

# Вплив віку та супутніх захворювань на ефективність і переносимість бозутинібу у пацієнтів із хронічним мієлоїдним лейкозом, які раніше отримували лікування: результати 4-ї фази дослідження BYOND

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.52-4.31414

У 4-й фазі дослідження BYOND за участю пацієнтів із хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) та позитивною філадельфійською хромосомою, яким раніше проводили лікування, вивчали ефективність і безпеку застосування бозутинібу з урахуванням віку та індексу коморбідності Чарлсона (без врахування вікового компонента) (mCCI). Кумулятивна частота великої молекулярної відповіді (MMR) у будь-який період лікування становила 73,6, 64,5 і 74,1% у групах пацієнтів віком <65, 65–74 і ≥75 років та 77,9, 63,0 і 59,3 у хворих з показниками mCCI 2, 3 і ≥4 відповідно. Побічні ефекти (ПЕ) 3–4 ступеня, пов'язані з терапією, розвивалися у 74,7, 78,8 і 96,4% пацієнтів віком <65, 65–74 та ≥75 років, при цьому остаточно припинили терапію 22,1, 39,4 і 46,4% хворих відповідно. У пацієнтів із показниками mCCI 2, 3 та ≥4 ПЕ 3–4 ступеня, пов'язані з лікуванням, розвивалися у 77,8, 77,8 і 86,7% випадках, при цьому припинили лікування у зв'язку з розвитком ПЕ 25,3, 33,3 і 43,3% хворих відповідно. Отже, велика частка учасників дослідження підтримували/досягли цитогенетичної і молекулярної відповіді в різних вікових групах та з різними показниками mCCI. Особи похилого віку (≥75 років) та пацієнти із високим тягарем супутньої патології (mCCI ≥4) є групою осіб, які можуть потребувати більш ретельного моніторингу їх стану у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ПЕ, пов'язаних з лікуванням.

**Ключові слова:** хронічний мієлоїдний лейкоз; індекс коморбідності; вік; бозутиніб; побічні ефекти.

## ВСТУП

Розробка інгібіторів тирозинкінази (ІТК), дія яких спрямована на елімінацію *BCR::ABL1*-позитивних клітин, сприяла суттєвому покращенню результатів лікування пацієнтів із ХМЛ [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Одним із представників ІТК другого покоління є бозутиніб, який схвалений для лікування дорослих пацієнтів із нещодавно діагностованим ХМЛ у хронічній фазі (ХФ) із наявністю позитивної філадельфійської хромосоми (Ph+) або у хворих на Ph+ ХМЛ у фазі акселерації або ХМЛ у фазі бластної кризи чи в разі непереносимості попередньої лінії терапії ІТК [7, 8]. Схвалення бозутинібу для лікування пацієнтів із Ph+ ХМЛ у ХФ, які раніше отримували принаймні 1 ІТК, ґрунтувалося на результатах дослідження фази 1/2 [9, 10]. Протягом більше, ніж 5 років спостереження, зафіксовано, що застосування бозутинібу в дозі 500 мг 1 раз на добу супроводжувалося тривалою ефективністю та контрольованою токсичністю у цієї групи пацієнтів [11]. Крім того, виявлено, що хворі, які отримували бозутиніб у другій та третій лініях терапії, значною мірою зберігали якість життя, пов'язану зі здоров'ям [12].

Метою проведення дослідження 4-ї фази BYOND було отримання додаткової інформації про ефективність і безпеку бозутинібу у пацієнтів із ХМЛ у ХФ та резистентністю/непереносимістю попередніх ліній терапії ІТК [13]. На момент завершення дослідження (медіана спостереження становила 47,8 міс) 48,1% пацієнтів із Ph+ ХМЛ у ХФ продовжували лікування, а 68,6% завершили участь у дослідженні. Встановлено, що 81,1, 71,8 і 59,7% учасників клінічного випробування досягли або зберегли повну цитогенетичну відповідь (CCyR), MMR і молекулярну відповідь на рівні 4 log (MR<sup>4</sup>) відповідно в будь-який період лікування. Довгострокові ПЕ відповідали даним відомого профілю безпеки бозутинібу, при цьому розвитку нових випадків ПЕ не було виявлено [14].

