

Церитиниб®

**в терапии первой линии распространенного
немелкоклеточного рака легкого с мутацией ALK (ASCEND-4)
в сравнении с химиотерапией на основе платины**

Часть 1 - Эффективность

рандомизированное открытое исследование III фазы

Обзор исследования ASCEND-4 по оценке эффективности препарата Церитиниб®

Рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности Церитиниба в терапии первой линии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией ALK в сравнении с химиотерапией на основе платины

- Церитиниб (LDK378; Novartis, Восточный Ганновер, Нью-Джерси, США) представляет собой селективный пероральный ингибитор ALK следующего поколения, эффективность которого, по данным ферментативного анализа, в 20 раз выше кризотиниба (1).
- Экспериментально показано, что Церитиниб проникает через гематоэнцефалический барьер с экспозицией в тканях мозга 15% по отношению к концентрации в крови (2).

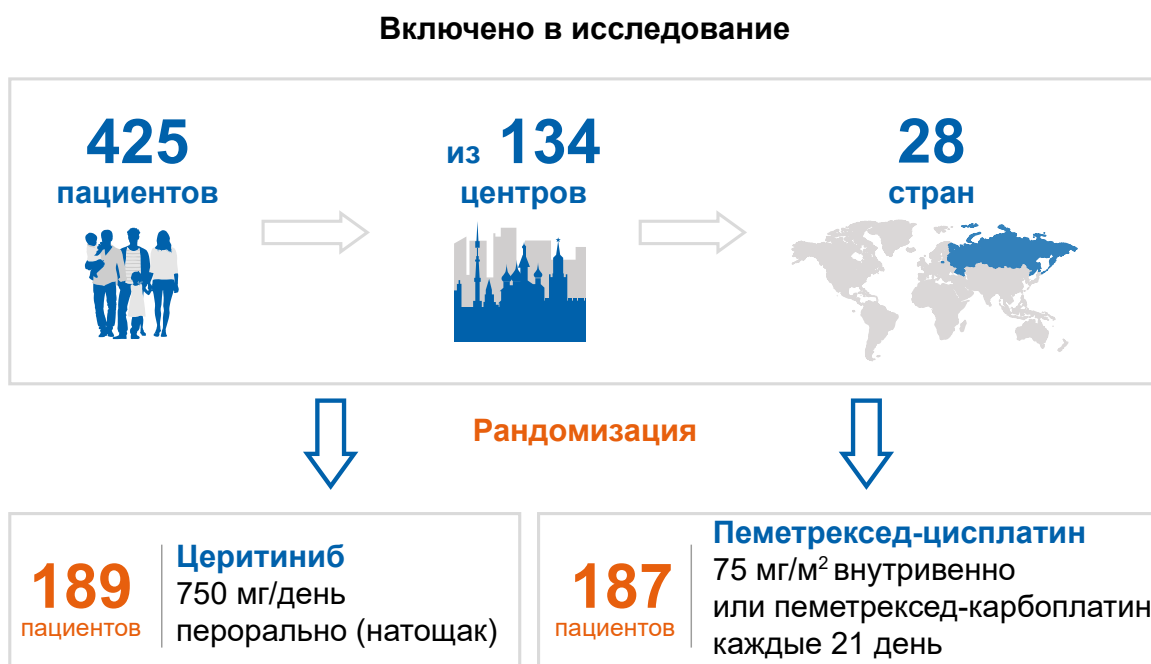
В рамках I и II фаз исследования ASCEND-1 и ASCEND-3 была продемонстрирована устойчивая противоопухолевая активность препарата Церитиниб® у пациентов с прогрессированием НМРЛ, стратифицированных по мутации ALK и не получавших ранее ингибиторов ALK (3–5)

ASCEND-4 - первое рандомизированное открытое международное испытание III фазы, посвященное оценке эффективности применения Церитиниба у нелеченых пациентов с ALK-ассоциированным распространенным НМРЛ и метастазами в головной мозг (ГМ), в сравнении с пеметрексед-платиной и последующей поддерживающей терапией пеметрекседом.

До момента старта исследования ASCEND-4 стандартом терапии НМРЛ было применение пеметрексед-платины (6, 7). Поддерживающая терапия пеметрекседом позволяла дополнительно повысить выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость по сравнению с плацебо (8–10).

