

<https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190659>

Лекция

Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого

Е.В. Реутова^{✉1}, К.П. Лактионов¹, Д.И. Юдин¹, Л.А. Нелиубина¹, Г.К. Горохова², А.В. Егорова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉evreutova@rambler.ru

Аннотация

За последнее столетие рак легкого стал одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Прогноз у пациентов с метастатическим и местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) был крайне пессимистичным. Общая выживаемость на фоне стандартной платиносодержащей комбинированной химиотерапии не превышала 10 мес. Подход к выбору лечебной тактики, а именно конкретного химиотерапевтического режима, был эмпирическим. Коренным образом ситуация изменилась с изучением молекулярно-генетических нарушений, которые способствуют развитию опухоли, и появлением таргетной терапии. До настоящего времени основным подходом в лечении больных НМРЛ с активирующими мутациями было последовательное применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) I поколения, далее в случае прогрессирования – назначение препаратов последующих поколений либо химиотерапия. Однако в последнее время эта тенденция меняется, таргетные препараты новых поколений имеют достоверное преимущество по времени до прогрессирования, лучшему интракраниальному контролю, более благоприятному профилю безопасности, что закрепляет за ними место в 1-й линии терапии. Последние данные подтверждают и улучшение общей выживаемости. В данной статье рассматривается ситуация на примере лечения больных НМРЛ с наличием мутации в гене EGFR.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназы EGFR, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, осимертиниб.

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.П., Юдин Д.И. и др. Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 17–20. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190659

Lecture

Osimertinib for the first-line treatment of EGFR-positive non-small cell lung cancer

Elena V. Reutova^{✉1}, Konstantin P. Laktionov¹, Denis I. Iudin¹, Lidiya A. Neliubina¹, Galina K. Gorokhova², Angelina V. Egorova²

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉evreutova@rambler.ru

Abstract

In the past century, lung cancer has become one of the most prevalent malignant neoplasms. The prognosis for patients with metastatic and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) was extremely pessimistic. The overall survival on standard platinum-based chemotherapy did not exceed 10 months. The treatment tactics choice, namely choice of specific chemotherapeutic regimen, was empirical. The situation has changed dramatically with the study of molecular-genetic disorders that contribute to a tumor development and targeted therapy availability. Until recently, the main approach to the treatment of patients with NSCLC with activating mutations was the use of first-generation tyrosine kinase inhibitors (TKI), then, in the case of disease progression, the administration of next generations drugs or chemotherapy. However, this trend has been changing lately, new generation of targeted drugs have a significant advantage in time till progression, better intracranial control, a more favorable safety profile, that establish them as first-line treatment. Recent data confirms also an improvement of overall survival. This article discusses the situation in EGFR-positive NSCLC.

Key words: EGFR tyrosine kinase inhibitors, lung cancer, non-small cell lung cancer, osimertinib.

For citation: Reutova E.V., Laktionov K.P., Iudin D.I. et al. Osimertinib for the first-line treatment of EGFR-positive non-small cell lung cancer. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 17–20. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190659

В европейской популяции частота активирующих мутаций в гене EGFR у больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляет от 11 до 16% [1–3]. В подавляющем большинстве случаев (около 90%) они представлены двумя вариантами – делецией в 19-м экзоне и точечной мутацией L858R в 21-м экзоне [4]. В российской популяции частота мутаций в гене EGFR для аденокарцином составляет 20% [5].

В течение последнего 10-летия ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) EGFR I поколения gefitinib и erlotinib, а также

II поколения – afatinib, были стандартом 1-й линии таргетной терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ [6]. Медиана времени до прогрессирования при применении данных препаратов в 1-й линии терапии в целом схожая и составляет от 9,2 до 13,1 мес, что достоверно лучше, чем при применении химиотерапии (4,6–6,9 мес). Однако при этом в рандомизированных исследованиях общая выживаемость (ОВ) достоверно не отличалась между группами, получавшими таргетную и химиотерапию (медианы ОВ – 19,3–34,8 мес). Во многом это объясняется кроссовером: пациенты могли перейти

на таргетную терапию после прогрессирования на фоне проведения химиотерапии – и их доля была весьма значительной (54–95%) [7–15]. Только при подгрупповом анализе объединенных данных исследований LUX-Lung 3 и 6 выявлено статистически значимое улучшение ОВ (+12 мес) на фоне таргетной терапии афатинибом по сравнению с химиотерапией в когорте больных с делецией в 19-м экзоне [15].

