

Первый препарат компании «Рош» для лечения злокачественных новообразований вне зависимости от их локализации одобрен в Европе для применения у пациентов с солидными опухолями с транслокациями NTRK и пациентов с ROS1-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого

- В исследованиях энтректиниб помог достичь устойчивого ответа при различных типах опухолей, в том числе с метастазами в головном мозге.
- Одобрение подчеркивает значимость комбинированного использования молекулярно-генетического тестирования и прецизионной терапии для обеспечения пациентов с редкими и трудно поддающимися лечению онкологическими заболеваниями персонализированной опцией лечения.

Базель, 3 августа 2020 г. — Компания «Рош» сообщает, что Европейская комиссия выдала условное разрешение на применение препарата энтректиниб (Rozlytrek®)* у взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 лет с солидными опухолями с перестройками генов нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*), при наличии локальных или отдаленных метастазов, или когда хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, которые раньше не получали лечение *NTRK*-ингибиторами или при отсутствии приемлемой альтернативной терапии. Европейская комиссия также одобрила энтректиниб для лечения взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с перестройками гена *ROS1*, которые ранее не получали терапию *ROS1*-ингибиторами [1].

«Мы рады объявить об одобрении энтректиниба в Европе по двум показаниям к применению, благодаря чему пациенты с перестройками генов *NTRK* и *ROS1*, в том числе при наличии метастазов в головной мозг, получают новое эффективное лечение, — комментирует Леви Гарруэй, доктор медицинских наук, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Это одобрение — ещё один значительный шаг в развитии онкологической медицинской помощи, благодаря которому появляется возможность воздействовать на определенные генетические драйверы заболевания, независимо от локализации опухоли в организме. Наша компания глубоко привержена делу развития персонализированной медицины и удовлетворения потребностей пациентов, страдающих редкими видами онкологических заболеваний, во всем мире».

Решение о регистрации препарата энтректиниб вынесено на основе результатов объединенного анализа данных клинического исследования II фазы STARTRK-2, исследований I фазы STARTRK-1 и ALKA-372-001, а также исследования I/II фазы STARTRK-NG. В исследованиях было показано, что применение препарата энтректиниб позволяет достигать устойчивого ответа при различных типах солидных опухолей с транслокациями *NTRK*, включая саркому, мелкоклеточный рак легкого, секреторную карциному слюнной железы, секреторные и несекреторные карциномы молочной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, нейроэндокринную опухоль, опухоль поджелудочной железы, рак яичников, карциному эндометрия, холангиокарциному, опухоли ЖКТ и нейробластому, а также мелкоклеточный рак легкого с перестройками гена *ROS1* [1]. Результаты показали:

- Терапия энтректинибом позволила уменьшить объем опухоли более чем у половины пациентов с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с транслокациями *NTRK* (частота объективного ответа (ЧОО) = 63,5%; N=74), объективные ответы наблюдались при 14 типах опухолей (медиана длительности ответа = 12,9 месяца [9,3 месяца — не достигнута], N=21 из 47 пациентов, определенных по ЧОО) [1].
- При *ROS1*-положительном метастатическом мелкоклеточном раке легкого в результате применения энтректиниба объем опухоли уменьшился у 73,4% пациентов (ЧОО; N=94 с минимальным сроком наблюдения 12 месяцев), со средней продолжительностью ответа 16,5 месяцев (14,6-28,6 месяцев). В группе из 161 пациента с последующим наблюдением в течение как минимум 6 месяцев, включая 29% пациентов с метастазированием в центральную нервную систему, общая частота ответов наблюдалась на уровне 67,1% [1].
- Объективный ответ при терапии энтректинибом наблюдался у пациентов с метастазами в центральную нервную систему, с интракраниальной частотой ответов 62,5% и 79,2% среди пациентов с *NTRK*- и *ROS1*-положительными опухолями соответственно [1].
- В результате применения энтректиниба объем опухоли уменьшился у всех пациентов детского и подросткового возраста с опухолями с перестройками гена *NTRK* (N=5), при этом двое из них достигли полного ответа. У двух пациентов с первичными злокачественными опухолями центральной нервной системы были получены объективные ответы, в том числе полный ответ у одного пациента [1]. Пациенты хорошо переносили терапию энтректинибом.
- Наиболее распространенными нежелательными явлениями ($\geq 20\%$) на фоне применения препарата были: усталость, запор, изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), отеки, головокружение, диарея, тошнота, расстройства нервной системы (дизестезия), одышка (диспноэ), анемия, набор веса, повышение уровня креатинина в крови, боль, когнитивные нарушения, рвота, кашель и лихорадка (гипертермия) [1].