У попередніх дослідженнях повідомили про наявність взаємозв'язку між CCI та зниженням рівня загальної виживаності (ЗВ) у пацієнтів із ХМЛ [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Крім того,

до моменту розвитку ІТК літній вік вважався негативним прогностичним фактором лікування пацієнтів з ХМЛ [28]. Проте у низці досліджень виявлено, що на результати виживаності хворих із ХМЛ літнього віку впливає не вік, а наявність супутніх захворювань [28, 29, 30, 31]. Так, дослідження BYOND було проведено для визначення впливу віку та супутніх захворювань на ефективність і переносимість бозутинібу у пацієнтів з Ph+ ХМЛ у ХФ, які раніше отримували лікування.

## МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

Методи відкритого нерандомізованого дослідження 4-ї фази BYOND (NCT02228382) були опубліковані раніше [13]. У дослідженні охоплені пацієнти віком ≥18 років та з діагнозом Ph+ ХМЛ, підтвердженням цитогенетично або шляхом ПЛР-дослідження, або хворі з Ph– ХМЛ з наявністю мутації кіназного домену гена *BCR::ABL1*, які попередньо отримували лікування щонайменше одним ІТК. У дослідженні також могли взяти участь пацієнти з ХМЛ у будь-якій фазі захворювання за наявності резистентності до попереднього застосування ІТК [13]. На початку дослідження пацієнтам призначали бозутиніб у дозі 500 мг 1 раз на добу, при цьому дозволялося проводити підвищення та зниження дози препарату. Хворі отримували бозутиніб протягом 4 років або до моменту прогресування захворювання, розвитку виражених ПЕ, відкликання згоди на участь у дослідженні, смерті або припинення дослідження [13].

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ

Про первинні кінцеві точки дослідження BYOND повідомили раніше [13]. Проведено аналітичний підгруповий аналіз пацієнтів із Ph+ ХМЛ у ХФ, класифікованих за віком (<65, 65–74 та ≥75 років) та супутніми захворюваннями. На основі оцінки mCCI сформовано групи пацієнтів з mCCI 2, 3 та ≥4 [32]. Проводили аналіз й інших кінцевих точок у підгрупах за віком та балами mCCI, таких як кумулятивний ступінь повної цитогенетичної ремісії (CCyR), MMR (при зниженні

експресії гена *BCR::ABL1* до рівня  $\leq 0,1\%$ ),  $MR^4$  (при зниженні експресії гена *BCR::ABL1* до рівня  $\leq 0,01\%$ ) та молекулярну відповідь на рівні 4, 5 log ( $MR^{4.5}$ ) (при зниженні експресії гена *BCR::ABL1* до рівня  $\leq 0,0032\%$ ), трансформація під час лікування у фазу акселерації або бластний криз, профіль безпеки та результати терапії, про які повідомляли пацієнти (PROs). Ефективність оцінювали за стандартними критеріями [13]. Аналіз ПЕ, які розвивалися під час лікування, серйозних ПЕ та даних лабораторної оцінки проводився протягом 28 днів після отримання останньої дози. PROs оцінювали за допомогою опитувальника оцінки функції онкологічного хворого з лейкемією (Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia — FACT-Leu) на початку дослідження, кожні 3 міс протягом 1-го року та кожні 6 міс протягом 2-го, 3-го і 4-го років терапії [33].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ХВОРИ ТА ПРОВЕДЕНЕ ЛІКУВАННЯ

