

ХЛЛ - Новые возможности терапии

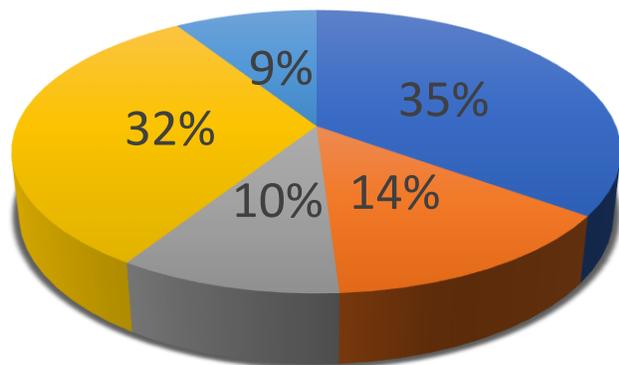
Новицкий А. В.
г. Санкт-Петербург

Лекция поддерживается компанией Эббви

Мнение автора может не совпадать с позицией компании

Эпидемиология ХЛЛ: мировые данные

Варианты лейкозов¹



■ ХЛЛ ■ ХМЛ ■ ОЛЛ ■ ОМЛ ■ Прочие

Число новых случаев в год³ 191 000

Летальность³ 61 000

МУЖ/ЖЕН³
на 100 000 нас/год 5,87/4,01

✓ На долю лейкозов приходится 2,6% от всех опухолевых заболеваний

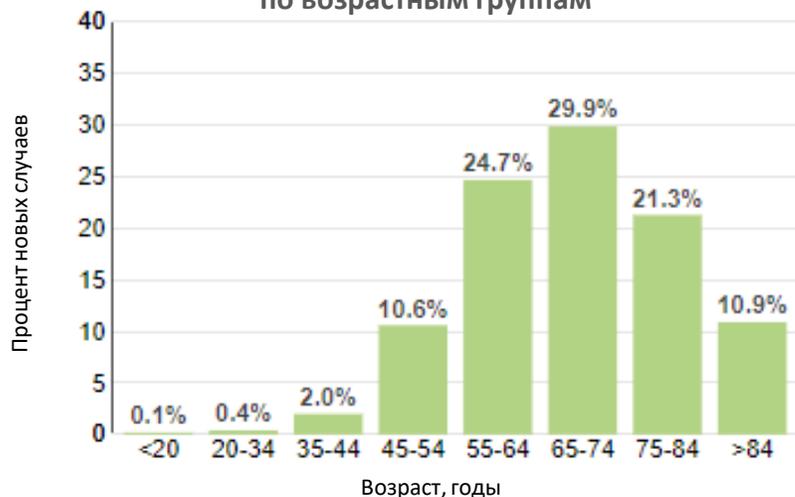
✓ Хронический лимфолейкоз наиболее частый вид лейкоза

✓ Риск заболеть ХЛЛ увеличивается с возрастом

✓ Мужчины болеют ХЛЛ чаще женщин

✓ Заболеваемость ХЛЛ зависит от расы и географического региона: высокие показатели заболеваемости у Европейцев, а особенно низкие показатели заболеваемости у Азиатов (таких как Китай и Япония)

Частота новых случаев ХЛЛ/ЛМЛ по возрастным группам²



Средний возраст на момент постановки диагноза

68 лет

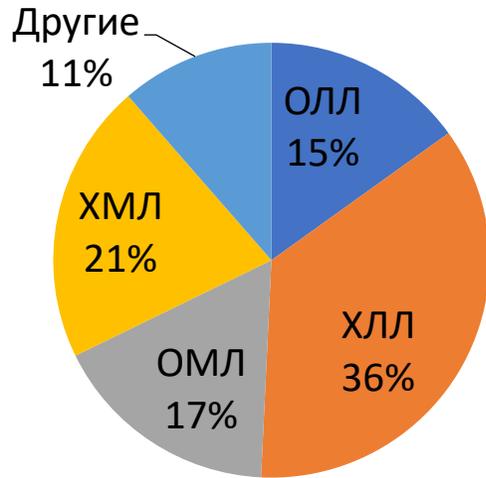
1. <http://iccnetwork.org/cancerfacts/>. Accessed November 22, 2014.

2. Seer.cancer.gov 20.12.2019

3. CLL_Europe_2017_Report.pdf. Published 2017. Accessed July 18, 2019. <https://www.lymphomacoalition.org/images/subtypereports/>

Эпидемиология ХЛЛ: данные РФ

Варианты лейкозов



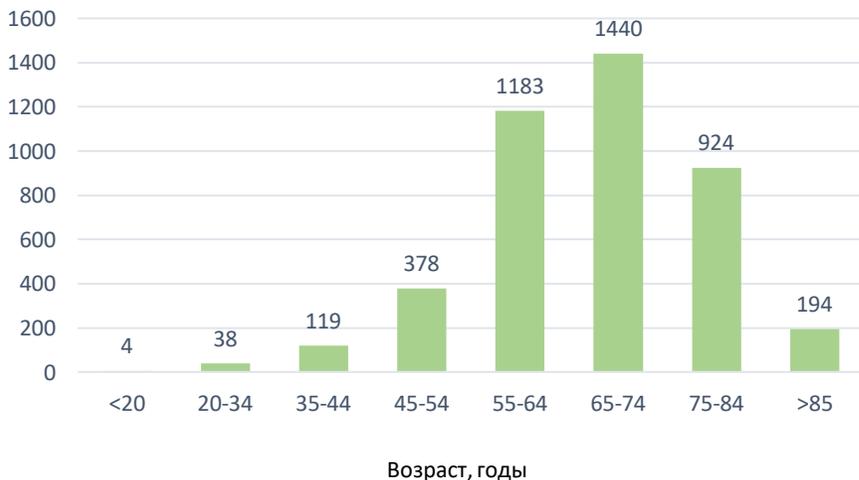
Число новых случаев в год 4318

Летальность (все лейкозы) 7691

МУЖ/ЖЕН³ на 100 000 нас/год 2,32/1,23

- ✓ Хронический лимфолейкоз наиболее частый вид лейкоза в РФ
- ✓ Заболеваемость ХЛЛ в России ниже в сравнении с Европейскими и Американскими данными (заболеваемость 1,65 на 100 тыс. населения)

Частота новых случаев ХЛЛ по возрастным группам в 2018 году



Средний возраст на момент постановки диагноза

61 год

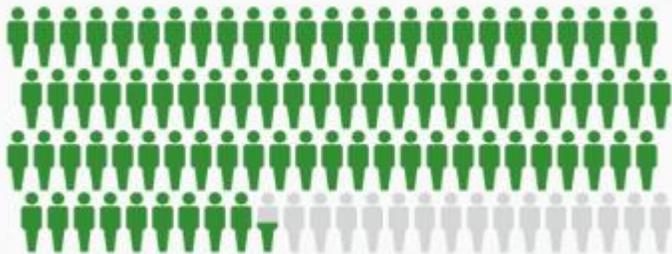
- ✓ Риск заболеть ХЛЛ увеличивается с возрастом
- ✓ Мужчины болеют ХЛЛ чаще женщин
- ✓ Отсутствуют данные смертности от ХЛЛ в РФ

Что влияет на результаты терапии ХЛЛ?



