

## Материалы конференций

Москва, 15 февраля 2020 г.

Экспертный совет

# Исследование ELEVATE-TN. Новые данные по акалабрутинибу в 1-й линии терапии хронического лимфоцитарного лейкоза

## Резолюция

### Аннотация

За последнее десятилетие мы наблюдаем значимое изменение в современных подходах в 1-й линии терапии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Результаты исследования CLL10 определили режим FCR как терапию выбора у молодых пациентов, без значимой сопутствующей патологии, в то время как для пациентов старше 65 лет чаще рассматривается режим BR как менее токсичный. По опубликованным данным, у 46% пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ выявляется сопутствующая патология. Кроме того, пациенты из группы высокого риска [с del(17p) и/или мутацией TP53] чаще всего не отвечают на иммунохимиотерапию (ИХТ). Таким образом, около 1/2 пациентов не могут быть пролечены или не ответят на терапию стандартными схемами ИХТ. Таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ТКБ) занимает важное место в лечении пациентов с ХЛЛ в 1-й линии. Акалабрутиниб – высокоселективный ингибитор ТКБ II поколения, который не ингибирует мишени EGFR, ИТК или ТЕС. Акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом или в монотерапии может рассматриваться как высокоэффективная и безопасная опция 1-й линии терапии ХЛЛ. Учитывая высокую селективность препарата, акалабрутиниб может рассматриваться как предпочтительная опция для пациентов, не подходящих для ИХТ, в том числе коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска для их развития.

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

**Для цитирования:** Поддубная И.В., Аль-Ради Л.С., Бялик Т.Е. и др. Исследование ELEVATE-TN. Новые данные по акалабрутинибу в 1-й линии терапии хронического лимфоцитарного лейкоза. Резолюция. Экспертный совет. Москва, 15 февраля 2020 г. Современная Онкология. 2020; 22 (1): 31–33. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200090

## Conference Proceedings

Moscow, February 15, 2020

Expert Board

# ELEVATE-TN Study. New data of acalabrutinib in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia

## Resolution

### Abstract

Over the past decade, we have seen a significant change in modern approaches in the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). The CLL-10 study data established the FCR regimen as the treatment of choice for younger patients with limited comorbidities, while for patients older than 65 years, the BR regimen is more often considered as less toxic one. According to published data, 46% of patients with newly diagnosed CLL have comorbidities. Moreover, high-risk patients with del(17p) and/or TP53 mutation do not have response on immunochemotherapy (ICT) most often. Thus, about 1/2 of the patients cannot be treated or will not respond to standard ICT regimens. Targeted therapy with Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors is an important option of the first-line treatment of patients with CLL. Acalabrutinib is a highly selective second-generation BTK inhibitor that does not inhibit EGFR, ITK or TEC targets. Acalabrutinib in combination with obinutuzumab or as monotherapy can be considered as a highly effective and safe option of the first line of CLL therapy. Based on the high selectivity of the agent, acalabrutinib can be considered as the preferable option for patients who are not eligible for ICT, including patients with comorbidities, such as cardiovascular diseases or risk factors for their development.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, immunochemotherapy, targeted therapy, acalabrutinib.

**For citation:** Poddubnaya I.V., Al'-Radi L.S., Bialik T.E. et al. ELEVATE-TN Study. New data of acalabrutinib in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Resolution. Expert Board. Moscow, February 15, 2020. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (1): 31–33. DOI: 10.26442/18151434.2020.1.200090

**Участники экспертного совета**

**Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

**Аль-Ради Любовь Саттаровна** – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

**Бялик Татьяна Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

**Капланов Камилль Даниялович** – кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер» (Волгоград)

**Молостова Валентина Захаровна** – кандидат медицинских наук, КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск)

**Никитин Евгений Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский городской гематологический центр (Москва)

**Поспелова Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск)

**Птушкин Вадим Вадимович** – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский городской гематологический центр (Москва)

**Самойлова Ольга Сергеевна** – кандидат медицинских наук, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород)

**Стадник Елена Александровна** – кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

**Тумян Гаяне Сергеевна** – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

**З**а последнее десятилетие мы наблюдаем значимое изменение в современных подходах в 1-й линии терапии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).

Результаты исследования CLL10 определили режим FCR как терапию выбора у молодых пациентов, без значимой сопутствующей патологии, в то время как для пациентов старше 65 лет чаще рассматривается режим BR как менее токсичный [1, 2]. По опубликованным данным, у 46% пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ выявляется сопутствующая патология [3]. Кроме того, пациенты из группы высокого риска [с del(17p) и/или мутацией TP53] чаще всего не отвечают на иммунохимиотерапию (ИХТ). Таким образом, около 1/2 пациентов не могут быть пролечены или не ответят на терапию стандартными схемами ИХТ.

Хорошо известно, что при применении FCR в 1-й линии терапии частота тяжелых нейтропений и инфекций высока и составляет 84 и 39% соответственно. При применении альтернативной схемы BR в 1-й линии терапии тяжелые нейтропении возникают у 59% пациентов, а частота тяжелых инфекций достигает 25% [4].

В связи с этим таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ТКБ), как более безопасный и эффективный подход, занимает важное место в лечении пациентов с ХЛЛ в 1-й линии [5, 6].

Первый в классе ингибиторов ТКБ ибрутиниб используется в клинической практике для терапии ХЛЛ, однако у данного препарата отмечаются такие нежелательные явления, как кровотечения, сыпь и фибрилляция предсердий (ФП), что может быть частично связано с влиянием на другие мишени, кроме ТКБ, включая эпидермальный фактор роста и протеинтирозинкиназы семейства Тес [7–9].

