

Таргетная терапия распространенного немелкоклеточного рака легкого с транслокацией ALK: бригатиниб расширяет наши возможности и обеспечивает успех в борьбе с прогрессированием болезни

Е. В. Артамонова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена роли и месту бригатиниба в общей стратегии лечения ALK-позитивного распространенного НМРЛ. Бригатиниб представляет собой новый мультикиназный ингибитор, который в зарегистрированной дозе 180 мг в сутки обладает чрезвычайно высокой активностью против широкого спектра мутаций ALK. У пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, прогрессирующим на фоне кризотиниба, бригатиниб обеспечил 16,7 месяца медианы выживаемости без прогрессирования болезни и 34,1 месяца медианы продолжительности жизни при высокой непосредственной эффективности терапии. Так, при независимой оценке данных исследования ALTA общая частота объективного ответа на бригатиниб в дозе 180 мг в сутки (после 7-дневной вводной дозы 90 мг в сутки) во второй линии таргетной терапии достигла 56% при медиане продолжительности ответа 15,7 месяца. Важной особенностью бригатиниба является его активность в отношении интракраниальных метастазов: ЧОО со стороны измеримых метастазов в головном мозге достигла 67%, медиана длительности ответа – 16,6 месяца, и медиана выживаемости без прогрессирования в ЦНС – 18,4 месяца. Препарат характеризуется предсказуемой и управляемой токсичностью, а предварительные данные программы раннего доступа свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости бригатиниба российской популяцией пациентов. Планируемая в Российской Федерации регистрация бригатиниба во второй линии терапии распространенного НМРЛ с транслокацией ALK значительно расширит наши возможности в борьбе с этим грозным заболеванием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немелкоклеточный рак легкого, ALK, бригатиниб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer with ALK translocation: brigatinib expands our capabilities and ensures success in fight against disease progression

E. V. Artamonova

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

SUMMARY

The article explores a role of brigatinib in a basic strategy of treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with progressive disease on or with intolerance to crizotinib. Brigatinib, a next-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, at an approved dose of 180 mg once daily (with 7-day lead-in at 90 mg) is associated with extremely high activity against a wide range of ALK mutations. Brigatinib demonstrate improvement in both, long-term efficacy (the median progression-free survival is 16.7 months, the median overall Survival is 34.1 months) and short-term response to treatment. Thus, in ALTA trial Brigatinib at a dose of 180 mg per day (with lead-in) in the 2nd line of targeted therapy, was associated with IRC (independent review committee)-assessed overall objective response rate of 56% and the median duration of response of 15.7 months. Brigatinib demonstrated a high efficacy against intracranial disease: the rate of objective response in measurable brain metastases was 67%, the median duration of response was 16.6 months, and the median progression-free survival in the central nervous system was 18.4 months. The safety profiles of brigatinib characterized by predictable and manageable toxicity. Brigatinib demonstrate the same high efficacy and good tolerability in Russian ALK+ NSCLC patients within early access programme. The expected approval of brigatinib for ALK+ NSCLC patients in the Russian Federation in the 2nd line of treatment can significantly expand our capabilities in the fight against this formidable disease.

KEY WORDS: non-small-cell lung cancer, ALK, brigatinib.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflicts of interest.

Рак легкого [РЛ] является одним из лидеров в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в мире: по данным GLOBOCAN 2020, ежегодно более 2 млн 200 тыс. человек заболевают и почти 1 млн 800 тыс. погибают от этой патологии [1]. В Российской Федерации в 2019 году выявлено 60 113 новых случаев рака легкого, трахеи, бронхов, а годичная летальность составила 49% [2]. К сожалению, по прогнозам статистиков, и в обозримом будущем РЛ будет оставаться проблемой номер один в онкологии, продолжая не просто удерживать первое место в структу-

ре смертности вплоть до 2030 года, но и существенно опережать по этому показателю другие нозологии [3].

Возможности терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) до недавнего времени были весьма ограничены: эффективность комбинированных режимов платиносодержащей химиотерапии не превышала 32%, годичная выживаемость составляла 30–40%, 2 года переживали только 10–15% пациентов, а кривые общей выживаемости (ОВ) при эмпирическом подходе практически не различались в зависимости от применяемой схемы [4, 5, 6, 7]. Ситуация принципиально

изменилась благодаря развитию двух стратегических направлений онкологической науки: таргетной терапии и онкоиммунологии.

Открытие фундаментального механизма «ускользания» опухоли от иммунного ответа в результате активации пути PD 1/PD-L1 с последующей разработкой препаратов, блокирующих «контрольные точки» иммунитета (анти-PD1 и анти-PD-L1 МКА), казалось, во многом решит проблему лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (мНМРЛ), однако на практике иммунотерапия оказалась значительно менее эффективной при наличии в опухоли онкогенной драйверной мутации [8, 9, 10, 11]. Это привело к инициации углубленных научных программ по молекулярно-генетическому тестированию с расшифровкой механизмов развития лекарственной резистентности, а также совершенствованию методов таргетной терапии с разработкой новых препаратов, более эффективно блокирующих целевую мишень в злокачественной клетке. Одним из таких инновационных препаратов является бригатиниб – новый ингибитор протеинкиназ для лечения ALK-позитивного мНМРЛ.

