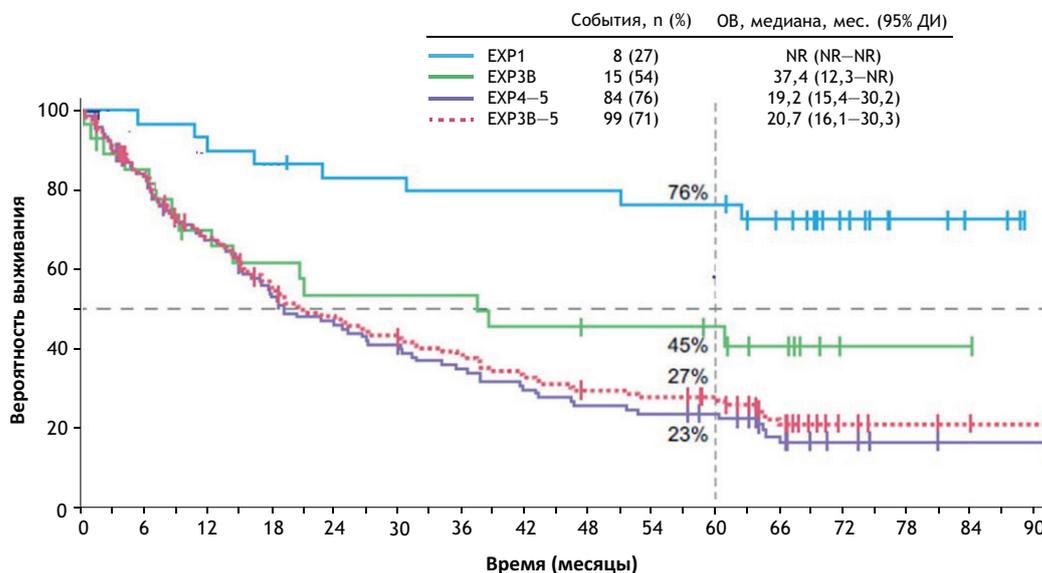


# Лорлатиниб при ALK-позитивном НМРЛ: новые рубежи выживаемости и смена терапевтической парадигмы

В 2007 году было обнаружено, что перестройка гена киназы анапластической лимфомы (ALK) при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ) является одной из драйверных онкогенных мутаций. С того момента она стала объектом пристального внимания в качестве новой терапевтической мишени. Кризотиниб, ингибитор тирозинкиназы ALK первого поколения, доказал увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиотерапией в первой линии лечения у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ. Впоследствии ингибиторы ALK второго поколения – алектиниб и др. – продемонстрировали превосходящую кризотиниб эффективность в соответствующих исследованиях III фазы [1]. Исследование III фазы CROWN доказало, что лорлатиниб, ингибитор ALK третьего поколения, беспрецедентно улучшает ВБП по сравнению с кризотинибом, 5-летняя ВБП в первой линии составила 60% против 8% на кризотиниб [2]. Во всех исследованиях ингибиторов ALK ВБП была установлена в качестве первичной конечной точки, а общая выживаемость (ОВ) – в качестве одной из вторичных конечных точек [1].

Ои S.I. и соавт. представили окончательные анализ ОВ раннего исследования лорлатиниба II фазы. В ходе данного исследования пациенты были разделены на когорты (EXP) 1–5 в зависимости от предшествующей терапии. **Согласно финальным данным, лорлатиниб демонстрирует впечатляющие результаты, которые подчеркивают колоссальный прогресс, достигнутый с помощью таргетной терапии ALK: при медиане наблюдения 72,7 месяца медиана ОВ не была достигнута, 5-летняя ОВ в когорте ALK-ингибитор-наивных пациентов (EXP1) составила 76%** (рис. 1).

Рис. 1. Общая выживаемость в популяции «по намерению лечить» (ITT)



EXP1: ALK-ингибитор-наивные пациенты (ранее не получавшие ингибитор ALK).

EXP3B: После прогрессирования на одном ингибиторе ALK второго поколения ( $\neq$  химиотерапия).

EXP4–5: После прогрессирования на двух или более ингибиторах ALK ( $\neq$  химиотерапия).

