

D. Ross Camidge, Hye Ryun Kim, Myung-Ju Ahn и др.

Сравнение бригатиниба и кризотиниба у больных ALK+ немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавших терапию по поводу распространенного заболевания

Второй промежуточный анализ результатов исследования III фазы ALTA-1L

Онкогенная мутация гена киназы анапластической лимфомы (ALK) встречается примерно у 3-5% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ; J.F. Gainor, 2013; J.P. Koivunen, 2008). У пациентов, получающих терапию ингибитором ALK первого поколения (кризотинибом), наблюдается прогрессирование болезни, в том числе с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Вероятно, это связано с плохим проникновением кризотиниба через гематоэнцефалический барьер, а также с возникновением экстракраниальных метастазов вследствие приобретенных мутаций ALK или активации других сигнальных путей.

Бригатиниб – мультитаргетный ингибитор ALK второго поколения, обладающий повышенной активностью против различных мутаций, обуславливающих устойчивость к другим ингибиторам ALK (R. Katayama, 2011; W.S. Huang, 2016; S.N. Gettinger, 2016).

В исследовании I/II и II фазы ALTA у пациентов с рефрактерностью к кризотинибу бригатиниб обеспечивал высокий уровень общего ответа, в том числе со стороны ЦНС. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах кризотиниба и бригатиниба достигала 16,3 и 16,7 мес соответственно (R.M. Huber, 2020; D.R. Camidge, 2018; L.A. Bazhenova, 2017).

В клиническом исследовании III фазы ALTA-1L сравнивали эффективность бригатиниба и кризотиниба в лечении больных распространенным НМРЛ с мутацией ALK (ALK+), которые ранее не получали ALK-ингибиторы. Медиана наблюдения составила 11 мес в группе бригатиниба и 9,3 мес в группе кризотиниба. Медиана ВБП была выше в группе бригатиниба по сравнению с группой кризотиниба (соотношение рисков – СР – 0,49; $p < 0,001$).

Согласно промежуточному анализу данных исследования ALTA-1L, у пациентов, принимавших бригатиниб, отмечено значительное улучшение состояния по сравнению с исходным уровнем показателя общего состояния здоровья/качества жизни, физических, когнитивных функций и эмоциональной сферы. Выявлено также уменьшение таких симптомов, как усталость, тошнота/рвота, потеря аппетита и запор, по сравнению с пациентами, принимавшими кризотиниб ($p < 0,05$; R.G. Campelo, 2019).

Первичной конечной точкой была ВБП, которую вслепую оценивал независимый контрольный комитет (BIRC). Вторичные конечные точки включали подтвержденную BIRC частоту объективного ответа (ОО), частоту ОО со стороны интракраниальных метастазов и «интракраниальную» ВБП, а также общую выживаемость, продолжительность ответа, безопасность, изменения по сравнению с исходным показателя общего состояния здоровья/качества жизни с использованием опросника по качеству жизни С30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30).

С апреля 2016 по август 2017 г. 275 пациентов были включены в исследование и рандомизированы на две группы в соотношении 1:1: группу бригатиниба ($n=137$) и группу кризотиниба ($n=138$).

ВБП. На момент оценки промежуточных данных исследования зафиксировано 150 случаев прогрессирования заболевания в ИТТ (Intention-to-treat) популяции: у 63 (46%) пациентов в группе бригатиниба и у 87 (63%) в группе кризотиниба. По оценке BIRC бригатиниб продемонстрировал достоверное превосходство в отношении двухлетней ВБП с отсутствием прогрессирования у 48% лиц, принимавших препарат (95% доверительный интервал – ДИ – 39-57%), по сравнению с 26% в группе кризотиниба (95% ДИ 18-35%; СР 0,49; 95% ДИ 0,35-0,68; $p < 0,0001$; рис. 1А). По оценкам исследователей также имелось превосходство бригатиниба в отношении двухлетней ВБП с отсутствием прогрессирования у 56% принимавших его пациентов (95% ДИ 46-64%) по сравнению с 24% в группе кризотиниба (95% ДИ 16-32%; СР 0,43; 95% ДИ 0,31-0,61; $p < 0,0001$; рис. 1Б).

Частота и продолжительность ответа. Частота подтвержденного BIRC ОО на терапию составила 74% (95% ДИ 66-81%) в группе бригатиниба и 62% (95% ДИ 53-70%) в группе кризотиниба. Медиана продолжительности