Факторы риска¹

- Возраст
- Воздействие химических веществ
- Семейный анамнез
- Пол
- Раса/национальность



5-летняя общая выживаемость при ХЛЛ

Европа, мужчины
старше 15 лет,
2000-2007гг²

68%

Европа, женщины
старше 15 лет,
2000-2007гг²

74%

Германия,
2009-2011гг³

80%

США,
2009-2015гг⁴

84,5%

**Хронический лимфолейкоз
в настоящее время не излечим**

1. Linet M et al., *Br J Haematol.* 2007;139:673.
2. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/>
3. D. Pulte et al. *J Hematol Oncol.* 2016; 9: 28.
4. Seer.cancer.gov 20.12.2019

Факторы неблагоприятного прогноза = группа высокого риска

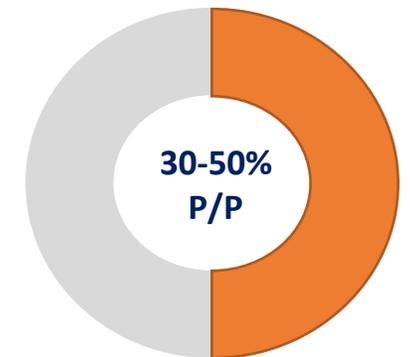
Цитогенетические аномалии

80% пациентов с ХЛЛ имеют хромосомные аномалии, определяемые с помощью FISH

	Частота встречаемости (%)	Медиана выживаемости (мес)
Del 17p	7	32
Del 11q	17	79
Трисомия 12	14	114
Del 13q	36	133

TP53 и Del 17p

Наличие мутации TP53 и del 17p у больных с ХЛЛ снижают показатели выживаемости и лежат в основе формирования механизмов химиорезистентности опухоли к проводимой терапии



Факторы неблагоприятного прогноза = группа высокого риска

Статус IGHV

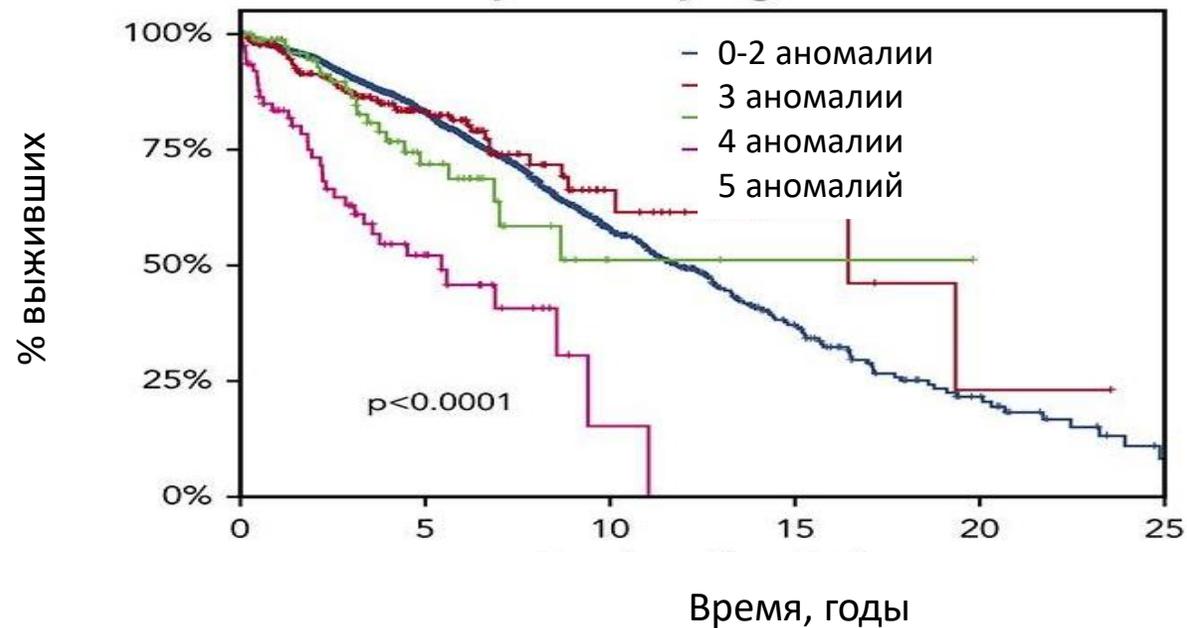
Немутированный статус ассоциируется с коротким периодом продолжительности ремиссий

	Мут. IGHV	Немут. IGHV
Продолжительность ремиссии после инициации терапии	10-15 лет	3-4 года

Факторы неблагоприятного прогноза = группа высокого риска

Комплексный кариотип

Обнаружение более 3-х комплексных цитогенетических аномалий, определяемых при стандартном кариотипировании



Развитие лечения ХЛЛ¹⁻⁷



1. Kay NE. *Blood*. 2006;107:848. 2. Montserrat E. *Blood*. 2005;105:2-3. 3. Rituxan® (rituximab) [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2014. 4. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th Ed: Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. 5. Gazyva® (obinutuzumab) [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2015. 6. Imbruvica® (ibrutinib) [prescribing information]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2015. 7. Zydelig® (idelalisib) [prescribing information]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2014.

C del17p/TP53mut

Предпочтительные режимы:	Другие рекомендуемые режимы:
<ul style="list-style-type: none"> Акалабрутиниб ± Обинутузумаб Ибрутиниб (категория 1) Венетоклакс ± Обинутузумаб 	<ul style="list-style-type: none"> Алемтузумаб ± Ритуксимаб ВДМП + Ритуксимаб Обинутузумаб

Без del17p/TP53mut

Возраст < 65 лет, без значимой коморбидности	Предпочтительные режимы:	Другие рекомендуемые режимы:
	<ul style="list-style-type: none"> Ибрутиниб (категория 1) Акалабрутиниб ± Обинутузумаб Венетоклакс ± Обинутузумаб 	<ul style="list-style-type: none"> Бендамустин + МАТ анти CD 20 FCR FR (для пациентов с mut IGHV) ВДМП + Ритуксимаб (категория 2B) Ибрутиниб + Ритуксимаб (категория 2B) PCR (пентостатин, циклофосфан, ритуксимаб) (категория 3)

Выраженная коморбидность, невозможность проведения флударабин-содержащих режимов, возраст ≥ 65 лет или молодые пациенты с клиренсом креатинина < 70 мл/мин	Предпочтительные режимы:	Другие рекомендуемые режимы:
	<ul style="list-style-type: none"> Ибрутиниб (категория 1) Акалабрутиниб + Обинутузумаб Венетоклакс + Обинутузумаб 	<ul style="list-style-type: none"> Бендамустин + МАТ анти CD 20 Хлорамбуцил + Обинутузумаб ВДМП + Ритуксимаб (категория 2B) Ибрутиниб + Обинутузумаб (категория 2B) Обинутузумаб (категория 2B) Хлорамбуцил (категория 3) Ритуксимаб (категория 3)

Поддерживающая терапия леналидомидом после 1 линии у пациентов высокой группы риска (МОБ в ПК $>10^{-2}$ или $\geq 10^{-4}$ или $< 10^{-2}$ с немут IGHV)

1 линия терапии

* - все рекомендации категории 2A, если не указано иное

C del17p/TP53mut

Предпочтительные режимы:

- Акалабрутиниб (категория 1)
- Ибрутиниб (категория 1)
- **Венетоклакс ± Ритуксимаб** (категория 1)
- Дувелисиб
- Иделалисиб + Ритуксимаб
- Венетоклакс

Другие рекомендуемые режимы:

- Алемтузумаб ± Ритуксимаб
- ВДМП + Ритуксимаб
- Иделалисиб
- Леналидомид ± Ритуксимаб
- Офатумумаб

Без del17p/TP53mut

Возраст < 65 лет, без значимой коморбидности

Предпочтительные режимы:

- Акалабрутиниб (категория 1)
- Ибрутиниб (категория 1)
- **Венетоклакс + Ритуксимаб** (категория 1)
- Дувелисиб
- Иделалисиб + Ритуксимаб

Другие рекомендуемые режимы:

- Алемтузумаб ± Ритуксимаб, BR, FC + офатумумаб, FCR, ВДМП + Ритуксимаб, Иделалисиб,
- Леналидомид ± Ритуксимаб,
- Обинутузумаб, Офатумумаб,
- **Венетоклакс**, PCR (пентостатин, циклофосфан, ритуксимаб), BR + ибрутиниб (категория 2B), BR + иделалисиб (категория 2B)

Выраженная коморбидность, невозможность проведения флударабин-содержащих режимов, возраст ≥ 65 лет или молодые пациенты с клиренсом креатинина < 70 мл/мин

Предпочтительные режимы:

- Акалабрутиниб (категория 1)
- Ибрутиниб (категория 1)
- **Венетоклакс + Ритуксимаб** (категория 1)
- Дувелисиб
- Иделалисиб + Ритуксимаб

Другие рекомендуемые режимы:

- Алемтузумаб ± Ритуксимаб
- Хлорамбуцил + Ритуксимаб
- FCR-lite
- ВДМП + Ритуксимаб
- Иделалисиб
- Леналидомид ± Ритуксимаб
- Обинутузумаб
- Офатумумаб
- **Венетоклакс**
- PCR lite (пентостатин, циклофосфан, ритуксимаб)
- Ритуксимаб в повышенной дозе
- BR ± Ибрутиниб/Иделалисиб

Поддерживающая терапия после ХИТ (при достижении частичного ответа)
Леналидомид
Офатумумаб (категория 2B)

Терапия первой линии ХЛЛ - РФ

Подтвержденный диагноз ХЛЛ

Наличие показаний по критериям iwCLL2018

Да

Нет

делеция17p/мутация TP 53

Да

Нет

Кандидат на аллоТГСК

Молодые конкуренты без значимой коморбидности

Нет

Да

Нет

Ибрутиниб

Ибрутиниб
Венетоклак+Обинутузумаб

Да

Достигнут ответ

- FCR,
- BR
- ибрутиниб±ритуксимаб
- Венетоклак+Обинутузумаб

- Хлорамбуцил+Обинутузумаб
- Бентамустин± ритуксимаб
- Ибрутиниб ± ритуксимаб
- FCR light
- Хлорамбуцил+ритуксимаб
- Монотерапия антиCD20 антителами
- Ибрутиниб в малых дозах
- Венетоклак+Обинутузумаб

Да

Нет

аллоТГСК при возможности

Терапия второй линии

Выжидательное наблюдение

Терапия рецидива ХЛЛ с показаниями к лечению-РФ

Рецидив после ибрутиниба

Монотерапия Венетоклаксом
Венетоклакс +/- Обинутузумаб

Высокий риск: Делеция 17p / мутации TP53
Рецидив <24 мес
после иммунохимиотерапии

да

Ибрутиниб +/- BR;
Венетоклакс + ритуксимаб

При возможности, рассмотреть
алло-ТКМ в ремиссии

нет

Повтор ИХТ 1 линии
Бендамустин + ритуксимаб
FCR-Lite
Ибрутиниб +/- BR;
Венетоклакс + ритуксимаб

Эволюция целей терапии ХЛЛ: от стабилизации заболевания к МОБ негативным ремиссиям

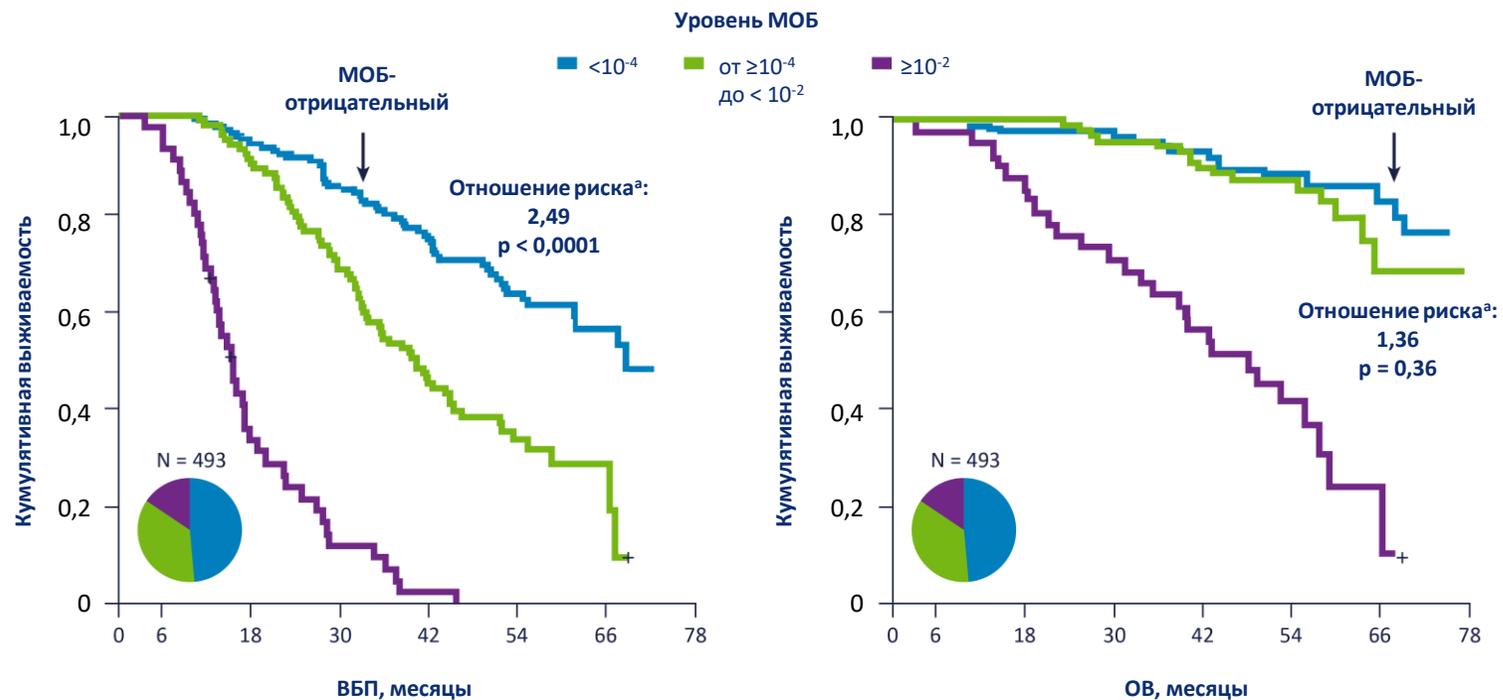
Цели лечения в первую очередь определяются возрастом, а также числом и тяжестью сопутствующих заболеваний, 1 линия терапии

Коморбидность, возраст	Нет значимой коморбидности	Значимая коморбидность	Старческий возраст, органная патология
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия, эрадикация МОБ	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная

Статус по МОБ и прогноз после первой линии терапии

- Статус по МОБ обычно используется как прогностический фактор после первой линии терапии, а также для мониторинга прогрессирования заболевания или рецидива.¹

Более высокая ВБП и ОВ у МОБ-отрицательных пациентов ($<10^{-4}$), впервые получающих лечение по поводу ХЛЛ (первая линия терапии) с использованием схем FCR или FC.^{2,3}

