

Ефективність і безпека бригатинібу у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK+ НДРЛ

Остаточні результати дослідження III фази ALTA-1L

Бригатиніб є перспективним інгібітором кінази анапластичної лімфоми (ALK) другого покоління, що продемонстрував ефективність при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ). У дослідженні III фази ALTA-1L порівнювали ефективність і безпеку бригатинібу та кризотинібу у пацієнтів з НДРЛ і мутацією ALK (ALK+), які раніше не отримували терапію інгібіторами тирозинкінази (ІТК). У остаточному аналізі ALTA-1L порівнювали ефективність застосування бригатинібу й кризотинібу у підгрупах хворих азійського (n=108) та неазійського (n=167) походження. Застосування бригатинібу забезпечувало вищу порівняно з кризотинібом виживаність без прогресування (ВБП) в обох підгрупах пацієнтів за оцінкою незалежного контрольного комітету (BIRC).

Рearанжування генів ALK виявляють приблизно у 3-5% пацієнтів з НДРЛ, вони трапляються з однаковою частотою серед азійської та неазійської популяції пацієнтів [1-4]. Інгібітори ALK (кризотиніб, алектиніб, церитиніб, бригатиніб і лорлатиніб) продемонстрували ефективність у лікуванні пацієнтів з ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували ІТК [5-12]. Кризотиніб, перший схвалений інгібітор ALK, показав ефективність вищу за пеметрексед у комбінації з препаратами платини у раніше не лікованих пацієнтів [6]. Дослідження ефективності та безпеки кризотинібу й алектинібу продемонстрували зіставну ефективність в азійських та неазійських когортах пацієнтів [4, 8, 13-16].

Бригатиніб – інгібітор ALK нового покоління, спрямований на широкий спектр мутацій резистентності до ALK [17-19]. У клінічному дослідженні III фази ALTA-1L (використання бригатинібу при ALK+ НДРЛ у першій лінії; NCT02737501) порівнювали ефективність бригатинібу та кризотинібу в лікуванні пацієнтів з поширеним ALK+ НДРЛ, які раніше не отримували ІТК [9-11]. Первинна кінцева точка дослідження – ВБП, що оцінювалася BIRC сліпим методом, була досягнута в першому

проміжному аналізі та підтверджена в другому проміжному аналізі [9, 10]. У першому проміжному аналізі ALTA-1L підгруповий аналіз азійських і неазійських пацієнтів показав більш тривалу ВБП, оцінену BIRC, при терапії бригатинібом порівняно з кризотинібом в обох популяціях (відношення ризиків – ВР – прогресування захворювання або смерті в азійців 0,41; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,20-0,86; у неазійців 0,54; 95% ДІ 0,33-0,90) [9]. В остаточному аналізі з медіаною спостереження для бригатинібу 40,4 міс бригатиніб зберігав перевагу щодо ВБП за оцінкою BIRC (ВР 0,48; 95% ДІ 0,35-0,66; p < 0,0001) з медіаною ВБП 24,0 проти 11,0 міс відповідно [11].

Дизайн та методи

ALTA-1L – відкрите рандомізоване міжнародне дослідження III фази. До дослідження були включені дорослі пацієнти ≥ 18 років з місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ та принаймні одним визначеним вогнищем за критеріями відповіді солідних пухлин (RECIST, v1.120), які раніше не отримували терапії ІТК. Пацієнти повинні були мати мутацію ALK за локально визначеними тестами. Включені

були також пацієнти з безсимптомними або стабільними метастазами в центральній нервовій системі. З дослідження були виключені пацієнти, які попередньо отримали більше одного курсу системної протипухлинної терапії або променевої терапії протягом 14 днів до введення першої дози досліджуваного препарату.

Пацієнти були рандомізовані на дві групи у співвідношенні 1:1 для перорального прийому бригатинібу у дозі 180 мг 1 раз на добу (з 7-денним введенням на початку лікування в дозі 90 мг 1 раз на добу) або кризотинібу 250 мг 2 рази на добу у 28-денних циклах. Пацієнтів додатково стратифікували за наявністю або відсутністю метастазів у головному мозку на початку дослідження та завершенням принаймні одного повного циклу хімотерапії з приводу місцево-поширеного чи метастатичного НДРЛ (так або ні). Лікування тривало до прогресування захворювання за оцінкою BIRC, розвитку неприйнятної токсичності або інших критеріїв припинення лікування. Оцінка відповіді з боку інтракраніальних метастазів здійснювалася незалежно від оцінки системної відповіді. Перехід з групи кризотинібу в групу бригатинібу дозволявся при прогресуванні захворювання після 10-денного періоду виведення. Прийом бригатинібу можна було продовжувати після прогресування захворювання на розсуд дослідника. При виникненні побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням (ПРЛ), дозволялися перерви у прийомі або зниження дози препарату.

