

Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного *EGFRm* НДКРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32771

25 травня відбулася національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування раку легень. Перехід на європейські стандарти», у межах якої учасники заслухали доповідь завідувача відділення хіміотерапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради (КНП ЛОР) «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидата медичних наук, доцента Ярослава Васильовича Шпарика на тему «Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного *EGFRm* НДРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA». Автор зазначив, що результати дослідження FLAURA2 та LAURA не є зареєстрованими, тому призначені не для застосування осимертинібу в Україні, а виключно для використання в науковій діяльності.

Ключові слова: рак легень; НДКРЛ; *EGFRm*; осимертиніб; FLAURA; FLAURA2; LAURA.

Відомо, що в сучасній онкологічній клінічній практиці вибір терапії для осіб з недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ) залежить від результатів молекулярно-генетичного тестування (МГТ). У зв'язку з цим сьогодні виокремлюють 3 групи пацієнтів та, відповідно, 3 класи препаратів для лікування метастатичного НДКРЛ. Так, 35% НДКРЛ визначаються як позитивні (+) за молекулярно-генетичними маркерами *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* та підлягають таргетній терапії із застосуванням інгібіторів тирозинкіназ. Ще 35% пухлин негативні за предикативними маркерами, і таким хворим призначають хіміотерапію (ХТ) або ХТ у комбінації з імунотерапією. Решта пухлин є PD-L1+ (TPS \geq 50%) і, якщо вони негативні (-) за *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, лікування включає імунотерапію або імунотерапію з ХТ. При цьому до 70% усіх пухлин з мутаціями *EGFR* (*EGFRm*) також експресують на поверхні своїх клітин PD-L1. Показники поширеності *EGFRm* НДКРЛ в Україні серед чоловіків та жінок суттєво відрізняються — для жінок це 33,9%, тоді як для чоловіків — 8,2%. Тож загалом середній показник поширеності *EGFRm* НДКРЛ у країні становить 19,1% усіх протестованих пухлин. Цікавим видається той факт, що поширеність мутацій *EGFR* серед хворих на НДКРЛ загалом є вищою серед некурців і становить 49,3%.

Далі доповідач представив детальний аналіз клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2 та LAURA.

Зокрема, у дослідженні FLAURA при застосуванні осимертинібу в якості першої лінії терапії поширеного НДКРЛ з *EGFRm* досягнуто безпрецедентно високої медіани виживаності без прогресування (ВБП) — 18,9 міс, тоді як серед пацієнтів, що отримували терапію ерлотинібом / гефітинібом (*EGFR*-ТКІ I покоління) медіана ВБП становила 10,2 міс. Терапія осимертинібом сприяла зниженню ризику розвитку рецидиву або смерті на 54% (відносний ризик (ВР) 0,46; довірчий інтервал (ДІ) 0,37–0,57; $p < 0,001$). Зазначено, що для осіб монголоїдної раси (347 хворих) ВР становив 0,55 (ДІ 0,42–0,72), тоді як для осіб немонголоїдної раси (європеїдної) (209 пацієнтів) цей показник зафіксований на рівні 0,34 (ДІ 0,23–0,48).

Далі доповідач приділив увагу результатам дослідження FLAURA саме у осіб європеїдної раси. При застосуванні осимертинібу в якості першої лінії терапії поширеного НДКРЛ з *EGFRm* у групі відмічалось подовження медіани загальної виживаності (ЗВ) на 19 міс порівняно з групою терапії ТКІ *EGFR* 1-го покоління. Так, за умов лікування осимертинібом медіана ЗВ становила 43,3 міс, тоді як при застосуванні ерлотинібу / гефітинібу медіана ЗВ дорівнювала 24,3 міс. Терапія осимертинібом сприяла зниженню ризику смерті на 46% (ВР=0,54; ДІ 0,38–0,77; $p < 0,014$).