1. Характеристика ALK-позитивного НМРЛ. Первые успехи таргетной терапии

Исторический термин «НМРЛ» объединяет весьма неоднородную группу заболеваний как с точки зрения гистологического строения, так и с точки зрения молекулярно-генетических характеристик опухоли. Так, значительная часть аденокарцином связана с выявлением той или иной драйверной мутации, включая мутации EGFR, ALK, ROS 1, BRAF600, RET, MET и многие другие [12]. ALK или anaplastic lymphoma kinase была идентифицирована в 2005 году. Повреждения и изменения гена *ALK* впервые обнаружены при крупноклеточной анапластической лимфоме, а затем выявлены при других злокачественных новообразованиях, включая НМРЛ, нейробластомах, некоторые саркомы. Перестройки (транслокации) в гене *ALK* встречаются в 3–7 % случаев аденокарцином легкого, причем в подавляющем большинстве происходит слияние с геном ассоциированного с микротрубочками иглокожих белка 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4 или *EML4*). Таким образом, *EML4-ALK fusion* – ген, лоцирующийся во второй хромосоме, представляет собой фрагменты гена *EML4*, присоединенные к участку гена *ALK* в результате инверсии или транслокации [13, 14]. Рутинным методом выявления этого нарушения является иммуногистохимическое (ИГХ) или иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование, дополненное (при необходимости) флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) [15]. Клинически наличие химерного онкогена *EML4-ALK* связано с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ EGFR и высокой вероятностью метастатического поражения головного мозга.

Первым препаратом для лечения ALK-позитивного мНМРЛ стал кризотиниб – конкурентный ингибитор АТФ тирозинкиназ рецепторов ALK, MET и ROS 1. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы

PROFILE 1014 [16] кризотиниб сравнивали с химиотерапией (ХТ) по схеме «пеметрексед + цисплатин или карбоплатин» у 343 пациентов ALK-положительным мНМРЛ в первой линии лечения распространенной стадии заболевания. При прогрессировании на ХТ пациенты могли переходить на кризотиниб (разрешен кроссовер). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП) при независимой радиологической оценке. Кризотиниб продемонстрировал преимущества перед стандартными режимами ХТ по всем основным оцениваемым показателям, включая частоту объективного ответа (ЧОО), которая в группе кризотиниба составила 75 % (95-процентный доверительный интервал [ДИ]: 67–81), в группе химиотерапии – 45 % (95 % ДИ: 37–53) и медиану ВБП – 10,9 против 7,0 месяца соответственно (отношение рисков [ОР] прогрессирования или смерти при применении кризотиниба равно 0,45; 95 % ДИ: 0,35–0,60; $p < 0,001$). Наиболее частыми побочными эффектами кризотиниба были нарушения зрения, диарея, тошнота и отеки, наиболее частыми нежелательными явлениями химиотерапии – тошнота, усталость, рвота и снижение аппетита. Применение кризотиниба было связано с более значительным уменьшением тяжести симптомов рака легкого и большим улучшением качества жизни пациентов [16].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы PROFILE 1007 ($n = 347$) во второй линии терапии ALK-позитивного мНМРЛ кризотиниб сравнивали с монокимиотерапией пеметрекседом или доцетакселом. Медиана ВБП в группе кризотиниба была достоверно больше и составила 7,7 месяца по сравнению с 3,0 месяца всей группе ХТ (ОР = 0,49; 95 % ДИ: 0,37–0,64; $p < 0,001$), а также при разделении на подгруппы пеметрекседа (медиана ВБП 4,2 месяца) и доцетаксела (медиана ВБП 2,6 месяца). ЧОО в группе кризотиниба составила 65 % (95 % ДИ: 58–72), в группе ХТ – только 20 % (95 % ДИ: 14–26; $p < 0,001$), причем эффективность кризотиниба достоверно превышала таковую и для пеметрекседа (29 %), и для доцетаксела (7 %). По результатам этих исследований кризотиниб был признан стандартом как первой, так и второй линии терапии ALK-позитивного НМРЛ.

Необходимо отметить, что и международные, и отечественные рекомендации предусматривают проведение молекулярно-генетического тестирования с назначением таргетной терапии в первой линии лечения больных мНМРЛ с драйверными мутациями [17, 18]. При выявлении транслокаций ALK национальные рекомендации по лечению злокачественных новообразований бронхов и легкого IV стадии рекомендуют назначение именно таргетной терапии [18].