Первинною кінцевою точкою дослідження було обрано ВБП згідно з критеріями RECIST. Вторинними кінцевими точками були підтверджена частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів, «інтракраніальна» ВБП, загальна виживаність (ЗВ), тривалість відповіді на терапію та безпека. Оцінку стану проводили через кожні 8 тижнів до 14-го циклу, далі – кожні 12 тижнів до завершення лікування. Відповідь підтверджували не раніше ніж через 4 тижні після первинної відповіді. Побічні реакції (ПР) класифікували згідно зі зведеною термінологією ПР Національного інституту раку США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результати Пацієнти

Загалом було рандомізовано 275 пацієнтів, з яких 108 (39%) були азійської раси і 167 (61%) неазійської. Середній вік, маса тіла та індекс маси тіла пацієнтів азійського походження були дещо меншими, ніж у пацієнтів неазійської когорти (табл. 1). Більше пацієнтів азійського походження мали статус I за класифікацією Східної об'єднаної онкологічної групи порівняно з неазійською популяцією (табл. 1). Інших

істотних відмінностей між популяціями або між пацієнтами, які отримували бригатиніб та кризотиніб, не було.

Ефективність

Виживаність без прогресування. Відповідно до отриманих результатів у загальній популяції, бригатиніб продемонстрував вищу ВБП за оцінкою BIRC порівняно з кризотинібом у пацієнтів як азійського, так і неазійського походження. У пацієнтів з азійської підгрупи ВР для ВБП становило 0,35 (95% ДІ 0,20-0,59; p=0,0001 за логранговим тестом; рис. 1А). У неазійських пацієнтів ВР становило 0,56 (95% ДІ 0,38-0,84; p=0,0041 за логранговим тестом; рис. 1Б).

Частота системної відповіді та тривалість відповіді. У пацієнтів азійського походження підтверджена ЧОВ за оцінкою BIRC (n/N) становила 80% (47/59; 95% ДІ 67-89) у групі бригатинібу та 71% (35/49; 95% ДІ 57-83) у групі кризотинібу (табл. 1). У пацієнтів неазійського походження підтверджена ЧОВ дорівнювала 71% (55/78; 95% ДІ 59-80) при застосуванні бригатинібу та 57% (51/89; 95% ДІ 46-68) при використанні кризотинібу. Показники контролю захворювання були подібними в обох підгрупах. Тривалість відповіді у пацієнтів з підтвердженою відповіддю була довшою при лікуванні бригатинібом із середньою тривалістю 22,2 та 11,0 міс в азійських пацієнтів, які отримували бригатиніб і кризотиніб відповідно. Медіана тривалості відповіді становила 41,4 міс для бригатинібу порівняно з 19,4 міс для кризотинібу в неазійській підгрупі (табл. 1).

Загальна виживаність. Загалом 92 пацієнти померли на дату припинення збору даних (29 січня 2021 р.). Більше пацієнтів померло в групі кризотинібу: серед азійських пацієнтів у групі бригатинібу – 13 (22%), кризотинібу – 14 (29%); серед неазійських пацієнтів у групі бригатинібу 28 (36%), кризотинібу – 37 (42%). Тенденція щодо ЗВ була на користь бригатинібу як в азійській, так і в неазійській популяціях (ВР для ЗВ азійських пацієнтів 0,71; 95% ДІ 0,33-1,53; p=0,4063 за логранговим тестом; у неазійських пацієнтів 0,89; 95% ДІ 0,54-1,46; p=0,6800 за логранговим тестом).

