

Роль таргетної терапії при ALK+ недрібноклітинному раку легені

Одним із досягнень у лікуванні хворих на рак легені (РЛ) було відкриття мутації гена *ALK*, що дозволило персоналізувати терапію цієї групи пацієнтів шляхом призначення таргетних препаратів. Однак отримання хворими на ALK-позитивний (ALK+) НДРЛ ALK-інгібіторів I покоління у 1-й лінії терапії супроводжувалося формуванням резистентності до кризотинібу та низькою ефективністю цього лікарського засобу за наявності метастазів у центральній нервовій системі (ЦНС), які часто розвиваються у таких пацієнтів. Питання вибору таргетних препаратів для 1-ї та наступних ліній терапії у пацієнтів з ALK+ НДРЛ розглядали у рамках третьої секції науково-практичної фахової школи з міжнародною участю «Сучасна торакальна онкологія. Час змін підходів», яка відбулася 13 грудня.



Експерт МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальчук виступив з доповіддю «Таргетна терапія ALK+ НДРЛ. Практичні питання вибору лікування».

— У XX ст. більшість метастазів у ЦНС залишалися не виявленими, проте у XXI ст. частота їх виявлення становить від 20 до 56%. Метастази в ЦНС фіксують приблизно у 50% пацієнтів з РЛ, частіше при аденокарциномі (L.E.L. Hendriks et al., 2018). Труднощі вибору терапії у цієї групи пацієнтів сьогодні зумовлені легкістю проникнення ракових клітин через гематоенцефалічний бар'єр, що неможливо для більшості протипухлинних препаратів (P. Ballabh et al., 2004).

Афінність клітин НДРЛ до тканини головного мозку визначають певні гени (*LEF1*, *HOXB9*, *CDH2*, *KIFC1*, *FALZ3*, *ALK*; S. Paget et al., 1889). Однією з мутацій гена *ALK* є злиття генів *EML4* та *ALK*. Воно характерне для 4-7% пацієнтів із НДРЛ та частіше спостерігається при аденокарциномі у молодих жінок, які ніколи не курили. Крім того, у цієї групи хворих частіше розвиваються метастази в кістках і плеврі, а також ЦНС (K.L. Johung et al., 2016).

При виборі терапії у пацієнтів з метастазами у головному мозку слід керуватися двома основними принципами: за відсутності симптомів чи легко виражених симптомах, пов'язаних із наявністю метастазів у головному мозку, слід призначати системну терапію, а за виникнення клінічно значущих симптомів рекомендоване введення тільки дексаметазону у дозі 4 мг/добу. Хіміотерапію при метастазах у ЦНС можна застосовувати у разі неможливості проведення променевої терапії чи оперативного втручання (L.E.L. Hendriks et al., 2018). Однією з сучасних терапевтичних опцій при виявленні злиття генів *EML4* та *ALK* у пацієнтів з аденокарциномою легень є призначення таргетних препаратів. В Україні сьогодні зареєстровані кризотиніб, алектиніб і бригадиніб (K. Inamura et al., 2008).

Одні з перших досліджень таргетних препаратів були присвячені порівнянню ефективності кризотинібу (анти-ALK препарату I покоління) з хіміотерапією. У клінічному дослідженні A.T. Shaw та співавт. (2013) за участю пацієнтів із прогресуючим ALK+ НДРЛ виживаність без прогресування (ВБП) у групі кризотинібу склала 7,7 міс, а у групі хіміотерапії — 3,0 міс, що свідчить про переваги анти-ALK препарату I покоління у лікуванні цієї групи хворих. Однак через 7 міс лікування кризотинібом у пацієнтів з'являлася нова проблема — резистентність до препарату з подальшим прогресуванням захворювання. Виділяють ALK-незалежну (пов'язану з активацією *EGFR*, *HER/2*, *MET*, *KIT*, епітеліально-мезенхімальним переходом, трансдиференціацією пухлинних клітин) та ALK-залежну резистентність до ALK-інгібіторів I покоління (пов'язану у 30% випадків з розвитком вторинних мутацій — L1196S, G1269A C1156Y, G1202R, I1171T, S1206Y та E1210K, при яких кризотиніб неефективний, а інгібітори ALK II покоління покривають ці мутації; I. Dagogo-Jack et al., 2016).

