Исследование ELEVATE-RR – первое сравнительное исследование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом высокого риска, ранее получавших терапию

17 сентября 2021 г., Москва

Резолюция

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Т.Е. Бялик¹, В.И. Воробьев², В.А. Ионин^{3,4}, Л. Исебер⁵, К.Д. Капланов², Л.П. Менделеева⁶, Е.А. Никитин⁷, В.В. Птушкин^{8,9}, О.С. Самойлова¹⁰, Е.А. Стадник³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Онкологический центр Тулузы, Тулуза, Франция;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Бялик Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Tatiana E. Bialik – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием трансплантаций ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Vladimir I. Vorob'ev – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital

Ионин Валерий Александрович – канд. мед. наук, врач-кардиолог, доц. каф. терапии факультетской им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. науч. сотр. НИЛ метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Valerii A. Ionin – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Almazov National Medical Research Centre

Исебер Лоик – проф., гематолог, Институт рака Тулузского университета – Онкополис. ORCID: 0000-0003-4102-7261

Loic Ysebaert – M.D., Prof., Toulouse University Cancer Institute – Oncopole. ORCID: 0000-0003-4102-7261

Капланов Камилл Даниялович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гематологии №11 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-6574-0518

Kamil D. Kaplanov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6574-0518

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ НМИЦГ. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Larisa P. Mendeleeva – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Evgenii A. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», гл. внештат. специалист гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Vadim V. Ptushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Самойлова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. гематологическим отд.-нием ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», гл. внештат. гематолог Приволжского федерального округа

Olga S. Samoilova – Cand. Sci. (Med.), Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital

Стадник Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Elena A. Stadnik – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Аннотация

За последние десятилетия отмечается значительное расширение возможностей лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) за счет появления ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ТКБ), что позволило изменить подходы в терапии ХЛЛ. Ибрутиниб стал первым ингибитором ТКБ, одобренным для лечения ХЛЛ, однако такие нежелательные явления, как фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия, могут ограничивать применение ибрутиниба. В первом прямом сравнительном исследовании акалабрутиниба и ибрутиниба ELEVATE-RR акалабрутиниб продемонстрировал преимущество по безопасности при сопоставимой эффективности двух ингибиторов ТКБ. У пациентов, получавших акалабрутиниб, статистически достоверно реже наблюдались фибрилляции предсердий/трепетания предсердий любой степени (9,4% vs 16,0%; $p=0,023$). Артериальная гипертензия как любой степени (9,4% vs 23,2%), так и ≥ 3 степени (4,1% vs 9,1%) статистически достоверно реже встречалась в группе акалабрутиниба. Нежелательные явления были причиной прекращения терапии у 14,7% пациентов в группе акалабрутиниба в сравнении с 21,3% в группе ибрутиниба. На основании результатов исследования ELEVATE-RR акалабрутиниб может рассматриваться как препарат выбора в классе ингибиторов ТКБ для терапии пациентов с ХЛЛ, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском их развития.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, таргетная терапия, акалабрутиниб

Для цитирования: Бялик Т.Е., Воробьев В.И., Ионин В.А., Исебер Л., Капланов К.Д., Менделеева Л.П., Никитин Е.А., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Стадник Е.А. Исследование ELEVATE-RR – первое сравнительное исследование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом высокого риска, ранее получавших терапию. Резолюция. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 404–406.

DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201207

NEWS

ELEVATE-RR – first head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated high risk chronic lymphocytic leukemia

September 17, 2021, Moscow
Resolution

EXPERT BOARD

Tatiana E. Bialik¹, Vladimir I. Vorob'ev², Valerii A. Ionin^{3,4}, Loic Ysebaert⁵, Kamil D. Kaplanov², Larisa P. Mendeleeva⁶, Evgenii A. Nikitin⁷, Vadim V. Ptushkin^{8,9}, Olga S. Samoilova¹⁰, Elena A. Stadnik³

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

⁵Toulouse Cancer Center, Toulouse, France;

⁶National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

¹⁰Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Over the past decades, there has been a significant expansion of the treatment options for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) due to Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors, which changed approaches in CLL therapy. Ibrutinib was the first BTK inhibitor approved for CLL treatment, but adverse events such as atrial fibrillation and hypertension may limit the use of ibrutinib. In the first head-to-head trial of acalabrutinib and ibrutinib ELEVATE-RR, acalabrutinib was statistically superior to ibrutinib in all-grade atrial fibrillation/flutter (9.4% vs 16.0%; $p=0.023$). In all-grade arterial hypertension (9.4% vs 23.2%) and grade ≥ 3 (4.1% vs 9.1%) acalabrutinib was statistically superior to ibrutinib. Acalabrutinib demonstrated fewer discontinuations due to adverse events (14.7%) vs ibrutinib (21.3%). Based on ELEVATE-RR results acalabrutinib should be considered as a drug of choice among BTK inhibitors for CLL patients, including patients with cardiovascular diseases and risks of cardiovascular diseases.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, target therapy, acalabrutinib

For citation: Bialik TE, Vorob'ev VI, Ionin VA, Ysebaert L, Kaplanov KD, Mendeleeva LP, Nikitin EA, Ptushkin VV, Samoilova OS, Stadnik EA. ELEVATE-RR – first head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated high risk chronic lymphocytic leukemia. Resolution. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (3): 404–406. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201207

В последние десятилетия отмечается значительное расширение возможностей лечения онкогематологических пациентов, в частности с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), за счет появления новых препаратов [1–3]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ТКБ) позволили изменить подходы в терапии ХЛЛ. Ибрутиниб стал первым ингибитором ТКБ, одобренным для такой группы пациентов [1]. Однако кардиотоксичность является известным нежелательным проявлением терапии ибрутинибом, вероятно, за счет взаимодействия с Р13К и ТЕС-киназами, отвечающими за кардиопротекцию [4, 5]. По данным систематического обзора и метаанализа, ибрутиниб показал повышенный риск фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии [6]. ФП ассоциируется с повышенным риском смерти от всех причин, в том числе сердечно-сосудистой смерти, включая инсульт [7]. В то же время терапия ФП у пациентов с ХЛЛ может представлять большие сложности, особенно у пожилых пациентов со значимой сопутствующей патологией. Антикоагулянтная терапия с целью предотвращения тромбоэмболического инсульта остается важным компонентом терапии ФП, выбор которой усложняется при сопутствующем применении ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ [8].

