

Эрлотиниб в исследовании TITAN: сопоставимая с химиотерапией эффективность при лучшей переносимости

Рак легких (РЛ) во многих странах является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований. К общим симптомам РЛ относятся кашель, одышка, потеря веса и боль в груди. У симптоматических пациентов с большой вероятностью имеется хроническая обструктивная болезнь легких. Главным фактором риска развития РЛ является курение, которое отвечает за 85% смертельных исходов, связанных с этим заболеванием. Риск РЛ повышается с количеством выкуриваемых в день сигарет и стажем курения. Некурящие люди, подвергающиеся воздействию табачного дыма, также имеют повышенную вероятность развития РЛ.

ВОЗ разделяет РЛ на две большие категории: немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ) и мелкоклеточный РЛ, так как они значительно отличаются по своей биологии, лечению и прогнозу. Более 85% случаев РЛ составляет НМКРЛ, который, в свою очередь, подразделяется на два типа: непилоскоклеточный рак (аденокарцинома, крупноклеточный рак и рак с другими типами клеток) и плоскоклеточный (эпидермоидный) рак. В большинстве стран чаще всего встречается аденокарцинома (железистый рак); этот же тип рака наиболее часто диагностируется у некурящих.

Выживаемость пациентов с НМКРЛ помогают спрогнозировать различные факторы. К благоприятным прогностическим факторам относятся диагностика заболевания на ранних стадиях, хороший функциональный статус по шкале ECOG, отсутствие значительной потери веса (не более 5%) и женский пол. Большое значение в определении плохого прогноза имеют биологические маркеры, такие как мутации опухолевых супрессорного гена p53, активация протоонкогена вируса саркомы Kirsten-Rous (K-ras) и др.

Эрлотиниб (Тарцева) – таргетный противоопухолевый препарат, мощный ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). На сегодня Тарцева является первым и единственным пероральным препаратом, воздействующим на EGFR, который при назначении в качестве 2-й линии терапии достоверно и значительно улучшает выживаемость и уменьшает симптомы у широкого спектра больных РЛ поздних стадий без побочных эффектов, присущих химиотерапии [1]. С сентября 2005 г. в Европейском Союзе и с ноября 2004 г. в США препарат Тарцева одобрен для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим НМКРЛ независимо от наличия EGFR-активирующих мутаций после неэффективности, по крайней мере, одной схемы химиотерапии. Кроме того, на протяжении уже более 10 лет Тарцева в комбинации с химиотерапией успешно используется в качестве 1-й линии терапии у больных раком поджелудочной железы, у которых такое лечение позволяет значительно улучшить выживаемость. Препарат одобрен в США для назначения в комбинации с гемцитабином в качестве 1-й линии терапии у пациентов с местнораспространенным, нерезектабельным или метастатическим раком поджелудочной железы и в Европейском Союзе – для лечения метастатического рака поджелудочной железы.

Химиотерапевтические препараты доцетаксел и пеметрексед также одобрены для назначения в рамках 2-й линии терапии пациентам с НМКРЛ поздних стадий [2, 3]. Тем не менее

исследований, в которых бы проводилось прямое сравнение эрлотиниба и химиотерапии в данных клинических условиях, до настоящего времени не проводилось. Исследование TITAN было спланировано, чтобы восполнить этот пробел.

Дизайн исследования TITAN

TITAN – открытое международное многоцентровое исследование III фазы, в котором проводилось прямое сравнение эффективности и переносимости эрлотиниба и химиотерапии в рамках 2-й линии лечения у пациентов с рефрактерным НМКРЛ. Скрининг для участия в исследованиях SATURN и TITAN прошли 2590 пациентов с НМКРЛ поздних стадий, из них 1949 больным планировалось провести до 4 циклов 1-й линии двойной платиносодержащей химиотерапии. Пациентам с контролируемым заболеванием предлагали участие в исследовании SATURN, а больным с заболеванием, прогрессирующим во время 1-й линии химиотерапии, которые представляли популяцию высокого риска, была предоставлена возможность принять участие в исследовании TITAN.

В исследовании TITAN 424 пациента с прогрессирующим заболеванием были рандомизированы для получения эрлотиниба (150 мг/сут перорально; n=203) или химиотерапии (доцетаксела или пеметрекседа по выбору лечащего врача; n=221).

Первичной конечной точкой была общая выживаемость в ИТТ-популяции (intention-totreat – пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу исследуемого лечения), вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая частота ответа, безопасность, анализы фармакокинетики и биомаркеров.

Вследствие медленного набора пациентов исследование TITAN было прекращено досрочно и не достигло своей первичной конечной точки. В модифицированный статистический план включили 424 пациента, и сила статистического анализа была снижена примерно на 60%; это означает, что силы некоторых анализов может быть недостаточно для того, чтобы выявить клинически значимые эффекты терапии.

