

Бригати́ніб у лікуванні пацієнтів з ALK+ поширеним недрібноклітинним раком легені, які раніше отримували терапію інгібіторами тирозинкінази

Дані дослідження BRIGALK

Рак легені є однією з найпоширеніших онкологічних нозологій у світі, щорічно діагностують близько 2,1 млн нових випадків захворювання, а помирає від нього 1,8 млн осіб (F. Bray et al., 2018). За даними C. Zappa та S.A. Mousa (2016), у структурі захворюваності на рак легені превалює недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), частка якого у середньому становить 85%. Більшість випадків НДРЛ діагностують у поширеній чи метастатичній формі.

За результатами геномного аналізу F. Barlesi та співавт. (2016) було встановлено, що перебудови у гені *ALK* є причиною близько 5% випадків НДРЛ. Особливостями ALK-позитивного (ALK+) НДРЛ, за даними A.T. Shaw та співавт. (2009) і G. Toyokawa та співавт. (2015), є порівняно молодий вік пацієнтів, які не курили (або мало курили), та гістологічний тип аденокарцинома. Окрім цього, характерний високий ризик метастатичного ураження головного мозку як на момент діагностики, так і згодом, при прогресуванні захворювання.

Першим затвердженим для лікування ALK+ НДРЛ препаратом з групи інгібіторів тирозинкінази був кризотиніб. За даними різних дослідницьких груп, частка пацієнтів, у яких досягнута відповідь на терапію кризотинібом, коливалась у межах 61-74% (A.T. Shaw et al., 2017; D.R. Camidge et al., 2012; V.J. Solomon et al., 2014). При цьому медіана виживаності без прогресування (ВБП) становила від 8 до 11 міс. E.H. Castellanos та співавт. (2016) повідомляли, що у більшості пацієнтів розвивалася резистентність до кризотинібу через множинні механізми, включаючи появу вторинних мутацій. В осіб із ALK+ НДРЛ головний мозок часто уражається метастазами. Кризотиніб слабо проникає у головний мозок. У зв'язку з цим у більшості хворих на фоні терапії кризотинібом з часом спостерігалася метастатичне ураження головного мозку.

Друге покоління інгібіторів тирозинкінази характеризувалося широким спектром активності щодо кризотинібрезистентних мутацій *ALK* та кращою проникністю у центральну нервову систему порівняно з кризотинібом. Медіана ВБП у пацієнтів, які отримували терапію церитинібом, коливалась у межах 5,7-6,9 міс (A.T. Shaw et al., 2014; D.W. Kim et al., 2016; I. Scino et al., 2016). Відповідний показник у хворих, які лікувалися алектинібом, становив 8,1-8,9 міс (A.T. Shaw et al., 2016; S.H. Ou et al., 2016). Проте на фоні терапії інгібіторами тирозинкінази другого покоління також розвивалася резистентність, що спонукало дослідників до подальших пошуків і розробок.

Бригати́ніб – новітній інгібітор тирозинкінази, що характеризується активністю проти багатьох мутацій, які відповідають за ALK-резистентність.

За даними досліджень II фази, опублікованими D.W. Kim та співавт. (2017) та M.J. Ahn та співавт. (2017), які були присвячені лікуванню прогресуючого на фоні терапії кризотинібом поширеного ALK+ НДРЛ, продемонстровано ефективність різних режимів дозування бригати́нібу.

У перший тиждень пацієнти приймали бригати́ніб у дозі 90 мг/добу, далі відбувся поділ на групи для отримання цього препарату у дозі 90 або 180 мг/добу. Частота об'єктивної відповіді на терапію бригати́нібом у групах становила 51 та 55% відповідно, а медіана ВБП – 9,2 та 16,7 міс відповідно. Слід відмітити, що серед включених у дослідження пацієнтів 69% мали вторинне ураження головного мозку, а 74% отримували хіміотерапію.

