

ОСЕМГОДИШНИ ДАННИ ОТ КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ RESONATE-2, КАКТО И ДАННИ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА ЗА ТАРГЕТНИЯ СБЛЪСЪК МЕЖДУ IBRUTINIB И ХРОНИЧНАТА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

Ibrutinib е Брутон-тирозинкиназен инхибитор, който промени терапията на хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). Клиничните изпитвания показват, че Ibrutinib е ефективен при лечение на пациентите с ХЛЛ, значително подобрявайки свободната от прогресия преживяемост и общата преживяемост в сравнение с най-често използваните химиотерапевтични режими. Освен това Ibrutinib демонстрира продължителни във времето отговори, дори при пациенти с високорискова ХЛЛ, запазвайки благоприятен профил на безопасност. Ibrutinib се превърна в крайъгълен камък в лечението на ХЛЛ и се препоръчва като терапия на първа линия. Тази статия представя преглед на осемгодишни данни от клиничното изпитване RESONATE-2, както и данни от реалната клинична практика на различни държави.



д-р Васил
Гръкланов, гм^{1,2},
проф. д-р Жанет
Груева-Полова^{1,2},
д-р Веселин
Попов^{1,2},
д-р Е. Спасов^{1,2}

¹Медицински
факултет,
МУ-Пловдив

²Университетска
болница
„Св. Георги“ ЕАД,
гр. Пловдив

Ключови думи:

хронична
лимфоцитна
левкемия,
таргетна
терапия, ВТК
инхибитор,
ibrutinib, свободна
от прогресия
преживяемост,
обща
преживяемост

Протеинкиназите са ензими, които катализират фосфорилирането на протеини и модулират активността на техния субстрат. Аберантната протеинкиназна активност променя клетъчната функция, води до неконтролирана клетъчна пролиферация, която е с потенциал да иницира малигнено заболяване. Брутон-тирозинкиназата (ВТК) е киназа, която играе ключова роля в пролиферацията на клонални В-клетки^[1]. ВТК бе идентифицирана за първи път през 1993 г. като генетична причина за Х-свързаната агамаглобулинемия. С годините се натрупаха доста данни, които доказват, че ВТК е важен компонент на сигналния път на В-клетъчния рецептор (BCR)^[2]. Публикуването на данните за ефикасност и безопасност от фаза Ib/II изпитване на Ibrutinib при пациенти с ХЛЛ, проведено от O'Brien и сътрудници през 2013 г., доведе до същностна промяна в терапевтичното поведе-

ние на ХЛЛ^[3]. Десет години по-късно Ibrutinib е ВТК инхибитор с най-дълъг период на проследяване, както и с достатъчно научни и клинични данни, свързани с ефективността и безопасността му. В настоящия обзор представяме както осемгодишните данни за ефикасност и безопасност на Ibrutinib при пациентите с ХЛЛ (RESONATE-2 клинично проучване), така и данни от реалната клинична практика в различни страни^[4].

RESONATE-2 клинично изпитване (осемгодишни данни за ефикасност и безопасност на Ibrutinib)

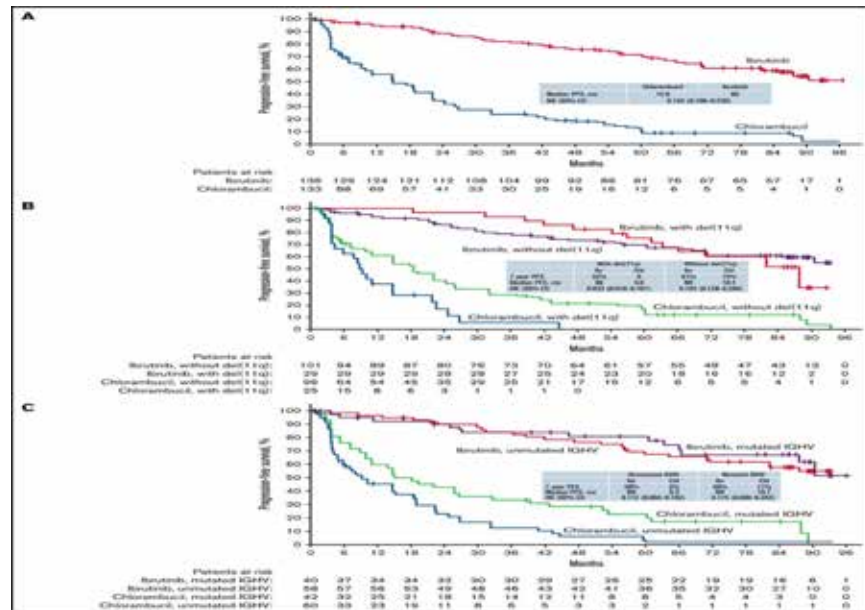
RESONATE-2 е фаза 3, отворено, многоцентрово, международно, рангомутизирано клинично изпитване (PCYC-1115/PCYC-1116; #NCT01722487 и #NCT01724346), сравняващо ефикасността и безопасността на Ibrutinib спрямо Chrolambucil като първа линия терапия при пациенти с ХЛЛ. В клиничното проучване RESONATE-2 са били включени 269 пациенти, раз-

