

Применение атезолизумаба в качестве препарата первой линии в комбинации с химиотерапией при мелкоклеточном раке легкого с отдаленными метастазами

Стандартом лечения 1-й линии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ) при наличии отдаленных метастазов является химиотерапия препаратами платины (карбоплатином или цисплатином) в сочетании с этопозидом [1-3]. Несмотря на то что частота ответа на такую терапию составляет сегодня 60-65%, в течение более чем двух десятилетий в лечении таких пациентов не был достигнут существенный прогресс: исходы заболевания по-прежнему остаются неблагоприятными, а медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов составляет примерно 10 мес [3, 4]. МКРЛ характеризуется высокой частотой мутаций, а значит – эти опухоли могут отвечать на применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (immune-checkpoint inhibitors) [5-7]. Добавление к химиопрепаратам иммунотерапевтических средств может усиливать противоопухолевую иммунную защиту и обеспечивать дополнительное улучшение исходов, превосходящее таковое при применении того стандартного терапевтического арсенала, который имеет сегодня в распоряжении врачей. Клиническая активность иммунотерапевтических препаратов ранее уже была установлена у пациентов с рефрактерным или метастатическим МКРЛ [8-12]. Однако в ходе несравнительного исследования II фазы по оценке поддерживающей терапии пембролизумабом и исследования III фазы по изучению применения ипилимумаба в комбинации с химиотерапией не было продемонстрировано какого-либо повышения эффективности при проведении лечения 1-й линии у пациентов с МКРЛ и отдаленными метастазами [12, 13].

Атезолизумаб (Тецентрик, F. Hoffmann – La Roche/Genentech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к лиганду программируемой смерти клеток 1 (PD-L1), которое ингибирует сигнальные пути программируемой смерти PD-1 и PD-L1 – B7-1 и восстанавливает опухолеспецифичный T-клеточный иммунный ответ [14, 15]. В исследовании I фазы монотерапия атезолизумабом характеризовалась приемлемым профилем побочных эффектов и безопасностью, при этом у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным МКРЛ были получены многообещающие результаты в отношении стойкости достигнутого ответа на лечение [10].

В исследовании IMpower133 оценивали эффективность и безопасность введения атезолизумаба или плацебо в дополнение к терапии 1-й линии карбоплатином и этопозидом у пациентов с МКРЛ и наличием отдаленных метастазов. В этой статье представлены полученные в ходе исследования IMpower133 результаты запланированного промежуточного анализа ОВ и данные окончательного анализа выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ).

Методы Пациенты

К включению в исследование допускались взрослые пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным МКРЛ, отдаленными метастазами, наличием поддающихся измерению очагов поражения согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST, версия 1.1) и с оценкой функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), составляющей 0 баллов или 1 балл (5-балльная шкала, в которой более высокие значения отражают более выраженное ограничение жизнедеятельности). В исследование включали пациентов, которые ранее не получали системную терапию по поводу МКРЛ с отдаленными метастазами. При этом к участию допускали пациентов, которым проводили лечение по поводу бессимптомных метастазов в центральной нервной системе.

Ключевым критерием исключения являлось наличие в анамнезе аутоиммунного заболевания и проведение предшествующей терапии агонистами CD137 либо ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Дизайн исследования и вмешательство

IMpower133 представляло собой международное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование I (оценка безопасности) и III (оценка эффективности) фазы. Включенные в него пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения в ходе фазы индукции ремиссии четырех 21-дневных циклов терапии карбоплатином (площадь под кривой «концентрация – время» – 5 мг/мл в минуту, препарат вводили внутривенно в 1-й день каждого цикла) и этопозидом (100 мг/м² площади поверхности тела, препарат вводили внутривенно с 1-го по 3-й день каждого цикла) в сочетании с атезолизумабом (в дозе 1200 мг, вводимой внутривенно в 1-й день каждого цикла) либо с плацебо.

За фазой индукции ремиссии следовала поддерживающая фаза лечения, во время

которой пациенты, участвовавшие в I фазе исследования, находились в вводном периоде для оценки безопасности с целью установления побочных эффектов и профиля нежелательных явлений (НЯ) на фоне применения исследуемых режимов лечения. Во время этой фазы минимум 12 пациентов были рандомизированы в каждую группу и получили не менее 2 циклов терапии. Изучаемые препараты назначали в полной дозе в соответствии с протоколом исследования. Открытые данные в отношении безопасности были рассмотрены независимым мониторинговым комитетом с целью оценки профиля побочных эффектов; на основании результатов оценки, данной этим комитетом, исследование было продолжено как рандомизированное исследование III фазы.

