

Влияние тарлатамаба на чувствительный к платине или рефрактерный к платине МРЛ

◆ Случай: 73-летняя женщина с прогрессирующим мелкоклеточным раком легкого на распространенной стадии.

У 73-летней женщины наблюдались одышка при незначительной физической нагрузке, продуктивный кашель, боль в груди, утомляемость, анорексия и недавняя непреднамеренная потеря веса на 18 фунтов.

◆ История болезни

Гипертония, хорошо контролируемая ежедневным применением комбинации кандесартана и гидрохлоротиазида. Стаж курения 45 пачек в год и текущий курильщик

◆ Физический осмотр

Состояние ECOG: 1

Притупление перкуссии и ослабление дыхания при аускультации над правым задним легочным полем

◆ Визуализационные исследования

▪ Рентгенограмма грудной клетки: 4,8 см с затемнением заднего сегмента правой нижней доли на боковой проекции с потерей объема; положительная выпуклая, односторонняя, гилярная лимфаденопатия с диаметром короткой оси 18 мм и расширенным средостением

▪ Контрастная КТ грудной клетки: объемное поражение с дольчатыми краями, инфильтрирующее слизистую оболочку бронхов; признаки некроза и кровоизлияния

▪ 18F-ФДГ ПЭТ/КТ: активное поглощение фтордезоксиглюкозы в правой нижней доле; ипсилатеральный гилярный лимфатический узел; контралатеральный средостенный лимфатический узел; единичное поражение печени

▪МРТ головного мозга: отрицательно

◆ Гистопатология образца трансбронхиальной аспирационной иглы: мелкие веретенообразные клетки, характеризующиеся скудной цитоплазмой, мелкозернистым ядерным хроматином и отсутствующими ядрышками.

◆ Чрескожная биопсия печени под визуальным контролем: гистопатология, соответствующая мелкоклеточному раку легкого (МРЛ)

◆ Стадия: T2bN3M1b–IVA, распространенная стадия МРЛ

◆ Первичное лечение

Карбоплатин плюс этопозид с дурвалумабом (Имфинзи) с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом. Пациентка перенесла режим и достигла частичного ответа.

◆ Девять месяцев после завершения первичной системной терапии

Пациентка обратилась к своему онкологу с жалобами на повышенную утомляемость, анорексию и недавние боли в пояснице.

◆ Последующая визуализация

ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ показала активное поглощение ФДГ в позвонках L3–L5 и остаточное заболевание в правой нижней доле без прогрессирования метастазов в печени. МРТ головного мозга: отрицательно.

◆ Повторное лечение с использованием платиновой дублетной терапии.

Пациентка начала 4 цикла карбоплатин плюс этопозид плюс атезолизумаб (Тецентрик) с последующей поддерживающей терапией атезолизумабом каждые 3 недели. Достигла стабилизации заболевания. Периодические эпизоды тошноты были устранены пероральным приемом ондансетрона.

◆ Пять месяцев спустя

После второй поддерживающей дозы атезолизумаба у пациентки развилась боль в правом подреберье, желтушность склер, и она сообщила о дополнительной потере веса в 15 фунтов.

◆ Тесты функции печени

Уровень α -фетопroteина у пациентки составил 450 нг/мл, аспаратаминотрансферазы – 135 ЕД/л, аланинаминотрансферазы – 94 ЕД/л.

◆ ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ: активное поглощение фтордезоксиглюкозы многочисленными гиподенсными печеночными узелками и эрозией ребер 6–8

◆ Последующая системная терапия

Пациентке была назначена схема постепенного увеличения дозы тарлатамаба (Имделтра) внутривенно, включая дексаметазон и физиологический раствор до и после курса 1, с последующими инфузиями два раза в неделю.

◆ План последующих действий

Пациентка будет находиться под наблюдением на предмет синдрома высвобождения цитокинов (CRS), синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), и неврологической токсичности во время курса 1, а затем на предмет устойчивого терапевтического ответа, безопасности и переносимости. Полный анализ крови с дифференциальным анализом и показателями функции печени перед каждой дозой тарлатамаба, как показано клинически. МРТ головного мозга каждые 3–4 месяца в течение 1 года, затем каждые 6 месяцев после, как показано клинически.

