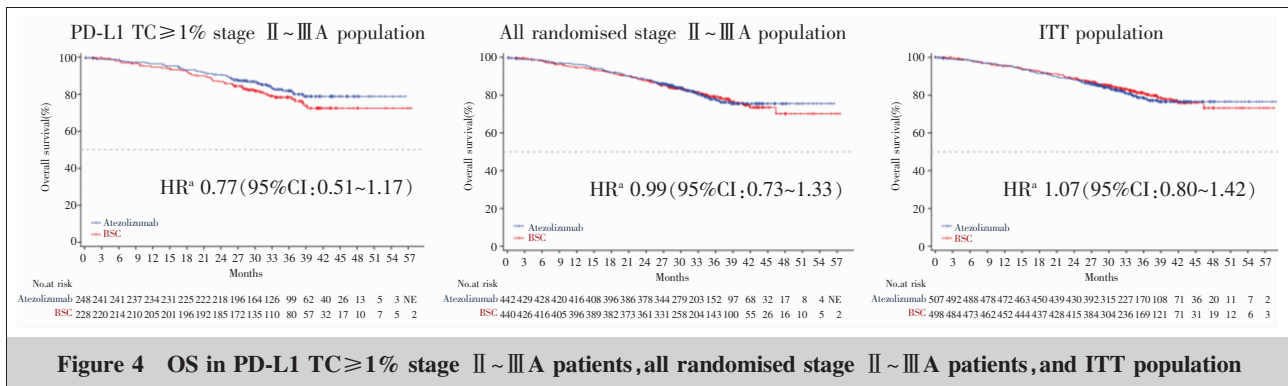
中分析结果如下:首先是 PD-L1 TC $\geq$ 1%的 II~III A 期人群的 DFS,HR=0.66 (95%CI:0.50~0.88, $P=0.003$ 9,超过了期中分析预设的界值)。在第一主要研究终点达到阳性之后,IMpower010 研究的第二个主要研究终点: II~III A 期人群 DFS 也可以进行正式的统计学分析,其结果如下:HR=0.79(95%CI:0.64~0.96, $P=0.020$ 5 超过了期中分析预设的 α 界值)。在前两个主要研究终点达到阳性后,IMpower 010 研究在 ITT 人群的 DFS 也可以进行正式的统计学分析,结果如下:HR=0.81(95%CI:0.67~0.99, $P=0.039$ 5)。虽然 $P<0.05$,但是由于是期中分析的结果,结果有统计学差异的界值会更小,0.039 5 尚未达到统计学差异的标准。由于 ITT 人群的 DFS 结果还没有达到统计学的显著性,因此 ITT 人群的 OS 无法进行正式的统计学分析,所有结果为描述性报告,只报告了

HR 和 95%CI,没有任何 P 值出现。

虽然 IMpower010 研究从统计学角度讲,在第二主要研究终点 II~III A 期人群 DFS 也达到了统计学的阳性结果,但是阿替利珠单抗肺癌辅助治疗的适应证在美国和中国获批的都是 PD-L1 TC $\geq$ 1%的 II~III A 期人群而不是所有 II~III A 期人群。这里面涉及到药监机构审批辅助治疗适应证时对 DFS 和 OS 终点的综合评估。虽然 FDA 支持以 DFS 作为辅助治疗的主要研究终点,不要求 OS 结果有统计学差异,但是对于辅助治疗的临床研究,OS 仍然是一个非常重要的研究终点。在 IMpower010 研究极早期的 OS 结果中,PD-L1 TC $\geq$ 1% II~III A 期人群的 OS 的 HR=0.77(95%CI:0.51~1.17),所有随机化 II~III A 期的 OS 的 HR=0.99 (95%CI:0.73~1.33)(Figure 4),这就意味着在 PD-L1 TC<1% II~III A 期人群的 HR 是大于 1 的,也就是有更差的趋势,因此这部分人群的适应证 FDA 没有批准。从中我们也可以看出 FDA 在评审的时候不完全是基于主要研究终点的统计学意义,对于次要研究终点以临床获益程度均有考量。

