

Загальна оцінка здоров'я та якості життя пацієнтів з поширеним NSCL ALK+ у дослідженні III фази ALTA-1L

Порівняння ефективності бригадинібу та кризотинібу у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які раніше не отримували терапії інгібіторами тирозинкінази

У структурі онкологічної захворюваності та смертності переважає рак легені, зокрема його найпоширеніша форма – недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). В останні роки підхід до персоналізованої терапії НДРЛ визначається на підставі молекулярно-генетичних характеристик пухлини, однією з яких є реаранжування гена кінази анапластичної лімфоми (ALK), що кодує відповідний онкогенний гібридний білок. Відомо, що білок ALK бере участь в онкогенезі деяких видів раку, тому сьогодні він вважається привабливою терапевтичною мішенню у пацієнтів з НДРЛ. Впровадження у клінічну практику інгібіторів ALK забезпечило значний прогрес у лікуванні хворих цієї групи. У дослідженні ALTA-1L оцінювали ефективність застосування бригадинібу та кризотинібу у пацієнтів з поширеним ALK-позитивним (ALK+) НДРЛ.

НДРЛ – найпоширеніша форма раку легені, частка якої становить 80–85% серед усіх випадків раку легені [1]. Останнім часом підхід до персоналізованої

терапії НДРЛ визначається за молекулярно-генетичними характеристиками пухлини, однією з яких є реаранжування гена ALK [2]. Приблизно 3–13% пацієнтів

мають ALK+ НДРЛ, що визначає їх як кандидатів для застосування інгібіторів ALK [3].

Наразі клініцистам доступні такі інгібітори ALK, як перший представник цієї групи кризотиніб та інгібітори наступного покоління, наприклад, алектиніб [5], бригадиніб [6], церитиніб [7] і лорлатиніб [8] (схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США для використання в першій лінії терапії НДРЛ [4]).

Відповідно до протоколу лікування ALK+ НДРЛ Національної онкологічної мережі США, одним з інгібіторів ALK є бригадиніб, який призначають у першій лінії терапії, що доведено

у дослідженні ALTA-1L. У цьому дослідженні III фази порівнювали ефективність терапії бригадинібом і кризотинібом у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували інгібітори ALK [16].

Матеріали та методи

ALTA-1L – відкрите рандомізоване багатоцентрове міжнародне дослідження III фази (NCT02737501), у яке були включені пацієнти віком від 18 років із місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ, котрі не отримували терапії інгібіторами ALK. Допускалося включення у дослідження пацієнтів із безсимптомними або стабільними метастазами в центральній нервовій системі. У ході дослідження дозволявся перехід із групи кризотинібу в групу бригадинібу у разі зафіксованого прогресування хвороби на тлі лікування кризотинібом.

Із квітня 2016 по серпень 2017 року 275 пацієнтів були включені у дослідження та рандомізовані у дві групи у співвідношенні 1:1: перша група (n=137) отримувала перорально бригадинібу у дозі 180 мг на добу (із попереднім 7-денним введенням бригадинібу по 90 мг на добу), друга група (n=138) – кризотинібу у дозі 250 мг 2 рази на добу.

Результати

Час до погіршення загальної оцінки здоров'я/якості життя, функціональної активності та симптомів за EORTC QLQ-C30

Загальна оцінка здоров'я/якість життя (ЗОЗ/ЯЖ) погіршилася у 43,5% (57/131) пацієнтів у групі бригадинібу та у 53,4% (70/131) у групі кризотинібу, про що свідчило зниження кількості балів ЗОЗ/ЯЖ на ≥ 10 порівняно з початковим рівнем у будь-який проміжок часу перед кросовером. Медіана часу до значущого зниження бала ЗОЗ/ЯЖ становила 26,74 міс у групі бригадинібу та 8,31 міс у групі кризотинібу (відношення ризиків – ВР – 0,70; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,49–1,00; $p=0,0485$; рис. 1).