Конечные точки и критерии оценки

В качестве первичных конечных точек в данном исследовании рассматривались ОВ (время с момента рандомизации до наступления смерти вследствие любой причины) и оцененная исследователями ВБПЗ (время с момента рандомизации до прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST или до наступления смерти вследствие любой причины – какое бы из этих событий не произошло первым) в популяции пациентов в соответствии с исходно назначенным лечением (ИТТ-популяция). Ключевые вторичные конечные точки включали оцененную

Таблица 1. Исходные характеристики всех включенных в исследование пациентов (ИТТ-популяция)*

Характеристика	Группа атезолизумаба (N=201)	Группа плацебо (N=202)
Медиана возраста (диапазон), лет	64 (28-90)	64 (26-87)
Возрастная группа, количество (%)		
<65 лет	111 (55,2)	106 (52,5)
≥65 лет	90 (44,8)	96 (47,5)
Мужской пол, количество (%) [†]	129 (64,2)	132 (65,3)
Балльная оценка функционального статуса по шкале ECOG, количество (%) ^{††}		
0	73 (36,3)	67 (33,2)
1	128 (63,7)	135 (66,8)
Статус курения, количество (%)		
Никогда не курили	9 (4,5)	3 (1,5)
Курят в настоящее время	74 (36,8)	75 (37,1)
Курили в прошлом	118 (58,7)	124 (61,4)
Метастазы в головном мозге на момент включения в исследование, количество (%) [†]	17 (8,5)	18 (8,9)
Мутационная нагрузка опухоли, оцененная по данным анализа крови, количество/общее количество (%) [‡]		
<10 мутаций/Мб	71/173 (41,0)	68/178 (38,2)
≥10 мутаций/Мб	102/173 (59,0)	110/178 (61,8)
<16 мутаций/Мб	133/173 (76,9)	138/178 (77,5)
≥16 мутаций/Мб	40/173 (23,1)	40/178 (22,5)
Медиана суммы максимального диаметра целевого опухолевого поражения исходно (диапазон)	113,0 (12,0-325,0)	105,5 (15,0-353,0)
Предшествующие режимы противоопухолевой терапии, количество (%)		
Химиотерапия либо неантрациклиновый режим	8 (4,0)	12 (5,9)
Лучевая терапия	25 (12,4)	28 (13,9)
Оперативное вмешательство по поводу рака	33 (16,4)	25 (12,4)

* Дата прекращения пополнения базы данных – 24 апреля 2018 г.

[†] Данные были извлечены из индивидуальных электронных историй болезни.

^{††} Показатели балльной оценки функционального статуса по шкале ECOG в диапазоне от 0 до 5 баллов, более высокие значения отражают более выраженные нарушения жизнедеятельности.

[‡] Из 403 пациентов в 2 группах у 374 имелись образцы плазмы крови, доступные для анализа по определению мутационной нагрузки опухоли; Мб – мегабаза. В 351 образце (173 в группе атезолизумаба и 178 в группе плацебо) были получены высококачественные данные для анализа мутационной нагрузки опухоли.

Предшествующая химиотерапия или неантрациклиновые режимы терапии включали цисплатин, этопозид и сопутствующее облучение (у 6 пациентов в группе атезолизумаба и 7 пациентов в группе плацебо) и карбоплатин, этопозид и сопутствующее облучение (у 2 пациентов в группе атезолизумаба и 6 пациентов в группе плацебо).

