

Место Ибрутиниба в лечении больных хроническим лимфолейкозом

Федоров А.Б. к.м.н.,

отделение гематологии и онкологии Клинической больницы МЕДСИ

Раскрытие информации

Лектор: к.м.н., Федоров А.Б

Должность: заведующий отделением гематологии и онкологии Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном

Данное научно-медицинское мероприятие поддерживается компанией Janssen, Фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора и внешнего научного комитета, которая не обязательно отражает точку зрения компании Janssen.

В презентациях обсуждается широкий круг научно-медицинских вопросов, которые могут выходить за рамки зарегистрированных в России показаний к применению. Janssen не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: Janssen

**В хроническом лимфолейкозе в настоящее время, наверное,
в самой полной мере воплощена риск адаптированная
стратегии лечения.**

Выбор терапии базируется на трех группах факторов:

- **Характер болезни:** выраженность клинических проявлений, стадия заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза (делеция 17p, 11q, мутация P53, мутационный статус IGHV)
- **Состояние больного:** возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания, ожидаемая продолжительность жизни, не связанная с ХЛЛ;
- **Факторы, связанные с лечением:** наличие противопоказаний к данному препарату, качество и продолжительность ответа на ранее проводившееся лечение, характер токсичности ранее проводившегося лечения.

Стадии ХЛЛ по Binet

Стадия	Характеристика	Медiana выживаемости, мес.	Доля пациентов в дебюте, %
A	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено <3 лимфатических областей*	>120	60
B	Гемоглобин >100 г/л, тромбоциты >100 × 10 ⁹ /л, поражено >3 лимфатических областей*	61	30
C	Гемоглобин <100 г/л или уровень тромбоцитов <100 × 10 ⁹ /л	32	10

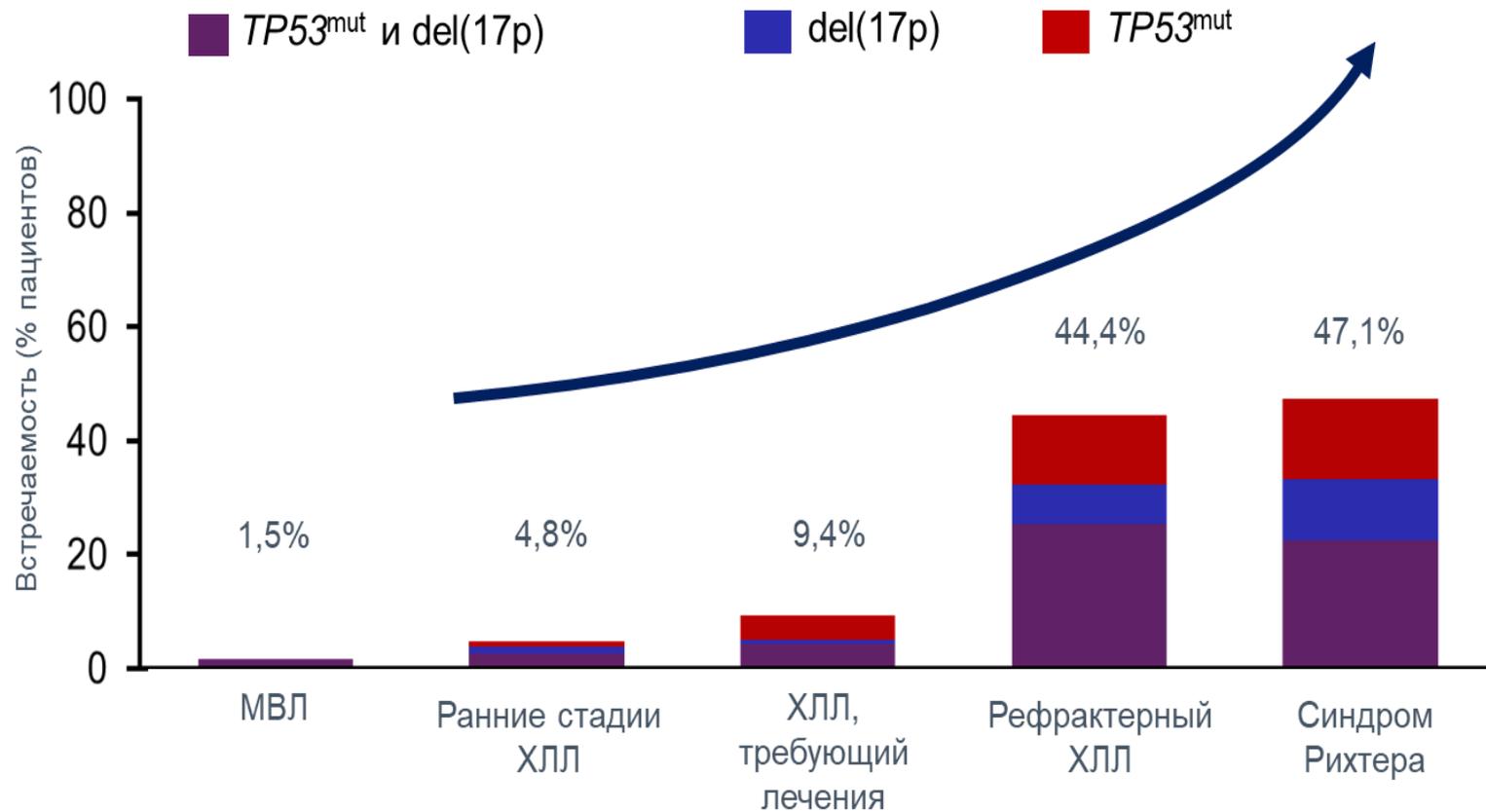
* Области поражения: (1) голова и шея, включая кольцо Вальдейера (это одна область, даже если увеличено более одной группы узлов). (2) подмышечные впадины (поражение обеих подмышек считается одной областью). (3) Паховые и поверхностные бедренные лимфоузлы (поражение с двух сторон считается одной областью). (4) Пальпируемая селезенка. (5) Пальпируемая печень (клинически увеличенная).

Международный прогностический индекс ХЛЛ CLL - IPI

Параметр	Отрицательное значение	Отношение рисков	Баллы
<i>TP53</i> (17p)	Делеция/мутация	4,2	4
Статус <i>IGHV</i>	Без мутаций	2,6	2
Уровень β2-микроглобулина, мг/л	>3,5	2,0	2
Стадия	В/С по Binet или I–IV по Rai	1,6	1
Возраст	>65 лет	1,7	1
Возможные значения шкалы			0–10

Делеция 11q

Частота цитогенетических aberrаций увеличивается по мере прогрессирования ХЛЛ



МВЛ - моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (состояние предрасположенности к ХЛЛ)

Критерии «активного заболевания», необходимо наличие одного или нескольких критериев IWCLL 2018:

Прогрессирующая анемия и / или тромбоцитопения, обусловленные инфильтрацией костного мозга.

Массивная (на ≥ 6 см ниже реберной дуги) или симптоматическая спленомегалия.

Массивная (≥ 10 см в наибольшем диаметре), прогрессирующая или симптоматическая лимфаденопатия.

Прогрессирующий лимфоцитоз с увеличением $> 50\%$ за 2 месяца или удвоение < 6 месяцев.

Аутоиммунная анемия и / или тромбоцитопения, плохо поддающиеся лечению кортикостероидами.

Симптоматическое или влияющее на функцию поражение органов.