Час до погіршення ЗОЗ/ЯЖ у пацієнтів з метастазами у мозку (n=38 у кожній групі) був також тривалішим при застосуванні бригадинібу, ніж кризотинібу: медіана часу до погіршення ЗОЗ/ЯЖ складала 16,6 проти 4,7 міс для бригадинібу та кризотинібу відповідно (ВР 0,54; 95% ДІ 0,29–1,00; $p=0,04$). Використання бригадинібу також сприяло значному відтермінуванню погіршення показників емоційного та соціального функціонування, а також погіршення таких симптомів, як втома, нудота, блювання, втрата

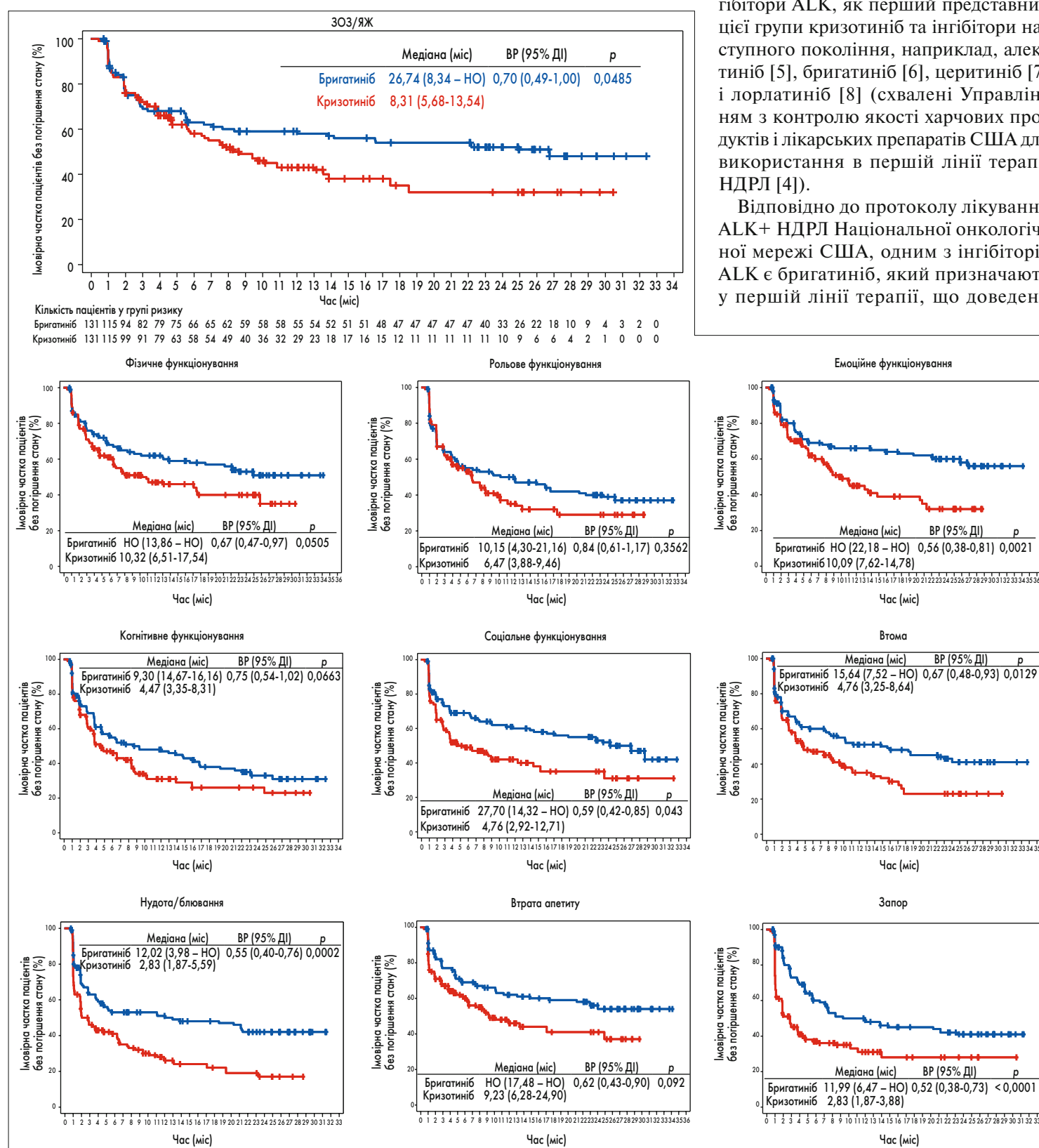


Рис. 1. Час до погіршення ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності і симптомів за EORTC QLQ-C30

НО – не оцінено.

Продовження на стор. 20.

Загальна оцінка здоров'я та якості життя пацієнтів з поширеним NSCL ALK+ у дослідженні III фази ALTA-1L

Порівняння ефективності бригаатинібу та кризотинібу у пацієнтів з ALK-позитивним недрібноклітинним раком легені, які раніше не отримували терапії інгібіторами тирозинкінази

Продовження. Початок на стор. 19.