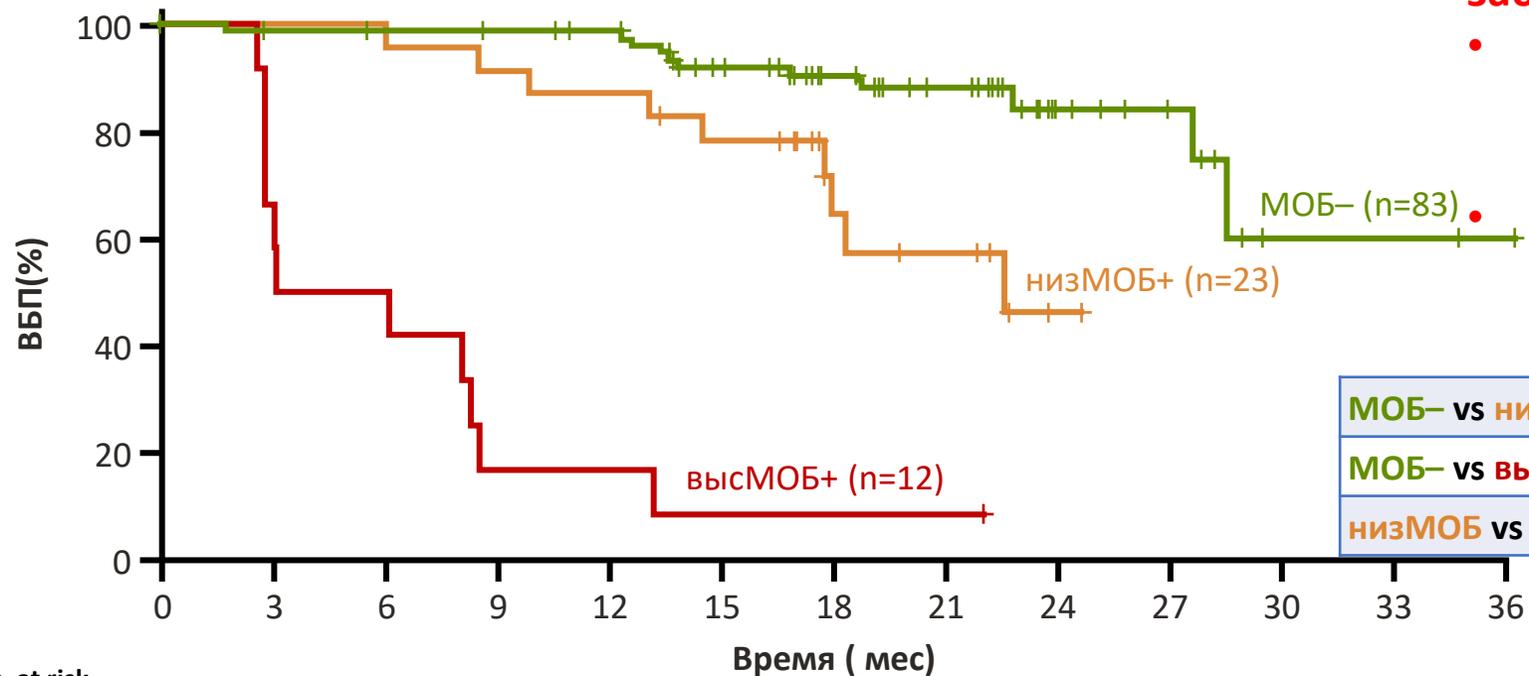


^a Отношение риска сравнивает МОБ $<10^{-4}$ (синий) и МОБ $\geq 10^{-4}$ но $<10^{-2}$ (зеленый)
FCR — флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб; FC — флударабин, циклофосфамид.

1. Varghese AM et al. *Curr Hematol Malig Rep.* 2010;5:35-44.
2. Böttcher S et al. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2013;27(2):267-288.
3. Böttcher S et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):980-988.

Мурано: (Вен+Рит vs BR)

Терапия ингибиторами BCL-2 дает возможность достижения большого числа МОБ-негативных ремиссий



No. at risk

МОБ-	83	78	77	76	74	63	42	33	13	9	2	2	1
низМОБ+	23	23	23	21	20	17	9	7	1				
высМОБ+	12	8	6	2	2	1	1	1					

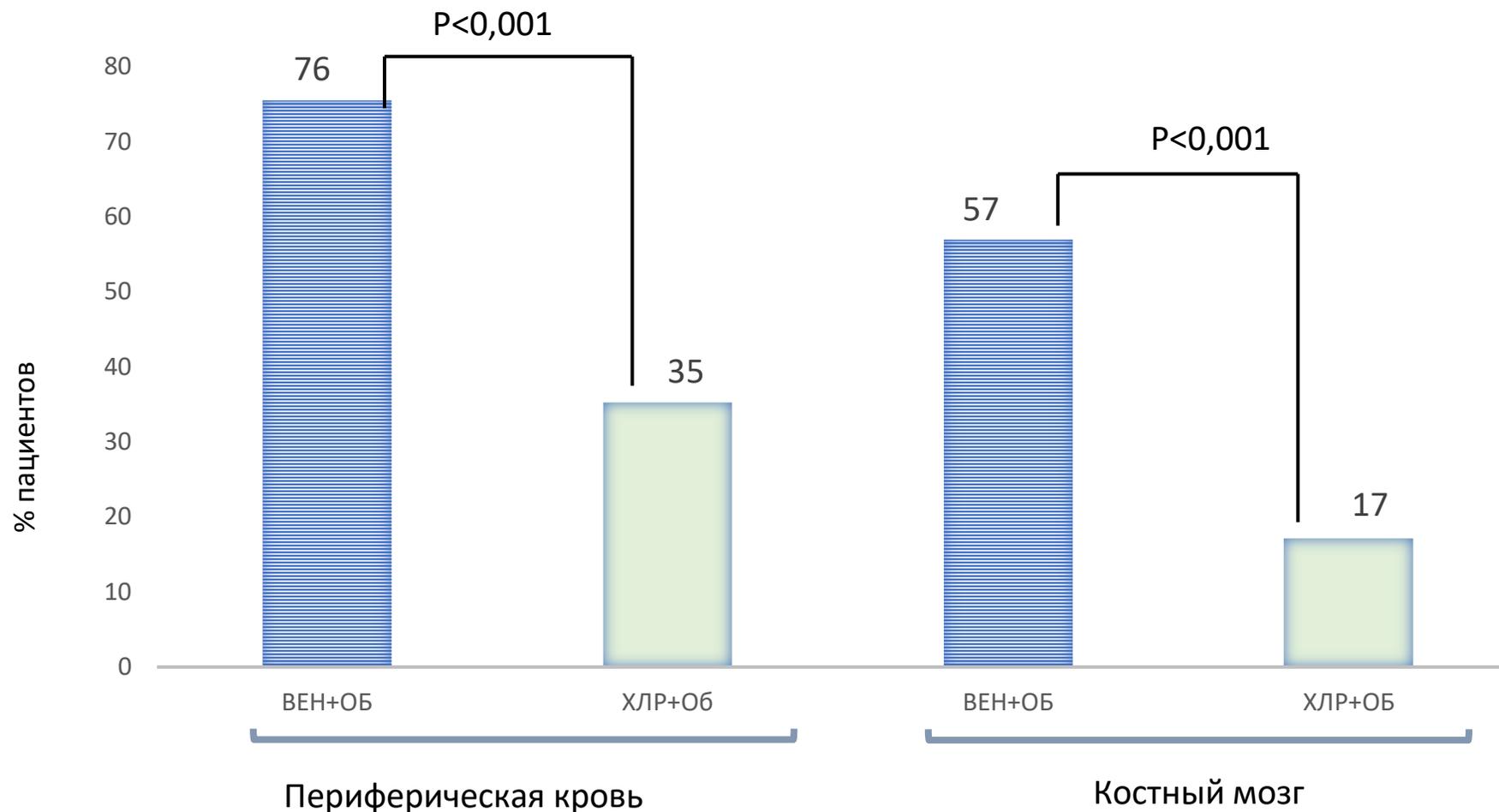
Риск прогрессирования заболевания был

- на 75% ниже у пациентов с негМОБ в сравнении с низким МОБ
- на 97% ниже у пациентов с негМОБ в сравнении с высМОБ

	HR (95% CI)
МОБ- vs низМОБ+	0.25 (0.10–0.64)
МОБ- vs высМОБ+	0.03 (0.01–0.09)
низМОБ vs высМОБ+	0.13 (0.05–0.34)

