



ЕВРОПЕЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ГЕМАТОЛОГИИ

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ МКЛ, ПОЛУЧАВШИХ МОНОТЕРАПИЮ ЗАНУБРУТИНИБОМ* ВО ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ: ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Кэшу Чжоу, доктор медицины,¹ Дехуэй Чжоу, доктор медицины,² Цзяньфэн Чжоу, PhD,³ Цзяньда Ху, PhD,⁴ Хайянь Ян, PhD,⁵ Хуэйлай Чжан, доктор медицины, PhD,⁶ Цзе Цици, доктор медицины,⁷ Вэй Сюй, доктор медицины, PhD,⁸ Цзе Цзинь, PhD,⁹ Фанфан Лю, доктор медицины,¹⁰ Жу Фан, доктор медицины,¹¹ Суцзюнь Гао, PhD,¹² Даобинь Чжоу, доктор медицины,¹³ Константин С. Там, бакалавр медицины, бакалавр хирургии (Hons), доктор медицинских наук, FRACP, FRCPA,¹⁴ Дэвид Симпсон, MChB, FRACP, FRCPA,¹⁵ Майкл Ван, доктор медицины,¹⁶ Тайсел Дж. Филипп, доктор медицины,¹⁷ Стивен Опат, бакалавр медицины, бакалавр хирургии (Hons), FRACP, FRCPA,¹⁸ Хуафэй Лю, PhD,¹⁹ Чжиюэ Хуан, PhD,²⁰ Юцинь Сон, доктор медицины, PhD²⁰

¹Аффилированная больница университета Чжэнчжоу, Хэнаньская онкологическая больница, Чжэнчжоу, Китай; ²Институт гематологии и больница заболеваний крови, Китайская академия медицинских наук и Пекинский объединенный медицинский колледж, Тяньцзинь, Китай; ³Больница Тунцзи, Медицинский колледж Тунцзи, Ухань, Китай; ⁴Объединенная больница Фуцзяньского медицинского университета, Фучжоу, Китай; ⁵Онкологическая больница Чжэньдун, Тяньцзиньский медицинский институт и больница Тяньцзиня, Китай; ⁶Эпидемиологическая больница Сюаньчжоу университета, Чэнду, Китай; ⁷Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ⁸Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ⁹Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹⁰Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹¹Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹²Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹³Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹⁴Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹⁵Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹⁶Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹⁷Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹⁸Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ¹⁹Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай; ²⁰Первая клиническая больница Чжуннаньского медицинского университета, Канчжоу, Китай.

Аннотация
ЕРП69

*Препарат занубрутиниб в настоящее время находится в процессе регистрации в РФ

ВВЕДЕНИЕ

- Занубрутиниб — высокоселективный, мощный ингибитор ТКБ с минимальным побочным ингибированием других киназ, таких как EGFR, JAK3, TEC, ITK и других¹
- Занубрутиниб продемонстрировал полное и устойчивое ингибирование ТКБ в течение 24 часов при исследовании крови и биоптата лимфатических узлов у пациентов, получавших лечение в дозе 160 мг дважды в день, и ассоциируется со стойким ответом у пациентов с неходжкинской лимфомой, включая мантинноклеточную лимфому (МКЛ).²⁻³
- В исследовании фазы 2, проведенном у пациентов с рецидивной/рефрактерной (P/P) МКЛ, лечение занубрутинибом приводило к общей частоте ответа (ЧОО) 84%, с частотой полного ответа (ЧПО) 78%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) не достигнута⁴
- Мы представляем объединенный анализ для сравнения результатов лечения занубрутинибом пациентов с P/P МКЛ во 2-й линии терапии с результатами лечения в последующих линиях

МЕТОДЫ

- Наш анализ основан на объединенных данных, включающих пациентов с P/P МКЛ, получавших занубрутиниб в исследовании 1 фазы (ClinicalTrials.gov NCT02343120) и исследовании 2 фазы (ClinicalTrials.gov NCT03206970), соответствующая медиана наблюдения в исследовании 18,3 и 18,4 месяца (**Таблица 1**)
- Ответ на лечение оценен по шкале классификации Лугано⁵; ПЭТ-сканирование было необязательным в NCT02343120, но обязательным в NCT03206970
- Были обобщены только пациенты у которых присутствовали базовые характеристики (возраст, пол, ИМТ, ECOG, стадия заболевания, blastoidный вариант, МРЛ, поражение лимфатических узлов, экстрадуральное поражение и поражение костного мозга). Один пациент из NCT03206970 был исключен из-за неподтвержденной МКЛ
- В рамках вышеуказанного набора данных 41 пациент с P/P МКЛ получал лечение занубрутинибом во второй линии терапии и 71 пациент с P/P МКЛ получал лечение занубрутинибом в более поздних линиях терапии
- Для уравнивания исходных базовых характеристик между группами и имитации рандомизированного контролируемого исследования использовалось взвешивание по обратной вероятности⁶. В этом проекте пациенты с P/P МКЛ, которым требовалась терапия второй линии, были рандомизированы на две группы: Группа А, получавшая занубрутиниб во 2-й линии, и группа В, получавшая любую противоопухольную терапию, кроме ингибиторов ТКБ, с последующим применением занубрутинива в последующих линиях

Таблица 1. Размеры выборок по исследованиям и группам в объединенном анализе

	Оригинальная выборка ^a		Взвешенная выборка ^b			
	Пациенты с МКЛ, 1 предшествующая линия терапии	Пациенты с МКЛ, >1 предшествующей линии терапии	Итого	Группа А	Группа В	Итого
NCT02343120	20	17	37	18	12	25
NCT03206970	25	61	86	14	49	61
Итого	45	78	123	26	59	83

Примечания: а Из анализа были исключены десять пациентов из-за отсутствия исходных характеристик и один пациент из-за неподтвержденной МКЛ. б Фактические размеры выборки были рассчитаны по формуле Киша и представлены в отчете. После взвешивания группа А состояла из 28,7% и 71,3% пациентов из NCT02343120 и NCT03206970 соответственно, а группа В – из 22,0% и 78,0% пациентов из NCT02343120 и NCT03206970 соответственно.

- Были изучены конечные точки эффективности занубрутинива в двух группах, включая ЧПО, ЧОО, ВБП и общую выживаемость (ОВ). Разница в ЧПО и ЧОО между группами была исследована с помощью логистической регрессии, а разница между группами в конечных точках, определяемых временем до наступления события, — с помощью модели пропорциональных рисков Кокса
- Разница между группами была скорректирована по исследованиям, включая разницу в расовой принадлежности (азиаты и не азиаты) и оценке ответа (ПЭТ и КТ) из-за различий в дизайне исследований
- Анализ продолжительности ответа (DOR), ВБП и ОВ в течение 12 месяцев был представлен для отражения ситуации во всей популяции, а также для подпопуляции «полного ответа» в группе А
- Был обобщен профиль безопасности в каждой группе

РЕЗУЛЬТАТЫ

- Эффективные размеры взвешенной характеристики представлены в **Таблице 1**. Медиана времени наблюдения составила 19,1 месяц в Группе А по сравнению с 18,4 месяцами в Группе В; для общей взвешенной выборки медиана времени наблюдения составила 18,9 месяцев
- Во взвешенной выборке все исходные характеристики были сбалансированы между группами (**Таблица 2**), а преобладание предыдущих линий терапии в каждой группе была сохранена (**Таблица 3**)
- 43,9%, 42,7% и 13,4% пациентов в группе В были пациентами, получавшими занубрутиниб в 3-й, 4-й и ≥ 5-й линиях терапии

Таблица 2. Суммарные базовые характеристики до и после взвешивания

Исходные базовые характеристики	До взвешивания			После взвешивания		
	Пациенты с МКЛ, 1 предшествующая линия терапии	Пациенты с МКЛ, >1 предшествующей линии терапии	Разность средних, (коэффициент вариации) ^a	Группа А	Группа В	Разность средних, (коэффициент вариации) ^a
Возраст, средний (СО)	63.95 (11.45)	60.17 (8.8)	0.37 (1.69)	60.94 (10.3)	61.25 (10.0)	0.03 (1.01)
Пол, мужской	80%	75%	0.06	75%	75%	-0.01
ИМТ, средний (СО)	25.69 (4.05)	24.51 (4.22)	0.28 (0.92)	24.36 (3.96)	24.76 (4.18)	-0.10 (0.90)
ECOG, > 0	34%	34%	0.00	33%	31%	0.01
Стадия заболевания, I	5%	1%	0.03	3%	3%	0.00
Стадия заболевания, II	7%	5%	-0.02	4%	6%	-0.02
Стадия заболевания, III	10%	14%	-0.04	19%	14%	0.05
Стадия заболевания, IV	80%	77%	0.03	74%	77%	-0.03
Бластоидный вариант, да	2%	18%	-0.16	2%	12%	-0.10
МРЛ, средний (СО)	5.84 (0.61)	5.70 (0.57)	0.24 (1.15)	5.70 (0.57)	5.73 (0.57)	-0.06 (1.01)
Массивное поражение лимфоузлов ^b , да	7%	8%	-0.01	6%	8%	-0.01
Экстрадуральная форма, да	51%	65%	-0.14	66%	62%	0.04
Поражение костного мозга, да	51%	52%	-0.01	54%	52%	0.02

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа (шкала); LDI – самый длинный поперечный диаметр поражения; СО – стандартное отклонение. Примечания: Перечисленные исходные характеристики были использованы для создания модели оценки склонности наряду с предшествующим приемом лекарств в таблице 3. а Для непрерывных переменных (возраст, ИМТ и МРЛ) использовалась стандартизованная разность средних. Критериями равновесия для непрерывных переменных были (i) чтобы стандартизованная разность средних не превышала 0,1 и (ii) чтобы отношение вариаций было между 0,67 и 1,5. Критерием равновесия для дискретных переменных было то, чтобы абсолютная средняя разница не превышала 0,1. б Массивное поражение лимфоузлов определялось как LDI > 10 см.

Таблица 3. Краткая информация о о предыдущих линиях терапии до и после взвешивания

Предшествующие линии терапии	До взвешивания		После взвешивания	
	Пациенты с МКЛ, 1 предшествующая линия терапии	Пациенты с МКЛ, >1 предшествующей линии терапии	Группа А	Группа В
(R) CNOR / (R) CNOER / (R) CNOR-like	76%	86%	76%	88%
Ритуксимаб или содержащие ритуксимаб препараты	80%	79%	74%	80%
Нурек-CVAD или Нурек-CVAD-like	12%	21%	9%	19%
Леналидомид	0%	14%	0%	15%
Бортезомиб	2%	10%	1%	10%
Трансплантация аутологичных стволовых клеток	2%	13%	2%	12%

Сокращения: Нурек CVAD — циклофосфамид, винкристин, доксорубин и дексаметазон, чередующиеся с метотрексатом и цитарабином; (R) CNOR — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон; (R) CNOER — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, эпозолид и преднизон. Примечание: Моделирование с использованием оценки склонности было разработано таким образом, чтобы после взвешивания исходное применение предыдущих схем терапии сохранилось.