По мере накопления опыта применения ИТК EGFR в рутинной практике появилась необходимость в прямых сравнительных исследованиях между препаратами данного класса. Так, предпринята попытка сравнения ИТК EGFR I поколения между собой в исследовании WJOG 5108L. В нем изучалось применение gefitiniba и erlotiniba у предлеченных пациентов с распространенным НМРЛ и не было продемонстрировано различий в эффективности этих препаратов – ни по выживаемости без прогрессирования (ВБП), ни по ОВ. Медианы ВБП и ОВ для gefitiniba и erlotiniba составили 6,5 и 7,5 мес (относительный риск – ОР 1,125; 95% доверительный интервал – ДИ 0,940–1,347; $p=0,257$) и 22,8 и 24,5 мес (ОР 1,038; 95% ДИ 0,833–1,294; $p=0,768$) соответственно [16]. В исследовании Lux-Lung 7 проводилось сравнение ИТК EGFR II поколения афатиниба и препарата I поколения gefitiniba уже в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ с наличием активирующей мутации в гене EGFR и также не было получено различий между афатинибом и gefitinибом по ОВ (ОР=0,86; 95% ДИ 0,66–1,12) [17].

В настоящее время широко изучаются различные комбинации ИТК EGFR с другими агентами. Это не новая стратегия, однако лучшее понимание механизмов действия таргетных препаратов позволяет правильно планировать клинические исследования [18].

Так, обнадеживающие результаты исследования II фазы [19] дали основание для дальнейшего изучения режима – эрлотиниб и бевацизумаб в рандомизированном исследовании (NEJ026). Промежуточный анализ показал убедительное преимущество комбинации – медиана ВБП составила 16,9 мес в сравнении с 13,3 мес (ОР 0,605; $p=0,016$) в группе, получавшей только эрлотиниб. Результаты по ОВ на данный момент не представлены [20].

Как и предполагалось, комбинированный режим оказался токсичнее, нежелательные явления 3-й степени и более, а также серьезные нежелательные явления регистрировались вдвое чаще (88% против 46% и 8% против 4% соответственно) [20].

Тод назад арсенал наших возможностей в 1-й линии терапии EGFR-позитивного НМРЛ пополнился препаратом осимертиниб – необратимым ИТК EGFR III поколения, активным в отношении как активирующих мутаций (делеция в 19-м экзоне и точечная замена L858R в 21-м экзоне), так и основной мутации резистентности к ИТК I–II поколения мутации T790M [21, 22].

Помимо более широкого противоопухолевого спектра у препарата есть еще одна важная особенность, отличающая его от предшественников, она выявлена в доклинических исследованиях – пенетрировать в центральную нервную систему и накапливаться там в достаточно высокой концентрации [23].

Первым показанием к применению осимертиниба было назначение его после прогрессирования на таргетной терапии ИТК I–II поколения, обусловленного появлением мутации резистентности T790M [22].