пределени на случаен принцип в две кохорти, 136 пациенти на лечение с Ibrutinib и 133 пациенти на лечение с Chrolambucil. Петдесет и три процента (143 от 269) от всички включени пациенти са имали една или повече високорискови геномни характеристики (TP53 мутация, del[11q] и/или немутирани вариабилни региони на тежките вериги – IGHV). От пациентите, включени за оценка и с налични данни, 22% (54 от 251) са имали del(11q) и 58% (118 от 204) са имали немутирани IGHV. При средно проследяване от 7.4 години (88.5 месеца; диапазон 0.1-96.6) за пациентите в рамките на Ibrutinib, 57 пациенти (42%) са прогължили лечението с Ibrutinib като първа линия лечение. Само един пациент (<1%) от кохортата с Chrolambucil прогължава да бъде проследяван за свободна от прогресия преживяемост (СПП). Седемдесет и осем пациенти (59%), лекувани с Chrolambucil, впоследствие са преминали към терапия с Ibrutinib

като втора линия лечение. При проследяване до 8 години, регистрираната средна СПП не е достигната за пациентите, лекувани с Ibrutinib, и е 15 месеца за пациентите, лекувани с Chrolambucil. На 7^{-та} година 59% от пациентите, лекувани с Ibrutinib, са живи и без прогресия срещу само 9% от пациентите, рандомизирани на Chrolambucil. При 31 пациенти (23%) в рамките на Ibrutinib е регистрирана прогресия, като само 18 пациенти (13%) прогресират по време на активното лечение, а останалите 13 пациенти (10%) прогресират след спиране на лечението с Ibrutinib. Тази значителна полза, свързана със СПП и общата преживяемост (ОП), също се запазва и при пациентите с високорисковни геномни характеристики, т.е. TP53 мутация, del(11q) и/или немутирани IGHV (Фиг. 1). Ibrutinib е довел до 97% намаление на риска от прогресия или смърт при пациентите с del(11q) и 81% намаление при пациентите без del(11q) спрямо тези, лекувани с Chrolambucil. Медианата на ОП не е достигната при пациентите, рандомизирани на Ibrutinib. Най-честите нежелани събития от всякаква степен в рамките с Ibrutinib са били диария (50%), кашлица (37%) и умора (37%). Като цяло, степен 3 предсърдно мъждене е наблюдавано при само 8 (6%) пациенти, а голям кръвоизлив от степен 3 е регистриран при 10 (7%) от пациентите^[4].

BiRD (Belgian Ibrutinib Real World Data) клинично изпитване

Многоцентрово обсервационно изпитване, в което е изследвана ефективността и безопасността на Ibrutinib в рутинната клинична практика при 221 пациенти с ХЛЛ в Белгия. Средната възраст на започване на лечение с Ibrutinib е била 72 (диапазон 38-90) години, като 64.3% от пациентите са били мъже. ECOG перформанс статусът при 86.6% от



Фигура 1:
 А. СПП;
 В. СПП в зависимост от del(11q);
 С. СПП в зависимост от IGHV мутационния статус^[4]