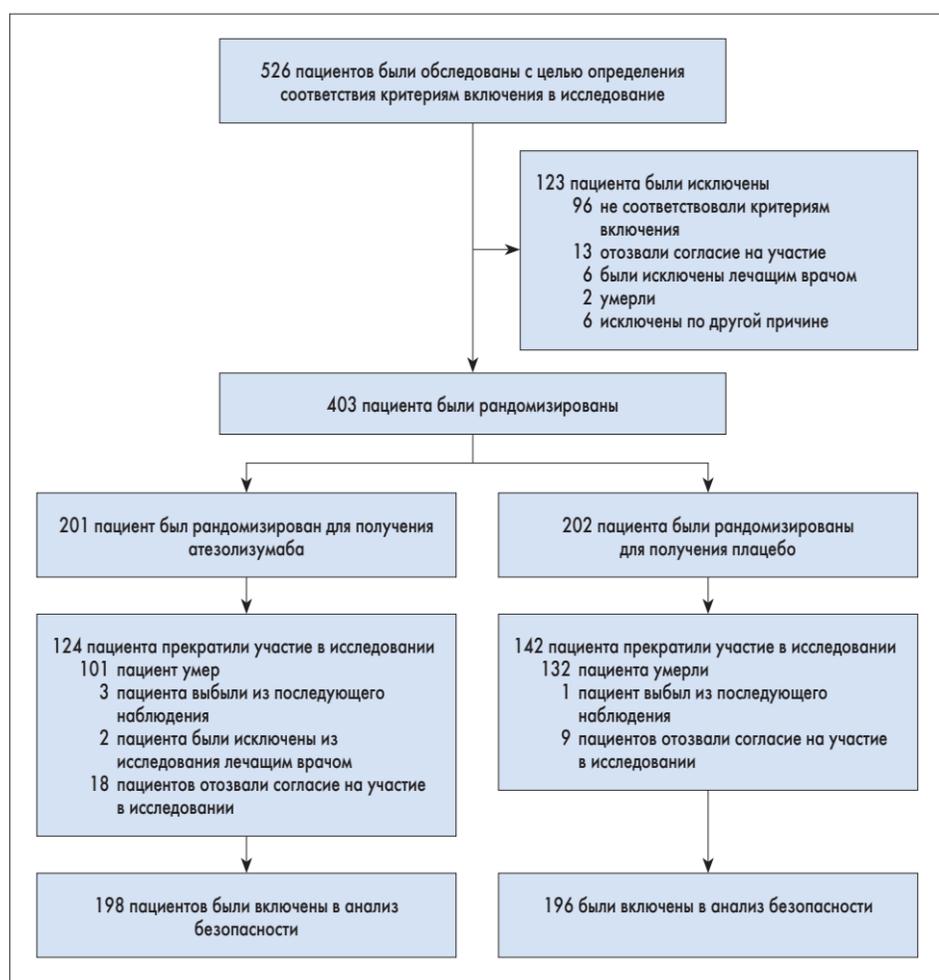


Рис. 1. Критерии включения, рандомизация и анализ

Оценка ОВ по методу Каплана – Мейера

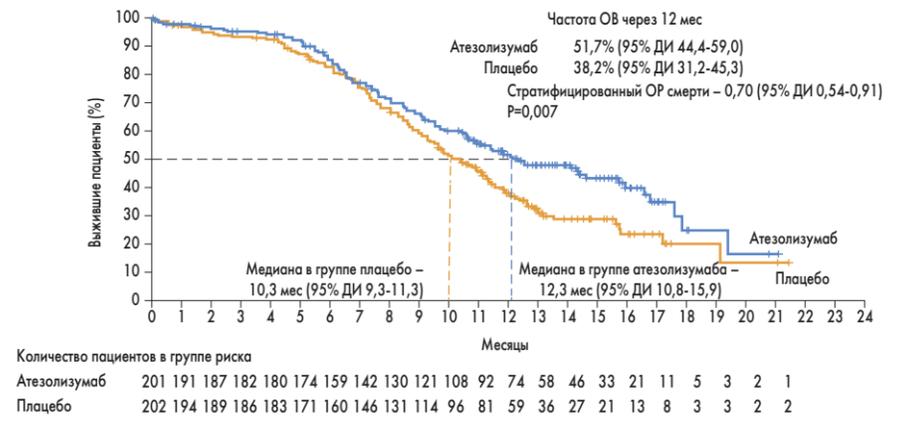


Рис. 2. Общая выживаемость (ITT-популяция)

Оценка ВБПЗ по методу Каплана – Мейера

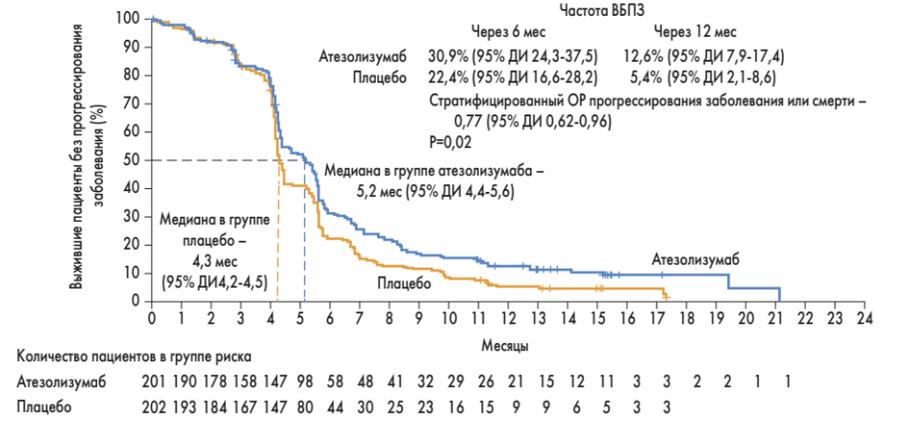


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования заболевания (ITT-популяция)

исследователями частоту объективного ответа (ЧОО) в соответствии с критериями RECIST и длительность ответа.

Поисковый анализ включал оценку эффективности терапии в зависимости от мутационной нагрузки опухоли. Оценка мутационной нагрузки опухоли осуществлялась на основании данных анализа крови [19].

