

Можливості застосування бригаатинібу у лікуванні ALK+ недрібноклітинного раку легені

Протягом останніх 10-15 років вивчення та ідентифікація генетичних мутацій зумовили розроблення та впровадження таргетних препаратів. Ці лікарські засоби сьогодні широко використовують при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ) з транслокацією гена кінази анапластичної лімфоми (ALK). Першим представником класу ALK-інгібіторів став кризотиніб. Однак його застосування супроводжувалося розвитком резистентності та швидким прогресуванням захворювання, що зумовило створення ALK-інгібіторів наступних поколінь, які характеризувалися вищою ефективністю та кращою проникністю у центральну нервову систему (ЦНС). Новими науковими даними та практичним досвідом призначення нових таргетних препаратів ділилися провідні фахівці онкологічної галузі у рамках щорічного онкологічного конгресу UpToDate 3.0, який пройшов за ініціативи OncoHub та Національного інституту раку 24-25 листопада 2022 року у м. Київ.



Доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олексій Сергійович Зотов висвітлює тему сучасних підходів до лікування ALK-позитивного (ALK+) НДРЛ.

— Розвиток онкологічної галузі у XXI столітті сприяв удосконаленню тактики лікування онкохворих, що зумовило перехід від призначення рутинної емпіричної терапії НДРЛ до персоналізованого протипухлинного лікування. Останнє передбачає використання даних молекулярного (генетичного) аналізу конкретного пацієнта. Етап молекулярної діагностики включає визначення експресії окремих молекул пухлиною, активності шляхів метаболізму та регуляції клітинного циклу, механізмів резистентності до терапії і її токсичності, що дозволяє обрати оптимальну тактику лікування. Вибір терапії у хворих на НДРЛ ІВ-ІІІА стадії передбачає оперативне лікування у поєднанні з неoad'ювантною чи ад'ювантною терапією, а у пацієнтів з місцево-поширеним чи метастатичним НДРЛ — призначення таргетних препаратів на основі результатів молекулярної діагностики.

Визначення ролі транслокації ALK у розвитку НДРЛ є однією з найважливіших подій у розумінні природи захворювання та розширення можливостей його персоналізованого лікування. Транслокація гена ALK — це внутрішньохромосомна перебудова 2-ї хромосоми, що призводить до утворення онкогена EML4/ALK та є рідкісним генетичним порушенням, яке діагностують тільки у 5-7% хворих на неплоскоклітинний НДРЛ. Відомо, що ALK переважно експресується в мозку, тонкій кишці та яєчках, але не в нормальних лімфоїдних клітинах (M.H. Morris et al., 1994), та відіграє значну роль у розвитку й функціонуванні нервової системи, оскільки контролює основні механізми клітинної проліферації, виживання та диференціювання у відповідь на позаклітинні стимули (T. Iwahara et al., 1997; S. Yao et al., 2013).

Пацієнти з ALK+ НДРЛ переважно є особами молодого віку, які не курять, з гістологічним підтипом аденокарциномою, майже у половині з них виявляють метастатичне ураження головного мозку та печінки. Терапія цієї групи хворих передбачає призначення ALK-інгібіторів.

ALK-інгібітором першого покоління є кризотиніб, первинно схвалений для будь-якої лінії лікування НДРЛ. Однак його застосування супроводжувалося швидким формуванням рефрактерності, що стало причиною розроблення інгібіторів ALK другого покоління, найновішим представником яких є бригаатиніб. Згідно з настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN, Guidelines Version 5.2022), у першій лінії терапії ALK+ НДРЛ рекомендовано призначати алектиніб, бригаатиніб і лорлатиніб. При цьому кризотиніб слід застосовувати тільки в окремих випадках.

У перших дослідженнях з вивчення ефективності таргетних препаратів, одним із яких є PROFILE 1014, у раніше не лікованих хворих на ALK+ НДРЛ показано переваги застосування кризотинібу порівняно з пеметрекседом у поєднанні з цисплатиною чи карбоплатиною. При використанні кризотинібу зафіксовано довшу медіану виживаності без прогресування (ВБП) та зниження на 55% ризику прогресування або смерті (B.J. Solomon et al., 2014).