В апреле 2018 г., основываясь на результатах исследования FLAURA, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило осимертиниб в качестве 1-й линии терапии больных EGFR-позитивным НМРЛ. В исследовании были включены 556 не леченных ранее больных EGFR-позитивным местно-распространенным или метастатическим НМРЛ (включались пациенты с делецией в 19-м экзоне или мутацией L858R). Они рандомизированы в 2 группы: 1-я – получавшая осимертиниб ($n=279$), и 2-я – ИТК EGFR I поколения эрлотиниб или gefitinиб ($n=277$). Разрешалось включать пациентов с бессимптомными, не требующими стероидной терапии метастазами в головной мозг. Режим приема препаратов был стандартный: осимертиниб – 80 мг/сут, эрлотиниб – 150 мг/сут и gefitinиб –

250 мг/сут. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или отзыва согласия. После объективного (рентгенологического) прогрессирования было разрешено продолжить таргетную терапию, если сохранялась клиническая польза (на усмотрение врача-исследователя). Также допускался переход на терапию осимертинибом тем пациентам из группы сравнения, у которых прогрессирование обусловлено вторичной мутацией резистентности T790M (кроссовер). Основная цель заключалась в оценке времени до прогрессирования (в соответствии с критериями RECIST). Медиана времени до прогрессирования в группе осимертиниба составила 18,9 мес (95% ДИ 15,2–21,4) по сравнению с 10,2 мес (95% ДИ 9,6–11,1) в группе gefitiniba/эрлотиниба. При этом достигнуто снижение ОР прогрессирования на 54%. Преимущество осимертиниба было очевидно во всех подгруппах, независимо от пола, этнической принадлежности, функционального статуса, типа генетического нарушения, наличия или отсутствия метастатического поражения головного мозга. Частота объективного ответа и контроля над заболеванием существенно не отличалась и была ожидаемо высокой в обеих группах – 80 и 76%, 97 и 92% соответственно. Длительность ответа на лечение была вдвое выше в группе осимертиниба – 17,2 мес по сравнению с 8,5 мес в группе сравнения. Время до реализации противоопухолевого ответа было одинаковым – 6,1 нед [24].

Время до начала следующей линии терапии после прогрессирования на фоне терапии осимертинибом составило 23,5 мес по сравнению с 13,8 мес в группе ИТК EGFR I поколения. Большинство пациентов (68%) в качестве 2-й линии после осимертиниба получили химиотерапию, наиболее частым вариантом (у 47% больных) последующей терапии после ИТК I поколения был осимертиниб [25].

Переносимость осимертиниба оказалась лучше, несмотря на более длительную экспозицию. Частота нежелательных явлений 3-й степени и более составила 34% по сравнению с 45% в группе контроля, прекращение лечения из-за нежелательных явлений потребовалось 13% больных, получавших осимертиниб, и 18% – gefitinиб/эрлотиниб. Основные побочные эффекты – диарея и кожная сыпь [23]. Меньшая токсичность ИТК III поколения объясняется его низкой активностью в отношении EGFR дикого типа [22].

Но наиболее важный результат этого исследования – статистически и клинически значимое преимущество осимертиниба по ОВ (вторичной конечной точке) по сравнению с ИТК EGFR I поколения [25].

Медиана ОВ в группе осимертиниба составила 38,6 мес (95% ДИ 34,5–41,8) по сравнению с 31,8 мес (95% ДИ 29,6–36,0) и на 6,8 мес превысила таковую в группе ИТК I поколения, несмотря на высокий процент кроссовера (ОР 0,799; 95,05% ДИ 0,641–0,997; $p=0,0462$). Преимущество по ОВ при применении осимертиниба отмечено во всех ключевых подгруппах, хотя наблюдается разброс значений по степени преимущества в различных подгруппах пациентов. Трехлетняя выживаемость составила 54% в группе больных, получавших осимертиниб, и 44% – в группе сравнения. Через 36 мес после начала исследования 28% больных все еще продолжают получать терапию 1-й линии в группе осимертиниба и только 9% больных – в группе gefitiniba/эрлотиниба [25].

