

Материалы конференций

Москва, 28 сентября 2019 г.

Экспертный совет

Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза

Резолюция

Аннотация

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является самым распространенным видом лейкоза у взрослых, его частота составляет 4:100 тыс. в год, по европейским данным. ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием, при этом большинство пациентов составляют люди старше 60 лет. Иммунохимиотерапия остается на сегодняшний день стандартным режимом терапии ХЛЛ [5]. Появление новых молекул расширяет возможности лечения данного заболевания. Таргетная терапия малыми молекулами ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ТКБ) занимает важное место в лечении пациентов с ХЛЛ, как в 1-й линии, так и в рецидивах заболевания. Препарат акалабрутиниб как высокоселективный ингибитор ТКБ нового поколения может рассматриваться в качестве эффективной и безопасной опции у пациентов с ХЛЛ в 1-й линии терапии и рецидиве заболевания, особенно у больных с коморбидностью, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска для их развития.

Ключевые слова: Хронический лимфолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, иммунохимиотерапия, таргетная терапия, ибрутиниб, акалабрутиниб.

Для цитирования: Поддубная И.В., Бялик Т.Е., Глонина Н.Н. и др. Экспертный совет. Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза. Современная Онкология. 2019; 21 (4): . DOI:

Conference Proceedings

Moscow, September 28, 2019

Expert Board

The role of second generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Resolution

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of adult leukemia, with incidence rate of 4: 100 thousand per year, according to European data. CLL remains an incurable disease, with most patients over 60 years old. Immunochemotherapy schemes today remain the standard treatment approach for CLL [5]. The advent of novel molecules expands possibilities of treating this disease. Targeted therapy with small molecule inhibitors of Bruton tyrosine kinase (BTK) occupies an important place in the treatment of patients with CLL, both for first-line therapy and for treatment of relapses. The drug acalabrutinib as a highly selective new generation of BTK inhibitor can be considered as an efficient and safe option for first-line therapy and for treatment of the disease relapse in patients with CLL, especially in patients with comorbidity, including cardiovascular diseases (CDV) or risk factors for CVD.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, Bruton tyrosine kinase inhibitors, immunochemotherapy, targeted therapy, ibrutinib, acalabrutinib.

For citation: Poddubnaya I.V., Expert Board. The role of second generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4):

Участники экспертного совета

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

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

Глонина Наталья Николаевна – КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск

Калашникова Ольга Борисовна – Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Капланов Камиль Даниялович – кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград

Лапин Валерий Альбертович – главный внештатный специалист Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, Ярославль

Медведева Надежда Вадимовна – кандидат медицинских наук, ГУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург

Михайлова Наталья Борисовна – кандидат медицинских наук, Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Моисеева Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Никитин Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы

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

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

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является самым распространенным видом лейкоза у взрослых, его частота составляет 4:100 тыс. в год, по европейским данным [1].

ХЛЛ в настоящее время остается неизлечимым заболеванием, при этом большинство пациентов составляют люди старше 60 лет. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет, в то время как в России заболевание распространено среди более молодой возрастной группы, и медиана составляет 62 года [1, 2]. В связи с этим ХЛЛ в нашей стране является значимой социальной проблемой для активной и трудоспособной части населения.

Соматическое состояние пациентов на момент постановки диагноза нередко отягощено сопутствующей патологией и/или физиологическим снижением функции органов. Значимая сопутствующая патология (наиболее распространенная – заболевание сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет) встречается у 46% пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ [3, 4]. В связи с этим возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере влияют на цели лечения. Сопутствующая патология также усугубляет осложнения, индуцированные агрессивной терапией.

Иммунохимиотерапия остается на сегодняшний день стандартным режимом терапии ХЛЛ [5]. Различные комбинации иммунохимиотерапии, такие как FCR и BR, а также хлорамбуцил в когорте пожилых пациентов (старше 65 лет) являются стандартными схемами в 1-й линии терапии ХЛЛ [5]. В то же время с появлением новых молекул очевиден сдвиг парадигмы в современных подходах лечения данного заболевания в последнее время [6].

Таргетная терапия малыми молекулами ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ТКБ) занимает важное место в лечении пациентов с ХЛЛ, как в 1-й линии, так и в рецидивах заболевания [7–9].