Нежелательные явления были самой частой причиной прекращения терапии ибрутинибом в 1-й линии лечения ХЛЛ и составили 59,5% среди таких пациентов [10].

По данным клинических исследований, применение ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ повышает риск развития ФП, частота ФП составляла от 6 до 16% [7]. В одном из исследований был продемонстрирован специфический проаритмический эффект ибрутиниба на кардиомиоциты предсердия, который не наблюдался в рамках данного исследования у ингибитора ТКБ II поколения – акалабрутиниба за счет меньшего плейотропного эффекта [7].

Акалабрутиниб – высокоселективный ингибитор ТКБ II поколения, который не ингибирует мишени EGFR, ITK или ТЕС [11, 12].

В рамках многоцентрового рандомизированного открытого исследования III фазы ELEVATE-TN (NCT02475681) акалабрутиниб сравнивался со стандартной ИХТ у пациентов с ХЛЛ. Целью исследования являлась оценка эффективности

препарата акалабрутиниб в монотерапии и в комбинации с обинутузумабом у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших терапию, в сравнении с комбинацией обинутузумаба и хлорамбуцила. Первичная конечная точка включала выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке независимого экспертного комитета (НЭК) в группе акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом в сравнении с комбинацией обинутузумаба и хлорамбуцила.

Вторичные конечные точки включали: ВБП в группе акалабрутиниба в монотерапии в сравнении с комбинацией обинутузумаба и хлорамбуцила, ВБП по оценке исследователя, частоту общего ответа по оценке исследователя и НЭК, время до следующей терапии.

Медиана наблюдения составила 28 мес. ВБП была значительно выше в группе акалабрутиниба и обинутузумаба (медиана не достигнута), чем в группе стандартной терапии обинутузумабом с хлорамбуцилом (медиана 22,6 мес) со снижением относительного риска – ОР прогрессии или смерти на 90% (ОР 0,1, 95% доверительный интервал – ДИ 0,06–0,17;  $p < 0,0001$ ).

Монотерапия акалабрутинибом также показала более высокую ВБП (медиана не достигнута) в сравнении с комбинацией обинутузумаба с хлорамбуцилом (ОР 0,20, 95% ДИ 0,13–0,31;  $p < 0,0001$ ). Расчетная 30-месячная ВБП в группе акалабрутиниба и обинутузумаба, акалабрутиниба в монотерапии и обинутузумаба с хлорамбуцилом составила 90, 82 и 34% соответственно. Более того, ВБП была выше в группах акалабрутиниба как в монотерапии, так и в комбинации в различных подгруппах, в том числе при наличии del(17p) [ОР (95% ДИ); 0,13 (0,04–0,46); 0,20 (0,06–0,64)].

Частота общего ответа была выше в группе акалабрутиниба в комбинации с обинутузумабом – 94% (95% ДИ 89–96,5%) в сравнении с комбинацией обинутузумаба с хлорамбуцилом – 79% (95% ДИ 72–84%),  $p < 0,0001$ .

Нежелательные явления стали причиной прекращения терапии у 20 (11%) пациентов на комбинированной терапии акалабрутиниба с обинутузумабом, 16 (9%) пациентов на акалабрутинибе в монотерапии и у 25 (14%) пациентов, получавших комбинацию обинутузумаба и хлорамбуцила.

При периоде наблюдения более 2 лет 79,3% пациентов, получавших акалабрутиниб, продолжают терапию препаратом. Частота таких нежелательных явлений, как ФП любой степени в группах акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом, акалабрутиниб в монотерапии и комбинации обинутузумаба с хлорамбуцилом составила 3, 4 и 1% соответственно, кровотечения любой степени/3-й степени: 43%/2%, 39%/2% и 12%/0%, и артериальная гипертензия выше 3-й степени: 3, 2 и 3% в 3 группах соответственно [13, 14].

Таким образом, акалабрутиниб в комбинации с обинутузумабом или в монотерапии может рассматриваться как высокоэффективная и безопасная опция 1-й линии терапии ХЛЛ. Учитывая высокую селективность препарата, акалабру-

тиниб может рассматриваться как предпочтительная опция для пациентов, не подходящих для ИХТ, в том числе коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска для их развития.

## Литература/References

1. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127: 303.
2. Nitin Jain et al. Approaches to Chronic Lymphocytic c Leukemia Therapy in the Era of New Agents: The Conundrum of Many Options. *N Jain 2018 ASCO Educational book*; p. 580–91.
3. Woyach JA. Acalabrutinib with obinutuzumab in treatment-naive and relapse/refractory chronic leukemia: 3-year follow-up. *EHA 2019 Abstract PF377*
4. Eichhorst B et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928–42.
5. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010; 115 (2): 187–97.
6. Weide R et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017. *Blood* 2018; 132 (Suppl. 1): 4823.
7. Sanam Shafaattalab et al. Ibrutinib Displays Atrial-Specific Toxicity in Human Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Stem Cell Reports* 2019; 12; 996–1006.
8. Wu et al. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 21.
9. McMullen JR et al. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014; 124: 3829–30.
10. Mato et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol* 2018; 93: 1394–401.
11. Byrd JC et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374 (4): 323–32.
12. Covey T et al. Abstract 2596: ACP-196: a novel covalent Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor with improved selectivity and in vivo target coverage in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Cancer Res* 2015; 75 (15 Suppl): 2596.
13. Sharman JP et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Abstract 31 at: American Society of Hematology 2019 Annual Meeting and Exposition.
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681?term=acalabrutinib&draw=6&rank=47>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2020