Встановлено, що у пацієнтів із вимірюваними метастатичними вогнищами у головному мозку частота об'єктивної відповіді зростає з 42% при застосуванні бригати́нібу в дозі 90 мг/добу до 67% при її збільшенні до 180 мг/добу.

BRIGALK (GFPC07-2017) – національне (французьке) ретроспективне неінтервенційне дослідження, що включало пацієнтів, які отримували бригати́ніб

за програмою раннього доступу. Результати були опубліковані R. Descourt та співавт. у 2019 р. Метою дослідження BRIGALK було визначення ефективності використання бригати́нібу у пацієнтів із поширеним НДРЛ і мутацією гена *ALK*. У дослідження були включені пацієнти старші 18 років з поширеним НДРЛ і підтверженою мутацією *ALK*, які отримали щонайменше один препарат з групи інгібіторів тирозинкінази (в тому числі кризотиніб). Період включення – з вересня 2016 по січень 2018 р.

Первинною кінцевою точкою дослідження BRIGALK була ВБП, яка визначалась як період від початку терапії бригати́нібом до першого задокументованого факту прогресування НДРЛ або смерті пацієнта з будь-яких причин. Вторинними кінцевими точками були частота об'єктивної відповіді на лікування бригати́нібом, загальна виживаність (ЗВ; як від початку терапії бригати́нібом, так і від моменту діагностованого НДРЛ), тривалість лікування бригати́нібом і причини його припинення.

Загалом у дослідження BRIGALK було включено 104 пацієнти, які проходили лікування у 42 центрах. Середній вік учасників становив 56,6 року, а 61,5% з них ніколи не курили. Гістологічним типом пухлини у 98,1% хворих на НДРЛ була аденокарцинома. IV стадія захворювання була встановлена у 88,5% учасників, середня кількість метастатичних уражень дорівнювала 3,3, а вторинне ураження центральної нервової системи відмічено у 28,9% хворих.

Медіана кількості ліній лікування до терапії бригати́нібом становила три. Найчастіше перед призначенням бригати́нібу використовували такі двокомпонентні (n=29) та трикомпонентні (n=43) комбінації, як кризотиніб + церитиніб (n=24; 82,7%) та хіміотерапія + кризотиніб + церитиніб (n=32; 74,4%). Майже всі пацієнти (97 зі 104; 93,3%) до лікування бригати́нібом отримували щонайменше два інгібітори тирозинкінази.

Першою лінією терапії для більшості пацієнтів (62,5%) була хіміотерапія з використанням препаратів платини та пеметрекседу, дещо рідше – кризотиніб (36,5%). Медіана тривалості хіміотерапії становила 5,8 міс (0,1-29,6 міс), а терапії кризотинібом – 9,2 міс (0,1-22,2 міс).

У другій лінії терапії переважно застосовували інгібітори тирозинкінази кризотиніб і церитиніб (у 52,9 та 26,9% випадків відповідно). Хіміотерапія з використанням препаратів платини та пеметрекседу у другій лінії була призначена 18,3% хворих. Медіана тривалості лікування кризотинібом після хіміотерапії становила 11,5 міс, церитинібом після кризотинібу – 3,0 міс.

Третю лінію терапії отримали 75 пацієнтів з НДРЛ, при цьому хіміотерапію – 13,3%, кризотиніб – 8,0%, церитиніб – 77,3%. Четверту лінію лікування було застосовано у 32 хворих, п'яту – у 18, шосту – у 11.

Променеву терапію до лікування бригати́нібом провели 59 (56,7%) учасникам дослідження BRIGALK. У 47,5% випадків (28 із 59 хворих) променеву терапію проводили у першій лінії. У більшості випадків (64%; 38 із 59 хворих) таргетним вогнищем був головний мозок. Важливо відмітити, що метастатичне ураження головного мозку на момент включення у дослідження зафіксовано у 51,8% пацієнтів.

Медіана ВБП (рис. 1) з моменту ініціації терапії бригати́нібом становила 6,6 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 4,8-9,9), медіана ЗВ – 17,2 міс (95% ДІ 11 – не досягнуто).