(2)OS 结果讨论:在 2022 年 WCLC 会议上,IMpower010 研究报告了 OS 第一次期中分析的结果(之前报告的 OS 结果不算正式的期中分析)(Figure 5)。

从 IMpower010 研究的 α 控制方案可以看出,只有 ITT 人群的 OS 结果参与了 α 值的分配,因此从严格的统计学角度来讲,只有 ITT 人群的 OS 结果可以下确证性的结论,有机会写进药物说明书,PD-L1 TC $\geq$ 1% II~III A 期人群的 OS 和所有随机化 II~III A 期人群的 OS 只是探索性终点,不能下确证性结论。这也是为何 WCLC 的报告中只有 ITT 人群的 OS 结果报道了 P 值。IMpower010 研究针对 ITT 人群的 OS 预设了 4 次期中分析,1 次最终分析,因此虽然目前 ITT 人群的 OS 结果没有达到统计学差



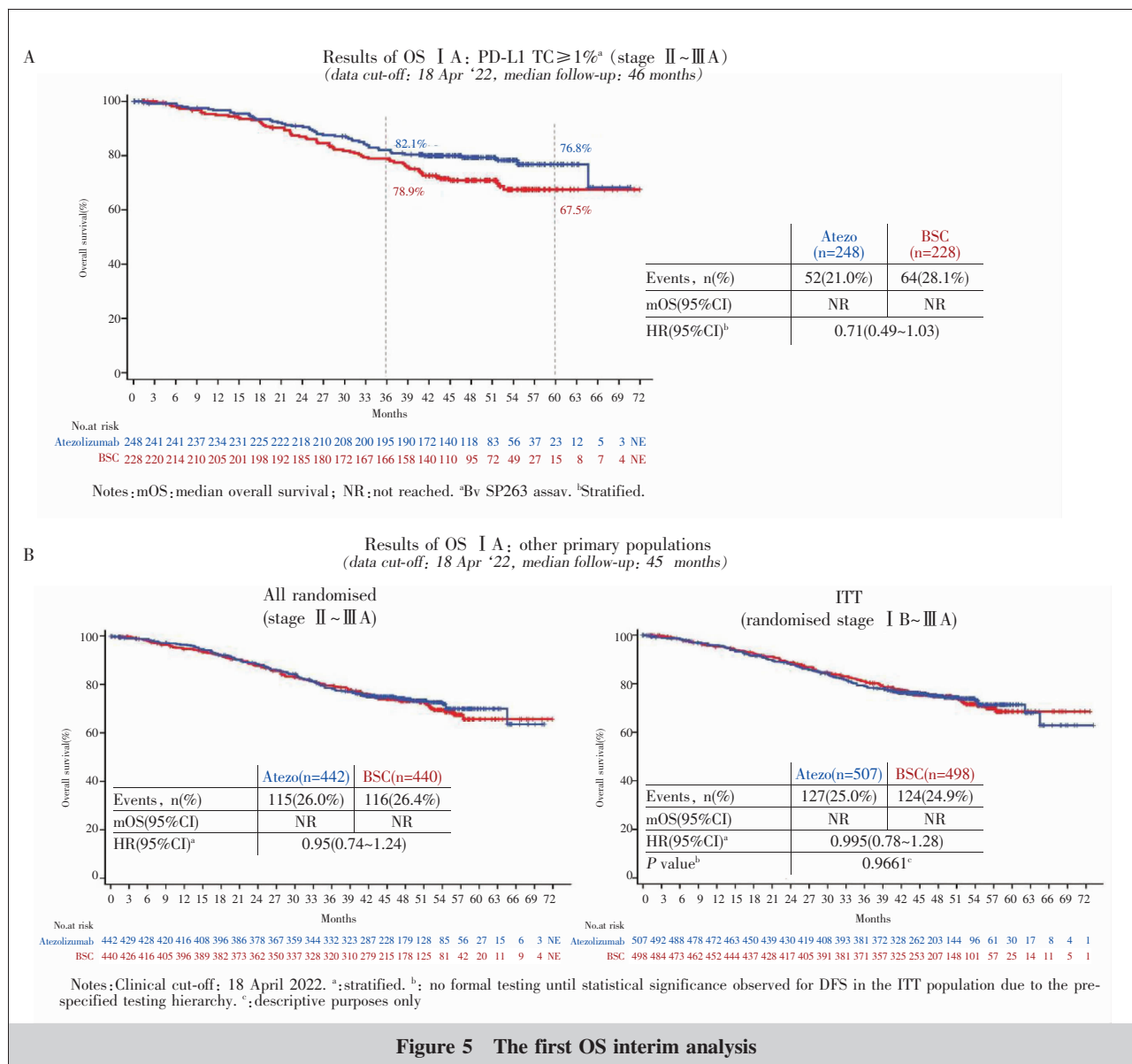


Figure 5 The first OS interim analysis

异,但仍有机会。ITT 人群的 OS 想要达到统计学差异,需要跨越两个大的障碍:ITT 人群的 DFS 最终分析结果达到统计学的显著性以及 ITT 人群 OS 的疗效随着随访时间延长进一步提升。

由于 IMpower010 研究 PD-L1 TC $\geq 1\%$ II ~ III A 期人群的 OS 结果没有参与 α 的分配,因此不具有报告 P 值的资格,无论最终结果如何,也不能说这个终点有统计学差异。但是从临床角度出发,5 年 OS 近 10% 的提高以及 0.71 的 HR,OS 的获益都是具有临床意义的。对于一个研究的主要研究终点,是否具有统计学差异,对研究的结果是决定性的,但是对于次要研究终点,统计学意义不是决定性的,也不

影响适应证的审批,因此临床意义更加重要,不能因为设计原因导致结果没有统计学差异而否定其临床意义。

4.2 临床部分

4.2.1 哪些是术后辅助化疗序贯免疫治疗的真正获益人群?