Зі 163 пацієнтів, які отримували бозутиніб, 156 хворих на Ph+ ХМЛ у ХФ охоплені дослідженням, з яких 95 пацієнтів були віком  $< 65$  років, 33 — віком 65–74 роки та 28 — старші за 75 років, при цьому у 99, 27 і 30 хворих значення mCCI становило 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно. У вікових групах  $< 65$ , 65–74 та  $\geq 75$  років частка пацієнтів, в яких виявили резистентність щонайменше до 1 ІТК, призначеного в попередній лінії терапії, становила 51,6, 63,6 та 42,9% відповідно, а частка хворих, в яких встановили непереносимість при прийомі ІТК, становила 48,4, 36,4 і 57,1% у 3 групах відповідно. У пацієнтів із показниками mCCI 2, 3 та  $\geq 4$  частка хворих, резистентних щонайменше до 1 ІТК, призначеного в попередній лінії терапії, становила 51,5, 59,3 та 50,0%, а частка пацієнтів, в яких виявили непереносимість при прийомі ІТК, становила 48,5, 40,7 та 50,0% відповідно.

Середня тривалість лікування у групах пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 і  $\geq 75$  років становила 47,6, 34,7 і 27,1 міс відповідно, в яких сумарна доза призначеного препарату становила 320,9, 319,3 та 264,7 мг/добу відповідно. Середня тривалість терапії пацієнтів із mCCI 2, 3 та  $\geq 4$  становила 46,7, 44,9 та 24,8 міс відповідно, при цьому сумарна доза призначеного препарату становила 320,8, 296,1 і 300,3 мг/добу відповідно. Прийом бозутинібу остаточно припинили 40,0, 66,7 і 75,0% пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 і  $\geq 75$  років, а також 44,4, 55,6 і 73,3% хворих з mCCI 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно. Більшість випадків припинення лікування в період до 1 року від моменту отримання терапії фіксували у пацієнтів віком  $< 65$  і 65–74 років, а після 1 року — у хворих віком  $\geq 75$  років.

### ЕФЕКТИВНІСТЬ

У всіх пацієнтів, в яких проводили оцінку цитогенетичної відповіді, кумулятивне значення CCyR у будь-який період лікування становило 85,6, 66,7 і 82,6% у пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 і  $\geq 75$  років відповідно і 87,8, 72,0 і 67,9% у хворих з показниками mCCI 2, 3 і  $\geq 4$ . Серед пацієнтів без вихідних даних про CCyR кумулятивні показники CCyR у будь-який період терапії становили 75,0, 35,7 і 66,7% у пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 і  $\geq 75$  років відповідно і 75,0, 50,0 і 40,0% у пацієнтів з балами mCCI 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно. У всіх пацієнтів, в яких оцінювали MMR, кумулятивні показники MMR у будь-який період лікування становили 73,6, 64,5 і 74,1% у пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 і  $\geq 75$  років відповідно. Такі показники  $MR^4$  у 3 вікових групах у будь-який період терапії становили 59,3, 51,6 і 66,7%, а значення  $MR^{4.5}$  — 47,3, 48,4 і 51,9% відповідно. У пацієнтів із показниками mCCI 2, 3 та  $\geq 4$  кумулятивні показники MMR у будь-який період лікування становили 77,9, 63,0 та 59,3%, показники  $MR^4$  — 62,1, 55,6 і 51,9% та значення  $MR^{4.5}$  — 48,4, 48,1 і 48,1% відповідно. Серед пацієнтів без вихідних даних відповідні кумулятивні показники MMR,  $MR^4$  та  $MR^{4.5}$  у будь-який період терапії становили 66,7, 52,3 та 41,8% у пацієнтів віком  $< 65$  років, 47,6, 42,3 і 42,9% у хворих віком 65–74 років та 53,8, 61,9 і 45,8% у пацієнтів віком  $\geq 75$  років. Кумулятивні

показники MMR,  $MR^4$  та  $MR^{4.5}$  у будь-який період лікування у пацієнтів без вихідних даних становили 66,7, 52,9 та 42,4% у пацієнтів з mCCI 2 відповідно, 46,2, 54,5 і 44,0% у хворих з mCCI 3 та 46,7, 45,0 і 42,9% у пацієнтів з mCCI  $\geq 4$  відповідно.