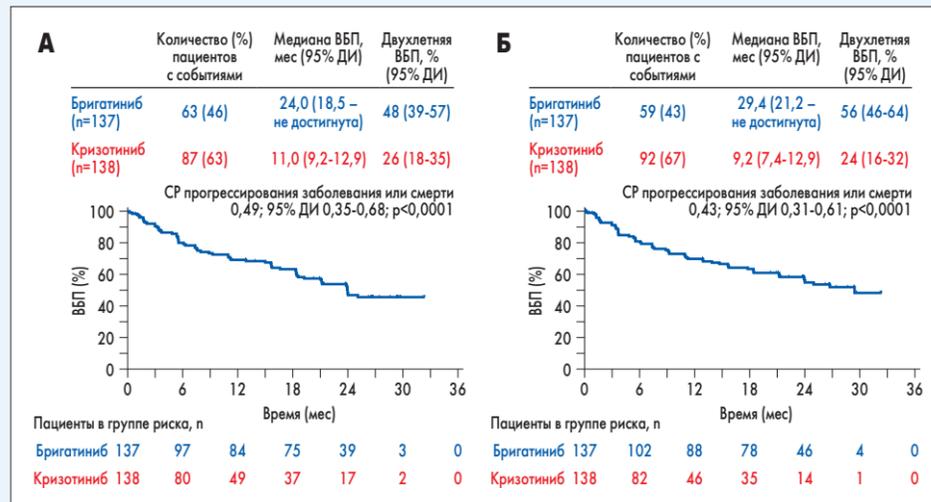


Рис. 1. ВБП при использовании бригатиниба и кризотиниба в лечении ALK+ НМРЛ согласно оценкам BIRC (А) и исследователей (Б)

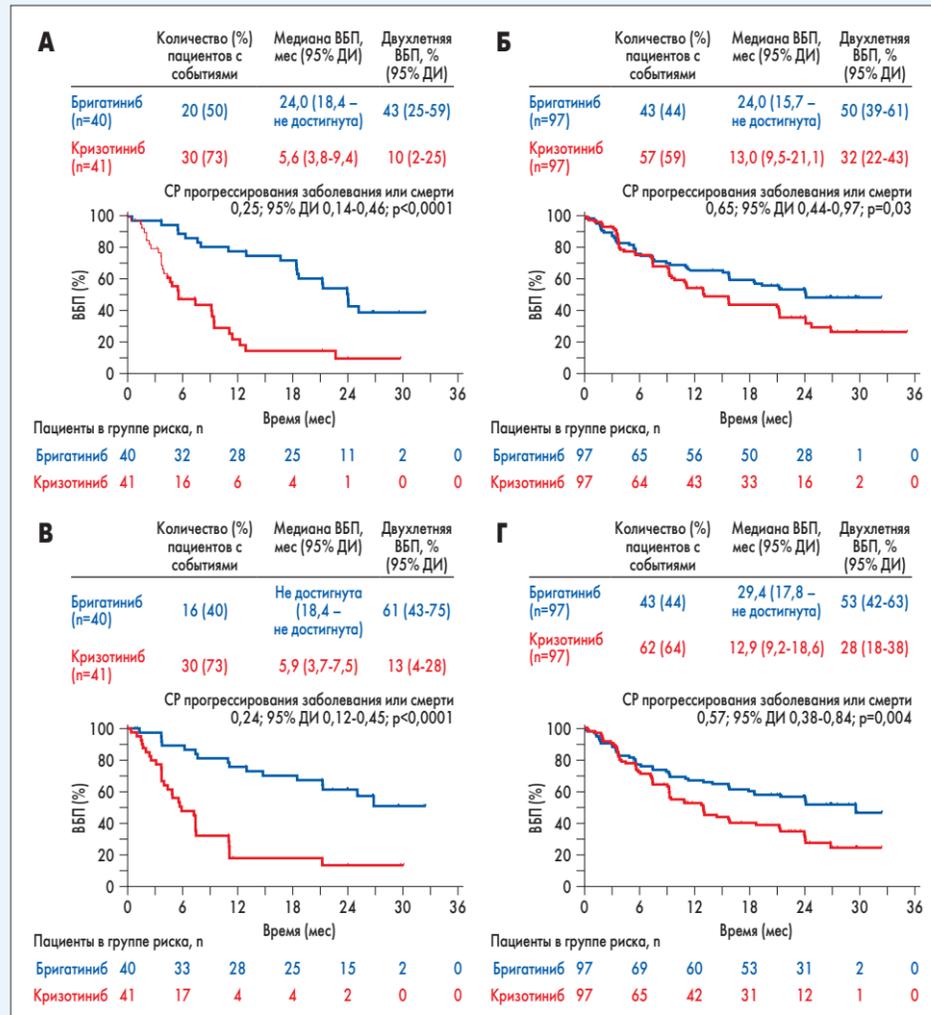


Рис. 2. ВБП по оценкам BIRC (А, Б) и исследователей (В, Г) при использовании бригатиниба и кризотиниба в лечении ALK+ НМРЛ при наличии (А, В) и отсутствии (Б, Г) метастазов в ЦНС

ответа на прием бригатиниба не была достигнута (95% ДИ 19,4 мес – не достигнута), для кризотиниба этот показатель составил 13,8 мес (95% ДИ 9,3-20,8).

Общая выживаемость. На момент оценки данных 70 пациентов умерли (33 (24%) в группе бригатиниба и 37 (27%) в группе кризотиниба). Двухлетняя общая выживаемость составила 76% (95% ДИ 67-82%) в группе бригатиниба и 74% (95% ДИ 65-80%) – кризотиниба (СР 0,92; 95% ДИ 0,57-1,47; $p=0,771$).

