

Kinga Winiarczyk, Aleksandra Piórek, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Inhibitory kinaz tyrozynowych ALK/ROS1 oraz EGFR kolejnych generacji w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

ALK, ROS1 and EGFR next-generation tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Winiarczyk K, Piórek A, Krzakowski M. ALK, ROS1 and EGFR next-generation tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 150–157. DOI: 10.5603/OCP.2018.0042.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Kinga Winiarczyk
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej,
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
 ul. Roentgena 5, 02–871 Warszawa
 e-mail: kwiniarczyk@coi.pl

STRESZCZENIE

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn i drugim co do częstości u kobiet. W ubiegłych latach udowodniono znaczenie niektórych zaburzeń molekularnych w patogenezie NDRP i wykazano wartość terapii celowanych w leczeniu chorych. U osób z zaburzeniami genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* możliwe jest wykorzystanie odpowiednich inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI). Zastosowanie wymienionych leków w pierwszej i drugiej linii leczenia wpłynęło na istotną poprawę rokowania w tej podgrupie chorych. W artykule przedstawiono mechanizmy działania i dane na temat klinicznej wartości lorlatynibu, brygatynibu i dakomitynibu w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, inhibitory kinazy, lorlatynib, brygatynib, dakomitynib

ABSTRACT

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is the most common cancer in men and the second most common in females. In previous years the significance of some molecular disorders in pathogenesis NSCLC was proven and the value of targeted therapies in the treatment of patients was documented. In subjects with abnormalities of *EGFR*, *ALK* and *ROS1* genes, appropriate tyrosine kinase inhibitors (TKIs) may be used. The use of these drugs in the first and second treatment lines has affected a significant improvement in the prognosis in this subgroup of patients. The article presents mechanisms of action and data on the clinical value of lorlatinib, brigatinib and dacomitinib in the treatment of patients with advanced lung of lung cancer.

Key words: non-small-cell lung cancer, kinase inhibitors, lorlatinib, brigatinib, dacomitinib

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 189–196

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem u mężczyzn i drugim, po raku piersi, najczęstszym nowotworem u kobiet. Jednocześnie stanowi główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów zło-

śliwych zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (ogółem na świecie — około 1,7 mln rocznie) [1]. U około 80–85% chorych rozpoznawany jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) [2]. Uogólnione stadium choroby stwierdza się pierwotnie u ponad 40% chorych [2]. Typ histologiczny i inne czynniki patomorfologiczne

są obecnie rutynowo brane pod uwagę przy wyborze rodzaju leczenia. W ubiegłych latach udowodniono znaczenie niektórych zaburzeń molekularnych w patogenezie NDRP i wykazano wartość terapii celowanych w leczeniu chorych z tym rozpoznaniem. Obecnie standardem jest indywidualne podejście w wyborze optymalnego postępowania. U osób z zaburzeniami genu kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) oraz genu kinazy tyrozynowej *ROS1* możliwe jest wykorzystanie odpowiednich inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Zastosowanie wymienionych leków w pierwszej i drugiej linii leczenia wpłynęło na istotną poprawę rokowania w tej podgrupie chorych. Obserwowane wyniki leczenia potwierdziły zasadność poszukiwania nowych — jeszcze bardziej efektywnych — leków ukierunkowanych na dany cel molekularny, również skutecznych w przypadku chorych z rozwiniętą opornością na wcześniejsze terapie lub u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy oraz potencjalne możliwości wykorzystania lorlatynibu, brygatynibu i dakomitynibu — inhibitorów kinaz tyrozynowych ALK/ROS1 oraz EGFR kolejnych generacji.

Lorlatynib

Charakterystyka farmakologiczna lorlatynibu

Lorlatynib (PF-06463922) jest drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK i ROS1 trzeciej generacji. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem i silnym hamowaniem kinazy. Wykazuje także działanie hamujące w przypadku wystąpienia mutacji G1202R — najczęstszej wtórnej mutacji odpowiedzialnej za powstanie oporności na działanie TKI ALK poprzednich generacji. Lorlatynib ma budowę makrocycliczną, co odróżnia go od innych inhibitorów ALK. Dzięki swojej budowie ma on większą stabilność metaboliczną i zdolność przechodzenia przez barierę krew–mózg. Lorlatynib jest biodostępny doustnie. Po podaniu pojedynczej dawki (10–200 mg) wchłania się, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w czasie 1–2 godzin. Okres półtrwania lorlatynibu w fazie eliminacji waha się od 19,0 do 28,8 godziny przy dawkach 10, 50, 75, 100 i 200 mg [3]. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lorlatynib może zmienić farmakokinetykę innych, podawanych w tym samym czasie, leków metabolizowanych przez izoenzym cytochromu P450. Dlatego, jak wynika z badania II fazy, jednoczesne stosowanie leków z grupy inhibitorów CYP3A jest niedozwolone na co najmniej 12 dni przed pierwszą dawką lorlatynibu [3].