У пацієнтів, які отримали дві, три-чотири та більше чотирьох ліній терапії

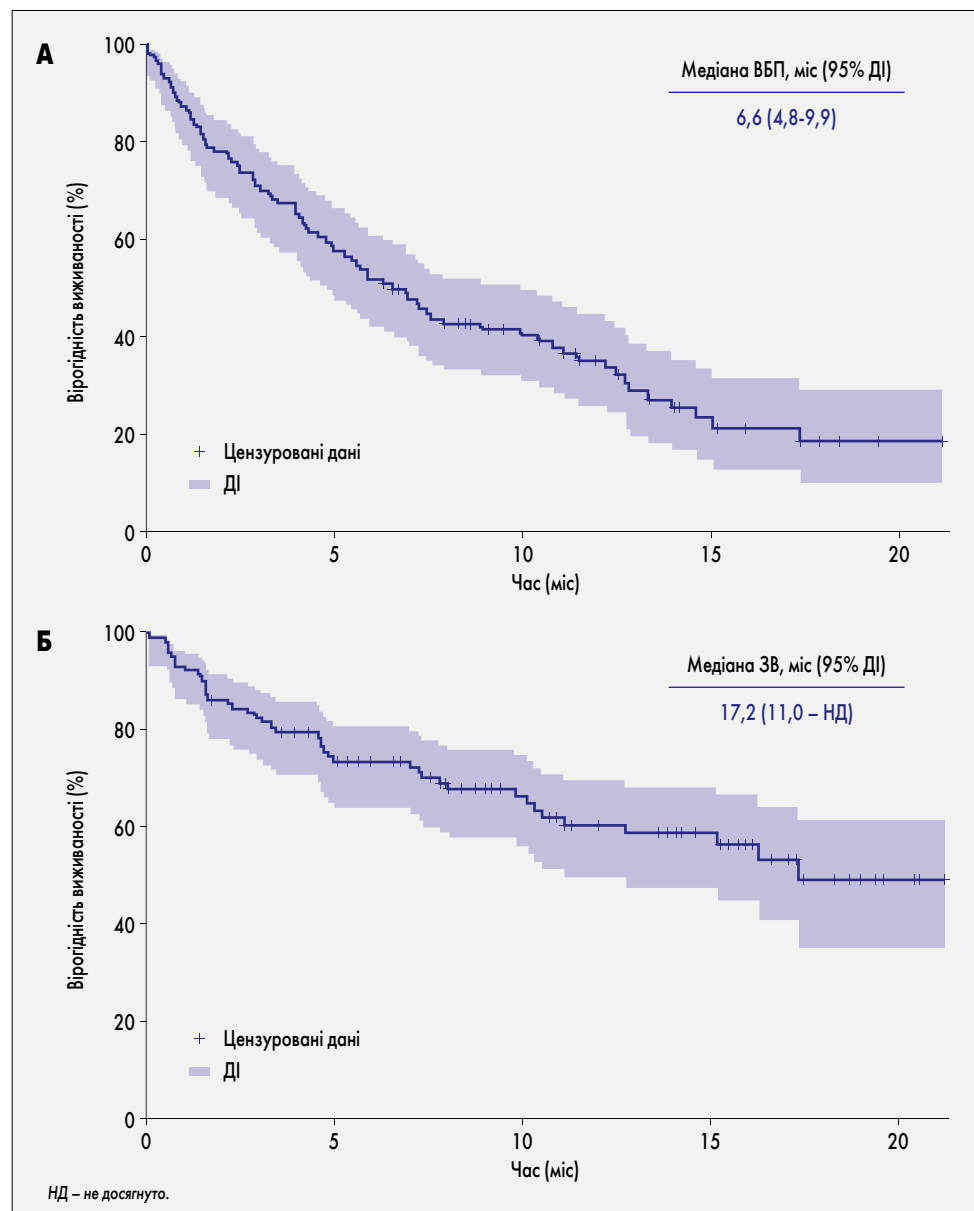


Рис. 1. ВБП (А) та ЗВ (Б) з моменту ініціації терапії бригати́нібом

Продовження на стор. 44.