Важливим аспектом дослідження FLAURA є вивчення впливу негативних прогностичних факторів на результати терапії осимертинібом. При застосуванні осимертинібу в реальній клінічній практиці основними негативними прогностичними факторами вважають функціональний статус (ФС) за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG), наявність метастазів у печінці та центральній нервовій системі (ЦНС). Встановлено, що пацієнти з НДКРЛ та з ФС ECOG \geq 2, які отримували осимертиніб, жили без прогресування захворювання достовірно менше, ніж хворі з ФС ECOG $<$ 2 ($p=0,0099$); пацієнти з наявними метастазами в ЦНС та печінку — достовірно менше, ніж хворі без метастазів ($p=0,0483$ та $p=0,0311$ відповідно).

Виявлено також, що наявність метастазів у ЦНС, мутації L858R у 21-му екзоні або підвищене пухлинне навантаження потребують більш «агресивного» підходу до терапії пацієнтів з *EGFRm* НДКРЛ. Так, за наявності метастазів у ЦНС ВБП становила 11,9 міс, тоді як без ураження ЦНС — 16,0 міс, а за умови наявності мутації L858R у 21-му екзоні ЗВ була на 7 міс нижчою, ніж у випадку наявності делеції в 19-му екзоні.

Недостатня відповідь *EGFRm* НДКРЛ на терапію ТКІ *EGFR* виникає внаслідок розвитку резистентності до лікування, і це означає, що пухлинні клітини виживають, а хвороба рецидивує. Ефективним підходом до терапії новоутворень, клітини яких стійкі до лікування ТКІ *EGFR*, є комбінація ТКІ *EGFR* з ХТ. Ця комбінація надасть можливість покращити клінічні переваги, які відмічаються при застосуванні ТКІ *EGFR*, включно з осимертинібом. При застосуванні ТКІ *EGFR* в комбінації з ХТ відбувається різнобічна дія на НДКРЛ з *EGFRm*. Інгібітор ТКІ *EGFR* 3-го покоління осимертиніб ефективно впливає на гетерогенну природу пухлини, а саме вибірково пригнічує активацію рецептора *EGFR* при делеції в 19-му екзоні, мутації L858R у 21-му екзоні, мутації резистентності T790M. З іншого боку, платиновмісна ХТ запускає цитотоксичний процес, що зумовлює загибель клітин, пеметрексед запобігає перебігу метаболічних процесів, спрямованих на забезпечення розмноження пухлинних клітин, а порушений при ураженні ЦНС гематоенцефалічний бар'єр підвищує вірогідність проникнення та, відповідно, впливу хіміотерапевтичних препаратів на метастази.

Тому результати глобального відкритого рандомізованого дослідження FLAURA2 (NCT04035486), яке оцінювало ефективність і профіль безпеки осимертинібу в комбінації з платиною і пеметрекседом порівняно з монотерапією осимертинібом в якості лікування першої лінії поширеного НДКРЛ з *EGFRm*, викликали особливу зацікавленість аудиторії.

Для оцінки отриманих даних вкрай важливим є розуміння дизайну дослідження. Критерії залучення в клінічне дослідження FLAURA2 наступні: пацієнти з нелікованим

місцево-поширеним / метастатичним НДКРЛ з *EGFRm*, віком ≥ 18 років (в Японії ≥ 20 років), підтвердженням НДКРЛ, наявністю делецій в 19-й екзоні або мутації L858R, FC 0/1 за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Хворі не отримували попереднього лікування, мали пройти сканування головного мозку (за допомогою магнітно-резонансної / комп'ютерної томографії (МРТ/КТ)) (допускалася наявність стабільних метастазів у ЦНС). Стратифікація учасників дослідження відбувалася за такими критеріями, як популяція (особи монголоїдної раси з Китаю / не з Китаю, немонголоїдної раси), *EGFRm* (локальне / централізоване тестування), FC за ВООЗ (0/1).