Badania kliniczne z zastosowaniem lorlatynibu

Badanie I fazy

Wieloośrodkowe badanie I fazy zostało zaprojektowane w celu określenia farmakokinetyki, maksymalnej tolerowanej dawki i oceny działań niepożądanych lorlatynibu u chorych na zaawansowanego NDRP z obecną rearanżacją w genie *ALK* (77%) lub *ROS1* (23%) [4]. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmowały między innymi stan sprawności według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 0–1) oraz prawidłową wydolność narządów. Spośród 54 chorych włączonych do badania u 28 stosowano wcześniej 2 lub więcej terapii TKI, a u 39 (72%) stwierdzano przerzuty do OUN. Lorlatynib podawano doustnie w dawkach od 10 do 200 mg 1 raz dziennie lub od 35 do 100 mg 2 razy dziennie. Dobrze tolerowaną dawkę — zaleconą do dalszych badań — ustalono na poziomie 100 mg raz na dobę. Wśród 41 chorych *ALK*-pozytywnych obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, *objective response rate*) stwierdzono u 19 badanych [46%; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 31–63], w tym u 11 z 26 wcześniej otrzymujących TKI (42%; 95% CI 23–63). U chorych *ROS1*-„pozytywnych”, włączając w to 7 osób leczonych wcześniej kryzotylinem, ORR uzyskano u 6 chorych (50%; 95% CI 21–79). Z 24 chorych z mierzalnymi zmianami w OUN u 11 (46%; 95% CI 26–67) stwierdzono odpowiedź wewnątrzczaszkową.

Badanie II fazy

W 2017 roku podczas 18. Światowej Konferencji Raka Płuca (WCLC, *World Conference on Lung Cancer*) przedstawiono wyniki badania II fazy z udziałem 275 chorych. Jego uczestników podzielono na 6 kohort w zależności od wcześniej zastosowanej terapii (tab. 1) [5]. Dla 5 kohort obejmujących łącznie 197 chorych, którzy wcześniej otrzymywali inhibitory ALK w różnej konfiguracji, odsetek ORR mieścił się w granicach od 33% (pierwsza linia leczenia TKI ALK innym niż kryzotylin ± chemioterapia) do 74% (chorzy otrzymujący poprzednio jedynie kryzotylin). Obiektywne odpowiedzi wewnątrzczaszkowe u chorych z przerzutami do OUN wynosiły od 39% (3 linie leczenia TKI ALK ± chemioterapia) do 75% (kryzotylin ± chemioterapia). Odsetek ORR wyniósł 90% u chorych otrzymujących lorlatynib w ramach pierwszej linii leczenia [5].

Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) uznała lorlatynib za tak zwaną terapię przełomową u chorych na zaawansowanego *ALK*-pozytywnego NDRP [3, 6]. Określenie „przełomowe terapie” odnosi się do leków, które powinny być oceniane szybciej, ponieważ mogą być przeznaczone do leczenia poważnej lub zagrażającej życiu choroby, a wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazywać znaczną skuteczność w porównaniu z istniejącymi terapiami [6].

Tabela 1. Wyniki badania II fazy z zastosowaniem lorlatynibu [5]

Wcześniejsza terapia	n	ORR — liczba (%)	Liczba (przerzuty do OUN)	ORR (przerzuty do OUN) — liczba (%)
Bez leczenia	30	27 (90)	8	6 (75)
Kryzotynib	27	20 (74)	17	10 (59)
Kryzotynib + CHTH	32	21 (66)	20	15 (75)
Inny ALK TKI ± CHTH	27	9 (33)	12	5 (42)
2 linie ALK TKI ± CHTH	65	27 (42)	45	25 (56)
3 linie ALK TKI ± CHTH	46	16 (35)	38	15 (39)

CHTH — chemioterapia; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) — kinaza chłoniaka anaplastycznego; TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitory kinaz tyrozynowych; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Badanie III fazy

Obecnie trwa badanie III fazy (CROWN), w którym porównuje się skuteczność lorlatynibu względem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z rearanżacją *ALK* [7]. Chorzy są losowo przydzielani do ramienia A (lorlatynib 100 mg, 1 raz dziennie) lub ramienia B (kryzotynib 250 mg, 2 razy dziennie). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania jest ocena wpływu tych terapii na czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*). Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniany będzie również między innymi ORR wewnątrzczaszkowych u chorych z mierzalnymi przerzutami do OUN.