Опухолевые поражения оценивали на момент скрининга, каждые 6 недель в течение первых 48 недель с 1-го дня 1-го цикла и затем каждые 9 недель до наступления прогрессирования заболевания согласно критериям RECIST. У пациентов, которые продолжали получать исследуемый режим лечения уже после прогрессирования заболевания, опухолевые поражения оценивали каждые 6 недель до прекращения использования того или иного режима терапии. НЯ оценивали в соответствии с Общими терминологическими критериями, разработанными Национальным институтом рака США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, версия 4.0). Исследователи устанавливали возможную связь НЯ с изучаемым режимом терапии.

Результаты Пациенты

С 6 июня 2016 по 31 мая 2017 г. в исследование в целом были включены 403 пациента в 106 центрах в 21 стране мира. Они были рандомизированы в группу атезолизумаба (n=201) или в группу плацебо (n=202; рис. 1).

Все рандомизированные пациенты были включены в анализ в соответствии с намерением о лечении (ITT-анализ) независимо от фактически полученного лечения, длительности терапии и периода последующего наблюдения. Пациенты были рандомизированы для получения атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и этопозидом (группа атезолизумаба) или плацебо в комбинации с карбоплатином и этопозидом (группа плацебо). Четыре 21-дневных цикла лечения были проведены в рамках фазы индукции ремиссии, после чего пациенты получали атезолизумаб или плацебо в ходе поддерживающей фазы. Один пациент, распределенный в группу плацебо, получил дозу атезолизумаба, и был включен в группу атезолизумаба при выполнении анализа по оценке безопасности. Дата прекращения пополнения базы данных – 24 апреля 2018 г.

Группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам пациентов (табл. 1).

Двадцать два пациента в каждой группе выполнили профилактическое облучение головного мозга. В ITT-популяции 104 пациента в группе атезолизумаба и 116 пациентов в группе плацебо получили как минимум один вид последующей терапии. Пятнадцать пациентам в группе плацебо провели последующую иммунотерапию.

Анализ общей выживаемости

На дату прекращения пополнения базы данных медиана длительности периода последнего наблюдения составила 13,9 мес. 104 (51,7%) пациента в группе атезолизумаба и 134 (66,3%) пациента в группе плацебо скончались. ОВ была

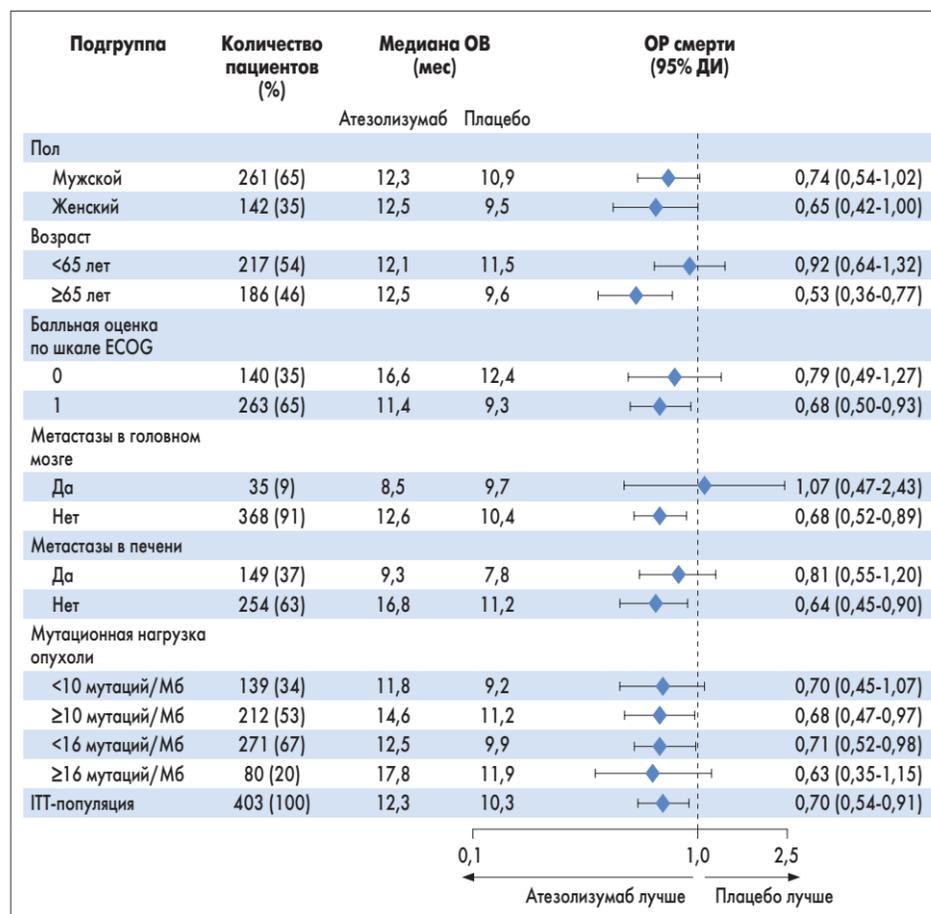


Рис. 4. Подтвержденная частота объективного ответа и его длительность

Рисунок демонстрирует подгрупповой анализ ОВ в зависимости от исходных характеристик. Мутационная нагрузка опухоли была оценена с использованием данных анализа крови.