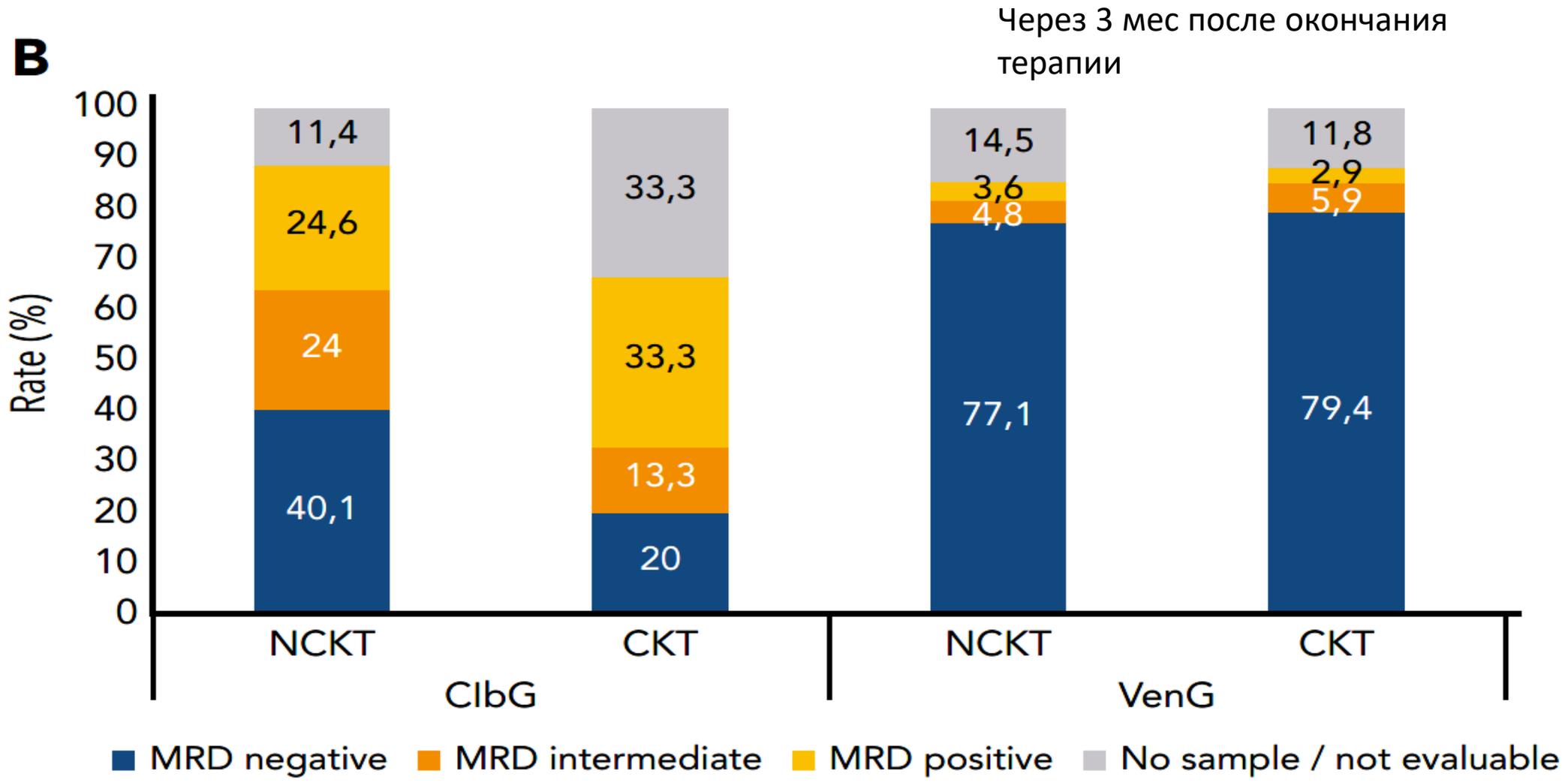
Как и в исследованиях с ХИТ, МОБ является надежным предиктором ВБП

CLL14: (Венетоклакс+Обинутузумаб vs Хлорамбуцил+Обинутузумаб в 1 линии лечения ХЛЛ : МОБнег статус



МОБнег статус достоверно чаще регистрировался в группе пациентов, получавших VEN+OB

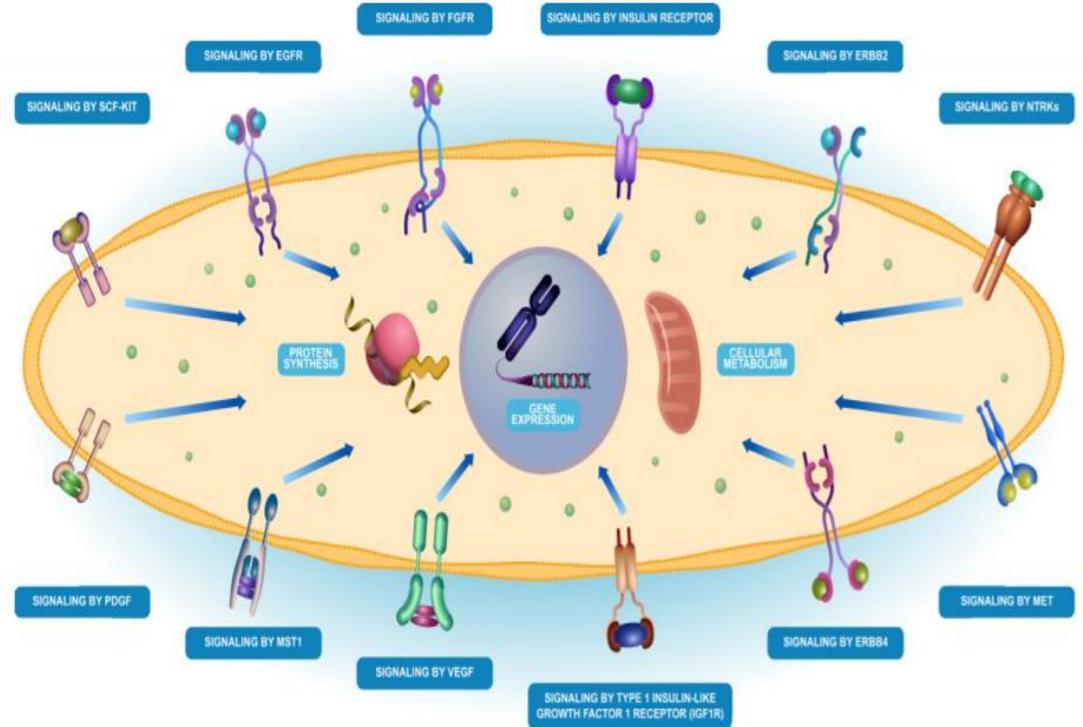
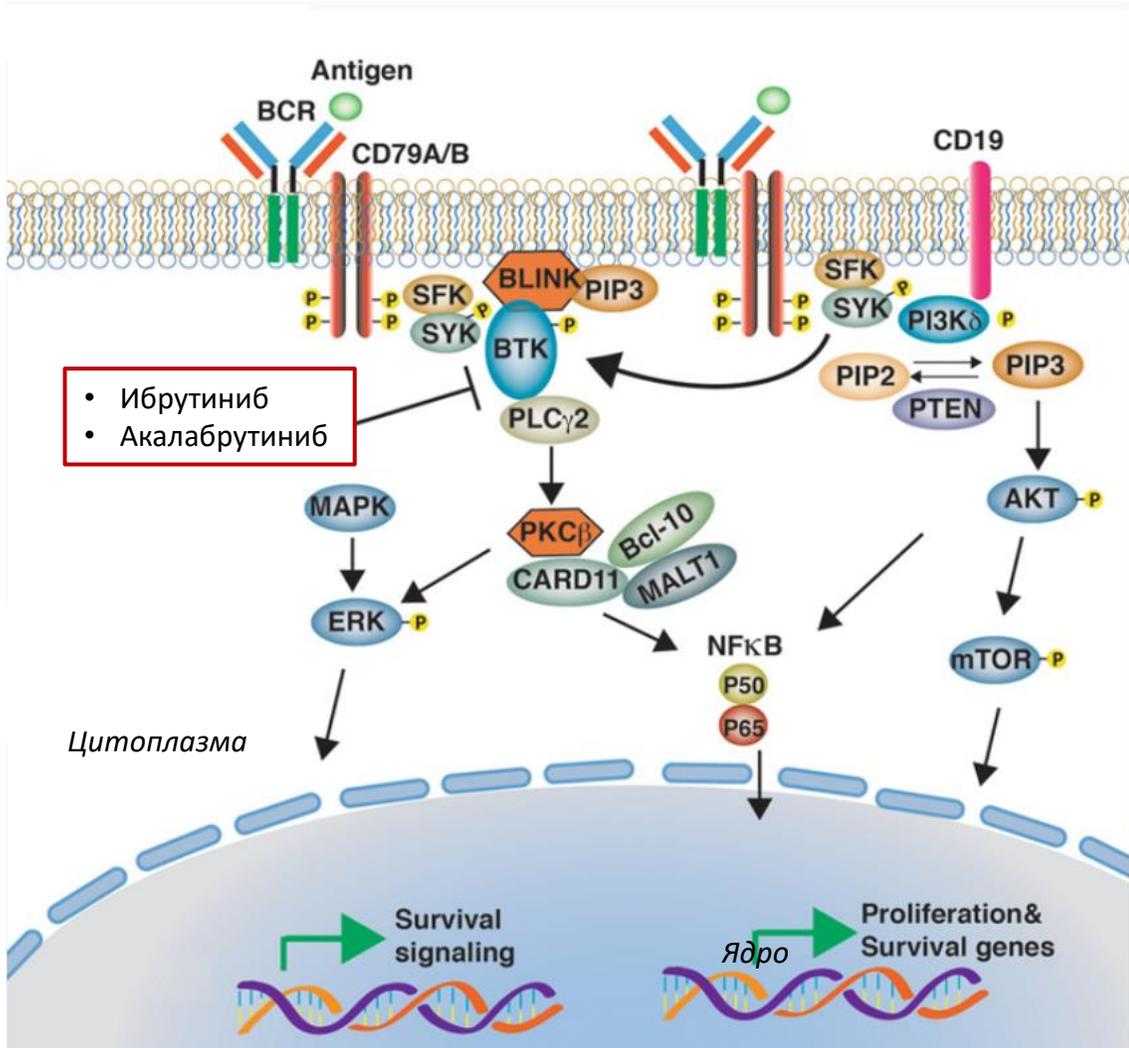
CLL14: Достижение МОБ-негативных ремиссий даже у пациентов с неблагоприятными, факторами прогноза