Skuteczność u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym

Przerzuty do mózgu są częstym powikłaniem choroby nowotworowej, a skuteczność leków jest znacznie ograniczona w tym obszarze. Retrospektywna analiza wykazała że 20–30% wszystkich chorych na NDRP oraz z rearanżacją *ALK* ma przerzuty w OUN w momencie ustalenia rozpoznania (w porównaniu z 10–20% chorych na NDRP niezależnie od statusu *ALK*) [8]. Ta liczba wzrasta do 45–75% w czasie trwania choroby u chorych stosujących inhibitory ALK, co wskazuje na to, że choroba w OUN jest dużym problemem u chorych z rearanżacją genu *ALK*. Dzieje się tak między innymi z uwagi na obecność bariery krew–mózg. Półprzepuszczalna bariera krew–mózg oddziela krew od płynu pozakomórkowego w OUN. Składa się ze ściśle połączonych ze sobą komórek śródbłonna. Uniemożliwia przenikanie szkodliwych substancji do mózgu, jednocześnie blokuje dostarczanie do niego wielu substancji leczniczych. Bariera krew–mózg stanowi nie tylko fizyczną przeszkodę dla większości substancji, ale dzięki P-glikoproteinie i białkom oporności wielolekowej także aktywnie usuwa leki [9]. Ograniczeniem dla TKI ALK pierwszej generacji — kryzotynibu — były częste nawroty choroby w OUN. Inhibitory kolejnych generacji charakteryzują się lepszą penetracją do OUN. Lorlatynib był zaprojektowany w celu uzyskania możliwości przeni-

kania przez barierę krew–mózg. Potwierdziły to badania przedkliniczne Collier i wsp. gdzie w badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) oceniano penetrację lorlatynibu znakowanego węglem i fluorem [10]. W klinicznym badaniu I fazy u 46% chorych z mierzalnymi przerzutami do OUN uzyskano wewnątrzczaszkową obiektywną ORR [4]. W badaniu II fazy wykazano skuteczność pod względem odpowiedzi systemowych i wewnątrzczaszkowych (tab. 1), co dotyczyło chorych leczonych w pierwszej linii i otrzymujących wcześniej TKI ALK [5].

Skuteczność u chorych z lekoopornością

Niezależnie od rodzaju zastosowanego TKI ALK u chorych leczonych tymi lekami po około 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii dochodzi do progresji choroby [8]. Mechanizmy molekularnej progresji są jednak zróżnicowane. W przypadku około 50–60% chorych z nabytą opornością na TKI ALK pierwszej generacji (kryzotynib) dochodzi do aktywacji innych szlaków przekazywania sygnału komórkowego rozpoczynających się od EGFR lub IGF1-R, powstania mutacji w genie *KRAS* lub amplifikacji genów *ALK* i *KIT* [11]. Natomiast w 30–40% polegają one na selekcji klonu komórkowego z mutacją punktową w genie *ALK* [8, 11]. Lorlatynib w badaniach przedklinicznych wykazał aktywność w przypadku wystąpienia większości znanych mutacji oporności. W badaniach I i II fazy potwierdzono jego wysoką skuteczność u chorych z zaawansowanym *ALK*-„pozytywnym” NDRP, których większość była uprzednio leczona. Shaw i wsp. ocenili próbki krążącego wolnego DNA i tkankę nowotworową od chorych wcześniej leczonych TKI ALK, którzy brali udział w badaniu II fazy [12]. Analizowali próbki od chorych z 5 kohort (tab. 1) — tylko poprzednio kryzotynib, poprzednio kryzotynib + chemioterapia lub jakiegokolwiek inny TKI ALK ± chemioterapia, 2 wcześniejsze TKI ALK ± chemioterapia i 3 wcześniejsze TKI ALK ± chemioterapia. Próbkę oceniano w celu wykrycia mutacji. Łącznie wykryto 75 mutacji, przy czym mutacja G1202R była najczęstsza (25%), a w następnej kolejności występowały mutacje F1174 (15%), L1196M (15%), G1269A (11%) i I1171 (8%).

Odpowiedzi obserwowano u 64% chorych, których próbki zawierały więcej niż 1 mutację w domenie kinazy ALK. Również wśród chorych bez wykrywalnej mutacji, 42% chorych odpowiedziało na lorlatynib. Mutację G1202R często obserwowano u chorych, którzy otrzymali 2 lub 3 wcześniejsze linie TKI ALK [12].

Lorlatynib został zaprojektowany w celu przełamania oporności na wcześniejszą terapię, jednak podczas stosowania tego leku należy również spodziewać się powstania oporności. Shaw i wsp. zademonstrowali dodatkowo nowy mechanizm oporności na ten lek. U chorych opornych na lorlatynib wykryli podwójną mutację (ALK C1156Y-L1198F), której obecność niespodziewanie przywraca wrażliwość na kryzotynib [13].

Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej występowały w związku ze stosowaniem lorlatynibu, były hipercholesterolemia (72%), hipertriglicydemia (39%), obrzęki obwodowe (39%) i obwodowa neuropatia (39%) [4]. W badaniu I fazy toksyczność ze strony OUN (spowolnienie mowy i aktywności umysłowej oraz trudności w znalezieniu słów) w stopniu 2. pojawiły się u chorych otrzymujących lorlatynib w dawce 200 mg 1 raz dziennie — toksyczność ograniczająca dawkę (DLT, *dose-limiting toxicity*) [4]. W badaniu II fazy działania niepożądane związane z leczeniem w stopniach 3./4. obejmowały hipercholesterolemię (16%) i hipertriglicydemię (16%) [5]. Nie odnotowano zgonów związanych ze stosowanym leczeniem. Toksyczność lorlatynibu różni się od tej raportowanej dla innych TKI ALK. Hepatotoksyczność (podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginowej lub aminotransferazy alaninowej) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka) są związane głównie z innymi inhibitorami, a znacznie rzadziej występują podczas stosowania lorlatynibu [3]. Działania niepożądane lorlatynibu nie wpływają negatywnie na jakość życia chorych. Około 43% leczonych chorych zgłasza poprawę jakości życia [5].