Бригатиніб у лікуванні пацієнтів з ALK+ поширеним недрібноклітинним раком легені, які раніше отримували терапію інгібіторами тирозинкінази

Дані дослідження BRIGALK

Продовження. Початок на стор. 43.

з приводу НДРЛ, медіана ВВП (рис. 2) порівнювала 4,3 (95% ДІ 2,5-8,9); 10,4 (95% ДІ 5,9-13,9) та 3,8 міс (95% ДІ 0,8-7,4) відповідно.

Частка пацієнтів, у яких після призначення бригатинібу вдалося досягти контролю захворювання, становила 78,2%. Серед них стабілізація захворювання була відмічена у 28,2% випадків, часткова відповідь – у 45,7%, повна – у 4,3% випадків. Медіана тривалості лікування бригатинібом становила 6,7 міс (0,06-20,7 міс).

Із 68 хворих на НДРЛ, у яких відбулося прогресування захворювання на фоні терапії бригатинібом, центральна нервова система була уражена у 29,4%. Лікування бригатинібом було продовжено, незважаючи на прогресування захворювання у 25% осіб, але додатково цим пацієнтам було призначено локальну терапію. У 8 пацієнтів стереотаксична променева терапія на уражені ділянки головного мозку справила позитивний ефект. Системна терапія у 52% осіб із прогресуванням захворювання на фоні прийому бригатинібу була

змінена. Застосовували такі варіанти лікування, як лорлатиніб (n=25), кризотиніб (n=1), хіміотерапія (n=7). Друга лінія терапії після прогресування на фоні прийому бригатинібу включала призначення лорлатинібу (n=5) та хіміотерапії (n=4).

Таким чином, бригатиніб проявляє клінічну ефективність у хворих на НДРЛ, які отримували щонайменше два інгібітори тирозинкінази. Медіана ВВП і ЗВ від початку лікування бригатинібом склали 6,6 та 17,2 міс відповідно. Медіана ЗВ з моменту діагностованого НДРЛ становила 75,3 міс (рис. 3), рівень загальної відповіді – 50,0%; у 78,2% випадків вдалося досягти контролю захворювання.

Слід відмітити високий інтерес світової наукової спільноти до вивчення інгібіторів тирозинкінази при НДРЛ, у тому числі й механізмів розвитку резистентності та її подолання. Якщо спочатку клінічні дослідження були орієнтовані на порівняння ефективності інгібіторів тирозинкінази та стандартних платиновмісних режимів хіміотерапії при НДРЛ, то згодом вектор наукових пошуків змістився на порівняння представників зазначеного класу

Таблиця 1. Основні клінічні дослідження III фази, присвячені вивченню інгібіторів тирозинкінази у першій лінії терапії НДРЛ

Клінічне дослідження	Порівнювані лікарські засоби	Медіана ВВП, міс	Відносний ризик (95% ДІ)
PROFILE 1014 (B.J. Solomon et al., 2014; 2018)	Кризотиніб	10,9	0,45 (0,35-0,60)
	Платиновмісна хіміотерапія	7,0	
ASCEND-4 (J.C. Soria et al., 2017)	Церитиніб	16,6	0,55 (0,42-0,73)
	Платиновмісна хіміотерапія	8,1	
J-ALEX (T. Seto et al., 2019)	Алектиніб	34,1	0,37 (0,26-0,52)
	Кризотиніб	10,2	
ALEX (S. Peters et al., 2017; D.R. Camidge et al., 2019)	Алектиніб	34,8	0,43 (0,32-0,58)
	Кризотиніб	10,9	
ALESIA (C. Zhou et al., 2019)	Алектиніб	Не досягнута	0,22 (0,13-0,38)
	Кризотиніб	11,1	
ALTA 1L (D.R. Camidge et al., 2020)	Бригатиніб	24	0,49 (0,33-0,74)
	Кризотиніб	11	
eXalt3 (G. Selvaggi et al., 2020)	Енсартиніб	25,8	0,52 (0,36-0,75)
	Кризотиніб	12,7	
CROWN (B. Solomon et al., 2020)	Лорлатиніб	Не досягнута	0,21 (0,14-0,30)
	Кризотиніб	9,3	

