

Церитиниб в лечении ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого

К.К. ЛАКТИОНОВ, Е.В. РЕУТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, и.о. зав. хирургическим отделением №13 (клинических биотехнологий) торако-абдоминального отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения №13 (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Церитиниб стал вторым после кризотиниба ингибитором тирозинкиназы ALK, зарегистрированным в РФ для лечения ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Позднее в РФ был зарегистрирован другой ингибитор ALK 2-го поколения – алектиниб. Таким образом, в российской клинической практике появилась возможность, во-первых, для продолжения таргетной терапии препаратами второго поколения после прогрессирования на кризотинибе, во-вторых, для назначения более активных препаратов в первую линию, обеспечивая наилучшие результаты лечения.

Ключевые слова: ALK, немелкоклеточный рак легкого, церитиниб

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В. Церитиниб в лечении ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). *Медицинский совет.* 2019; 10: 37-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-37-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ceritinib in the treatment of ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer

Konstantin K. LAKTIONOV, Elena V. REUTOVA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of Clinical Care, Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian

Federation, Acting Head of Surgical Unit No. 13 (Clinical Biotechnology), Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Reutova Elena Valeryevna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgical Unit No. 13 (Clinical Biotechnology), Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Ceritinib is the second ALK tyrosine kinase inhibitor after crizotinib, registered in the Russian Federation for the treatment of ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Later alectinib was registered. Thus, we have the opportunity, firstly, to continue targeted therapy with second-generation drugs after progression on crizotinib, and secondly, the appointment of more active drugs in the first line provides the best results of treatment.

Keywords: ALK, non-small-cell lung cancer, ceritinib

For citing: Laktionov K.K., Reutova E.V. Ceritinib in the treatment of ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 37-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-37-41>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Согласно общепринятой практике при диссеминированном неплоскоклеточном НМРЛ проводится молекулярно-генетическое тестирование опухолевой ткани с целью определения активирующих мутаций, в частности транслокации в гене киназы анапластической крупноклеточной лимфомы (*ALK*). В случае ее выявления показано назначение молекулярно-направленной или таргетной терапии, преимущество которой над стандартной химиотерапией неоспоримо [1]. Церитиниб – высокоселективный мощный ингибитор киназы анапластической лимфомы второго поколения. В доклинических исследованиях было показано, что церитиниб ингибирует активность *ALK*-киназы приблизительно в 20 раз мощнее, чем кризотиниб, и обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [2]. В одном из первых клинических исследований I фазы ASCEND-1 была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность церитиниба. Непосредственный ответ составил 61,8%, лучшие результаты были в группе больных, не получавших ранее таргетной терапии, – 72,3%, с медианой времени до прогрессирования 18,4 мес., но и у предлеченных больных объективный ответ был 56,4%, медиана времени до прогрессирования – 6,9 мес. Ответ на таргетную терапию реализовался быстро, в течение 6,1 нед. [3].

Важным критерием в оценке эффективности препарата является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер и контролировать интракраниальные проявления болезни. Для *ALK*-позитивных больных метастатическое поражение головного мозга весьма характерно, диагностируется почти у половины пациентов [4]. Кризотиниб в этом отношении был не очень активен: часто первым признаком прогрессирования опухолевого процесса на фоне его приема было именно поражение головного мозга [5].

В исследовании ASCEND-1 церитиниб обеспечил контроль за интракраниальными проявлениями болезни у 78 (9%) нелеченных пациентов и 65 (3%) больных, получавших ранее ингибиторы *ALK*. Из 94 пациентов, включенных в ретроспективный анализ, 63 (67%) проводилось ранее облучение головного мозга. Лучевая терапия, независимо от сроков ее проведения, существенным образом не влияла на интракраниальную активность церитиниба. Из 11 пациентов с измеряемыми очагами в головном мозге, не получавших ранее лучевой терапии, у 6 зарегистрирована частичная регрессия этих метастазов [3].

Церитиниб подтвердил свою противоопухолевую активность в отношении вторичных мутаций резистентности (в частности, *L1196M*) к кризотинибу [6], высокую интракраниальную активность и, наряду с другим представителем второго поколения – алектинибом, стал стандартом второй линии таргетной терапии у *ALK*-позитивных больных.

