

ВПЕЧАТЛЯЮЩЕ – это
>5 ЛЕТ ВБП
в 1-й линии ALK+ мНМРЛ¹

ЛОРВИКВА®
ЛОРЛАТИНИБ



ALK-киназа анапластической лимфомы; мНМРЛ – метастатический немелкоклеточный рак легкого; ВБП – выживаемость без прогрессирования.
¹ Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. J Clin Oncol. 2024; in press. doi:10.1200/JCO.24.00581; ² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лорвиква® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-007198 от 20.07.2021 г. Изменение в Инструкции от 10.03.2022)

Новости с ASCO 2024

Новая планка в таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ): 5-летняя выживаемость без прогрессирования и безопасность по данным исследования CROWN

ALK+ НМРЛ составляет 3–5% в структуре рака легкого, считается более агрессивным, и, в сравнении с другими вариантами НМРЛ, чаще поражает молодых не курящих пациентов. В последние годы произошел прорыв в лечении данной группы больных, и они могут получить наибольшую пользу от правильно подобранного лечения.

Рис. 1. Эволюция поколений ALK ингибиторов тирозинкиназы



31 мая 2024 г. на международном конгрессе ASCO 2024 и одновременно в Journal of Clinical Oncology были представлены данные 5-летних наблюдений рандомизированного клинического исследования (РКИ) CROWN [1, 2] по сравнению эффективности и безопасности лорлатиниба – ALK ингибитора тирозинкиназы (ИТК) 3-го поколения (рис. 1), в сравнении с ИТК 1-го поколения – кризотинибом, в терапии 1-й линии пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ. РКИ CROWN – это продолжающееся международное рандомизированное открытое исследование III фазы, которое проводится в 104 клинических центрах на территории 23 стран.



Результаты исследования CROWN представлены Бенджамином Дж. Соломоном, доктором философии и хирургии, MBBS, и его коллегами

Цель исследования: сравнительное изучение выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания и внутричерепной активности у ранее нелеченных пациентов с ALK+ НМРЛ, получающих терапию лорлатинибом и кризотинибом.

Методы исследования: 296 пациентов с ALK+ НМРЛ были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали лорлатиниб 100 мг один раз в день (n = 149) или кризотиниб 250 мг два раза в день (n = 147).

На момент окончания сбора данных для этого анализа (31 октября 2023 г.) 74 (50%) пациента из группы лорлатиниба продолжали получать назначенное лечение по сравнению с 7 (5%) участниками из группы кризотиниба (рис. 2).

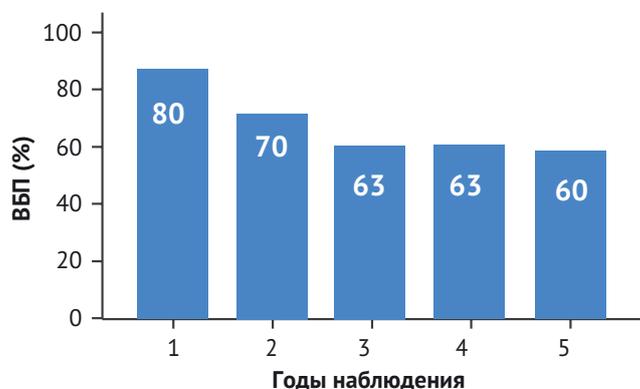
Рис. 2. РКИ CROWN

| | |
|---|---|
| Пациенты, получающие лорлатиниб (n = 149) Пациенты, запланированные для лечения (n = 149) | Пациенты, получающие кризотиниб (n=147) Пациенты, запланированные для лечения (n = 142) Не получили запланированного лечения (n = 5) |
| Пациенты, продолжающие терапию на момент сбора данных (n = 74) Пациенты прекратившие терапию (n = 75) в связи: с прогрессией заболевания (n = 36) с НЯ (n = 15) со смертью (n = 12) с отказом от участия в РКИ (n = 9) с общим ухудшением здоровья (n = 2) с другими причинами (n = 1) | Пациенты, продолжающие терапию на момент сбора данных (n = 7) Пациенты прекратившие терапию (n = 135) в связи: с прогрессией заболевания (n = 104) с НЯ (n = 14) со смертью (n = 4) с отказом от участия в РКИ (n = 9) с общим ухудшением здоровья (n = 3) с другими причинами (n = 1) |
| Включены в ИТТ-популяционный анализ (n = 149) Включены в анализ безопасности (n = 149) | Включены в ИТТ-популяционный анализ (n = 147) Включены в анализ безопасности (n = 142) |