目前阿替利珠单抗不同区域获批的适应证不同,早在 2021 年 10 月 FDA 率先批准阿替利珠单抗用于 $\geq 1\%$ 的 TC PD-L1 染色阳性、经手术切除、以铂类为基础化疗之后的 II ~ III A 期(基于 UICC/AJCC 分期第 7 版)NSCLC 患者的辅助治疗。2022 年 3 月国家药品监督管理局(NMPA)批准了阿替利珠单抗

的上述适应证。基于阿替利珠单抗在 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的 II~III A 期 NSCLC 亚组中观察到最大的 DFS 获益,瑞士、加拿大和英国批准其用于这一亚组适应证。

2022 年 4 月欧洲肺癌大会期间披露的亚组结果分析^[5]显示,在肿瘤细胞 PD-L1 表达范围为 1%~49% 的 II~III A 期肺癌患者亚群($n=247$)中,DFS 的 HR 为 0.87(95%CI:0.60~1.26)。在完全随机化的 II~III A 期肺癌患者人群($n=882$)中,DFS 的 HR 为 0.79(95%CI:0.64~0.96);ITT 人群($n=1005$)为 0.81(95%CI:0.67~0.99)。而无论是否存在 EGFR 突变或 ALK 改变,阿替利珠单抗 vs 最佳支持治疗组在 PD-L1 $\geq 50\%$ 的 II~III A NSCLC 中均表现更为显著的 DFS 获益,HR 值分别为 0.43(95%CI:0.27~0.68)和 0.43(95%CI:0.26~0.71)。基于此,欧洲药品管理局(EMA)仅批准其用于 PD-L1 肿瘤细胞表达 $\geq 50\%$ 的亚组患者且不合并 EGFR 突变或 ALK 改变的患者。由此可见,EMA 在审批的时候更加关注的是临床意义,而不仅仅是统计学差异。

在 2022 年 8 月召开的世界肺癌大会中,IMpower010 研究报告了 OS 的中期分析结果^[6],仅在 PD-L1 肿瘤细胞表达 $\geq 50\%$ 的亚组患者中,阿替利珠单抗组有临床意义的 OS 趋势(HR=0.43,95%CI:0.24~0.78)。

4.2.2 分层检验的意义?