Brygatynib

Charakterystyka farmakologiczna brygatynibu

Brygatynib (AP26113, Alunbrig) jest kolejnym doustnym TKI ALK. W badaniach przedklinicznych z wykorzystaniem linii komórkowych ALK-„dodatnich” wykazał 12-krotnie większą siłę działania niż kryzotynib [14]. Charakteryzował się wysokim stopniem selektywności, hamując jedynie 11 kinaz (z 289 ocenionych), włączając w to ROS1, FLT3, zmutowane warianty FLT3 (D835Y) i EGFR (L858R). Brygatynib wykazywał mniejszy stopień działania anty-EGFR (w tym — z mutacją oporności T790M), anty-IGF1R i -INSR

oraz nie wykazywał działania w stosunku do osi MET [14]. W porównaniu z kryzotynibem brygatynib wykazywał przewagę aktywności i profil hamujący wobec wszystkich ocenionych wtórnych mutacji ALK, w tym G1202R [14]. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej (30–240 mg) mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosi 1–4 godzin [16]. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi 25 godzin, a eliminacja wątrobowa jest główną drogą wydalania [15]. W badaniach *in vitro* wykazano, że brygatynib jest metabolizowany przez cytochrom CYP2C8 i CYP3A4 oraz, w znacznie mniejszym stopniu, przez cytochrom CYP3A5. Brygatynib jest wydalany głównie z kałem [16].

Badania kliniczne z udziałem brygatynibu

Badanie I/II fazy

Wieloośrodkowe badanie I/II fazy zostało zaprojektowane w celu określenia farmakokinetyki, maksymalnej tolerowanej dawki i oceny działań niepożądanych brygatynibu. Uczestniczyło w nim 66 chorych w stopniu sprawności 0–1 według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) z obecną zmianą mierzalną według RECIST 1.1. W badaniu uczestniczyli chorzy z bezobjawowymi przerzutami do OUN.

Brygatynib podawano doustnie w dawkach 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg i 180 mg raz dziennie. W fazie II stosowano dawkę 90 mg, 180 mg oraz 180 mg poprzedzoną 7-dniowym okresem wstępnym, w którym stosowano dawkę 90 mg. W fazie II chorych podzielono na 5 kohort — chorych z NDRP i rearanzacją genu ALK dotychczas nieleczonych TKI ALK (kohorta 1), chorych z NDRP i rearanzacją ALK leczonych wcześniej kryzotynibem (kohorta 2), chorych z NDRP i z mutacją T790M w genie EGFR leczonych inhibitorami TKI (kohorta 3), chorych z innymi nowotworami, u których występowały zaburzenia w genie ALK i ROS1 (kohorta 4), chorych z obecnością przerzutów do OUN zarówno leczonych, jak i nieleczonych kryzotynibem [17].

W fazie I punktem końcowym było ustalenie dawki tolerowanej, a w fazie II oceniano ORR. W fazie II odpowiedzi uzyskało — odpowiednio w kolejnych kohortach — 100% (kohorta 1.), 74% (kohorta 2.), 0 (kohorta 3.), 17% (kohorta 4.) i 83% (kohorta 5.) [17].

Badanie II fazy

W badaniu uczestniczyło 222 chorych z 71 ośrodków przydzielonych losowo (1:1) do ramienia A (brygatynib 90 mg raz dziennie) i ramienia B (brygatynib 180 mg raz dziennie z wcześniejszym 7-dniowym okresem wstępnym, w którym stosowano dawkę 90 mg) [18]. Chorych stratyfikowano na podstawie obecności lub nieobecności przerzutów do OUN oraz rodzaju odpowiedzi na stosowanie wcześniej kryzotynib (odpowiedź całkowita lub częściowa). Pierwszorzędnym punktem końcowym była częstość ORR, a drugorzędowym punktem końcowym

Tabela 2. Działania niepożądane brygatynibu [15, 19]

Badanie	Chorzy	AE G1–2	AE G3–4
I/II	71	Nudności (53%) Zmęczenie (43%) Biegunka (41%)	↑lipazy (9%) Duszność (6%) Nadciśnienie tętnicze (5%)
ALTA	A — 112/B — 110	Nudności (33%/40%) Biegunka (19%/38%) Ból głowy (28%/27%) Kaszel (18%/34%)	↑CPK (3%/9%) Nadciśnienie tętnicze (6%/6%) Zapalenie płuc (3%/5%)
ALTA-1L	137	Biegunka (49%) ↑kreatyniny (39%) Nudności (26%) Kaszel (25%) Nadciśnienie tętnicze (23%)	↑kreatyniny (16%) ↑lipazy (13%) Nadciśnienie tętnicze (10%)

↑ — zwiększenie; AE (*adverse event*) — działanie niepożądane; CPK (*creatine phosphokinase*) — kinaza kreatynowa

były PFS i czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). W ramieniu A odsetek ORR wyniósł 45% (97,5%; zakres od 34% do 56%), a w tym 1 chory uzyskał całkowitą odpowiedź w ramieniu B 54% (97,5%; zakres od 43% do 65%), z czego u 4 chorych uzyskano CR. W ramieniu A PFS wyniósł 9,2 miesiąca, w ramieniu B osiągnął 12,9 miesiąca [18]. Wskaźnik 1-rocznego OS wyniósł — odpowiednio — 71% i 80% w ramieniu A i B.