НЯ – нежелательное явление; популяция ИТТ – intention-to-treat population

Результаты исследования: при медиане наблюдения 60,2 мес. (лорлатиниб) и 55,1 мес. (кризотиниб); медиана ВБП (мВБП) не была достигнута в группе лорлатиниба и составила 9, 1 мес. в группе кризотиниба. Относительный риск (ОР) прогрессирования заболевания или смерти при применении лорлатиниба по сравнению с кризотинибом составил 0,19. **4-летняя и 5-летняя ВБП составили 63% и 60% (95% ДИ от 51 до 68) с лорлатинибом и 10% и 8% (95% ДИ от 3 до 14) с кризотинибом (рис. 3). Таким образом, после 5 лет наблюдения мВБП в группе лорлатиниба еще предстоит достичь, что свидетельствует о его высокой эффективности [2, 3]. Немаловажно отметить и показатели прогрессирования ALK+ НМРЛ в 5-летнем интервале наблюдения РКИ CROWN: в экспериментальной группе рецидивы заболевания встречались в 3 раза реже (n = 36) по сравнению с группой кризотиниба (n = 104) (рис. 2).**

Рис. 3. Оценка ВБП в группе лорлатиниба



| | мВБП | 1-летняя ВБП | 2-летняя ВБП | 3-летняя ВБП | 4-летняя ВБП | 5-летняя ВБП |
|------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Лорлатиниб | NR к 60,2 мес. | 80 | 70 | 63 | 63 | 60 |

NR (not reached) – медиана не достигнута; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ОР – относительный риск

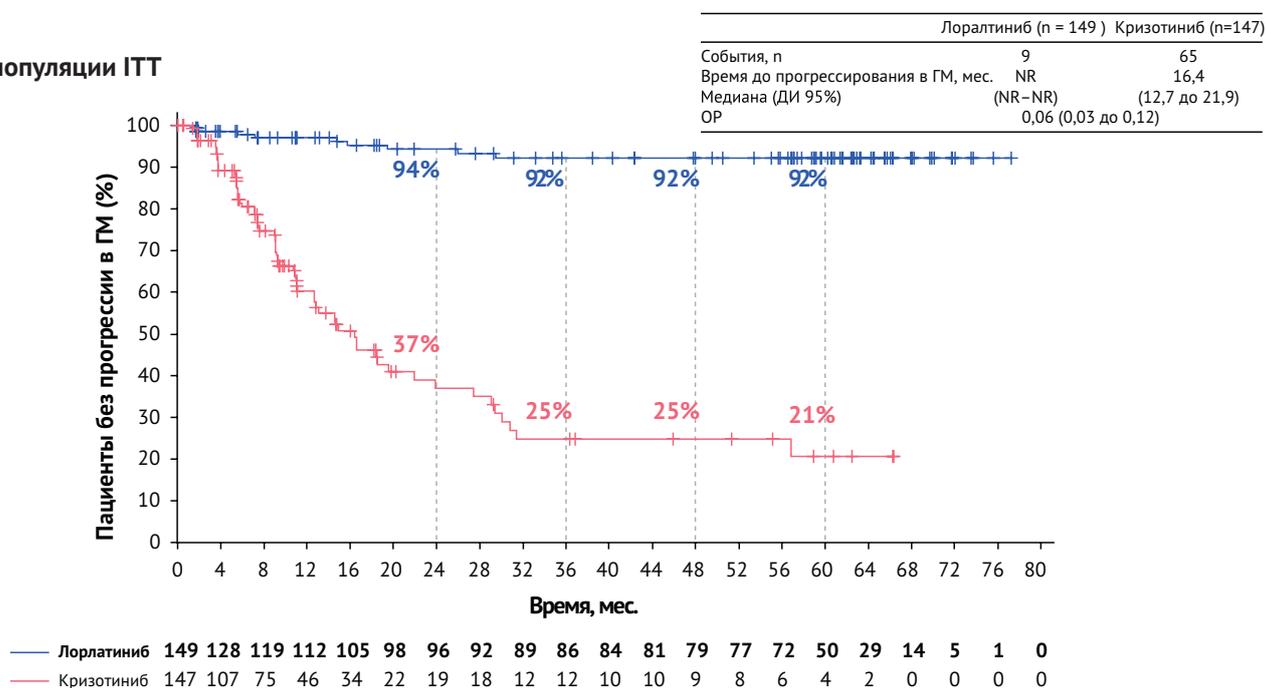
Около 20–30% пациентов с ALK+ мНМРЛ имеют метастатическое поражение головного мозга (ГМ) перед началом терапии 1-й линии, у многих больных прогрессирование в ГМ развивается в ходе заболевания. По данным РКИ CROWN, у пациентов с исходными метастазами (мтс) в ГМ (n = 35 в группе лорлатиниба и n = 38 в группе кризотиниба) мВБП не достигнута для лорлатиниба, а для кризотиниба составила 6,0 мес. При этом 5-летняя ВБП наблюдалась у 53% пациентов, получающих лорлатиниб, и не была оценена в группе кризотиниба в силу цензуры в течение 2 лет. У пациентов без исходных мтс в ГМ мВБП была 63% в случае получения лорлатиниба по сравнению с 10% в группе кризотиниба. Таким образом, доля пациентов с подтвержденным объективным ответом (ОО), по оценке исследователя, составила 81% с лорлатинибом и 63% с кризотинибом. У пациентов с измеримыми и/или неизмеримыми исходными мтс в ГМ, внутричерепной ОО также был значительно выше