Интересны результаты еще одного исследования II фазы ASCEND-3 [7]. В исследование включали пациентов (N = 124), ранее получивших от одной до трех линий химиотерапии, таргетная терапия ингибиторами *ALK* им не проводилась. Объективный ответ в этой популяции

больных составил 67,6%, медиана времени до прогрессирования – 16,6 мес., медиана выживаемости – 51,3 мес. [8]. Такие высокие результаты подтверждают несомненное преимущество молекулярно-направленной терапии у *ALK*-позитивных больных, исчерпавших все возможности стандартной химиотерапии. Данный факт представляется важным, поскольку в реальной клинической практике не всегда мы имеем результаты полного молекулярно-генетического тестирования перед началом лечения.

У 40% больных, включенных в исследование ASCEND-3, были метастазы в головной мозг (бессимптомные или неврологически стабильные). Это обстоятельство не повлияло на результат лечения церитинибом – контроль за болезнью для больных с и без поражения ЦНС составил 87,8 и 92,0%, 18-месячная выживаемость – 65,5 и 78,4% соответственно. Качество жизни, по оценке пациентов, на фоне терапии церитинибом улучшалось [8].

Мы привели данные, свидетельствующие о противоопухолевой активности церитиниба у предлеченных больных. Однако со временем показания к применению препарата расширились [9]. Основанием тому стали результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, доказавших преимущество назначения ингибиторов киназ *ALK* 2-го поколения в первой линии.

В частности, исследование ASCEND-4 показало убедительное преимущество церитиниба по сравнению со стандартной комбинированной химиотерапией пеметрекседом и платиной с двукратным увеличением времени до прогрессирования – 16,6 мес. против 8,1 мес. (HR = 0,55, P<0,00001) соответственно [10].

Результаты были ожидаемы, поскольку в двух более ранних исследованиях (ASCEND-1 и ASCEND-3) медиана времени до прогрессирования церитиниба у нелеченных больных была схожей – 18,4 мес. [3, 8].

Хотя прямого сравнения церитиниба и кризотиниба не проводилось, полученные данные убедительно свидетельствуют в пользу церитиниба при назначении его в первую линию.

В исследовании ASCEND-4 общий интракраниальный ответ у больных с измеряемыми очагами, получавших церитиниб, был 72,7%, и у получавших химиотерапию – 27,3% [10]. Время до прогрессирования у больных с метастазами в головной мозг составило 10,7 и 6,7 мес. соответственно. Для больных без метастатического поражения головного мозга медиана времени до прогрессирования в группе терапии церитинибом достигла 26,3 мес. и 8,3 мес. в группе пациентов, получавших химиотерапию [10].

Во всех приведенных выше клинических исследованиях применялась стандартная доза церитиниба – 750 мг внутрь через 2 часа после еды, такой режим был сопряжен с частыми гастроинтестинальными побочными эффектами (диареей, тошнотой и рвотой) и гепатотоксичностью. Так, в исследовании ASCEND-4 диарея развивалась у 85% пациентов, тошнота – у 69% и рвота – у 66%, однако выраженная токсичность 3–4-й степени

регистровалась редко – в 5, 3 и 5% случаев соответственно. Схожие данные были получены в исследовании ASCEND-5 [11]. Эти нежелательные явления были управляемы и обратимы на фоне сопроводительной терапии, в отдельных случаях требовался перерыв в лечении или редукция дозы. Гепатотоксичность проявлялась в основном бессимптомным повышением уровня печеночных ферментов [11].

Ранее на примере других пероральных ингибиторов тирозинкиназы было отмечено, что прием препарата вместе с едой улучшает его переносимость [12, 13]. Доклинические исследования церитиниба показали, что системная экспозиция его увеличивается при одновременном приеме с пищей. Это было подтверждено в исследованиях на здоровых добровольцах: прием церитиниба с низкокалорийной пищей (330 кал и 9 г жира) повышает концентрацию препарата в плазме (C_{max}). На основании этих фармакокинетических данных было определено, что необходимо избегать приема церитиниба в дозе 750 мг с пищей, т. к. возрастает риск экспозиционно-зависимой токсичности [14].