□ Targeted Therapies in Oncology: Рассматривая этот случай, как следует сбалансировать преимущества выживаемости при последующей терапии с нежелательными явлениями (НЯ) после прогрессирования на терапии на основе платины?

□ Ticiana Leal, MD: Важно подчеркнуть, что стратегия повторного назначения платины этопозида пациентам, которые ранее получали платину этопозид с иммунотерапией или без нее, основана на многочисленных ретроспективных исследованиях и сериях случаев, которые были проведены в 1980-х годах.

Впоследствии у нас было рандомизированное исследование 3 фазы [NCT02738346], в котором сравнивали повторный прием этопозиды платины с топотеканом [Гикамтином] у пациентов, которые ранее получали терапию на основе платины, и использование чувствительности к платине составляло 90 дней или более после предшествующей терапии на основе платины. Это показало, что использование этопозиды платины в качестве повторного лечения действительно достигло основной конечной точки выживаемости без прогрессирования [ВБП]. Оно также показало улучшение с 2,7 месяцев с топотеканом до 4,7 месяцев с комбинацией платины. Однако это исследование не достигло преимущества общей выживаемости [ОВ].

Кроме того, с точки зрения токсичности, мы наблюдали немного более высокие показатели нейтропении, фебрильной нейтропении и тромбоцитопении при применении топотекана. Однако не было никаких существенных различий с точки зрения утомляемости или анемии между двумя группами. Таким образом, повторное назначение платины все еще находится в рекомендациях NCCN [Национальной комплексной онкологической сети]. Я обнаружила, что я использую меньше стратегии повторного назначения платины, как показано в этом исследовании случая. Пациентка здесь получила пользу, но меньшую пользу во второй раз, и миелосупрессия все еще была значительной проблемой.

Вам необходимо сбалансировать ОВ с токсичностью, особенно у пациентов с МРЛ на распространенной стадии, которые, как правило, имеют больше сопутствующих заболеваний и быстрое прогрессирование при рецидиве. Существует значительный спад в плане того, кто способен оставаться клинически достаточно здоровым, чтобы переносить терапию второй линии. Таким образом, нам необходимо сбалансировать токсичность с пользой ОВ, и с доступными новыми методами лечения я предполагаю, что мы будем использовать меньше повторных назначений платины у пациентов, которым требуются последующие линии терапии, что составляет подавляющее большинство наших пациентов.

□ Targeted Therapies in Oncology: При каких обстоятельствах вы бы рассмотрели возможность продления курсов химиоиммунотерапии с 4 до 6 при МРЛ на распространенной стадии?

□ Ticiana Leal, MD: Основа того, почему мы используем химиоиммунотерапию, исходит из многих испытаний, включая испытание CASPIAN [фаза 3; NCT03043872], в котором изучалось использование карбоплатина или цисплатина и этопозиды и дурвалумаба с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом. Испытание IMpower133 [фаза

3; NCT02763579] также предоставило доказательства, исследуя платину этопозид с карбоплатином/этопозидом и атезолизумабом с последующей поддерживающей терапией, отдавая предпочтение 4 курсам в экспериментальных группах. В своей клинической практике я следую дизайну этих исследований, отмечая преимущества и то, чего они достигли с использованием 4 курсов химиоиммунотерапии.

Я обнаружила, что использую 6 курсов все реже и реже в клинической практике, поскольку токсичность увеличивается при продлении платины этопозидом за пределы 4 курсов. Таким образом, в клинической практике я склонна придерживаться 4 курсов платины этопозидом в сочетании с ингибитором PD-L1, а затем продолжать поддерживающую иммунотерапию. Этот метод помогает сбалансировать пользу, которую пациент получает от платины этопозидом, и минимизировать токсичность от химиотерапевтической части, которая, как правило, является миелосупрессией.

□ Targeted Therapies in Oncology: Какие другие варианты лечения, при отсутствии клинических испытаний, вы бы рассмотрели в качестве второй или последующей линии терапии и почему?