Новим селективним ALK-інгібітором, структура молекули якого зумовлює високу активність і селективність, є бригаатиніб (W.S. Huang et al., 2016). Цей препарат вивчали у дослідженні ІІІ фази ALTA-1L у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK+ НДРЛ, які попередньо не отримували терапію інгібіторами ALK. На момент проведення першого проміжного аналізу результатів дослідження частота об'єктивної відповіді, зафіксована незалежним контрольним комітетом у засліпленому режимі (BIRC), у хворих із вимірюваними внутрішньочерепними метастазами була вищою у групі бригаатинібу, ніж кризотинібу, і складала 78% (95% довірчий інтервал — ДІ — 52-94) та 26% (95% ДІ 11-52) відповідно. Медіана тривалості відповіді (ТВ) не була досягнута (НД) у групі бригаатинібу, а у групі кризотинібу цей показник склав 9,2 міс (95% ДІ 3,9-9,2). На момент проведення другого

проміжного аналізу у пацієнтів із вимірюваними внутрішньочерепними метастазами відмічалася зростання частоти повної відповіді на терапію бригаатинібом, при цьому у групі його застосування медіана ТВ не було досягнуто. Кращі показники кумулятивної частоти прогресування в ЦНС за даними незалежної оцінки у популяції пацієнтів, які почали приймати призначене лікування (ІТТ-популяції), були у групі бригаатинібу порівняно з кризотинібом. За даними BIRC медіана ВБП у пацієнтів з будь-якими метастазами у ЦНС складала 24,0 міс (95% ДІ 18,4 — НД) при отриманні бригаатинібу та 5,6 міс (95% ДІ 3,8-9,4) у групі кризотинібу (p<0,0001), а у хворих без метастазів у ЦНС — 24,0 міс (95% ДІ 16,7 — НД) та 13,0 міс (95% ДІ 9,5-21,1) відповідно (p=0,0298). За оцінкою дослідника медіана ВБП складала 29,4 міс (95% ДІ 21,2 — НД) у хворих, які отримували бригаатиніб, проти 9,2 міс (95% ДІ 7,4-12,9) у пацієнтів, яким призначали кризотиніб (p<0,0001; D.R. Camidge et al., 2019).

При порівнянні ефективності ALK-інгібіторів при метастазах у головному мозку у раніше не лікованих пацієнтів з ALK+ НДРЛ найвищий рівень загальної відповіді відмічався при застосуванні церитинібу і бригаатинібу (D. Kerstein et al., 2015; E. Shaw et al., 2014). При оцінюванні впливу бригаатинібу на загальний стан/якість життя (за даними GHS/QoL) час до настання погіршення при застосуванні бригаатинібу склав 26,7 міс (95% ДІ 8,3 — НД), а в групі кризотинібу цей показник становив 8,3 міс (95% ДІ 5,7-13,5; p=0,049). Медіана тривалості покращення стану за даними GHS/QoL не була досягнута у групі бригаатинібу та складала 12,0 міс (95% ДІ 7,7-17,5) у пацієнтів, які отримували кризотиніб (p<0,0001).

Отже, таргетна терапія ALK+ НДРЛ має високу ефективність порівняно зі стандартною хімотерапією. При цьому застосування бригаатинібу у раніше не лікованих пацієнтів дозволяє відтермінувати прогресування хвороби на тривалий час і забезпечити належну якість життя.



Завідувачка відділення клінічних і наукових досліджень Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), лікар-онколог, хімотерапевт, кандидат медичних наук Дінара Есенбеківна Ріспаєва розповіла про практичний досвід використання бригаатинібу після алектинібу при ALK+ НДРЛ на прикладі клінічного випадку.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 54 роки.

Звернулася у клініку зі скаргами на тривалу задишку, яка посилювалася при невеликому фізичному навантаженні та зберігалася протягом 3 місяців. З анамнезу життя відомо, що пацієнтка кинула курити у 2020 році (індекс пачко-років — 8). Анамнез захворювання: хворіла на пневмонію у 2020 році та на COVID-19 у вересні 2021 року. Пацієнтку було направлено на комп'ютерну томографію (КТ; 03.2021), за допомогою якої виявлено солітарне вогнище у правій легені. Це стало підставою для проведення біопсії з зони ураження (18.03.2021), що дала змогу визначити аденокарциному низького ступеня диференціації. За даними імуногістохімічного аналізу було виявлено, що пухлина є ALK+ та PD-L1 негативною. При проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку (04.2021) візуалізовано солітарне вогнище з чіткими контурами, розміщене справа субкортикально. Хворій встановлено діагноз (04.2021) аденокарцинома правої легені cT2N1M1 G3 із вторинним ураженням головного мозку, легенів; IV стадія.