Рандомізація здійснювалася у співвідношенні 1:1 (N=557). Пацієнти досліджуваної групи отримували осимертиніб 80 мг + пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин (у фармакологічно керованій дозі (pharmacologically guided dose) — це метод визначення оптимальної дози лікарського засобу для конкретного пацієнта, ґрунтуючись на його фармакологічних властивостях та індивідуальних особливостях) або цисплатин 75 мг/м² (кожні 3 тиж 4 цикли платиновмісної терапії), після чого проводилася підтримувальна терапія осимертинібом 80 мг + пеметрексед 500 мг/м² (кожні 3 тиж). Група порівняння отримувала осимертиніб у дозі 80 мг. Спостереження за результатами терапії охоплювало оцінку через 6 і 12 тиж, потім кожні 12 тиж, доки не виявиться радіологічно значуще прогресування патології відповідно до RECIST 1.1. Хворі, які отримували осимертиніб + ХТ, могли бути переведені на прийом осимертинібу (в якості монотерапії). Додатково оцінювалася ефективність терапії пацієнтів з метастазами в ЦНС.

Важливо підкреслити, що групи збалансовані за демографічними / клінічними характеристиками пацієнтів, і майже половина пацієнтів мала метастази в ЦНС на початковому етапі. Заслуговує на окрему увагу той факт, що в дослідження FLAURA2 залучені особи з більш високим пухлинним навантаженням, ніж у дослідження FLAURA. Середній розмір пухлини становив 64–65 мм. Наявність метастазів у ЦНС визначали на етапі залучення пацієнта в дослідження, і 40–42% хворих мали ураження головного мозку, 53–54% пацієнтів мали екстраторакальні метастази. На протипагу цьому в дослідженні FLAURA метастази в головний мозок на початковому етапі діагностовані не у всіх пацієнтів, а лише у 19–23%, екстраторакальні метастази зафіксовано у 34–37% усіх хворих. Також пацієнти мали нижче пухлинне навантаження — середній розмір пухлини становив 55–57 мм.

Доповідач відмітив, що однією з базових переваг застосування осимертинібу є можливість адаптації режиму його прийому під індивідуальні потреби хворого. Так, осимертиніб та пеметрексед застосовували до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності, лікування препаратами платини після 1–4 циклів могло продовжуватися у вигляді підтримувальної терапії. Загалом медіана терапії осимертинібом становила 22,3 міс, пеметрекседом — 8,3 міс, препаратами платини — 2,8 міс.

У когорті хворих, які отримували осимертиніб + полі-ХТ (ПХТ), 76% усіх пацієнтів отримали 4 цикли ХТ на основі платини; 75% осіб припинили прийом пеметрекседу через побічні ефекти (43%), прогресування онкопатології (11%) та особисте рішення пацієнта (11%); середня кількість циклів пеметрекседу становила 12. Хворі мали можливість припинити / змінити ХТ та продовжити лікування осимертинібом, у такий спосіб забезпечено гнучкість терапії відповідно до потреб пацієнта.

Наступну частину доповіді автор присвятив безпосередньо результатам дослідження FLAURA2, представивши оцінку рівня загальної відповіді НДКРЛ на терапію. Так, медіана зменшення розмірів пухлинного вогнища в ЦНС порівняно з вихідним рівнем у групі хворих, які отримували осимертиніб + ПХТ, становила 94% та значно перевищила таку в когорті пацієнтів, що отримували монотерапію осимертинібом (61%). Застосування осимертинібу поєднано з ПХТ сприяло підви-

щенню медіани ВБП хворих на НДКРЛ порівняно з монотерапією осимертинібом на 9 міс. Окремо представлено результати терапії у пацієнтів з метастазами в ЦНС та без них. За наявних метастазів у ЦНС у групі хворих, лікованих осимертинібом + ПХТ, медіана ВБП на 11 міс перевищує таку у пацієнтів, які отримували осимертиніб; за відсутності метастазів у ЦНС різниця в медіанах ВБП між когортами становила 6,6 міс.

Окрім того, виявлено, що комбінована терапія осимертинібом + ХТ підвищує медіану ВБП у осіб з *EGFRm* L858R на 10,8 міс, а у хворих з *EGFR* 19del — на 8,5 міс.

За результатами другого проміжного аналізу ЗВ зафіксовано, що ймовірна ЗВ за 24 міс дослідження становила 80% у групі хворих, лікованих осимертинібом + ПХТ, та 72% — для пацієнтів, які отримували монотерапію осимертинібом; на 36 міс дослідження ці показники становили 64 та 50% відповідно, тобто різниця між ними підвищилася з 8 до 14%.