при применении лорлатиниба, чем при приеме кризотиниба (60% по сравнению с 11% соответственно). Внутрочерепной полный ответ наблюдался у 49% на фоне лорлатиниба и у 5% пациентов, получающих кризотиниб. Эффективность лорлатиниба в отношении мтс в ГМ объясняется высокой степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер.

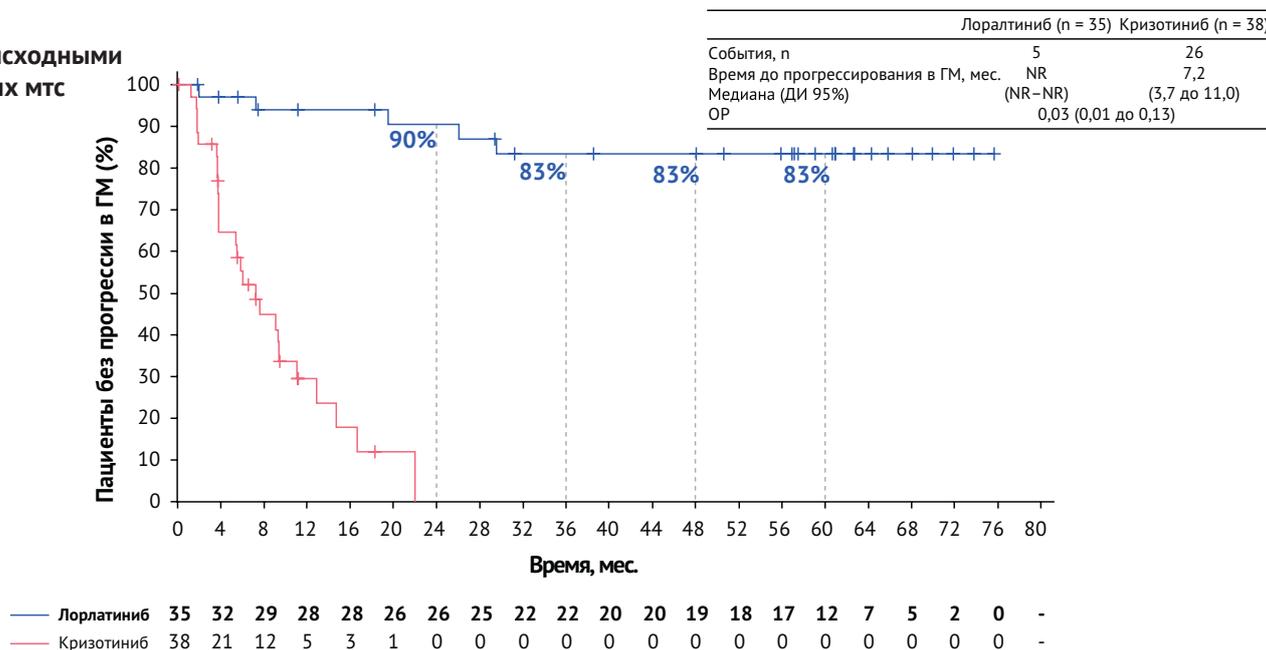
По оценке исследователей, через 5 лет вероятность отсутствия внутрочерепной прогрессии в популяции ИТТ (intention-to-treat population) достигла 92% в случае лорлатиниба и 21% кризотиниба (рис. 4А). Вероятность отсутствия внутрочерепной прогрессии в группе пациентов с исходными мтс составила 83% на фоне терапии лорлатинибом и не подлежала оценке в группе кризотиниба, так как все пациенты или прогрессировали в ГМ или были исключены из исследования (рис. 4В). У больных без исходных мтс в ГМ вероятность предотвращения их развития была также выше в группе лорлатиниба (96%) в сравнении с кризотинибом (27%). **Таким образом, по данным исследования CROWN, лорлатиниб приводил к высокому внутрочерепному ответу: только 5 из 35 с исходными мтс в ГМ пациентов подверглись внутрочерепному прогрессированию и у 4 из 114 больных без исходных мтс в ГМ наблюдалось внутрочерепное прогрессирование (в первые 16 недель лечения). Таким образом, рекордные данные 3-х и 5-летних наблюдений РКИ CROWN на терапии лорлатинибом демонстрируют отсутствие прогрессирования в ЦНС. Эти результаты показывают, что лорлатиниб – ALK ИТК 3-го поколения был эффективен как при контроле существующих мтс в ГМ, так и защищал от развития новых.**