У всех пациентов, принявших участие в исследовании TITAN, были получены образцы биологического материала для анализа на биомаркеры. Приоритет отдавали определению экспрессии белка EGFR с помощью иммуногистохимического анализа, количества копий гена EGFR по данным флуоресцентной гибридизации in situ, а также статуса мутаций KRAS и EGFR путем секвенирования ДНК. Не у всех пациентов была возможность завершить анализ всех биомаркеров.

Исходные характеристики пациентов

Используемый протокол рандомизации стал причиной того, что в группе эрлотиниба было больше пациентов мужского пола, настоящих и бывших курильщиков, а также больных с аденокарциномами и плоскоклеточными опухолями, в то время как в группе химиотерапии был выше процент пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 1 и 2 (табл. 1).

Комментарий. Вышеуказанные различия в исходных характеристиках пациентов могли создать предвзятость против эрлотиниба в отношении оценки эффективности лечения вследствие их известного прогностического эффекта.

Анализ эффективности

Медиана общей выживаемости составила 5,3 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 4,0-6,0) в группе эрлотиниба и 5,5 мес (95% ДИ 4,4-7,1) в группе химиотерапии. Статистически значимое различие по первичной конечной точке между группами отсутствовало (отношение шансов – ОШ – 0,96; 95% ДИ 0,78-1,19; p=0,73) (рис.).

Случаев полного ответа на лечение в исследовании не отмечено, однако у 7,9% пациентов группы эрлотиниба и у 6,3% больных группы

химиотерапии был достигнут частичный ответ (табл. 2).

Комментарий. Несмотря на отсутствие статистически значимого различия в общей выживаемости между двумя группами терапии и, следовательно, недостижение первичной конечной точки, исследование TITAN подтвердило, что эрлотиниб обеспечивает такую же эффективность, как и стандартная химиотерапия одним препаратом, в широкой популяции неотобранных пациентов с очень плохим прогнозом, у которых во время четырех циклов 1-й линии химиотерапии произошло

прогрессирование заболевания. Результаты недавно завершившегося исследования III фазы пеметрекседа по сравнению с эрлотинибом у ранее леченных больных НМКРЛ, проведенного Греческой онкологической научно-исследовательской группой (HORG), также продемонстрировали сопоставимую эффективность двух препаратов, что подтверждает данные исследования TITAN [4].

Медиана ВБП в группе эрлотиниба составила 6,3 нед (95% ДИ 6,1-6,9) по сравнению с 8,6 нед (95% ДИ 7,1-12,1) в группе химиотерапии.