Badanie III fazy

W okresie od kwietnia 2016 do sierpnia 2017 roku w 124 ośrodkach 275 chorych poddano randomizacji (1:1) do ramienia kryzotybinu lub brygatynibu [19].

Chorych stratyfikowano na podstawie obecności lub nieobecności przerzutów do OUN. Chorzy w grupie brygatynibu otrzymywali lek w dawce 180 mg raz dziennie (wcześniej 7-dniowy okres stosowania dawki 90 mg) w 28-dniowych cyklach, a chorzy w ramieniu kryzotybinu otrzymywali lek w dawce 250 mg 2 razy dziennie w 28-dniowych cyklach. W obu ramionach leczenie było kontynuowane do progresji choroby. Dopuszczalny był *cross-over* z ramienia kryzotybinu do brygatynibu w przypadku progresji. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS. Drugorzędowymi punktami końcowymi były odsetek ORR ogółem oraz w OUN u chorych z mierzalnymi przerzutami.

W pierwszej analizie badania wykazano przewagę brygatynibu nad kryzotybinem w zakresie 12-miesięcznego PFS (67% wobec 43%). Wskaźnik ORR w ramieniu brygatynibu wyniósł 71% wobec 60% w ramieniu z kryzotybinem.

Skuteczność u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym

W badaniu ALTA wskaźnik ORR w grupie chorych z wyjściowo mierzalnymi przerzutami do OUN w ocenie niezależnej komisji ekspertów osiągnął 42%

w ramieniu A (11 z 26 chorych) i 67% w ramieniu B (12 z 18 chorych) [18]. W klinicznym badaniu III fazy u 39 chorych z mierzalnymi zmianami w OUN odpowiedź wewnątrzczaszkową uzyskało 78% w grupie otrzymującej brygatynib w porównaniu z 29% w grupie otrzymującej kryzotybin [19].

Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem brygatynibem zestawiono w tabeli 2.

W badaniu ALTA u 6% chorych wystąpiły ogółem działania niepożądane dotyczące płuc [3% w stopniu ≥ 3 ; w tym śródmiąższowa choroba płuc (ILD, *interstitial lung disease*), zapalenie płuc i duszność]. Zdarzenia te raportowano we wczesnym okresie leczenia (mediana czasu do wystąpienia — 2 dni) [16, 18]. Wczesne działania niepożądane dotyczące płuc wystąpiły również u chorych w badaniu ze zwiększaniem dawki — w tym 3 przypadki zakończone zgonem (niedotlenienie, zespół ostrej niewydolności oddechowej i zapalenie płuc). Ponadto u 2,3% chorych w badaniu ALTA wystąpiło zapalenie płuc w późniejszym okresie leczenia, u 2 osób było to zapalenie płuc 3. stopnia [16]. Śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc stwierdzono u 4% chorych leczonych brygatynibem w badaniu ALTA-1L (2% w grupie leczonej kryzotybinem) [20].

W 2017 roku FDA wydało zgodę na przyspieszoną rejestrację leku w leczeniu chorych, u których stwierdzono progresję choroby po leczeniu kryzotybinem lub nietolerancję tego leku (terapia przełomowa).

Dakomitynib

Charakterystyka farmakologiczna dakomitynibu

Dakomitynib (PF-299804) jest doustnym silnym, wysoce selektywnym TKI drugiej generacji, który nieodwracalnie blokuje EGFR/HER1, HER2 i HER4.

Hamuje aktywność kinazy tyrozynowej przez wiązanie w miejscu wiązania ATP, co powoduje kowalencyjną modyfikację cysteiny w kieszeni wiążącej ATP. Nieodwracalne i wysoce selektywne właściwości dakomitynibu powodują utrzymującą się supresję aktywności receptorowej kinazy tyrozynowej. Dakomitynib jest wchłaniany doustnie z medianą T_{max} w zakresie od 5 do 12 godzin. Średni okres półtrwania leku wynosi od 54 do 90 godzin [21].