К сожалению, основным (и довольно универсальным) недостатком таргетной терапии является развитие резистентности. Так, несмотря на высокую эффективность кризотиниба, у половины пациентов в течение 1-го года развивается лекарственная устойчивость, в большинстве случаев связанная с появлением вторичных мутаций [19]. Некоторые из них, такие как G1202R, S1206Y и G1269A, вызывают стерические помехи для ингибиторов ALK, позволяя возобновить его активность [20]. Кроме того, G1202R в ALK является аналогом мутаций ROS 1 G2302R

Таблица 1
Активность кризотиниба, церитиниба, алектиниба и бригаиниба в отношении различных мутаций ALK

ALK mutant	Активность препарата IC ₅₀ (ингибирование мутационного процесса на 50%)				Активность препарата, IC ₉₀ (ингибирование мутационного процесса на 90%)			
	Crizotinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Brigatinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Ceritinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Alectinib IC ₅₀ ± SD (nM)	Crizotinib IC ₉₀ ± SD (nM)	Brigatinib IC ₉₀ ± SD (nM)	Ceritinib IC ₉₀ ± SD (nM)	Alectinib IC ₉₀ ± SD (nM)
Native	107 ± 11	14 ± 1	37 ± 8	25 ± 8	331 ± 87	38 ± 10	112 ± 15	56 ± 5
T1151Tins	1109 ± 453 ^Λ	114 ± 39	283 ± 9	201 ± 12	1469 ± 413 ^Λ	416 ± 169	734 ± 486	444 ± 130
L1152R	844 ± 100 ^Λ	11 ± 2	437 ± 216	62 ± 9	1247 ± 206 ^Λ	34 ± 8	1270 ± 790	88 ± 59
L1152P	721 ± 141	20 ± 7	451 ± 170	48 ± 8	1528 ± 129	94 ± 34	1227 ± 624	78 ± 14
C1156Y	529 ± 152 ^Λ	45 ± 19	195 ± 70	67 ± 33	1421 ± 266 ^Λ	129 ± 41	449 ± 160	149 ± 57
I1171N	532 ± 122 ^Λ	124 ± 36	119 ± 42	724 ± 130 ^Λ	1058 ± 258 ^Λ	278 ± 80	201 ± 62	1191 ± 681 ^Λ
F1174C	238 ± 128	58 ± 27	109 ± 70 ^Λ	31 ± 13	718 ± 432	160 ± 73	229 ± 159 ^Λ	116 ± 55
F1174L	253 ± 90 ^Λ	55 ± 21	117 ± 53	44 ± 10	618 ± 124 ^Λ	137 ± 45	304 ± 145	110 ± 8
F1174V	257 ± 101 ^Λ	64 ± 11	121 ± 55 ^Λ	46 ± 19	834 ± 282 ^Λ	195 ± 33	271 ± 110 ^Λ	206 ± 164
V1180L	170 ± 47	11 ± 3	16 ± 6	597 ± 172	406 ± 123	36 ± 11	42 ± 20	1235 ± 700
L1196M	589 ± 97 ^Λ	41 ± 14	67 ± 17	133 ± 55	1707 ± 138 ^Λ	118 ± 30	166 ± 55	327 ± 105
L1198F	17 ± 6	82 ± 41	697 ± 167	84 ± 45	54 ± 23	242 ± 88	1316 ± 110	226 ± 85
G1202R	617 ± 76 ^Λ	184 ± 45	354 ± 73 ^Λ	695 ± 260 ^Λ	1638 ± 236 ^Λ	762 ± 249 [*]	1042 ± 214 ^Λ	1886 ± 651 ^Λ
D1203N	459 ± 176 ^Λ	79 ± 31	159 ± 76	42 ± 19	1370 ± 426 ^Λ	276 ± 109	420 ± 164	196 ± 114
S1206F	199 ± 61 ^Λ	43 ± 17	39 ± 17	34 ± 11	542 ± 155 ^Λ	120 ± 42	99 ± 25	133 ± 86
S206Y	179 ± 62 ^Λ	36 ± 16	42 ± 13	19 ± 8	435 ± 127 ^Λ	109 ± 36	99 ± 19	77 ± 36
E1210K	240 ± 79	107 ± 38	80 ± 27	59 ± 27	798 ± 340	366 ± 171	202 ± 101	200 ± 85
G269A	509 ± 146 ^Λ	9 ± 5	29 ± 15	56 ± 19	1413 ± 306 ^Λ	22 ± 10	61 ± 21	125 ± 66
Parental*	1237 ± 241	3214 ± 725	1666 ± 759	2067 ± 1395	2088 ± 262	9502 ± 997	2841 ± 2239	7461 ± 3033

Примечание: * – нетрансформированные клетки Ba / F3, выращенные в присутствии IL-3. Красная заливка указывает на то, что значение IC₅₀ или IC₉₀ превышает общий стационарный уровень в плазме для этого препарата (C_{ave}). ^Λ – обозначает мутации ALK, связанные с развитием клинической резистентности; ^{*} – значение IC₉₀ для G1202R превышает значение C_{ave} для дозировки 90 мг, но не превышает для дозировки 180 мг бригаиниба.

и MET G1163R, и все эти мутации обеспечивают лекарственную устойчивость при лечении НМРЛ [21]. Другим механизмом развития резистентности являются мутации EGFR и KRAS или увеличение числа копий гена *EML4-ALK* (более четырех копий гена на клетку в 40% клеток в опухоли) [22]. Необходимо отметить, что активность кризотиниба в отношении интракраниальных метастазов невысока, и в значительной части случаев локализацией прогрессирования является головной мозг, а также печень. Для лечения пациентов с развитием резистентности, обусловленной появлением вторичных мутаций или увеличением числа копий гена *ALK*, были разработаны препараты второго и третьего поколения, такие как церитиниб, алектиниб, бригаиниб и лорлатиниб.