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) предоставило энтректинибу статус PRIME ("программа ускоренной регистрации лекарственных препаратов") для лечения местно-

распространенных или метастатических солидных опухолей с транслокациями *NTRK* у взрослых пациентов и детей, заболевание которых прогрессировало после предшествующей терапии, или у которых применение стандартной терапии невозможно [1]. Перестройки гена *NTRK* были выявлены в различных типах солидных опухолей и присутствуют примерно в 90% некоторых редких типов рака и в менее 1% других более распространенных опухолей, включая рак легкого и рак толстой кишки [2]. Перестройки гена *ROS1* выявлены у 1-2% пациентов с немелкоклеточным раком легкого, наиболее распространенным типом рака легкого, на который приходится 85% всех случаев данного заболевания [3, 4].

Тестирование на наличие перестроек генов *ROS1* и *NTRK* является наиболее эффективным способом определить пациентов, которым больше всего подходит лечение препаратом энтрактиниб. Компания «Рош» совместно с Foundation Medicine использует свой опыт в разработке персонализированных лекарственных препаратов и передовой диагностики для разработки сопутствующих диагностических решений, которые помогут выявить пациентов с перестройками генов *NTRK* и *ROS1*.

Об объединенном анализе

Решение об одобрении энтрактиниба основано на результатах объединенного анализа, включающего данные лечения 74 пациентов с *NTRK*-положительными местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями (14 типов) и данные о 161 пациенте с *ROS1*-положительным немелкоклеточным раком легкого, участвовавших в исследованиях II фазы STARTRK-2, I фазы STARTRK-1 и I фазы ALKA-372-001 [1]. Решение также принято на основе результатов исследования фазы I/II STARTRK-NG с участием пациентов детского возраста. Исследования проводились в более чем 150 центрах, в них были включены пациенты из 15 стран. Оценка безопасности проводилась в рамках интегрированного анализа данных по 504 участникам из этих четырех исследований [1].

Об опухолях с перестройками генов нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*)

Онкологические заболевания со слиянием генов нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*) возникают, когда гены *NTRK 1/2/3* сливаются с другими генами, что приводит к изменению белков TRK (TrKA/TrKB/TrKC), способных активировать сигнальные пути, связанные с пролиферацией при определенных типах опухолей. Перестройки генов *NTRK* не являются специфичными для гистологического типа или локализации опухоли. Это означает, что они могут присутствовать в солидных опухолях самых разных типов, включая саркому, немелкоклеточный рак легкого, секреторную карциному слюнной железы, секреторные и несекреторные карциномы молочной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, нейроэндокринную опухоль, опухоль поджелудочной железы, рак яичников, карциному эндометрия, холангиокарциному, опухоли желудочно-кишечного тракта и нейробластому [1].

О ROS1-положительном немелкоклеточном раке легкого

ROS1 — тирозинкиназа (фермент), которая влияет на рост и пролиферацию клеток. Перестройка гена *ROS1* приводит к бесконтрольному росту и пролиферации злокачественных клеток. Блокирование этого аномального сигнального пути может привести к уменьшению опухоли и гибели опухолевых клеток. Перестройка гена *ROS1* встречается в 1–2% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [3]. Рак легкого является основной причиной онкологической смертности в мире [6]. Каждый год от этого заболевания умирает более 1,5 млн человек, что соответствует более чем 4 000 смертей ежедневно [6]. НМРЛ является наиболее распространенным типом рака легкого, на который приходится 85% всех случаев заболевания [4]. Перестройка гена *ROS1* встречается у любых пациентов с НМРЛ, однако наиболее часто наблюдается у молодых пациентов, которые никогда не курили [3].