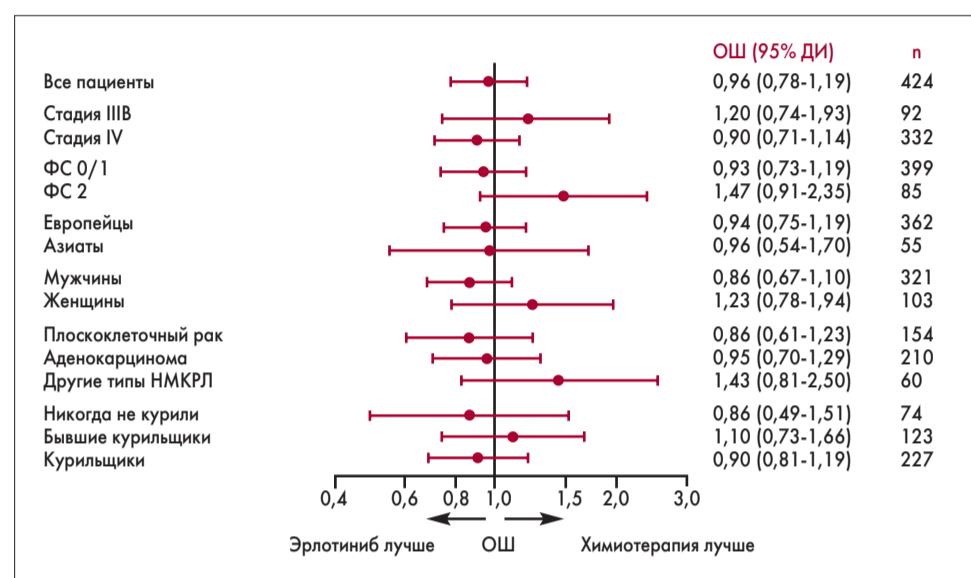


Рис. Анализ общей выживаемости в разных подгруппах пациентов

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования TITAN

Характеристика	Эрлотиниб (n=203)	Химиотерапия (n=221)
Медиана возраста, годы (диапазон)	59 (36-80)	59 (22-79)
Пол, n (%)		
Мужской/женский	161 (79)/42 (21)	160 (72)/61 (28)
ФС по ECOG, n (%)		
0/1/2	29 (14)/135 (67)/39 (19)	23 (10)/152 (69)/46 (21)
Стадия заболевания, n (%)		
IIIВ/IV	41 (20)/162 (80)	51 (23)/170 (77)
Гистология, n (%)		
аденокарцинома/плоскоклеточная*/другая	96 (47)/77 (38)/30 (15)	114 (52)/77 (35)/30 (14)
Медиана времени после установления первичного диагноза, мес (диапазон)	3,7 (1-50)	3,8 (1-223)
Статус курения, n (%)		
Курильщики/бывшие курильщики/никогда не курили	114 (56)/59 (29)/30 (15)	113 (51)/64 (29)/44 (20)

Примечание. ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; ФС – функциональный статус.
* 30 пациентов с плоскоклеточной гистологией в группе химиотерапии получали пеметрексед.

Таблица 2. Частота ответа на эрлотиниб и химиотерапию

n (%)	Эрлотиниб (n=203)	Химиотерапия (n=221)
Полный ответ	0 (0)	0 (0)
Частичный ответ	16 (7,9)	14 (6,3)
Стабильное заболевание	54 (26,6)	81 (36,7)

Таблица 3. Анализ безопасности

n (%)	Эрлотиниб (n=203)	Химиотерапия (n=221)
Пациенты с ≥ПЭ	144 (73,5)	150 (70,4)
Смерть*	153 (78,1)	175 (82,2)
Значимые ПЭ	20 (10,2)	31 (14,6)
Значимые ПЭ, связанные с лечением	2 (1,0)	14 (6,6)
ПЭ, потребовавшие изменения дозы или отмены лечения	24 (12,2)	7 (3,3)
ПЭ, потребовавшие отмены лечения	4 (2,0)	10 (4,7)
ПЭ, ставшие причиной смерти	3 (1,5)	11 (5,2)
ПЭ, связанные с лечением	114 (58,2)	87 (40,8)
ПЭ, связанные с лечением, потребовавшие его отмены	2 (1,0)	8 (3,8)
Тяжелые ПЭ	50 (25,5)	66 (31,0)
ПЭ, наблюдавшиеся у >10% пациентов		
Сыпь	74 (37,8)	7 (3,3)
Диарея	37 (18,9)	12 (5,6)

Примечание. ПЭ – побочные эффекты.
* Во время лечения или последующего наблюдения.

Статистически значимое различие по ВВП между группами отсутствовало (отношение шансов — ОШ — 1,19; 95% ДИ 0,97-1,46; $p=0,089$).

Комментарий. По показателю ВВП группы терапии статистически не различались. ВВП в числовом отношении была выше в группе химиотерапии, что частично может быть следствием использования разных подходов к определению момента прогрессирования и неравномерным распределением количества пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием.

Анализ биомаркеров

Сравнение показателей общей выживаемости между двумя группами терапии в подгруппах пациентов с разным статусом биомаркера EGFR (EGFR по данным иммуногистохимии, EGFR по данным флуоресцентной гибридизации in situ, статусом мутации EGFR) предоставило такие же результаты, как и в общей популяции исследования. Исключением стала общая выживаемость в зависимости от статуса мутации KRAS.

Комментарий. Статистически значимые различия в общей выживаемости между двумя группами терапии отсутствовали по данным анализа большинства подгрупп пациентов, в том числе у больных с верифицированным «диким» типом EGFR опухоли. В исследовании TITAN подтвержденные мутации EGFR имело очень небольшое количество пациентов, вероятно, в связи с тем что наличие мутации EGFR является благоприятным прогностическим фактором при НМКРЛ, а в TITAN целенаправленно включали больных с наихудшим прогнозом (т.е. пациентов, заболевание которых прогрессировало во время 4 циклов 1-й линии химиотерапии). Эффективность эрлотиниба в 1-й линии терапии у больных НМКРЛ, положительным по мутациям EGFR, на сегодня является доказанной [5, 6]. В то же время роль этого препарата в последующих линиях терапии в неотобранных популяциях пациентов требует дальнейшего изучения; об этом свидетельствуют результаты исследования SATURN, продемонстрировавшие эффективность у больных с «диким» типом EGFR опухоли [7].

Различия в терапевтических эффектах в зависимости от статуса мутации KRAS интерпретировать непросто вследствие широких доверительных интервалов и небольшого количества пациентов. Ранее при анализе подгрупп больных с разным статусом KRAS были получены противоречивые результаты: в одних исследованиях наблюдалась тенденция к менее благоприятному исходу при лечении эрлотинибом [8-10], в то время как в других клинических испытаниях эрлотиниб, наоборот, демонстрировал высокую эффективность [11, 12].

