

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРЛОТИНИБА В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМИ СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С МУТАЦИЯМИ *EGFR*

**В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы EURTAC показано, что использование эрлотиниба в 1-й линии лечения пациентов европейской популяции с поздними стадиями немелкоклеточного рака легкого, опухоли которых несут мутации, активирующие *EGFR*, практически удваивает выживаемость без прогрессирования. Эти данные аналогичны результатам исследования III фазы OPTIMAL, в котором участвовали пациенты с той же формой немелкоклеточного рака легкого, относящиеся к азиатской популяции.**

Spanish Lung Cancer Group  
in collaboration with Groupe  
Francais de Pneumo-Cancerologie  
and Associazione Italiana Oncologia  
Toracica

Адрес:  
ООО «Рош Украина»  
БЦ «Леонардо»  
01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, мутации *EGFR*, эрлотиниб (Тарцева), выживаемость без прогрессирования.

Рак легкого (РЛ) остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований и одной из наиболее частых причин онкологической смертности в странах Европейского Союза, Северной Америки, Азии. В Украине в 2010 г. РЛ занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости (17,8%) и смертности (24,2%) мужчин. У женского населения эти цифры ниже: соответственно 3,8% (9-е место) и 5,7% (6-е место), однако уровень заболеваемости (грубый показатель) по сравнению с 2009 г. возрос с 12,6 до 13,2 на 100 000 женщин [1].

На долю немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) приходится 70–80% всех случаев злокачественных новообразований легкого. Большинство больных с местнораспространенными неоперабельными опухолями, а также рецидивами подлежат консервативному лечению с применением комбинированных режимов лекарственной терапии. Доказано также положительное влияние на выживаемость больных НМРЛ III стадии, контроль симптомов заболевания и качество жизни неоадьювантной химиотерапии (ХТ). Иными словами, применение современных противоопухолевых препаратов — необходимая составляющая лечения пациентов с НМРЛ. Наиболее широкое применение у пациентов этой категории нашли комбинированные платиносодержащие схемы ХТ. Однако исследования последних лет утвердили мнение, что современная ХТ достигла определенного пика терапевтических возможностей без тенденции к дальнейшему повышению эффективности [2, 3].

В настоящее время дальнейший прогресс в лечении пациентов с НМРЛ связывают с применением препаратов целенаправленного молекулярного (таргетного)

действия. Первым препаратом этой группы стал эрлотиниб (Тарцева) — мощный ингибитор тирозинкиназной активности рецептора эпидермального фактора роста *EGFR/HER1*. При НМРЛ примерно у 10% больных европейской популяции и у 30% пациентов в странах Азии диагностируют мутации в гене *EGFR*, следствием которых является постоянная (не зависящая от связывания с лигандом) активация рецептора, перманентное наличие в клетке митогенного сигнала, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, усилению пролиферации клеток, роста и метастазирования опухоли [4]. Эрлотиниб позволяет нормализовать базовые процессы жизнедеятельности опухолевой клетки, препятствуя повышенной пролиферации и запуская апоптоз. В результате угнетается рост опухоли, ее инвазия в ткани, метастазирование, повышается чувствительность к цитостатическому воздействию [5, 6].

В исследовании BR21 впервые была продемонстрирована эффективность и безопасность эрлотиниба в качестве монотерапии больных НМРЛ III–IV стадии при прогрессировании после 1–2-й линии ХТ. В группе пациентов, получавших этот препарат, были зарегистрированы: достоверное продление медиан общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБПЗ), значительное улучшение общего состояния за счет уменьшения выраженности кашля, одышки, боли. Препарат продемонстрировал также положительный эффект в 1-й линии ХТ у пациентов пожилого возраста (с различными гистологическими вариантами РЛ), имеющих противопоказания к применению цитостатической ХТ [2, 3]. На сегодня эрлотиниб — доказано эффективный и хорошо изученный препарат для ле-

чения пациентов с РЛ поздних стадий после ХТ на основе соединений платины. Единственный препарат, одобренный Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) и Управлением по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) для использования после 1-й линии ХТ (поддерживающее лечение) и в случае прогрессирования заболевания после как минимум 1 курса ХТ (2-я и 3-я линии лечения) у пациентов с НМКРЛ поздних стадий, включая метастатический, независимо от статуса EGFR. Профили эффективности и безопасности эрлотиниба хорошо изучены на основании результатов клинических исследований и использования более чем у 400 тыс. пациентов по всему миру.