2. Бригаиниб. Роль препарата в лечении ALK-позитивного мНМРЛ с прогрессированием на предшествующей терапии кризотинибом. Результаты лечения в подгруппе с метастазами в головном мозге

2.1. Характеристика бригаиниба

Бригаиниб – мультикиназный ингибитор широкого спектра действия с активностью в отношении киназы анапластической лимфомы (ALK), ROS 1, рецептора инсу-

линоподобного фактора роста-1 (IGF-1R) и FLT-3, а также делеции и точечных мутаций EGFR. Бригаиниб ингибирует аутофосфорилирование ALK и ALK-опосредованное фосфорилирование нижестоящих сигнальных белков STAT3, AKT, ERK1/2 и S6. *In vitro* препарат также ингибировал пролиферацию клеточных линий, экспрессирующих слитные белки EML4-ALK и NPM-ALK. Бригаиниб обладает активностью в отношении клеток, экспрессирующих EML4-ALK и 17 мутантных форм, связанных с устойчивостью к ингибиторам ALK, а также EGFR-Del (E 746-A750), ROS 1-L2026M, FLT3-F691L и FLT3-D835Y. Интересно, что бригаиниб может преодолеть резистентность к осимертинибу, обусловленную мутацией EGFR C 797S, если он сочетается с антителом против EGFR, таким как цетуксимаб или панитумумаб.

В доклинических исследованиях было показано, что бригаиниб обладает выраженной активностью в отношении самого широкого спектра мутаций, а активность клеточных линий с различными мутациями (в том числе мутациями резистентности) *in vitro* в присутствии бригаиниба была минимальной. Так, при дозе бригаиниба 180 мг ни одна из мутаций не была устойчивой к препарату, при дозе 90 мг отмечена относительная устойчивость только мутации G1202R. В отличие от бригаиниба, к кризоти-



Рисунок 1. Дизайн исследования ALTA.

Таблица 2
Характеристика пациентов, включенных в исследование ALTA

Исходные характеристики	90 мг один раз в сутки, n = 112	90 мг 7 дней, затем 180 мг в сутки, n = 110	Всего n = 222
Возраст, медиана, лет (диапазон)	51 (1882)	57 (20–81)	54 (18–82)
Женщины, %	55	58	57
Расовая принадлежность, %			
Европеоидная	64	69	67
Монголоидная	35	27	31
Другое	1	4	2
Состояние по шкале ECOG, %			
0/1	94	92	93
2	6	8	7
Анамнез курения, %			
Нет/неизвестно	64	57	61
Да	36	43	39
Предшествующая ХТ, %	74	74	74
Мтс в головном мозге, % (n)	71 (80)	67 (73)	69 (153)
Ответ на предшествующую терапию кризотинибом, %			
Полный или частичный	63	65	64
Другой ответ или неизвестно	37	35	36

нибу 250 мг были резистентны все мутации ALK кроме L1198F, к церитинибу 750 мг были резистентны мутации T1151Tins, L1152R/P, L1198F, G1202R, к алектинибу 600 мг были резистентны мутации T1151Tins, I1171N, V1180L, G1202R (табл. 1) [23]. Важной особенностью бригатиниба является его чрезвычайно высокая активность при метастазах в головном мозге [27].

2.2. Эффективность и безопасность бригатиниба при распространенном ALK-позитивном НМРЛ, прогрессирующем на фоне предшествующей терапии кризотинибом

Эффективность и безопасность бригатиниба при резистентном к кризотинибу ALK-позитивном НМРЛ изучили в открытом рандомизированном многоцентровом международном исследовании II фазы ALTA (NCT02094573) [24,

25, 26]. 222 пациента с прогрессированием на кризотинибе были рандомизированы на терапию бригатинибом в двух дозовых режимах (рис. 1):

- 90 мг раз в сутки ежедневно (группа А);
- 180 мг раз в сутки после вводной дозы 90 мг в течение 7 дней (группа В).

В качестве факторов стратификации учитывали наличие или отсутствие метастазов в головном мозге и наилучший ответ на предшествующую терапию кризотинибом. Первичной конечной точкой была ЧОО по оценке исследователей, вторичными – ЧОО по независимой радиологической оценке, время до развития объективного ответа (ОО) и его длительность, частота контроля заболевания (ЧКЗ), ВБП, ОВ и продолжительность терапии; у пациентов с исходными метастазами в головном мозге также оценивались показатели объективного ответа и выживаемости без прогрессирования в ЦНС. Кроме того, изучались безопасность и переносимость бригатиниба, его концентрация в плазме в равновесном состоянии (для использования при моделировании популяционной фармакокинетики), и проводилась оценка сообщаемых пациентами симптомов и качества жизни, связанного с состоянием здоровья по опроснику EORTC QLQ-C 30. Необходимо отметить, что дизайн не предполагал проведения статистических сравнений между двумя режимами и для оценки эффективности двух дозировок был проведен *post hoc* – анализ показателей ВБП и ОВ.

Оба рукава были сопоставимы между собой по основным прогностическим характеристикам включенных в исследование пациентов, метастазы в головном мозге до начала терапии бригатинибом выявлялись у большинства больных (табл. 2).

У пациентов с резистентностью к кризотинибу бригатиниб обеспечил 56% объективного ответа как по оценке исследователей, так и по данным независимого радиологического комитета, продолжительность ответов в группах А и В составила 16,4 и 15,7 месяца (табл. 3).