У кінці травня 2021 р. хворій було призначено алектиніб (доза препарату складала 1200 мг) з подальшою редукацією дози до 600 мг/добу. У зв'язку з розвитком периферичних набряків, збільшенням маси тіла і значним погіршенням якості життя у жовтні 2021 р. препарат було відмінено. На тлі застосування алектинібу у хворої відмічалася позитивна динаміка в обох легенях за даними КТ і головному мозку (зменшення вогнищ ураження) за даними МРТ. Через розвиток побічних явищ на тлі використання алектинібу його було відмінено. Іншим доступним в Україні ALK-інгібітором залишався лише

кризотиніб, який і був призначений пацієнтці; застосування кризотинібу супроводжувалося стабілізацією процесу. Наступною лінією терапії після кризотинібу стало призначення нового ALK-інгібітора бригаатинібу у дозі 180 мг 1 р/добу. На той час було запропоновано програму раннього доступу (Early Access Program, EAP) до бригаатинібу, розраховану на пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше отримували ALK-інгібітори та не мали змоги взяти участь у клінічних дослідженнях. За даними КТ у хворої відмічалася зменшення всіх вимірюваних вогнищ у легенях, а за результатами МРТ — солітарного вогнища у головному мозку.

Основна мета EAP — забезпечити бригаатинібом пацієнтів, які мають показання до його застосування. Сучасні дані підтверджують ефективність використання бригаатинібу у пацієнтів з ALK+ НДРЛ в умовах клінічної практики. Підставою для застосування бригаатинібу у хворої стали обнадійливі результати цілої низки досліджень, проведених як у раніше не лікованих пацієнтів, так і в хворих, що попередньо отримували кризотиніб чи ALK-інгібітори наступного покоління.

У клінічному дослідженні UVEA-Brig взяли участь пацієнти з IV стадією ALK+ НДРЛ, котрі попередньо отримували більше ніж одну лінію терапії ALK-інгібіторами. Загальна частота відповіді на лікування коливалася від 17 до 67% після застосування алектинібу, а середня тривалість терапії бригаатинібом становила 16,5 міс (95% ДІ 12,9-18,5) та варіювала залежно від лінії терапії (S. Popat et al., 2021). В одноступовому дослідженні ІІ фази ATOMIC вивчали ефективність бригаатинібу у дозі 180 мг/добу у пацієнтів з ALK+ поширеним НДРЛ після лікування ALK-інгібіторами (кризотинібом, алектинібом). Було показано, що загальна частота відповіді у 20 пацієнтів, які отримували бригаатиніб, складала 40%, а медіана ВБП — 6,4 міс (95% ДІ 4,6 — НД; T.E. Stinchcombe et al., 2019).

Ефективність бригаатинібу у пацієнтів з ALK+ НДРЛ, у яких спостерігалася прогресування на тлі застосування алектинібу або церитинібу, вивчалася у дослідженні ІІ фази ALTA-2. У клінічне дослідження включали пацієнтів з ALK+ НДРЛ ІІІВ або ІV стадії, у яких відзначалося прогресування захворювання на фоні лікування алектинібом, церитинібом або кризотинібом протягом щонайменше 12 тижнів, з функціональним статусом 0-1 за ECOG, які не отримували одночасно алектиніб і церитиніб та в яких були відсутні симптомні метастази в ЦНС. Критерії виключення з дослідження: попередня терапія інгібіторами ALK та тирозинкінази, крім кризотинібу, алектинібу чи церитинібу. Пацієнти отримували затверджену дозу бригаатинібу 180 мг 1 р/добу. У разі рентгенологічного прогресування, на розсуд дослідника, пацієнтам, котрі отримували бригаатиніб у дозі 180 мг 1 р/добу, у яких під час лікування не зафіксовано токсичності вище 2 ступеня, було дозволено підвищити дозу до 240 мг 1 р/добу чи продовжити лікування в поточній дозі. Первинною кінцевою точкою був загальний рівень відповіді (ORR), оцінений незалежним наглядовим комітетом (IRC). Проаналізовано циркулюючу ДНК пухлини. Вторинні кінцеві точки включали безпеку, переносимість, тривалість відповіді (DOR) за IRC, ВБП за IRC та загальну виживаність при лікуванні бригаатинібом загалом і в підгрупі пацієнтів з метастазами в головному мозку. Загалом 26% пацієнтів отримали 3 попередні лінії терапії, 40% — 2 лінії, а 34% — 1. Незалежна оцінка IRC підтвердила частоту ORR — 26,2%, DOR становила 6,3 міс (95% ДІ 5,6 — НД). Рівень контролю захворювання за оцінкою IRC становив 54,4% (56 із 103; 95% ДІ 44,3-64,2). Медіана ВБП, оцінена IRC, дорівнювала 3,8 міс (95% ДІ 3,5-5,8) у загальній популяції.