Дизайн исследования

Пациенты, соответствующие критериям включения / невключения, были рандомизированы на две равные группы:



Условиями включения в исследование являлись:

- Критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1).
- Гистологически / цитологически подтвержденный местно-распространенный / метастатический неплоскоклеточный НМРЛ с мутацией ALK.
- Отсутствие до момента включения в исследование какой-либо системной противоопухолевой терапии за исключением неoadъювантной или адъювантной системной терапии (если рецидив произошел > 12 месяцев с момента окончания терапии).
- Бессимптомные и / или неврологически стабильные метастазы в головной мозг (в течение ≥ 2 недель), независимо от наличия / отсутствия симптомов поражения и предшествующего облучения ГМ.



Оценка эффективности проводилась в течение 33-х месяцев:

- На начальном этапе исследования
- Каждые 6 и 9 недель в период активного лечения
- В конце лечения

Первичный критерий эффективности

Выживаемость без прогрессирования заболевания – время от рандомизации до даты первого рентгенологически задокументированного прогрессирования заболевания или смерти по любой причине

Вторичными критериями эффективности являлись:

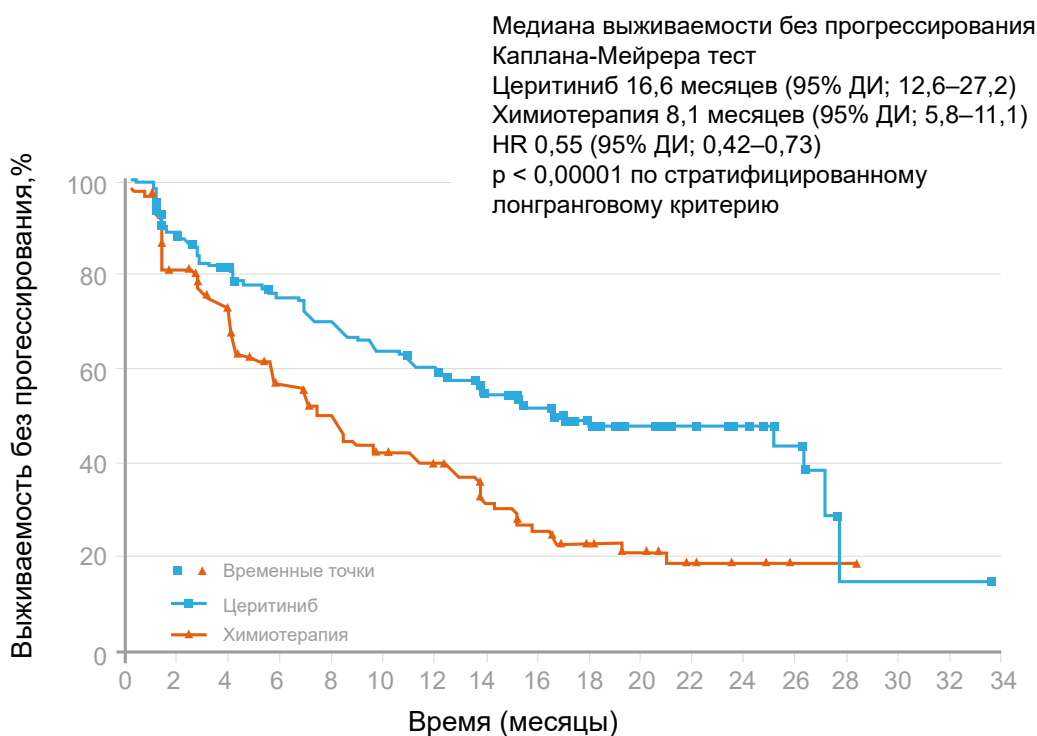
- Общая выживаемость.
- Выживаемость без прогрессирования заболевания, оцененная исследователем.
- Время до ответа, продолжительность ответа, степень контроля заболевания, оцененные BIRC и исследователем.
- Время до интракраниального ответа.
- Продолжительность интракраниального ответа.
- Коэффициент клинической эффективности в отношении патологического процесса в ГМ.

Результаты

В исследование были включены 376 пациентов из 134 клинических центров 28 стран. Группу Церитиниба составили 189 пациентов с НМРЛ, а в контрольную группу лечения препаратами на основе пеметрексед-платины составили 187 человек. Средний период наблюдения составил 33 месяца. 32% пациентов имели метастазы в головной мозг (измеримые или неизмеримые).

Первичная конечная точка

Включение Церитиниба в терапию НМРЛ с мутацией ALK определило двукратное увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с значениями, полученным у пациентов на фоне стандартной терапии препаратами на основе пеметрексед-платины (отношение рисков ОР 0,55 [95% ДИ: 0,42–0,73], $p < 0,00001$).

