

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРЛОТИНИБА В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМИ СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С МУТАЦИЯМИ *EGFR*

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы EURTAC показано, что использование эрлотиниба в 1-й линии лечения пациентов европейской популяции с поздними стадиями немелкоклеточного рака легкого, опухоли которых несут мутации, активирующие *EGFR*, практически удваивает выживаемость без прогрессирования. Эти данные аналогичны результатам исследования III фазы OPTIMAL, в котором участвовали пациенты с той же формой немелкоклеточного рака легкого, относящиеся к азиатской популяции.

Рак легкого (РЛ) остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований и одной из наиболее частых причин онкологической смертности в странах Европейского Союза, Северной Америки, Азии. В Украине в 2010 г. РЛ занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости (17,8%) и смертности (24,2%) мужчин. У женского населения эти цифры ниже: соответственно 3,8% (9-е место) и 5,7% (6-е место), однако уровень заболеваемости (грубый показатель) по сравнению с 2009 г. возрос с 12,6 до 13,2 на 100 000 женщин [1].

На долю немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) приходится 70–80% всех случаев злокачественных новообразований легкого. Большинство больных с местнораспространенными неоперабельными опухолями, а также рецидивами подлежат консервативному лечению с применением комбинированных режимов лекарственной терапии. Доказано также положительное влияние на выживаемость больных НМРЛ III стадии, контроль симптомов заболевания и качество жизни неoadъювантной химиотерапии (ХТ). Иными словами, применение современных противоопухолевых препаратов — необходимая составляющая лечения пациентов с НМРЛ. Наиболее широкое применение у пациентов этой категории нашли комбинированные платиносодержащие схемы ХТ. Однако исследования последних лет утвердили мнение, что современная ХТ достигла определенного пика терапевтических возможностей без тенденции к дальнейшему повышению эффективности [2, 3].

В настоящее время дальнейший прогресс в лечении пациентов с НМРЛ связывают с применением препаратов целенаправленного молекулярного (таргетного)

действия. Первым препаратом этой группы стал эрлотиниб (Тарцева) — мощный ингибитор тирозинкиназной активности рецептора эпидермального фактора роста *EGFR/HER1*. При НМРЛ примерно у 10% больных европейской популяции и у 30% пациентов в странах Азии диагностируют мутации в гене *EGFR*, следствием которых является постоянная (не зависящая от связывания с лигандом) активация рецептора, перманентное наличие в клетке митогенного сигнала, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, усилению пролиферации клеток, роста и метастазирования опухоли [4]. Эрлотиниб позволяет нормализовать базовые процессы жизнедеятельности опухолевой клетки, препятствуя повышенной пролиферации и запуская апоптоз. В результате угнетается рост опухоли, ее инвазия в ткани, метастазирование, повышается чувствительность к цитостатическому воздействию [5, 6].

В исследовании BR21 впервые была продемонстрирована эффективность и безопасность эрлотиниба в качестве монотерапии больных НМРЛ III–IV стадии при прогрессировании после 1–2-й линии ХТ. В группе пациентов, получавших этот препарат, были зарегистрированы: достоверное продление медиан общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ), значительное улучшение общего состояния за счет уменьшения выраженности кашля, одышки, боли. Препарат продемонстрировал также положительный эффект в 1-й линии ХТ у пациентов пожилого возраста (с различными гистологическими вариантами РЛ), имеющих противопоказания к применению цитостатической ХТ [2, 3]. На сегодня эрлотиниб — доказано эффективный и хорошо изученный препарат для ле-

Spanish Lung Cancer Group
in collaboration with Groupe
Francais de Pneumo-Cancerologie
and Associazione Italiana Oncologia
Toracica

Адрес:
ООО «Рош Украина»
БЦ «Леонардо»
01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутации *EGFR*, эрлотиниб (Тарцева), выживаемость без прогрессирования.