апетиту та запор (рис. 1). Інші відмінності між групами у частці пацієнтів, оцінки фізичного та рольового функціонування, когнітивної функції та таких симптомів, як біль, задишка, безсоння й діарея у яких значно змінилися, не були статистично значущими.

Зміна ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності і симптомів за EORTC QLQ-C30 порівняно з початковими

При оцінюванні зміни середнього значення порівняно з початковим рівнем у різних часових точках,

обчисленого за методом найменших квадратів (Least squares, LS, 95% ДІ) з використанням лінійних змішаних моделей, бригаатиніб продемонстрував кращу позитивну динаміку, ніж кризотиніб, щодо ЗОЗ/ЯЖ, включно з показниками більшості функціональних шкал і шкал симптомів із міжгруповою різницею ≥ 5 балів на користь бригаатинібу щодо втрати апетиту та запору. У моделях, які включали структуру пропущених даних (pattern mixture models), статистично або клінічно значущої різниці між групами лікування не було.

Тривалість позитивної динаміки ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності і симптомів за EORTC QLQ-C30

У пацієнтів із покращенням ЗОЗ/ЯЖ медіана позитивної динаміки була значно довшою для бригаатинібу, ніж для кризотинібу (не досягнуто для бригаатинібу проти 11,99 міс для кризотинібу; $p < 0,001$; рис. 2). Медіана позитивної динаміки також була значно довшою при застосуванні бригаатинібу, ніж при застосуванні кризотинібу, за шкалами фізичного, рольового, емоційного та соціального функціонування, а також за шкалами симптомів втоми, нудоти, блювання та втрати апетиту ($p \leq 0,05$; рис. 2). Різниця між групами не була статистично значущою для шкал когнітивного функціонування, запору, задишки, безсоння та діареї.

Основні симптоми раку легені (задишка, кашель, біль у грудях) за EORTC QLQ-LC13

Анкету EORTC QLQ-LC13 заповнив 141 із 262 пацієнтів (54%). При оцінюванні даних було встановлено, що задишка посилювалася під час лікування

у 42,9% (27/63) пацієнтів у групі бригаатинібу та 53,8% (42/78) у групі кризотинібу. Медіана часу до посилення задишки становила 23,98 міс для бригаатинібу проти 8,25 міс для кризотинібу (BP 0,64; 95% ДІ 0,39-1,05; $p = 0,0758$). Медіани позитивної динаміки задишки у групі бригаатинібу досягнуто не було, в той час як у групі кризотинібу вона склала 16,56 міс.

Висновки

Бригатиніб є першим ALK-інгібітором, який забезпечував не лише вищу ефективність, а й значне покращення ЗОЗ/ЯЖ порівняно з кризотинібом у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ, котрі раніше не приймали інгібіторів тирозинкінази. Відповідно до первинних клінічних результатів оцінки ЗОЗ/ЯЖ, отриманих у дослідженні ALTA, у якому вивчали ефективність застосування бригаатинібу у другій лінії терапії у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ, у дослідженні ALTA-1L бригаатиніб продовжував демонструвати переваги щодо ЗОЗ/ЯЖ, такі як відтермінування погіршення ЗОЗ/ЯЖ та кількох показників функціональних шкал і шкал симптомів, порівняно з кризотинібом. Ці результати узгоджуються з даними попереднього аналізу, які демонструють, що використання бригаатинібу в першій лінії лікування пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ забезпечує вищу порівняно з кризотинібом виживаність без прогресування та знижує ризик прогресування захворювання або смерті. Це дозволяє рекомендувати його як препарат вибору порівняно із кризотинібом для першої лінії лікування пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ.

Оскільки тривалість застосування бригаатинібу у першій лінії, ймовірно, буде подовжена, результати, про які повідомляє пацієнт, відіграють важливу роль для визначення оптимальної послідовності використання препаратів у раніше не лікованих пацієнтів з ALK+ НДРЛ. Ефективність, безпека, а тепер і дані про ЗОЗ/ЯЖ, отримані в дослідженні ALTA-1L, свідчать на користь застосування бригаатинібу як першої лінії терапії у пацієнтів із поширеним ALK+ НДРЛ.