Медиана ВБП при использовании дозы 180 мг (после 7-дневной вводной дозы 90 мг) составила 16,7 месяца и была на 7,5 месяца больше, чем при постоянной дозе 90 мг (рис. 2). Медиана ОВ также была больше у пациентов, получавших бригатиниб в дозе 180 мг и для пред-

леченных пациентов (а все пациенты в исследовании ранее прогрессировали на кризотинибе) достигла впечатляющей цифры 34,1 месяца против 29,5 месяца в группе А (рис. 3).

2.3. Эффективность и безопасность бригаитиниба в подгруппе с метастазами в головном мозге при распространенном ALK-позитивном НМРЛ, прогрессирующем на фоне предшествующей терапии кризотинибом

Одним из наиболее сложных для курации проявлений болезни является поражение головного мозга (особенно с учетом резистентности к предшествующей терапии). В исследовании ALTA у 153 пациентов исходно были выявлены метастазы в головном мозге, включая 44 случая с измеримыми и 109 – с неизмеримыми интракраниальными очагами. На момент проведения обновленного анализа 27 % пациентов еще продолжали получать бригаитиниб [28]. Эффективность препарата в подгруппе с измеримыми интракраниальными метастазами оказалась весьма впечатляющей: по независимой оценке подтвержденная ЧОО в головном мозге при использовании дозы 180 мг достигла 67 % с медианой длительности ответа 16,6 месяца (таблица 4). Медиана выживаемости без прогрессирования в ЦНС на дозе 180 мг (после 7-дневной дозы 90 мг) достигла 18,4 месяца (95 % ДИ 12,6–23,9) и была больше, чем на дозе 90 мг (медиана 12,8 мес, 95 % ДИ 9,2–18,3 месяца), рис. 4.

Необходимо отметить, что при непрямом сравнении с другими ингибиторами ALK бригаитиниб в дозе 180 мг (после вводной дозы 90 мг) продемонстрировал наибольшую продолжительность ответа со стороны метастазов в головном мозге (медиана 16,6 месяца). Так, у пациентов той же популяции (вторая линия терапии, измеримые метастазы в ЦНС) эффективность церитиниба, по данным исследований ASCEND-1, ASCEND-2 и ASCEND-5, составила 36, 45 и 35 % соответственно с медианой длительности ответа 11,1 месяца в ASCEND-1

Таблица 3
Эффективность бригаитиниба у кризотиниб-резистентных пациентов (результаты исследования ALTA)

Ответ на терапию	По оценке исследователя		По независимой оценке	
	90 мг, n = 112	180 мг, n = 110	90 мг, n = 112	180 мг, n = 110
ЧОО, % (95% ДИ)	46 (35–57)	56 (45–67)	51 (41–61)	56 (47–66)
Медиана длительности ответа, мес (95% ДИ)	12,0 (9,2–17,7)	13,8 (10,2–19,3)	16,4 (7,4–24,9)	15,7 (12,8–21,8)



Рисунок 2. ВБП, по независимой оценке, при использовании двух дозовых режимов бригаитиниба: преимущества рукава В (180 мг раз в день после 7-дневной вводной дозы 90 мг в день).

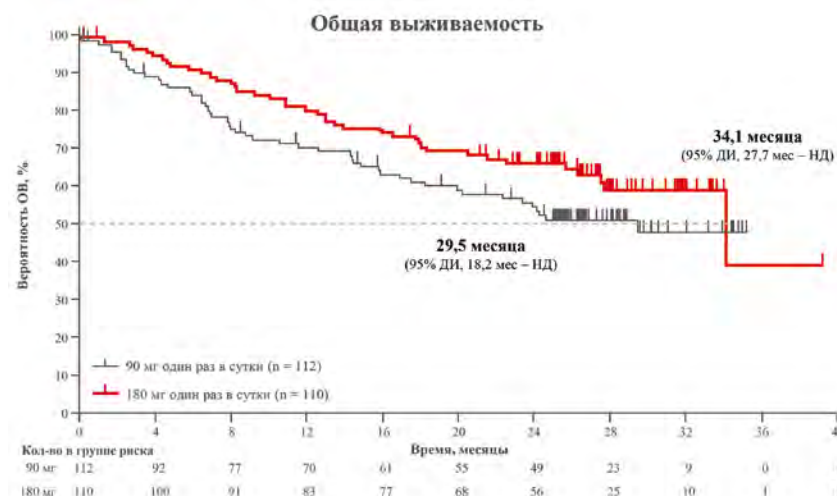


Рисунок 3. ОВ при использовании двух дозовых режимов бригаитиниба: преимущества рукава В (180 мг раз в день после 7-дневной вводной дозы 90 мг в день).

и 6,9 месца в ASCEND-5 [29, 30, 31]. Алектиниб у предлеченных больных с измеримыми интракраниальными метастазами обеспечил высокую ЧОО (от 75 до 59 %) при относительно меньшей, чем бригаитиниб, медиане длительности ответа – 11,1 мес [32, 33, 34].