чения пациентов с РЛ поздних стадий после ХТ на основе соединений платины. Единственный препарат, одобренный Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) и Управлением по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) для использования после 1-й линии ХТ (поддерживающее лечение) и в случае прогрессирования заболевания после как минимум 1 курса ХТ (2-я и 3-я линии лечения) у пациентов с НМКРЛ поздних стадий, включая метастатический, независимо от статуса EGFR. Профили эффективности и безопасности эрлотиниба хорошо изучены на основании результатов клинических исследований и использования более чем у 400 тыс. пациентов по всему миру.

В 2009–2011 гг. опубликованы результаты 4 многоцентровых исследований, проведенных с участием пациентов из стран азиатского региона, в котором сравнивали эффективность малых молекул — ингибиторов тирозинкиназы и стандартной ХТ в 1-й линии лечения при распространенном НМРЛ с активирующими EGFR мутациями. Согласно совокупным данным этих исследований таргетные препараты этой группы значительно снижают относительный риск (ОР) прогрессирования заболевания — на 77% по сравнению со стандартной терапией (ОР=0,23, 95% ДИ 0,19–0,27; $p < 0,0001$) [7–11]. Эффективность собственно эрлотиниба была убедительно продемонстрирована в исследовании III фазы OPTIMAL, CTONG 0802 [7].

В 2011 г. представлены на 47-м конгрессе ASCO, а в 2012 г. опубликованы в «Lancet Oncology» [11, 12] результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы EURTAC (NCT00446225), проведенного в 42 лечебных учреждениях Франции, Италии и Испании. Целью исследования было сравнение эрлотиниба и платиносодержащих режимов ХТ в 1-й линии лечения взрослых (старше 18 лет) пациентов-европейцев с поздними стадиями НМРЛ, клетки которых содержали мутации EGFR (деления экзона 19 или мутация L858R в экзоне 21). С февраля 2007 г. по январь 2011 г. скрининг на наличие активирующих мутаций EGFR прошли 1275 больных, их них 174 были рандомизированы в исследовании для получения эрлотиниба (86) или ХТ (88). Условиями включения в исследование были также: отсутствие в анамнезе ХТ по поводу метастазов (неoadьювантной или адьювантной) в течение ≥ 6 мес до начала запланированного лечения. Эрлотиниб назначали перорально — 150 мг 1 раз в день. ХТ проводили 3-недельными циклами внутривенно: цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день или + гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни. У пациентов, которым не мог быть назначен циспла-

тин, проводили лечение по схемам: карбоплатин АUC 6 мг/мл·мин + доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день или карбоплатин АUC 5 мг/мл·мин + гемцитабин 1000 мг/м². И в основной, и в контрольной группе больные были дополнительно стратифицированы в зависимости от типа мутации EGFR и общего состояния (0 vs 1 vs 2 по ECOG).

Главной конечной точкой исследования была ВБПЗ, дополнительные конечные точки — частота объективного ответа и безопасность лечения.

В группе эрлотиниба объективный ответ наблюдали у 50 (58%) пациентов, из них у 2 (2%) — полный, у 48 (56%) — частичный ответ. При проведении стандартной терапии частичный ответ отмечен у 13 (15%, $p < 0,01$) пациентов. Авторы исследования отмечают, что частота объективного ответа на эрлотиниб не отличалась достоверно от таковой, выявленной в более раннем испанском исследовании у больных с мутациями EGFR, — 70,6% [13]. Ответ на ХТ (15%) был существенно ниже, чем в азиатских исследованиях — от 31 до 47% [7–10], однако не отличался существенно от данных об эффективности платиносодержащих режимов у пациентов-европейцев — от 15 до 30,6% [14].

Как промежуточный анализ, так и обновленные данные убедительно продемонстрировали практически двукратное увеличение ВБПЗ в группе эрлотиниба — медиана ВБПЗ 9,7 мес (95% ДИ 8,4–12,3) против 5,2 мес (95% ДИ 4,5–5,8) в группе стандартной ХТ. Риск прогрессирования заболевания в основной группе был на 63% меньше, чем в контрольной (ОР=0,37; 95% ДИ 0,25–0,54; $p < 0,0001$). Дополнительный анализ показал, что у курящих пациентов преимущество лечения эрлотинибом было более значительным, чем у бросивших курить. А у последних тенденция к увеличению ВБПЗ была более выраженной, чем у никогда не куривших. Эти данные заслуживают безусловного внимания, однако количество пациентов в каждой подгруппе было недостаточным для статистической значимости исследования. ОВ в основной и контрольной группах существенно не различалась (ОР=1,04; 95% ДИ 0,65–1,68; $p = 0,87$).