Таблица 2. Частота ответа, длительность ответа и прогрессирование заболевания*

Переменная	Группа атезолизумаба (N=201)	Группа плацебо (N=202)
Подтвержденный объективный ответ [†] , количество (% [95% ДИ])	121 (60,2 [53,1-67,0])	130 (64,4 [57,3-71,0])
Полный ответ, количество (% [95% ДИ])	5 (2,5 [0,8-5,7])	2 (1,0 [0,1-3,5])
Частичный ответ, количество (% [95% ДИ])	116 (57,7 [50,6-64,6])	128 (63,4 [56,3-70,0])
Медиана длительности ответа (диапазон), мес [‡]	4,2 (1,4 [§] -19,5)	3,9 (2,0-16,1 [§])
Продолжающийся ответ на момент прекращения пополнения базы данных, количество/общее количество (%)	18/121 (14,9)	7/130 (5,4)
Стабильное течение заболевания, количество (% [95% ДИ])	42 (20,9 [15,5-27,2])	43 (21,3 [15,9-27,6])
Прогрессирование заболевания, количество (% [95% ДИ])	22 (10,9 [7,0-16,1])	14 (6,9 [3,8-11,4])

* Дата прекращения пополнения базы данных – 24 апреля 2018 г.
[†] Частота объективного подтвержденного ответа была оценена у пациентов в ITT-популяции, у которых исходно имелись поддающиеся измерению очаги заболевания. Объективный ответ определялся как подтвержденный полный ответ или частичный ответ, констатированный исследователем в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST, версия 1.1).
[‡] Длительность ответа была оценена у тех пациентов, у которых имел место подтвержденный объективный ответ, и он определялся как время от первого появления документально зафиксированного объективного ответа до времени прогрессирования заболевания, определенного исследователями (согласно критериям RECIST) или до смерти вследствие любой причины (в зависимости от того, какое событие наступит первым).
[§] Данные для нижнего диапазона ответа в группе атезолизумаба и верхнего диапазона ответа в группе плацебо являются цензурированными.

достоверно больше в группе атезолизумаба (медиана 12,3 мес; 95% доверительный интервал – ДИ – от 10,8 до 15,9), чем в группе плацебо (медиана 10,3 мес; 95% ДИ от 9,3 до 11,3). Стратифицированный показатель относительного риска (ОР) смерти составлял 0,70 (95% ДИ от 0,54 до 0,91; рис. 2), а частота 1-летней ОВ – 51,7% в группе атезолизумаба и 38,2% – в группе плацебо.

Анализ выживаемости без прогрессирования заболевания

В целом у 171 (85,1%) пациента в группе атезолизумаба и 189 (93,6%) пациентов в группе плацебо было констатировано прогрессирование заболевания либо наступление смерти. ВБПЗ была дольше в группе атезолизумаба (медиана 5,2 мес; 95% ДИ от 4,4 до 5,6), чем в группе плацебо (медиана 4,3 мес; 95% ДИ от 4,2 до 4,5). Стратифицированный ОР прогрессирования заболевания или наступления смерти составлял 0,77 (95% ДИ от 0,62 до 0,96; P=0,02; рис. 3).

Оценка выживаемости в отдельных подгруппах пациентов

Преимущество в отношении ОВ и ВБПЗ, ассоциированное с добавлением к схеме химиотерапии атезолизумаба, было стабильным во всех ключевых подгруппах пациентов. Из 403 пациентов в двух группах у 374 имелись образцы плазмы крови, пригодные для проведения анализа крови с целью

определения мутационной нагрузки опухоли. В 351 (93,8%) образце были получены высококачественные данные для выполнения такого анализа. Поисковый анализ продемонстрировал стабильное преимущество терапии с включением атезолизумаба в плане ОВ и ВБПЗ в подгруппах с заранее установленными пороговыми значениями выше и ниже 10 и 16 мутаций на метабазу (рис. 4).

Подтвержденная частота объективного ответа и его длительность

Оцененная исследователями ЧОО и медиана его длительности были аналогичны в обеих группах (табл. 2).

В целом у 5 (2,5%) пациентов в группе атезолизумаба и 2 (1,0%) пациентов в группе плацебо был констатирован полный ответ на лечение.