Al-Sawaf et al., High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia
 blood® 12 MARCH 2020 | VOLUME 135, NUMBER 11, 866-869

Механизм действия акалабрутиниба

Ингибиторы БТК - идентичный механизм действия, разница - в селективности воздействия на тирозинкиназы



Показания:

- Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома у взрослых пациентов; мантийноклеточная лимфома у взрослых пациентов, которые получили по крайней мере одну линию терапии.
- Акалабрутиниб в капсулах по 100 мг для приёма 2 раза в сутки.

Основные исследования таргетных препаратов

Ибрутиниб

- **RESONATE-2** - 1 линия (ибрутиниб vs хлорамбуцил)
- **iLLUMINATE:** - 1 линия (ибрутиниб+оби vs хлорамбуцил +оби)
- **RESONATE** - р\р ХЛЛ (ибрутиниб vs офатумумаб)
- **HELIOS** - р\р ХЛЛ (ибрутиниб+BR vs плацебо+BR)

Венетоклакс

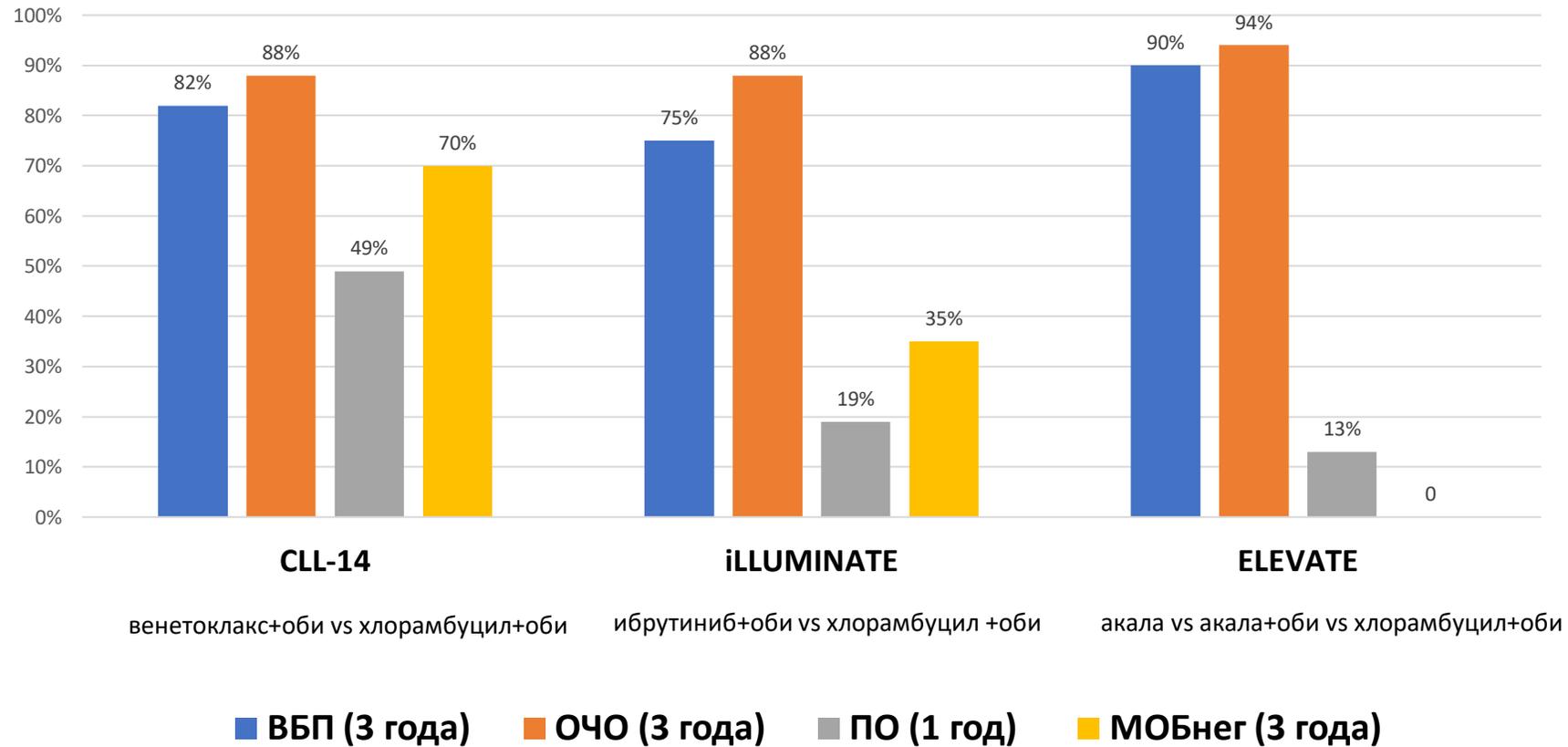
- **Mirano** - 1 линия (венетоклакс +R vs BR)
- **CLL14** - р\р ХЛЛ (венетоклакс+оби vs хлорамбуцил+оби)

Акалабрутиниб

- **ASCEND** - р\р ХЛЛ (акала vs идедалисиб+рит vs BR)
- **ELEVATE** - 1 линия (акала vs акала+оби vs хлорамбуцил+оби)

Эффективность таргетной терапии при 1 линии ХЛЛ

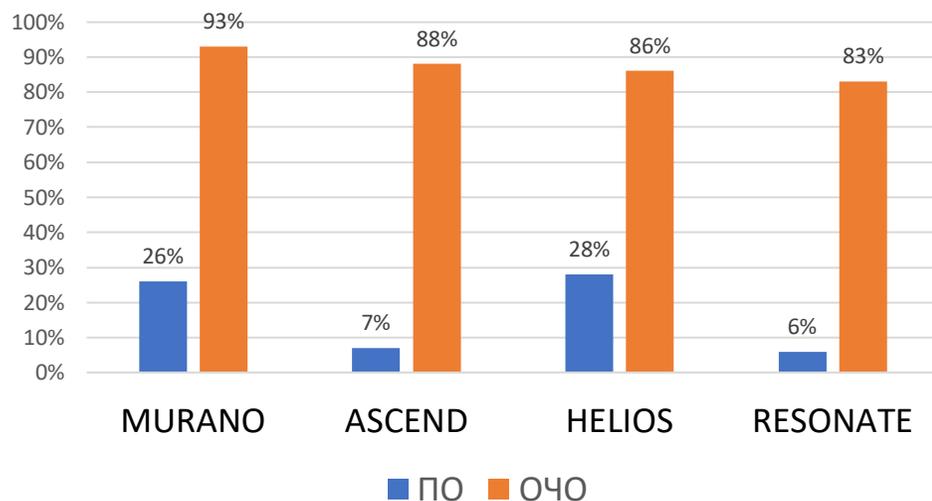
Сравнительные данные по эффективности терапии



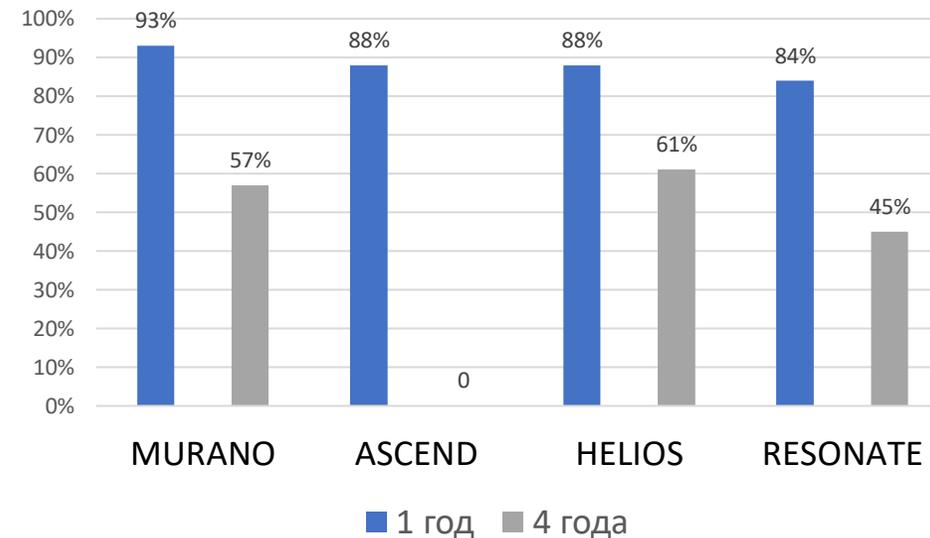
Прямые сравнения не проводились

Эффективность таргетной терапии при **РР ХЛЛ**

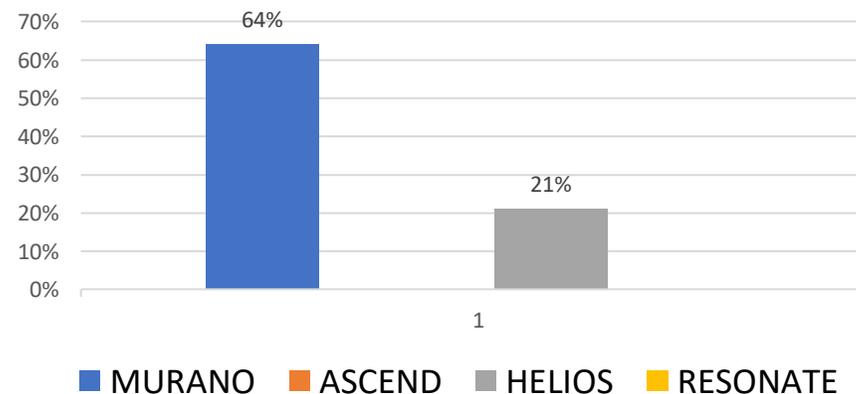
Ответ на терапию (1 год)



ВБП (1 и 4 года)



МОБнег статус (2 года)



Прямые сравнения не проводились

Затраты на комбинацию венетоклакс+ритуксимаб и ибрутиниб в течение цикла

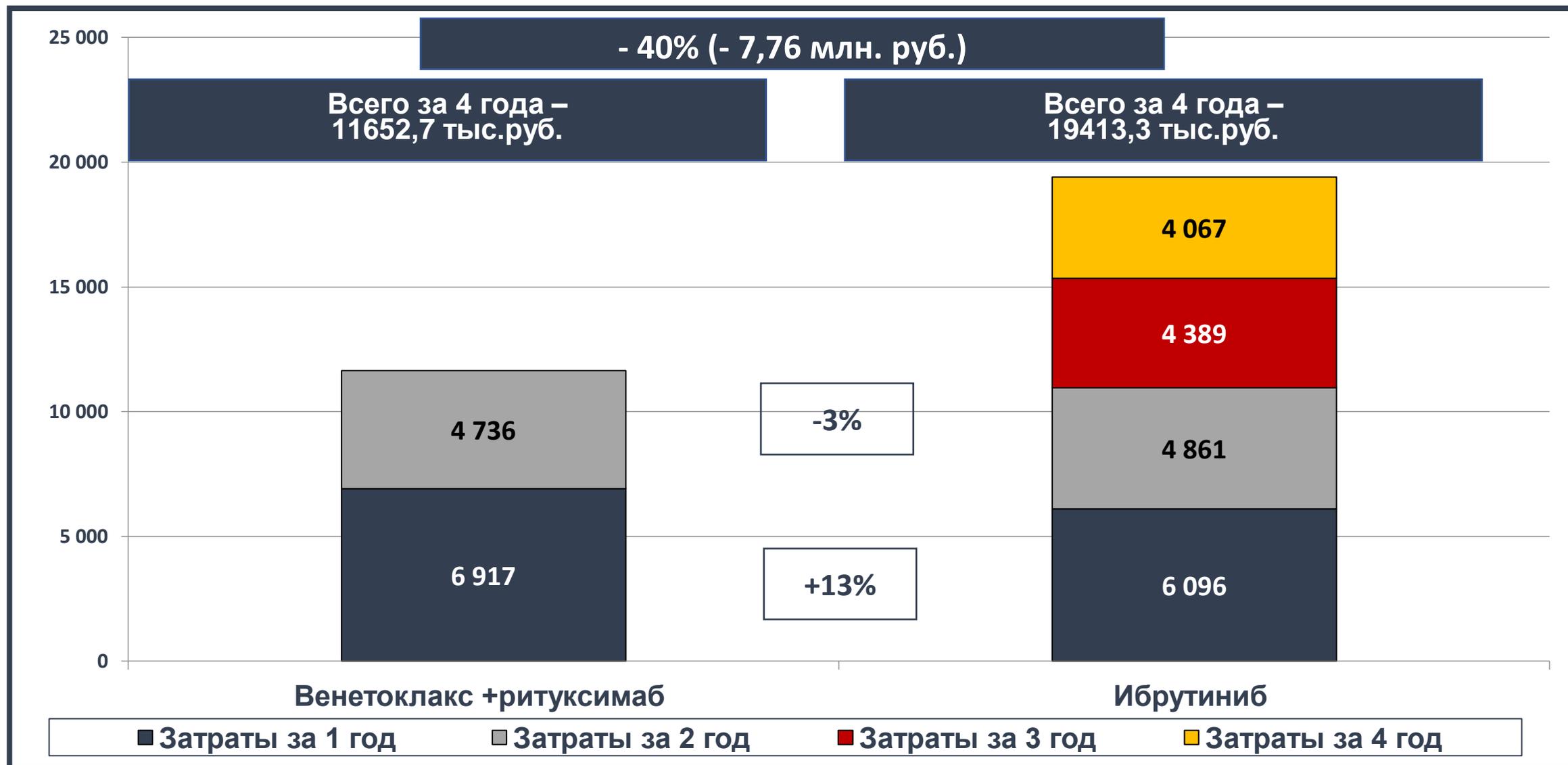
Период	Венето- клакс	Ритуксимаб	Венетоклакс +ритуксимаб с учетом затрат на введение ритуксимаба	Ибрути- ниб
Фаза титрования венетоклакса (5 недель)	239 770,00	-	239 770,00	-
Цикл 1 (28 дней)	498 223,39	95 380,90	594 740,99	511 458,80
Циклы 2-6 (28 дней)	498 223,39	127 174,53	626 534,62	511 458,80
Циклы 6+ (28 дней)	498 223,39	-	498 223,39	511 458,80