Важливим аспектом терапії, що значною мірою впливає на її результат, є профіль безпеки. Встановлено, що середня загальна тривалість застосування осимертинібу становила 22,3 міс (діапазон 0,1–33,8) у групі осимертинібу + ПХТ та 19,3 міс (діапазон 0,1–33,8) у групі монотерапії. У групі комбінованого лікування пацієнти отримали в середньому 12 циклів пеметрекседу (діапазон 1–48), а 211 пацієнтів (76%) завершили 4 цикли ХТ на основі платини. За допомогою порівняльного аналізу частоти побічних явищ внаслідок терапії в обох когортах хворих виявлено її значно вищий рівень у групі осіб з НДКРЛ, які отримували осимертиніб + ПХТ. Серед побічних явищ у групі осимертиніб + ПХТ переважали анемія, діарея, нудота, нейтропенія; у групі монотерапії — діарея, пароніхії, сухість шкіри, висип. Інтерстиціальне захворювання легень зареєстровано у 9 пацієнтів (3%) у групі осимертинібу + ПХТ і 10 пацієнтів (4%) у групі монотерапії осимертинібом (усі ступені). Серед найбільш поширених побічних явищ (розвиваються у $\geq 15\%$ усіх пацієнтів у будь-якій групі) усі побічні ефекти IV ступеня тяжкості в групі осимертинібу + ПХТ спричинені гематологічною токсичністю, яка пов'язана з ХТ. Не зафіксовано поширених побічних ефектів IV ступеня тяжкості в групі монотерапії осимертинібом.

Загальний профіль безпеки був очікуваний та мав тенденцію до покращення. Частота розвитку та ступінь тяжкості побічних явищ були найвищими протягом періоду індукції та поступово знижувалися з часом. У групі, що отримувала осимертиніб + ПХТ, частота побічних ефектів \geq III ступеня тяжкості знизилася на $\sim 50\%$ у діапазоні між 0–3 міс (n=135; 49%) і 3–9 міс (n=62; 24%) дослідження.

В аналізі випадків припинення лікування в клінічному дослідженні через розвиток побічних явищ виявлено, що внаслідок їх множинних проявів, тромбоцитопенії, блювання та ін. терапія препаратами платини остаточно припинялася на початку 4-го циклу, при анемії та пневмонії на 80–90-х днях завершували лікування пеметрекседом, при тромбоцитопенії та пневмонії — осимертинібом.

Доповідач приділив окрему увагу питанню вибору опцій лікування, доступних пацієнтам у групі осимертинібу + ПХТ після прогресування НДКРЛ. У групі осимертинібу + ПХТ 46% (57 зі 123), а в групі монотерапії — 60% (91 зі 151) пацієнтів розпочали 2-гу лінію терапії після прогресування онкопатології при ініціалній терапії.

Наступну частину доповіді присвячено розгляду дослідження LAURA. Наразі стандартом лікування осіб із неоперабельним НДКРЛ III стадії незалежно від статусу *EGFRm* є одночасна хіміопроменева терапія (ОХПТ) на основі платини з подальшою імунотерапією. ОХПТ порівняно з послідовною хіміопроменевою терапією (ПХПТ) підвищує виживаність пацієнтів з місцево-поширеним НДКРЛ насамперед завдяки сильнішому локорегіонарному контролю, але ціною керованого підвищення гострої езофагеальної токсичності. ОХПТ бажано проводити у пацієнтів молодого віку зі збереженим загальним станом і мінімальною кількістю супутніх

захворювань. Лише 30–40% усіх хворих підходять для проведення ОХПТ. Натомість ПХПТ призначена для пацієнтів, які не можуть переносити ОХПТ. При цьому, незважаючи на таргетне лікування, прогноз для хворих з неоперабельним НДКРЛ III стадії залишається несприятливим — пацієнти, які отримують ОХПТ, мають 5-річну ЗВ на рівні лише 15–32%. Грунтуючись на викладених фактах, дослідження LAURA має за мету оцінити ефективність та безпеку осимертинібу в якості підтримувальної терапії у осіб з місцево-поширеним неоперабельним НДКРЛ III стадії з *EGFRm*, у яких захворювання не прогресувало під час/після ПХТ на основі препаратів платини.