□ Ticiana Leal, MD: Это определение резистентности к платине при МРЛ основано на клиническом консенсусе. Руководящие принципы NCCN определяют чувствительность к платине как интервал без прогрессирования в 6 месяцев или дольше. Однако есть исключение для пациентов, чья предыдущая линия лечения платиной этопозидом привела к прогрессированию в течение 3–6 месяцев.

Как уже упоминалось, данные о повторном назначении платины из исследования фазы 3 использовали 90 дней или больше. Таким образом, чем больше времени прошло с момента предыдущего воздействия платины этопозидом, тем лучше результаты, но для пациентов, у которых прогрессирование происходит менее чем за 6 месяцев терапии, я склонна переходить к следующей линии терапии. Лурбинектедин [Zepzelca] — это вариант, который мы использовали. У нас есть одобрение FDA на него, и тарлатамаб — наше последнее одобрение. Для пациентов, которым требуется последующая линия терапии, лурбинектедин или тарлатамаб являются моей предпочтительной стратегией в этой ситуации.

□ Targeted Therapies in Oncology: Измените ли вы последовательность лечения МРЛ на распространенной стадии при прогрессировании после перерыва в химиотерапии более 6 месяцев?

□ Ticiana Leal, MD: Да. Для пациентов в моей клинической практике, которые изначально получают пользу от платины этопозида, атезолизумаба или дурвалумаба, а затем имеют прогрессирование дольше чем через 6 месяцев после предыдущих платины этопозида, я склонна двигаться дальше. Я все реже и реже использую стратегию повторного назначения платины по причинам, о которых мы говорили ранее. Моими основными схемами лечения, как правило, являются лурбинектедин или тарлатамаб, и мы можем обсудить различия в том, почему мы выбираем один из них, потому что у нас нет сравнения того, какой препарат лучше.

Что касается данных по лурбинектедину, то для пациентов, у которых интервал без химиотерапии составляет более 6 месяцев, наблюдается более благоприятная ВБП и ОВ для этой группы пациентов.

Интересным открытием из расширенного наблюдения за исследованием фазы 2 DeLLphi-301 [NCT05060016], в котором оценивался тарлатамаб, стало то, что чувствительность к платине не оказала влияния на результаты лечения пациентов. Таким образом, пациенты получают пользу от тарлатамаба, независимо от того, считались ли они чувствительными к платине или рефрактерными к платине. Это своего рода смена парадигмы, и с учетом механизма действия тарлатамаба вполне логично, что так и будет. Тарлатамаб является вариантом для пациентов, у которых наблюдается прогрессирование после интервалов без химиотерапии более 6 месяцев.

Для пациентов, которые не подходят для клинических испытаний и чувствительны к платине или рефрактерны к платине, я бы использовала лурбинектедин или тарлатамаб. Важно ознакомиться с рекомендациями NCCN.

□ Targeted Therapies in Oncology: Несмотря на отрицательные результаты серийной МРТ головного мозга, рассмотрели бы вы возможность профилактического облучения головного мозга у этой пациентки и почему?

□ Ticiana Leal, MD: Профилактическое краниальное облучение [ПКО] является вариантом для пациентов и должно обсуждаться с медицинским онкологом, радиационным онкологом и пациентом. Однако, основываясь на данных, которые у нас есть, особенно для пациентов, которые являются кандидатами и проходят серийную МРТ головного мозга, я не одобряю использование ПКО для минимизации токсичности. Эти данные взяты из рандомизированного исследования фазы 3 из Японии [UMIN000001755]; они показали, что как при тщательном наблюдении, так и при ПКО не

было существенной разницы в общей выживаемости. Нам понадобятся дополнительные данные в перспективном порядке из исследования MAVERICK [фаза 3; NCT04155034], которое продолжается. На данный момент я чувствую себя вполне комфортно, отложив ПКО для пациента с МРЛ на распространенной стадии, которому была сделана серийная МРТ мозга, чтобы минимизировать нейрокогнитивную токсичность, которая может возникнуть.

□ Targeted Therapies in Oncology: Пожалуйста, обсудите механизмы действия тарлатамаба и его потенциал в качестве последующей терапии мелкоклеточного рака легкого, прогрессирующего после химиотерапии на основе платины.