Желание улучшить переносимость терапии церитинибом, представление о его токсическом профиле, данные о влиянии приема пищи на биодоступность препарата привели к инициации открытого мультицентрового рандомизированного исследования ASCEND-8 [15]. Цель данного исследования – сравнить системную экспозицию и переносимость различных дозовых режимов церитиниба – 450 мг или 600 мг вместе с приемом нежирной пищи и 750 мг, принятых натощак, а также оценить их эффективность. Было рандомизировано 137 пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ. Треть больных (28,5%) ранее не получала системной противоопухолевой терапии, почти половина (48,2%) пациентов принимала кризотиниб. Подгруппы в исследовании в результате рандомизации были хорошо сбалансированы по основным параметрам: функциональному состоянию, стадии заболевания, предшествующей терапии. Фармакокинетические показатели максимальной (пиковой) концентрации препарата в плазме и области под кривой «концентрация в плазме – время» от нуля до 24 часов оказались сопоставимыми для 450 и 750 мг, в то время как для 600 мг результаты оказались примерно на 25% выше. Доза 450 мг, принятая с пищей, ассоциировалась с меньшей частотой гастроинтестинальных осложнений, практически вдвое реже развивалась диарея (43,2%), тошнота (29,5%) и рвота (18,2%); не было 3–4-й степени токсичности, серьезных нежелательных явлений, случаев прекращения терапии. Другие побочные эффекты: боли в животе, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы – также реже регистрировались в группе с 450 мг церитиниба. Изучаемые новые дозовые режимы не снижали частоту гепатотоксичности [15].

Таким образом, в исследовании ASCEND-8 было подтверждено, что церитиниб, принятый в дозе 450 мг с пищей, имеет системную экспозицию, подобную той, что наблюдается при приеме 750 мг натощак, кроме того, более низкая доза церитиниба (450 мг) снижает риск

развития диареи, тошноты и рвоты, обеспечивая более благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими дозовыми режимами. Следует также помнить, что на фармакокинетику препарата могут влиять другие медикаменты (ингибиторы/индукторы цитохрома P-450 3A) [15].

Во второй части исследования сравнили эффективность различных дозовых режимов – 450, 600 и 750 мг/сут. И оказалось, что снижение дозы не повлияло на непосредственную эффективность церитиниба: объективный ответ был 78,1, 72,5 и 75,7% соответственно. Медиана длительности ответа – для первой группы не была достигнута (95% CI: 11,2-НД), для 600 и 750 мг составила 20,7, 15,4 мес. соответственно. Для дозы 450 мг максимальная интенсивность дозы равнялась 100% [16].

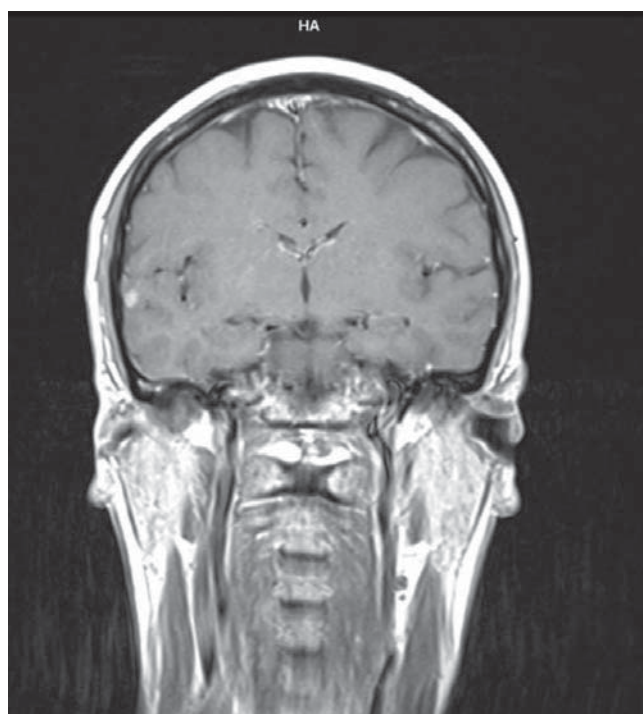
Полученные результаты стали достоянием основанием для внесения изменений в инструкцию по применению церитиниба: рекомендована доза 450 мг/сут внутрь во время еды (Инструкция по медицинскому применению препарата Зикадия® ЛП-004766 от 24.12.2018.). И это, помимо снижения токсичности, делает препарат более доступным с финансовой точки зрения.