У дослідженні ALEX у пацієнтів з ALK+ НДРЛ III/IV стадії було встановлено, що 5-річна виживаність у групі алектинібу склала 62%, а у групі кризотинібу — 45,5% (S.E. Peters et al., 2017; T. Mok, D.R. Camidge, 2020). Зіставні результати були отримані у дослідженні ALTA-1L за участю хворих на ALK+ НДРЛ з III/IV стадіями, які

отримували ≤ 1 курсу попередньої системної терапії. У цьому дослідженні медіана ВБП за даними дослідника становила 30,8 міс у групі бригадинібу та 9,2 міс — кризотинібу (відношення ризиків 0,43; 95% довірчий інтервал 0,31-0,58). При цьому, за оцінкою незалежного контрольного комітету у засліпленому режимі (BIRC), відмічалося зниження на 71% ризику прогресування чи смерті у пацієнтів із метастазами у ЦНС та на 56% — прогресування захворювання з розвитком метастазів у ЦНС чи смерті (D.R. Camidge et al., 2021).

Таким чином, наявність злиття генів *EML4* та *ALK* при НДРЛ визначає поганий прогноз і швидкий розвиток метастазів у ЦНС, плеврі та грудній клітці. Однак у серії клінічних досліджень було показано, що застосування хіміотерапії скорочує виживаність таких хворих. Призначення ALK-інгібіторів II покоління подовжує час до прогресування захворювання, оскільки зазначена група лікарських засобів не є субстратом Р-глікопротеїну та не виводиться з ЦНС, тому ефективна при метастазах у головному мозку.



Про послідовну таргетну терапію ALK+ НДРЛ розповів завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук Ярослав Васильович Шпарик.

— Після появи першого представника класу ALK-інгібіторів I покоління та отримання прогностично сприятливих результатів клінічних досліджень, у яких показано переваги зазначеної групи лікарських засобів порівняно з хіміотерапією у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, було встановлено перспективність подальших досліджень у цьому напрямі (B.J. Solomon et al., 2014). Однак при застосуванні ALK-інгібіторів I покоління у пацієнтів може розвиватися резистентність до них, що призводить до подальшого прогресування захворювання, появи метастазів у ЦНС та потреби у призначенні препаратів II покоління.

Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США, 2-гу лінію терапії ALK+ НДРЛ слід обирати з урахуванням симптомності та безсимптомності метастазів, а також їх локалізації. Незалежно від наявності чи відсутності клінічних проявів, пов'язаних із метастазами у головному мозку, рекомендовано призначати ALK-інгібітори II покоління церитиніб, алектиніб, бригадиніб. У разі прогресування захворювання на тлі 2-ї лінії терапії можна рекомендувати продовження прийому алектинібу, бригадинібу та церитинібу. При багатовогнищевому ураженні можна застосовувати системну терапію чи новий препарат — лорлатиніб.

Одним із представників ALK-інгібіторів II покоління, який за ініціативи компанії Takeda ретельно вивчали у серії клінічних досліджень у 1-й, 2 та 3-й лініях терапії у хворих на ALK+ НДРЛ, є бригадиніб.

Вивчення ефективності бригадинібу у дозах 90 та 180 мг після прогресування на тлі прийому кризотинібу у пацієнтів з місцево-поширеним чи метастатичним ALK+ НДРЛ проводили у рандомізованому клінічному дослідженні II фази ALTA. Всіх учасників дослідження було розподілено у групи бригадинібу у дозі 90 мг та у дозі 180 мг з 7-денним первинним прийомом лікарського засобу у дозі 90 мг. При прогресуванні захворювання пацієнтам, які отримували дозу 90 мг, дозволявся перехід на прийом препарату у дозі 180 мг. За оцінкою незалежного комітету (IRC), медіана ВБП у групі бригадинібу