□ Ticiana Leal, MD: Исследователи в исследовании DeLLphi-301 оценили эффективность, безопасность, переносимость и фармакокинетику тарлатамаба у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным МРЛ после 2 или более предшествующих линий терапии. Тарлатамаб является биспецифическим активатором Т-клеток, который воздействует на DLL3 на клетках МРЛ и на CD3 на Т-клетках. По сути, это усиливает цитотоксичность и оказывает эффект опосредованного Т-клетками лизиса опухоли и регрессии.

Этот биспецифический Т-клеточный активатор, нацеленный на DLL3, считался очень многообещающим, поскольку сигнализация notch является регулятором нейроэндокринной дифференцировки при МРЛ, а повышение регуляции DLL3 связано с прогрессированием МРЛ. DLL3 высоко экспрессируется на поверхности клеток МРЛ в 85–94% случаев. Это считалось очень многообещающей стратегией. Другим важным фактором является то, что это не зависит от главного комплекса гистосовместимости I, который иногда может изменяться при МРЛ и вызывать резистентность.

Первоначальная разработка этих терапий, нацеленных на DLL3, произошла посредством разработки конъюгатов антитела-лекарственного средства [ADC] с rovalpituzumab tesirine, которые, к сожалению, не увенчались успехом. Тем не менее, цель все еще считалась достаточно перспективной для продолжения разработки с уникальным механизмом действия тарлатамаба как биспецифического активатора Т-клеток.

В исследовании фазы 1 мы увидели раннюю многообещающую активность, не только с многообещающими показателями ответа, но и с многообещающими результатами с точки зрения ОБ и продолжительности ответа [DOR] в популяции, прошедшей очень интенсивное предварительное лечение. Это привело к исследованию фазы 2

исследования DeLLphi-301, оценивающему 2 дозы тарлатамаба по 10 мг и 100 мг, используя пошаговый подход к дозированию для минимизации НЯ. То, что наблюдалось в исследовании DeLLphi-301, было многообещающим показателем ответа от 32% до 40% у пациентов в обеих дозах, которые прошли интенсивное предварительное лечение более чем 2 или более предыдущими линиями терапии.

Эти ответы были весьма значимыми, и я сосредоточусь на пациентах в когорте 10 мг, которая была выбрана для дальнейшей разработки и в конечном итоге привела к одобрению FDA. Хотя показатель ответа в 40% является весьма значимым с клинической точки зрения, он не обязательно коррелирует с результатами, которые нам нужны, такими как ВВП или ОВ.

Это было продемонстрировано в исследовании, проведенном Afshin Dowlati, MD и соавторами.

Данные DeLLphi-301 показали многообещающие показатели продолжительности ответа и ОВ. При медианном наблюдении в течение 20,7 месяцев медиана ОВ составила 15,2 месяца, что является очень многообещающим показателем для этой группы пациентов.

□ Targeted Therapies in Oncology: Каков будущий потенциал лечения тарлатамабом в комбинированной терапии ранее леченного распространенного МРЛ после 2 или более предыдущих линий терапии?

□ Ticiana Leal, MD: Исследование фазы 1b DeLLphi-303 [NCT05361395] объединило тарлатамаб с дурвалумабом или атезолизумабом в поддерживающей терапии после индукционной терапии с химиоиммунотерапией. Это исследование показало благоприятный профиль безопасности в комбинации. Важно, что исследование также показало многообещающие показатели общей выживаемости в этой комбинации. Таким образом, перемещение тарлатамаба на более ранние сроки в поддерживающей терапии или, возможно, в сочетании с химиоиммунотерапией будет захватывающим событием.

На основании многообещающих результатов исследования DeLLphi-303 комбинация тарлатамаба с дурвалумабом оценивается в продолжающемся рандомизированном исследовании фазы 3 DeLLphi-305.

□ Targeted Therapies in Oncology: Пожалуйста, обсудите механизм действия В7-Н3 и его терапевтический потенциал в качестве последующей терапии МРЛ.

□ Ticiana Leal, MD: Ифинатамаб дерукстекан [I-DXd; DS-7300 — это ADC, нацеленный на B7-H3, который является трансмембранным белком, экспрессируемым во многих солидных опухолях и высоко экспрессируемым в МРЛ. B7-H3 также ассоциируется с плохим прогнозом и отсутствием ответа на стандартную терапию.