Безопасность

Популяция, в которой могла быть выполнена оценка безопасности, включала 198 пациентов, получивших как минимум 1 дозу атезолизумаба, и 196 пациентов, принимавших плацебо. Медиана длительности лечения атезолизумабом составляла 4,7 мес (диапазон от 0 до 21), а медиана количества полученных доз атезолизумаба – 7 доз (диапазон от 1 до 30). Медиана количества доз химиотерапии была аналогичной в обеих группах (медиана – 4 дозы карбоплатина и 12 доз этопозиды). Медиана интенсивности дозы (доза препарата, получаемая за единицу времени) и общая кумулятивная доза химиотерапии также были аналогичны в обеих группах.

НЯ, связанные с любым компонентом исследуемого режима лечения, отмечались у 188 (94,9%) пациентов в группе атезолизумаба и 181 (92,3%) пациента в группе плацебо. Наиболее часто встречавшимися НЯ 3 или 4-й степени, связанными с исследуемым режимом, являлись нейтропения и анемия.

Смертельные исходы, связанные с соблюдением исследуемого режима, имели место у 3 (1,5%) пациентов в группе атезолизумаба (у 1 пациента смерть была обусловлена нейтропенией, у 1 пациента – пневмонией, у 1 пациента смерть наступила по неустановленной причине) и 3 (1,5%) пациентов в группе плацебо (у 1 пациента – смерть от пневмонии, у 1 пациента – от септического шока, у 1 пациента – от сердечно-легочной недостаточности). Связанные с воздействием на иммунную систему НЯ развились у 79 (39,9%) пациентов в группе атезолизумаба и 48 (24,5%) пациентов в группе плацебо, при этом наиболее частыми из них были сыпь и гипотиреоз.

Обсуждение

На момент проведения основного анализа ВБПЗ и промежуточного анализа ОВ это рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы продемонстрировало, что введение атезолизумаба в дополнение к комбинации

Продолжение на стр. 14.

L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczesna, L. Havel, M. Krzakowski, M.J. Hochmair, F. Huemer, G. Losonczy, M.L. Johnson, M. Nishio, M. Reck, T. Mok, S. Lam, D.S. Shames, J. Liu, B. Ding, A. Lopez-Chavez, F. Kabbinar, W. Lin, A. Sandler, S.V. Liu

Применение атезолизумаба в качестве препарата первой линии в комбинации с химиотерапией при мелкоклеточном раке легкого с отдаленными метастазами

Продолжение. Начало на стр. 12.

карбоплатина и этопозида способствовало достоверному увеличению ОВ и ВБПЗ по сравнению с проведением только химиотерапии. Медиана ОВ была на 2 мес больше в группе атезолизумаба, чем в группе плацебо, а частота 1-летней ОВ – примерно на 13% выше в группе атезолизумаба, чем в группе плацебо (51,7% в сравнении с 38,2%). Отмечавшиеся преимущества в отношении ОВ и ВБПЗ были стабильными во всех подгруппах пациентов.

ЧОО и медиана длительности ответа были аналогичны в обеих группах; однако у большего количества пациентов в группе атезолизумаба, чем в группе плацебо, имел место продолжающийся ответ на момент прекращения пополнения базы данных (табл. 2).

У пациентов, которым проводилось лечение по поводу метастазов в головном мозге, не наблюдалось различий между группами в отношении ОВ или ВБПЗ. Однако учитывая незначительное количество пациентов с метастазами в головном мозге, включенных в это исследование, и поисковую природу анализа, нельзя сделать каких-либо однозначных выводов. Необходимы дальнейшие исследования с целью оценки роли иммунотерапии у пациентов с МКРЛ и наличием метастазов в головном мозге.

Дисбаланс в преимуществе относительно ОВ отмечался среди пациентов в возрасте моложе 65 лет, при этом у пациентов

старшего возраста этот показатель был лучше. Этому наблюдению не существует простого биологического объяснения, необходимы дальнейшие анализы для понимания того, какие факторы могли способствовать получению такого результата.

Поисковый подгрупповой анализ продемонстрировал отсутствие четкого указания на то, что оцененные на основании анализа крови уровни мутационной нагрузки опухоли при любом пороговом значении (10 или 16 мутаций/Мб) могли выступать предикторами преимуществ атезолизумаба в этой популяции. Эти результаты противоречат данным предшествующих исследований, которые свидетельствовали о наличии ассоциации между высокой мутационной нагрузкой опухоли и лучшими клиническими исходами у пациентов, получавших иммунотерапевтические противоопухолевые препараты [24, 25]. Возможное объяснение отсутствия более выраженного преимущества с точки зрения клинических исходов у пациентов с высокой мутационной нагрузкой опухоли (по данным анализа крови) состоит в том, что комбинация препарата платины и этопозида высокоактивна и также способна вызывать миелосупрессию.

В этом исследовании воздействие химиотерапии продолжалось на фоне применения атезолизумаба. Показатели частоты возникновения гематологических побочных эффектов в двух группах были аналогичны, а частота и типы НЯ, связанных

с воздействием на иммунную систему, были аналогичны тем, которые наблюдались при монотерапии атезолизумабом [26–28].