у дозі 180 мг склала 16,7 міс, а у дозі 90 мг — 9,2 міс. Медіана загальної виживаності (ЗВ) при отриманні бригадинібу у дозі 180 мг становила 34,1 міс, а у дозі 90 мг — 29,5 міс. Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) за оцінкою IRC при отриманні бригадинібу у дозі 180 мг склала 56%, а у дозі 90 мг — 51% (R.M. Huber et al., 2020). 1-річна ЗВ після прогресування у пацієнтів, які продовжували терапію бригадинібом після прогресування захворювання, становила 66%, а у хворих, котрі припинили лікування бригадинібом, — 31% (C.J. Langer et al., 2017). У дослідженні ALTA також було показано, що при отриманні бригадинібу у дозі 90 та 180 мг ЧОВ за оцінкою дослідника у пацієнтів з ≥ 1 початковим метастазом у ЦНС склала 43 та 61%, а при їх відсутності 46 та 55% відповідно. Отже, отримані результати свідчать про ефективність бригадинібу незалежно від наявності чи відсутності початкового ураження ЦНС (R.M. Huber et al., 2020).

При аналізі ВБП у пацієнтів з метастазами у головному мозку IRC було встановлено, що у хворих, які отримували бригадиніб у дозі 90 мг, вона склала 12,8 міс, а у дозі 180 мг — 18,4 міс. ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів, оцінена IRC, у пацієнтів з початковими метастазами розміром 10 мм при отриманні 90 мг бригадинібу становила 50%, а при прийомі 180 мг препарату — 67%; середня тривалість відповіді з боку внутрішньочерепних метастазів — 9,4 та 16,6 міс відповідно. Таким чином, застосування бригадинібу у дозі 180 мг у 2-й лінії терапії ALK+ НДРЛ супроводжувалося підвищенням ЗВ, ВБП, інтракраніальної ВБП та ЧОВ (R.M. Huber et al., 2020).

Ефективність бригадинібу у 3-й лінії терапії хворих з III/IV стадіями ALK+ НДРЛ нині вивчають у відкритому багатоцентровому дослідженні II фази (E.S. Kim et al., 2019).

У дослідженні II фази АТОМІС за участю 20 пацієнтів з ALK+ НДРЛ та прогресуванням після попередніх ліній терапії ALK-інгібіторами при застосуванні бригадинібу у дозі 180 мг 1 раз на добу медіана ВБП склала 6,4 міс, а ЧОВ — 40% при незначно виражених ПЯ, з яких найчастіше зустрічався пневмоніт (у 10% випадків; T.E. Stinchcombe et al., 2019).

У ретроспективному дослідженні BRIGALK у Франції, в якому взяли участь хворі на поширений ALK+ НДРЛ після ≥ 1 лінії терапії ALK-інгібіторами (93% учасників раніше отримували більше ніж 2 лінії ALK-інгібіторів), котрі приймали бригадиніб у дозі 180 мг на добу, медіана ВБП склала 6,6 міс, медіана ЗВ від початку лікування бригадинібом становила 17,2 міс, а від початку терапії НДРЛ — 75,3 міс. Тобто у цьому дослідженні продемонстровано ефективність бригадинібу у пацієнтів після ≥ 1 лінії лікування ALK-інгібіторами (R. Descourt et al., 2019). При аналізі профілю безпеки встановлено, що дозу було знижено у 8,8% хворих, а 9,6% припинили прийом препарату через його непереносимість або за бажанням пацієнта.

Порівнянні результати були зафіксовані у ретроспективному аналізі даних 50 пацієнтів з ALK+ НДРЛ III/IV стадії, які отримували ≥ 1 лінії ALK-інгібіторів у дослідженні UVEA-Brig: медіана ВБП дорівнювала 5,7 міс, медіана ЗВ — 10,2 міс (S. Novello et al., 2019). У дослідженні за участю 604 хворих на ALK+ НДРЛ із III/IV стадії, в якому 67,2% осіб отримували бригадиніб у ≥ 3 -й лінії терапії, було встановлено, що середній час до припинення лікування препаратом склав 10,95 міс (M. Lin et al., 2019).

Отже, сучасна таргетна терапія дозволяє істотно вплинути на тривалість життя хворих з метастатичним ALK+ НДРЛ.

Таким чином, відповідно до сучасних настанов і результатів клінічних досліджень, при резистентності до кризотинібу та наявності метастазів у ЦНС у пацієнтів з ALK+ НДРЛ перевагу варто віддавати ALK-інгібіторам II покоління (бригадинібу), застосування яких дозволяє оптимально контролювати перебіг захворювання.

Підготувала Ірина Неміш





TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ 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 ЦЕНТРІ 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