значительно лимфолейкозом: исследования CLL11

Кроме того, применение комбинации обинутузумаб + хлорамбуцил по сравнению с ритуксимабом + хлорамбуцил позволило достичь лучшей ВБП, а также более высокой частоты общего ответа (78,4 vs 65,1% соответственно) и молекулярного ответа (костный мозг: 19,5 vs 2,6%; кровь: 37,7 vs 3,3% соответственно) (рис. 1). На основании этих данных обинутузумаб был официально одобрен для лечения пациентов с ХЛЛ.

Недавно были представлены обновленные данные по ВБП и ОВ в исследовании CLL11. Как видно из рисунка 2, ВБП была значительно выше в группе обинутузумаб + хлорамбуцил по сравнению с группой ритуксимаб + хлорамбуцил (медиана ВБП 29,2 vs 15,4 мес; ОР 0,40; 95% ДИ 0,33-0,50; p<0,001). До следующей линии терапии ХЛЛ проходило больше времени в группе обинутузумаб + хлорамбуцил (42,7 vs 32,7 мес в группе ритуксимаб + хлорамбуцил; ОР 0,54; 95% ДИ 0,40-0,72; p<0,001). Преимущество комбинации обинутузумаб + хлорамбуцил по сравнению с ритуксимабом + хлорамбуцил в отношении ОВ на момент проведения анализа не достигло статистической значимости (ОР 0,70; 95% ДИ 0,47-1,02; p=0,0632). Однако следует учитывать, что данные по ОВ на момент проведения анализа являются предварительными в связи с малым количеством событий в группах анти-CD20-терапии (умерли 45 пациентов из 333 в группе обинутузумаб + хлорамбуцил и 63 пациента из 330 в группе ритуксимаб + хлорамбуцил). В то же время достоверное преимущество комбинации обинутузумаб + хлорамбуцил над хлорамбуцилом в монотерапии в отношении ОВ было подтверждено (ОР 0,47; 95% ДИ 0,29-0,76; p=0,0014). Терапия ритуксимабом + хлорамбуцил также продлевала ОВ по сравнению с хлорамбуцилом в монотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,38-0,94; p=0,0242). Необходимо отметить, что ОВ была выше в группах обинутузумаб + хлорамбуцил и ритуксимаб + хлорамбуцил по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом, несмотря на то что многие пациенты, изначально принимавшие только хлорамбуцил, получали последующие линии активной терапии, в том числе химиоиммунотерапии.

Обновленные результаты исследования CLL11, опубликованные в 2015 году, имеют большое практическое значение. Данные о том, что добавление обоих антител – обинутузумаба или ритуксимаба – к первой линии химиотерапии продлевает жизнь пациентам и, следовательно, может изменить течение ХЛЛ у пожилых больных, согласуются с результатами по ОВ в исследованиях химиоиммунотерапии у более молодых пациентов. Учитывая растущую доказательную базу, химиоиммунотерапия на основе антитела против CD20 должна рассматриваться как современный стандарт ведения пациентов с ХЛЛ всех возрастных групп, которые не получали ранее терапии и нуждаются в ней. Чтобы определить преимущества комбинаций антител против CD20 с новыми таргетными препаратами, необходимы дальнейшие исследования, однако уже сегодня очевидно, что оптимизация воздействия на CD20 путем использования инновационных анти-CD20-антител, таких как обинутузумаб, имеет огромный потенциал в лечении ХЛЛ. В обсуждаемом исследовании добавление к хлорамбуцилу обинутузумаба вместо ритуксимаба позволило практически удвоить медиану ВБП и увеличить этот показатель почти до 30 мес. Эффективность данной схемы лечения в целом сопоставима с таковой других схем первой линии, предлагаемых сегодня пожилым пациентам с ХЛЛ. В настоящее время наблюдение за участниками исследования CLL11 продолжается, и уже скоро будет установлено, обеспечивает ли обинутузумаб улучшение ОВ по сравнению с ритуксимабом в данных схемах лечения.

Литература

1. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370 (12): 1101-10.
2. Goede V., Fischer K., Engelke A. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia. 2015 Jan 30:1-3.

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Статья подготовлена по заказу ООО «Рош Украина».