Первый в классе ингибиторов ТКБ ибрутиниб используется в клинической практике для терапии ХЛЛ и других лимфо-пролиферативных заболеваний, однако у данного препарата отмечаются такие нежелательные явления, как кровотечения, сыпь и фибрилляция предсердий, что может быть частично связано с влиянием на другие мишени кроме ТКБ [10].

Так, фибрилляция предсердий встречается примерно у 10% пациентов, получающих терапию ибрутинином [11].

Акалабрутиниб является новым высокоселективным ингибитором ТКБ II поколения. Данный препарат в отличие от ибрутиниба в меньшей степени связывается с мишенями EGFR, ITK или TEC [9, 12].

В рамках исследования ACE-CL-001 среди пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения, акалабрутиниб в монотерапии продемонстрировал хорошую переносимость с высокой частотой ответа у больных с непереносимостью ибрутиниба [13]. Высокая эффективность акалабрутиниба продемонстрирована в комбинации с обинутузумабом как в 1-й линии терапии, так и в рецидиве ХЛЛ (по результатам 3-летнего наблюдения в исследовании ACE-CL-003). При медиане наблюдения 3,5 года медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) не достигнута в обеих когортах пациентов. Частота общего ответа в группе пациентов, ранее не получавших терапию, составила 95% и 92% в рецидиве ХЛЛ, а ВВП через 40 мес составила 94% и 73% соответственно [6].

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ASCEND оценивалась эффективность акалабрутиниба по сравнению с ритуксимабом в комбинации с иделалисибом (IdR) или бендамустином (BR) у пациентов в рецидиве ХЛЛ. При медиане наблюдения 16,1 мес медиана ВВП, по оценке независимого комитета, не достигнута в группе терапии акалабрутинибом и составила 16,5 мес в группе терапии IdR/BR (относительный риск 0,31, 95% доверительный интервал от 0,20 до 0,49; $p < 0,0001$) [14].

В группе пациентов, получавших лечение акалабрутинибом, отмечалось снижение относительного риска прогрессирования заболевания или смерти на 69%. ВВП через 12 мес составляла 88% в группе терапии акалабрутинибом и 68% – в группе терапии IdR/BR. Общая выживаемость через 12 мес составила 94% в группе терапии акалабрутинибом и 91% – в группе терапии IdR/BR. У пациентов, получавших акалабрутиниб, отмечались следующие нежелательные явления 3-й степени и выше: нейтропения (16%), анемия (12%) и пневмония (5%); в группе IdR (15% и более): нейтропения (40%) и диарея (24%); в группе BR (5% и более): нейтропения (31%), анемия (9%) и запоры (6%) [14].

Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний у пациента с ХЛЛ должно учитываться при выборе терапии. Препарат акалабрутиниб как высокоселективный ингибитор ТКБ нового поколения может рассматриваться в качестве эффективной и безопасной опции у пациентов с ХЛЛ в 1-й линии терапии и рецидиве заболевания, особенно у больных с коморбидностью, в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов риска для их развития.

Литература/References

1. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. 2018 г. [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. I.V.Poddubnoi, V.G.Savchenko. 2018 g. (in Russian)]*
2. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. A.D.Kaprina, V.V.Starinskii, G.V.Petrovoi. Moscow: MNIОI im.*

- PA.Gertsena – filial FGBU NMIRTs Minzdrava Rossii, 2017 (in Russian)]
3. Wanchoo R et al. Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Kidney J* 2018; 11 (5): 670–80.
 4. Thurmes P et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (1): 49–56.
 5. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (8): 510–27.
 6. Boddy C, Ma S. Frontline Therapy of CLL: Evolving Treatment Paradigm. *Curr Hematol Malign Rep* 2018; 13 (2): 69–77.
 7. Wendtner C-M. Ibrutinib: the home run for cure in CLL? *Blood* 2019; 133 (19): 2003–4.
 8. Patel V 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.
 9. Byrd JC et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374 (4): 323–32.
 10. Wu et al. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 21.
 11. Mato AR et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018; 19 (1): 1–2.
 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. Awan FT et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 2019; 3 (9): 1553–62.
 14. Paolo Gbia et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (Idr) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). EHA 2019. Abstract LB2606.
 15. Weide R et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017. *Blood* 2018; 132 (Suppl. 1): 4823.
 16. Rummel MJ et al. Study group indolent L: bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381 (9873): 1203–10.
 17. Fischer K et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016; 127 (2): 208–15.