Badania kliniczne z zastosowaniem dakomitynibu

Badanie I fazy

Wieloośrodkowe badanie I fazy zostało zaprojektowane w celu określenia farmakokinetyki, maksymalnej tolerowanej dawki i oceny działań niepożądanych dakomitynibu. Wzięło w nim udział 57 chorych na zaawansowanego NDRP w stopniu sprawności ECOG 0–1 oraz z prawidłową funkcją narządów, po poprzednim leczeniu erlotynibem lub gefitynibem. Chorzy otrzymywali dakomitynib w dawce od 0,5 do 60 mg 1 raz dziennie. Dobrze tolerowaną dawkę — zaleconą do dalszych badań — ustalono na poziomie 45 mg raz dziennie. U 33 chorych potwierdzono obecność mutacji aktywującej genu *EGFR*, a u 4 chorych wykryto mutację oporności T790M. Wśród 57 chorych ORR stwierdzono u 56% chorych — w tym odpowiedź częściową (PR, *partial response*) uzyskało 4 chorych, a u 28 stwierdzono stabilizację choroby (SD, *stable disease*) [22].

Badanie II fazy

W badaniu uczestniczyło 89 chorych, 85% z nich stanowiły osoby z potwierdzoną mutacją aktywującą genu *EGFR* (u 25 badanych wykryto delecję w eksonie 19., a u 20 insercję w eksonie 21.; 15% chorych miało inne typy mutacji). Chorzy bez mutacji w genie *EGFR* stanowili 15% populacji. Średni okres obserwacji wyniósł 24,8 miesiąca.

Częstość ORR w całej populacji wyniosła 53,9% — u 47 chorych (53%) uzyskano PR, u 1 odnotowano odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*). Wskaźnik PFS wyniósł 11,5 miesiąca. W populacji chorych z potwierdzoną mutacją aktywującą genu *EGFR* PFS wyniósł 18,2 miesiąca bez wyraźnych różnic pomiędzy chorymi z delecją w eksonie 19 (16,6 miesiąca) a insercją w eksonie 21 (18,3 miesiąca). Spośród 45 chorych z mutacją u 34 (76%) uzyskano PR.

Średni czas trwania leczenia w całej ocenianej populacji wyniósł 9,2 miesiąca, a w populacji z potwierdzoną mutacją aktywującą — 16,5 miesiąca. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były biegunka (93%) i trądzikopodobna wysypka (78%). Zaobserwowano obiecującą poprawę w zakresie PFS u chorych z mutacją aktywującą genu *EGFR* leczonych w pierwszej linii [22].

Dla porównania w badaniach z odwracalnymi TKI *EGFR* pierwszej generacji mediana PFS w populacji

Tabela 3. Charakterystyka chorych — badanie III fazy ARCHER 150 [26]

Dane	Dakomitynib (n = 227)	Gefitynib (n = 225)
Mediana wieku (lata)	62 (28–87)	61 (33–86)
< 65	133	140
> 65	94	85
Mężczyźni	81	100
Kobiety	146	125
ECOG		
0	75	62
1	152	163
Status palenia		
Nigdy	147	144
Obecnie	15	19
Kiedyś	65	62
Ekson		
19.	134	133
21.	93	92

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

chorych z mutacją w genie *EGFR* wynosiła około 9–11 miesięcy [23, 24]. Przykładowo w przypadku afatynibu mediana PFS wyniosła około 13 miesięcy u chorych z mutacją aktywującą genu *EGFR* w badaniu III fazy [25].

Badanie III fazy

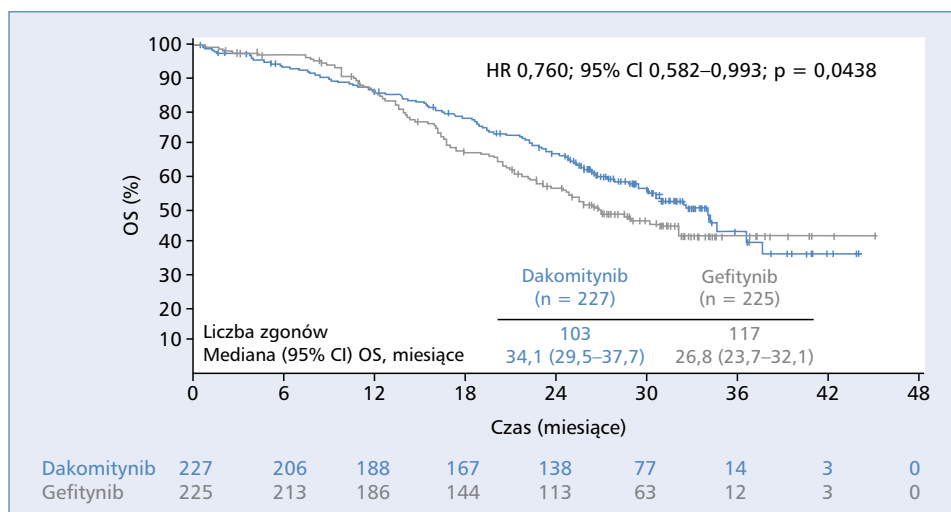
W okresie od maja 2013 roku do marca 2015 roku w 71 ośrodkach chorych losowo leczono dakomitynibem lub gefitynibem (tab. 3) [26]. Chorych stratyfikowano, uwzględniając rasę (azjatycka lub inna) i rodzaj mutacji aktywującej *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub insercja w eksonie 21.). W pierwszym ramieniu badani otrzymywali dakomitynib w dawce 45 mg 1 raz dziennie w 28-dniowych cyklach, a chorzy w ramieniu kontrolnym otrzymywali gefitynib w dawce 250 mg 1 raz dziennie również w 28-dniowych cyklach. W obu ramionach leczenie było kontynuowane do progresji choroby. Leczenie po progresji było dozwolone w przypadku klinicznej korzyści. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS. Drugorzędowymi zaś ORR, czas do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*) oraz OS.