Ефективність у пацієнтів з метастазами в головному мозку. Загалом 96 пацієнтів початково мали метастази в головному мозку за оцінкою BIRC (азійські пацієнти групи бригатинібу – 21, кризотинібу – 18; неазійські пацієнти групи бригатинібу – 26, кризотинібу – 31). ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів у пацієнтів як азійського, так і неазійського походження, які отримували бригатиніб, була вищою, ніж у пацієнтів, котрі приймали кризотиніб. Підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів у пацієнтів азійської когорти становила 62% (13/21; 95% ДІ 38-82) у групі бригатинібу та 33% (6/18; 13-59) – кризотинібу (відношення шансів для бригатинібу порівняно з кризотинібом 7,24; 95% ДІ 1,22-42,87; p=0,0212; табл. 1). У пацієнтів неазійського походження підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних

Таблиця 1. ЧОВ, оцінена BIRC

Категорія	Пацієнти азійського походження			Пацієнти неазійського походження		
	Бригатиніб	Кризотиніб	ВР (95% ДІ) ^a	Бригатиніб	Кризотиніб	ВР (95% ДІ) ^a
	59	49		78	89	
Кількість пацієнтів, n (%)	47 (80) (67-89)	35 (71) (57-83)	1,70 (0,69-4,18); p=0,2546	55 (71) (59-80)	51 (57) (46-68)	1,77 (0,93-3,36); p=0,0783
ЧОВ, n (%) (95% ДІ)	53 (90) (79-96)	45 (92) (80-98)		64 (82) (72-90)	74 (83) (74-90)	
Медіана тривалості відповіді, міс (95% ДІ)	22,2 (16,6 – НО)	11,0 (9,1-19,3)		41,4 (22,2 – НО)	19,4 (11,1-35,8)	
Вірогідність збереження відповіді, % (95% ДІ)						
1 рік	76 (61-86)	46 (28-63)		79 (66-88)	63 (47-75)	
2 роки	48 (33-62)	25 (11-41)		60 (45-72)	42 (27-56)	
3 роки	46 (31-60)	14 (4-29)		52 (37-64)	33 (19-48)	
Пацієнти з будь-якими метастазами в головному мозку на початковому етапі (за оцінкою BIRC ^b)						
Кількість пацієнтів	21	18		26	31	
Підтверджена ЧОВ з боку інтракраніальних метастазів, n (%) (95% ДІ)	13 (62) (38-82)	6 (33) (13-59)		18 (69) (48-86)	1 (3) (0-17)	
Повна відповідь з боку інтракраніальних метастазів, n (%)	11 (52)	0	7,24 (1,22-42,87); p=0,0212	10 (38)	1 (3)	71 (6,86-734,32); p < 0,0001
Тривалість відповіді з боку інтракраніальних метастазів, n (%)	2 (10)	6 (33)		8 (31)	0	

НО – не оцінюється.

^aВР (бригатиніб проти кризотинібу) та р отримані з тесту Кокрана – Мантеля – Хензеля, стратифікованого за наявністю метастазів у головному мозку на початку лікування та попередньої хімотерапії з приводу місцево-поширеного або метастатичного НДРЛ.

^bВідповідь з боку інтракраніальних метастазів оцінювали незалежно від системної відповіді різні рецензенти.

Продовження на стор. 30.

Ефективність і безпека бригаатинібу у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK+ НДРЛ

Остаточні результати дослідження III фази ALTA-1L

Продовження. Початок на стор. 29.