Испытание 1/2 фазы [NCT04145622] показало очень многообещающие показатели ответа с объективным показателем ответа 52%, медианной продолжительностью ответа 5,9 месяцев и медианной ОБ 12,2 месяцев. Это преимущество не зависело от экспрессии B7-H3. Все еще остается много вопросов о том, будет ли использование B7-H3 в качестве цели успешным, поскольку преимущество наблюдается независимо от экспрессии B7-H3.

Корректировка биомаркера по-прежнему представляет интерес, но я не считаю, что он готов к использованию в клинической практике, и, кроме того, с точки зрения тестирования, PD-L1 не оказался успешным в качестве биомаркера, предсказывающего ответ на эти методы лечения.

□ Targeted Therapies in Oncology: Какого синергетического эффекта лечения можно ожидать от комбинации МК-6070, триспецифического активатора Т-клеток, и I-DXd?

□ Ticiana Leal, MD: МК-6070 демонстрирует профиль безопасности, соответствующий механизму действия активаторов Т-клеток, и, кроме того, имеются ранние признаки эффективности, продемонстрированные в исследовании фазы 1 [NCT04471727], которое в настоящее время проводится.

Интересно объединить активаторы Т-клеток с иммунотерапией или с I-DXd, учитывая, что у них нет перекрывающихся механизмов действия или токсичности. Однако исследования должны будут показать, где комбинированная терапия будет уместна, сбалансировав преимущества и токсичность.

Объединение терапий в стратегии поддерживающей терапии также интересно, потому что когда пациенты с МРЛ изначально обращаются, они могут быть очень симптоматичны. У них, безусловно, может быть много сопутствующих заболеваний, которые мы пытаемся оптимизировать. Кроме того, после этой начальной индукции химиоиммунотерапии пациенты, как правило, получают значительную клиническую пользу и общее улучшение в отношении контроля симптомов и бремени болезни, связанного с их раком.

Одно предостережение заключалось в том, что при разработке терапий в поддерживающих условиях для пациентов с МРЛ не было достигнуто значительного прогресса, особенно при иммунотерапии. Это основано на данных исследования CheckMate 451 [фаза 3; NCT02538666], где ниволумаб [Опдиво] не привел к улучшению результатов в поддерживающих условиях.

Поскольку новые препараты с различными механизмами действия демонстрируют значительные улучшения и значимые конечные точки, такие как продолжительность ответа и ОВ, я думаю, что фаза поддерживающей терапии станет тем временем, когда комбинированная терапия может привести к значительным преимуществам для пациентов.

□ Targeted Therapies in Oncology: Пожалуйста, обсудите последние данные по лурбинектидину.

□ Ticiana Leal, MD: Одногрупповое испытание фазы 2 когорты [NCT02454972] оценило лурбинектедин в распространенных солидных опухолях, сосредоточившись на пациентах с МРЛ на распространенной стадии, у которых наблюдалось прогрессирование во время или после предшествующей платиносодержащей химиотерапии. Испытание достигло своей первичной конечной точки общего уровня ответа, который у всех участников составил 35%.

У пациентов наблюдается дифференцированная польза в зависимости от предшествующего лечения или интервала без химиотерапии более 90 дней или менее 90 дней. Пациенты с интервалом без химиотерапии более 90 дней имели большую величину пользы с точки зрения частоты ответа. Данные показали, что частота ответа составила 45%, медиана продолжительности ответа составила 6,2 месяца, а медиана ОВ составила 11,2 месяца, что выше, чем в общей когорте, приблизительно 9 месяцев. Эти данные подтверждают использование лурбинектедина не только у пациентов с платинорезистентным заболеванием, определяемым как интервал без химиотерапии менее 90 дней, но и у пациентов с платиночувствительным заболеванием с интервалом без химиотерапии более 90 дней.

□ Targeted Therapies in Oncology: Каковы были бы клинически значимые показатели продолжительности ответа и выживаемости без прогрессирования рецидивирующего МРЛ после химиотерапии на основе платины, которые побудили врачей рассматривать лурбинектедин в качестве терапии второй линии?