W ramieniu z dakomitynibem PFS wyniósł 14,7 miesiąca, w ramieniu z gefitynibem osiągnął 9,2 miesiąca.

W grupie chorych z delecją w eksonie 19. u 76% chorych w ramieniu z dakomitynibem i 70% w ramieniu z gefitynibem uzyskano ORR.

W grupie chorych z mutacją w eksonie 21. odsetki te przedstawiały się następująco: 73% chorych w ramieniu otrzymującym dakomitynib i 74% w ramieniu, w którym stosowano gefitynib.

W pierwszej analizie badania w lipcu 2016 roku wykazano przewagę dakomitynibu nad gefitynibem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z mu-



Rycina 1. Czas przeżycia całkowitego (OS, overall survival) w badaniu III fazy ARCHER 150 [26]

tacją aktywującą genu *EGFR* pod względem PFS. Wyniki w zakresie OS nie osiągnęły wówczas dojrzałości [26].

W drugiej analizie z lutego 2017 roku wykazano poprawę w zakresie OS na korzyść dakomitynibu (34,1 miesiąca vs. 26,8 miesiąca) (ryc. 1).

W grupie chorych z delecją w eksonie 19. mediana OS wyniosła 34,1 miesiąca w ramieniu z dakomitynibem; w ramieniu z gefitynibem nie osiągnięto mediany OS.

W grupie chorych w mutacją w eksonie 21. mediana OS wynosiła 32,5 miesiąca w ramieniu, w którym stosowano dakomitynib, i 23,2 miesiąca w ramieniu z gefitynibem. W analizie podgrup dotyczącej rasy mediana OS w populacji nieazjatyckiej wyniosła 29,5 miesiąca w ramieniu chorych otrzymujących dakomitynib i 20,6 miesiąca w ramieniu pacjentów leczonych gefitynibem. W populacji azjatyckiej wyniki te przedstawiały się następująco: w ramieniu z dakomitynibem OS wyniósł 34,2 miesiąca, a w ramieniu z gefitynibem 29,1 miesiąca. W okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy odsetek chorych, którzy żyli, wyniósł 56,2% w ramieniu z dakomitynibem oraz 46,3% w ramieniu z gefitynibem.

Dakomitynib jest pierwszym inhibitorem drugiej generacji, który w sposób znaczący poprawił przeżycie u chorych z mutacją aktywującą genu *EGFR* leczonych z powodu zaawansowanego NDRP [27].

Podsumowanie

W leczeniu chorych na NDRP wciąż dokonuje się postęp. Dotyczy on zarówno pogłębiania wiedzy o samym nowotworze, jak i opracowywania nowych metod terapeutycznych. Postęp w zakresie nauk podstawowych, mający na celu lepsze poznanie biologii nowotworów, przyczynił się do opracowania leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie. Ich zastosowanie w pierw-

szej i drugiej linii leczenia umożliwił uzyskanie istotnej poprawy w zakresie rokowania wybranych chorych. Obserwowane wyniki potwierdzają zasadność poszukiwania nowych, jeszcze bardziej efektywnych leków ukierunkowanych na dany cel molekularny, skutecznych również w przypadku chorych z rozwiniętą opornością na wcześniejsze terapie czy też w grupie dotychczas bardzo źle rokujących chorych z przerzutami do OUN.

Lorlatynib to TKI ALK/ROS1 trzeciej generacji, który w badaniach przedklinicznych wykazał znaczną aktywność. Jest aktywny u chorych z opornością na inne inhibitory ALK (wykazywał działanie przeciwnowotworowe w przypadku obecności różnych mutacji oporności, w tym trudnej do leczenia mutacji ALK G1202R), charakteryzuje się także zdolnością przenikania przez barierę krew-mózg. Lorlatynib jest lekiem znajdującym się wciąż w trakcie badań klinicznych, dlatego dotychczas nie został jeszcze zarejestrowany w żadnym wskazaniu. Przyznanie mu statusu terapii przełomowej przez FDA opierało się na danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzących z przeprowadzonych badań klinicznych I i II fazy. Obecnie rozpoczęto rekrutację do otwartego, randomizowanego, dwuramienowego badania klinicznego III fazy CROWN porównującego lorlatynib z kryzotylinem w leczeniu pierwszej linii chorych na przerzutowego NDRP z obecnością rearanżacji w genie *ALK*.