Мы в своей клинике имеем небольшой опыт применения церитиниба и хотели бы привести три клинических случая, которые позволяют оценить клинические возможности препарата.

Клинический случай 1. Пациентка К., 40 лет, наблюдается в клинике с 2013 г. с диагнозом «Аденокарцинома левого легкого ТхN3M0, состояние после комбиниро-

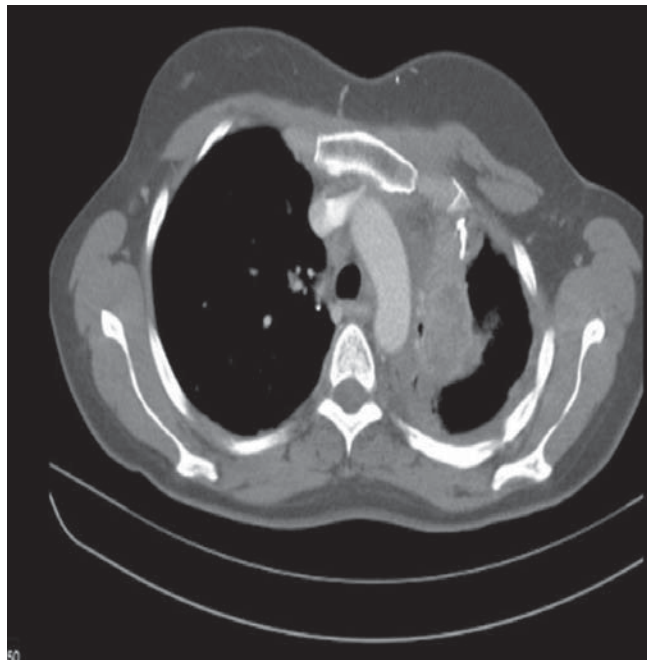
● **Рисунок 1.** КТ головного мозга до лечения церитинибом, 24.10.2013

● **Figure 1.** Cranial CT scan before ceritinib therapy, October 24, 2013



● **Рисунок 2.** КТ органов грудной клетки до лечения церитинибом, 24.10.2013

● **Figure 2.** Thoracic CT scan before ceritinib therapy, October 24, 2013



ванного лечения (02-04.2012)». Прогрессирование (05.2012): метастазы в шейно-надключичные лимфоузлы, состояние после 2 линий полихимиотерапии (ПХТ). Прогрессирование (09.2013): метастазы в головной мозг, лимфоузлы средостения (рис. 1, 2). По результатам молекулярно-генетического тестирования определена транслокация в гене *ALK* (*ALK+*).

В рамках клинического исследования в октябре 2013 г. пациентке была начата таргетная терапия церитинибом. При первом контрольном обследовании в декабре того же года зарегистрирован частичный эффект – полный эффект в головном мозге (рис. 3), частичная регрессия опухоли в грудной клетке (рис. 4). Длительность ответа составила 25 мес. до ноября 2015 г., когда вновь стали определяться метастазы в головном мозге, контроль за экстракраниальными проявлениями болезни при этом сохранялся. В соответствии с условиями протокола лечение церитинибом было прекращено, проведена лучевая терапия на весь головной мозг. В последующем пациентке было проведено три линии лекарственной терапии, включая кризотиниб, однако стойкой ремиссии добиться не удалось. С января 2017 г. больная получает ингибитор *ALK* 3-го поколения лорлатиниб, вновь достигнут частичный эффект, который сохраняется 26 мес.