Акалабрутиниб является новым высокоселективным ингибитором ТКБ II поколения. Этот препарат в отличие от ибрутиниба в меньшей степени связывается с мишенями EGFR, ITK или TEC [1, 9].

На международном конгрессе Американского общества клинической онкологии в июне 2021 г. представлены первые данные исследования ELEVATE-RR – прямого сравнительного исследования двух ингибиторов ТКБ (акалабрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с рецидивным/рефрактерным ХЛЛ высокого риска (n=533) [10]. Первичная конечная точка в исследовании определена как не меньшая эффективность относительно влияния на выживаемость без прогрессирования в сравнении с ибрутинибом на основании оценки независимого комитета. Вторичные конечные точки в исследовании включали показатели безопасности и эффективности терапии: частота случаев ФП/трепетания предсердий (ТП) любой степени, частота случаев развития инфекций ≥ 3 -й степени тяжести, частота синдрома Рихтера, общая выживаемость. Медиана наблюдения в исследовании составила 40,9 мес [10, 11].

Результаты исследования ELEVATE-RR подтвердили сопоставимую эффективность акалабрутиниба и ибрутиниба: медиана выживаемости без прогрессирования составила 38,4 мес в обеих группах (отношение рисков 1,00, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,27). Частота общего отве-

та, по оценке независимого комитета, составила 81,0% (95% ДИ 75,8–85,2) в группе акалабрутиниба и 77,0% (95% ДИ 71,5–81,6) в группе ибрутиниба. Медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах (отношение рисков 0,82, 95% ДИ 0,59–1,15) [10, 11].

У пациентов, получавших акалабрутиниб, статистически достоверно реже наблюдались ФП/ТП любой степени (9,4% vs 16,0%; $p=0,023$). Следует отметить, что частота случаев ФП/ТП среди пациентов без ФП/ТП в анамнезе была ниже в группе акалабрутиниба и составила 6,2% в сравнении с 14,9% в группе ибрутиниба. Ни одного эпизода желудочковой аритмии не было выявлено в группе акалабрутиниба. У 1 пациента, получавшего лечение ибрутинибом, отмечалась желудочковая тахикардия 4-й степени [10, 11]. Артериальная гипертензия как любой степени (9,4% vs 23,2%), так и ≥ 3 -й степени (4,1% vs 9,1%) статистически достоверно реже встречалась в группе акалабрутиниба. Частота кровотечений в группе акалабрутиниба составила 38% в сравнении с 51,3% у пациентов, получавших терапию ибрутинибом [10, 11].

У пациентов в группе акалабрутиниба реже встречались такие нежелательные явления любой степени, как диарея (акалабрутиниб – 34,6%, ибрутиниб – 46%), артралгия (15,8% vs 22,8%), кровоподтеки (11,7% vs 18,3%) [10, 11]. Головная боль (34,6% vs 20,2%) и кашель (28,9% vs 21,3%) чаще наблюдались в группе акалабрутиниба [10, 11]. Частота инфекций ≥ 3 -й степени (акалабрутиниб – 30,8%, ибрутиниб – 30,0%) и трансформации Рихтера (акалабрутиниб – 3,8%, ибрутиниб – 4,9%) была одинаковой в обеих группах. Нежелательные явления стали причиной прекращения терапии у 14,7% пациентов в группе акалабрутиниба в сравнении с 21,3% в группе ибрутиниба [10, 11].

Таким образом, акалабрутиниб является первым и единственным ингибитором ТКБ, который продемонстрировал эффективность, сопоставимую с эффективностью ибрутиниба, в прямом сравнительном исследовании, при этом препарат акалабрутиниб показал меньшую кардиотоксичность и меньшую частоту прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений. С учетом результатов, полученных в исследовании ELEVATE-RR, акалабрутиниб может рассматриваться как препарат выбора в классе ингибиторов ТКБ для терапии пациентов с ХЛЛ, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском их развития.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016;9:21.
- Wendner CM. Ibrutinib: the home run for cure in CLL? *Blood*. 2019;133(19):2003–4.
- Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, et al. Comparison of acalabrutinib, a selective Bruton tyrosine kinase inhibitor, with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3734–43.
- Giudice V. Cardiotoxicity of Novel Targeted Hematological Therapies. *Life*. 2020;10:344. DOI:10.3390/life10120344
- Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1630–9.
- Caldeira D, Alves D, Costa J, et al. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0211228.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham heart study. *Circulation*. 1998;98:946–52.
- Chai KL, Rowan G, Seymour JF, et al. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:2811–4.
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323–32.
- Byrd JC, Hillment P, Gai P, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Oral abstract №7500. 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. 2021.
- Byrd JC, Hillmen P, Gai P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021;JCO2101210. DOI:10.1200/JCO.21.01210

OMNIDOCOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021