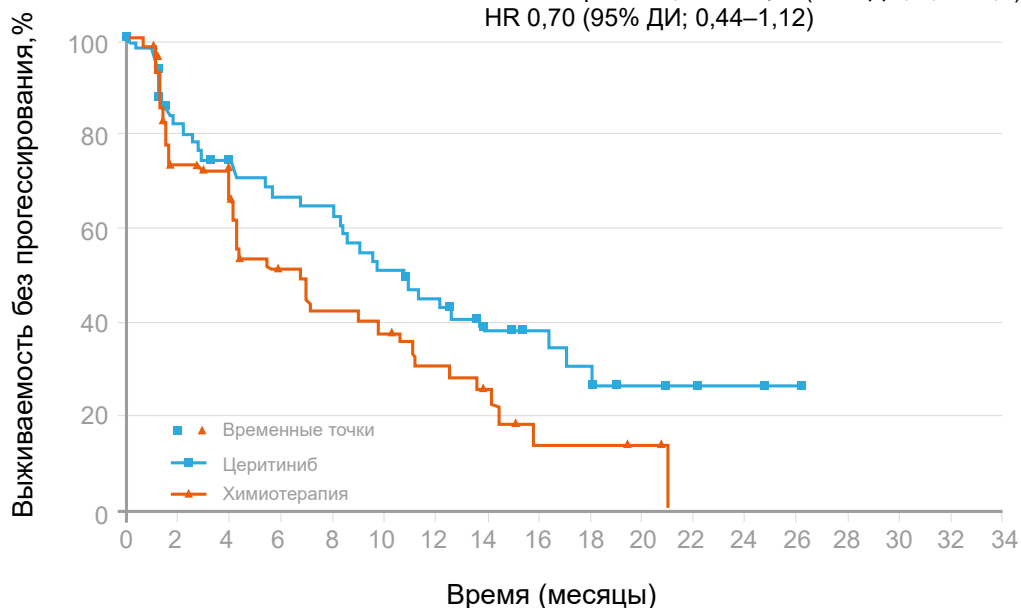


Доля риска																		
Церитиниб	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Химиотерапия	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Согласно оценке BIRC, в когорте пациентов с метастазами в головной мозг (измеримыми или неизмеримыми) на момент включения в исследование медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 10,7 месяцев на фоне применения Церитиниба (95% ДИ: 7,1–16,4) против значений у пациентов, получавших стандартное лечение препаратами на основе пеметрексед-платины – 6,7 месяцев (95% ДИ: 4,1–10,6).

При включении Церитиниба в терапию пациентов с НМРЛ и мутацией ALK, не имевших метастазов в ГМ на момент включения в исследование, выживаемость без прогрессирования заболевания возросла более, чем четырехкратно, составив 26,3 месяца (95% ДИ: 15,4–27,7) и 8,3 месяца (95% ДИ: 6,0–13,7) соответственно (отношение рисков ОР 0,48 [95% ДИ: 0,33–0,69]).

Медиана выживаемости без прогрессирования
 Каплана-Мейера тест
 Церитиниб 10,7 месяцев (95% ДИ; 8,1–16,4)
 Химиотерапия 6,7 месяцев (95% ДИ; 4,1–10,6)
 HR 0,70 (95% ДИ; 0,44–1,12)



Доля риска																		
Церитиниб	59	44	38	34	33	26	22	14	10	8	4	3	2	1	0	0	0	0
Химиотерапия	62	40	35	23	19	17	13	7	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0

Вторичные конечные точки

Общая выживаемость

Медиана общей выживаемости не подлежала статистическому анализу в основной группе пациентов (Церитиниб) (95% ДИ: 29,3 до не поддающейся оценки) и составляла 26,2 месяцев (95% ДИ от 22,8 до не поддающейся оценки) в группе химиотерапии (ОР 0,73 [95% ДИ: 0,50–1,08]; $p = 0,056$). Расчетная общая выживаемость через 24 месяца составила 70,6% (95% ДИ: 62,2–77,5) в группе Церитиниба и 58,2% (95% ДИ: 47,6–67,5) в группе химиотерапии. В данном анализе результаты исследования не пересекли границу остановки эффективности для общей выживаемости ($-3,2546$ [Z-шкала], что соответствует $p = 0,0006$).

