

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 снижался 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 реже возникали 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