Рис. 4. Время до внутрочерепного прогрессирования

А
у пациентов в популяции ИТТ



В
у пациентов с исходными
внутрочерепных мтс



NR – медиана не достигнута; ВБП – выживаемость без прогрессирования; РО – относительный риск; ГМ – головной мозг

Как показало РКИ CROWN, у 49 из 149 пациентов (33%), получавших лечение лорлатинибом, и 36 из 142 (25%), получавших кризотиниб, имелось хотя бы одно снижение дозы. Средняя относительная интенсивность дозы составила 99% (медиана клинической интенсивности (МКИ) 80–100) для лорлатиниба и 99% (МКИ 91–100) для кризотиниба.

Проведенный отдаленный анализ исследования CROWN показал, что снижение дозы лорлатиниба у пациентов в течение первых 16 недель не оказал значительного влияния на ВБП и время до внутричерепного прогрессирования.

Профиль безопасности: соответствовал предыдущему анализу РКИ CROWN. Нежелательные явления (НЯ) разной степени тяжести наблюдались у всех пациентов в группе лорлатиниба и у 99% в группе кризотиниба. Лорлатиниб был ассоциирован с НЯ 3–4 степени тяжести (77% по сравнению с 57% кризотинибом), среди которых отмечены гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, увеличение веса и гипертония. В случае НЯ использовалось снижение дозы препаратов или временное прекращение лечения. Постоянное прекращение приема препаратов было зафиксировано в 5% случаях для лорлатиниба и 11 % случаях для кризотиниба.

Для уточнения мутационной устойчивости в отношении ALK ИТК, по окончании лечения были изучены образцы циркулирующих ДНК опухолей 31 пациента в группе лорлатиниба и 89 пациентов в группе кризотиниба. При их сравнении с исходными образцами новые мутации устойчивости к гену ALK в группе лорлатиниба обнаружены не были.

Вывод: после 5 лет наблюдения данные РКИ CROWN продолжают демонстрировать продолжительную ВБП заболевания у пациентов, получающих лорлатиниб, что соответствует самой продолжительной ВБП, о которой когда-либо сообщалось при использовании таргетной монотерапии при распространенном НМРЛ и всех метастатических солидных опухолях. По мнению авторов исследования, в сочетании с длительной внутричерепной эффективностью и отсутствием новых сигналов о безопасности лорлатиниба «эти результаты указывают на беспрецедентное улучшение исходов для пациентов с распространенным ALK+ НМРЛ» и, соответственно, устанавливают новый стандарт таргетной терапии НМРЛ. По мнению Главного медицинского и исполнительного директора, вице-президента ASCO Джули Гралоу (Julie Gralow), «это лучшие результаты, которые мы до сих пор видели при использовании ALK ИТК в терапии 1-й линии пациентов с НМРЛ с реаранжировкой ALK». Она подчеркнула, что «вам не нужно увеличительное стекло, чтобы увидеть... глубокую разницу между этими двумя препаратами (лорлатинибом и кризотинибом)». Со своей стороны эксперт Джессика Лин (Jessia Lin) на вопрос будет ли она применять полученные данные у своих больных ответила: «Признавая, что решение по выбору терапии будет всегда индивидуальным... лорлатиниб будет моей исходной терапией выбора для большинства больных с ALK+ НМРЛ» [4] и «соответственно лорлатиниб устанавливает новый стандарт таргетной терапии НМРЛ больных». С этим согласны и российские врачи, которые в своих многочисленных комментариях в соц. сетях и других материалах открытого доступа подчеркивают «фантастические» результаты этого исследования и надеются на быстрое включение препарата в списки ЖНВЛП для упрощения доступа к ним онкологических пациентов.

В статье были использованы материалы:

1. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03052608>
2. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib vs crizotinib in treatment-naïve patients with advanced ALK+ non-small cell lung cancer: 5-year progression-free survival and safety from the CROWN study. J Clin Oncol. 2024;42(suppl 17):LBA8503. doi:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8503
3. Solomon BJ et al, Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study, JCO 2024, v. pp. (DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>)
4. [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лорвиква®](#) (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-007198 от 20.07.2021 г. Изменение в Инструкции от 10.03.2022)



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ
«Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287-50-00. Факс: +7 (495) 287-53-00



Служба Медицинской Информации:
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru