

Портразза — Portrazza (Нецитумумаб)

Рак легких — второй по распространенности вид рака в США. По оценкам, в 2015 году было диагностировано 221 200 новых случаев рака легких, что составляет 13,3% всех новых случаев рака. Кроме того, рак легких является основной причиной смертности от рака у мужчин и женщин, на него приходится 27% всех случаев смерти от рака и уносит больше жизней, чем рак груди, толстой кишки, простаты и яичников вместе взятых. С 2007 по 2011 год наблюдалось небольшое снижение заболеваемости и смертности от рака легких.

Два основных типа рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого. Приблизительно от 85% до 90% всех случаев рака легких составляют НМРЛ, которые включают плоскоклеточную карциному, аденокарциному и крупноклеточную карциному. Менее распространенные типы НМРЛ включают карциноидную опухоль, плеоморфную карциному, карциному слюнных желез и неклассифицированную карциному. Плоскоклеточные карциномы составляют от 25% до 30% всех случаев рака легких, а аденокарциномы составляют 40% всех случаев рака легких.

Как и в случае с другими видами рака, чем раньше рак легких будет обнаружен и вылечен, тем лучше прогноз. Тем не менее, примерно 22% случаев рака легких уже распространились на региональные лимфатические узлы при постановке диагноза, а 57% дали метастазы в отдаленные места. 5-летняя относительная выживаемость для пациентов с раком легких, который распространился на регион, составляет 27,4%, и только 4,2% для пациентов с метастатическим заболеванием.

Лечение метастатического НМРЛ обычно включает химиотерапию, таргетную терапию, иммунотерапию или комбинацию этих вариантов. Большинство таргетных методов лечения представляют собой низкомолекулярные

соединения, предназначенные для целей внутри клетки, или моноклональные антитела, разработанные для целей на внешней поверхности раковых клеток.

Научные достижения в области клеточной биологии и экспрессии генов стимулировали разработку новых целевых методов лечения и изменили ландшафт лечения НМРЛ. Появилось несколько прогностических биомаркеров. Некоторые из этих биомаркеров включают мутации сенсibiliзирующего рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) (например, делеция экзона 19 или мутация экзона 21 *L858R*) и ген слияния киназы анапластической лимфомы (*ALK*).

Сенсибилизирующие мутации *EGFR* содержатся примерно у 10% пациентов европеоидной расы с НМРЛ и до 50% пациентов из Азии с НМРЛ. *Перестройки* гена *ALK* обнаруживаются примерно у 2–7% пациентов с НМРЛ. Практические руководства по онкологии рекомендуют тестирование на мутации *EGFR* и реаранжировки гена *ALK* у отдельных пациентов с НМРЛ. Были идентифицированы и другие биомаркеры, которые изучаются на предмет их потенциального ответа на таргетную терапию.

Молекулярное профилирование и развивающиеся исследования и разработка целевых, ориентированных на пациента методов лечения меняют терапевтические возможности для пациентов с НМРЛ. В 2015 году несколько таргетных методов лечения, включая иммунотерапию, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы тирозинкиназы и моноклональные антитела, были одобрены для лечения пациентов с НМРЛ. Некоторые из этих утверждений были новыми показаниями для лекарств, уже доступных на рынке, а несколько разрешений были для новых таргетных методов лечения — в целом 2015 год стал знаменательным годом для утверждения новой терапии НМРЛ, что значительно расширило варианты лечения, доступные для пациентов. при раке легких.

**Одобрение некитумаба в качестве
терапии первой линии при**

метастатическом плоскоклеточном НМРЛ

24 ноября 2015 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило инъекцию антагониста EGFR нецитумумаба (Portrazza; Eli Lilly) для внутривенного (IV) использования в сочетании с гемцитабином и цисплатином для лечения пациентов первой линии с метастатический плоскоклеточный НМРЛ. Нецитумумаб не показан для лечения пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ.

Белок EGFR экспрессируется в большинстве опухолей NSCLC, особенно при плоскоклеточной болезни. Нецитумумаб, рекомбинантное моноклональное антитело человеческого иммуноглобулина (Ig) G1, является антагонистом EGFR с потенциальной противоопухолевой активностью.

Комментируя одобрение *necitumumab*, Ричард Паздур, доктор медицины, директор отдела гематологии и онкологии FDA, сказал: «Опухоли рака легких могут быть разными, поэтому варианты лечения должны быть адаптированы к конкретному типу рака легких у пациента. Сегодняшнее одобрение предоставляет некоторым пациентам с плоскоклеточным раком легкого новый вариант, который может продлить срок выживания».

Механизм действия

Некитумумаб представляет собой моноклональное антитело IgG1 и антагонист EGFR, которое действует путем связывания с EGFR и блокирует связывание EGFR с его лигандами, в конечном итоге предотвращая активацию и димеризацию рецептора. Этот процесс может ингибировать EGFR-зависимые нисходящие пути, тем самым блокируя EGFR-зависимую пролиферацию опухолевых клеток и метастазирование. На основании исследований *in vitro*, связывающая активность нецитумумаба также приводит к антителозависимой клеточной цитотоксичности в клетках, экспрессирующих EGFR.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза нецитумумаба составляет 800 мг (абсолютная доза), вводимая в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут в дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла перед инфузией гемцитабина и цисплатина. Лечение нецитумумабом следует продолжать до прогрессирования заболевания или до появления неприемлемой токсичности.

Некитумумаб выпускается в виде раствора 800 мг / 50 мл (16 мг / мл) во флаконе для однократной дозы.

Клинические испытания

Исследование SQUIRE: пациенты с плоскоклеточным НМРЛ

Одобрение нецитумумаба FDA было основано на результатах открытого контролируемого клинического исследования фазы 3 SQUIRE, проведенного в 184 центрах в 26 странах. В целом, 1093 пациента (средний возраст 62 года) с плоскоклеточным НМРЛ были рандомизированы в группу нецитумумаба (800 мг) плюс гемцитабин и цисплатин или только гемцитабин и цисплатин в течение максимум 6 циклов или до тех пор, пока не будет доказано прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

Основным показателем эффективности была общая выживаемость. Вторичные критерии оценки эффективности включали оцениваемую исследователем выживаемость без прогрессирования заболевания и общую частоту ответа. Результаты показали, что у пациентов в группе нецитумумаба средняя общая выживаемость составляла 11,5 месяцев по сравнению с 9,9 месяцами у пациентов, получавших только гемцитабин и цисплатин; это представляет собой значительную разницу в выживаемости более 2 месяцев с нецитумумабом.

Результаты оценки эффективности SQUIRE

добавление Нецитумумаба к гемцитабину и цисплатину у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ

Результат измерения	Нецитумумаб + гемцитабин и цисплатин (N = 545)	Гемцитабин и цисплатин (N = 548)
Общая выживаемость		
Смертей, N (%)	418 (77)	442 (81)
Медиана, мес.	11,5 (95% ДИ, 10,4-12,6)	9,9 (95% ДИ, 8,9-11,1)
Стратифицированный коэффициент риска	0,84 (95% ДИ 0,74-0,96)	
Стратифицированное значение <i>P</i> логарифмического ранга	0,01	
Выживаемость без прогрессирования		
События, N (%)	431 (79)	417 (76)
Медиана, мес.	5,7 (95% ДИ, 5,6-6,0)	5,5 (95% ДИ, 4,8-5,6)
Стратифицированный коэффициент риска	0,85 (95% ДИ, 0,74-0,98)	
Стратифицированное значение <i>P</i> логарифмического ранга	.02	

CI указывает доверительный интервал; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого.

Кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,7 месяца в группе нецитумумаба по сравнению с 5,5 месяца в группе только гемцитабина плюс цисплатин, что представляет собой значительную разницу. Не было различий в общей частоте ответа между двумя группами исследования -- 31% (95% доверительный интервал [ДИ], 27-35) при приеме нецитумумаба по сравнению с 29% (95% ДИ, 25-33) при приеме гемцитабина

и цисплатина. в одиночку ($P = 0,40$).

Исследование INSPIRE: пациенты с неплоскоклеточным НМРЛ

INSPIRE представляло собой рандомизированное открытое клиническое исследование 633 пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ. Комбинация нецитумумаба, пеметрекседа и цисплатина не дала клинических преимуществ по сравнению с пеметрекседом и цисплатином отдельно. Это исследование было прекращено досрочно из-за повышения уровня смертности от любых причин и тромбоэмболических событий в группе, принимавшей нецитумумаб. Следовательно, нецитумумаб не показан для лечения пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ.

Неблагоприятные события

Наиболее частые нежелательные явления (всех степеней), зарегистрированные у пациентов, получавших нецитумумаб на $\geq 15\%$ и $\geq 2\%$ выше, чем у гемцитабина и цисплатина, включали сыпь (44%), рвоту (29%), диарею (16%), и угревой дерматит (15%). Наиболее частые тяжелые (степень ≥ 3) побочные реакции, которые возникали на $\geq 2\%$ чаще в группе нецитумумаба по сравнению с теми, кто получал только гемцитабин и цисплатин, включали тромбоэмболические явления (5%), сыпь (4%) и рвоту (3%).

Гипомагниемия была наиболее частой электролитной аномалией у пациентов, получавших нецитумумаб плюс гемцитабин и цисплатин (все степени, 83%; степень 3 или 4, 20%) по сравнению с пациентами, которые получали только гемцитабин и цисплатин (все степени, 70%; степень 3 или 4, 7%).

В целом, 12% пациентов в клиническом исследовании SQUIRE прекратили лечение нецитумумабом из-за побочной реакции. Наиболее частой токсичностью, приведшей к отмене нецитумумаба, была кожная сыпь (1%).

Нецитумумаб не имеет противопоказаний.

Лекарственные взаимодействия

Когда нецитумумаб вводили в комбинации с гемцитабином и цисплатином 12 пациентам с развитыми солидными опухолями, средняя геометрическая доза нормализованная площадь гемцитабина под кривой увеличивалась на 22%, а C_{max} увеличивалась на 63% по сравнению с введением гемцитабина и цисплатина. один; однако экспозиция цисплатина осталась неизменной.

Воздействие нецитумумаба не изменилось при его одновременном применении с гемцитабином и цисплатином.

Предупреждения и меры предосторожности

Предупреждения в штучной упаковке. Нецитумумаб содержит предупреждение о риске сердечно-легочной остановки и / или внезапной смерти, а также о риске гипомагниемии.

Остановка сердца и / или внезапная смерть произошли у 3% пациентов, получавших нецитумумаб в сочетании с гемцитабином и цисплатином. Уровень электролитов в сыворотке крови пациента следует тщательно контролировать во время и после лечения нецитумумабом.

Гипомагниемия возникла у 83% (тяжелая у 20%) пациентов, получавших нецитумумаб в сочетании с гемцитабином и цисплатином. Пациентов следует контролировать на предмет гипомагниемии, гипокальциемии и гипокалиемии перед введением каждой дозы нецитумумаба, во время лечения нецитумумабом и в течение не менее 8 недель после завершения лечения нецитумумабом. Нецитумумаб не следует назначать пациентам с электролитными нарушениями 3 или 4 степени; электролиты следует заменять по медицинским показаниям.

Венозные тромбоэмболические события (ВТЭ) и артериальные тромбоэмболические события (АТЭ). Сообщалось о случаях ВТЭ и АТЭ, некоторые со смертельным исходом, при приеме нецитумумаба. Согласно анализу исследовательского исследования, относительный риск этих событий был примерно в 3 раза выше у пациентов с ВТЭ или АТЭ в анамнезе,

чем у пациентов без такого анамнеза. Нецитумумаб следует отменить у пациентов с серьезными или опасными для жизни ВТЭ или АТЭ.

Дерматологическая токсичность. Пациентов следует контролировать на предмет дерматологической токсичности, о которой сообщалось у 79% пациентов, получавших нецитумумаб (с 8% тяжелых случаев) в SQUIRE. Эти токсические эффекты включают сыпь, угревой дерматит, угри, сухую кожу, зуд, генерализованную сыпь, трещины на коже, пятнисто-папулезную сыпь и эритему.

Реакции, связанные с инфузией. Следует наблюдать за пациентами на предмет симптомов реакций, связанных с инфузией, большинство из которых возникают после первой или второй инфузии нецитумумаба. При появлении серьезных или опасных для жизни реакций, связанных с инфузией, прием Нецитумумаба следует прекратить.

Неквамальный НМРЛ. Существует повышенный риск токсичности и смертности у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, получающих нецитумумаб плюс пеметрексед и цисплатин.

Эмбрио-плодная токсичность. Нецитумумаб может нанести вред плоду при введении беременной женщине.

Использование в определенных группах населения

Беременность. Беременные женщины должны быть проинформированы о потенциальном риске для плода и риске для послеродового развития. Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективные средства контрацепции во время лечения нецитумумабом и в течение 3 месяцев после приема последней дозы нецитумумаба.

Гериатрическое использование. В исследовательском анализе подгруппы SQUIRE отношение рисков для общей выживаемости пациентов в возрасте ≥ 70 лет составило 1,03. У пациентов в возрасте ≥ 70 лет отмечалось повышение частоты ВТЭ, включая тромбоэмболию легочной артерии.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью. Не было выявлено корреляции между воздействием нецитумумаба и функцией почек или печени.

Заключение

Новый вариант лечения первой линии для пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ стал доступен с одобрения FDA нецитумумаба, антагониста EGFR и моноклонального антитела IgG1, для использования в комбинации с гемцитабином и цисплатином. Пациенты с распространенным плоскоклеточным НМРЛ, получавшие нецитумумаб плюс гемцитабин и цисплатин, имели значительное улучшение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с пациентами, получавшими только гемцитабин и цисплатин.