В 2009–2011 гг. опубликованы результаты 4 многоцентровых исследований, проведенных с участием пациентов из стран азиатского региона, в котором сравнивали эффективность малых молекул — ингибиторов тирозинкиназы и стандартной ХТ в 1-й линии лечения при распространенном НМРЛ с активирующими EGFR мутациями. Согласно совокупным данным этих исследований таргетные препараты этой группы значительно снижают относительный риск (ОР) прогрессирования заболевания — на 77% по сравнению со стандартной терапией (ОР=0,23, 95% ДИ 0,19–0,27;  $p < 0,0001$ ) [7–11]. Эффективность собственно эрлотиниба была убедительно продемонстрирована в исследовании III фазы OPTIMAL, CTONG 0802 [7].

В 2011 г. представлены на 47-м конгрессе ASCO, а в 2012 г. опубликованы в «Lancet Oncology» [11, 12] результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы EURTAC (NCT00446225), проведенного в 42 лечебных учреждениях Франции, Италии и Испании. Целью исследования было сравнение эрлотиниба и платиносодержащих режимов ХТ в 1-й линии лечения взрослых (старше 18 лет) пациентов-европейцев с поздними стадиями НМРЛ, клетки которых содержали мутации EGFR (делеция экзона 19 или мутация L858R в экзоне 21). С февраля 2007 г. по январь 2011 г. скрининг на наличие активирующих мутаций EGFR прошли 1275 больных, из них 174 были рандомизированы в исследование для получения эрлотиниба (86) или ХТ (88). Условиями включения в исследование были также: отсутствие в анамнезе ХТ по поводу метастазов (неoadьювантной или адьювантной) в течение  $\geq 6$  мес до начала запланированного лечения. Эрлотиниб назначали перорально — 150 мг 1 раз в день. ХТ проводили 3-недельными циклами внутривенно: цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день или + гемцитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. У пациентов, которым не мог быть назначен циспла-

тин, проводили лечение по схемам: карбоплатин АУС 6 мг/мл-мин + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день или карбоплатин АУС 5 мг/мл-мин + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>. И в основной, и в контрольной группе больные были дополнительно стратифицированы в зависимости от типа мутации EGFR и общего состояния (0 vs 1 vs 2 по ECOG).

Главной конечной точкой исследования была ВБПЗ, дополнительные конечные точки — частота объективного ответа и безопасность лечения.

В группе эрлотиниба объективный ответ наблюдали у 50 (58%) пациентов, из них у 2 (2%) — полный, у 48 (56%) — частичный ответ. При проведении стандартной терапии частичный ответ отмечен у 13 (15%,  $p < 0,01$ ) пациентов. Авторы исследования отмечают, что частота объективного ответа на эрлотиниб не отличалась достоверно от таковой, выявленной в более раннем испанском исследовании у больных с мутациями EGFR, — 70,6% [13]. Ответ на ХТ (15%) был существенно ниже, чем в азиатских исследованиях — от 31 до 47% [7–10], однако не отличался существенно от данных об эффективности платиносодержащих режимов у пациентов-европейцев — от 15 до 30,6% [14].

Как промежуточный анализ, так и обновленные данные убедительно продемонстрировали практически двукратное увеличение ВБПЗ в группе эрлотиниба — медиана ВБПЗ 9,7 мес (95% ДИ 8,4–12,3) против 5,2 мес (95% ДИ 4,5–5,8) в группе стандартной ХТ. Риск прогрессирования заболевания в основной группе был на 63% меньше, чем в контрольной (ОР=0,37; 95% ДИ 0,25–0,54;  $p < 0,0001$ ). Дополнительный анализ показал, что у курящих пациентов преимущество лечения эрлотинибом было более значительным, чем у бросивших курить. А у последних тенденция к увеличению ВБПЗ была более выраженной, чем у никогда не куривших. Эти данные заслуживают безусловного внимания, однако количество пациентов в каждой подгруппе было недостаточным для статистической значимости исследования. ОВ в основной и контрольной группах существенно не различалась (ОР=1,04; 95% ДИ 0,65–1,68;  $p = 0,87$ ).