Эффективность лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга и без него. У 81 пациента с метастатическим поражением ЦНС (40 в группе бригатиниба и 41 в группе кризотиниба) двухлетняя ВБП

по оценке BIRC составила 43% (ДИ 95% 25-59%) у принимавших бригатиниб и 10% (ДИ 95% 2-25%) – кризотиниб (СР 0,25; 95% ДИ 0,14-0,46; $p < 0,0001$; рис. 2А).

У пациентов без метастазов в головном мозге до лечения (по 97 в каждой группе) ВБП не достигла статистической значимости по проценту событий, но была выше в группе бригатиниба (СР 0,65; 95% ДИ 0,44-0,97; $p=0,030$; рис. 2Б).

У 41 из 96 пациентов с метастатическим поражением ЦНС согласно оценке BIRC метастазы были измеримыми (≥ 10 мм в диаметре). При измеримых метастазах в головном мозге подтвержденная частота интракраниального ОО на терапию составила 78%

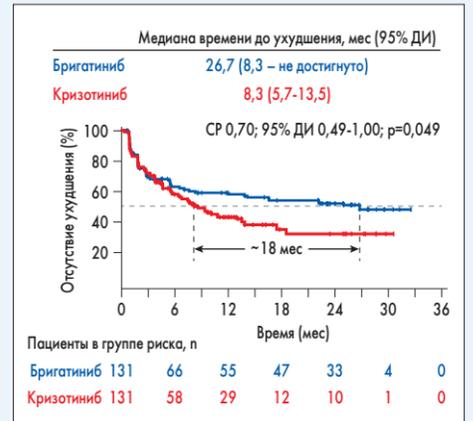


Рис. 3. Время до ухудшения общего состояния здоровья/качества жизни у пациентов, получающих бригатиниб или кризотиниб

(14 из 18 пациентов; 95% ДИ 52-94%) у принимавших бригатиниб и 26% (6 из 23 пациентов; 95% ДИ 10-48%) – кризотиниб. Согласно оценке BIRC, двухлетняя ВБП у пациентов с исходным метастатическим поражением ЦНС составила 48% (95% ДИ 30-63%) для бригатиниба и 15% (5-32%) для кризотиниба, а у больных без метастазов в головном мозге до лечения – 74 (95% ДИ 62-83%) и 67% (95% ДИ 52-79%) соответственно.

Безопасность. Наиболее частыми (>25% пациентов) нежелательными реакциями на лечение различной степени тяжести были гастроинтестинальные расстройства, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), кашель и повышение содержания аминотрансфераз.

Частота нежелательных явлений 3-5 степени тяжести составила 73 и 61% в группах бригатиниба и кризотиниба соответственно. Данных о клинически диагностированном панкреатите или рабдомиолизе не поступало. Симптомы, которые могут быть связаны с повышением уровня КФК в крови (такие как миалгии или мышечная боль), между группами не отличались.

Качество жизни. Медиана времени до ухудшения показателя общего состояния здоровья/качества жизни у всех пациентов составила 26,7 мес (95% ДИ 8,3 – не достигнуто). в группе бригатиниба и 8,3 мес (95% ДИ 5,7-13,5) – кризотиниба (СР 0,70; 95% ДИ 0,49-1,00; $p=0,049$; рис. 3).

У больных, ранее не получавших химиотерапию, медиана времени до ухудшения общего состояния здоровья/качества жизни не была достигнута (95% ДИ 13,9 – не достигнуто) для бригатиниба. В группе кризотиниба данный показатель составил 8,3 мес (95% ДИ 6,4-18,5; СР 0,68; 95% ДИ 0,44-1,04; $p < 0,0695$).

Среди пациентов с улучшением общего состояния здоровья медиана продолжительности улучшения не была достигнута в группе бригатиниба по сравнению с 12,0 мес (95% ДИ 7,7-17,5) в группе кризотиниба (СР 0,27; 95% ДИ 0,14-0,49; $p < 0,0001$). У больных, ранее не получавших химиотерапию, медиана продолжительности улучшения общего состояния здоровья не была достигнута в группе бригатиниба vs 9,9 мес в группе кризотиниба (95% ДИ 7,3 – не достигнуто; СР 0,26; 95% ДИ 0,12-0,56; $p=0,0002$).

Бригатиниб – ингибитор ALK для перорального применения, обеспечивающий значительно более высокую эффективность лечения, лучшую переносимость и качество жизни по сравнению с кризотинибом. Следовательно, бригатиниб можно рекомендовать для первой линии терапии при ALK+ НМРЛ.

Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.-Ju et al. Brigatinib in ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive NSCLC: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. Journal of Clinical Oncology. Volume 38, Issue 31.

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>.

Перевела с англ. в сокращении
Ольга Нестеровская

*Расчет показателей в ИТТ-популяции предусматривает анализ результатов исследования с учетом исходно назначенного препарата.



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