□ Ticiana Leal, MD: Важным аспектом клинической практики, на который следует обратить внимание, является то, что мы пытаемся сбалансировать токсичность у пациентов, которые находятся в тяжелом состоянии из-за своего заболевания, со стратегиями управления нежелательными явлениями и обеспечить существенное улучшение результатов лечения.

Общий показатель ответа является важным ориентиром для начала разработки определенных методов лечения МРЛ, но я считаю, что нам следует отойти от показателя ответа, продолжительности ответа и выживаемости без прогрессирования заболевания. По моему мнению, наиболее клинически значимым конечным показателем является общая выживаемость, и все же медиана продолжительности ответа в 6 месяцев и медиана общей выживаемости около 1 года обнадеживают.

Я также думаю, что нам следует рассмотреть логику этих терапий, разрабатывая структуру для поддержки пациентов во время терапии второй линии и далее. Учитывая долю пациентов, которые переходят на терапию второй или третьей линии, мы должны использовать наши лучшие терапии заранее или во второй линии. Это связано с тем, что только небольшое количество пациентов переходят на третью линию. Лурбинектедин легко использовать с точки зрения логики, и его можно использовать в академических или общественных условиях.

По мере накопления опыта применения тарлатамаба в академических и общественных условиях ключевым аспектом станет мониторинг, а также стоимость стационарной и амбулаторной терапии.

Я думаю, что раннее использование тарлатамаба будет важным, учитывая логистическую составляющую и профиль побочных эффектов тарлатамаба. Хотя в целом показатели CRS 3-й степени или выше довольно низкие при дозе 10 мг, и тяжелых случаев ICANS при этой дозе также не наблюдалось.

Нам нужно подумать о том, как это будет реализовано в клинических условиях, поскольку мы лечим пациентов, которые не подходили для клинических испытаний, и у которых больше сопутствующих заболеваний или статус работоспособности равен 2. Социальная поддержка и поддержка лиц, осуществляющих уход, также будут важны, поскольку мы внедряем тарлатамаб в клинические условия. Тем не менее, это возможность продолжить улучшать результаты для пациентов с МРЛ и наладить партнерские отношения между сообществом и академическими учреждениями для повышения выживаемости.

□ Targeted Therapies in Oncology: Как объективные клинические результаты новых таргетных методов лечения МРЛ на распространенной стадии соотносятся с вариантами лечения второй линии?

□ Ticiana Leal, MD: Что касается тарлатамаба в частности или активаторов Т-клеток в более широком смысле, одним многообещающим аспектом, который весьма обнадеживает, является представление о том, что платиночувствительные или платинорезистентные заболевания, по-видимому, не имеют значения с точки зрения улучшения результатов.

Следует отметить, что другими активаторами Т-клеток, находящимися в разработке для лечения МРЛ, являются МК-6070, триспецифический активатор Т-клеток, и BI 764532.

В расширенном наблюдении за исследованием DeLLphi-301 пациенты с платинорезистентным или платиночувствительным заболеванием получили схожую пользу с точки зрения результатов от тарлатамаба. Таким образом, для пациентов с платинорезистентным заболеванием это, по-видимому, очень перспективная стратегия для использования, учитывая то, что мы знаем с точки зрения плохого прогноза и результатов при традиционных стратегиях химиотерапии, таких как топотекан и режим CAV [циклофосфамид, доксорубицин и винкристин].

Рассматривая ADC в отношении лурбинектедина, в целом, лурбинектедин имеет большую величину преимущества в группе пациентов, чувствительных к платине. Однако, сравнивая его с историческими контролями топотекана и режима CAV, лурбинектедин выгодно отличается даже в популяции, резистентной к платине.

Поскольку мы продолжаем разрабатывать ADC с различной полезной нагрузкой, крайне важно оценить данные биомаркеров для I-DXd, который нацелен на B7-H3 с использованием иммуногистохимии. Однако этот подход не доказал свою эффективность в выявлении пациентов, которым это принесет пользу. Возможно, этот биомаркер нуждается в дальнейшей разработке, чтобы дать нам различную пользу с точки зрения исходов и того, станет ли важным вопросом то, чувствительно к платине или устойчиво к платине заболевание.