Токсические проявления при лечении эрлотинибом были меньше выраженными, чем при проведении стандартной ХТ. Наиболее выраженными были следующие осложнения: сыпь (III степень) — 11 (13%) случаев в группе эрлотиниба против 9 (10,9%) в группе ХТ; нейтропения (III–IV степень) — 0 против 18 (22%), анемия (III степень) — 1 (1%) против 3 (4%), повышение уровня аминотрансфераз (III степень) — 2 (2%) против 0 соответственно. Серьезные побочные эффекты проводимого лечения отмечены у 5 (6%) пациентов основной

и у 16 (20%) контрольной группы. Летальность, связанная с осложнениями лечения, — 1 случай в основной группе и 2 в контрольной. Данные о степени и спектре побочных эффектов эрлотиниба и стандартной ХТ в целом совпадают с результатами проведенных ранее клинических испытаний.

Таким образом, в двух крупных исследованиях III фазы, проведенных на пациентах азиатской и европейской популяций, показано, что использование эрлотиниба в 1-й линии лечения при НМРЛ поздних стадий с мутациями EGFR существенно увеличивает ВБПЗ по сравнению со стандартной ХТ. Результаты этих исследований также четко показывают целесообразность тестирования мутаций EGFR для индивидуализации лечения больных НМРЛ путем назначения эрлотиниба.

В настоящее время в Европе и США рассмотрены заявки компании «Рош» на включение нового показания для эрлотиниба — «1-я линия терапии у пациентов с НМРЛ поздних стадий, опухоли которых несут мутации, активирующие EGFR», и на применение диагностического «теста-спутника» для отбора пациентов с такими мутациями — кандидатов для назначения этого препарата. Полученные данные позволяют с оптимизмом оценивать перспективы повышения эффективности лечения пациентов с НМРЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2010–2011. (2012) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. нац. канцер-реєстру України, (13): 2–3, 10, 38.
2. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Феденко А.А. (2006) Тарцева при немелкоклеточном раке легкого. РМЖ, 14(24): 1743–6.
3. Захарычев В.Д. (2010) Целенаправленная терапия молекулярного действия при немелкоклеточном раке легкого. Онкология, 12, 1(43): 22–25.
4. Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. (2009) Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N. Engl. J. Med.; 361(10): 958–67.
5. Artega C. (2003) Targeting HER1/EGFR: for molecular approach to cancer therapy. Semin. Oncol., 30: 3–14.
6. Akita R.W., Sliwkowski M.X. (2003) Preclinical studies with erlotinib (Tarceva). Semin. Oncol., 30: 15–24.
7. Zhou C., Wu Y.-L., Chen G. et al. (2011) 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., 12: 735–42.
8. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N. Engl. J. Med., 362(25): 2380–8.
9. Mok T.C., Wu Y.-L., Thongprasert S. et al. (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N. Engl. J. Med., 361(10): 947–57.
10. Mitsuodomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. (2010) 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., 11 (2): 121–8.
11. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncology (published on line 26 January 2012).
12. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. (2011) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. ASCO; abstr 7503.

13. Rosell R., Molina M.A., Costa C. et al. (2011) Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin. Cancer Res.*, 17 (5): 1160–8.

14. Goldstraw P., Ball D., Jett J.R. et al. (2011) Non-small-cell lung cancer. *Lancet*, 378: 1727–40.

Публикация подготовлена редакцией по материалам статьи Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. «Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation

positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial» (*Lancet Oncology* 2012 (published on line 26 January 2012)), предоставленной ООО «Рош Украина».

