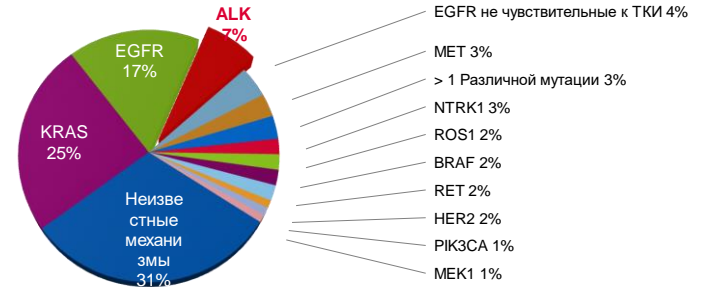


## УНИКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ALK+ НМРЛ

Жукова Людмила Григорьевна  
ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинов ДЗМ

### ЧАСТОТА ТРАНСЛОКАЦИИ ALK У ПАЦИЕНТОВ С НМРЛ



Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancer. Nature. Sep 27 2012;489(7417):519-525.

## ТИПИЧНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С ALK+ НМРЛ



1. Tao, et al. Thorac Cancer 2017; 2. Gideli, et al. Cancer Treat Rev 2014; 3. Perez, et al. Lung Cancer 2014

## Клинические рекомендации NCCN по тестированию на мутации EGFR и перестройки ALK и ROS1 при НМРЛ

Драйверная мутация	При неплюскоклеточном	При плюскоклеточном
EGFR	Рекомендовано	Рассмотреть у некурящих или при маленьком размере биоптата или при смешанной гистологии
ALK	Рекомендовано	Рассмотреть у некурящих или при маленьком размере биоптата или при смешанной гистологии
ROS1	Рекомендовано	Рассмотреть у некурящих при маленьком размере биоптата или при смешанной гистологии

NCCN Guidelines – NSCLC v4 2019



### ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ALK+ НМРЛ



## ALEX: исследование 3 фазы по изучению алектиниба по сравнению с кризотинибом в 1-й линии терапии пациентов с ALK+ НМРЛ

НМРЛ стадии IIIB/IV  
ALK+ (подтверждено IGX и FISH)\*  
Ранее не получавшие лечения пациенты  
ECOG 0–2  
(n = 303)



### Факторы стратификации

- ECOG ПОС (0/1 в сравнении с 2)
- Этническая принадлежность (азиаты и не-азиаты)
- Метаастазы в ЦНС на исходном уровне (наличие или отсутствие)

### Первичная конечная точка

ВВП (по оценке исследователя)

### Вторичные конечные точки

- ВВП, оцениваемая ННК
- Время до прогрессирования в ЦНС (базисы и не-базисы)
- ЧОО
- Длительность ответа

- ОВ
- ЧОО ЦНС
- ДО ЦНС
- Качество жизни
- Безопасность

\*IGX анализ разрабатывается компанией «Вента» в качестве компьютеризированной диагностики для пациентов, получающих алектиниб. Для тестирования ALK+ статуса с помощью IGX исследование и ПИП требуют достаточный объем опухолевой ткани. Первый пациент был включен в исследование в августе 2014 года. †Исторически безметастатическое прогрессирование в ЦНС, лечение до тех пор, пока пациент испытывает или симптоматическое ПЗ в ЦНС, ДО = продолжительность ответа, ECOG ПОС = общее состояние, ПИП = фармакокинетическое исследование, ННК = индивидуальный наблюдательный совет, ЧОО = частота обильного ответа, ОВ = общая выживаемость, ПЗ = прогрессирование заболевания, ВВП = выживаемость без прогрессирования, КЖ = качество жизни.

