

Дайджест

ОБИНУТУЗУМАБ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ: ОБНОВЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CLL11

Среди опухолей лимфатической системы хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) составляет около 7% случаев. ХЛЛ — в основном болезнь людей пожилого возраста. Более 70% заболевают в возрасте старше 60 лет, средний возраст пациентов составляет 65–69 лет. У менее 10% заболевание возникает в возрасте до 40 лет. Ежегодная заболеваемость ХЛЛ составляет 3–3,5 на 100 тыс. жителей, увеличиваясь до 20 на 100 тыс. для лиц в возрасте старше 65 и до 50 на 100 тыс. — для возрастной категории старше 70 лет [1].

Выбор подходов к терапии пациентов с ХЛЛ зависит от ряда факторов: возраста пациента, распространенности опухолевого процесса, наличия и тяжести сопутствующей патологии, биологических характеристик опухоли и др. Применение современных таргетных препаратов для лечения ХЛЛ позволяет расширить возможности терапии пациентов пожилого возраста, а также существенно увеличить продолжительность их жизни.

Обинутузумаб — новое гликоинжиниринговое гуманизированное моноклональное антитело II типа, которое связывается с CD20-рецептором. В доклинических исследованиях обинутузумаб показал более высокую противолейкемическую активность по сравнению с таковой у негликоинжиниринговых анти-CD20-антител — ритуксимаба и офатумумаба [2–4].

Обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом показан для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, которые ранее не получали лечения и имеют сопутствующие заболевания, что делает невозможным проведение терапии на основе флударабина в полных дозах. Решение об одобрении препарата было основано на первичных результатах исследования CLL11 (NCT01010061), в ходе которого изучали применение обинутузумаба в сочетании с хлорамбуцилом, ритуксимаба в сочетании с хлорамбуцилом или монотерапии хлорамбуцилом у пациентов, которые ранее не получали лечения и имеют сопутствующие заболевания [5]. При анализе данных по состоянию на май 2013 г., схема терапии обинутузумаб + хлорамбуцил продемонстрировала

превосходство над схемой ритуксимаб + хлорамбуцил в отношении выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и ответа на лечение. Добавление обинутузумаба к хлорамбуцилу привело к повышению общей выживаемости (ОВ) по сравнению с лечением только хлорамбуцилом, тогда как добавление ритуксимаба к хлорамбуцилу по сравнению с только хлорамбуцилом не привело к статистически достоверному увеличению ОВ. Также не отмечено значимых различий в ОВ между группой, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, и пациентами, которым была назначена терапия комбинацией ритуксимаб + хлорамбуцил.

В 2015 г. опубликованы обновленные результаты данного исследования относительно ВБП и ОВ по итогам апреля 2014 г. [6]. Так, в исследовании приняли участие 781 пациент с ХЛЛ, которые ранее не получали лечения и нуждались в проведении терапии на фоне тяжелой коморбидной патологии. Все участники были включены в исследование в период с апреля 2010 г. по июль 2012 г. и рандомизированы на три группы: первая получала обинутузумаб + хлорамбуцил, вторая — ритуксимаб + хлорамбуцил, а третья — только хлорамбуцил. Диагноз ХЛЛ был установлен в соответствии с критериями Международной рабочей группы по хроническому лимфолейкозу (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) [7]. Тяжесть коморбидной патологии оценивали по системе CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и путем расчета клиренса креатинина, используя формулу Кокрофта — Голта. Таким образом, в исследование были включены пациенты, соответствовавшие следующим критериям: CIRS >6 и/или клиренс креатинина 30–69 мл/мин [8, 9].

Обинутузумаб вводили в дозе 1000 мг в 1-й, 8-й и 15-й день 1-го цикла терапии и в 1-й день 2–6-го циклов терапии (продолжительность каждого цикла — 28 дней). Первое введение обинутузумаба было разделено на 2 дня. Ритуксимаб вводили в дозе 375 и 500 мг/м² площади поверхности тела в 1-й день 1-го цикла и 2–6-го циклов соответственно. Хлорамбуцил в та-

блетках назначали в дозе 0,5 мг/кг массы тела в 1-й и 15-й день 1–6-го цикла. Для оценки эффективности терапии в качестве первичной конечной точки был выбран показатель ВБП. Вторичные конечные точки включали оценку ОВ и продолжительности времени до начала следующей линии терапии. Для анализа результатов и сравнения выживаемости были использованы методология Каплана — Мейера и двухсторонний log-rank тест.