由于 PD-L1 在多个既往研究中有比较明确的疗效预测价值。该研究采取的顺序分层检验法,从易到难逐步检验几个主要研究终点,且确保了每次检验都分配到足够的 α 值,从而更为稳妥地获得统计学差异,不失为一种非常高明的统计学策略。

4.2.3 亚裔人群是否获益?

在 PD-L1 TC $\geq 1\%$ 的 II~III A 期 NSCLC 亚裔患者中,DFS 的 HR 值为 0.63(95%CI:0.37~1.09);在全 ITT 人群 II~III A 期 NSCLC 亚裔患者中,DFS 的 HR 值为 0.83(95%CI:0.55~1.25);在全 ITT 人群中,IB~III A 期 NSCLC 亚裔患者,DFS 的 HR 值为 0.83(95%CI:0.67~0.99)。虽然有获益趋势,但是徘徊在统计学边界,这可能与亚裔人群的样本量较小有关。

4.2.4 谁是最佳标志物?

在本研究中我们看到 PD-L1 高表达的人群有更明显的获益,这也证实了 PD-L1 是当前最佳的分子标志物。罗氏公司在初始研究阶段选用了 SP142

抗体进行 PD-L1 表达情况的检测,在后续的研究方案中更改为 SP263 抗体检测^[7]。一方面是因为 SP142 判读更为复杂;二是充分考虑了 SP263 与其他抗体相对良好的一致性^[8]。抗体的使用对基于以 PD-L1 表达的亚组分析至关重要,罗氏公司已有前车之鉴。比如在肺癌晚期一线的 IMpower110 研究中,该研究在 2019 年 ESMO-IO 会议上报道了生物标志物(SP142、SP263 和 22C3 抗体免疫组化分析)的亚组研究结果^[9],结果显示使用 SP263 抗体检测的 PD-L1 大于 1% 的人群均有获益。这个人群基数可能远远大于目前 IMpower110 研究国内获批的 TC $\geq 50\%$ 或 IC $\geq 10\%$ 的人群。随着微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)指导尿路上皮癌辅助免疫治疗结果登顶 Nature 杂志,显示了 MRD 对辅助免疫治疗疗效预测的价值^[10]。吴一龙教授的研究也证实了 MRD 检测在 NSCLC 术后辅助治疗患者的预测价值^[11]。因此,MRD 是否可以成为更优或是更灵敏的分子标志物,值得进一步探索。

4.2.5 肺癌分期更新是否造成获益人群的影响?

IMpower010 研究入组患者为完全切除的 IB 期(肿瘤 ≥ 4 cm)至 III A 期($T_{2-3} N_0, T_{1-3} N_1, T_{1-3} N_2$ 和 $T_4 N_{0-1}$) NSCLC 患者。该研究于 2015 年开始招募, TNM 第 7 版是当时临床实践中使用的分期标准。随着第 8 版肺癌分期标准的发布和应用,使得 IMpower010 研究中的人群和目前临床实践中人群出现了差异。主要差异在于:①第 7 版中被分为 T_2 IB 期的 $> 4 \sim 5$ cm 的肿瘤,而 ≥ 4 cm 的肿瘤被纳入 IMpower010 意向治疗人群(IB~III A 期,第 7 版)。在该人群的中期分析中,未跨越无病生存期的统计学边界。因此,针对 $T_2 N_0 M_0$ (肿瘤 $> 4 \sim 5$ cm,第 8 版为 $T_2 N_0 M_0$ II A) 人群是否需要术后辅助化疗后序贯免疫,需谨慎看待。②第 7 版中分为 $T_3 N_0 M_0$ II B 期的全肺的肺不张或阻塞性炎症的肿瘤现在分为 T_{2a} (Cent) $N_0 M_0$ IB 期,对于这部分患者,应考虑术后辅助化疗后序贯免疫治疗。③第 7 版中分为 $T_3 N_2 M_0$ III A 期的 > 7 cm 的肿瘤或侵犯胸壁(包括壁层胸膜和上沟肿瘤)、膈神经、膈肌、壁层心包结构的肿瘤现分为 $T_4 N_2 M_0$ III B 期。此外,第 7 版 $T_3 N_2 M_0$ III A 在第 8 版分期中上调为 III B 期。因此,上述 III B 期患者也应考虑术后辅助化疗后序贯免疫治疗。