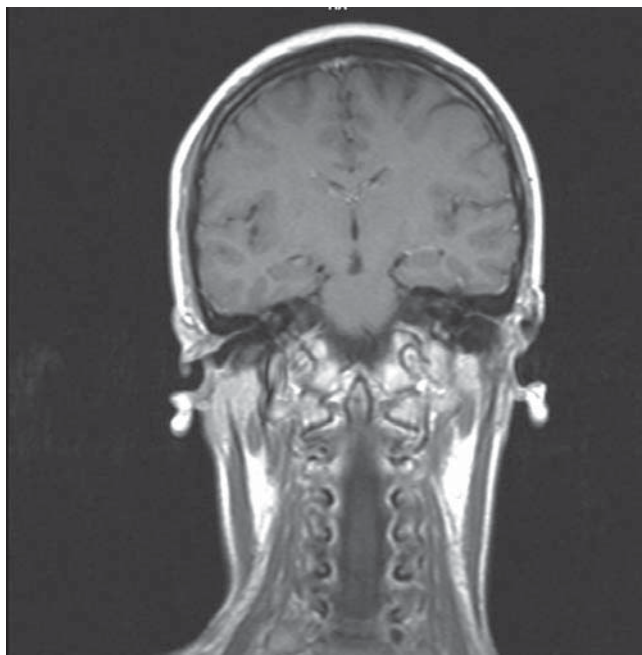
Клинический случай 2. Больная Г., 47 лет. Диагноз «Аденокарцинома верхней доли левого легкого T4N3M0, состояние после ПХТ (05-08.2013)». Прогрессирование (09.2013): метастатический плеврит, метастазы в кости, головной мозг, легкие, состояние после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на головной мозг (10.2013).

Опухоль *ALK+*. С ноября 2013 г. получает церитиниб. Достигнут частичный ответ (опухолевая масса уменьшилась на 79%). Таргетная терапия продолжается, длительность лечения – 64 мес.+

В обоих случаях назначение церитиниба позволило добиться стойкого общего и интракраниального объективных ответов у пациенток, получивших ранее стандартную химиотерапию.

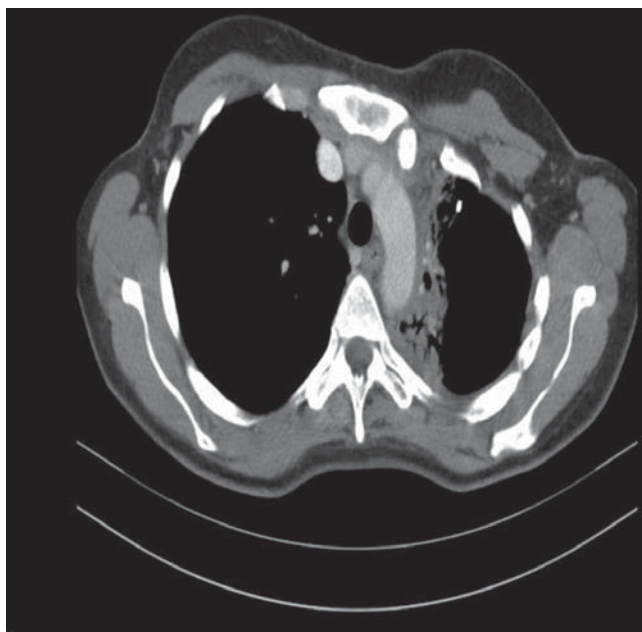
● **Рисунок 3.** КТ головного мозга в процессе терапии церитинибом, 24.12.2013

● **Figure 3.** Cranial CT scan during ceritinib therapy, December 24, 2013



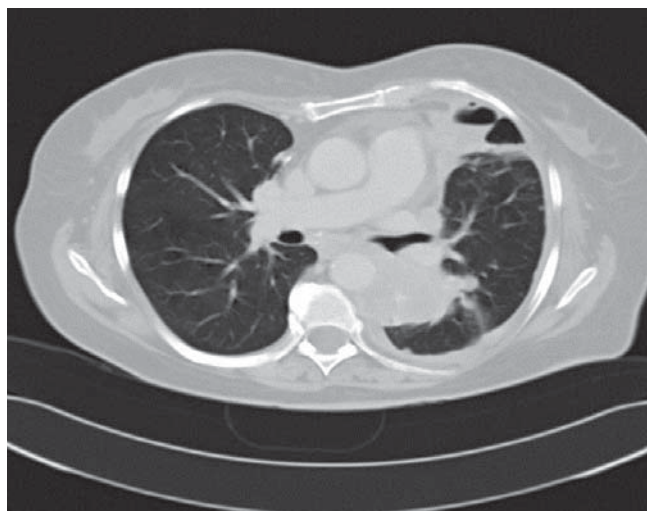
● **Рисунок 4.** В процессе терапии церитинибом, 24.12.2013