Таким чином, у дослідженні ALTA-2 була доведена ефективність бригаатинібу у пацієнтів із ALK+ НДРЛ, який прогресував на фоні попереднього лікування алектинібом або церитинібом. Бригатиніб проявив помірну клінічну активність, що, на думку дослідників, пов'язано з базовими та молекулярними характеристиками захворювання чи даними щодо кількості ліній попередньої терапії вибраної популяції пацієнтів (S.P. Ignatius et al., 2022). Профіль токсичності бригаатинібу не відрізнявся від таких інших ALK-інгібіторів.

Отже, дані клінічного випадку та серії клінічних досліджень свідчать про те, що бригаатиніб є ефективним препаратом із хорошою переносимістю незалежно від кількості попередніх ліній терапії ALK-інгібіторами.

Таким чином, бригаатиніб продемонстрував клінічно значущу ефективність і прийнятний профіль безпеки у серії клінічних досліджень при ALK+ НДРЛ.

Підготувала Ірина Пікалюк

C-APROM/UA/ALUN/0017



ВЖЕ ЗАТВЕРДЖЕНО

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ З ПРИЙОМОМ РАЗ НА ДОБУ
ДЛЯ ALK-ПОЗИТИВНОГО НДКРЛ¹



ALK: кіназа анапластичної лімфоми; НДКРЛ: недрібноклітинний рак легенів
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЛУНБРИГ®

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЛУНБРИГ®.

Діюча речовина: brigantiniб; 1 таблетка містить 30 мг або 90 мг, або 180 мг бригадинібу. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імунomodulatory засоби. Протипухлинні засоби. Інші неопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Бригадиніб. Код АТХ L01XE43.

ПОКАЗАННЯ: Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним до кінази анапластичної лімфоми (ALK), які раніше не отримували лікування інгібітором ALK. Алунбриг у вигляді монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючим НДКРЛ, позитивним до ALK, які раніше отримували кризотиніб.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Алунбриг®. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 25\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® в рекомендованих дозах, були підвищення рівня АСТ, підвищення рівня КФК, гіперглікемія, підвищення рівня ліпази, гіперінсулінемія, діарея, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня амілази, анемія, нудота, втомлюваність, гіпофосфатемія, зменшення кількості лімфоцитів, кашель, підвищення рівня лужної фосфатази, висип, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), міалгія, головний біль, артеріальна гіпертензія, зменшення кількості лейкоцитів, задишка та блювання. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($> 2\%$), зареєстрованими у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у рекомендованих дозах, окрім випадків, пов'язаних із прогресуванням новоутворення, були пневмонія, пневмоніт, задишка та гарячка. Найбільш поширені побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували Алунбриг® у дозі 180 мг (N = 274): пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, анемія, зменшення кількості лімфоцитів, збільшення АЧТЧ, зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості нейтрофілів, зменшення кількості тромбоцитів, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіпофосфатемія, гіпомагніємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, зниження апетиту, безсоння, головний біль, периферична нейропатія, запаморочення, порушення пам'яті, дисгевзія, зорове порушення, брадикардія, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, тахікардія, прискорене серцебиття, гіпертензія, кашель, задишка, пневмоніт, підвищення рівня ліпази, діарея, підвищення рівня амілази, нудота, блювання, біль у животі, закреп, стоматит, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, підвищення рівня АСТ, підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, гіпербілірубінемія, висип, свербіж, сухість шкіри, реакція фоточутливості, підвищення рівня КФК в крові, міалгія, артралгія, скелетно-м'язовий біль у грудях, біль у кінцівках, скелетно-м'язова скутість, підвищення рівня креатиніну в крові, втомлюваність, набряки, гарячка, біль у грудях несерцевого походження, дискомфорт у грудях, біль, підвищений рівень холестерину в крові, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Алунбриг® є інгібітором тирозинкінази, мішенями якого є кіназа анапластичної лімфоми (ALK), c-ros онкоген 1 (ROS1) та інсуліноподібний рецептор фактору росту 1 (IGF-1R). У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бригадиніб інгібував аутофосфорильовання ALK і ALK-опосередковане фосфорильовання низхідного сигнального білка STAT3. В дослідженнях *in vitro* бригадиніб інгібував проліферацію клітинних ліній, що експресують рекомбінантні білки EML4-ALK і NPM-ALK, і продемонстрував дозозалежне інгібування ксенотрансплантатного росту EML4-ALK-позитивного недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) у мишей. В дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бригадиніб інгібував життєздатність клітин, що експресують мутантні форми EML4-ALK, асоційовані з резистентністю до інгібіторів ALK, включаючи G1202R та L1196M. **Умови зберігання.** Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмБХ, Австрія / Takeda Austria GmbH, Austria. Р. П. МОЗ України UA/18553/01/01, UA/18553/01/02, UA/18553/01/03 від 22.02.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

C-APROM/JA/ALUN/001



ONCOLOGY

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua