

Персоналізована терапія пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лейкемією

Із розвитком імуноцитологічних, імуногістохімічних та інших методів молекулярної діагностики значно розширилися терапевтичні можливості лікування онкологічної та онкогематологічної патології, у тому числі хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ). Визначення деяких факторів ризику дозволяє оптимізувати терапію та обрати ту терапевтичну опцію, яка матиме найбільшу користь для конкретного пацієнта. У рамках XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» професор кафедри гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), завідувачка відділення гематології Медичного центру імені Ю.П. Спіженка, доктор медичних наук Тетяна Петрівна Перехрестенко розповіла про можливості та перспективи терапії пацієнтів з ХЛЛ.

— Із появою високотехнологічних таргетних молекул парадигма ведення пацієнтів з ХЛЛ спрямувалася у бік персоналізованого підходу. Після виникнення клінічних проявів хвороби пацієнта ретельно обстежують, зокрема і з застосуванням імуноцитологічних методів. Після встановлення діагнозу та стадіювання хвороби лікар обирає тактику спостереження або терапії. В останньому випадку необхідне проведення молекулярного скринінгу з метою виявлення молекулярних маркерів несприятливого прогнозу хвороби. Далі лікар обирає напрям персоналізованої терапії для конкретного пацієнта (імунохіміотерапія, призначення інгібітору тирозинкінази Брутона, інгібітору BCL-2), яка забезпечить оптимальну ефективність за прийняттого профілю безпеки.

На сьогодні визначено великий перелік прогностичних біомаркерів для ХЛЛ, до яких належать деякі характеристики пацієнтів, біомаркери сироватки крові, маркери проточної цитометрії, цитогенетичні аномалії, біомаркери В-клітинних рецепторів, мутації генів тощо (I. Gonzalez-Gascon-y-Marin et al., 2021; рис.).

Згідно з міжнародними клінічними настановами, у тому числі настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO), перед лікуванням (у настановах NCCN — і під час лікування) при ХЛЛ необхідно провести оцінку аберації TP53 і мутаційного статусу гена важких ланцюгів імуноглобуліну (*IGHV*).

Соматична гіпермутація *IGHV* є стабільним маркером ХЛЛ. Відсутність мутації *IGHV* та наявність аберації TP53 є маркерами несприятливого прогнозу та поганої відповіді на імунохіміотерапію. Аберація TP53 асоціюється з більш агресивним перебігом хвороби.

Згідно з оновленими клінічними настановами NCCN (2021) щодо ведення пацієнтів з ХЛЛ (незалежно від віку) без Del(17p)/TP53, основними терапевтичними опціями у 1-й лінії є ібрутиніб, або комбінації акалабрутиніб + обінутузумаб, або венетоклак + обінутузумаб, у 2-й лінії — ібрутиніб, або акалабрутиніб, або комбінація венетоклак + ритуксимаб. Також можливе застосування різних

режимів імунохіміотерапії у 1-й та 2-й лінії. У пацієнтів з ХЛЛ та наявною Del(17p)/TP53 у 1-й лінії терапії рекомендовано призначати ібрутиніб, або комбінації акалабрутиніб + обінутузумаб, або венетоклак + обінутузумаб, у 2-й лінії терапії — ібрутиніб, або акалабрутиніб, або комбінацію венетоклак + ритуксимаб, або венетоклак. У пацієнтів з ХЛЛ і Del(17p)/TP53 імунохіміотерапія асоціюється з низьким рівнем відповіді, тому не рекомендована. У клінічних настановах ESMO щодо лікування ХЛЛ пацієнтів розподіляють на три категорії за прогнозом залежно від мутаційного статусу *IGHV*, наявності/відсутності мутації TP53 або Del(17p). Пацієнтам із найбільш несприятливим прогнозом (наявність мутації TP53 або Del(17p)) у 1-й лінії терапії можна запропонувати ібрутиніб або акалабрутиніб, або комбінацію венетоклак + обінутузумаб, або венетоклак, або комбінацію іделалісид + ритуксимаб.

Застосування таргетних молекул дозволяє досягти тривалої стійкої відповіді на терапію у пацієнтів з ХЛЛ.

Так, згідно з фінальним аналізом результатів досліджень Іb/II фази Pivotal та PCYC-1103, спостерігали стійку відповідь на застосування ібрутинібу і його тривалу переносимість у пацієнтів з ХЛЛ протягом періоду спостереження понад 8 років. Розрахункові показники 7-річної виживаності без прогресування (ВБП) становили 83% у пацієнтів, які отримували ібрутиніб у 1-й лінії, та 34% у разі рецидиву/рефрактерності хвороби, а розрахункова 7-річна загальна виживаність (ЗВ) — 84 та 55% відповідно (J.C. Byrd et al., 2020). Також доведена ефективність комбінації венетоклак + обінутузумаб при тривалому спостереженні. При медіані спостереження 52,4 міс розрахункова 4-річна ВБП і ЗВ склали 74,0 та 35,4% відповідно (O. Al-Sawaf et al., 2021).

Наявність факторів несприятливого прогнозу у пацієнтів з ХЛЛ може знижувати ефективність навіть малих таргетних молекул. Однак результати дослідження III фази RESONATE-2 демонструють перевагу ібрутинібу над хлорамбуцилом за ВБП і ЗВ. При медіані спостереження 60 міс 5-річна ВБП складала 70% для ібрутинібу та 12% для хлорамбуцилу (відношення ризиків — ВР — 0;146; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,098-0,218); 5-річна ЗВ — 83 та 68% відповідно (ВР 0,450; 95% ДІ 0,266-0,761). Медіана ВБП у пацієнтів без мутації *IGHV* у групі ібрутинібу не була досягнута, у групі хлорамбуцилу становила 9 міс; у пацієнтів з мутацією *IGHV* при застосуванні ібрутинібу медіана ВБП не була досягнута, у групі хлорамбуцилу дорівнювала 17 міс (J.A. Burger et al., 2019). При порівнянні схем венетоклак + обінутузумаб і хлорамбуцил + обінутузумаб у 1-й лінії терапії пацієнтів з ХЛЛ виявлено перевагу першого режиму. При медіані спостереження 39,6 міс пацієнти, котрі отримували венетоклак + обінутузумаб, мали істотно довшу ВБП порівняно з режимом хлорамбуцил + обінутузумаб: медіана ВБП у групі венетоклак + обінутузумаб не була досягнута, у групі хлорамбуцил + обінутузумаб становила 35,6 міс. Найкращий ефект було отримано у пацієнтів із мутацією *IGHV* (O. Al-Sawaf et al., 2020).

У дослідженні II фази за участю 34 хворих на ХЛЛ і мутацією TP53, які отримували у 1-й лінії терапії ібрутиніб, протягом медіани спостереження 6,5 року 17 (50%) пацієнтів залишалися у дослідженні, у тому числі 6 хворих із повною відповіддю. Шестирічна ВБП складала 61%, 6-річна ЗВ — 79% (I.E. Ahn et al., 2020).

Об'єднаний аналіз даних 4 клінічних досліджень показав тривалу ефективність ібрутинібу у 1-й лінії у пацієнтів з ХЛЛ й абераціями TP53. При медіані спостереження 50 міс медіана ВБП не була досягнута. Через 48 міс ВБП

дорівнювала 79%, а ЗВ — 88%. У 20% випадків причиною припинення терапії стало прогресування хвороби, у 12% — закінчення дослідження, у 10% — небажані явища, у 7% — припинення лікування пацієнтом, у 3% — смерть (J.N. Allan et al., 2020). Що стосується ефективності режиму венетоклак + обінутузумаб, то найбільшу користь від лікування отримували пацієнти з ХЛЛ без аберацій TP53, у хворих із делецією/мутацією TP53 ефективність була дещо нижчою. У пацієнтів з абераціями TP53 режим хлорамбуцил + обінутузумаб неефективний (O. Al-Sawaf et al., 2020).

За результатами аналізу даних за 5 років рандомізованого дослідження III фази MURANO, у якому порівнювали ефективність схеми венетоклак + ритуксимаб зі стандартним режимом бендамустин + ритуксимаб, наявність Del(17p), комплексний геном і відсутність мутації *IGHV* були пов'язані з підвищеним ризиком конверсії мінімальної залишкової хвороби та прогресування захворювання після закінчення лікування (A.P. Kater et al., 2020).

Нещодавно були опубліковані дані, які демонструють вплив тривалого лікування ібрутинібом на циркулюючі імунні клітини у пацієнтів з ХЛЛ. У дослідженні вивчали тривалі імунофенотипові зміни рівнів циркуляції 24 субпопуляцій імунних клітин протягом 4 років безперервного лікування ібрутинібом у 1-й лінії у 31 пацієнта з дослідження RESONATE-2 і порівнювали отримані дані з такими нелікованих здорових донорів того ж віку. Було показано, що застосування ібрутинібу зменшувало кількість злоякісних В-клітин, збільшувало кількість хронічно активованих, виснажених і ефекторних Т-клітин пам'яті, відновлювало популяцію клітин, пов'язаних із протипухлинним імунітетом, постійно підтримувало кількість циркулюючих зрілих природних клітин-кілерів. Крім того, на фоні терапії наївні Т-клітини в основному залишалися в межах діапазону здорових донорів, а імуносупресивні й регуляторні Т-клітини та клітини-супресори мієлоїдного походження нормалізувалися протягом 1-2 років терапії (I.G. Solman et al., 2021).

Восени цього року ібрутиніб був внесений до Орієнтовного переліку життєво необхідних лікарських засобів (WHO Model List of Essential Medicines) для лікування пацієнтів із рефрактерною/рецидивною ХЛЛ.

Незважаючи на високу ефективність нових таргетних молекул, таке лікування не виключає процес клональної еволюції та селекції, що призводить до проліферації клону клітин, резистентних до обраної терапії. Механізми розвитку резистентності для основних типів таргетних молекул встановлено. Тому вкрай важливо проводити моніторинг мутацій, які призводять до резистентності і які можна виявити до клінічного прогресування, та відкоригувати лікування. Наразі тривають дослідження нових таргетних молекул і комбінацій для лікування пацієнтів з ХЛЛ при формуванні у них резистентності до терапії.

Отже, результати останніх досліджень демонструють необхідність персоналізованого підходу до вибору стратегії ведення пацієнтів з ХЛЛ для забезпечення оптимальної ефективності терапії. Важливе значення у реалізації цієї стратегії має визначення факторів ризику. Особливу увагу необхідно приділити факторам несприятливого прогнозу при ХЛЛ — del17p/TP53 та відсутності мутації *IGHV*.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа

CP-274347

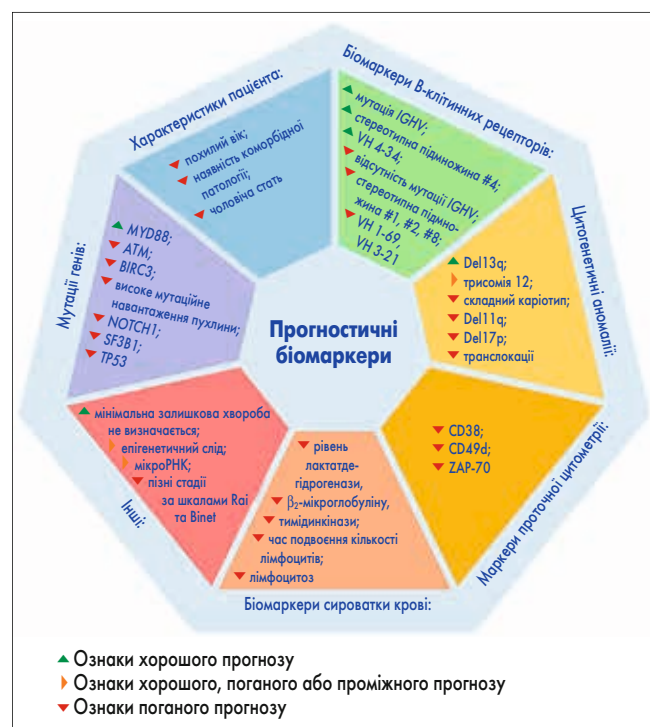


Рис. Прогностичні біомаркери при ХЛЛ

ІМБРУВІКА – повернення до життя

84%

зниження ризику прогресування або смерті.¹

97%

пацієнтів, які отримували препарат ІМБРУВІКА в першій лінії терапії ХЛЛ, залишаються живими протягом 30 місяців.²

100%

загальна відповідь на лікування у пацієнтів, які отримали препарат ІМБРУВІКА в другій лінії терапії, в період спостереження 18 місяців.³

5%

пацієнтів припинили терапію препаратом ІМБРУВІКА з причини виникнення небажаних реакцій.⁴



Коротка інструкція для медичного застосування препарату ІМБРУВІКА (IMBRUVICA®)

Склад: діюча речовина: ibrutinib; 1 капсула містить ібрутинібу 140 мг; допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, желатин, титану діоксид (Е 171), глазур фармацевтична, заліза оксид чорний (Е 172), спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, амонію гідроксид, пропіленгліколь.

Лікарська форма. Капсули. Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули розміром «0», непрозорі, що складаються з корпусу білого кольору та білої кришечки з написом «ibr 140 mg» чорним чорнилом. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E27.

Клінічні характеристики. Показання. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування мантийноклітинної лімфому у дорослих пацієнтів з рецидивом або відсутністю відповіді на попереднє лікування. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Імбрувіка як монотерапія або у комбінації з бендамустином та ритуксимабом застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування. Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування макроглобулінемії Вальденстрема у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування, або як терапія першої лінії у пацієнтів, яким не можна проводити хіміоімунотерапію.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої або будь-якої з допоміжних речовин. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять екстракт звіробію.

Спосіб застосування та дози. Застосування цього лікарського засобу та спостереження за його застосуванням повинен розпочинати тільки лікар з досвідом застосування антинеопластичних препаратів.

Дозування та коригування дози – див. інструкцію для медичного застосування. Препарат Імбрувіка приймають перорально один раз на день, запиваючи склянкою води, приблизно в один і той самий час доби. Капсулу ковтають цілою з водою, не відкриваючи, не розламуючи та не розжовуючи. Не можна запивати капсули грейпфрутовим або апельсиновим соком.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Імбрувіка дітям (віком до 18 років) не встановлені. Даних немає.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями ($\geq 20\%$) були діарея, нейтропенія, кровотечі (наприклад, поява крововиливів на шкірі), м'язово-скелетний біль, нудота, висипання, лихоманка, інфекції верхніх дихальних шляхів. Найчастішими побічними реакціями 3/4 ступеня тяжкості ($\geq 5\%$) були нейтропенія, пневмонія, тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія, анемія.

Термін придатності. 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/14220/01/01, затверджене наказом МОЗ України № 1285 від 01.06.2020 зі змінами, внесеними наказом № 1327 від 02.07.2021.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 02.07.2021.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2; тел.: +38 (044) 498-08-88; факс: +38 (044) 498-73-92.

1. Tedeschi A. et al. 495 Results from the international, randomized, phase 3 study of ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years and older with treatment-naïve CLL/SLL (RESONATE-2TM). Abstract and oral presentation presented at the 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. - Orlando, FL. 5-8 Dec., 2015. 2. Byrd J.C. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015 Apr. 16; 125(16): 2497–2506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038. 3. Brown J.R. et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia. 2018 Jan.; 32(1): 83-91. doi: 10.1038/leu.2017.175. 4. Інструкція для медичного застосування препарату ІМБРУВІКА (IMBRUVICA®).