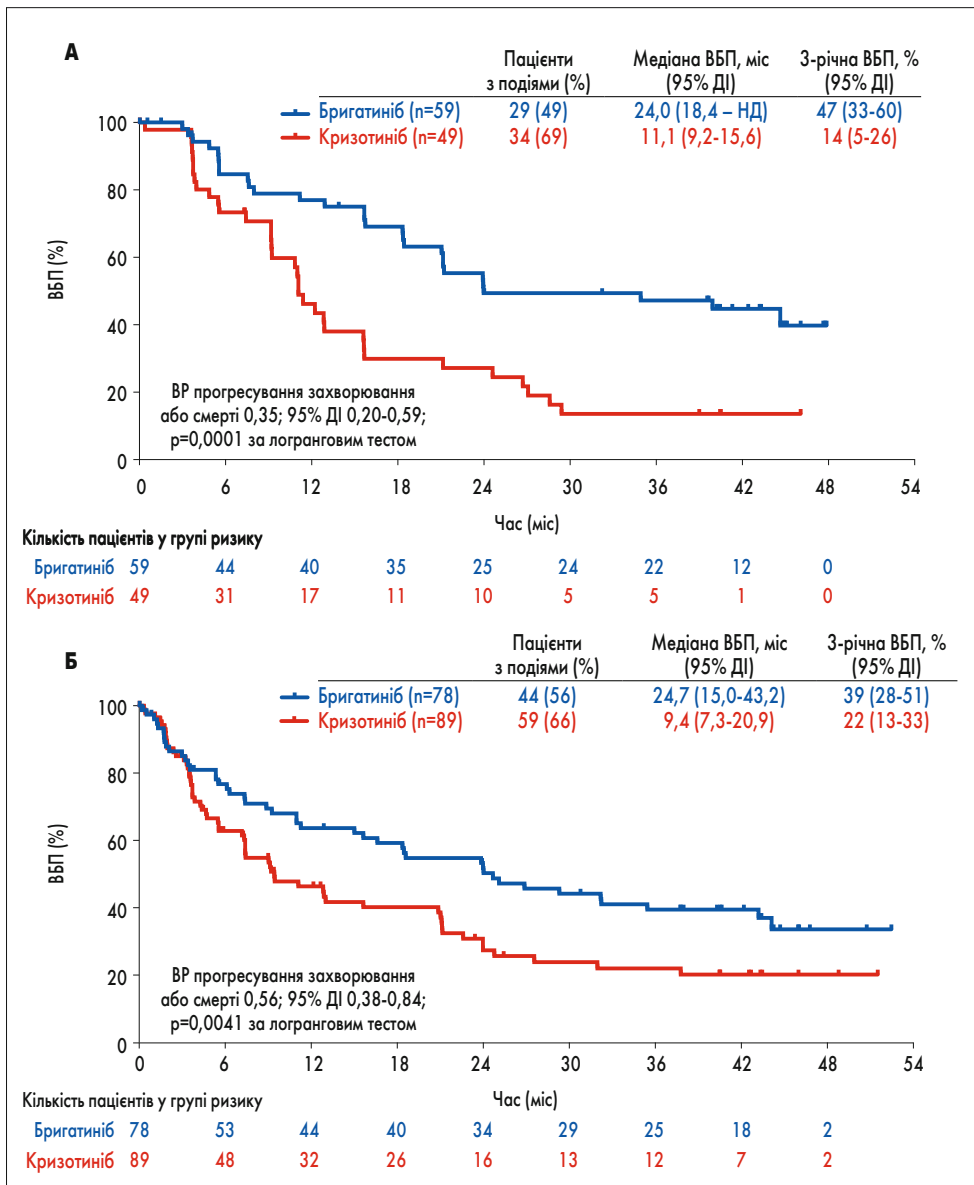


Рис. 1. Ефективність бригаатинібу й кризотинібу у пацієнтів азійської та неазійської популяції з ALK+ НДРЛ: ВБП за Капланом – Меєром, оцінена BIRC для пацієнтів азійського (А) та неазійського (Б) походження

ПР	Пацієнти азійського походження				Пацієнти неазійського походження			
	Бригатиніб (n=59)		Кризотиніб (n=48)		Бригатиніб (n=77)		Кризотиніб (n=89)	
	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3	Будь-який ступінь	Ступінь ≥3
ПР, n (%)								
Будь-які	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	59 (100)
Що призвели до зниження дози	27 (46)	-	9 (19)	-	33 (43)	-	25 (28)	-
Що призвели до переривання терапії	43 (73)	-	21 (44)	-	55 (71)	-	44 (49)	-
Що призвели до відміни терапії	5 (8)	-	3 (6)	-	13 (17)	-	9 (10)	-
ПР, про які повідомляли ≥25% пацієнтів, n (%)								
Діарея	30 (51)	1 (2)	23 (48)	0	49 (64)	2 (3)	54 (61)	4 (4)
Підвищений рівень КФК у крові	30 (51)	20 (34)	7 (15)	1 (2)	38 (49)	16 (21)	16 (18)	1 (1)
Кашель	22 (37)	0	6 (13)	0	27 (35)	0	23 (26)	0
Підвищення АСТ	18 (31)	4 (7)	21 (44)	3 (6)	13 (17)	2 (3)	19 (21)	8 (9)
Підвищення АЛТ	18 (31)	4 (7)	21 (44)	3 (6)	13 (17)	2 (3)	28 (31)	11 (12)
Запор	15 (25)	0	16 (33)	0	12 (16)	1 (1)	41 (46)	0
Нудота	14 (24)	0	27 (56)	2 (4)	31 (40)	3 (4)	54 (61)	2 (2)
Бльовання	11 (19)	0	20 (42)	1 (2)	19 (25)	2 (3)	41 (46)	2 (2)
Периферичні набряки	3 (5)	0	19 (40)	0	10 (13)	1 (1)	44 (49)	1 (1)