Початок залучення хворих у дослідження: липень 2018 р., первинний аналіз результатів відбувся в серпні 2022 р.

Дослідження LAURA є рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим клінічним дослідженням III фази, дизайн якого включав скринінг за визначенням *EGFRm* та підтвердженням відповідності, рандомізацію, лікування та спостереження. Хворі на НДКРЛ IIIA / IIIB / IIIC стадії з *EGFRm* (ex19del або L858R) отримували ОХПТ або ПХПТ. Після ХПТ пацієнтів рандомізовано на групи, що отримували осимертиніб чи плацебо у співвідношенні 2:1. Стратифікація проводилася між такими когортами пацієнтів: ОХПТ та ПХПТ, стадія IIIA та стадії IIIB / IIIC, особи монголоїдної та європеїдної раси, осимертиніб та плацебо. Після об'єктивного рентгенологічного виявленого прогресування захворювання відбувалося «розсліплення» осимертинібу, і пацієнти, які отримували осимертиніб, могли продовжувати відкритий прийом препарату.

Нещодавно вперше опубліковані попередні результати дослідження LAURA, які ще мають бути детально проаналізовані.

Початковий вибір терапії — вкрай важливий етап лікування, тому що безпосередньо впливає на прогноз терапії пацієнта. У підсумку, автор доповіді зазначив, що комбінація осимертинібу та ХТ є додатковою лікувальною опцією для ініціальної терапії пацієнтів з НДКРЛ та *EGFRm*, що дозволяє персоналізувати тактику лікування. Комбінація осимертинібу та ХТ порівняно з монотерапією осимертинібом:

- підвищує ВБП у першій лінії терапії;
- є ефективною для всіх підгруп пацієнтів (незалежно від типу мутації *EGFR*, наявності метастазів у ЦНС);
- має керований профіль безпеки (можливість редукції дозування ХТ).

25 травня відбулася національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування раку легень. Перехід на європейські стандарти». Завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» доцент Я.В. Шпарик представив доповідь на тему «Новітні можливості в першій лінії терапії нерезектабельного *EGFRm* НДРЛ. Огляд клінічних досліджень FLAURA, FLAURA2, LAURA». У сучасній онкології вибір терапії для пацієнтів з НДКРЛ залежить від молекулярно-генетичного тестування. Існують 3 групи хворих та відповідні класи препаратів для лікування метастатичного НДКРЛ: таргетна терапія для 35% усіх пацієнтів з позитивними молекулярно-генетичними маркерами, ХТ або ХТ з імунотерапією для 35% усіх пацієнтів з негативними маркерами, імунотерапія або імунотерапія в комбінації ХТ для PD-L1+ пухлин. Під час доповіді також розглянуто результати досліджень FLAURA, FLAURA2 та LAURA.

New opportunities in first-line therapy of unresectable *EGFRm* NSCLC. Overview of clinical trials FLAURA, FLAURA2, LAURA

On May 25th, a national scientific-practical conference with international participation titled «Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Transition to European Standards» was held. Associate Professor Yaroslav Shparyk, Head of the Chemotherapy Department at the Lviv Oncology Regional Treatment and Diagnostic Center, presented a report on «New Opportunities in the First-Line Therapy of Unresectable *EGFRm* NSCLC. Overview of Clinical Trials FLAURA, FLAURA2, LAURA.» In modern oncology, the choice of therapy for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) depends on molecular genetic testing. There are three groups of patients and corresponding classes of drugs for the treatment of metastatic NSCLC: targeted therapy for 35% of patients with positive molecular genetic markers, chemotherapy or chemotherapy with immunotherapy for 35% of patients with negative markers, and immunotherapy or immunotherapy with chemotherapy for PD-L1+ tumors. The report also reviewed the results of the FLAURA, FLAURA2, and LAURA studies.

Key words: lung cancer; NSCLC; *EGFRm*; osimertinib; FLAURA; FLAURA2; LAURA.