

Бригатиниб в лечении немелкоклеточного рака легкого

В структуре онкологической заболеваемости и смертности рак легкого длительное время занимает лидирующие позиции. По данным В.А. Чап и В.Г.М. Hughes (2015), около 1/5 всех летальных исходов вследствие онкологической патологии обусловлены раком легкого. Согласно бюллетеню Национального канцер-регистра № 20 «Рак в Украине, 2017-2018», в структуре заболеваемости и смертности рак трахеи, бронха и легкого занимает соответственно 1-е место у мужчин, 6-е и 9-е место у женщин. Рак легкого является прогностически неблагоприятной формой злокачественного новообразования с низкой выживаемостью пациентов (более половины больных раком легкого умирают на протяжении года после постановки диагноза). Наиболее распространенным типом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который составляет до 90% всех злокачественных опухолей органа (Т. Sher et al., 2008). За последние годы осуществлен значительный прорыв в лечении больных НМРЛ, главным образом благодаря внедрению таргетной терапии, что позволило достичь беспрецедентного увеличения выживаемости.

Около 5% пациентов с НМРЛ имеют мутацию гена киназы анапластической лимфомы (ALK), кодирующего соответствующий онкогенный гибридный белок (W. Rao et al., 2011; L.M. Sholl et al., 2015). Белок ALK (также известен как CD246) – трансмембранная киназа тирозинового рецептора, участвует как в обеспечении некоторых физиологических функций (передача внеклеточных сигналов, контроль пролиферации, дифференциации клеток, в частности в центральной нервной системе), так и в онкогенезе при некоторых видах рака (за счет транслокации гена ALK и образования комбинированного гена NPM-ALK либо путем увеличения репликации или дублирования реального кода ДНК). Ген NPM-ALK или комбинация генов ответственны за 75% случаев анапластической крупноклеточной лимфомы (R. Chiarle et al., 2008). У 2-7% больных аденокарциномой при НМРЛ также определяют другой слитый белок – ALK-EML4 (D.W. Wong et al., 2009). Таким образом, ALK является привлекательной терапевтической мишенью у пациентов с НМРЛ.

С 2007 г. начался активный поиск простых молекул, угнетающих ALK. Представители ингибиторов ALK первого и некоторые препараты второго поколения были одобрены для лечения пациентов с НМРЛ. Вскоре оказалось, что применение перорального ингибитора тирозинкиназы (ИТК) первого поколения кризотиниба не приносило достаточного успеха. Причинами отсутствия эффективности были формирование устойчивости к ALK-ингибитору в течение 1-2 лет терапии за счет модификации мишени или передачи сигналов обходными путями (R. Katayama et al., 2012), а также тяжелая токсичность из-за воздействия препарата на центральную нервную систему (ЦНС; D.V. Costa et al., 2011). Некоторые представители ИТК второго поколения (церитиниб, алектиниб) в условиях клинического испытания показали более высокую эффективность, но на практике к этим препаратам также развивалась резистентность (L. Friboulet et al., 2014; A. Tanimoto et al., 2014).

Бригатиниб – ALK-ингибитор второго поколения, проявляет двойную ингибирующую активность против CD246 (ALK) и трансмембранного белка EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) или HER-1 (Huang et al., 2016). В 2016 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) признало бригатиниб орфанным препаратом для лечения НМРЛ. В 2017 г. FDA разрешило ускоренное одобрение бригатиниба для лечения пациентов с раком легкого, вызванным мутациями ALK и EGFR (табл. 1), в том числе пациентов с уже имеющейся резистентностью к другим ингибиторам.

Основными характеристиками бригатиниба, которые отличают его от других ALK-ингибиторов и способствуют

взаимодействию препарата с ALK, являются наличие бис-анилин-пиримидинового фрагмента вместо аминопиридинового каркаса (как у кризотиниба); две группы NH₂, присоединенные к фенильному кольцу (дополнительно присоединено к углероду 2 и 4), – группы OCH₃ и атом хлора на углероде 5 (W.S. Huang et al., 2014; W.S. Huang et al., 2016). Наличие в молекуле бригатиниба оксида диметилфосфина (DMPO) обуславливает профиль селективности препарата по отношению ALK.