Результаты в NEJM 2017

## ALEX:

### исходные характеристики

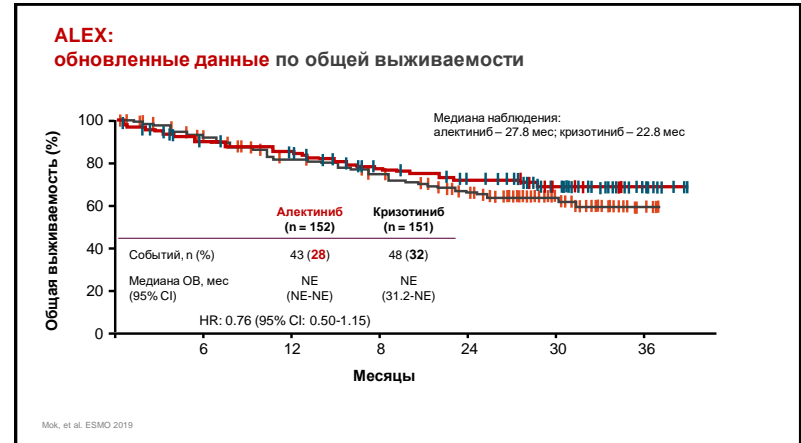
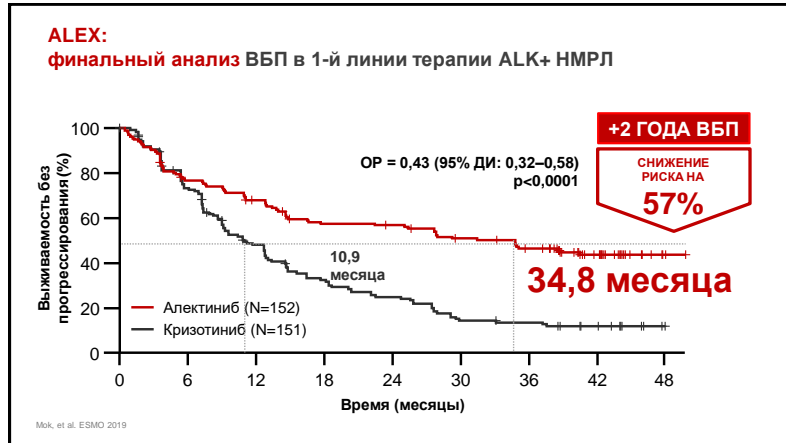
		Алектиниб (n = 152)	Кризотиниб (n = 151)
Возраст, года	Медиана (разброс)	58 (25–88)	54 (18–91)
Пол, n (%)	Женщины	84 (55)	87 (58)
	Мужчины	68 (45)	64 (42)
Раса, n (%)	Не-азиаты	83 (55)	82 (54)
	Азиаты	69 (45)	69 (46)
ECOG, n (%)	0–1	142 (93)	141 (93)
	2	10 (7)	10 (7)
Метаастазы в ЦНС, n (%)	Присутствует	64 (42)	58 (38)
	Отсутствуют	88 (58)	93 (62)

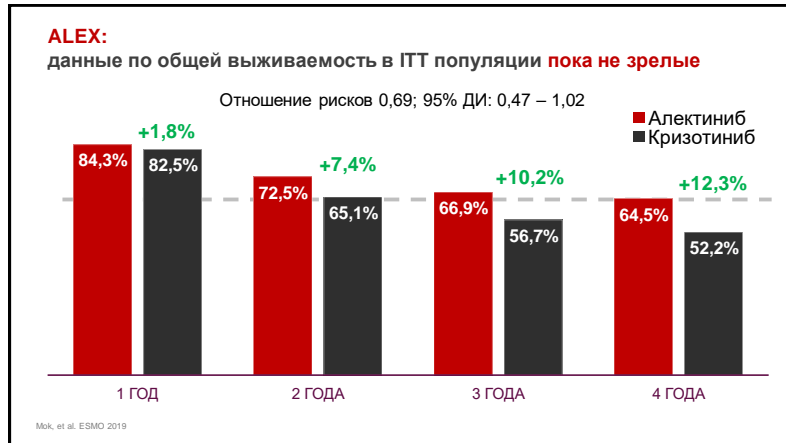
### Медиана длительности последующего наблюдения:

- Алектиниб: 37,8 мес. (0,5–50,7)
- Кризотиниб: 23,0 мес. (0,3–49,8)

В подгруппе пациентов с исходными мтс в ЦНС: количество пациентов, получивших облучение всего ГМ (n=16, алектиниб; n=17, кризотиниб) или стереотаксиче (n=4, алектиниб; n=6, кризотиниб) **БЫЛО СБАЛАНСИРОВАНО** как и количество метастазов – 2 в среднем в каждом рукаве.

Mok, et al. ESMO 2019





**ALEX:**  
данные безопасности (НЯ  $\geq 10\%$ )

Нежелательное явление	АЛЕКТИНИБ (n = 152)		КРИЗОТИНИБ (n = 151)	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Тошнота	21 (14)	1 (1)	72 (48)	5 (3)
Диарея	18 (12)	0	68 (45)	3 (2)
Рвота	11 (7)	0	58 (38)	5 (3)
Периферические отеки	26 (17)	0	42 (28)	1 (1)
Нарушение вкуса	4 (3)	0	29 (19)	0
Повышение АЛТ	23 (15)	7 (5)	45 (30)	22 (15)
Повышение АСТ	21 (14)	8 (5)	37 (25)	16 (11)
Нарушение зрения	2 (1)	0	18 (12)	0
Повышение билирубина	23 (15)	3 (2)	2 (1)	0
Миалгия	24 (16)	0	3 (2)	0
Анемия	30 (20)	7 (5)	7 (5)	1 (1)
Прибавка веса	15 (10)	1 (1)	0	0