Таблиця 2. Активність інгібіторів тирозинкінази при НДРЛ

Лікарський засіб (автор дослідження, рік)	Медіана ВВП, міс (95% ДІ)	Частота загальної відповіді на терапію, % (95% ДІ)	Частота відповіді на терапію при вторинному ураженні головного мозку, % (95% ДІ)
Кризотиніб (B.J. Solomon et al., 2014)	10,9 (8,3-13,9)	74 (67-81)	-
Церитиніб (J.C. Soria et al., 2017)	16,6 (12,6-27,2)	72,5 (65,5-78,7)	72,7 (49,8-89,3)
Алектиніб (S. Peters et al., 2017; D.R. Camidge et al., 2019)	34,8 (17,7 – не досягнута)	82,9 (76,0-88,5)	82,9 (76,0-88,5)
Бригатиніб (D.R. Camidge et al., 2018; R. Camidge et al., 2019)	29,4 (21,2 – не досягнута)	71 (62-78)	78 (52-94)
Лорлатиніб (B.J. Solomon et al., 2018)	Не досягнута (11,4 – не досягнута)	90 (73,5-97,9)	64,3 (38,8-83,7)

між собою (табл. 1). Загалом інгібітори тирозинкінази продемонстрували високу ефективність у лікуванні хворих на НДРЛ (табл. 2).

Частою локалізацією метастазів у пацієнтів з ALK+ НДРЛ є центральна нервова система. У цьому аспекті ведуться дискусії щодо черговості призначення та доцільності застосування представника першого покоління кризотинібу. Зважаючи на поширеність вторинного ураження головного мозку при НДРЛ загалом та при ALK+ НДРЛ зокрема, важливим аспектом у дослідженні інгібіторів тирозинкінази є їх активність щодо метастатичного ураження головного мозку. Наприклад, кризотиніб, перший представник інгібіторів тирозинкінази, схвалений для лікування НДРЛ, має низьку здатність проникати у головний мозок та, відповідно, низьку ефективність за наявності інтракраніальних метастазів. Цей недолік у представників другого покоління інгібіторів тирозинкінази усунуто.

У когорті хворих на ALK+ НДРЛ метастази у центральній нервовій системі виявляли у 28,9% осіб, зокрема у 74,5% пацієнтів, які починали лікування бригатинібом.

Серед 68 осіб із прогресуванням хвороби після початку лікування бригатинібом метастази у центральній нервовій системі виявили лише у 29,4% пацієнтів.

Це свідчить про високу ефективність бригатинібу у хворих на ALK+ НДРЛ при наявності метастазів у центральній нервовій системі (R. Camidge et al., 2018).

Залишається дискусійним питання щодо черговості призначення інгібіторів тирозинкінази для пацієнтів з ALK+ НДРЛ, тоді як сама стратегія почергового застосування лікарських засобів цієї групи показала свою ефективність в рамках клінічних досліджень. Зокрема, інгібітори тирозинкінази нового покоління забезпечували істотну перевагу над кризотинібом щодо ризику розвитку метастазів у центральній нервовій системі. У дослідженні BRIGALK бригатиніб показав високу ефективність у пацієнтів з раніше лікованим ALK+ НДРЛ.