- ЧПО лечения занубрутинибом была значительно выше в группе А по сравнению с группой В (74,6% против 61,1%); **см. рис. 1**. Скорректированный шанс достижения полного ответа при лечении занубрутинибом во 2-й линии был в 3,4 раза выше, чем в более поздних линиях (p=0,03)
- ЧОО лечения занубрутинибом была численно выше в группе А по сравнению с группой В (90,7% против 83,5%); **см. рис. 1**. Скорректированное отношение шансов достижения общего ответа при лечении занубрутинибом во 2-й линии были в 1,9 раза выше, чем в более поздних линиях (p=0,29)

Рисунок 1: Лучший общий ответ на применение занубрутинива после взвешивания



- Показатели DOR через 6 и 12 месяцев после первого общего ответа, показатели ВБП и ОВ через 6 и 12 месяцев после начала лечения занубрутинибом были выше в группе А (**Таблица 4**)

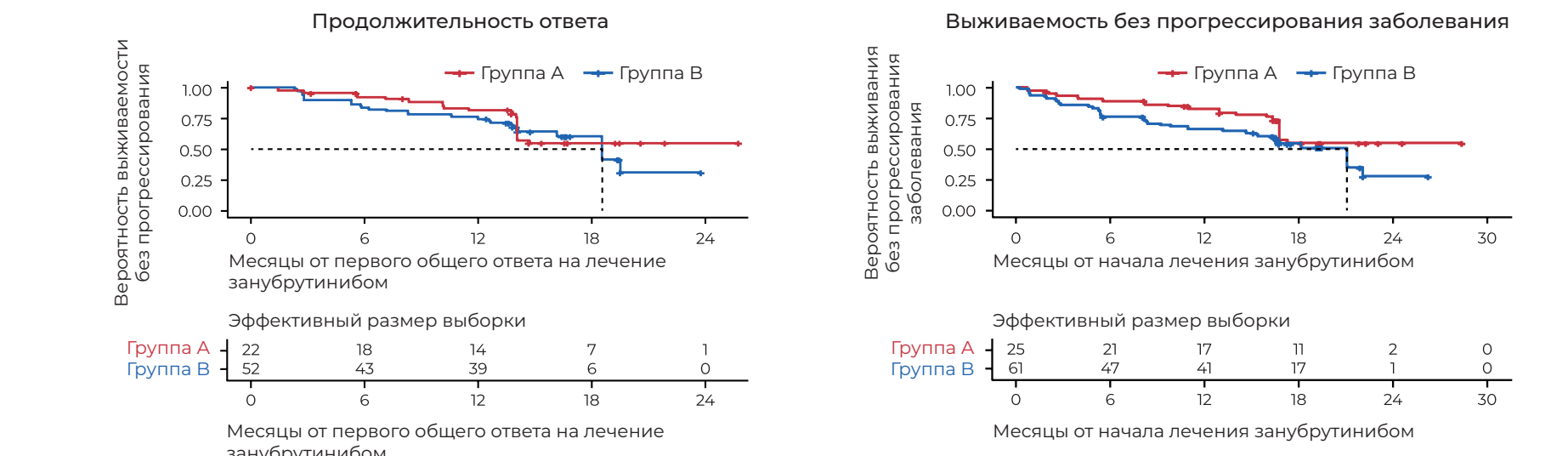
Таблица 4. Сводные данные по DOR, ВБП и ОВ после взвешивания

	Взвешенная объединенная выборка		
	Группа А	Группа В	Итого
Показатель DOR при, % (95% ДИ) ^a 6 месяцев 12 месяцев	92.3 (84.1, 100) 81.8 (70.4, 95.6)	83.6 (73.9, 95.0) 74.7 (63.8, 88.1)	86.9 (80.3, 94.1) 77.4 (69.3, 86.5)
Показатель ВБП при, % (95% ДИ) ^a 6 месяцев 12 месяцев	89.0 (80.6, 98.6) 82.5 (71.7, 95.2)	76.2 (66.2, 88.2) 66.4 (55.6, 80.1)	80.9 (73.8, 88.6) 72.3 (64.3, 81.3)
Показатель ОВ при, % (95% ДИ) ^a 6 месяцев 12 месяцев	96.2 (91.0, 100) 87.5 (78.1, 98.5)	92.1 (86.5, 98.0) 83.6 (75.7, 92.6)	93.6 (89.1, 98.3) 85.0 (78.5, 92.2)

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; DOR – продолжительность ответа; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования. Примечания: а Показатели DOR, ВБП и ОВ через 6 месяцев и 12 месяцев были рассчитаны по методу Каплана-Мейера с 95% ДИ, построенным по формуле Гринвуда.

- Кривые Каплана-Мейера DOR и ВБП для каждой группы представлены на **рисунке 2**

Рисунок 2: Продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования после взвешивания



- В группе А эффективность лечения занубрутинибом была выше у пациентов с полным ответом по показателям DOR, ВБП и ОВ через 12 месяцев (**Таблица 5**)

Таблица 5. Сводные данные по DOR, ВБП и ОВ в зависимости от ПО и ЧО в группе А

Показатель	ПО		ЧО	
	Показатель DOR через 12 месяцев, % (95% ДИ) ^a	91.3 (81.9, 100)	Показатель ВБП через 12 месяцев, % (95% ДИ) ^a	36.7 (19.8, 80.1)
Показатель ОВ через 12 месяцев, % (95% ДИ) ^a	93.1 (84.2, 100)	64.8 (43.5, 100)	93.1 (84.4, 100)	78.7 (58.8, 100)

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; DOR – продолжительность ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ЧО – частичный ответ. Примечания: а Показатели DOR, ВБП и ОВ в 12 месяцев рассчитывались по методу Каплана-Мейера с 95% ДИ, построенным по формуле Гринвуда.

- В целом, профиль безопасности лечения занубрутинибом в группе А также был лучше по степени воздействия и нежелательным явлениям, особенно по нежелательным явлениям, представляющим особый интерес, включая диарею, крупное кровотечение и фибрилляцию/трепетание предсердий (**Таблица 6**)

Таблица 6: Сводная информация о степени воздействия и нежелательных явлениях после взвешивания

	Группа А			Группа В			Итого					
	Степень воздействия	Медианная продолжительность лечения, в месяцах	16.4	13.8	14.8	Степень воздействия	Медианная продолжительность лечения, в месяцах	16.4	13.8	14.8		
Степень воздействия	Сокращение дозы по причине НЯ, %	0.0	2.4	1.5	Превращение дозы по причине НЯ, %	4.4	10.0	8.0	Изменение дозы по причине НЯ, %	4.4	10.0	8.0
	Прекрытие дозы по причине НЯ, %	4.4	10.0	8.0	Прекрытие дозы по причине НЯ, %	40.4	52.0	47.8	Прекрытие дозы по причине НЯ, %	10.8	11.2	11.0
	В связи с НЯ	29.7	36.9	34.3	В связи с ПЗ	0.0	2.6	1.7	В связи с отзывом согласия	0.0	1.3	0.8
	Хотя бы одно НЯ, %	96.1	98.2	97.4	По крайней мере одно НЯ ≥ 3 степени, %	45.1	42.2	43.3	По крайней мере одно НЯ, приведшее к смерти, %	2.4	9.1	6.7
	Как минимум одно СНЯ, %	35.9	25.2	29.1	Хотя бы одно НЯОИ ^b , %	82.3	85.9	84.6	Диарея	15.5	24.4	21.2
	Гипертермия	12.1	10.9	11.3	Крупное кровоизлияние	1.1	6.4	4.5	Крупное кровоизлияние	1.1	6.4	4.5
	Фибрилляция/трепетание предсердий	1.1	3.8	2.8	Фибрилляция/трепетание предсердий	1.1	3.8	2.8				

Сокращения: НЯ – нежелательные явления; НЯОИ – нежелательные явления, представляющие особый интерес; ПЗ – прогрессирование заболевания; СНЯ – серьезные нежелательные явления. Примечания: а Неблагоприятные события оценивались на основании NCI-CTCAE версии 4.03. б НЯОИ включали кровоизлияния (в том числе незначительные кровоизлияния, такие как кровоизлияния, кровоизлияния и петехии), крупные кровоизлияния, фибрилляцию и трепетание предсердий, гипертермию, вторичные злокачественные новообразования, синдром Лизаса, опухоли, инфекции и цитогенетику.

ВЫВОДЫ

- С помощью взвешивания обратной вероятности скорректировались диспропорции в исходных характеристиках между группами с различными предшествующими линиями терапии
- Занубрутиниб, назначенный во второй линии терапии, привлек к более высокой ЧПО
- При лечении занубрутинибом во второй линии терапии у пациентов, больных МКЛ, с более выраженными ответами наблюдался более длительный контроль болезни
- Занубрутиниб показал хорошую переносимость с низким уровнем прекращения лечения из-за НЯ в обеих группах; а уровень кровотечений и фибрилляции/трепетания предсердий был ниже при использовании во второй линии терапии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guo Y et al. *J Med Chem*. 2019; 62: 2. Tam CS, et al. *Blood*. 2019; 134: 851-859. 3. Song Y, et al. *ICML* 2019, Abstract #15 4. Cheson BD, et al. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3059-3068. 5. Austin PC. *Multivariate Behav Res*. 2011; 46: 399-424.

РАСКРЫВАЕМАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кэшу Чжоу, Дехуэй Чжоу, Цзяньфэн Чжоу, Цзяньда Ху, Хайянь Ян, Хуэйлай Чжан, Цзе Цици, Фанфан Лю, Жу Фан, Суцзюнь Гао, Даобинь Чжоу и Юцинь Сон: нет соответствующих финансовых отношений для раскрытия. Константин С. Там: гонорары от BeiGene, Janssen и AbbVie; консультант / советник в BeiGene, Janssen и AbbVie; финансирование исследований от BeiGene, Janssen и AbbVie. Дэвид Симпсон: работа, акции и другие доли собственности в компании BeiGene; гонорары от AbbVie, Janssen, Roche; консультирование или должность консультанта в Janssen и AbbVie; финансирование исследований от BeiGene, Amgen, AbbVie, Roche, Celgene, MCS, Ascerta Pharma, Pharmaceuticals, Sanofi и CSK; проезд, проживание и расходы от AbbVie. Майкл Ван: акции или иные собственности компании MoreHealth; гонорары от Pharmaceuticals, Janssen, AstraZeneca, OMI, Targeted Oncology, OncLive; консультирование или должность консультанта в Pharmaceuticals, Celgene, Janssen, AstraZeneca, MoreHealth, Pulse Biosciences, Nobel Insights, Guidepoint Global, Kite Pharma, Juno, Loxo Oncology; финансирование исследований от Pharmaceuticals, Janssen, AstraZeneca, Kite Pharma, Juno, Celgene, Loxo Oncology, VelosBio, Verastem; оплата проезда, проживания и расходов от Janssen, Pharmaceuticals, Celgene, OMI, Kite Pharma, AstraZeneca. Тайсел Дж. Филипп: гонорары от Faya Oncology; консультирование или должность консультанта в Pharmaceuticals, Celgene, Genentech, Gilead, Seattle Genetics, Curis и Bayer; финансирование исследований от AbbVie, Bayer и Incyte. Стивен Опат: гонорары от AbbVie, Roche, AstraZeneca, Merck, Gilead, Janssen, Novartis; консультант / советник в AbbVie, Roche, AstraZeneca, Merck, Gilead, Novartis, Janssen; финансирование исследований от BeiGene, Roche, AstraZeneca, Janssen, Merck, Amgen, Epizyme. Хуафэй Лю и Чжиюэ Хуан: работа и владение акциями компании BeiGene.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим исследователей, медицинский персонал и особенно пациентов за участие в этом исследовании. Спонсором данного исследования выступила компания BeiGene.