● **Figure 4.** In the course of ceritinib therapy, December 24, 2013

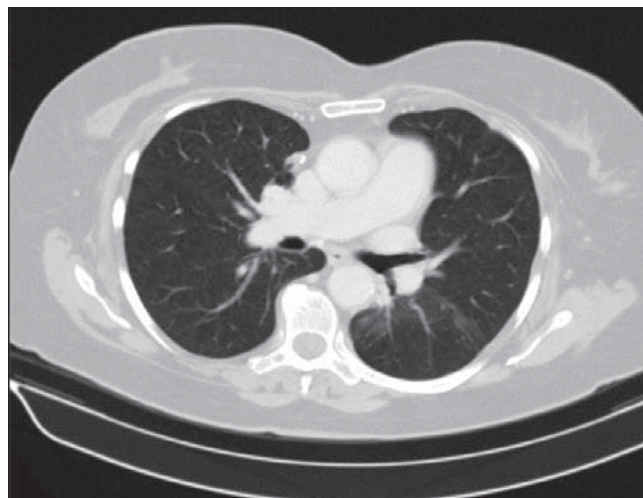


Клинический случай 3. Больная М. 1945 года рождения. Наблюдается с 2014 г. с диагнозом «Периферический рак левого легкого, метастазы в левое легкое, по плевре, метастатический плеврит слева, метастазы в лимфоузлах средостения, T4N2M1a, IV стадия» (рис. 5). Аденокарцинома умеренной степени дифференцировки, ALK+. С 21.04.2015 получает церитиниб. Частичная регрессия (уменьшение опухолей на 57%) (рис. 6). Длительность лечения 48 мес.+.

- **Рисунок 5.** КТ органов грудной клетки до лечения, 21.04.2015
- **Figure 5.** Chest CT scan before treatment, April 21, 2015



- **Рисунок 6.** КТ органов грудной клетки в процессе терапии церитинибом, 29.06.2017
- **Figure 6.** Chest CT scan during the course of ceritinib therapy, June 29, 2017



Появление новых эффективных препаратов, подобных церитинибу, позволит расширить наши возможности в терапии больных ALK-позитивным НМРЛ, улучшит результаты, а новый дозовый режим – 450 мг/сут с приемом пищи снизит частоту побочных эффектов, сделает длительное лечение более комфортным для пациентов.



Поступила/Received 30.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации AOP по терапии рака легкого http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf. [AOR clinical guidelines for the lung cancer treatment http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf.] (In Russ).
2. Santarpia M., Daffinà M.G., D'Aveni A. et al. Spotlight on ceritinib in the treatment of ALK+ NSCLC: design, development and place in therapy. Drug Design, Development and Therapy, 2017.
3. Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W. et al. 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.* 2016 Apr;17(4):452-463.
4. Preusser M., Winkler F., Valiente M., et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open.* 2018;3:e000262. doi:10.1136/esmoopen-2017-000262.
5. Katayama R., Khan T.M., Benes C., et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(18):7535-7540.
6. Friboulet L., Li N., Katayama R. et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014 June;4(6):662-673.
7. Felip E., Nishio M., Orlov S. et al. Phase II study of ceritinib in ALK inhibitor (ALKi)-naïve patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer: final efficacy and safety results from ASCEND-3. *ESMO.* 2018;abstract LBA57.
8. Felip E., Orlov S., Park K. et al. Phase 2 study of ceritinib in ALK-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 6):416-454.
9. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-broadens-ceritinib-indication-previously-untreated-alk-positive-metastatic-nscl>.
10. Soria J.C., Tan D.S., Chiari R., et al: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389:917-929.
11. Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L. et al. ASCEND-5: a randomised, phase 3 study of ceritinib versus chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer, previously treated with chemotherapy and crizotinib. *Lancet Oncol.* 2017;18:874-886.
12. GLEEEVC (imatinib mesylate) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2001.
13. Abbas R., Hug B.A., Leister C., Gaaloul M.E., Chalon S., and Sonnichsen D. A phase I ascending single-dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69:221-227.
14. Lau Y.Y., Gu W., Lin T., Song D., Yu R., and Scott J.W. Effects of meal type on the oral bioavailability of the ALK inhibitor ceritinib in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:559-566.
15. Cho B.C., Kim D.W., Bearz A. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(Issue 9):1357-1367.
16. Cho B.C., Obermannova R., Bearz A. et al. Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/day or 600 mg/day) With Food vs 750 mg/day Fasted in Patients With ALK-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From ASCEND-8 Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Mar 6;pii: S1556-0864(19)30195-9.