В одном рандомизированном исследовании III фазы оценивали эффективность иммунотерапии (ипилимумабом) в сочетании с химиотерапией в сравнении только с химиотерапией в качестве лечения 1-й линии у пациентов с МКРЛ и наличием отдаленных метастазов. Однако на основании полученных результатов не было отмечено значимого различия в ОВ между двумя группами [13]. Ипилимумаб оказывает целевое воздействие на цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный антиген-4 и стимулирует активацию периферических Т-клеток, но не активирует Т-клетки в опухолевом микроокружении. Учитывая этот механизм действия, Реск и соавт. предположили, что ипилимумаб может характеризоваться ограниченной ценностью при его добавлении к химиотерапии у пациентов с этим заболеванием [13].

Одним из возможных объяснений эффективности атезолизумаба, назначаемого в дополнение к химиотерапии в исследовании IMpower133, может быть то, что карбоплатин и этопозид могут не истощать внутриопухолевую популяцию Т-клеток, а атезолизумаб может быть способен активировать внутриопухолевые Т-лимфоциты, что приводит к усилению противоопухолевого эффекта. Однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Кроме того, несравнительное исследование II фазы по оценке поддерживающей терапии пембролизумабом при МКРЛ с отдаленными метастазами не продемонстрировало увеличения ВБПЗ или ОВ при сравнении с ранее полученными статистическими данными [12]. Данные текущего исследования, напротив, показали значимое улучшение ВБПЗ и ОВ при назначении атезолизумаба в дополнение к химиотерапии в качестве лечения 1-й линии. Это свидетельствует о том, что сочетание ингибирования контрольных точек иммунного ответа с цитотоксической терапией во время индукции ремиссии может оказывать благоприятный эффект и быть необходимым для улучшения ОВ выше тех показателей, которые наблюдаются на фоне применения современного стандарта лечения. Назначение такого комбинированного режима может быть более предпочтительным подходом к лечению по сравнению с поддерживающей терапией только ингибитором контрольных точек иммунного ответа. Необходимы дальнейшие исследования, в которых бы напрямую сравнивались эти два терапевтических подхода.

В заключение следует отметить, что это международное исследование по оценке 1-й линии терапии по поводу МКРЛ с отдаленными метастазами, проведенное в типичной для этого заболевания популяции пациентов, продемонстрировало: назначение атезолизумаба в дополнение к комбинации карбоплатина и этопозида ассоциировалось с достоверным увеличением ОВ и ВБПЗ. При этом профиль безопасности данного режима согласовывался с ранее установленными токсическими эффектами каждого из включенных в его состав препаратов.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

N Engl J Med. 2018; Sep 25.

Перевела с англ. Елена Терещенко

ІНФОРМАЦІЯ

Терапия препаратом Аленкса® более чем в 3 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с ALK-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого

Фармацевтическая компания «Рош» объявила о результатах анализа данных, полученных в период последующего наблюдения в исследовании III фазы ALEX. Они продемонстрировали, что при применении препарата Аленкса® (алектиниб) в качестве терапии первой линии значимо снижался риск прогрессирования заболевания или смерти (выживаемость без прогрессирования заболевания – ВБПЗ) у пациентов с ALK-положительным метастатическим (распространенным) немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ).

Согласно оценке исследователей, через 2 года наблюдения после терапии алектинибом данный показатель снижился на 57% (относительный риск – ОР = 0,43; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,32–0,58) по сравнению с лечением кризотинибом [1]. Медиана длительности периода последующего наблюдения у пациентов, получавших препарат Аленкса® и кризотиниб, составила 27,8 и 22,8 мес соответственно. Согласно оценке исследователей, медиана ВБПЗ у лиц, принимавших препарат Аленкса®, более чем в 3 раза превышала таковую у получавших кризотиниб: 34,8 мес (95% ДИ 17,7 – не установлено – НУ) в сравнении с 10,9 мес (95% ДИ 9,1–12,9) соответственно. При этом профиль безопасности препарата Аленкса® был аналогичен таковому в предыдущих исследованиях.

«Полученные в период последующего наблюдения данные исследования ALEX демонстрируют значимое стойкое преимущество препарата Аленкса®, заключающееся в том, что пациенты с метастатическим ALK-положительным НМКРЛ почти три года жили без прогрессирования заболевания», – отметила Сандра Хорнинг (Sandra Horning), доктор медицины, главный медицинский советник и руководитель глобальной подразделения разработки продуктов компании «Рош». – «Эти результаты подтверждают дальнейшее применение препарата Аленкса® в качестве стандарта лечения у пациентов с впервые диагностированной данной формой рака легкого».