### Эффективность эрлотинибу в 1-й линии лечения пациентов с поздними стадиями недрібноклітинного раку легені з мутаціями EGFR

*Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica*

**Резюме.** У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні III фази EURTAC показано, що застосування ерлотинібу в 1-й лінії лікування пацієнтів європейської популяції з пізніми стадіями недрібноклітинного раку легень, пухлини яких несуть мутації, які активують EGFR, практично подвоює виживаність без прогресування. Ці дані аналогічні результатам дослідження III фази OPTIMAL, у якому брали участь пацієнти з тією ж формою недрібноклітинного раку легень, які належали до азійської популяції.

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легені, мутації EGFR, ерлотиніб (Тарцева), виживаність без прогресування.

### Erlotinib efficacy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer

*Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica*

**Summary.** In a prospective, randomized, controlled phase III study EURTAC was shown, that the use of the erlotinib in the first-line treatment of patients of the European population with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and tumors that have mutations that activate EGFR, almost double the rate of progression-free survival. These data are similar to the results of the phase III study OPTIMAL, which included patients with the same form of NSCLC, related to the Asian population.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, EGFR mutations, erlotinib (Tarceva), progression-free survival.

#### Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

##### ТАРЦЕВА (эрлотиниб)

Р.с. № UA/5372/01/02 от 05.10.2011.

**Состав.** 1 таблетка содержит эрлотиниба 100 мг в форме эрлотиниба гидрохлорида 109,29 мг и эрлотиниба 150 мг в форме эрлотиниба гидрохлорида 163,93 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антиопластические средства – ингибиторы протеинкиназы. **Код АТС.** L01XE34. **Показания.** Немелкоклеточный рак легкого. Рак поджелудочной железы. **Противопоказания.** Выраженная гиперчувствительность к эрлотинибу или любому компоненту препарата. **Побочные реакции.** Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого после неэффективной одной или больше схем химиотерапии: наиболее частыми побочными эффектами являются высыпания и диарея; инфекции и инвазии – тяжелые инфекции (с/без нейтропении, пневмония, сепсис, фиброзное воспаление подкожной клетчатки); нарушения обмена веществ, метаболизма – анорексия; нарушения со стороны органа зрения – конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – одышка, кашель; расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе; изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки – высыпания, зуд, сухость кожи; общие расстройства – слабость. Поддерживающая терапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого при отсутствии прогрессирования заболевания после химиотерапии первой линии: наиболее часто – высыпания и диарея при применении Тарцевы в комбинации с химиотерапией; наиболее часто у пациентов с раком поджелудочной железы, получавших Тарцеву

в дозе 100 мг в комбинации с гемцитабином, – слабость, высыпания и диарея, а также инфекции и инвазии – тяжелые инфекции (с/без нейтропении, пневмония, сепсис, фиброзное воспаление подкожной клетчатки); нарушения обмена веществ, метаболизма – уменьшение массы тела; психические расстройства – депрессия; неврологические расстройства – головная боль, нейропатия; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – кашель; расстройства ЖКТ – диарея, стоматит, диспепсия, метеоризм и другие. Побочные эффекты у больных, получавших Тарцеву 150 мг как монотерапию и Тарцеву 100 мг или 150 мг в комбинации с гемцитабином: расстройства ЖКТ – случаи желудочно-кишечной перфорации и желудочно-кишечного кровотечения; расстройства гепатобилиарной системы – нарушения функции печени (включая повышение АлАТ, АсАТ, билирубина), печеночная недостаточность; нарушения со стороны органа зрения – случаи перфорации или изъязвления роговицы, конъюнктивит, аномальный рост ресниц; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – интерстициальное заболевание легких, носовые кровотечения; изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки – высыпания и другие. **Условия хранения.** Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, 3 блистера в картонной упаковке. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария, произведено Рош С.п.А., Италия, Виа Морелли 2, 20090 Сеграте (провинция Милан), Италия; Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария, произведено Кремерс Урбан Фармасьютикалз Инк, США, 1101 С Западная Аве-ню, Сеймур, Индиана 47274, США.

**Полная информация о препарате находится в инструкции для медицинского применения.**