Peters S, et al. N Engl J Med. 2017

**ALEX:**

обновленные данные безопасности

Тип нежелательного явления	Алектиниб (n = 152)	Кризотиниб (n = 151)
<b>Медиана длительности терапии, месяцы</b>	<b>27,7</b>	<b>10,8</b>
Все степени НЯ, n (%)	147 (97)	147 (97)
Серьезные НЯ n (%)	54 (36)	48 (32)
3-5 Степень НЯ, n (%)	74 (49)	83 (55)
Смертельные НЯ, n (%)	6 (4)	7 (5)
НЯ ведущие к отмене терапии, n (%)	21 (14)	22 (15)
НЯ ведущие к снижению дозы, n (%)	29 (19)	30 (20)
НЯ ведущие к перерыву в терапии, n (%)	38 (25)	39 (26)

Алектиниб продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности в сравнении с кризотинибом

Mok, et al. ESMO 2019

**ЦНС - ХАРАКТЕРНОЕ МЕСТО  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**


Более 40% пациентов, получающих кризотиниб или церитиниб, при прогрессировании имеют метастазы в головном мозге

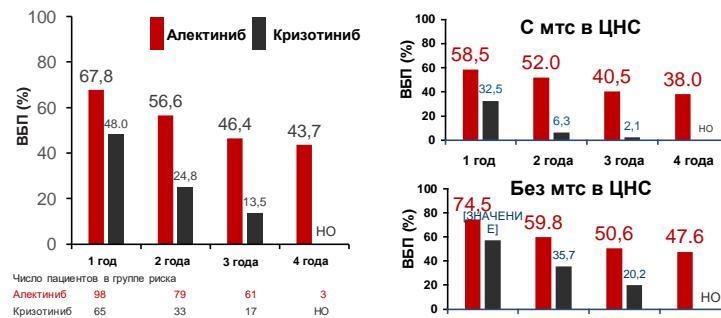
1. Theibout, et al. Proc Natl Acad Sci 1987; 2. Mena, et al. J Pharm Pharmacol Sci 2003; 3. Kodama, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2014; 4. Solomon, et al. J Clin Oncol 2016; 5. Weickhardt, et al. J Thorac Oncol 2012; 6. Ceritinib FDA Medical Review 2014

**ALEX: медиана ВБП в зависимости от наличия метастазов в ЦНС**

	Пациенты <b>С МЕТАСТАЗАМИ</b> в ЦНС исходно		Пациенты <b>БЕЗ МЕТАСТАЗОВ</b> в ЦНС исходно	
	Алектиниб (n = 64)	Кризотиниб (n = 58)	Алектиниб (n = 88)	Кризотиниб (n = 93)
Медиана ВБП, месяцы	25,4	7,4	38,6	14,8
ОР (95% ДИ)	0,37 (0,23–0,58)		0,46 (0,31–0,68)	

Mok, et al. ESMO 2019

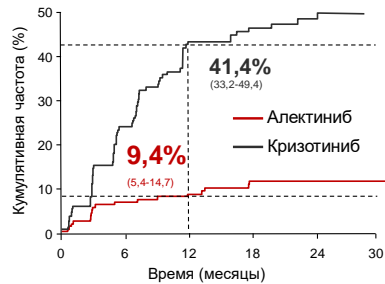
**ALEX: выживаемость без прогрессирования**



Mok, et al. ESMO 2019



### ALEX: время до прогрессирования опухоли в ЦНС

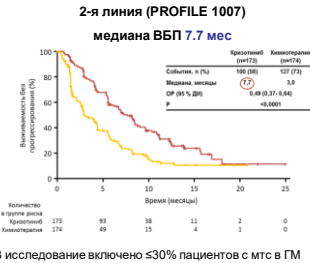


	Алектиниб (n=152)	Криزتиниб (n=151)
Пациенты с событиями, n (%)	18 (12)	68 (45)
Отношение рисков	<b>0,16</b> (95% ДИ: 0,10–0,28) p<0,0001	

Данные кумулятивной частоты через 12 месяцев показывают, что в группе пациентов, получавших криزتиниб, риск прогрессирования в ЦНС в качестве первого события был выше

9 февраля 2017 года – дата среза данных. Peters, et al. N Engl J Med 2017.