В экспериментальном исследовании *in vitro* S. Zhang и соавт. (2014) обнаружили, что применения бригатиниба в концентрации 500 нмоль/л достаточно для преодоления резистентности к другим ингибиторам ALK. Результаты следующего эксперимента S. Zhang и соавт. (2016) с использованием клеточных линий, содержащих мутагенные субстанции, которые могут вызывать резистентность, показали, что бригатиниб более эффективен против мутагенных вариаций, чем другие ALK-ингибиторы.

Бригатиниб является активным пероральным ИТК, который подавляет киназу ALK с силой, в 12 раз превосходящей таковую кризотиниба (Zhang et al., 2016), и дополнительно ингибирует киназу ROS1. В доклинических исследованиях бригатиниб проявил активность в отношении нескольких мутаций ALK, которые лежат в основе клинически обусловленной резистентности к кризотинибу. В клиническом исследовании I-II фазы, в котором оценивали разные дозы бригатиниба (30-300 мг), частота объективного ответа (ОО) на лечение составила 72% у 71 включенного в исследование пациента с прогрессирующим ALK+ НМРЛ, который ранее получал лечение кризотинибом (Gettinger et al., 2016).

В рандомизированном клиническом исследовании II фазы ALTA была изучена эффективность и переносимость двух вариантов дозирования бригатиниба у пациентов с рефрактерным к кризотинибу НМРЛ. Пациенты были стратифицированы по наличию метастазов в мозге и уровню ответа на предыдущую терапию кризотинибом, а затем распределены случайным образом на группы (1:1) с целью перорального применения бригатиниба в дозах 90 мг 1 раз в сутки (группа А) или 180 мг 1 раз в сутки с предшествующим подготовительным периодом (90 мг в течение 7 дней; группа В). Первичной конечной точкой была подтвержденная частота ОО.

Исходно у 71 и 67% пациентов групп А и В соответственно наблюдались метастазы в головном мозге. После 2-летнего наблюдения оцененная исследователями частота ОО составила 46 против 56%. Медиана ВБП по оценке независимого экспертного комитета равнялась 9,2 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 7,4-12,8)

Таблица 2. Частота ОО в когортах пациентов, получавших лечение бригатинибом (S.N. Gettinger et al., 2016)

| Когорта | Категория пациентов | Частота ОО |
|---------|--|-------------|
| 1 | Пациенты, ранее не получавшие лечение ALK-ингибитором | 100% (4/4) |
| 2 | Пациенты, которые уже принимали другой ингибитор ALK (кризотиниб) | 74% (31/42) |
| 3 | EGFR ^{T790M} + НМРЛ | 0% |
| 4 | Пациенты с раком легкого и другими видами рака | 17% (3/18) |
| 5 | Пациенты с метастазами в ЦНС с/без предварительного лечения кризотинибом | 83% (5/6)* |

*У 50% (3/6) пациентов наблюдался ответ со стороны интракраниальных метастазов.

по сравнению с 16,7 мес (95% ДИ 11,6-21,4). Медиана общей выживаемости составила 29,5 мес (95% ДИ 18,2 – не достигнуто) в группе А и 34,1 мес (27,7 – не достигнуто) в группе В.

Бригатиниб продемонстрировал высокую эффективность при использовании обеих схем (90 и 180 мг/сутки). Частота ОО была высокой, ответ достигался быстро и был стойким в обеих группах. Показатели эффективности свидетельствовали о преимуществе более высокой дозы, особенно в отношении ВБП и ответа на терапию со стороны внутрисерепных метастазов. У пациентов с измеримыми интракраниальными метастазами при приеме дозы 180 мг (после начальной дозы 90 мг в течение подготовительного периода) частота ОО со стороны внутрисерепных метастазов составила 67% в сравнении с 50% у пациентов, которые принимали бригатиниб в дозе 90 мг. По данным независимого экспертного комитета, медиана ВБП в когорте пациентов с метастазами в ЦНС составила 12,8 мес (95% ДИ 9,2-18,3) в группе А и 18,7 мес (95% ДИ 12,6-23,9) в группе В (R.M. Huber et al., 2020).

