

Российский экспертный совет по применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии. Обзор мероприятия

К.Д. Капланов✉

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

21 апреля 2021 г. в Москве состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии. В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области онкогематологии.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии, ингибитор тирозинкиназы Брутона, занубрутиниб

Для цитирования: Капланов К.Д. Российский экспертный совет по применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии. Обзор мероприятия. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 253–255. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200936

NEWS

The Russian Expert Council on the application of new highly selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase zanubrutinib in the treatment of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Event review

Kamil D. Kaplanov✉

Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The meeting of the expert council concerning the application of new highly selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase zanubrutinib in the treatment of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma was held in Moscow on April 21, 2021. The leading Russian experts in the field of oncohematology took part in the meeting.

Keywords: mantle cell lymphoma, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, zanubrutinib

For citation: Kaplanov KD. The Russian Expert Council on the application of new highly selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase zanubrutinib in the treatment of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Event review. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 253–255. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200936

В Москве 21 апреля 2021 г. состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового высокоселективного ингибитора тирозинкиназы Брутона (ТКБ) занубрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии (ЛКМ). В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области онкогематологии, в том числе члены Российского общества онкогематологов (РООГ) и его президиума академик И.В. Поддубная, профессор В.В. Птушкин, профессор Г.С. Тумян, профессор Е.А. Никитин, профессор Е.Е. Звонков, профессор В.Я. Мельниченко, профессор О.А. Рукавицын, профессор Ю.В. Шатохин, доцент Н.Б. Михайлова, доцент Е.А. Стадник, кандидат медицинских наук В.И. Воробьев, кандидат медицинских наук К.Д. Капланов, кандидат медицинских наук О.С. Самойлова,

кандидат медицинских наук Н.В. Медведева, а также представители компании «Нанолек».

ЛКМ составляет 3–10% всех вновь диагностируемых неходжкинских лимфом. Она является потенциально неизлечимой нозологической формой с несколькими вариантами течения, характеризуется реципрокной хромосомной транслокацией t(11;14) и гиперэкспрессией циклина D1 опухолевыми клетками. Типичный иммунофенотип представлен CD5+, CD10-/+, CD20+, CD23-/+, CD43+ и циклин D1+ -клональными В-лимфоцитами. Индекс пролиферации по Ki-67 менее 30% ассоциируется с более благоприятным прогнозом. В большинстве случаев отмечается ядерная гиперэкспрессия транскрипционного фактора SOX11 вне зависимости от уровня экспрессии циклина D1, что может использоваться для дифференциации случаев циклин D1-негативной ЛКМ от дру-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Капланов Камилль Даниялович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд-нием, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: kamilos@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6574-0518

✉ Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. E-mail: kamilos@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6574-0518

гих случаев В-клеточных лимфом. Мутация гена *TP53* чаще встречается при бластоидном варианте заболевания, характеризующемся крайне неблагоприятным прогнозом [1–3]. Отсутствие определенных стандартов терапии ЛКМ тем не менее не исключает некоторых важных принципов. Каждый случай рассматривается как потенциальный кандидат на назначение в 1-й линии режимов с высокими дозами цитарабина и последующей высокодозной консолидации с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток (ВДХ с аТГСК). Ограничения, связанные с данной стратегией, определяются возрастными и коморбидными особенностями пациента.

На экспертном совете представлены доклады профессора Г.С. Тумян о терапии ЛКМ, месте ингибиторов ТКБ и современных стратегиях в лечении заболевания, кандидата медицинских наук В.И. Воробьева о возможности применения занубрутиниба в качестве новой опции в лечении рецидива и рефрактерного течения ЛКМ, доцента Н.Б. Михайловой и кандидата медицинских наук К.Д. Капланова о сравнительной эффективности и безопасности ТКБ ингибиторов при лечении рецидива и рефрактерного течения ЛКМ у коморбидных пациентов.

В процессе экспертного совета обсуждались вопросы выбора терапии 1-й линии и возможных опций для лечения пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛКМ, их сравнительная эффективность и безопасность.

В докладе профессора Г.С. Тумян сделан акцент на месте ингибиторов ТКБ в терапии ЛКМ. Затронуты вопросы стратификации пациентов в зависимости от течения заболевания и групп риска – индолентная, классическая и высокого риска, а также особенности некоторых вариантов, таких как MALT-мантийноклеточный и крайне неблагоприятный бластоидный. Представлен обзор завершенных и продолжающихся в настоящее время клинических исследований, предлагающих включение ингибиторов ТКБ в 1-ю линию в комбинации с ритуксимабом, в комбинации с иммунохимиотерапией перед и после ВДХ с аТГСК и с малотоксичными режимами в группе пожилых пациентов. Обсуждались результаты исследований, предлагающих chemotherapy-free программы 1-й линии для пожилых пациентов, включающие ингибиторы ТКБ. Стратификация пациентов актуальна и для пациентов с рецидивом и рефрактерным течением ЛКМ, несмотря на отсутствие определенности в значимости ряда факторов. Выбор терапии при неудаче индукции может зависеть от морфологического типа, распространенности опухоли, длительности ремиссии, коморбидных и возрастных факторов, наличия мутации *TP53* и скорости пролиферации [1, 2, 4, 5]. Объединенный анализ данных по эффективности ибрутиниба в группе пациентов с первым рецидивом ЛКМ говорит о возможности достижения 2-летней бессобытийной выживаемости и общей выживаемости соответственно 57 и 68%, медианы соответственно 12,8 и 25 мес. В рутинной клинической практике частота прекращения терапии ибрутинибом по причине неприемлемой токсичности достигает 25% [6, 7].