Конституциональные симптомы, определяемые как один или несколько из следующих симптомов или признаков заболевания:

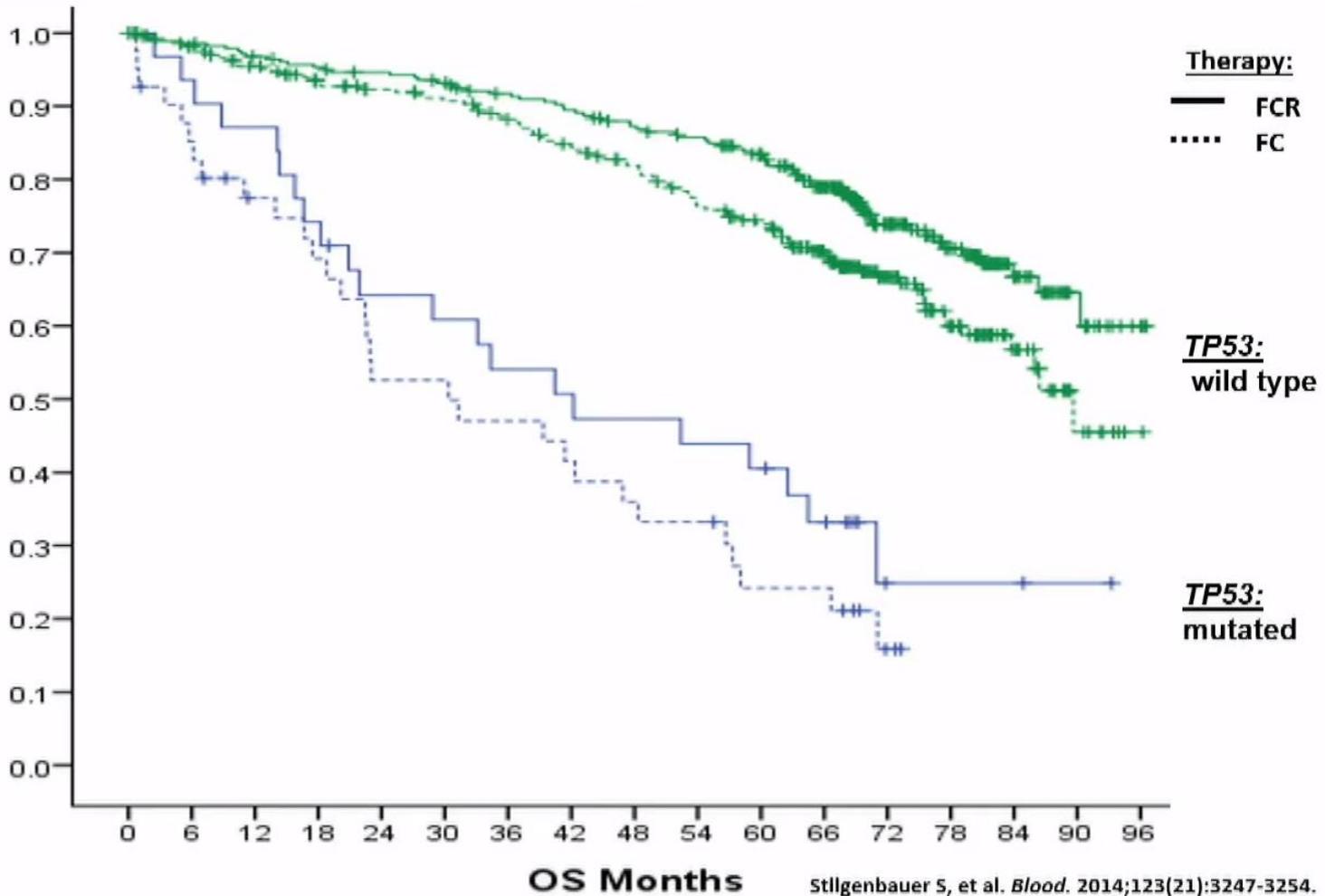
- a. Непреднамеренная потеря веса $\geq 10\%$ в течение предыдущих 6 месяцев
- б. Значительная утомляемость (например, PS ≤ 2 по шкале ECOG; невозможность работать или выполнять обычные действия)
- с. Лихорадка $> 38,0$ ° C в течение ≥ 2 недель без других признаков инфекции
- d. Ночная потливость в течение ≥ 1 месяца без признаков инфекции

Стратификация терапии первой линии пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ



* Пациенты, которым не может быть назначен ибрутиниб

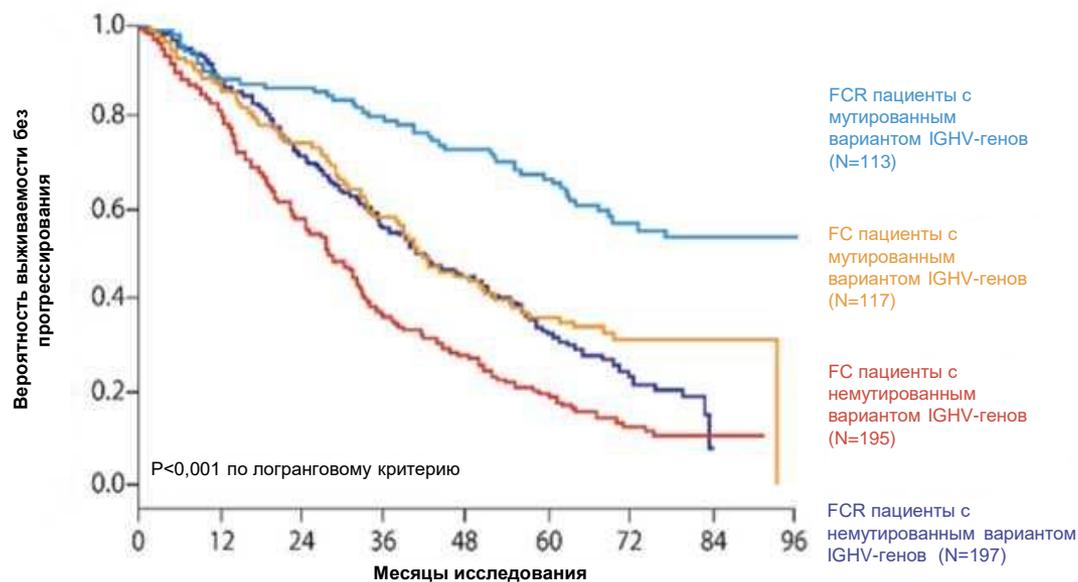
CLL8: влияние мутации P53 на ОВ



Немутированный вариант со снижением ВБП на фоне режима FC+/-R в качестве первой линии терапии ХЛЛ

Исследование CLL8

FCR CLL8	Немутированный вариант IGHV-генов N=197	Мутированный вариант IGHV-генов N=113
5-летняя ВБП	33,1%	66,6%
Медиана ВБП	Нет данных	Не достигнута
Медиана ОВ	Не достигнута	Не достигнута

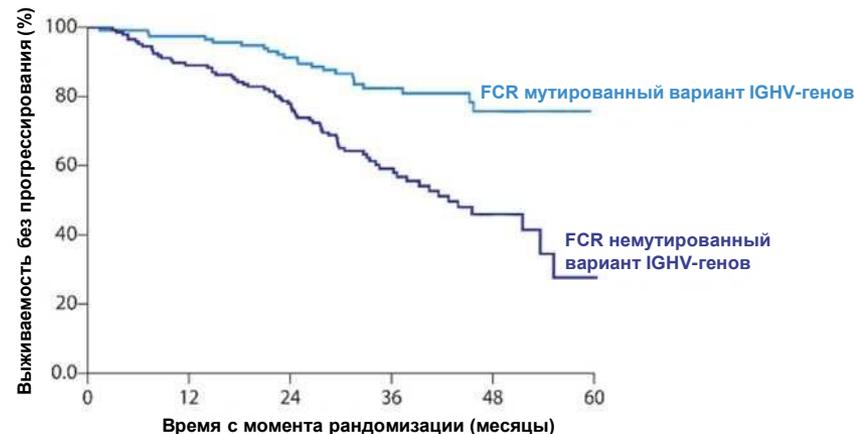


1. Fischer K, et al. Blood 2016; 127(2): 208-215.
2. Fink A, et al. Leukemia 2013; 7: 1949-1952.

Немутированный вариант IGHV-генов или делеция 11q ассоциированы со снижением ВБП на фоне режима FCR в качестве первой линии терапии ХЛЛ

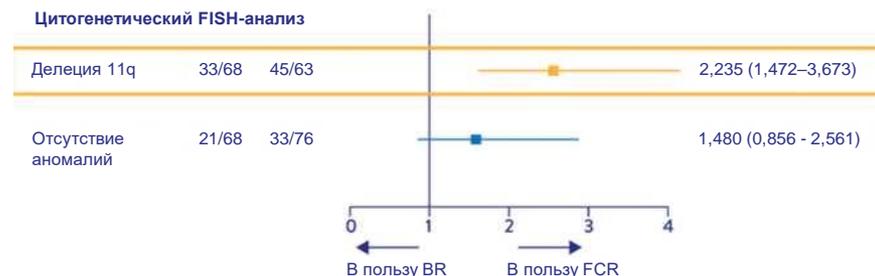
Исследование CLL10

FCR CLL10	Немутированный вариант IGHV-генов N=152	Мутированный вариант IGHV-генов N=123
Медиана ВБП	42,7 месяцев	Не достигнута
Медиана ОВ	Нет данных	Нет данных



FCR CLL10	Наличие делеции 11q N=68	Все пациенты N=282
Медиана ВБП	37,8 месяца	55,2 месяца
Медиана ОВ	Нет данных	Нет данных

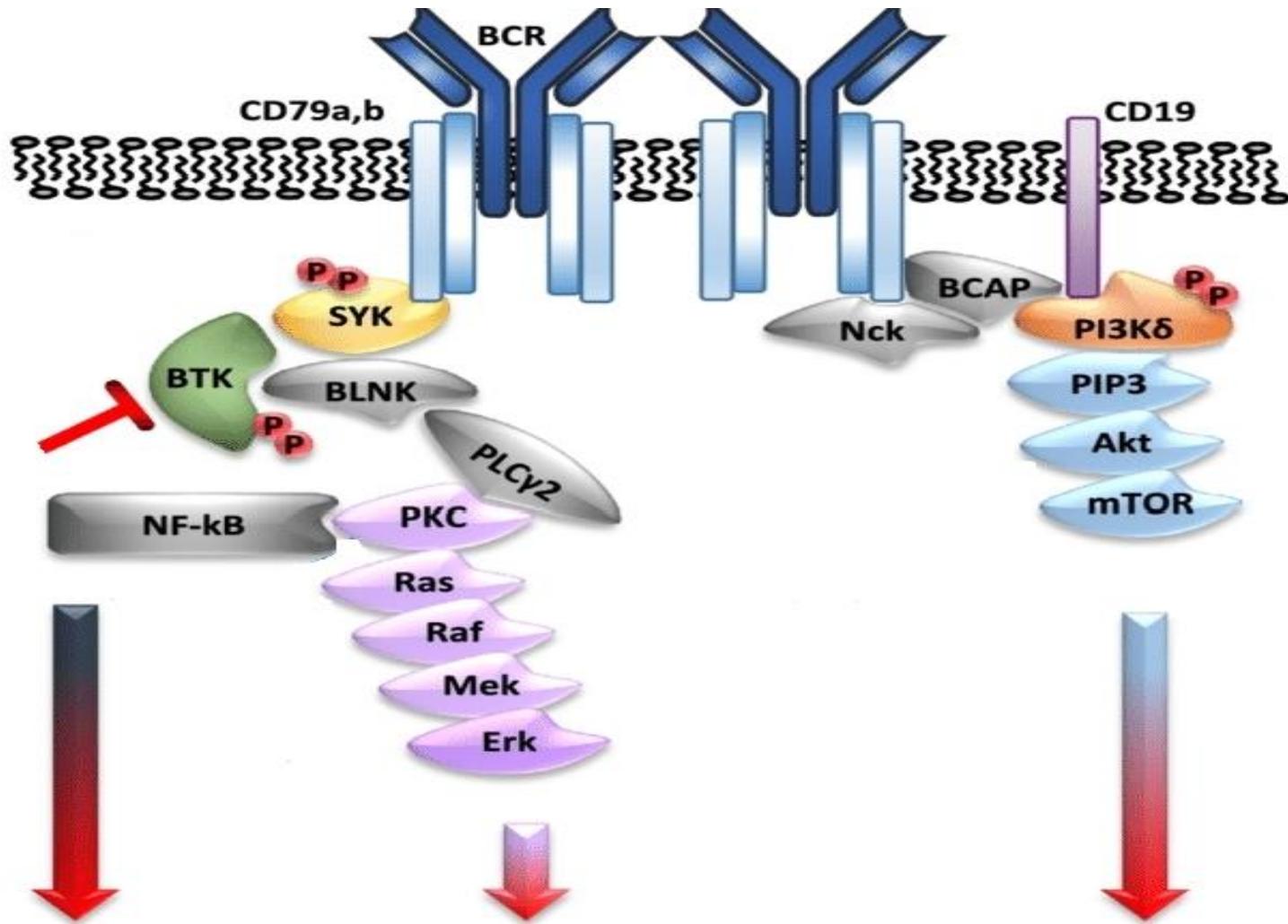
Форест-диаграмма: Сравнение ВБП на фоне режима FCR по сравнению с режимом BR у пациентов с делецией 11q



CLL12: ибрутиниб при нелеченом бессимптомном раннем ХЛЛ (стадия A Binet), среднего - высокого риска (МПИ ≥ 4)

- Бессобытийной выживаемости: медиана 47,8 месяцев в группе плацебо, не достигнута в группе ибрутиниба (отношение рисков [HR] = 0,25, 95% доверительный интервал [CI] = 0,14–0,43; $P > .0001$).

Сигнальный путь В-клеточного рецептора



Пролиферация, выживание, гуморальный иммунитет

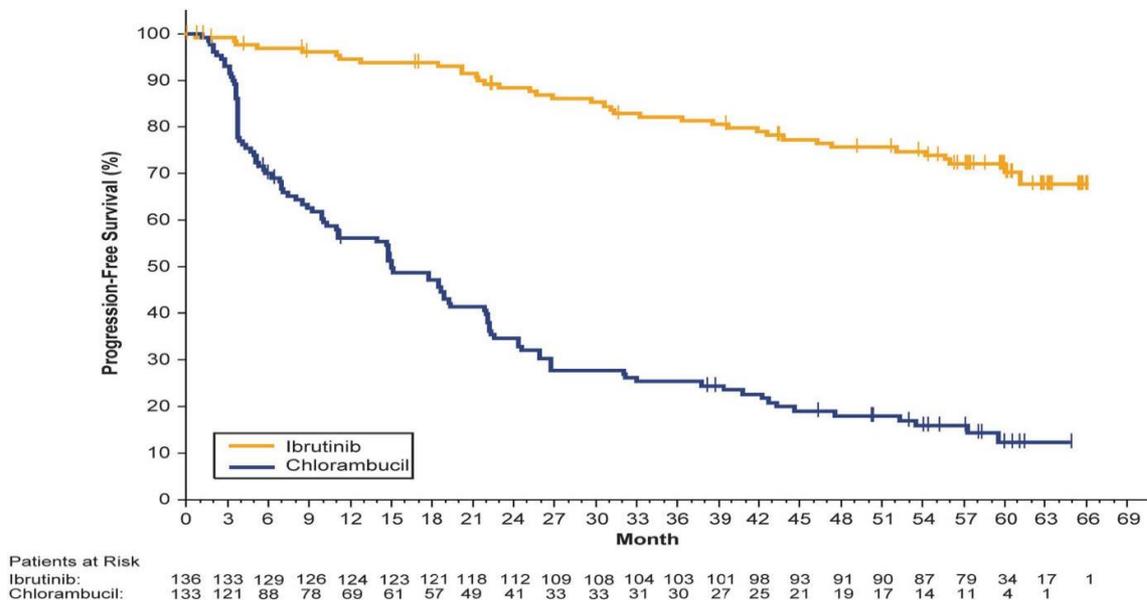
Исследования ибрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ

- RESONATE-2
- ALLIANCE
- ECOG 1912
- ILLUMINATE

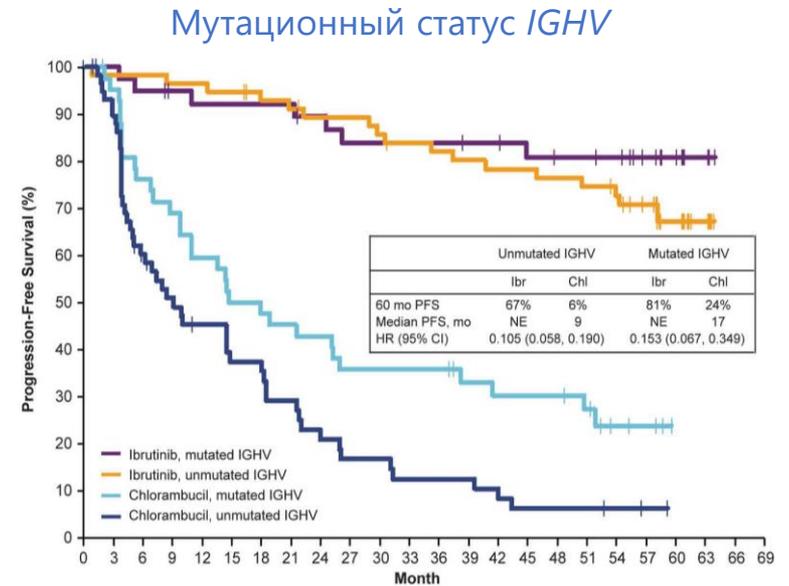
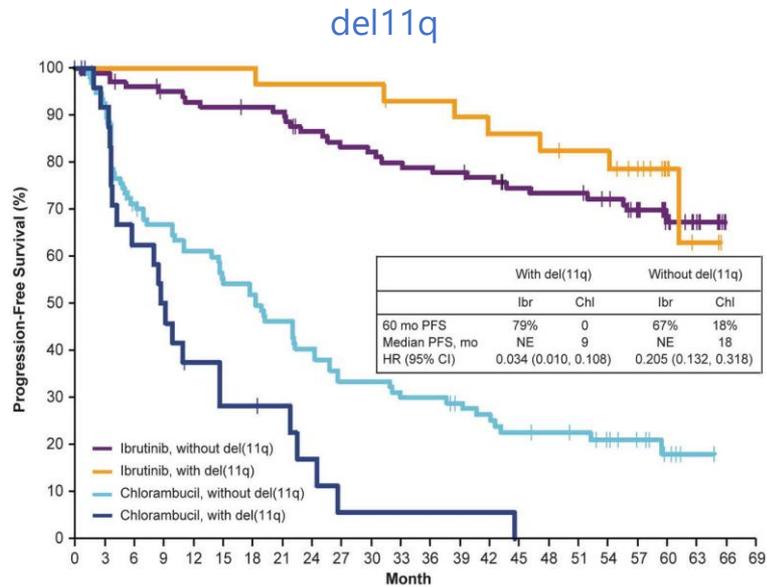
RESONATE-2: ибрутиниб в первой линии терапии у пожилых пациентов

Исходные характеристики пациентов	ибрутиниб	хлорамбуцил
Возраст, медиана ≥ 70 лет	73 71%	72 70%
Стадия Rai III/IV	44%	47%
Лимфаденопатия bulky	40%	30%
CIRS >6	31%	33%
Клиренс креатинина <60 мл/мин	44%	50%
IgHV без мутаций	43%	45%
Del17p	0%	0%
Del11q	21%	19%

Ибрутиниб уменьшает риск прогрессии или смерти на 85% (HR 0.146 [95% CI, 0.098-0.218])



RESONATE-2: влияние del11q и мутационного статуса IGHV на выживаемость



Patients at Risk

Ibrutinib, without del(11q):	101	98	94	91	89	88	87	86	80	77	76	74	73	72	70	65	64	64	61	56	24	12	1
Ibrutinib, with del(11q):	29	29	29	29	29	29	28	28	28	28	28	26	26	25	24	24	23	22	22	19	7	2	
Chlorambucil, without del(11q):	96	87	64	59	54	48	45	40	35	29	29	27	26	23	21	18	17	15	13	10	4	1	
Chlorambucil, with del(11q):	25	22	15	12	8	6	6	5	3	1	1	1	1	1	1	0							

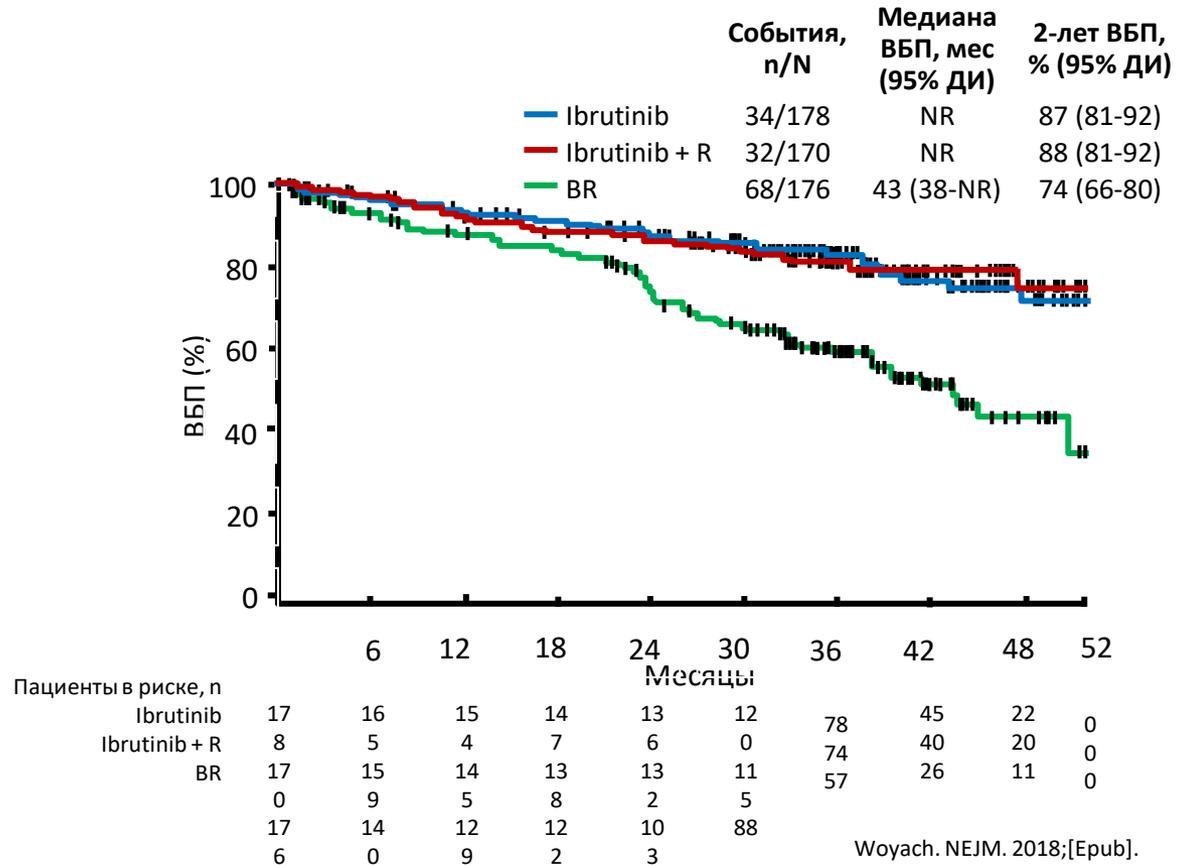
Patients at Risk

Ibrutinib, mutated IGHV	40	39	37	35	34	34	34	34	32	30	30	30	30	29	28	27	26	25	24	14	6	1
Ibrutinib, unmutated IGHV	58	57	57	56	56	55	53	52	49	49	48	45	45	43	42	42	41	41	40	36	18	11
Chlorambucil, mutated IGHV	42	40	32	29	25	22	21	19	18	15	15	15	15	13	12	11	11	10	7	5	2	
Chlorambucil, unmutated IGHV	60	52	33	27	23	20	19	14	11	8	8	6	6	6	5	3	3	3	3	2	1	

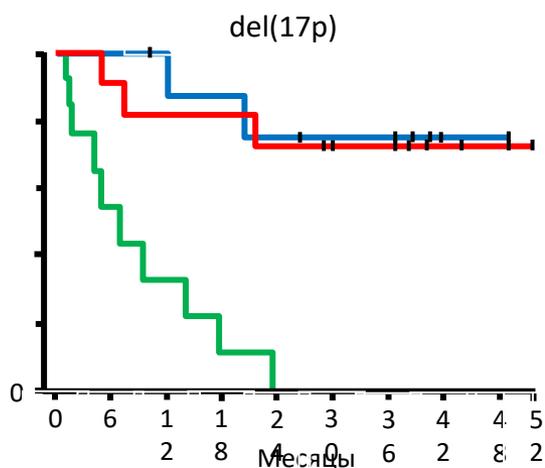
- Ибрутиниб уменьшает риск прогрессии или смерти на 97% vs хлорамбуцилом у пациентов с del11q
- Ибрутиниб уменьшает риск прогрессии или смерти на 90% и 85% vs хлорамбуцилом у пациентов с мутированным и немутированным IGHV, соответственно

ALLIANCE: Эффективность-ВБП

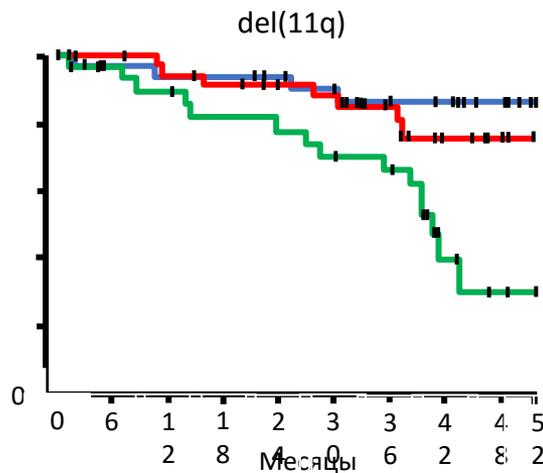
- ВБП значительно лучше в группе ibrutinib, чем BR и ibrutinib + R, чем BR (оба $P < 0.001$)
 - HR для ibrutinib vs BR: 0.39 (95% ДИ: 0.26-0.58)
 - HR для ibrutinib + R vs BR: 0.38 (95% ДИ: 0.25-0.59)
- Не было значительных отличий групп ibrutinib + R и ibrutinib моно ($P = 0.49$)
 - HR: 1.00 (95% ДИ: 0.62-1.62)



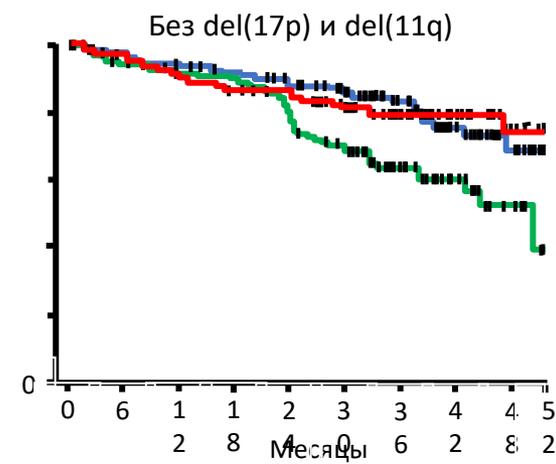
ALLIANCE: Эффективность – ВБП в зависимости от del17p и del11q



	События, n/N	Медиана PFS, мес (95% ДИ)
Ibrutinib	2/9	NE
Ibrutinib + R	3/11	NE
BR	10/14	7 (4-23)



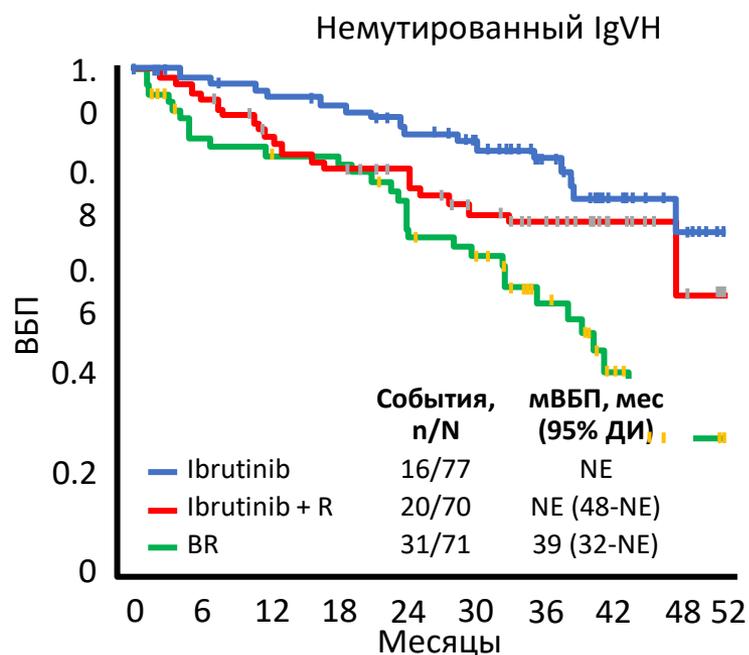
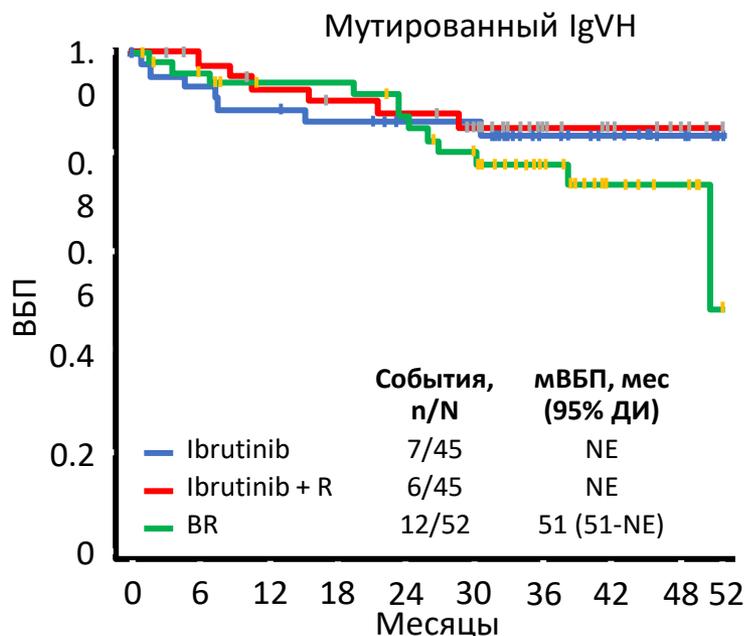
	События, n/N	Медиана PFS, мес (95% ДИ)
Ibrutinib	4/35	NE
Ibrutinib + R	7/37	NE
BR	15/33	41 (36-NE)



	События, n/N	Медиана PFS, мес (95% ДИ)
Ibrutinib	27/137	NE
Ibrutinib + R	25/132	NE
BR	45/134	51 (43-NE)

Преимущество ВБП ибрутиниб-содержащих режимов по сравнению с BR прослеживается во всех цитогенетических подгруппах, а с del(17p) наиболее выраженное.

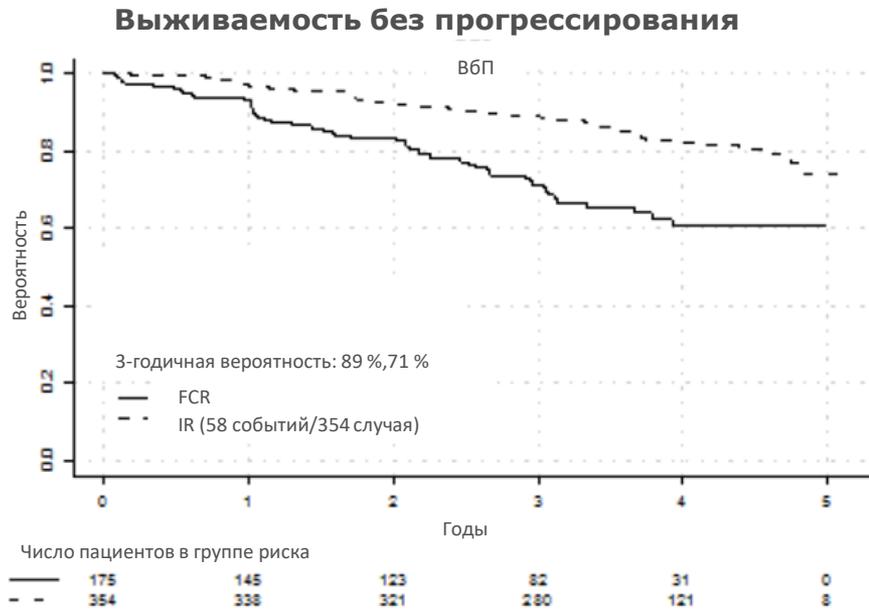
ALLIANCE: Эффективность – ВБП в зависимости от IgHV



Не было значительных отличий ВБП между группами

Увеличение ВБП среди пациентов с мутированным статусом IgHV в отличие от немутированного (HR: 0.51; 95% ДИ: 0.32-0.81)

ECOG1912: ибрутиниб + ритуксимаб обеспечивает лучшие клинические исходы в сравнении с FCR у молодых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (del17p исключены)

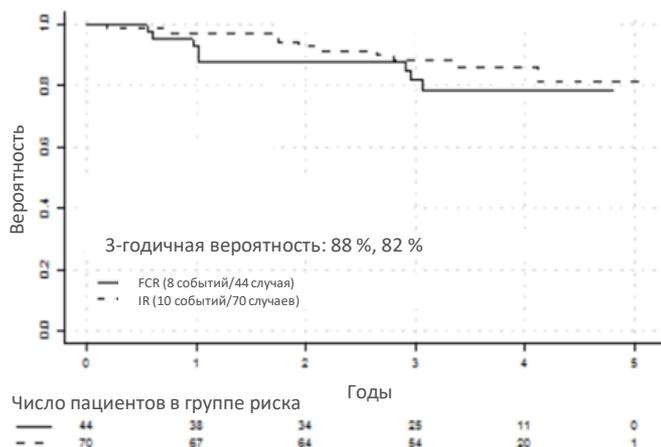


Медиана последующего наблюдения **45 месяцев**

- Было зафиксировано в общей сложности 110 случаев ВБП
 - IR: 58/354
 - FCR: 52/175
- Отношение рисков (ОР) для ВБП свидетельствует в пользу IR по сравнению с FCR
 - ОР = 0,39; 95 % ДИ 0,26–0,57; $p < 0,0001$

ECOG1912: ибрутиниб + ритуксимаб обеспечивает лучшие клинические исходы в сравнении с FCR у молодых пациентов, но только при немутированном IGHV

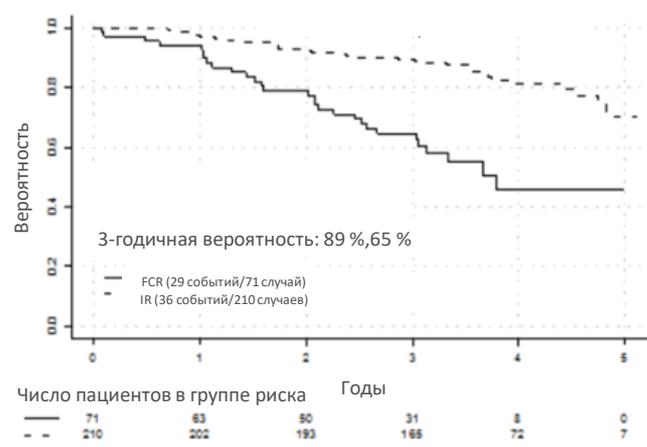
ВБП: Мутированный вариант IGHV



- Статистически значимых различий у носителей мутированного варианта IGHV выявлено не было
 - OR = 0,42; 95 % ДИ 0,16–1,16; p = 0,086

RFC зарезервирован для этой группы пациентов

ВБП: Немутированный вариант IGHV



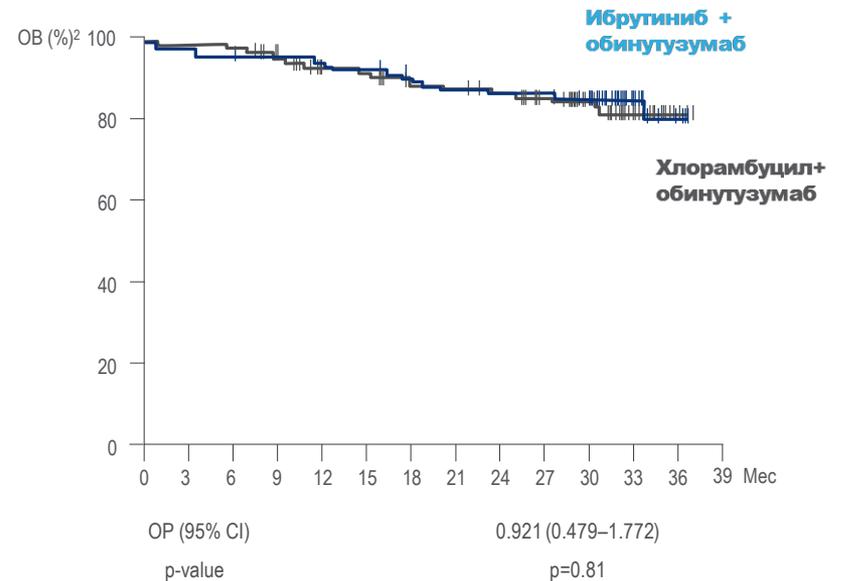
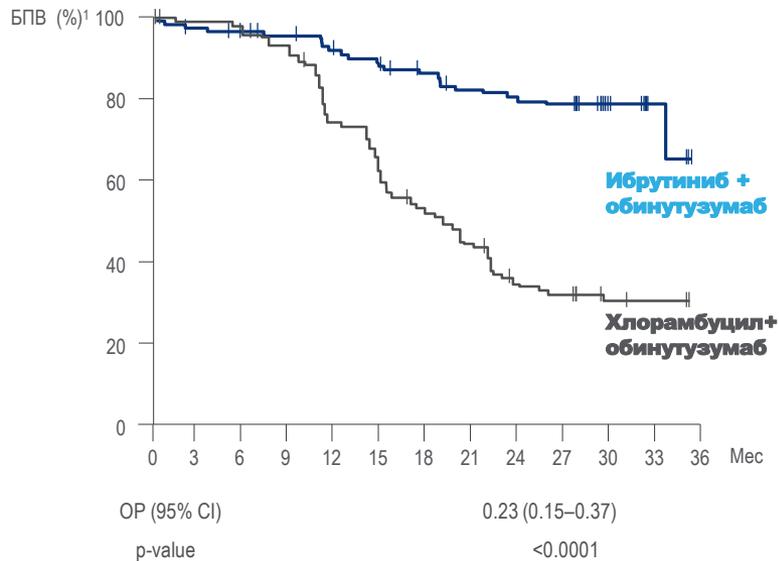
- Режим IR обладал превосходством над FCR у пациентов, имеющих немутированный вариант IGHV
 - OR = 0,28; 95 % ДИ 0,17–0,48; p < 0,0001

Исследование iLLUMINATE

Ранее нелеченный ХЛЛ

Возраст ≥ 65 лет или < 65 лет если: статус по CIRS > 6 баллов или CrCl < 70 мл\мин или del17p или P53 мутация

iLLUMINATE (медиана наблюдения 31.1 мес)

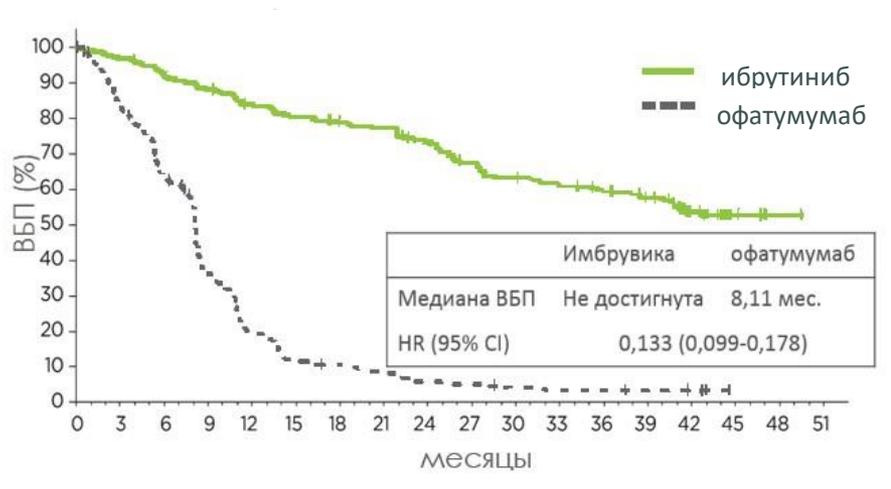


Moreno C, et al. *Lancet Oncol* 2018; Epub ahead of print; 2. Moreno C, et al. *Lancet Oncol* 2018 (supplementary appendix)

Исследования ибрутиниба при рефрактерном и рецидиве ХЛЛ

- RESONATE
- HELIOS

Resonate: Выживаемость без прогрессирования



Медиана наблюдения 44 мес.

Исследование Resonate: рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование III фазы по оценке безопасности и эффективности терапии Имбрувика в сравнении с терапией офатумумабом у пациентов с рецидивирующим/ рефрактерным ХЛЛ (n=391)

49% пациентов получили 3 и более предшествующие линии терапии

В исследование включались пациенты высокого риска:

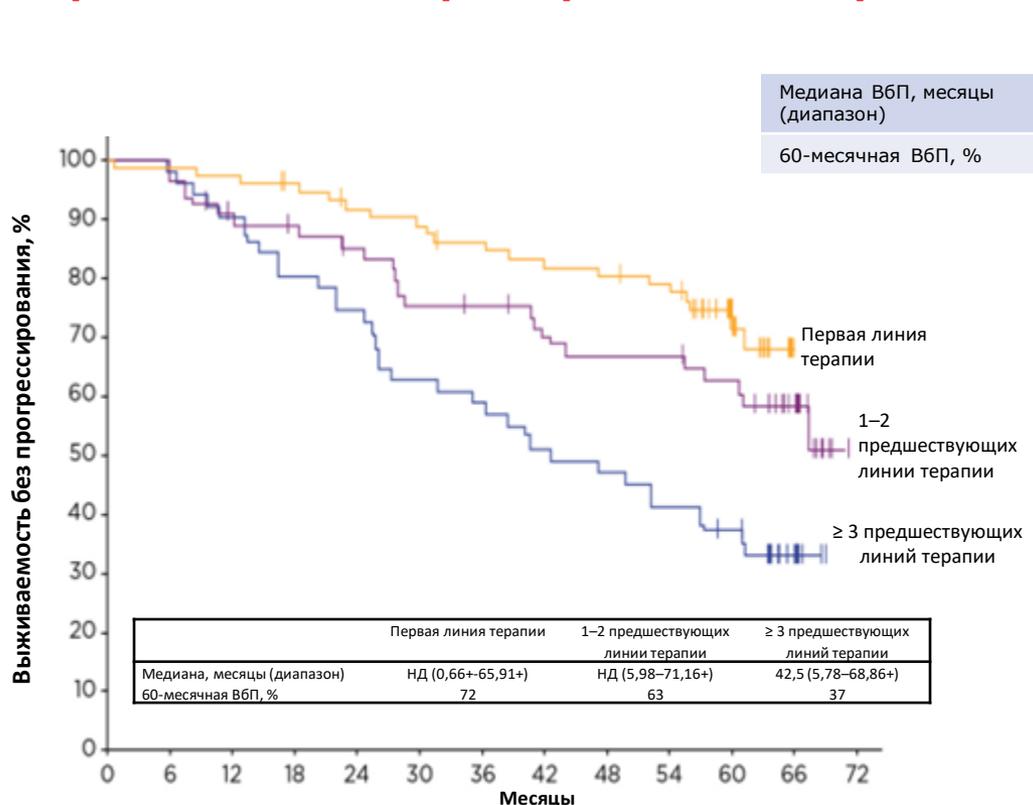
- рефрактерность к пуриновым аналогам у 45% пациентов
- медиана времени, прошедшего после предыдущей линии терапии – 8 месяцев
- наличие делеции 17p у 32% пациентов

В течение 3 лет:

- более половины пациентов в группе ибрутиниба остаются в ремиссии
- 74% пациентов в группе ибрутиниба живы

Количество линий терапии ухудшает исходов у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (RESONATE и RESONATE-2)

Зависимость **ВБП** от количества предшествующих линий терапии у пациентов, имеющих **прогностические факторы высокого риска***



	Первая линия (n = 136)	1-2 ЛТ (n = 68)	≥ 3 ЛТ (n = 67)
Медиана ВБП, месяцы (диапазон)	НД (0,66-65,91+)	НД (5,98-71,16+)	42,5 (5,78-68,86+)
60-месячная ВБП, %	72	63	37

- Применение препарата в ранних линиях терапии привело к повышению показателей ВБП у пациентов группы высокого риска:
 - Первая линия в сравнении с 1-2 предшествующими линиями терапии:
 - ОР: 0,64 (95 % ДИ 0,35-1,18)
 - Первая линия в сравнении с ≥ 3 предшествующих линий терапии:
 - ОР: 0,33 (95 % ДИ 0,19-0,57)
 - 1-2 предшествующих линии терапии в сравнении с ≥ 3 предшествующими линиями терапии:
 - ОР: 0,51 (95 % ДИ 0,30-0,87)

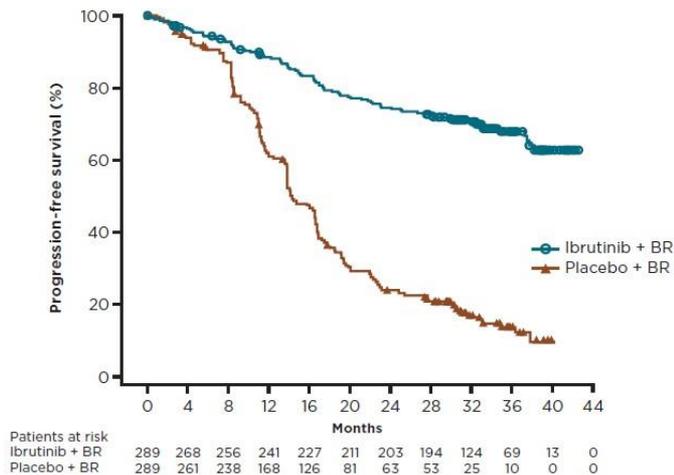
Пациенты в группе риска

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Первая линия терапии	74	73	72	69	65	63	60	57	56	54	23		
1-2 предшествующих линии терапии	55	54	48	46	43	38	37	34	32	32	29	19	
≥ 3 предшествующих линий терапии	51	50	46	41	38	32	30	26	24	21	18	7	

*Наличие мутации TP53, делеция 11q и/или отсутствие мутаций IGHV.

HELIOS: Ибрутиниб+BR vs плацебо +BR

ВБП (по оценке исследователя)



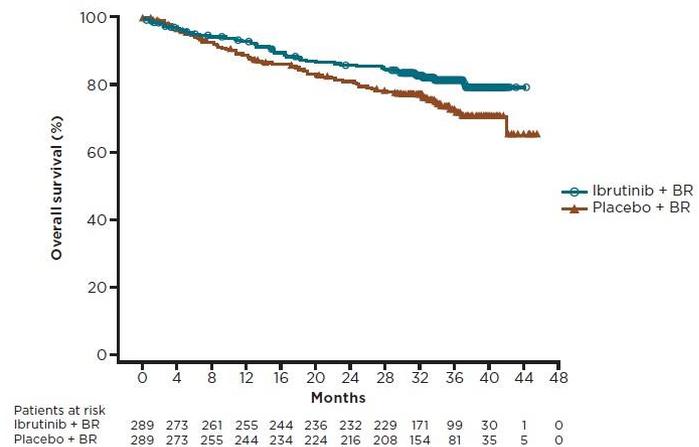
Медиана ВБП

- ибрутиниб+BR – не достигнута
- плацебо+BR - 14.3 мес.

ВБП через 36 мес.:

- **68.0%** vs 13.9%
- HR 0.206 (95% ДИ 0.159-0.265); $p < 0.0001$

ОВ (по оценке исследователя)



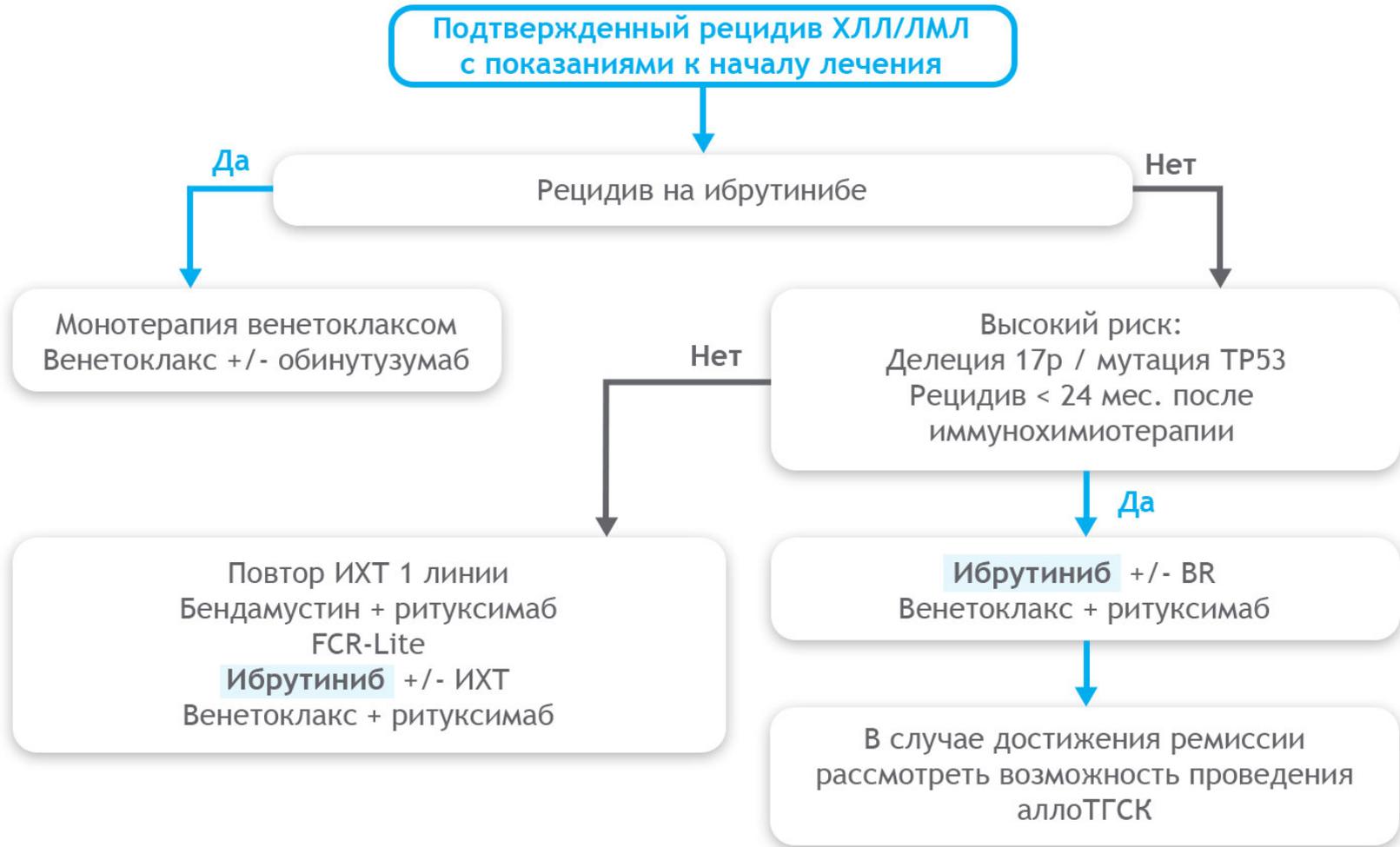
Медиана ОВ

- Не достигнута
- Значительно выше в группе ибрутиниб+BR

ОВ через 36 мес.:

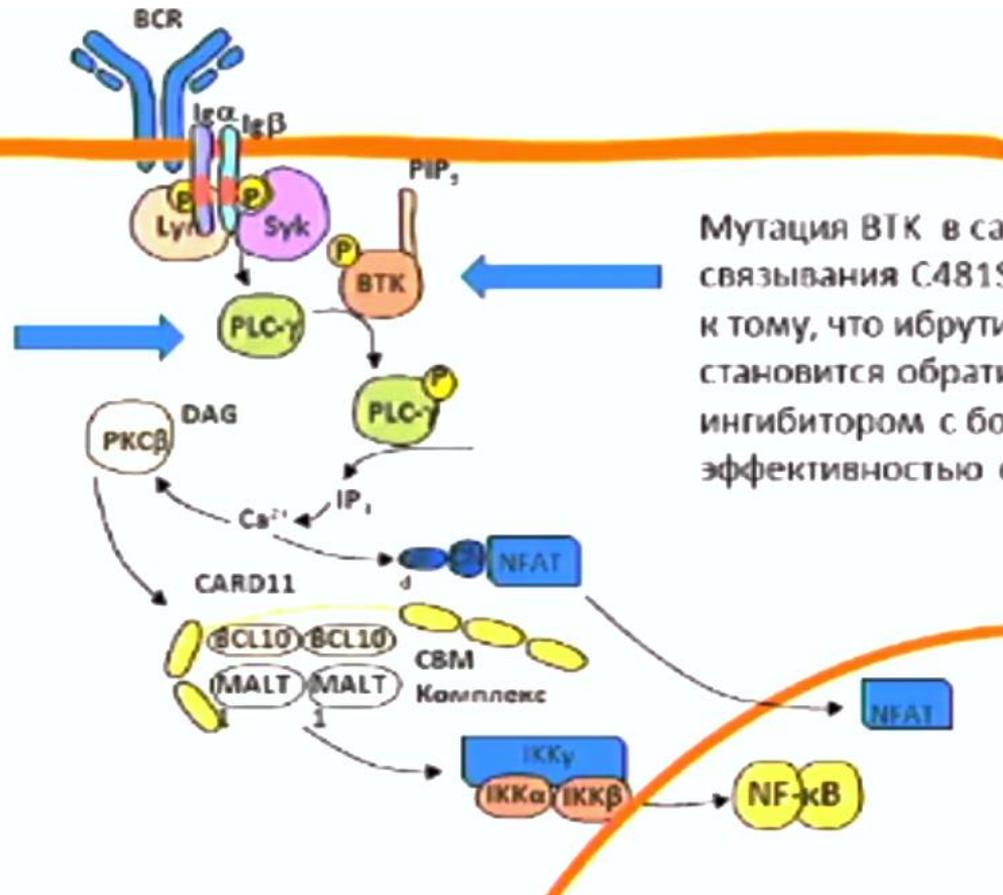
- **81.6%** vs 72.9%
- HR 0.652 (95%CI 0.454-0.935); $p = 0.0190$

Российские клинические рекомендации по выбору терапии пациента с р/р формой ХЛЛ/ЛМЛ



Рефрактерность к ибрутинибу 85-90% мутации ВТК и PLCγ2

Мутации PLCγ2 в различных участках, включая R665, L845 и S707, являющиеся мутациями с приобретением функции, приводящие к активации BCR



Мутация ВТК в сайте связывания С481S, приводящая к тому, что ибрутиниб становится обратимым ингибитором с более низкой эффективностью связывания

Спасибо за внимание!