2.4. Данные по безопасности бригаитиниба в популяции предлеченных пациентов (исследование ALTA)

Основными нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести, связанными с лечением бригаитинибом, были диарея (16 и 35 % в группах А и В соответственно), тошнота (26 и 33 %) и повышение уровня креатинфос-

Таблица 4
Эффективность бригаитиниба у кризотиниб-резистентных пациентов с измеримыми метастазами в головном мозге (исследование ALTA)

Пациенты с измеримыми метастазами в ГМ исходно (по независимой оценке)	90 мг, n = 26	180 мг, n = 18
Подтвержденная частота объективного ответа интракраниальных метастазов, %	50,0	67,0
Медиана длительности ответа интракраниальных метастазов, мес	9,4	16,6 (3,7 – НД)
Медиана выживаемости без прогрессирования в головном мозге, мес (95% ДИ)	12,8 (9,2–18,3)	18,4 (12,6–23,9)

Выживаемость без прогрессирования интракраниальных метастазов по независимой оценке

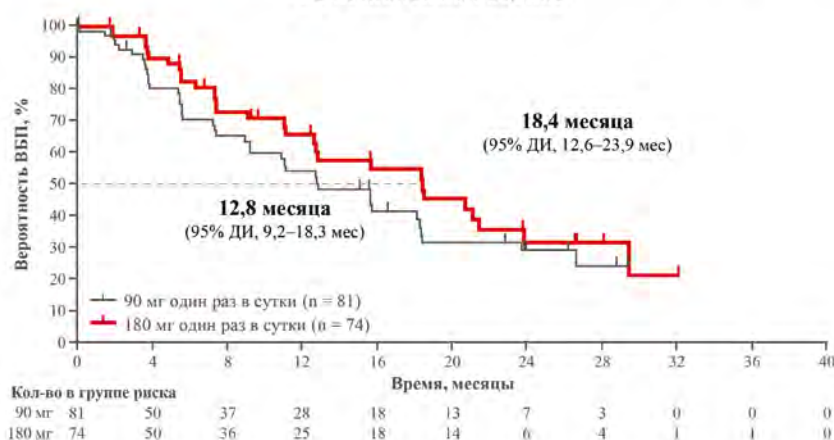


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования в головном мозге, по независимой оценке, у пациентов с интракраниальными метастазами в исследовании ALTA при использовании двух дозовых режимов бригаитиниба: преимущества рукава В (180 мг раз в день после 7-дневной вводной дозы 90 мг в день).

фокиназы крови (14 и 32%). НЯ III степени и выше отмечались достаточно редко: повышение уровня креатинфосфокиназы крови зарегистрировано в 4 и 13% случаев; гипертоническая болезнь – в 5 и 5% случаев и повышение уровня липазы – в 4 и 5% случаев в группах А и В соответственно. Снижение дозы из-за любого НЯ потребовалось выполнить в 7% (8 из 109) и 29% (32 из 110) случаев в группах А и В соответственно. Наиболее распространенным НЯ, приводящим к снижению дозы бригаитиниба, было повышение уровня креатинфосфокиназы крови (2 и 6%). Прерывание приема препарата из-за какого-либо НЯ произошло у 41% (45 из 109) и 62% (68 из 110) пациентов в группах А и В соответственно. Прекращение лечения из-за любого НЯ было редким: 4% (4 из 109) и 11% (12 из 110) в группах А и В соответственно. Средняя интенсивность дозы бригаитиниба составила 90 мг в сутки в группе А и 169 мг в сутки в группе В [28].

Результаты исследования ALTA послужили основой для одобрения показания использования бригаитиниба во второй линии лечения ALK + НМРЛ.

3. Бригаитиниб в российской популяции пациентов – эффективность и безопасность, по данным программы раннего доступа

Проведение рандомизированных клинических исследований часто сопряжено с весьма жестким отбором пациентов по общему состоянию, сопутствующей патологии (и соответственно сопутствующей терапии), анамнезу (предлеченности) и многим другим факторам. Кроме того, данные по эффективности и безопасности препаратов могут различаться в зависимости от расовой принадлежности и региона проживания пациента, а контроль нежелательных явлений может зависеть в том числе от опыта работы врача с конкретным лекарством. Поэтому переносимость (и соответственно эффективность) новых препаратов в ежедневной клинической практике в широкой

популяции, включающей соматически отягощенных больных, может несколько отличаться от данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях. Для исключения такого дисбаланса в ноябре 2018 года в Российской Федерации была открыта программа раннего доступа к бригаитинибу для пациентов с предлеченным ALK-позитивным НМРЛ. В рамках этой программы в трех центрах бригаитиниб получали 53 пациента. На момент проведения первого анализа со сбором данных в ноябре 2020 года 42 из них продолжают терапию. Характеристика включенных в программу раннего доступа к бригаитинибу пациентов представлена в таблице 5.

Как видно из этой таблицы, большинство пациентов отличались выраженной предлеченностью: ранее только одну линию терапии по поводу метастатической формы болезни получали 49%, две линии – 28%, три линии – 15%, четыре и пять линий – по 4% пациентов соответственно. Для всей группы медиана числа предшествующих линий терапии – 2.