Группы пациентов были хорошо сбалансированы по демографическим показателям и характеристикам заболевания. Медиана возраста пациентов, включенных в исследования, составила 73 года. При этом наиболее распространенными коморбидными заболеваниями были заболевания почек, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и опорно-двигательного аппарата, а также метаболизма (медиана CIRS составила 8, диапазон 0–22). Делции 17p или 11q и немутировавший *IGHV* выявлены у 8% пациентов, получавших обинутузумаб + хлорамбуцил, 16% больных, применявших ритуксимаб + хлорамбуцил, и 61% пациентов, получавших только хлорамбуцил. Данный анализ не показал каких-либо ранее не проявлявшихся побочных реакций. На рис. 1–6 показаны обновленные данные ВБП и ОВ. Показатель ВБП значительно улучшился для группы, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, по сравнению с группой, которой была назначена терапия по схеме ритуксимаб + хлорамбуцил. Так, медиана ВБП составила 29,2 мес по сравнению 15,4 мес соответственно (отношение рисков — ОР — 0,40; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,33–0,50; p<0,001).

Период до следующей линии терапии также был больше на 10 мес у пациентов, получавших обинутузумаб + хлорамбуцил, по сравнению с теми, кому была назначена терапия ритуксимабом + хлорамбуцилом, — 42,7 против 32,7 мес соответственно (ОР 0,54; 95% ДИ 0,40–0,72; p<0,001). На данном этапе нет возможности продемонстрировать статистически достоверное преимущество показателя ОВ для пациентов, получавших обинутузумаб + хлорамбуцил,

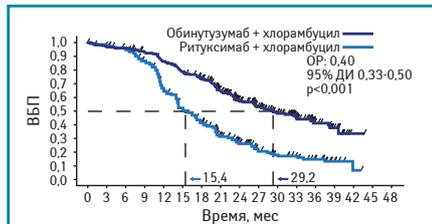


Рис. 1. Обновленные данные ВБП для группы, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, по сравнению с пациентами, получавшими ритуксимаб + хлорамбуцил

Адаптировано из: Goede V., Fischer K., Engelke A. et al., 2015 [6]

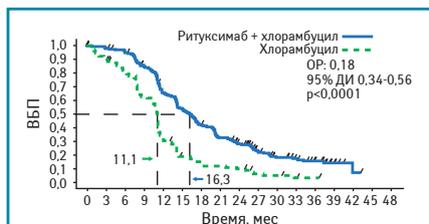


Рис. 5. Обновленные данные ВБП для группы, получавшей ритуксимаб + хлорамбуцил, по сравнению с пациентами, получавшими хлорамбуцил

Адаптировано из: Goede V., Fischer K., Engelke A. et al., 2015 [6]

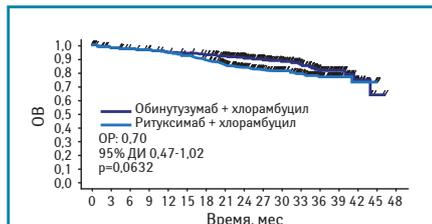


Рис. 2. Обновленные данные ОВ для группы, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, по сравнению с пациентами, получавшими ритуксимаб + хлорамбуцил

Адаптировано из: Goede V., Fischer K., Engelke A. et al., 2015 [6]

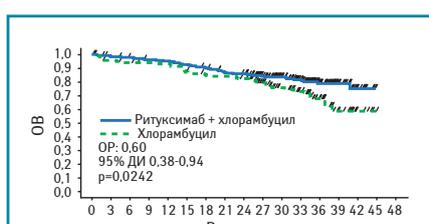


Рис. 6. Обновленные данные ОВ для группы, получавшей ритуксимаб + хлорамбуцил, по сравнению с пациентами, получавшими хлорамбуцил

Адаптировано из: Goede V., Fischer K., Engelke A. et al., 2015 [6]

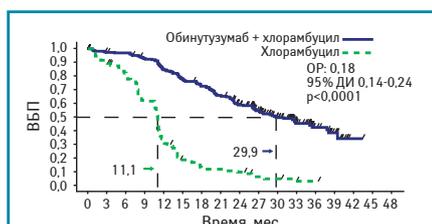


Рис. 3. Обновленные данные ВБП для группы, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, по сравнению с пациентами, получавшими хлорамбуцил

Адаптировано из: Goede V., Fischer K., Engelke A. et al., 2015 [6].

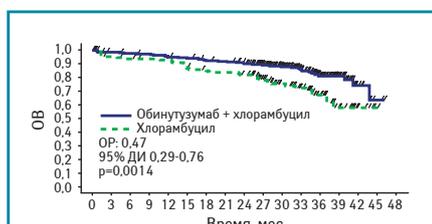


Рис. 4. Обновленные данные ОВ для группы, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, по сравнению с пациентами, получавшими хлорамбуцил

Адаптировано из: Goede V., Fischer K., Engelke A. et al., 2015 [6]

зафиксировано 45 летальных случаев, а в группе ритуксимаб + хлорамбуцил (330 больных) — 63. Тем не менее подтверждено ранее отмеченное улучшение ОВ для группы, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, по сравнению с пациентами, которым была назначена монотерапия хлорамбуцилом (ОР 0,47; 95% ДИ 0,29–0,76; $p = 0,0014$). Среди пациентов, рандомизированных в тот же период, в группе, получавшей обинутузумаб + хлорамбуцил, зарегистрировано 37 случаев смерти среди 238 больных, а в группе, которой назначали хлорамбуцил, зафиксировано 34 летальных случая среди 118 пациентов. Таким образом, лечение комбинацией ритуксимаб + хлорамбуцил привело к повышению ОВ по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом (ОР 0,60; 95% ДИ 0,38–0,94; $p = 0,0242$). Среди пациентов, рандомизированных в тот же период, в группе применения ритуксимаба + хлорамбуцила зарегистрировано 44 эпизода смерти среди 233 пациентов, а в группе, которой назначали хлорамбуцил, отмечено 34 летальных случая среди 118 пациентов. Следует подчеркнуть, что показатель ОВ был лучше в группах пациентов, получавших терапию по схеме обинутузумаб + хлорамбуцил или ритуксимаб + хлорамбуцил, по сравнению с больными, у которых применяли монотерапию хлорамбуцилом, хотя многие пациенты, которым назначали монотерапию хлорамбуцилом, также получали лечение в рамках следующих линий терапии,

большим количеством умерших больных в группах, получавших обинутузумаб + хлорамбуцил и ритуксимаб + хлорамбуцил. Так, в группе из 333 пациентов, получавших обинутузумаб + хлорамбуцил,

Таблица. Последующие линии терапии, которые получали пациенты после лечения с применением схем обинутузумаб + хлорамбуцил, ритуксимаб + хлорамбуцил или хлорамбуцила

	Первая линия терапии		
	Обинутузумаб + хлорамбуцил, n (%)	Ритуксимаб + хлорамбуцил, n (%)	Хлорамбуцил, n (%)
Пациенты в группе терапии	333 (100)	330 (100)	118 (100)
Пациенты, которые получали хотя бы один новый тип лечения	76 (23)	117 (35)	70 (59)
	Последующие типы терапии, которые назначались пациентам		
Флударабин + циклофосфамид или флударабин	3 (1)	8 (2)	4 (3)
Флударабин + циклофосфамид или флударабин + ритуксимаб	14 (4)	20 (6)	7 (6)
Флударабин + циклофосфамид или флударабин + офатумумаб	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Флударабин + циклофосфамид или флударабин + обинутузумаб	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Бендамустин	10 (3)	6 (2)	3 (3)
Бендамустин + ритуксимаб	17 (5)	33 (10)	18 (15)
Бендамустин + офатумумаб	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Бендамустин + обинутузумаб	2 (1)	1 (<1)	0 (0)
Хлорамбуцил	13 (4)	12 (4)	7 (6)
Хлорамбуцил + ритуксимаб	2 (1)	0 (0)	2 (2)
Хлорамбуцил + офатумумаб	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хлорамбуцил + обинутузумаб	0 (0)	0 (0)	30 (25)
СНОР(-like)	0 (0)	3 (1)	0 (0)
СНОР(-like) + ритуксимаб	4 (1)	3 (1)	2 (2)
СОР(-like)	0 (0)	3 (1)	2 (2)
СОР(-like) + ритуксимаб	0 (0)	6 (2)	3 (3)
Ритуксимаб без химиотерапии	8 (2)	6 (2)	0 (0)
Офатумумаб без химиотерапии	1 (<1)	4 (1)	0 (0)
Обинутузумаб без химиотерапии	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Алемтузумаб без/с химиотерапией	2 (1)	6 (2)	1 (1)
Экспериментальное лечение	4 (1)	12 (4)	1 (1)
Другое	3 (1)	7 (2)	3 (3)

по сравнению с группой, которой назначали терапию ритуксимабом + хлорамбуцилом (ОР 0,70; 95% ДИ 0,47–1,02; $p = 0,0632$). Такой результат связан с не-

включая химиоиммунотерапию (таблица).

На основании полученных данных сделан вывод о том, что добавление какого-либо из моноклональных антител (ритуксимаба или обинутузумаба) в первой линии химиотерапии приводит к продлению жизни и влияет на течение ХЛЛ у пациентов пожилого возраста, что согласуется с результатами, полученными по показателю ОВ при проведении химиоиммунотерапии в исследованиях с участием молодых пациентов [10, 11]. В недавно опубликованном исследовании, в котором сравнивали офатумумаб в сочетании с хлорамбуцилом с монотерапией хлорамбуцилом в качестве первой линии терапии у пациентов пожилого возраста, также пока не сообщается о наличии статистически достоверного преимущества относительно ОВ при использовании химиоиммунотерапии [12], которое, однако, может быть отмечено при последующих анализах более поздних данных. Основываясь на полученных результатах, можно говорить о том, что химиоиммунотерапию с применением анти-CD20-антител следует рассматривать в качестве стандарта медицинской помощи у пациентов всех возрастных групп, ранее не получавших лечения по поводу ХЛЛ и нуждающихся в терапии. Тем не менее преимущества применения анти-CD20-антител в соче-

тании с новыми таргетными препаратами требуют в дальнейшем детального изучения [13–16]. Представленные результаты показывают, что оптимизация лечения с использованием новых или модифицированных анти-CD20-антител может иметь большой потенциал в терапии пациентов с ХЛЛ. В анализируемом исследовании [5] применение обинутузумаба вместо ритуксимаба в сочетании с хлорамбуцилом позволило увеличить медиану ВБП почти в 2 раза — практически до 30 мес. Наблюдения в рамках данного исследования продолжаются, в будущем ожидаются дальнейшие обновления данных ОВ для обинутузумаба по сравнению с другими режимами терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. (2011) Хронический лимфолейкоз: современные концепции этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал, 7(2).
2. Patz M., Isaeva P., Forcob N. et al. (2011) Comparison of the *in vitro* effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. Br. J. Haematol., 152: 295–306.
3. Mossner E., Brunker P., Moser S. et al. (2010) Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. Blood, 115: 4393–4402.
4. Herter S., Herting F., Mundigl O. et al. (2013) Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab *in vitro* and in xenograft models. Mol. Cancer Ther., 12: 2031–2042.
5. Goede V., Fischer K., Busch R. et al. (2014) Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N. Engl. J. Med., 370: 1101–1110.
6. Goede V., Fischer K., Engelke A. et al. (2015) Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia, 29: 1602–1604.
7. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood, 111: 5446–5456.
8. Parmelee P.A., Thuras P.D., Katz I.R., Lawton M.P. (1995) Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J. Am. Geriatr. Soc., 43: 130–137.
9. Cockcroft D.W., Gault M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16: 31–41.
10. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 376: 1164–1174.
11. Tam C.S., O'Brien S., Wierda W. et al. (2008) Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood, 112: 975–980.
12. Hillmen P., Robak T., Janssens A. et al. (2013) Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). Blood, 122: 528.
13. Burger J.A., Keating M.J., Wierda W.G. et al. (2014) Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol., 15: 1090–1099.
14. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S. et al. (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N. Engl. J. Med., 371: 213–223.
15. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E. et al. (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med., 370: 997–1007.
16. O'Brien S., Furman R.R., Coutre S.E. et al. (2014) Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. Lancet Oncol., 15: 48–58.