Більшість пацієнтів, яким знизили дозу до 400, 300 або 200 мг 1 раз на добу досягли MMR уперше або зберегли попередньо досягнутий MMR після зниження дози. Серед пацієнтів, які продовжували приймати  $\geq 500$  мг препарату 1 раз на добу, досягнуто/підтримано MMR у 63,2, 50,0 та 33,3% пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 та  $\geq 75$  років відповідно та у 60,9, 50,0 і 33,3% хворих з mCCI 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно.

У жодного пацієнта під час лікування не відмічено трансформації ХМЛ у фазу акселерації або бластний криз. Медіана ЗВ становила 47,9 (3,6–57,1), 47,9 (2,0–55,0) і 46,1 (0,7–50,7) міс у пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 та  $\geq 75$  років відповідно.

Рівень ЗВ через 4 роки становив 100,0% (95% довірчий інтервал (ДІ) 100,0–100,0) у пацієнтів віком до 65 років, 68,3% (95% ДІ: 49,0–81,5) у пацієнтів віком 65–74 роки та 73,3% (95% ДІ 52,0–86,3) у хворих віком  $\geq 75$  років. Медіана ЗВ становила 47,9 (95% ДІ 0,7–57,1), 47,6 (95% ДІ 3,6–51,7) і 47,2 (95% ДІ 2,0–53,0) міс у пацієнтів з балами mCCI 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно. Рівень ЗВ через 4 роки становив 94,7% (95% ДІ 87,6–97,7) у пацієнтів із mCCI 2, 75,5% (95% ДІ 53,1–88,3) — у пацієнтів із mCCI 3 та 78,9% (95% ДІ 58,9–89,9) — у пацієнтів з mCCI  $\geq 4$ . У загальній популяції 2 смертельні випадки пов'язані з ХМЛ, один з яких — з прогресуванням до фази акселерації/бластного кризу без лікування та один випадок — з кардіогенним шоком, при цьому, на думку дослідників, жодний з летальних випадків не був пов'язаний з терапією.

### БЕЗПЕКА

Частота ПЕ, які розвинулися під час лікування, будь-якого ступеня тяжкості була схожою між віковими групами та групами ризику mCCI. ПЕ 3–4 ступеня, які розвинулися під час лікування, та серйозні ПЕ, які розвинулися під час терапії, зафіксовані у 74,7 та 26,3% пацієнтів віком  $< 65$  років відповідно, у 78,8 та у 63,6% хворих віком 65–74 роки та у 96,4 та 67,9% пацієнтів  $\geq 75$  років. ПЕ, які розвинулися під час терапії, 3–4 ступеня тяжкості та серйозні ПЕ, які розвинулися під час лікування, виявили у 77,8 і 29,3% пацієнтів з mCCI 2, у 77,8 і 48,1% хворих з mCCI 3 і у 86,7 і 76,7% пацієнтів з mCCI  $\geq 4$ . Прийом бозутинібу був остаточно припинений у зв'язку з розвитком ПЕ у 22,1, 39,4 і 46,4% пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 і  $\geq 75$  років, а також у 25,3, 33,3 і 43,3% пацієнтів з mCCI 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно. Зниження дози бозутинібу у зв'язку з появою ПЕ встановлено у 80,0, 69,7 і 89,3% пацієнтів у 3 вікових групах і у 76,8, 77,8 і 90,0% хворих з mCCI 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно.

Пацієнти із захворюваннями печінки, нирок, серця в анамнезі, наявністю мієлосупресії, набряків, випоту та судинних подій мали вищу ймовірність розвитку ПЕ, пов'язаних з лікуванням, ніж хворі без відповідного анамнезу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ, ПРО ЯКІ ПОВІДОМЛЯЛИ ПАЦІЄНТИ

Вихідні показники середнього (стандартного відхилення) оцінки шкали якості життя FACT-Leu при лейкемії становили 128,9 (24,7), 131,1 (20,8) і 125,7 (18,9) у пацієнтів віком  $< 65$ , 65–74 і  $\geq 75$  років відповідно та 129,7 (23,1), 123,9 (24,5) і 130,3 (20,6) у хворих з mCCI 2, 3 і  $\geq 4$  відповідно. Протягом лікування показники оцінки шкали якості життя FACT-Leu зафіксовані на стабільному рівні у пацієнтів віком  $< 65$  років і у пацієнтів з mCCI 2. Протягом курсу терапії у пацієнтів віком 65–74 роки показники загалом залишалися стабільними, проте на 182-му тиж виявлено зниження балів у одного пацієнта.

### ОБГОВОРЕННЯ

Після  $\geq 3$  років спостереження у 4-й фазі дослідження BOND значна частка пацієнтів у різних вікових групах і гру-

пах mCCI досягла/зберегла цитогенетичну та молекулярну відповідь. Кумулятивні показники CCyR і MMR були порівнянними у пацієнтів різних вікових груп. Пацієнти старшого віку ( $\geq 75$  років) і пацієнти з високим тягарем супутньої патології (mCCI  $\geq 4$ ) мали вищий рівень розвитку ПЕ 3–4 ступеня тяжкості та серйозних ПЕ, пов'язаних з лікуванням. Відмічено тенденцію до підвищення частоти припинення терапії через ПЕ зі збільшенням віку та у пацієнтів із високим тягарем супутньої патології. З метою усунення проявів ПЕ у різних вікових групах і групах mCCI проводили зниження дози препарату чи переривали лікування. Зниження дози до 400, 300 або 200 мг 1 раз на добу для зменшення вираженості ПЕ, пов'язаних з лікуванням, не вплинуло на ефективність терапії у жодній з підгруп. Отримані дані схожі з результатами попереднього дослідження з вивчення бозутинібу у пацієнтів із ХМЛ у ХФ та резистентністю/непереносимістю попередньої терапії, у яких зафіксовано, що зниження дози лікарського засобу не знижувало ефективність терапії, водночас знижувало частоту розвитку деяких поширених ПЕ, пов'язаних з лікуванням, таких як ПЕ зі сторони шлунково-кишкового тракту, навіть при таких низьких дозах, як призначення бозутинібу в дозі 200 мг 1 раз на добу [35].

У пацієнтів, які отримували ІТК, рівень ЗВ через 48 міс був високим та становив  $>68\%$  у кожній підгрупі [36]. У загальній популяції встановлено тільки два летальних випадки, які не були пов'язані з лікуванням бозутинібом. У зв'язку з низькою кількістю смертельних випадків у цьому дослідженні визначити важливі прогностичні фактори виживаності пацієнтів складно. У попередніх дослідженнях за участю пацієнтів із ХМЛ, які отримували ІТК, виявлено, що вищий ССІ був пов'язаний зі зниженням ЗВ, при цьому пацієнти помирали від наявності супутніх захворювань, а не від ХМЛ [15, 16, 17, 18, 19, 20].

У хворих із захворюваннями печінки, нирок, серця в анамнезі, наявністю мієлосупресії, набряків, випоту та судинних подій частіше фіксували розвиток ПЕ, пов'язаних з терапією, ніж у хворих без відповідного анамнезу, що свідчить про те, що у разі наявності цих коморбідних станів активне спостереження пацієнтів є виправданим.

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у процесі лікування не відрізнялася від показників вихідного рівня у пацієнтів віком  $<65$  і  $65$ – $74$  років, а також хворих із mCCI 2. Значне зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, встановлено в різні періоди лікування у пацієнтів віком  $\geq 75$  років, а також у хворих з mCCI 3 і 4, потенційною причиною якого є збільшення кількості ПЕ 3–4 ступеня і серйозних ПЕ, які виявлено у процесі терапії у цих групах пацієнтів.

В отриманих результатах встановлено, незважаючи на те що значна частка пацієнтів досягла/зберегла цитогенетичну та молекулярну відповідь на бозутиніб у різних вікових групах та з різними балами mCCI, наявність супутніх захворювань та вік є важливими факторами, які слід враховувати під час лікування бозутинібом. Пацієнти похилого віку та хворі з високим тягарем супутньої патології мають вищу ймовірність розвитку більш серйозних ПЕ, які пов'язані з лікуванням, що також може вплинути на якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Вік, супутні захворювання, профіль безпеки та графік введення ІТК слід враховувати при виборі

ІТК для терапії пацієнтів із ХМЛ, які раніше проходили лікування. Важливим є і моніторинг стану пацієнтів протягом усього періоду терапії.

У дослідженнях 2-ї фази BEST та BODO проводилося вивчення стратегії оптимізації дози бозутинібу для мінімізації частоти розвитку ПЕ [42, 43]. У дослідженні BEST за участю пацієнтів літнього віку (віком  $60$ – $90$  років) із ХМЛ, в яких виявлено резистентність або непереносимість ІТК 1-го ряду, зафіксовано ефективність застосування нижчих доз бозутинібу [43]. У дослідженні BODO встановлено, що поетапний режим дозування бозутинібу (початкова доза  $300$  мг 1 раз на добу) супроводжувався MMR у  $63\%$  пацієнтів. Тобто модифікація дози бозутинібу є важливою мірою усунення ПЕ, особливо у пацієнтів літнього віку і пацієнтів з наявністю кількох супутніх захворювань.

У результатах цього дослідження встановлено ефективність застосування бозутинібу у пацієнтів з Ph+ ХМЛ у ХФ у різних вікових групах та з різним mCCI. Стратифікація за віком і mCCI може дозволити ідентифікувати пацієнтів, які мають вищий ризик розвитку ПЕ, пов'язаних з лікуванням, та потребують більш ретельного спостереження в клінічній практиці.

Адаптований переклад за Rosti, G., Brümmendorf, T.H., Gjertsen, B.T., Giraldo-Castellano, P., Castagnetti, F., Gambacorti-Passerini, C., ... Hochhaus, A. (2023) Impact of age and comorbidities on the efficacy and tolerability of bosutinib in previously treated patients with chronic myeloid leukemia: results from the phase 4 BYOND study. *Leukemia*, 1–10. doi.org/10.1038/s41375-023-02080-y.

Стаття друкується у скороченому вигляді.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

### Impact of age and comorbidities on the efficacy and tolerability of bosutinib in previously treated patients with chronic myeloid leukemia: results from the phase 4 BYOND study

**Abstract.** In the Phase 4 BYOND study the efficacy and safety of bosutinib in treatment-experienced patients with Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) adjusted by age and the Charlson Comorbidity Index scores (without age component, mCCI) was evaluated. Cumulative major molecular response rates (MMR) at any time on treatment were 73.6, 64.5, and 74.1% in patients  $<65$ ,  $65$ – $74$ , and  $\geq 75$  years of age, and 77.9, 63.0 and 59.3% in patients with mCCI scores 2, 3 and  $\geq 4$ , respectively. Patients  $<65$ ,  $65$ – $74$ , and  $\geq 75$  years of age experienced grade 3/4 treatment-emergent adverse events (TEAEs) at rates of 74.7, 78.8, and 96.4% and permanent discontinuations due to AEs at rates of 22.1, 39.4, and 46.4%, respectively. In patients with mCCI 2, 3, and  $\geq 4$ , respective rates of grade 3/4 TEAEs were 77.8, 77.8, and 86.7%, and permanent discontinuations due to AEs were 25.3, 33.3, and 43.3%. In conclusion, a substantial proportion of patients maintained/achieved cytogenetic and molecular responses across age groups and mCCI scores. Older patients ( $\geq 75$  years) and those with high comorbidity burden (mCCI  $\geq 4$ ) are a group of individuals who may require more careful monitoring of their condition due to an increased risk of TEAEs.

**Key words:** chronic myeloid leukemia; comorbidity index; age; bosutinib; side effects.