Токсические проявления при лечении эрлотинибом были меньше выраженными, чем при проведении стандартной ХТ. Наиболее выраженными были следующие осложнения: сыпь (III степень) — 11 (13%) случаев в группе эрлотиниба против 9 (10,9%) в группе ХТ; нейтропения (III–IV степень) — 0 против 18 (22%), анемия (III степень) — 1 (1%) против 3 (4%), повышение уровня аминотрансфераз (III степень) — 2 (2%) против 0 соответственно. Серьезные побочные эффекты проводимого лечения отмечены у 5 (6%) пациентов основной

и у 16 (20%) контрольной группы. Летальность, связанная с осложнениями лечения, — 1 случай в основной группе и 2 в контрольной. Данные о степени и спектре побочных эффектов эрлотиниба и стандартной ХТ в целом совпадают с результатами проведенных ранее клинических испытаний.

Таким образом, в двух крупных исследованиях III фазы, проведенных на пациентах азиатской и европейской популяций, показано, что использование эрлотиниба в 1-й линии лечения при НМРЛ поздних стадий с мутациями EGFR существенно увеличивает ВБПЗ по сравнению со стандартной ХТ. Результаты этих исследований также четко показывают целесообразность тестирования мутаций EGFR для индивидуализации лечения больных НМРЛ путем назначения эрлотиниба.

В настоящее время в Европе и США рассмотрены заявки компании «Рош» на включение нового показания для эрлотиниба — «1-я линия терапии у пациентов с НМРЛ поздних стадий, опухоли которых несут мутации, активирующие EGFR», и на применение диагностического «теста-спутника» для отбора пациентов с такими мутациями — кандидатов для назначения этого препарата. Полученные данные позволяют с оптимизмом оценивать перспективы повышения эффективности лечения пациентов с НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2010–2011. (2012) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. нац. канцер-реєстру України, (13): 2–3, 10, 38.
2. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Феденко А.А. (2006) Тарцева при немелкоклеточном раке легкого. РМЖ, 14(24): 1743–6.
3. Захарычев В.Д. (2010) Целенаправленная терапия молекулярного действия при немелкоклеточном раке легкого. Онкология, 12, 1(43): 22–25.
4. Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. (2009) Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N. Engl. J. Med.; 361(10): 958–67.
5. Arteaga C. (2003) Targeting HER1/EGFR: for molecular approach to cancer therapy. Semin. Oncol., 30: 3–14.
6. Akita R.W., Sliwkowski M.X. (2003) Preclinical studies with erlotinib (Tarceva). Semin. Oncol., 30: 15–24.
7. Zhou C., Wu Y.-L., Chen G. et al. (2011) Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. Lancet Oncol., 12: 735–42.
8. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N. Engl. J. Med.; 362(25): 2380–8.
9. Mok T.C., Wu Y.-L., Thongprasert S. et al. (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N. Engl. J. Med.; 361(10): 947–57.
10. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. (2010) Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol., 11 (2): 121–8.
11. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncology (published on line 26 January 2012).
12. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. (2011) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. ASCO; abstr 7503.

13. Rosell R., Molina M.A., Costa C. et al. (2011) Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin. Cancer Res.*, 17 (5): 1160–8.

14. Goldstraw P., Ball D., Jett J.R. et al. (2011) Non-small-cell lung cancer. *Lancet*, 378: 1727–40.

Публикация подготовлена редакцией по материалам статьи Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. «Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation

positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial» (*Lancet Oncology* 2012 (published on line 26 January 2012)), предоставленной ООО «Рош Украина».

