

Atnaujinti ALEX klinikinio tyrimo duomenys: alektinibas[▼] – naujas ALK teigiamo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas

UPDATED ALEX TRIAL RESULTS: ALECTINIB[▼] – NEW STANDART IN TREATMENT ALK POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija – tai sąlyginai naujas plaučių vėžio gydymo būdas. Nustačius anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas ALK tirozino kinazės inhibitoriais. III fazės klinikiniam tyrime ALEX buvo lyginamas alektinibo ir krizotinibo veiksmingumas bei saugumas, skiriant šių vaistų anksčiau negydytiems, ALK atžvilgiu teigiamu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems asmenims. ALEX tyrimo stebėsenos fazės rezultatai parodė, kad alektinibo gydymo nauda yra reikšminga ir ilgalaikė – metastazavusiu ALK atžvilgiu teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantys pacientai be ligos progresavimo išgyveno beveik trejus metus. Todėl ALK tirozino kinazės inhibitorius alektinibas turėtų būti standartiniu gydymo pasirinkimu pirmą kartą diagnozavus ALK teigiamą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio formą.

Reikšminiai žodžiai: alektinibas, ALK, ALEX klinikinis tyrimas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Summary. Targeted therapy is a relatively new way of treating lung cancer. First line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocation positive non-small cell lung cancer is ALK tyrosine kinase inhibitors. In phase III ALEX study was compared the efficacy and safety of alectinib versus crizotinib in treatment people with previously untreated metastatic ALK positive non small cells lung cancer. Follow-up results from the ALEX study demonstrate the significant sustained benefit of alectinib, showing that people with metastatic ALK positive non-small cell lung cancer lived for almost three years without their disease progressing. These results further support the use of ALK tyrosine kinase inhibitors like Alectinib as a standard of care for people who are newly diagnosed with this form of lung cancer.

Keywords: alectinib, ALK, ALEX trial, non-small cell lung cancer.

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir dažniausiai mirtį sąlygojančių onkologinių ligų Europoje, Azijoje ir Amerikoje. Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) duomenimis, 2015 m. nuo plaučių vėžio mirė apie 1,69 mln. gyventojų. Prognozuojama, kad 2035 m. mirčių skaičius nuo plaučių vėžio visame pasaulyje išaugs iki 3 mln. atvejų per metus [1].

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) – tai dažniausia plaučių vėžio forma, nustatoma apie 85 proc. atvejų [2]. Anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokacija nustatoma apie 5 proc. NSLPV atvejų, iš kurių dažniausiai ALK translokacija nustatoma esant adenokarcinomos histologiniam variantui ir labai retais atvejais – apie 3 proc. sergantiems plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Pacientai, kuriems nustatyta ALK translokacija, yra santykinai jaunesnio amžiaus (amžiaus mediana – apie 52 metus), nerūkantys arba nedaug rūkantys (<10 pakmečių) [3].

Taikinių terapija – tai sąlyginai naujas plaučių vėžio gydymo būdas. ALK teigiamo NSLPV atveju, skiriant gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (TKI), užfiksuota sumažėjusi onkogenų raiška, todėl, nustačius ALK geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas ALK TKI. Krizotinibas – tai pirmos kartos TKI, kuris pirmasis tapo pirmaeilio ALK atžvilgiu teigiamo NSLPV vėžio gydymo standartu kinikinėje praktikoje. Ši teiginį puikiai iliustruoja PROFILE 1014 klinikinio tyrimo duomenų analizė [4]. Tyrimo metu buvo palygintas standartinės pirmos eilės chemoterapijos cisplatina arba karboplatina derinyje su pemetreksedu ir krizotinibo veiksmingumas, pacientams, sergantiems ALK teigiamu NSLPV. ALK atžvilgiu teigiamu NSLPV sergančių pacientų, gydomų krizotinibu, lyginant su pirmos eilės chemoterapija, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 10,9 mėn., palyginus su 7,0 mėn., skiriant gydymą chemoterapija [4].

ALEX – NAUJAS ALK TEIGIAMO NSLPV GYDymo STANDARTO TYRIMAS

ALEX yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, atviras, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas alektinibo ir krizotinibo veiksmingumas bei saugumas, skiriant šių vaistų anksčiau negydytiems ALK atžvilgiu teigiamu išplitusiu NSLPV sergantiems asmenims. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų ALK teigiamumas navike buvo nustatomas imunohistocheminiu (IHC) VENTANA ALK (d5f3) CDx tyrimu. Tyrimo dalyvavo 303 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į alektinibo arba krizotinibo grupes santykiu 1:1. Pirmos grupės pacientai (n=152) gydyti alektinibu 600 mg du kartus per parą, antrosios (n=151 pacientas) – krizotinibu 250 mg du kartus per parą. Gydytas tęstas iki ligos progresavimo arba iki tol, kol pasireiškė netoleruojami arba nepageidaujami poveikiai. Abi grupės tyrimo pradinio vizito metu buvo tolygios pagal tiriamųjų funkcinę būklę, rasę, ligos išplitimą galvos smegenyse [5–6]. Pagrindinis klinikinio tyrimo ALEX tikslas – nustatyti išgyvenamumą be ligos progresavimo. Antrinės vertinamosios baigtys – nepriklausomo peržiūros komiteto įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo; laikas iki ligos progresavimo centrinėje nervų sistemoje (CNS); objektyvaus atsako dažnis, atsako trukmė ir bendras išgyvenamumas.