За матеріалами Garcia Campelo M.R., Lin H.M., Zhu Y., Perol M., Jahanzeb M., Popat S., Zhang P., Camidge D.R. Health-related quality of life in the randomized phase III trial of brigatinib vs crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK + non-small cell lung cancer (ALTA-1L). Lung Cancer. 2021 May; 155: 68-77. Doi: 10.1016/j.lungcan.2021.03.005. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33744781.

Переклала з англ. Ольга Гуйванюк

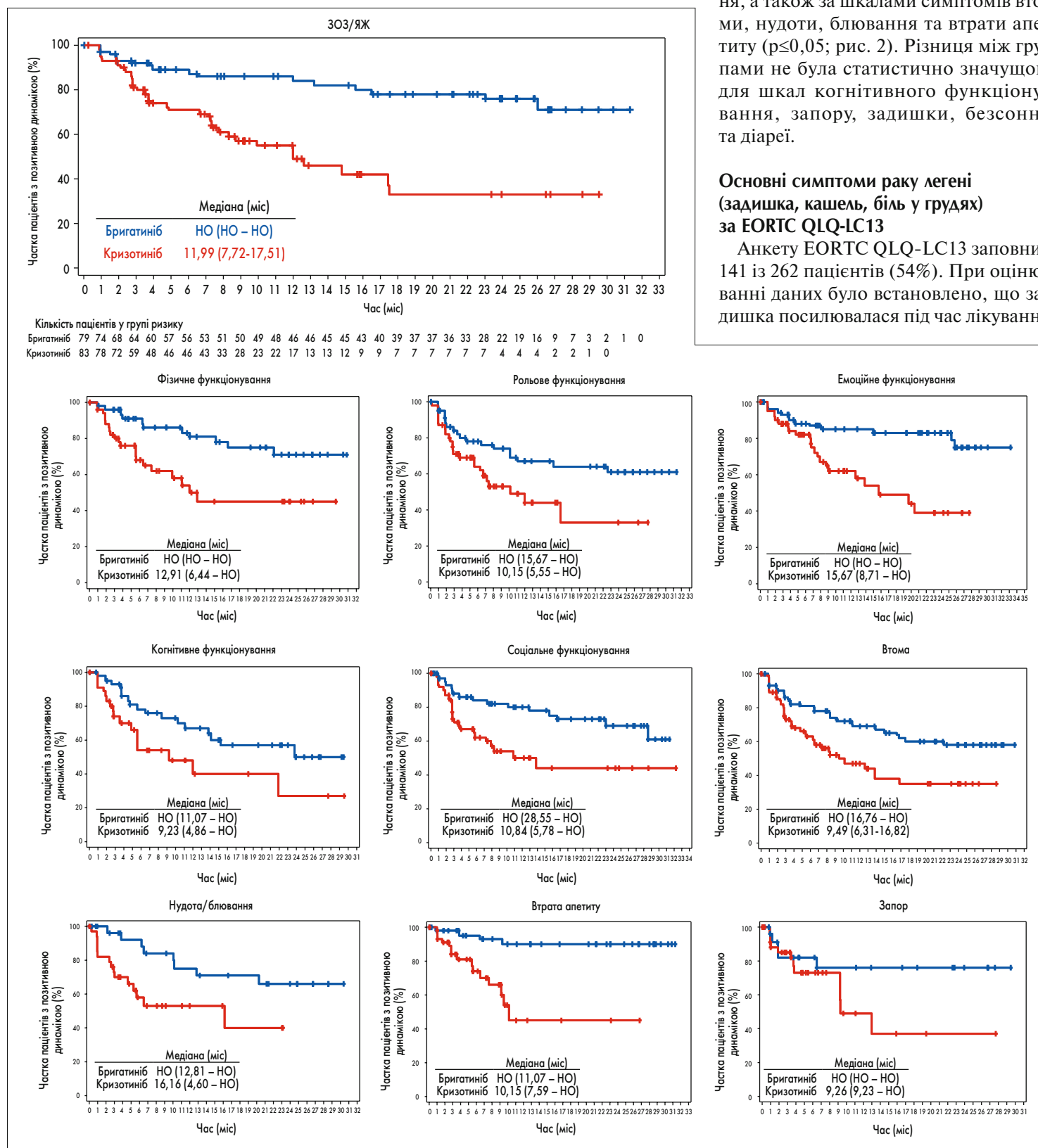


Рис. 2. Позитивна динаміка ЗОЗ/ЯЖ, функціональної активності та симптомів за EORTC QLQ-C30



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/OG/0001