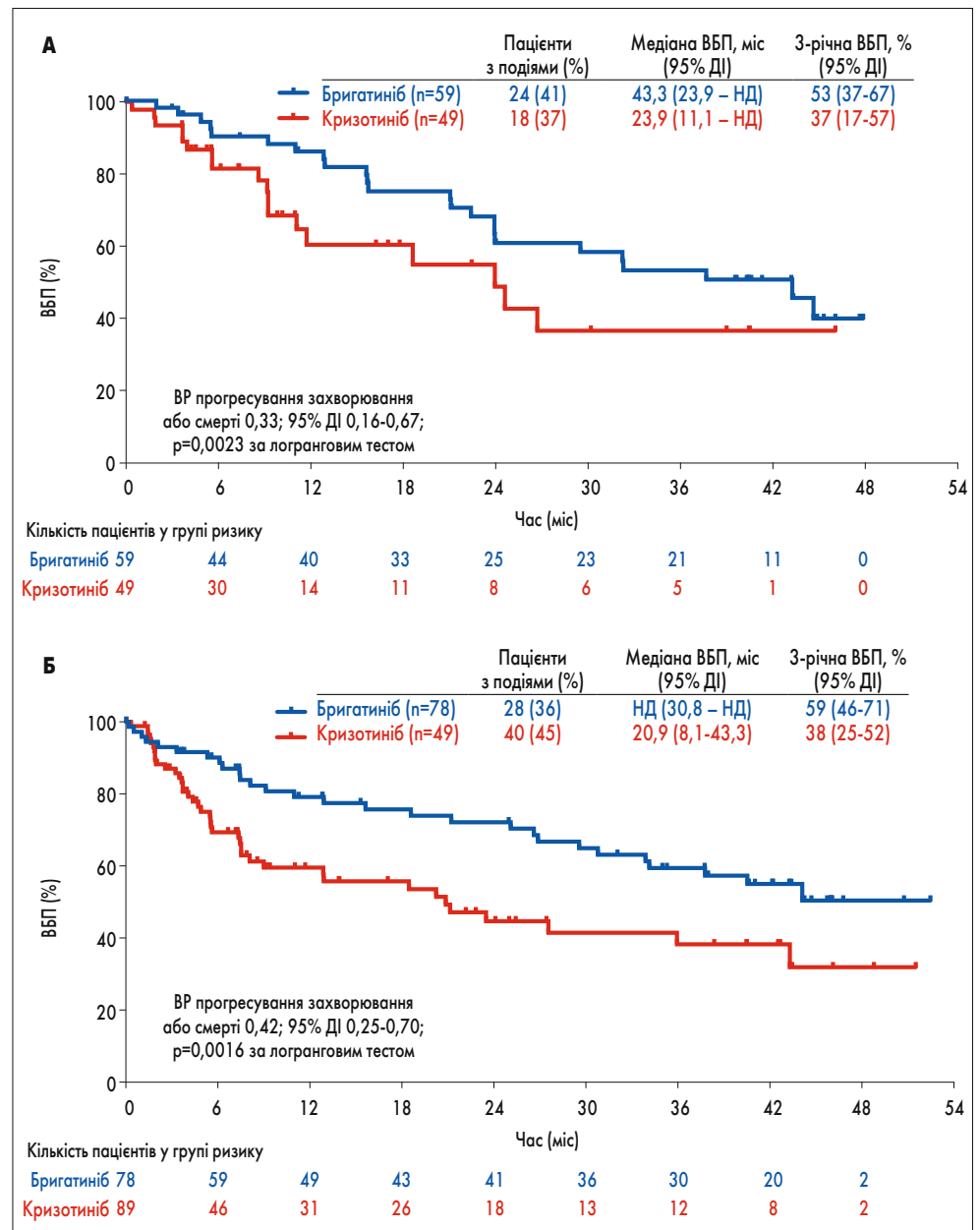


Рис. 2. Ефективність бригаатинібу та кризотинібу щодо інтракраніальних метастазів у пацієнтів з ALK+ НДРЛ азійського (А) та неазійського (Б) походження незалежно від наявності метастазів у головному мозку на початку дослідження

метастазів становила 69% (18/26; 95% ДІ 48-86) для бригаатинібу і 3% (1/31; 95% ДІ 0-17) для кризотинібу (ВР 71,00; 95% ДІ 6,86-734,32; $p < 0,0001$). Серед усіх пацієнтів, незалежно від наявності метастазів у головному мозку на початку, ВБП щодо інтракраніальних метастазів за оцінкою BIRC була вищою у пацієнтів, які отримували бригаатиніб порівняно з кризотинібом (рис. 2А, Б).