пациентите е бил 0 или 1, 17.8% от пациентите са имали анамнеза за значима сърдечно-съдова коморбидност, като с предсърдно мъждене са били 14 пациенти. Средното време от диагнозата до започване на лечението с Ibrutinib е 5.8 години, 72.6% пациенти са имали поне една предишна линия на терапия. Del17p и/или TP53 мутация е била регистрирана при 78 от 132 оценени пациенти (59.1%). С немутирани вариабилни региони на тежките вериги (IGHV) са били 72.5% от 80 оценени пациенти. Честотата на общия отговор е била 90.0%, с медиана на СПП от 38.3 месеца. По-дълга СПП е била регистрирана при пациентите без del17p и TP53 мутации (49.9 спрямо 41.5 месеца). По-малка е регистрираната разлика по отношение на СПП между пациентите с мутирани срещу тези с немутирани IGHV (49.9 спрямо 53.5 месеца). Медианата на общата преживяемост не е била достигната. По отношение на безопасността най-честата причина за прекъсване на лечението е била прогресия на болестта (12.8%), токсичност (11.5%), смърт (9.3%), други причини (8.0%) и съпътстващи

заболявания (2.7%). Внезапна сърдечна смърт не е докладвана като причина за екзитус леталис при нито един от смъртните случаи^[5].

FIRE (French Ibrutinib Real Effectiveness) клинично изпитване

В проучването FIRE е изследвана ефективността и безопасността на Ibrutinib при две проспективни кохорти пациенти, пациенти с ХЛЛ и пациенти с мантелноклетъчен лимфом (MCL) във Франция. В кохортата на пациенти с ХЛЛ, безопасността е изследвана при 202 пациенти, а ефективността – при 200 пациенти. Средната възраст е била 72 години, приблизително 70% от пациентите са били от мъжки пол и ECOG перформанс статус ≥ 1 е бил регистриран при 52.1% от пациентите. Съпътстващи заболявания са докладвани при 47.5% от пациентите. Del17p и/или TP53 мутация е била регистрирана при 17.5% от новодиагностицираните пациенти. От пациентите, оценени за IGHV мутация (n=29) 72.4% са били с немутирани вариабилни региони на тежките вериги. В кохортата на пациенти с ХЛЛ при средно про-

следяване от 17.7 (диапазон, 0.1-27.2) месеца, средната СПП и средната продължителност на отговора не са били достигнати. Общата преживяемост на 12^{та} месец е била 88.5%, с общ отговор от 94.5%, включващ пълен отговор (при 22.1% от пациентите), както и парциален отговор с лимфоцитоза (72.4% от пациентите). При 185 от 202 (91.6%) пациенти, лечението е започнато с препоръчителната доза от 420 mg дневно. Към момента на засичането на данните, 135 (66.8%) от пациентите са продължили лечението Ibrutinib, като най-честите причини за прекратяване на терапията са били токсичност (12.9%), прогресия на заболяването (7.4%), смърт (4.0%), предпочитания на пациента (0.5%), предпочитания на лекуващия лекар (0.5%), съпътстващи заболявания (1.5%) или други причини (4.0%). Предсърдно мъждене и артериална хипертония се съобщават при само 12 (5.9%) и 21 (10.4%) от пациентите респективно^[6].

REALITY (German Reality Study) клинично изпитване

REALITY е проспективно, многоцентрово, неинтервенционално изпитване което оценява ефективност на Ibrutinib като първа, втора или ≥ 3 -та линия на лечение при 302 пациенти с ХЛЛ, проведено в 57 центровете в Германия. Пациентите са били разпределени в три кохорти: K1=104 пациенти, K2=90 пациенти и K3=108 пациенти. Средната възраст към момента на започване на лечението с Ibrutinib е била 74 години за пациентите в K1, 72.5 години за пациентите в K2 и 73 години за пациентите в K3. Del(17p) е регистрирана при 66.7% от пациентите в K1, в K2 при 19.3% от пациентите и при 20.0% от пациентите в K3. Първата година от започване на терапията 77.9% от пациентите в K1 продължават лечението с Ibrutinib, 74.4% от паци-

ентите в K2 и 58.3% от пациентите в K3. СПП и ОП при пациентите в K1 на края на първата година са били съответно 91.3% и 96.2%. В кохорта K2 са регистрирани СПП от 85.6% и ОП 93.3%, докато в K3 – 83.3% и 93.5% респективно. Базирано на данните от това изпитване, германските изследователи заключават, че Ibrutinib е високоефективна терапевтична възможност, особено като лечение на първа линия с ефективност и профил на безопасност, които са в съответствие с тези в рандомизираните клинични изпитвания^[7].

IBRORS-LLC (Spain) клинично изпитване

Наблюдателно, ретроспективно, многоцентрово проучване при 269 пациенти с ХЛЛ, започнали лечение с Ibrutinib като първа/пореда линия терапия в периода януари 2016 г. – януари 2019 г. Средната възраст на пациентите е била 70.9 години. Със сърдечно-съдова коморбидност са били 55.4% от пациентите, от тях с артериална хипертония (47.6%) и предсърдно мъждене (7.1%). Del(17p)/TP53 мутация е била изследвана при 96.7% от пациентите, а IGHV мутационният статус е установен при 69% от пациентите. За високорискови пациенти са определени пациентите с немутирани IGHV (79%) и с del(17p)/TP53 мутация (първа линия: 66.3%; втора линия: 23.1%). Първа линия терапия с Ibrutinib са получили 84 (31.2%) пациенти, втора линия – 121 (45.0%) и 64 (23.8%) пациенти са получили Ibrutinib като трета линия на лечение. Средната преживяемост без прогресия и общата преживяемост не са достигнати независимо от наличието на del(17p)/TP53 или немутирани IGHV. Регистрираните нежелани събития от степен ≥ 3 са били инфекции (12.2%) и кървене (3%). В заключение, реалната клинична практика показва, че Ibrutinib като

монотерапия е ефективен за лечение за ХЛЛ, независимо от възрастта и рисковия профил на болестта. Данните показват, че Ibrutinib е медикамент с поносим профил на безопасност^[8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от представените клинични изпитвания показват, че осемгодишните данни от RESONATE-2 са съпоставими с наблюденията от реалната клинична практика. Представените доказателства демонстрират, че лечението с Ibrutinib води до значителни клинични ползи за пациентите с ХЛЛ, включително постигане на високи нива на отговор, задържане на постигнатия отговор, удължаване на СПП, както и ОП. Ibrutinib задържа и благоприятния профил на безопасност през осемгодишния период на натрупване на данни, без да се съобщава за нови или други неочаквани нежелани събития. Осемгодишният анализ на данните от клиничното проучване RESONATE-2 потвърждават дългосрочната ефикасност и безопасност на Ibrutinib при лечението на ХЛЛ, подкрепяйки неговото приложение като стандарт в терапевтичното поведение за пациенти с ХЛЛ (първа линия) и доказано предпочитана терапия при високорискови пациенти. ■

Публикацията се осъществява с подкрепата на Janssen. EM-127983, април 2023

КНИГОПИС:

1. Pal S, Dammeyer F, Hendriks R. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018;17(1):57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z.
2. Hendriks R, Yuvaraj S, Ki L. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer* 2014;14(4):219-232. doi: 10.1038/nrc3702.
3. O'Brien S, Furman R, Coutre S, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):48-58. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8.
4. Blott P, Owen C, Robak T, et al. Up to 5-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022; 6(11):3440-3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021096434. PMID: 35377947. PMID: 35377947.
5. Janssens A, Benamoun Z, Offner F, et al. Effectiveness and Safety of Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Routine Clinical Practice: 3-Year Follow-up of the Belgian Ibrutinib Real-World Data (BRD) Study. *Clin Hematol Int* 2022; 4(1):3-14. doi: 10.1007/s44228-022-00020-8.
6. Dattagupta C, Slama B, Doyle M, et al. FIRE Study: Real-World Effectiveness and Safety of Ibrutinib in Clinical Practice in Patients with CLL and MCL. *Clin Hematol Int* 2022; 4:65-74. doi: 10.1007/s44228-022-00015-5.
7. Weislas M, Schilg R, Heinrich B, et al. Real world outcome with ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia from the german reality study. *HemSphere* 2022; 6:534-535. doi: 10.1007/01.H23.0000945428.43788.
8. Abrinqueta P, Loscertales J, Terol M, et al. Real-World Characteristics and Outcome of Patients Treated With Single-Agent Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Spain (IBRORS-LLC Study). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(12):e985-e999. doi: 10.1016/j.clml.2021.07.022. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34511320.