Переносимость препарата пациентами Российской популяции оказалась очень хорошей, зарегистрировано 18% нежелательных явлений только I или II степени тяжести, все побочные эффекты купировались самостоятельно или разрешались с помощью симптоматических лекарственных средств. Более 12 месяцев без прогрессирования болезни получают бригаитиниб 57% больных. Программа раннего доступа продолжается, следующий анализ ожидается в июне 2021 года.

Обсуждение

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что при мНМРЛ с наличием онкогенной драйверной мутации соответствующий вид таргетной терапии является оптимальным вариантом лечения, так как сочетает в себе высокую эффективность и минимальную (хотя и специфическую, отличную от химио- и иммунотерапии) токсичность. Доказано, что таргетная терапия улучшает клинические исходы в це-

левой популяции. Так, Kris *et al.* [35] проанализировали результаты лечения 938 пациентов с метастатической аденокарциномой легкого, разделив их на три группы:

- нет драйверной мутации;
- есть мутация, но проводилось традиционное лечение;
- есть мутация, проводилась соответствующая таргетная терапия.

Медианы общей выживаемости (ОВ) в первых двух группах были одинаковыми (2,1 и 2,4 года соответственно), в отличие от третьей группы, где медиана ОВ была значительно больше и составила 3,5 года.

В отличие от таргетной терапии, иммунотерапия у пациентов с НМРЛ, ассоциированной с онкогенными драйверными мутациями, характеризуется довольно низкой эффективностью и во второй линии не имеет преимуществ перед монокимиотерапией доцетакселом, что может объясняться низкой мутационной нагрузкой в таких опухолях [36, 37, 38, 39, 40, 41]. Имуноонкологические препараты показывают ограниченную эффективность, в том числе и при ALK-позитивном НМРЛ: по данным регистра IMMUNOTARGET, у пациентов с EGFR/ALK+ НМРЛ объективных ответов на иммунотерапии не зарегистрировано (ЧОО – 0%), а медиана ВБП составила всего 2,5 месяца [42]. Авторы делают вывод о том, что иммунотерапия должна назначаться только после использования опций таргетной терапии.

Основным недостатком таргетных препаратов (особенно первого поколения) является развитие резистентности, как правило связанной с появлением вторичных мутаций. Так, при лечении ALK-позитивного мНМРЛ ингибитором первого поколения кризотинибом половина пациентов прогрессирует уже в течение 1-го года, при этом одной из наиболее частых локализаций новых метастазов является головной мозг. Очевидно, что такая ситуация требует применения инновационных препаратов, блокирующих активность резистентных опухолевых клонов.

Одним из таких инновационных препаратов является бригатиниб – мультикиназный ингибитор широкого спектра действия с активностью в отношении ALK, ROS1, IGF-1R и FLT-3, а также делеции и точечных мутаций EGFR. В дозе 180 мг в сутки препарат подавляет наибольшее число различных мутаций ALK. Во второй линии терапии у пациентов с кризотиниб-резистентным прогрессирующим мНМРЛ бригатиниб демонстрирует высокую эффективность как во всей популяции пациентов, так и в подгруппе с интракраниальными метастазами. Предсказуемый и управляемый профиль безопасности и предварительные данные программы раннего доступа к препарату в Российской Федерации делают бригатиниб важной опцией лечения ALK-позитивного распространенного НМРЛ.

Список литературы / References

1. GLOBOCAN 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2020. 252 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 252 p.
4. Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030:

Таблица 5
Характеристика российских пациентов, включенных в программу раннего доступа к терапии бригатинибом

Количество пациентов, включенных в программу с момента начала	53
Количество пациентов, находящихся в программе в настоящее время (на 02.11.2020)	42
Количество центров, работающих с программой	3
Количество пациентов, включенных в каждом центре	
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина	19
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)	3
Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова	31
Количество субъектов РФ по месту регистрации пациентов, включенных в программу	36
Частота возникновения нежелательных явлений (тошнота, рвота, утомляемость, сыпь). Все нежелательные явления степени I–II разрешались самостоятельно или с применением симптоматических лекарственных средств	18%
Распределение пациентов, получающих бригатиниб по линиям, количество (доля)	
Во 2-й линии лечения	26 (49%)
В 3-й линии лечения	15 (28%)
В 4-й линии лечения	8 (15%)
В 5-й линии лечения	2 (4%)
В 6-й линии лечения	2 (4%)
Доля пациентов с длительностью лечения бригатинибом более 12 месяцев	57%