О препарате энтректиниб

Энтректиниб — пероральный противоопухолевый лекарственный препарат, применяемый один раз в день и предназначенный для лечения местно-распространенных или метастатических солидных опухолей с перестройками генов *NTRK1/2/3* или *ROS1*. Это селективный ингибитор тирозинкиназ TRK A/B/C и ROS1, активация которых способствует пролиферации при определенных типах рака [7, 8]. Энтректиниб способен блокировать киназную активность белков TRK и ROS1 и может привести к гибели злокачественных клеток с перестройками генов *ROS1* или *NTRK* [7, 8].

Энтректиниб был зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по процедуре ускоренного одобрения в августе 2019 года, перед этим получив статус «прорыв в терапии» для применения у взрослых пациентов и детей в возрасте от 12 лет с солидными опухолями с перестройками гена нейротрофной рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*) без подтверждения приобретенной мутации резистентности, при наличии метастазов или когда хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, и при прогрессировании болезни или при отсутствии приемлемой альтернативной терапии, и был одобрен для лечения взрослых пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с перестройками гена *ROS1*. В июне 2019 года Министерство здравоохранения, труда и благосостояния Японии также одобрило энтректиниб для лечения взрослых пациентов и детей с метастатическими рецидивирующими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK*, а затем одобрило препарат для лечения ROS1-положительного немелкоклеточного рака легкого в феврале 2020 года. Энтректиниб также получил одобрение органов здравоохранения в Австралии, Канаде, Гонконге, Израиле, Новой Зеландии, Южной Корее и Тайване.

«Рош» в лечении рака легкого

Проблема терапии рака легкого является одним из основных направлений инвестиций компании

«Рош». Мы стремимся к разработке новых подходов, лекарственных препаратов и диагностических тестов, которые могут помочь людям, страдающим этим смертельно опасным заболеванием. Наша цель заключается в предоставлении эффективных методов лечения всем пациентам с диагнозом «рак легкого». В настоящее время в портфеле «Рош», в зависимости от статуса регистрации в конкретной стране, представлено до 5 препаратов для лечения различных видов рака легкого; в разработке находится более 10 препаратов, нацеленных на наиболее распространенные генетические факторы развития рака легкого, а также на стимуляцию иммунной системы для борьбы с этим заболеванием.

О компании «Рош»

«Рош» (Базель, Швейцария) — глобальная инновационная компания в области фармацевтики и диагностики, которая использует передовую науку, чтобы улучшить жизни людей. В 2019 году инвестиции компании в исследования и разработки составили 11,7 млрд швейцарских франков. «Рош» является одним из крупнейших разработчиков и производителей биотехнологических лекарственных препаратов для лечения онкологических, аутоиммунных, инфекционных и неврологических заболеваний. Компания также является одним из лидеров в области диагностики *in vitro* и гистологической диагностики онкологических заболеваний, а также пионером в области самоконтроля сахарного диабета. Объединение фармацевтического и диагностического подразделений позволяет «Рош» быть одним из лидеров в области персонализированной медицины. АО «Рош-Москва» представляет в России фармацевтическое подразделение компании. Работая со всеми заинтересованными сторонами, мы стремимся улучшить доступ российских пациентов к инновационным технологиям в лечении заболеваний. 27 препаратов компании входят в перечень ЖНВЛП. «Рош» вносит долгосрочный вклад в развитие медицины, науки, общественного здравоохранения и фармацевтической промышленности в России. Подробнее на www.roche.ru.

Все товарные знаки, используемые или упомянутые в этом сообщении, защищены законом.

Ссылки

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

[1] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Data on file.

[2] Cocco, E, et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15:731–747

[3] Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012; 30(8):863-70.

[4] Американское онкологическое общество. Что такое немелкоклеточный рак легких? <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html> Доступ: 8 июля 2020 г.

[5] Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000023.

[6] GLOBOCAN. Рак легкого. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> Доступ: 8 июля 2020 г.

[7] Ahn M-J, Cho BC, Siena S, et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15-18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract 8564.

[8] Rolfo C, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(11):1493-500.

Контакты для СМИ

+7 495 229 29 99 / moscow.media@roche.com