Alektinibas, palyginus su krizotinibu, žymiai sumažino (84 proc.) naviko išplitimo į galvos smegenis arba

Lentelė. ALEX tyrime pasitaikiusių nepageidajamų poveikių pasiskirstymas alektinibo ir krizotinibo grupėse

| Nepageidajami poveikiai | Alektinibas, n (proc. iš 152 tiriamųjų) | Krizotinibas, n (proc. iš 151 tiriamojo) |
|---------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| Pykinimas | 24 (16) | 75 (50) |
| Viduriavimas | 20 (13) | 70 (46) |
| Vėmimas | 14 (9) | 62 (41) |
| ALT padidėjimas | 26 (17) | 50 (33) |
| AST padidėjimas | 24 (16) | 40 (27) |
| Bilirubino koncentracijos padidėjimas | 29 (19) | 2 (1) |
| Periferinės edemos | 28 (18) | 48 (32) |
| Skonio pojūčio sutrikimai | 5 (3) | 30 (20) |
| Regėjimo sutrikimai | 3 (2) | 18 (12) |
| Anemija | 34 (22) | 11 (7) |
| Raumenų skausmas | 25 (16) | 3 (2) |

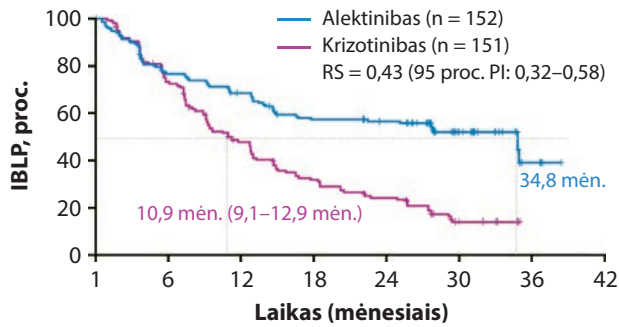
Santrumpos: ALT – alanininė transaminazė, AST – aspartato aminotransferazė.

naviko augimo jose riziką (rizikos santykis (RS)=0,16, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 0,10–0,28, $p<0,0001$). Alektinibu gydytų pacientų grupėje pirmo ligos progresavimo pasireiškimo CNS atvejų skaičius buvo mažesnis negu krizotinibu gydytų pacientų grupėje (atitinkamai – 12 ir 45 proc.) [5, 6]. Trečiojo, ketvirtojo, penktojo laipsnio nepageidaujami poveikiai alektinibo grupėje buvo retesni (44,7 proc., palyginus su 51 proc. vartojusiems krizotinibą). Dažniausiai iš trečiojo, ketvirtojo laipsnio nepageidajamų poveikių pastebėtas kepenų fermentų (aspartatransaminazės – 5,5 proc., alanintransaminazės – 4,6 proc.), raumenų fermentų (kreatininfosfokinazės – 3,3 proc.) aktyvumo padidėjimas. Iš pavojingų nepageidajamų poveikių, kurie buvo registruoti bent 2 proc. alektinibu gydytų pacientų, buvo ūminis inkstų pažeidimas (2,6 proc.) ir anemija (2 proc.) (lentelė) [5, 6]. Bendrai vertinant, alektinibu gydytų pacientų grupėje, palyginus su krizotinibu, nustatyta mažiau nepageidajamų poveikių, dėl kurių reikėjo sumažinti vaisto dozę (atitinkamai – 16,4 ir 20,5 proc.) arba laikinai nutraukti vaisto vartojimą (atitinkamai – 22,4 ir 25,2 proc.). Nepageidajamų poveikių dažnis, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti vaisto vartojimą, buvo vienodas abiejose grupėse (13,2 proc.) [5, 6].

Alektinibas registruotas ne tik pirmaeiliam ALK atžvilgiu teigiamam metastazavusio NSLPV gydymui, bet ir išplitusiam, ALK atžvilgiu teigiamam NSLPV, kuris progresavo po gydymo krizotinibu arba pacientai krizotinibo netoleravo. 2018 m. NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) NSLPV gydymo rekomendacijose alektinibas nurodomas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas išplitusiam ALK teigiamam NSLPV gydyti.