- The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 74 (11): 2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- Kelly K., Crowley J., Bunn PA Jr et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *JCO* 2001, 19 (13): 3210–3218.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002, 346 (2): 92–98.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *JCO* 2002; 20 (21): 4285–4291.
- Belani CP; TAX 326 study group. Docetaxel in combination with platinum (cisplatin or carboplatin) in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2002; 29 (3 Suppl 12): 4–9. Review.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–1639, 2015.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9; V 387 (N 10027): 1540–50.
- Barlesi F, Park K, Ciardiello F et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *ESMO 2016 Congress, LBA44_PR.*
- Lee Ch. Kh., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12, 2017, No. 2: 403–407.
- Pao W, Girard N New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet. Oncology.* 01 Feb 2011, 12 (2): 175–180. DOI: 10.1016/s1470-2045(10)70087-5.
- Rodig S.J., Mino-Kenudson M., Dacic S. et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin. Cancer. Res.* 2009. Vol. 15. No. 16. P. 5216–5223.
- Varella-Garcia M., Berry L.D., Su P.F. et al. ALK and MET genes in advanced lung adenocarcinomas: the Lung Cancer Mutation Consortium experience. *ASCO.* 2012. Abstr. 7589.
- Шахпазян Н.К. Молекулярно-генетическая диагностика рака легкого. В кн. Рак легкого под ред. Лактионов К.К., Бредева В.В. М.: ГРАНАТ, 2020. с. 47–52.
- Шахпазян Н.К. Molecular genetic diagnosis of lung cancer. In the book. Lung cancer ed. Laktionova K.K., Bredera V.V. M.: GRANAT, 2020. 47–52.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 23. P. 2167–2177.
- NCCN Guidelines Version 4.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx?site
- Клинические рекомендации МЗ РФ Злокачественное новообразование бронхов и легкого 2021 http://cr.rosminzdrav.ru/scheme/30_3
- Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Malignant neoplasm of the bronchi and lung 2021. http://cr.rosminzdrav.ru/scheme/30_3
- Camidge D.R., Pao W., Sequist L. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 473–481.

20. Friboulet L, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 4, 662–673 (2014).
21. Yu-Chung Chuang, Bo-Yen Huang, Hsin-Wen Chang & Chia-Ning Yang. Molecular Modeling of ALK L1198R and/or G1202R Mutations to Determine Differential Crizotinib Sensitivity. *Scientific Reports* (2019) 9: 11390. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46825-1>
22. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L. et al. Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (5): 1472–82.
23. Zhang S., Anjum R., Squillace R. et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (22): 5527–38 (with suppl.).
24. Kim D-W, Tiseo M., Ahn M-J., et al. Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): First report of efficacy and safety from a pivotal randomized phase (ph) 2 trial (ALTA). *J Clin Oncol.* 2016; 34 (suppl) [abstract 9007].
25. Kim DW, Tiseo M., Ahn M-J., et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2490–2498.
26. Camidge D.R., Kim D-W, Ahn M-J., et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1–12.
27. Gettinger S., Kim D-W, Tiseo M., Brigatinib activity in patients with ALK+ NSCLC and intracranial CNS metastases in two clinical trials. *WCLC 2016* [abstract OA08.06]. *Journal of Thoracic Oncology* 2017. Volume 12, Issue S1, P S140.
28. Huber R.M., Hansen K.H., Paz-Ares L., et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2020. Vol. 15 No. 3: 404–415.
29. Kim DW, Mehra R., Tan D.S.W., et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 452–463.
30. Crino L, Anh M-J, De Marinis F., et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2866–2873.
31. Shaw AT, Kim T.M., Crino L., et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-3): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 874–886.
32. Camidge DR, Gadgeel Sh., Ou S-H., et al. Updated efficacy and safety data from the phase 2 NP28761 study of Alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *IASLC WCLC 2016* [abstr MA07.02]. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 12 Issue S1 January 2017. P. S191.
33. Barlesi F, Dingemans A.C., Yang J.C., et al. Updated efficacy and safety from the global phase II NP28673 study of alectinib in patients (pts) with previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2016; 27 (6) suppl: abstr 2738 [1263P].
34. Wolf J, Helland A, Oh I-J, et al. Phase 3 ALUR study of alectinib in pretreated ALK+ NSCLC: Final efficacy, safety and targeted genomic sequencing analyses. Presented at: IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer hosted by the International Association for the Study of Lung Cancer; September 7–10, 2019; Barcelona, Spain. Abstract OA02.07.
35. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA.* 2014; 311 (19): 1998–2006.
36. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–1639, 2015.
37. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L, et al. Nivolumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract 9025.
38. Peters S, Cappuzzo F, Horn L, et al. Analysis of early survival in patients with advanced non-squamous NSCLC treated with nivolumab vs docetaxel in CheckMate 057. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.05. Presented December 5, 2016.
39. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9; V 387 (N 10027): 1540–50.
40. Barlesi F, Park K, Ciardiello F et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *ESMO 2016 Congress, LBA44_PR.*
41. Lee Ch. Kh., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12, 2017, No. 2: 403–407.
42. Mazières J, Drilon A., Lusque A., et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNO-TARGET registry. *Ann Oncol.* 2019; 30 (8): 1321–28.

Статья поступила / Received 11.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 14.03.2021
Принята в печать / Accepted 17.03.2021

Сведения об авторе

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры². ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Для переписки: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В. Таргетная терапия распространенного немелкоклеточного рака легкого с транслокацией ALK: бригатиниб расширяет наши возможности и обеспечивает успех в борьбе с прогрессирующей болезнью. *Медицинский алфавит.* 2021; (10): 53–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-53-60>

About author

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1¹, prof. at Oncology and Radiotherapy Dept². ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

For citation: Artamonova E.V. Targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer with ALK translocation: brigatinib expands our capabilities and ensures success in fight against disease progression. *Medical alphabet.* 2021; (10): 53–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-53-60>



Подписка на журнал 2021 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфамед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 3010181040000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Диагностика и онкотерапия» (4 выпуска в год).

Цена: 2000 руб. в год (печатная версия) или 1 400 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».