Підготувала Олена Поступаленко

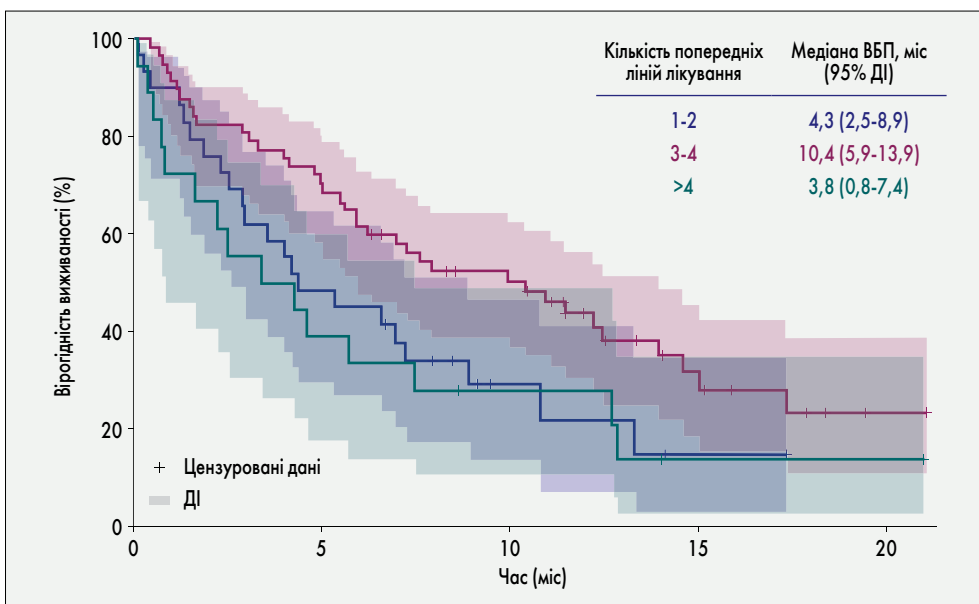


Рис. 2. ВВП з моменту ініціації терапії бригатинібом залежно від кількості ліній попереднього лікування

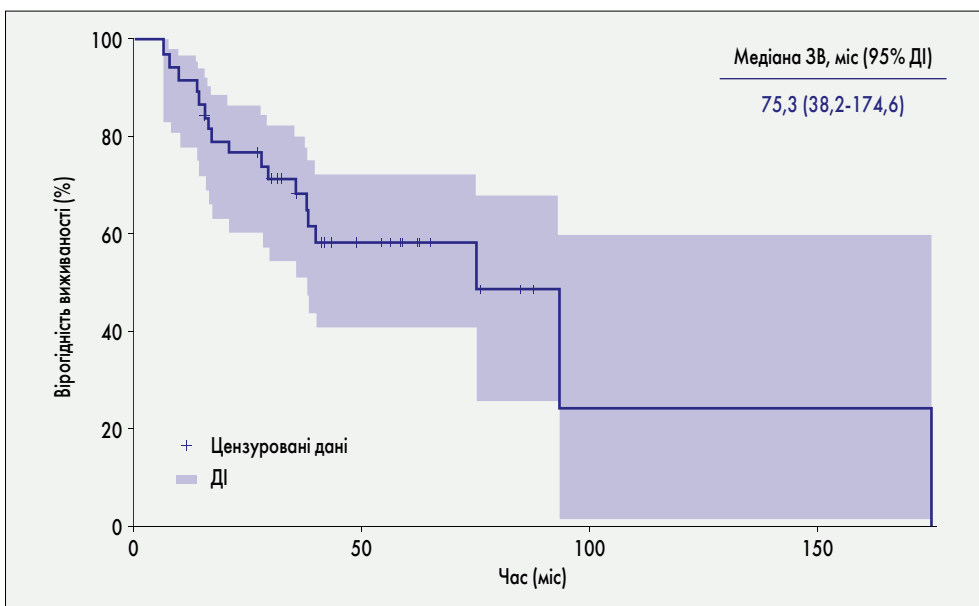


Рис. 3. ЗВ з моменту діагностування НДРЛ



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРИ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ



ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ



ВАКЦИНИ

ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини

**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРИ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/TAK/0003