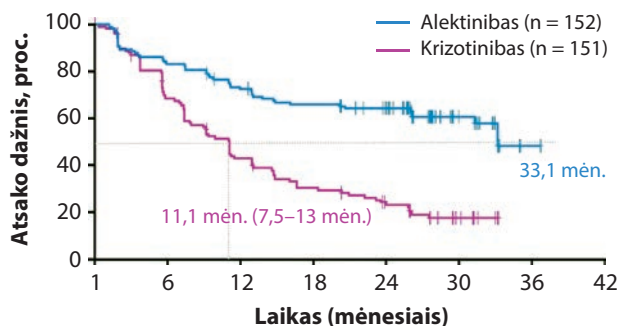
ATNAUJINTAIS ALEX III FAZĖS TYRIMO DUOMENIMIS, ALEKTINIBU GYDYTI PACIENTAI, KURIEMS DIAGNOZUOTAS ALK ATŽVILGIU TEIGIAMAS IŠPLITĖS NSLPV, BE LIGOS PABLOGĖJIMO AR MIRTIES VIDUTINIŠKAI IŠGYVENO APIE TREJUS METUS

2018 m. birželio 3 dieną Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (angl. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) suvažiavime pristatyti atnaujinti ALEX klinikinio tyrimo dvejų metų stebėsenos fazės rezultatai. Nustatyta, kad pacientų, kurie sirgo ALK atžvilgiu teigiamu metastazavusiu NSLPV, pirmaeilis gydymas alektinibu, palyginus su gydymu krizotinibu, 57 proc. sumažino ligos progresavimo arba mirties riziką (RS=0,43, 95 proc. PI: 0,32–0,58). Alektinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo daugiau nei tris kartus ilgesnė už krizotinibu gydytų pacientų (atitinkamai – 34,8 mėn., 95 proc. PI: 17,7 – viršutinė riba nepasiekta, palyginus su 10,9 mėn.,



1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo vertinimas (ALEX tyrimo duomenys)

Santrumpa: IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo.



2 pav. Gydomo atsako trukmės vertinimas (ALEX tyrimo duomenys)

95 proc. PI: 9,1–12,9) (1 pav.). Alektinibo saugumo duomenys, lyginant su anksčiau atliktais tyrimais, nesiskyrė [5, 6].

ALEX klinikinio tyrimo stebėsenos fazės rezultatai parodė, kad gydymo alektinibu nauda yra reikšminga ir ilgalaikė – metastazavusiu ALK atžvilgiu teigiamu NSLPV sergantys pacientai be ligos progresavimo išgyveno beveik trejus metus. Šie rezultatai dar kartą įrodė, kad alektinibas turėtų būti standartiniu gydymo pasirinkimu pirmą kartą diagnozavus ALK teigiamą NSLPV formą [5, 6].

Ilgensnio laikotarpio analizėje taip pat buvo įvertinti ALEX tyrimo antrinių vertinamųjų baigčių stebėsenos duomenys. Įrodyta, kad alektinibas veiksmingesnis nei krizotinibas, nepriklausomai nuo to, ar tiriamieji dalyvavimą tyrime pradėjo su nustatytoms metastazėms CNS, arba be jų. Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta metastazių galvos smegenyse, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana alektinibo grupėje siekė 34,8 mėn. (95 proc. PI: 22,4 – viršutinė riba nepasiekta), palyginus su 14,7 mėn. krizotinibo

grupėje (95 proc. PI: 10,8–20,3) (RS=0,47, 95 proc. PI: 0,32–0,71). Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje jau buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana alektinibo grupėje siekė 27,7 mėn. (95 proc. PI: 9,2 – viršutinė riba nepasiekta), o krizotinibo grupėje – 7,4 mėn. (95 proc. PI: 6,6–9,6) (RS=0,35, 95 proc. PI: 0,22–0,56). Gydymo atsakas alektinibo grupėje buvo ilgesnis ir truko 33,3 mėn. (95 proc. PI: 31,3 – viršutinė riba nepasiekta), palyginus su 11,1 mėn. krizotinibu gydytų pacientų grupėje (95 proc. PI: 7,5–13,0) (2 pav.) [5, 6].

APIBENDRINIMAS

Atnaujinti klinikinio tyrimo ALEX duomenys patvirtino, kad alektinibo gydymo nauda yra reikšminga ir ilgalaikė. Alektinibas, lyginant su krizotinibu, pagerino išgyvenamumo be ligos progresavimo laiką beveik iki trejų metų. Įvertinus nepageidaujamų reakcijų dažnį, pastebėta, kad pacientai alektinibą toleravo žymiai geriau nei krizotinibą, o tai sąlygojo ilgesnę gydymo trukmę ir geresnę atsaką į gydymą. Apibendrinus minėtus klinikinio tyrimo duomenis, alektinibo gydymo veiksmingumą ir pranašumą prieš krizotinibą, alektinibas turėtų būti standartinis gydymo pasirinkimas pirmą kartą diagnozavus ALK teigiamą NSLPV.

▼*Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėseną. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas.*

LITERATŪRA

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016; 4(8):150.
2. Iwama E, Okamoto I, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. *Oncotargets Ther.* 2014; 7:375-85.
3. Solomon B, Varela-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(12):1450-4.
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23):2167-77.
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829-38.
6. Camidge DS, Peters S, Mok T, Gadgeel ShM, Cheema PK, Pavlakis N, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib(AL) versus crizotinib(CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting on 3 June, 2018. Abstract #9043.