

## FDA схвалило пріоритетний розгляд препарату ентректиніб компанії Roche

**19 лютого Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) прийняло до пріоритетного розгляду заявки на новий препарат (NDA) ентректиніб для лікування дорослих і дітей із солідними пухлинами за наявності перебудови гена *NTRK* у разі прогресування після попередньої терапії або як 1-ї лінії терапії за відсутності існуючих стандартних методів лікування, а також для лікування пацієнтів з метастатичним *ROS1*-позитивним недрібноклітинним раком легені (НДРЛ). Ці NDA ґрунтуються на результатах об'єднаного аналізу визначальних досліджень II фази STARTRK-2, I фази STARTRK-1 і I фази ALKA-372-001, а також на даних дослідження I/Ib фази STARTRK-NG. Очікується, що FDA ухвалить рішення щодо реєстрації ентректинібу до 18 серпня 2019 року.**

«Ентректиніб представляє унікальний підхід до лікування раку, який може бути спрямований проти низки важко-виліковних і рідкісних пухлин із наявністю перебудови *NTRK* незалежно від їх локалізації, а також застосовуватися у лікуванні *ROS1*-позитивного НДРЛ, — зазначила Сандра Хорнінг, медичний директор і керівник глобального підрозділу із розробки лікарських препаратів компанії Roche. — Шляхом об'єднання комплексного геномного профілювання з ефективними засобами таргетної терапії, як-от ентректиніб, ми втілюємо наш підхід персоналізованої медицини, щоб знайти відповідне лікування для кожного пацієнта. Ми тісно співпрацюємо з FDA, щоб цей важливий новий варіант лікування став доступним якомога швидше».

FDA надає право на пріоритетний розгляд препаратам, які здатні забезпечити значне поліпшення в плані безпеки й ефективності при лікуванні, профілактиці або діагностиці серйозних захворювань. FDA надало ентректинібу (для застосування при *NTRK*-позитивних місцевопоширених або метастатичних солідних пухлинах у дорослих і дітей за наявності прогресування після попередньої терапії або за відсутності інших відповідних стандартних методів лікування) статус «прорив у терапії», Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) — статус PRIME (програма прискореної реєстрації лікарських засобів), а регуляторні органи в сфері охорони здоров'я Японії — статус Sakigake («провісник»). Статус «прорив у терапії» застосовується для прискорення розробки та розгляду лікарських препаратів, призначених для лікування тяжких захворювань; він допомагає якомога швидше отримати дозвіл FDA і зробити нові препарати доступними для пацієнтів.

Компанія Roche використовує свій досвід у розробці препаратів персоналізованої медицини і сучасних діагностичних засобів, щоб спільно з Foundation Medicine створити супутній тест, який дасть змогу виявити пацієнтів з перебудовами *ROS1* і *NTRK*.

### Об'єднаний аналіз досліджень ентректинібу

В об'єднаний аналіз включили дані 53 пацієнтів з *ROS1*-активуючим злиттям генів і 54 хворих із місцевопоширеними або метастатичними пухлинами за наявності перебудов *NTRK* (10 типів пухлин, понад 19 гістопатологій) із досліджень II фази STARTRK-2, I фази STARTRK-1 і I фази ALKA-372-001

[1, 2]. Крім того, у подані в FDA заявки включені результати дослідження I/Ib фази STARTRK-NG за участю пацієнтів дитячого віку. У дослідженнях брали участь пацієнти з 15 країн і понад 150 клінічних центрів [1,2]. Типи пухлин, для яких проводився аналіз у дослідженнях, включали рак грудної, слинної та підшлункової залоз, холангіокарциному, колоректальний рак, нейроендокринні пухлини та пухлини жіночих статевих органів, НДРЛ, саркому та рак щитоподібної залози [2].

- **STARTRK-2** — глобальне багатоцентрове відкрите дослідження II фази за участю пацієнтів із солідними пухлинами з транслокацією генів *NTRK1/2/3*, *ROS1* або *ALK* [3]. Первинною кінцевою точкою була частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), вторинною кінцевою точкою — тривалість відповіді [3]. Додатково оцінювали час до отримання відповіді, клінічну ефективність, інтракраніальну відповідь, виживаність без прогресування (ВБП), ВБП у центральній нервовій системі (ЦНС) і загальну виживаність [3].

- **STARTRK-1** — багатоцентрове відкрите дослідження I фази з ескалацією дози та безперервним щоденним введенням ентректинібу у пацієнтів із солідними пухлинами та наявністю перебудов у генах *NTRK1/2/3*, *ROS1* або *ALK* [4]. У дослідженні оцінювали безпеку та переносимість ентректинібу шляхом використання стандартної схеми ескалації дози та визначали рекомендовану дозу для II фази розробки препарату [6].

- **ALKA-372-001** — багатоцентрове відкрите дослідження I фази з ескалацією дози та безперервною або переривчастою схемою дозування ентректинібу в пацієнтів із місцевопоширеними або метастатичними солідними пухлинами та наявністю перебудов у генах *TRKA/B/C*, *ROS1* або *ALK*.

- **STARTRK-NG** — дослідження I/Ib фази з ескалацією дози та терапією досягнутою дозою, в якому оцінювали безпеку й ефективність ентректинібу в дітей і підлітків з рецидивуючими або рефрактерними до 1-ї лінії терапії екстракраніальними солідними пухлинами чи первинними пухлинами ЦНС як за наявності перебудов у генах *TRK*, *ROS1* або *ALK*, так і за їх відсутності [5].