Ефективність ерлотинібу в 1-й лінії лікування пацієнтів з пізніми стадіями недрібноклітинного раку легені з мутаціями EGFR

Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica

Резюме. У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні III фази EURTAC показано, що застосування ерлотинібу в 1-й лінії лікування пацієнтів європейської популяції з пізніми стадіями недрібноклітинного раку легень, пухлини яких несуть мутації, які активують EGFR, практично подвоєє виживаність без прогресування. Ці дані аналогічні результатам дослідження III фази OPTIMAL, у якому брали участь пацієнти з тією ж формою недрібноклітинного раку легень, які належали до азіатської популяції.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, мутації EGFR, ерлотиніб (Тарцева), виживаність без прогресування.

Erlotinib efficacy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer

Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica

Summary. In a prospective, randomized, controlled phase III study EURTAC was shown, that the use of the erlotinib in the first-line treatment of patients of the European population with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and tumors that have mutations that activate EGFR, almost double the rate of progression-free survival. These data are similar to the results of the phase III study OPTIMAL, which included patients with the same form of NSCLC, related to the Asian population.

Key words: non-small-cell lung cancer, EGFR mutations, erlotinib (Tarceva), progression-free survival.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

ТАРЦЕВА (эрлотиниб)

Р.с. № UA/5372/01/02 от 05.10.2011.

Состав. 1 таблетка содержит эрлотиниба 100 мг в форме эрлотиниба гидрохлорида 109,29 мг и эрлотиниба 150 мг в форме эрлотиниба гидрохлорида 163,93 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Антинеопластические средства – ингибиторы протеинкиназы. **Код АТС.** L01XE34. **Показания.** Немелкоклеточный рак легкого. Рак поджелудочной железы. **Противопоказания.** Выраженная гиперчувствительность к эрлотинибу или любому компоненту препарата. **Побочные реакции.** Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого после неэффективной одной или больше схем химиотерапии: наиболее частыми побочными эффектами являются высыпания и диарея; инфекции и инвазии – тяжелые инфекции (с/без нейтропении, пневмония, сепсис, фиброзное воспаление подкожной клетчатки); нарушения обмена веществ, метаболизма – анорексия; нарушения со стороны органа зрения – конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – одышка, кашель; расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе; изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки – высыпания, зуд, сухость кожи; общие расстройства – слабость. Поддерживающая терапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого при отсутствии прогрессирования заболевания после химиотерапии первой линии: наиболее часто – высыпания и диарея при применении Тарцевы в комбинации с химиотерапией; наиболее часто у пациентов с раком поджелудочной железы, получавших Тарцеву

в дозе 100 мг в комбинации с гемцитабином, – слабость, высыпания и диарея, а также инфекции и инвазии – тяжелые инфекции (с/без нейтропении, пневмония, сепсис, фиброзное воспаление подкожной клетчатки); нарушения обмена веществ, метаболизма – уменьшение массы тела; психические расстройства – депрессия; неврологические расстройства – головная боль, нейропатия; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – кашель; расстройства ЖКТ – диарея, стоматит, диспепсия, метеоризм и другие. Побочные эффекты у больных, получавших Тарцеву 150 мг как монотерапию и Тарцеву 100 мг или 150 мг в комбинации с гемцитабином: расстройства ЖКТ – случаи желудочно-кишечной перфорации и желудочно-кишечного кровотечения; расстройства гепатобилиарной системы – нарушения функции печени (включая повышение АлАТ, АсАТ, билирубина), печеночная недостаточность; нарушения со стороны органа зрения – случаи перфорации или изъязвления роговицы, конъюнктивит, аномальный рост ресниц; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – интерстициальное заболевание легких, носовые кровотечения; изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки – высыпания и другие. **Условия хранения.** Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, 3 блистера в картонной упаковке. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария, произведено Рош С.п.А., Италия, Виа Морелли 2, 20090 Сеграте (провинция Милан), Италия; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария, произведено Кремерс Урбан Фармасьютикалз Инк, США, 1101 С Западная Авеню, Сеймур, Индиана 47274, США.

Полная информация о препарате находится в инструкции для медицинского применения.