Безопасность

Профиль побочных эффектов в каждой группе терапии в целом отвечал профилям безопасности соответствующих препаратов. В группе эрлотиниба наиболее частыми побочными эффектами, потенциально связанными с терапией, были сыпь и диарея; у пациентов, получавших химиотерапию, эти события встречались редко. В то же время в группе химиотерапии самым частым обусловленным лечением побочным эффектом была алопеция, которая не встречалась у пациентов, принимавших эрлотиниб. Тяжелые побочные эффекты, в частности гематологические, в группе эрлотиниба встречались реже, чем в группе химиотерапии (табл. 3).

Комментарий. При отсутствии существенных различий в эффективности на первое место по значимости при выборе варианта лечения выходит переносимость. Переносимость эрлотиниба в исследовании TITAN полностью соответствовала установленному профилю безопасности этого препарата. В отношении традиционных проявлений токсичности, связанных с химиотерапией, следует отметить, что эрлотиниб переносился значительно лучше, чем химиотерапия, и в отличие от последней не вызывал гематологических побочных эффектов. Кроме того, в группе эрлотиниба было меньше случаев смерти, связанных с лечением, как и случаев досрочного прекращения терапии, и не было зафиксировано ни одного случая интерстициальной болезни легких. Побочные эффекты, потенциально связанные с лечением, в группе эрлотиниба наблюдались чаще, однако большинство из них представляли

собой легкую или умеренно выраженную кожную сыпь и диарею и при необходимости легко контролировались путем снижения дозы. К настоящему времени клиницисты имеют огромный опыт ведения побочных эффектов, ассоциированных с эрлотинибом, что позволяет продолжать лечение этим препаратом до тех пор, пока он демонстрирует клиническую пользу.

Таким образом, в исследовании TITAN было продемонстрировано, что в широкой популяции больных раком легкого поздних стадий, имеющих очень плохой прогноз, у которых заболевание прогрессировало после 4 циклов 1-й линии химиотерапии, таргетный препарат эрлотиниб обеспечивает такую же эффективность лечения, как и химиотерапия, однако значительно лучше переносится. Благодаря установленному факту того, что пациенты могут получать пользу от лечения эрлотинибом независимо от статуса мутации EGFR, в распоряжении врачей появилась эффективная альтернатива химиотерапии

после прогрессирования заболевания, лишняя побочная нагрузка цитотоксических препаратов. В будущем решения о выборе 2-й линии терапии наиболее вероятно будут обосновываться не минимальными различиями в эффективности, а индивидуальными предпочтениями пациента и лучшей переносимостью лечения.

Литература

1. Shepherd F.A. et al. N Eng J Med 2005; 353: 123-132.
2. Cappuzzo F. et al. Lancet Oncol 2010; 11: 521-529.
3. Shepherd F.A. et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103.
4. Vamvakas L., Agelaki S., Kentepozidis N.K. et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomised phase III Hellenic Oncology Research Group trial. J Clin Oncol 2010; 28 (suppl): 7519.
5. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12: 735-742.
6. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell

7. lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; in press.
8. Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. et al. Erlotinib as a maintenance treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11: 521-529.
9. Brugger W., Triller N., Blasinska-Morawiec M. et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomised, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 4113-4120.
10. Yauch R.L., Januario T., Eberhard D.A. et al. Epithelial versus mesenchymal phenotype determines in vitro sensitivity and predicts clinical activity of erlotinib in lung cancer patients. Clin Cancer Res 2005; 11: 8686-8698.
11. Sos M.L., Michel K., Zander T. et al. Predicting drug susceptibility of non-small cell lung cancers based on genetic lesions. J Clin Invest 2009; 119: 1727-1740.
12. Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11: 521-529.
13. Zhu C.Q., da Cunha Santos G., Ding K. et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol 2008; 26: 4268-4275.

Подготовил Алексей Терещенко



Тарцева —
мощный блокатор сигнала EGFR*,
доказано увеличивающий выживаемость
и улучшающий качество жизни пациентов
с раком легкого и поджелудочной железы

- **Тарцева** улучшает общую выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого на 37%¹
- **Тарцева** — первый и единственный препарат для поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого²
- **Тарцева** улучшает общую выживаемость больных раком поджелудочной железы на 25%³

1. Sheperd A. et al., NEJM, vol.353, №2 July 2005.
 2. Инструкция к медицинскому применению препарата Тарцева.
 3. Moore J et al., J of Clin Oncol, vol.25, №15, May 2007.

*EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

Доказанное увеличение
 общей выживаемости

UA_VDA_TAC:10_10.01