В исследовании I-II фазы, проведенном в 9 университетских госпиталях США и Испании, изучали эффективность и безопасность бригатиниба у пациентов с распространенными метастатическими стадиями ALK+ НМРЛ. Частота ОО у больных, которые ранее принимали кризотиниб, составила 74%. Серьезными побочными эффектами (за исключением прогрессирования новообразования), возникшими в связи с лечением, были одышка, пневмония и гипоксия, которые отмечались у 5% пациентов. Бригатиниб демонстрировал приемлемый профиль безопасности у больных НМРЛ, ранее получавших кризотиниб, и пациентов, нечувствительных к кризотинибу. Во II фазе исследования были выделены 5 когорты пациентов, у которых получена разная частота ОО (табл. 2; S.N. Gettinger et al., 2016).

Рандомизированное клиническое исследование III фазы ALTA-1L. Целью исследования III фазы ALTA-1L было сравнение активности и безопасности бригатиниба и кризотиниба в лечении больных распространенным ALK+ НМРЛ, которые ранее не получали терапию ALK-ингибиторами. 275 пациентов с ALK+ НМРЛ были распределены в группы бригатиниба (n=137) и кризотиниба (n=138). Первые данные, полученные в 2018 г., свидетельствовали о существенном преимуществе бригатиниба по сравнению с кризотинибом: 12-месячная БПВ – 67 против 43%; соотношение рисков (СР) 0,49; p<0,001; частота подтвержденного ОО 71 и 60% соответственно. Большое различие показателей ответа со стороны интракраниальных метастазов на терапию между группами свидетельствовало в пользу бригатиниба – 78 против 29% (D.R. Camidge et al., 2018).

Недавно получены обновленные результаты исследования ALTA-1L. Согласно оценкам независимого контрольного комитета, медиана ВБП в группе бригатиниба составила 24,0 мес (95% ДИ 18,5 – не достигнут), в группе кризотиниба – 11,0 мес (95% ДИ 9,2-12,9); СР 0,49; 95% ДИ 0,35-0,68; p=0,0001. По оценке исследователей СР ВБП составляло 0,43 (95% ДИ 0,31-0,61), медиана ВБП – 29,4 и 9,2 мес. Применение бригатиниба способствовало продлению среднего времени до ухудшения общего состояния здоровья/показателей качества жизни по сравнению с кризотинибом (СР 0,70; 95% ДИ 0,49-1,00; p=0,049; D.R. Camidge et al., 2020).

Таким образом, бригатиниб – препарат для лечения поздних стадий ALK+ НМРЛ. Широкий спектр ингибирующей активности бригатиниба в отношении ALK позволяет использовать его при резистентности опухоли к другим ингибиторам ALK. Результаты клинического исследования ALTA-1L показывают, что прием бригатиниба в первой линии терапии существенно увеличивает ВБП и поддерживает качество жизни пациентов с ALK+ НМРЛ по сравнению с кризотинибом. В исследованиях ALTA и ALTA-1L бригатиниб продемонстрировал высокий уровень общего ответа и ответа со стороны интракраниальных метастазов, что, несомненно, важно для пациентов с метастазами в ЦНС.

Подготовила Илона Цюпа



| Таблица 1. Типы мутантных вариантов ALK и EGFR, связанных с раком легкого, ассоциированные с резистентностью к другим ИТК, но чувствительные к бригатинибу | |
|--|-------------------------|
| Мутантные варианты ALK | Мутантные варианты EGFR |
| L1152R | T790M |
| C1156Y | C797S |
| V1180L | L858R |
| L1196M | |
| G1202R | |
| R1275Q | |



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