Выживаемость без прогрессирования заболевания, оцененная исследователем

Результаты оценки исследователей выживаемости без прогрессирования у пациентов с исходными метастазами в мозг или без них соответствовала данным, полученным BIRC:

- Средняя выживаемость без прогрессирования в группе Церитиниб, составив 25,2 месяца (95% ДИ: 13,9 - не поддается оценке), была более чем в три раза выше значений показателя у пациентов, получавших стандартную химиотерапию: 8,3 месяца (95% ДИ: 5,8–11,1; ОР 0,44 [95% ДИ: 0,31–0,63], по оценкам исследователей).
- Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастазами в мозг составляла 13,5 месяцев (95% ДИ 9,0–16,7) в группе Церитиниба по сравнению с 6,7 месяцев (95% ДИ: 4,2–10,6) в группе химиотерапии (ОР 0,58 [95% ДИ: 0,36–0,92]).

Интракраниальные ответы (mRECIST 1.1) у пациентов с метастазами в головной мозг на исходном уровне и по крайней мере одной оценкой после начала исследования

В когорте пациентов, имевших метастазы в ГМ (измеримые или неизмеримые) на момент включения в исследование, общая частота внутрочерепного ответа была в два раза выше

при применении Церитиниба (n = 54, 46,3%; 95% ДИ: 32,6–60,4), чем на фоне терапии препаратами на основе пеметрексед-платины (n = 52, 21,2%; 95% ДИ: 11,1–34,7). При этом доли пациентов, у которых отмечалось прогрессирование заболевания, были сопоставимы в группах лечения.

	Церитиниб	Пеметресед-платина
Общая частота внутричерепного ответа	46,3%	21,2%
Полный ответ	20,4%	13,5%
Частичный ответ	25,9%	7,7%
Прогрессирующее заболевание	5,6%	5,8%

По оценкам BIRC, общая частота внутричерепного ответа у пациентов с поддающимися измерению метастазами в ГМ на момент включения в исследование на фоне применения Церитиниба, составив 72,7% (n = 22, 95% ДИ: 49,8–89,3), также двукратно превышала значения, полученные при применении препаратов на основе пеметрексед-платины – 27,3% (n = 22, 95% ДИ: 10,7–50,2).

	Церитиниб	Пеметресед-платина
Общая частота внутричерепного ответа	72,7%	27,3%
Полный ответ	9,1%	9,1%
Частичный ответ	63,3%	18,2%
Прогрессирующее заболевание	4,5%	4,5%

Пациенты, имевших метастазы в ГМ (измеримые или неизмеримые) на момент включения в исследование, и проходившие ранее лучевую терапию, продемонстрировали сопоставимые результаты терапии в пользу применения Церитиниба.

Выводы

- Церитиниб, представитель последнего поколения ингибиторов ALK, продемонстрировал высокую и устойчивую противоопухолевую активность у пациентов с прогрессированием НМРЛ, стратифицированных по мутации ALK и не получавших ранее ингибиторов ALK (3,4).
- При назначении Церитиниба медиана выживаемости без прогрессирования заболевания достигла 26,3 месяца у пациентов без метастазов в головной мозг и 10,7 месяцев у пациентов с исходными метастазами в головной мозг (60% были активными метастазами в мозг) при 16,6 месяцев в целом по основной группе терапии (11,12).
- В сравнении со стандартной химиотерапией польза от применения препарата Церитиниб превышает риск, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве первой линии терапии у пациентов с ALK-трансформированными формами НМРЛ, в том числе при наличии метастазов в головной мозг (11, 12).

Список литературы

1. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, и др. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* июнь 2014 г.;4(6):662–73.
2. ceritinib-prescribing-information.pdf [Интернет]. [цитируется по 4 июль 2021 г.]. Доступно на: <https://medex.com.bd/attachments/VAaC8xcmvK0gstsRX97QIQh2B6o02p/ceritinib-prescribing-information>
3. Losonczy G. Ceritinib in second and further lines of therapy in advanced ALK mutant adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* июль 2016 г.;8(7):E584–5.
4. Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, и др. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* апрель 2016 г.;17(4):452–63.
5. Novartis Pharmaceuticals. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2019 мар [цитируется по 1 июль 2021 г.]. Report No.: NCT01685138. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685138>
6. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A, Manegold C, Rosell R, и др. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res.* 15 январь 2005 г.;11(2 Pt 1):690–6.
7. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, и др. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 20 июль 2008 г.;26(21):3543–51.
8. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, и др. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 24 октябрь 2009 г.;374(9699):1432–40.
9. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, и др. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* март 2012 г.;13(3):247–55.
10. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, и др. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 10 август 2013 г.;31(23):2895–902.
11. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, и др. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 4 декабрь 2014 г.;371(23):2167–77.
12. Novartis Pharmaceuticals. A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [Интернет]. clinicaltrials.gov; 2021 июн [цитируется по 1 июль 2021 г.]. Report No.: NCT01828099. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828099>