Продолжительность лечения р\р ХЛЛ

Ибрутиниб до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

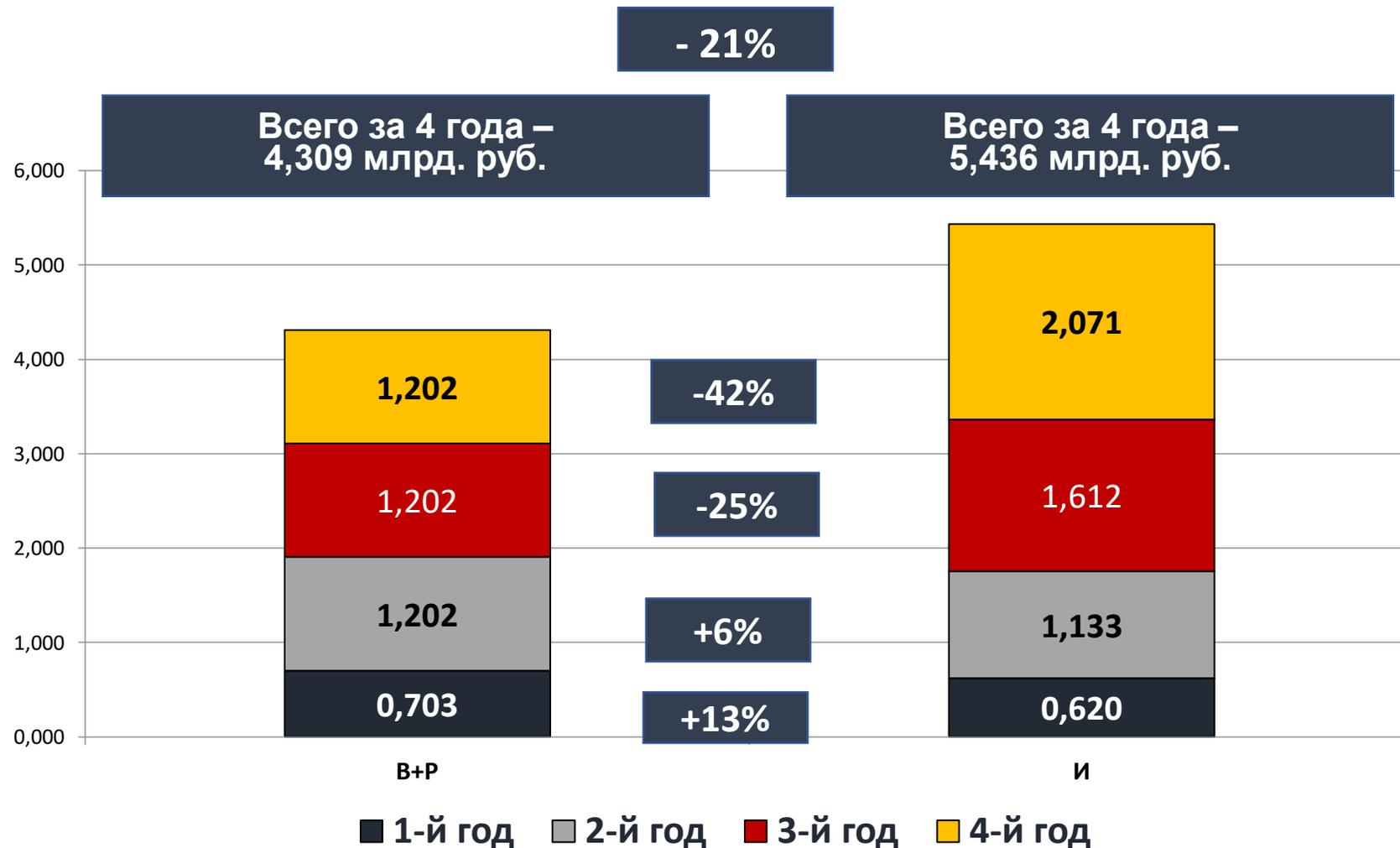
Венетоклакс в комбинации с Ритуксимабом следует принимать в течение 24 мес. , начиная с 1 дня 1 цикла лечения ритуксимабом.

Затраты на таргетную терапию рецидивирующего ХЛЛ



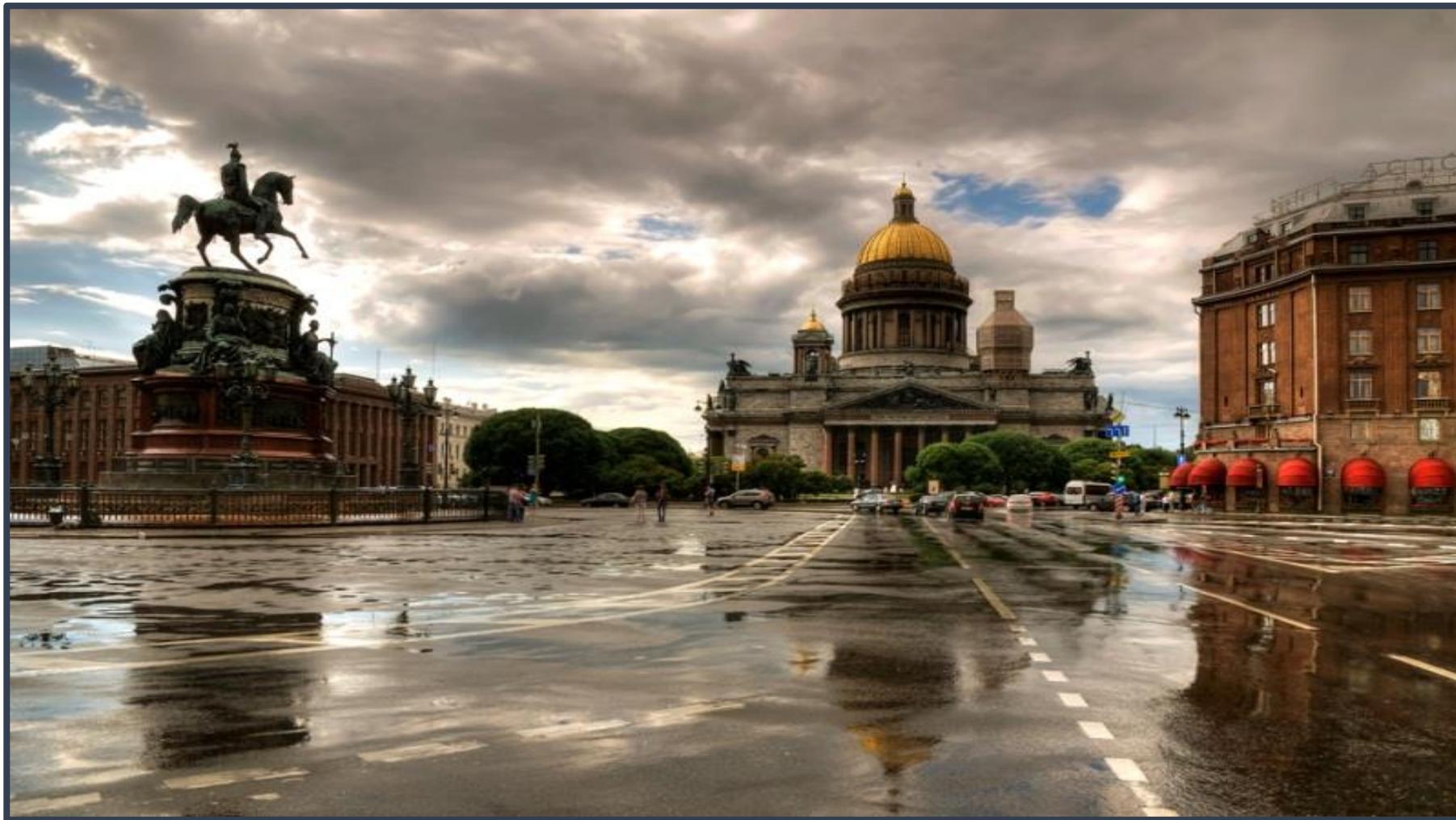
Если назначить 100 пациентам не ибрутиниб, а венетоклак+ритуксимаб, можно будет пролечить дополнительно за 4 года 66 пациентов

В+Р или И: анализ влияния на бюджет (100 пациентов ежегодно)



Вывод:

Терапия рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфоцитарного лейкоза комбинацией венетоклакса и ритуксимаба сопоставима по клинической эффективности с монотерапией ибрутинибом и позволяет при этом снизить нагрузку на бюджет, а вследствие этого, увеличить доступность инновационной терапии для данной группы пациентов



Благодарю за внимание!