EXP3B–5: После прогрессирования на одном или более ингибиторах ALK ( $\neq$  химиотерапия).

Среди пациентов, прогрессирующих после одного ALK-ингибитора второго поколения (EXP3B), 5-летняя выживаемость достигла 45%, а у получивших два и более предшествующих ALK-ингибитора (EXP4–5) – 23% [3]. Это позволяет предположить, что максимальное подавление ALK на начальном этапе лечения может привести к увеличению продолжительности жизни [2].

Примечательно, что в исследовании CROWN медиана ОВ на лорлатинибе к моменту 5-летнего анализа еще не была достигнута, а необходимое для статистического сравнения количество событий не набрано [2]. Окончательный анализ ОВ, включающий прямое сравнение лорлатиниба с кризотинибом, предоставит дополнительные доказательства эффективности лорлатиниба. Эти данные смогут послужить еще одним аргументом в пользу назначения терапии лорлатинибом в первой линии у пациентов с ALK+ НМРЛ [1].

Данные исследования Ou et al. создают основание для дискуссии о терапевтическом алгоритме: применять лорлатиниб в качестве терапии первой линии или использовать его в последовательном режиме после ингибиторов второго поколения. Реальные клинические данные свидетельствуют о том, что 42% пациентов, завершивших терапию первой линии ингибитором 2-го поколения, не получают последующей линии лечения, а 22% умирают до ее начала [4].

Кроме того, последовательное применение ингибиторов ALK может способствовать развитию сложных моделей резистентности. Лабораторные исследования показали, что поэтапное применение ингибиторов ALK первого, второго и третьего поколений может способствовать развитию сложных мутаций ALK, которые обеспечивают высокий уровень резистентности к лорлатинибу. Другими словами, к моменту применения лорлатиниба после нескольких предшествующих ингибиторов ALK клетки опухоли могут накопить множество компаундных мутаций (на одном и том же аллеле), которые даже лорлатиниб не сможет преодолеть [4]. При этом, в исследовании CROWN анализ циркулирующей опухолевой ДНК, проведенный в конце лечения лорлатинибом, показал, что новых мутаций, вызывающих резистентность к ALK, обнаружено не было [2].

В представленном исследовании нежелательные явления (НЯ) были во основном 1–2 степени. Наиболее часто встречались гиперхолестеринемия (84%), гипертриглицеридемия (68%) и нейрокогнитивные эффекты (20–25% пациентов) [3]. Большинство НЯ эффективно контролируются редуцией дозы, перерывами в лечении или медикаментозно. **Важно отметить, что в исследовании не было зафиксировано ни одного случая смерти, связанной с лечением, и только 5% пациентов были вынуждены прекратить прием лорлатиниба из-за НЯ** [3]. Это свидетельствует о том, что при тщательном мониторинге, включая корректировку дозы и поддерживающую терапию, большинство пациентов могут продолжать лечение в течение длительного времени [4].

Результаты пятилетней ОВ в ходе исследования II фазы лорлатиниба представляют собой важную веху в лечении ALK+ метастатического НМРЛ [3] и предоставляют полезную информацию для выбора терапии первой линии среди нескольких вариантов ингибиторов ALK для каждого конкретного пациента [4].

#### По материалам

1. Morise M, Tanaka I, Ishii M. Long-term survival outcomes of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-fusion positive non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2025 Aug 31;14(8):2922-2927
2. Solomon B. et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol* 42, 3400-3409(2024)
3. Ou SI et al. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 20, Issue 4, 513 – 520. Final Overall Survival and Long-Term Safety of Lorlatinib in Patients With ALK-Positive NSCLC From the Pivotal Phase 2 Study: A Brief Report
4. Katayama Y. Lorlatinib in ALK-positive non-small cell lung cancer: final survival data that reshape the therapeutic landscape. *Transl Lung Cancer Res.* 2025 Jul 31;14(7):2364-2368.



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ  
«Башня на Набережной» (блок С).  
Тел.: +7 (495) 287-50-00. Факс: +7 (495) 287-53-00



Служба Медицинской Информации:  
[Medinfo.Russia@Pfizer.com](mailto:Medinfo.Russia@Pfizer.com)  
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer  
на интернет-сайте [www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)