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Новый препарат алектиниб способствует уменьшению размеров опухоли почти у половины пациентов с определенным типом рака легкого

Алектиниб обеспечил до 69% ответов у больных с распространенным ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), сопровождающимся поражением центральной нервной системы (ЦНС). Результаты исследований I/II фазы компания «Рош» планирует представить в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в составе заявки на регистрацию алектиниба, которому был присвоен статус прорыва в терапии.

Объявлены положительные результаты двух ключевых исследований (NP28673 и NP28761), которые показали, что алектиниб – пероральный ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALKi) – уменьшает объем опухоли (частота общего ответа – ЧОО – 50 и 47,8% соответственно) у пациентов с распространенным ALK-позитивным (ALK+) НМКЛ, у которых заболевание прогрессировало после лечения кризотинибом. Было также установлено, что алектиниб уменьшает объем опухоли у пациентов, у которых заболевание распространилось на центральную нервную систему (ЧОО при поражении ЦНС составила 57,1 и 68,8% соответственно). Кроме того, у тех пациентов, у которых опухоль уменьшилась в результате лечения алектинибом, медиана длительности ответа (ДО) составила 11,2 и 7,5 мес соответственно. Алектиниб продемонстрировал профиль безопасности, согласующийся с тем, который наблюдался в предыдущих исследованиях. Наиболее частые побочные эффекты (степени тяжести 3 и выше, развивающиеся, по крайней мере, у 2% пациентов или более) включали повышение уровня мышечных ферментов (увеличение содержания креатинфосфокиназы в крови), повышение уровня ферментов печени и одышку (диспноэ) [1, 2].

«Примерно у половины больных с ALK-позитивным раком легкого происходит распространение злокачественного процесса в мозг, а согласно результатам наших исследований алектиниб способен уменьшать объем опухоли у пациентов с этим тяжелым для лечения заболеванием, – отметила **Sandra Horning**, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения компании «Рош» по разработке лекарственных препаратов. – Мы планируем представить эти данные в FDA в текущем году, чтобы поддержать алектиниб в качестве нового потенциального варианта терапии пациентов с распространенным ALK-позитивным раком легкого и прогрессированием на фоне лечения кризотинибом».

Результаты обоих исследований были представлены на 51-й ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO). О результатах исследования NP28673 доложил доктор **Sai-Hong Ignatius Ou**, клинический адъюнкт-профессор Калифорнийского университета в г. Ирвине, а о результатах исследования NP28761 – доктор **Leena Gandhi**, адъюнкт-профессор медицины из Онкологического института Дана-Фарбер в Бостоне [1, 2].

В июне 2013 года FDA присвоило алектинибу статус «прорыв в терапии» (Breakthrough Therapy Designation) в отношении применения у пациентов с ALK+ НМРЛ и прогрессированием заболевания на фоне лечения кризотинибом. Этот статус призван ускорить рассмотрение заявок на регистрацию препаратов, предназначенных для лечения серьезных заболеваний, а также обеспечить пациентам доступ к таким препаратам как можно скорее после их одобрения FDA. В сентябре 2014 года алектиниб стал доступен пациентам в Японии, где он распространяется компанией Chugai Pharmaceutical, входящей в Группу «Рош».

В настоящее время продолжается международное рандомизированное исследование III фазы ALEX, посвященное сравнению применения алектиниба и кризотиниба в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ, у которых опухоль характеризуется как ALK+ согласно результатам разработанного компанией «Рош» сопутствующего иммуногистохимического теста [3].

Об исследовании NP28673 [1]

• NP28673 представляет собой международное открытое многоцентровое исследование I/II фазы с одной группой, целью которого является оценка безопасности и эффективности алектиниба у 138 пациентов с ALK+ НМРЛ и прогрессированием заболевания на фоне лечения кризотинибом.

• По оценке независимого наблюдательного совета, у пациентов, включенных в исследование и получавших алектиниб, достигнут показатель ЧОО, равный 50,0% согласно критериям RECIST.

– По оценке исследователей, также установлено уменьшение объема опухоли у 47,8% пациентов, получавших алектиниб.

– Опухоль в ЦНС уменьшилась в ответ на лечение алектинибом у 57,1% больных из группы пациентов с метастазами в головной мозг или другие отделы ЦНС.

– Кроме того, у тех пациентов, у которых наблюдалось уменьшение опухоли в ответ на лечение алектинибом, медиана ДО составила 11,2 мес (предварительные данные).

– Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) у пациентов, получавших алектиниб, составила 8,9 мес.

• Алектиниб продемонстрировал профиль безопасности, согласующийся с таковым, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях.

– Наиболее частым (у ≥2% пациентов) нежелательным явлением степени тяжести 3 и выше было затрудненное дыхание (диспноэ; 4%).

Об исследовании NP28761 [2]

• NP28761 представляет собой проведенное в США открытое многоцентровое исследование I/II фазы с одной группой, целью которого являлась оценка безопасности и эффективности алектиниба у 87 пациентов с ALK+ НМРЛ и прогрессированием заболевания на фоне лечения кризотинибом.

• По оценке независимого наблюдательного совета, у пациентов, включенных в исследование и получавших алектиниб, достигнут показатель ЧОО, равный 47,8% согласно критериям RECIST.

– По оценке исследователей, уменьшение опухоли достигнуто у 46,0% пациентов, получавших алектиниб.

– Опухоль в ЦНС уменьшилась в ответ на лечение алектинибом у 68,8% пациентов с метастазами в головной мозг или другие отделы ЦНС.

– Кроме того, у тех пациентов, у которых наблюдалось уменьшение опухоли в ответ на лечение алектинибом, медиана ДО составила 7,5 мес (предварительные данные).

– По предварительным данным, медиана ВБП составила 6,3 мес (95% доверительный интервал от 5,5 до значения, которое пока что не поддается оценке).

• Алектиниб продемонстрировал профиль безопасности, согласующийся с таковым, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях.

– Наиболее частые (у ≥2% пациентов) нежелательные явления степени тяжести 3 и выше включали повышение уровня мышечных ферментов (увеличение содержания креатинфосфокиназы в крови; 8%), повышение уровня ферментов печени (аланинаминотрансферазы – 6% и аспартатаминотрансферазы – 5%), а также затрудненное дыхание (диспноэ; 3%).

О препарате алектиниб

Алектиниб представляет собой исследуемое лекарственное средство для перорального приема, созданное в исследовательской лаборатории компании Chugai (г. Камакура, Япония) и разрабатываемое для больных НМРЛ, опухоли которых определены как ALK-позитивные. ALK-позитивный НМРЛ чаще встречается у некурящих и мало курящих молодых людей. При определенном типе НМРЛ – аденокарциноме – опухоль в большинстве случаев ALK-позитивна.

Ранние исследования алектиниба показали его эффективность в отношении метастазов в головной мозг, что подтверждает способность препарата проникать в ткань головного мозга. Мозг защищен гематоэнцефалическим барьером, представляющим собой сеть тесно соединенных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов головного и спинного мозга. Одним из способов, посредством которых гематоэнцефалический барьер предупреждает воздействие молекул на мозг, является их активное удаление в ходе процесса, известного как «активный эффлюкс». Система активного эффлюкса не распознает алектиниб, благодаря чему он проникает в ткань мозга.

Международные исследования III фазы, посвященные алектинибу, включают разработанный компанией «Рош» сопутствующий тест. Алектиниб распространяется в Японии членом группы компаний «Рош» – компанией Chugai Pharmaceutical.

Компания «Рош» в борьбе против рака легкого

Сегодня компания «Рош» уделяет большое внимание проблеме рака легкого, и эта область является одним из основных направлений инвестиций. Компания стремится к разработке новых подходов, лекарственных препаратов и тестов, которые могут помочь людям, страдающим этим смертельно опасным заболеванием. Цель исследований заключается в предоставлении эффективных методов лечения всем пациентам с диагнозом «рак легкого». В настоящее время «Рош» имеет два зарегистрированных препарата для лечения определенных видов рака легкого, и более 10 препаратов, нацеленных на наиболее общие генетические факторы развития рака легкого, а также на стимуляцию иммунной системы для борьбы с этим заболеванием.

Дополнительную информацию можно получить на сайте www.roche.com.

Источники

1. Ignatius Ou et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: an open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673).
2. Ghandi L. et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the ALK inhibitor alectinib in an ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) US/Canadian population who had progressed on crizotinib (NP28761).
3. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840?term=alex&rank=10 (URL accessed: 26.02.15)

Перевод с англ. ***Катерины Котенко***