Заключение

Таким образом, осимертиниб – эффективная опция 1-й линии таргетной терапии EGFR-позитивных пациентов. Высокая противоопухолевая активность препарата сочетается с хорошей переносимостью. Для больных с метастатическим поражением центральной нервной системы применение осимертиниба – реальная возможность взять болезнь под длительный контроль, отсрочить проведение лучевой терапии. На сегодняшний день мнения исследователей и клиницистов разделились: есть сторонники предпочтительного назначения препарата в 1-й линии терапии, и после оглашения результатов о достоверном значимом улучшении ОВ в исследовании FLAURA их число увеличилось, однако есть и вторая точка зрения – последовательное приме-

нение ИТК разных поколений. Однако не следует забывать, что около 30% пациентов в обеих группах в исследовании FLAURA вообще не получили 2-ю линию лечения из-за быстрого прогрессирования опухолевого процесса. Не всегда возможно выявить вторичную мутацию T790M из-за сложности получения опухолевого материала для тестирования, в то время как метод определения T790M в плазме обладает недостаточной чувствительностью (всего 60–70%) при высокой специфичности, кроме того, резистентность может быть обусловлена другим механизмом. В случае выбора стратегии последовательного назначения ИТК EGFR I–II и затем III поколения примерно 2/3 больных не смогут получить такую последовательность препаратов [25].

Предлагаемые комбинированные режимы ИТК I поколения с ингибиторами ангиогенеза сопряжены с высоким риском осложнений и не могут быть применены у всех пациентов с выявленной активирующей мутацией в гене EGFR, поскольку имеют ряд ограничений [20, 21].

Необходимы более персонализированный подход к выбору лечебной тактики, выделение групп пациентов высокого и низкого риска, обязательно принимая во внимание наличие метастазов в головной мозг.

Задача текущих и будущих исследований состоит в поиске путей повышения эффективности осимертиниба за счет комбинаций с другими таргетными препаратами или химиотерапией, определении оптимальной лечебной тактики при прогрессировании на фоне терапии осимертинибом в зависимости от механизмов резистентности [26].

Основная наша цель – подобрать оптимальный для конкретного пациента вариант лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Sharma SV et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.
2. Lynch TJ et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *NEJM* 2004; 350: 2129–39.
3. Pao W et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
4. Cheng et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Modern Pathology* 2012; 25: 347–69.
5. Tjulandin S et al. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung CMRO 2015; 31 (6): 1117–27.
6. Novello S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v1–v27.
7. Mitsudomi T et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–8.
8. Yoshioka H et al. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth. *J Clin Oncol* 2014; 32: 8117.
9. Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
10. Fukuoka M et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2866–74.
11. Zhou C et al. 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, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–42.
12. Zhou C et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015; 26: 1877–83.
13. Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327–34.
14. Wu Y-L et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–22.
15. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUXLung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8
16. Urata et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 2016; 34 (27): 3248–57.
17. Paz-Ares L et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 270–7.
18. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 990–8.
19. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, Phase II study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236–44.
20. Saito H, Fukubara T, Furuya N et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 625–35.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения осимертиниба от 11.05.2018. Регистрационное удостоверение ЛП-004492 от 18.10.2017. [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения осимертиниба от 11.05.2018. Регистрационное удостоверение ЛП-004492 от 18.10.2017 (in Russian).]
22. Janne PA et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689–99.
23. Colclough N et al. Preclinical comparison of the blood brain barrier (BBB) permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. *EJC* December 2016; 69 (Suppl. 1): S28.
24. Soria JC, Obe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 113–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
25. Ramalingam et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851–v934.
26. Попова Национального института рака США clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=osimertinib&cntry=&state=&city=&dist= [Portal Nacional'nogo instituta raka SShA clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=osimertinib&cntry=&state=&city=&dist= (in Russian)]

Информация об авторах / Information about the authors

Реутова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: evreutova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

Лактионов Константин Павлович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Юдин Денис Иванович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>

Нелиубина Лидия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Горохова Галина Константиновна – студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Егорова Ангелина Владимировна – канд. мед. наук, доц., проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Elena V. Reutova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: evreutova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

Konstantin P. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Denis I. Iudin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>

Lidiia A. Neliubina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Galina K. Gorokhova – Student, Pirogov Russian National Research Medical University

Angelina V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019