Токсичность ибрутиниба прежде всего связана с его нецеленым ингибированием целого ряда тирозинкиназ. Более селективное ингибирование ТКБ значительно снижает токсичность ингибиторов II поколения – акалабрутиниба и занубрутиниба. Кроме того, относительно последнего выполнено прямое сравнение с ибрутинибом в группе пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (ASPEN) и хроническим лимфолейкозом (ALPINE), показавших меньшую частоту серьезных геморрагических осложнений, артериальной гипертензии (АГ) и фибрилляции предсердий (ФП) [8–10]. Прямые сравнения в группе ЛКМ отсутствуют.

В дискуссии после доклада профессор Г.С. Тумян поделилась своим личным опытом о работе с занубрутинибом в рамках одного из клинических исследований. Сделан акцент на хорошую переносимость терапии, но необходимость учета риска развития нейтропении [11].

В докладе кандидата медицинских наук В.И. Воробьева затронута проблема современного взгляда на важность достижения МОБ*-негативной ремиссии при ЛКМ. Отмечено, что ос-

новное улучшение в показателях выживаемости при ЛКМ от внедрения интенсифицированных опций прежде всего наблюдается в группе низкого риска. В группе высокого риска с мутацией *TP53* результаты терапии остаются крайне неудовлетворительными [2–4]. Представлен отчет по собственному исследованию эффективности терапии 106 пациентов с ЛКМ ибрутинибом в 2015–2020 гг. и соответствию полученных результатов литературным данным. Никому из пациентов терапия не отменялась по причине токсичности, коррекция дозы потребовалась 26%. Исследование эффективности занубрутиниба BGB-3111-003 показало частоту общего ответа 86,5% в когорте рецидивов ЛКМ [11]. В исследовании BGB-3111-206 включены 86 пациентов с рецидивом/рефрактерным течением ЛКМ, из которых у 27,8% определялась мутация *TP53*. Медиана беспродвижной выживаемости составила 22,1 мес [12]. Анализ пулированных данных 123 пациентов из двух исследований показал высокую частоту полного ответа – 74,6% в группе больных, ранее получивших одну линию терапии. Частота ФП составила 1,9%, значительных геморрагических осложнений – 2,5%, АГ \geq 3-й степени – 3%. Прекращение терапии по причине нежелательных явлений – 9% случаев [11, 12].

В докладе доцента Н.Б. Михайловой приведены обзор опций и факторы, влияющие на выбор терапии при рецидиве и рефрактерном течении ЛКМ. Представлены данные фармакокинетики ингибиторов ТКБ. Двукратный пероральный прием занубрутиниба обеспечивает практически полное ингибирование ТКБ лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов [11]. В исследовании эффективности занубрутиниба BGB-3111-206 1-летняя беспродвижная выживаемость составила 76%, медиана – 22,1 мес при медиане наблюдения 18,4 мес. Подгрупповой анализ показал различия в частоте общего ответа между группами старше и моложе 65 лет, получившими более или менее 3 линий терапии до включения в исследование, а также имеющими экспрессию *Ki-67* в опухолевых клетках более или менее 30% [12]. Сравнение результатов терапии рецидива и рефрактерного заболевания ЛКМ ибрутинибом, акалабрутинибом и занубрутинибом представляется сложным ввиду различий методов определения полного ответа, объема предшествующей терапии и сроков наблюдения за группами включенных пациентов [12–14].

В дискуссии после доклада профессора Г.С. Тумян затронут вопрос о причинах меньшей эффективности занубрутиниба в группе старше 65 лет, возможно, связанной с более частым прекращением терапии по причине побочных эффектов. В отчетах исследований по занубрутинибу данная информация отсутствовала.