Результати об'єднаного аналізу показали, що введення ентректинібу сприяло зменшенню об'єму пухлини (ЧОВ) у понад половини (57,4%) пацієнтів з *NTRK*-позитивними солідними новоутвореннями [2]. Об'єктивна відповідь на введення ентректинібу спостерігалася

при 10 різних типах солідних пухлин (медіана тривалості відповіді = 10,4 міс), зокрема як у разі наявності, так і відсутності метастазів у ЦНС до лікування [2]. У цих дослідженнях ентректиніб забезпечував зменшення об'єму пухлини, що поширилася у головний мозок, більше ніж у половини пацієнтів (інтракраніальна ЧОВ = 54,5%), при цьому у понад чверті цих хворих була досягнута повна відповідь [2].

Ентректиніб сприяв зменшенню об'єму пухлини на 77,4% у пацієнтів із місцевопоширеним або метастатичним *ROS1*-позитивним НДРЛ [1]. Крім того, ентректиніб забезпечував тривалу відповідь — більше 2 років (медіана тривалості відповіді = 24,6 міс) [1]. Варто зазначити, що ентректиніб забезпечував зменшення інтракраніальних пухлин у понад половини пацієнтів з метастазами у ЦНС до лікування (інтракраніальна ЧОВ = 55,0%) [1].

Профіль безпеки ентректинібу узгоджувався з таким, що спостерігався у попередніх дослідженнях [1, 2]. Найчастішими небажаними явищами були втома, запор, зміна смакових відчуттів (дисгевзія), набряки, запаморочення, діарея, нудота, дизестезія, задишка, анемія, когнітивні розлади, збільшення маси тіла, блювання, кашель, підвищення рівня креатиніну в крові, біль у суглобах, лихоманка і м'язовий біль [1, 2].

### Про препарат ентректиніб

Ентректиніб (RXDX-101) — експериментальний препарат для перорального застосування у пацієнтів з місцевопоширеними або метастатичними солідними пухлинами, які містять транслокації генів *NTRK1/2/3* або *ROS1*. Це селективний активний у ЦНС інгібітор тирозинкінази, призначений для інгібування кіназної активності білків *TRKA/B/C* і *ROS1*, активуюче злиття яких сприяє проліферації при деяких типах раку [6, 7]. Ентректиніб може блокувати кіназну активність *ROS1* і *NTRK* та викликати загибель злоскісних клітин із перебудовами цих генів [6, 7]. Вивчається застосування ентректинібу при низці солідних пухлин, включно з раком грудної, слинної та підшлункової залоз, холангіокарциномою, колоректальним раком, нейроендокринними пухлинами та пухлинами жіночих статевих органів, НДРЛ, саркомою і раком щитоподібної залози [2].

### Перебудови гена *NTRK*

При онкологічних захворюваннях перебудови генів *NTRK1/2/3* призводять

до зміни білків *TRK* (*TrKA/TrKB/TrKC*), здатних активувати сигнальні шляхи, пов'язані з проліферацією при певних видах раку. Перебудови в генах *NTRK* є пухлиннезалежними (тобто вони можуть бути присутніми в пухлині незалежно від її первинної локалізації) і виявляються в солідних новоутвореннях різних типів [2]. Існує висока потреба у створенні препаратів для лікування пацієнтів із наявністю перебудов у генах *NTRK*.

### *ROS1*-позитивний НДРЛ

*ROS1* — це тирозинкіназа, яка впливає на ріст і проліферацію клітин. Транслокація гена *ROS1* призводить до неконтрольного росту та проліферації злоскісних клітин. Блокування цієї аномальної передачі сигналів може призвести до зменшення або загибелі пухлинних клітин [8].

Транслокація *ROS1* зустрічається в 1-2% випадків НДРЛ [8]. Рак легені є провідною причиною смертності від онкологічної патології у світі [9]. Щороку від цього захворювання помирає понад 1,5 млн осіб, тобто щодня фіксують більш ніж 4000 смертей [9]. НДРЛ є найпоширенішим типом раку легенів — становить 85% усіх випадків цього захворювання [10]. Транслокація *ROS1* може зустрічатися у будь-яких хворих на НДРЛ, однак найчастіше — у пацієнтів молодого віку, які ніколи не курили [8].

### Література

1. Doebele R. et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic *ROS1* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Presented at: IASLC19th World Conference on Lung Cancer; September 23-26, 2018; Toronto, Canada. Abstract 13903.
2. Demetri G.D. et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with *NTRK* Fusion-Positive (*NTRK*-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at ESMO 2018; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA17.
3. ClinicalTrials.gov. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring *NTRK 1/2/3* (*Trk A/B/C*), *ROS1*, or *ALK* Gene Rearrangements (Fusions) (STARTRK-2). [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267>.
4. ClinicalTrials.gov. Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *ROS1*, or *ALK* Molecular Alterations. (STARTRK-1). [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810>.
5. ClinicalTrials.gov. Study of RXDX-101 in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors and Primary CNS Tumors, With or Without *TRK*, *ROS1*, or *ALK* Fusions. [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650401?term=NCT02650401&rank=1>.
6. Ahn M.-J., Cho B.C., Siena S. et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: IASLC18th World Conference on Lung Cancer; October 15-18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract 8564.
7. Rolfo et al. Entrectinib: a potent new *TRK*, *ROS1*, and *ALK* inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24(11): 1493-500.
8. Bergethon K., Shaw A.T., Ou S.H. et al. *ROS1* rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012; 30(8): 863-70.
9. GLOBOCAN. Lung Cancer. [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>.
10. American Cancer Society. What Is Non-Small Cell Lung Cancer? [Internet; cited 2019 February 05]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>.

Підготував **Олексій Терещенко**