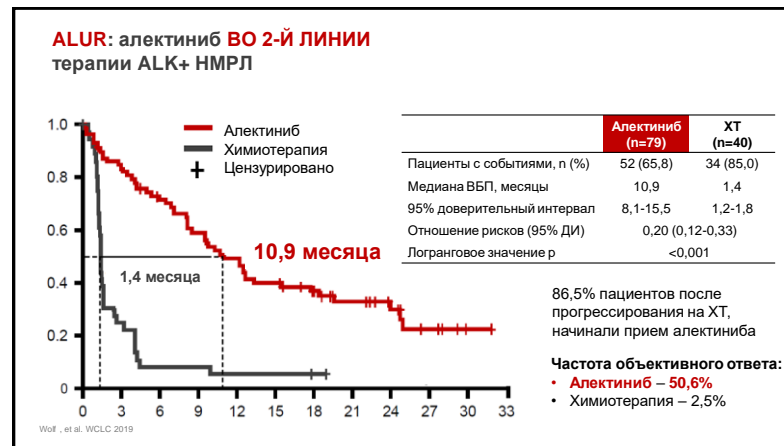
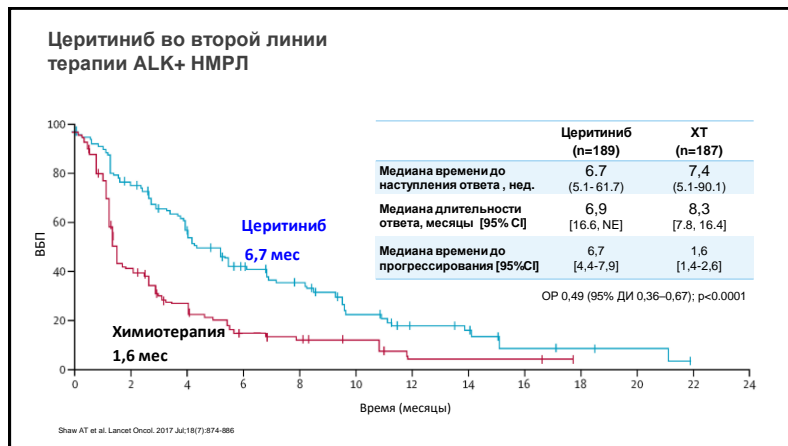
### Криزتиниб во второй линии терапии ALK+ НМРЛ



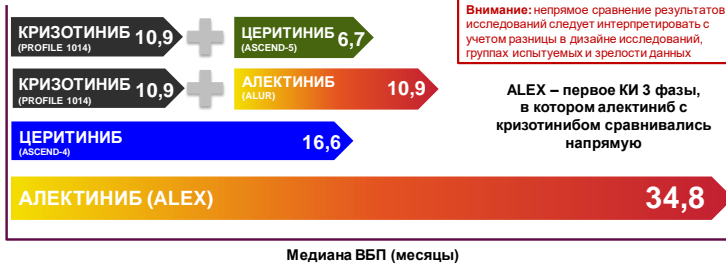
- Эффективность криزتиниба снижается при назначении во 2-ой линии
- Медиана ВБП у пациентов с мтс в ГМ после 1 линии ХТ и криزتиниба **3,0 мес**
- У большинства пациентов, получающих криزتиниб в течение 1-2 лет развивается резистентность к лечению

Исследование	Ответ опухоли	ВБП (месяцы)
PROFILE 1007 (ALK+, пеметрксед)	29,3 %	4,2
Hanna et al. (адено, пеметрксед)	12,8 %	3,5

1. Shaw AT, Kim DW, et al. N Engl J Med. 2013;368(25):2385–94. 2. Solomon B. J Thorac Oncol. 2014; 9(11):1596–7. 3. Tagawaara C, Matsuda M, et al. J Hemato Oncol. 2015;8(1):17.



### Оптимальная очередность назначения ингибиторов тирозинкиназы ALK



**Внимание:** не прямое сравнение результатов исследований следует интерпретировать с учетом разницы в дизайне исследований, группах испытуемых и зрелости данных

**ALEX – первое КИ 3 фазы, в котором алектиниб с кризотинибом сравнивались напрямую**

Wolf, et al. WCLC 2019; Mok, et al. ESMO 2019; Solomon, et al. N Engl J Med 2014; Novello, et al. ESMO 2017; Ferrara, et al. J Thorac. Oncol 2018

### Применение алектиниба в первой линии терапии ALK+ НМРЛ:

- **УВЕЛИЧИВАЕТ** медиану ВБП **ДО 34,8 МЕСЯЦА** по сравнению с 10,9 месяца на терапии кризотинибом<sup>1</sup>
- Достоверно **СНИЖАЕТ** риск прогрессирования заболевания **НА 57%**<sup>2</sup>
- **СНИЖАЕТ** риск прогрессирования в ЦНС **НА 84%**<sup>2</sup>
- Профиль безопасности препарата был **БОЛЕЕ БЛАГОПРИЯТНЫМ**, чем кризотиниба<sup>2</sup>

Wolf, et al. WCLC 2019; Mok, et al. ESMO 2019; Cambridge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase II ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Poster presented at 2018 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 1-5, 2018, Chicago, IL. Copy available at <https://meetinglibrary.asco.org> or at <https://medcity.roche.com>. 2. Peters S, Cambridge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017. doi:10.1056/NEJMoa1704795.