Презентация кандидата медицинских наук К.Д. Капланова посвящена сравнительной токсичности ингибиторов ВТК. Представлены данные о меньшей кардиотоксичности акалабрутиниба и занубрутиниба в сравнении с ибрутинибом, что наиболее вероятно связано с off-target ингибированием различных киназ последним [15, 16]. В аспекте кардиотоксичности и потенциальной возможности индуцировать ФП большое значение придается CSK-киназе кардиомиоцитов, ингибирование которой наиболее представлено у ибрутиниба [17–19]. Показатель IC50 по ингибированию EGFR, ИТК, JAK3, HER2 и ТЕС у занубрутиниба в десятки раз выше в сравнении с ибрутинибом, что снижает представляющие интерес токсические осложнения [15, 16]. Пулированные данные по токсичности занубрутиниба собраны из 6 клинических исследований (n=682), в которых оценивалась эффективность препарата при рецидивах хронического лимфолейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, ЛКМ и макроглобулинемии Вальденстрема. Частота прекращения терапии составила 38% (n=259), но у 165 (25%) пациентов причиной отмены препарата явилось прогрессирование заболевания и только у 62 (9%) – нежелательные явления. Среди нежелательных явлений, представляющих интерес: ФП – 1,9%, АГ \geq 3-й степени – 3%, серьезные геморрагические явления – 2,5% [11, 12]. В исследовании ASPEN сравнивались эффективность и безопасность занубрутиниба и ибрутиниба в группе пациентов с макроглобулинемией

*МОБ – минимальная остаточная болезнь.

Вальденстрема. Частота ФП на фоне ибрутиниба составила 14%, на фоне занубрутиниба – 2% [8, 10].

В дискуссии членами экспертного совета поднят вопрос о возможном портрете пациентов с ЛКМ, для которых занубрутиниб мог бы быть наиболее приемлемой опцией. Однозначного ответа в настоящее время нет, поскольку оценка эффективности ответа в клинических исследованиях эффективности ибрутиниба, акалабрутиниба и занубрутиниба отличалась, а также разнились возрастные характеристики больных и сроки их наблюдения. Вероятно, пациенты в первом рецидиве с ЛКМ и наличием кардиальной комор-

бидности будут иметь наибольшую пользу от появления данного варианта терапии. Общее мнение членов экспертного совета состояло в необходимости регистрации нового высокоселективного ТКБ ингибитора занубрутиниба на территории РФ и включении препарата в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ЛКМ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10. DOI:10.1182/blood-2017-04-779736; PMID: 28819011
2. Hill HA, Qi X, Jain P, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4(13):2927-38. DOI:10.1182/bloodadvances.2019001350; PMID: 32598477; PMCID: PMC7362354
3. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(6):710-25. DOI:10.1002/ajh.25487; PMID: 30963600
4. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FLI study. *Haematologica*. 2020;105(6):1604-12. DOI:10.3324/haematol.2018.214056; PMID: 31537689; PMCID: PMC7271566
5. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):684-8. DOI:10.1111/bjh.16416; PMID: 32011729
6. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799-803. DOI:10.1038/s41375-018-0023-2; PMID: 29572505; PMCID: PMC6087720
7. Sharman J, Kabadi SM, Clark J, Andorsky D. Treatment patterns and outcomes among mantle cell lymphoma patients treated with ibrutinib in the United States: a retrospective electronic medical record database and chart review study. *Br J Haematol*. 2021;192(4):737-46. DOI:10.1111/bjh.16922; PMID: 33095453
8. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv*. 2020;4(23):6009-18. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003010; PMID: 33284944; PMCID: PMC7724905
9. Hillmen P, Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol*. 2020;16(10):517-23. DOI:10.2217/fon-2019-0844; PMID: 32207333
10. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-50. DOI:10.1182/blood.202006844; PMID: 32731259; PMCID: PMC7596850
11. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134(11):851-9. DOI:10.1182/blood.2019011160; PMID: 31340982; PMCID: PMC6742923
12. Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4216-24. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3703; PMID: 32461234
13. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020;135(15):1204-13. DOI:10.1182/blood.2018884940; PMID: 31876911; PMCID: PMC7146022
14. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211-4. DOI:10.3324/haematol.2018.205229; PMID: 30442728; PMCID: PMC6518912
15. Owen C, Berinstein NL, Christofides A, Sehn LH. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e233-40. DOI:10.3747/co.26.4345; PMID: 31043832; PMCID: PMC6476444
16. Tang CPS, McMullen J, Tam C. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1554-64. DOI:10.1080/10428194.2017.1375110; PMID: 28901789
17. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134(22):1919-28. DOI:10.1182/blood.2019000840; PMID: 31582362; PMCID: PMC6887116
18. Ratain MJ, Moslehi JJ, Lichter AS. Ibrutinib's Cardiotoxicity—An Opportunity for Postmarketing Regulation. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):177-8. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.5742; PMID: 33237281
19. Shafaattalab S, Lin E, Christidi E, et al. Ibrutinib Displays Atrial-Specific Toxicity in Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Stem Cell Reports*. 2019;12(5):996-1006. DOI:10.1016/j.stemcr.2019.03.011; PMID: 31031187; PMCID: PMC6524928

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCOR.RU