Безпека

Бригатиніб характеризувався хорошою переносимістю як в азійських, так і в неазійських пацієнтів (табл. 2). Найпоширенішими (>25% пацієнтів загалом) ПРЛ будь-якого ступеня були симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, підвищення рівня креатинінфосфокінази (КФК) у крові, кашель, підвищення рівня амінотрансфераз і периферичні набряки. Не було помітних відмінностей у профілях ПР в азійській та неазійській підгрупах пацієнтів. Частота підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ; 31 проти 22%), аланінамінотрансферази (АЛТ; 31 проти 17%) та запору (25 проти 16%) була вищою в азійських пацієнтів, які отримували бригаатиніб, порівняно з неазійськими пацієнтами. Діарея (64 проти 51%), нудота (40 проти 24%) та периферичні набряки (13 проти 5%) частіше спостерігалися у пацієнтів неазійського походження, ніж у пацієнтів азійського походження, які отримували бригаатиніб. Примітно, що ця тенденція незначних відмінностей у частоті ПР також загалом спостерігалася у пацієнтів, які приймали кризотиніб.

ПРЛ ≥3 ступеня виникали з однаковою частотою у пацієнтів азійського (71%) та неазійського походження (69%), які

отримували бригаатиніб. У більшій кількості пацієнтів азійського походження, ніж неазійського, котрі приймали бригаатиніб, спостерігалася підвищення рівня КФК ≥3 ступеня (34 порівняно з 21%).

Частота модифікації дози була зрівняною в обох підгрупах пацієнтів, які отримували бригаатиніб (табл. 2). Медіана інтенсивності дози бригаатинібу становила 150,0 мг/добу для пацієнтів азійського походження та 165,6 мг/добу для пацієнтів неазійського походження. У групі кризотинібу медіана інтенсивності дози складала 496,9 та 494,5 мг/добу для пацієнтів азійського та неазійського походження відповідно. Зниження дози через ПР було рекомендовано дослідниками або протоколом для 46 та 19% пацієнтів азійського походження в групах бригаатинібу та кризотинібу, а також для 43 та 28% пацієнтів неазійського походження відповідно.

Висновки

Остаточний аналіз результатів дослідження ALTA-1L демонструє, що бригаатиніб є ефективнішим порівняно з кризотинібом у пацієнтів як азійського, так і неазійського походження. Бригатиніб має позитивний баланс ефективності та безпеки, тому цей препарат є перспективним засобом першої лінії терапії (1 таблетка 1 раз на добу) для пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним ALK + НДРЛ, які раніше не отримували інгібітори ALK.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Ahn M.J. et al. Final Results From the Phase III ALTA-1L Study. Clin Lung Cancer. 2022 Dec; 23(8): 720-730. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.07.008.

Підготувала Анна Хиць



TAKEDA — ГЛОБАЛЬНА БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ-ЛІДЕР, У ЦЕНТРІ УВАГИ ЯКОЇ ЗНАХОДИТЬСЯ ПАЦІЄНТ ТА ЙОГО ПОТРЕБИ.

Takeda фокусує свою діяльність на розробці та дослідженнях (R&D) інноваційних препаратів, аби надавати доступ до інноваційної терапії ще більшій кількості пацієнтів. Компанія має три науково-дослідні центри та 36 виробничих майданчиків по всьому світу й щороку інвестує приблизно \$4,5 млрд у науково-дослідний (R&D) сектор.

У всіх наших діях ми керуємось **4-ма ПРІОРИТЕТАМИ:**

- пацієнт;
- довіра;
- репутація;
- бізнес.

R&D НАПРЯМИ TAKEDA ГЛОБАЛЬНО:



**ГАСТРО-
ЕНТЕРОЛОГІЯ**



НЕВРОЛОГІЯ



ОНКОЛОГІЯ



**РІДКІСНІ
ЗАХВОРЮВАННЯ**



**ТЕРАПІЯ
ДЕРИВАТАМИ
ПЛАЗМИ КРОВІ**



ВАКЦИНИ



ПРІОРИТЕТНІ НАПРЯМИ TAKEDA В ОНКОЛОГІЇ:

- Лімфома Ходжкіна
- Т-клітинна лімфома
- Множинна мієлома
- Хронічний мієлолейкоз
- Мієлопроліферативні захворювання
- Рак легені
- Солідні пухлини



**ПАЦІЄНТ — У ЦЕНТРІ УВАГИ
ВСЬОГО, ЩО МИ РОБИМО**

Контакти ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua



C-ANPROM/UA/OG/0001