В долгосрочный анализ также были включены данные, полученные в период последующего наблюдения в отношении вторичных конечных точек, которые оценивались в исследовании ALEX. Препарат Аленкса® продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с кризотинибом независимо от исходного наличия метастазов в центральной нервной системе (ЦНС). Оцененная исследователями медиана ВБПЗ у лиц с исходным отсутствием метастазов в ЦНС составляла 34,8 мес на фоне терапии препаратом Аленкса® (95% ДИ 22,4–НУ) в сравнении с 14,7 мес (95% ДИ 10,8–20,3) при применении кризотиниба (ОР=0,47; 95% ДИ 0,32–0,71). Оцененная исследователями медиана ВБПЗ у лиц с исходным наличием метастазов

в ЦНС составляла 27,7 мес в группе препарата Аленкса® (95% ДИ 9,2–НУ) в сравнении с 7,4 мес (95% ДИ 6,6–9,6) в группе кризотиниба (ОР=0,35; 95% ДИ 0,22–0,56) [1].

Согласно оценке исследователей, частота объективного ответа (ЧОО) у пациентов, получавших лечение препаратом Аленкса®, составила 82,9% (95% ДИ 75,95–88,51) в сравнении с 75,5% (95% ДИ 67,84–82,12) у лиц, получавших лечение кризотинибом. Длительность ответа (ДО) у лиц, получавших препарат Аленкса®, составляла 33,3 мес (95% ДИ 31,3–НУ) в сравнении с 11,1 мес (95% ДИ 7,5–13 мес) у пациентов, получавших кризотиниб [1].

Нежелательные явления (НЯ) 3–5 степени режы возникли в группе препарата Аленкса® (44,7%), нежели в группе кризотиниба (51%). Наиболее частыми НЯ 3–4 степени являлись повышение уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы – 5,5% и аланинаминотрансферазы – 4,6%) и повышение уровня мышечных ферментов (креатинфосфокиназы – 3,3%). О развитии серьезных нежелательных реакций сообщалось у ≥2% лиц, получавших препарат Аленкса®. Они включали острое поражение почек (2,6%) и снижение количества эритроцитов в крови (анемия – 2%). Частота развития НЯ, приводившая к снижению дозы (16,4% в сравнении с 20,5%) и временной приостановке терапии (22,4% в сравнении с 25,2%), была ниже в группе препарата Аленкса® в сравнении с группой кризотиниба. Частота НЯ, повлекших за собой прекращение лечения, была одинаковой в обеих группах (13,2%).

Об исследовании ALEX

Исследование ALEX (NCT02075840/B028984) [2] представляет собой рандомизированное многоцентровое (161 центр) открытое клиническое исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность препарата Аленкса® в сравнении с кризотинибом у ранее не получавших лечения пациентов (n=303 из 31 страны мира) с ALK-положительным НМКРЛ. Включенные в него пациенты были рандомизированы (в соотношении 1:1) для получения препарата Аленкса® либо кризотиниба. Первичной конечной точкой в исследовании ALEX являлась оцененная

исследователями ВБПЗ, а вторичные конечные точки включали оцененную независимым наблюдательным комитетом ВБПЗ, время до прогрессирования заболевания с метастазированием в ЦНС, ЧОО, ДО и общую выживаемость.

Полученные в ходе исследования ALEX первичные данные ранее были озвучены в рамках ежегодного заседания Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2017 г. и опубликованы в New England Journal of Medicine [3]. Вышеописанные результаты анализа данных, полученные в период последующего наблюдения, были представлены в рамках ежегодного заседания ASCO 3 июня 2018 г.

О препарате Аленкса®

Аленкса® (RG7853/AF-802/RO5424802/CH5424802) – высокоселективный активный по отношению к ЦНС лекарственный препарат для перорального применения, созданный в Chugai Kamakura Research Laboratories для лечения пациентов с НМКРЛ, опухоли которых были идентифицированы как ALK-положительные. Следует отметить, что ALK-положительный НМКРЛ часто обнаруживается у более молодых пациентов без курения в анамнезе [4]. Его почти всегда выявляют у лиц со специфическим типом НМКРЛ – аденокарциномой [4]. В настоящее время препарат Аленкса® одобрен в качестве терапии первой линии у пациентов с ALK-положительным распространенным НМКРЛ более чем в 45 странах мира. Препарат Аленкса® также зарегистрирован и в Украине (Р.С. UA/16997/01/01, приказ МЗ Украины от 31.10.2018 № 1979).

Литература

1. Cambridge R. et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. To be presented at: ASCO Annual Meeting; 2018 Jun 1-5; Chicago, IL, USA. Abstract #9043.
2. ClinicalTrials.gov. A study comparing alectinib with crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer participants (ALEX) [Internet; cited 2018 March 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840>.
3. Peters S. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2017; 377: 829–838.
4. Gridelli C. et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. Cancer Treatment Reviews. 2014; 40: 300–306.

По материалам <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-05-17b.htm>.

Подготовила Елена Терещенко