Kolejnym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK jest brygatynib. W 2017 roku FDA wydało zgodę na przyspieszoną rejestrację leku w leczeniu chorych, u których stwierdzono progresję choroby po leczeniu kryzotylinem lub nietolerancję tego leku (terapia przełomowa). Następnie podczas 19. WCLC oraz w wersji pełnotekstowej przedstawiono wstępną analizę wyników badania fazy III ALTA-1L. Brygatynib w porównaniu z kryzotylinem istotnie wpłynął na wydłużenie PFS wśród chorych na ALK-„dodatniego” NDRP, wcześniej nieleczonych

inhibitorami ALK. Brygatynib był również związany z poprawą częstości odpowiedzi wewnątrzczaszkowych.

Dakomitynib — wysoce selektywny TKI drugiej generacji, który nieodwracalnie blokuje EGFR/HER1, HER2 i HER4 — jest pierwszym TKI, który w sposób znaczący poprawił przeżycie u chorych z mutacją aktywującą genu *EGFR* leczonych z powodu zaawansowanego NDRP. Prezentowany przegląd dowodzi, iż dakomitynib powinien być rozpatrzony jako jeden ze standardowych leków w terapii w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z potwierdzoną mutacją aktywującą genu *EGFR*.

Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8(7):740–801.
3. Akamine T, Toyokawa G, Tagawa T, et al. Spotlight on lorlatinib and its potential in the treatment of NSCLC: the evidence to date. *Onco Targets Ther*. 2018; 11: 5093–5101, doi: [10.2147/OTT.S165511](https://doi.org/10.2147/OTT.S165511), indexed in Pubmed: [30174447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30174447/).
4. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): 1590–1599, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0), indexed in Pubmed: [29074098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074098/).
5. Solomon B, Shaw A, Ou S, et al. OA 05.06 Phase 2 Study of Lorlatinib in Patients with Advanced ALK + /ROS1 + Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017; 12(11): S1756, doi: [10.1016/j.jtho.2017.09.351](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.351).
6. https://www.drugs.com/clinical_trials/pfizer-s-next-generation-alk-ros1-inhibitor-lorlatinib-granted-breakthrough-therapy-designation-fda-17423.html.
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03052608>.
8. Millett RL, Elkon JM, Tabbara IA. Directed Therapies in Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(9): 4969–4975, doi: [10.21873/anticancerres.12815](https://doi.org/10.21873/anticancerres.12815), indexed in Pubmed: [30194140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194140/).
9. Nguyen TD, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin*. 2007; 25(4): 1173–1192, doi: [10.1016/j.ncl.2007.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.07.011), indexed in Pubmed: [17964030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17964030/).
10. Collier TL, Normandin MD, Stephenson NA, et al. Synthesis and preliminary PET imaging of C and F isotopologues of the ROS1/ALK inhibitor lorlatinib. *Nat Commun*. 2017; 8: 15761, doi: [10.1038/ncomms15761](https://doi.org/10.1038/ncomms15761), indexed in Pubmed: [28594000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594000/).
11. Krawczyk P. Mechanizmy oporności na leki z grupy IKT. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2016; 2(supl B): B17.
12. Shaw A, Martini JF, Besse B, et al. Abstract CT044: Efficacy of lorlatinib in patients (pts) with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) and ALK kinase domain mutations. *Cancer Research*. 2018; 78(13 Supplement): CT044–CT044, doi: [10.1158/1538-7445.am2018-ct044](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2018-ct044).
13. Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med*. 2016; 374(1): 54–61, doi: [10.1056/NEJMoa1508887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508887), indexed in Pubmed: [26698910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698910/).
14. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(22): 5527–5538, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-0569](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0569), indexed in Pubmed: [27780853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780853/).
15. Jain RK, Chen H. Spotlight on brigatinib and its potential in the treatment of patients with metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer who are resistant or intolerant to crizotinib. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017; 8: 169–177, doi: [10.2147/LC.TTS126507](https://doi.org/10.2147/LC.TTS126507), indexed in Pubmed: [29075144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29075144/).
16. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.pdf.
17. Gettinger S, Bazhenova L, Langer C, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(12): 1683–1696, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30392-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30392-8).
18. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(22): 2490–2498, doi: [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904), indexed in Pubmed: [28475456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475456/).
19. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
20. <http://www.ascopost.com?News/59297>
21. Janne PA, Boss DS, Camidge DR Phase I Dose-escalation of the Pan-HER Inhibitor PF299804, in Patients with Advanced Malignant Solid Tumors *Clin Cancer Res*. 2011; 17(5): 1131–1139.
22. Jänne P, Ou SH, Kim DW, et al. Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(13): 1433–1441, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70461-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70461-9).
23. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Thongprasert S. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361(10): 947–957.
24. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(2): 123–132, doi: [10.1056/NEJMoa050753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050753), indexed in Pubmed: [16014882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16014882/).
25. Sequist L, Yang JH, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(27): 3327–3334, doi: [10.1200/jco.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.2806).
26. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(11): 1454–1466, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3), indexed in Pubmed: [28958502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958502/).
27. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018; 36(22): 2244–2250, doi: [10.1200/JCO.2018.78.7994](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.7994), indexed in Pubmed: [29864379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29864379/).