参考文献:

- [1] Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage I B~III A non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1344–1357.
- [2] Ghysen K, Vansteenkiste J. Immunotherapy in patients with early stage resectable nonsmall cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2019, 31(1): 13–17.
- [3] Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(8): 1204–1223.
- [4] Herbst RS, Giaccone G, De Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1328–1339.
- [5] Felip E, Altorki NK, Zhou C, et al. Atezolizumab (atezo) vs best supportive care (BSC) in stage II~III A NSCLC with high PD-L1 expression: sub-analysis from the pivotal phase III IMpower010 study[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S71.
- [6] Wakelee H, Altorki N, Felip E, et al. IMpower010: overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9): S2.
- [7] Villaruz LC, Ancevisi Hunter K, Kurland BF, et al. Comparison of PD-L1 immunohistochemistry assays and response to PD-1/L1 inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer in clinical practice[J]. Histopathology, 2019, 74(2): 269–275.
- [8] Kerr K, Tsao M, Yatabe Y, et al. Phase 2B of blueprint PD-L1 immunohistochemistry assay comparability study[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10): S325.
- [9] Herbst RS, De Marinis F, Giaccone G, et al. Clinical efficacy of atezolizumab (atezo) in biomarker subgroups by SP142, SP263 and 22C3 PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays and by blood tumour mutational burden (bTMB): results from the IMpower110 study[J]. Ann Oncol, 2019, 30: 62–63.
- [10] Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma [J]. Nature, 2021, 595(7867): 432–437.
- [11] Zhang JT, Liu SY, Gao W, et al. Longitudinal undetectable molecular residual disease defines potentially cured population in localized non-small cell lung cancer[J]. Cancer Discov, 2022, 12(7): 1690–1701.



曾 剑

简 评

IMpower010 是首个显示辅助化疗后辅助免疫治疗显著改善早期切除 NSCLC 患者 DFS 的随机 III 期研究。阿替利珠单抗是目前全球首个且目前唯一获批用于 NSCLC 辅助治疗的免疫药物。在 PD-L1 表达的患者中,尤其是 II~III A 期 PD-L1 TC $\geq$ 50%患者,使用阿替利珠单抗患者的 DFS 显著提高。在 II~III A 期 PD-L1 TC $\geq$ 1%的主要临床亚组中,以及 II~III A 整体人群中,阿替利珠单抗组也有 DFS 的获益。在 PD-L1 TC 1%~49%的患者中这种益处并不明显,但这些探索性亚组分析应谨慎解读。由于 ITT 人群(包括 I B 期患者)的 DFS 差异没有达到统计学意义,因此没有正式检测 OS 的统计学差异,而中期分析的总生存期数据不成熟,因此也需谨慎解读。此外,尽管 PD-L1 的检测结果可能会由于使用 PD-L1 抗体试剂的不同而产生差异,目前 PD-L1 表达阳性是否仍是进行阿替利珠单抗术后辅助治疗的最佳预测生物标志物;与此同时,MRD 预测 NSCLC 辅助免疫治疗疗效值得期待。值得注意的是,由于 UICC/AJCC 分期第 7 版和第 8 版的差异,部分 III B 期的患者也应该考虑术后辅助化疗后序贯免疫治疗。目前,2022 版 CSCO 指南推荐 PD-L1 TC $\geq$ 1%的 II 期、III A 期及 III B (T₃N₂M₀)术后给予阿替利珠单抗进行辅助治疗。