

А.В. Котович, П.А. Зданович
МЕТА-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКАЛАБРУТИНИБА
ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. И.Н. Кожанова
Кафедра клинической фармакологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.V. Kotovich, P.A. Zdanovich
META-ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ACALABRUTINIB
IN THE PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
Tutor: PhD, associate professor I.N. Kozhanova
Department of Clinical Pharmacology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной работе проведен анализ имеющихся литературных данных нового перспективного лекарственного средства для лечения острого лимфобластного лейкоза - Акалабрутиниба. По результатам мета анализа выявлено, что в крупных многоцентровых исследованиях акалабрутиниб показывал высокую противоопухолевую активность

Ключевые слова: акалабрутиниб, острый лимфобластный лейкоз, мета-анализ

Resume. In this work, an analysis of the available literary data of a new promising drug for the treatment of acute lymphoblastic leukemia - Acalabrutinib was carried out. According to the results of the meta-analysis, it was revealed that in large multicenter studies, acalabrutinib showed high antitumor activity.

Keywords: acalabrutinib, acute lymphoblastic leukemia, meta-analysis.

Актуальность: заболеваемость хроническим лимфобластным лейкозом составляет около 7 – 7,5:100000 населения в год, соотношение мужчины: женщины – 1,3:1. В Республике Беларусь с 2008 по 2014 годы заболеваемость хроническим лимфолейкозом составила от 1,75 до 2,31 на 100000 трудоспособного населения и от 17,25 до 24,45 на 100000 нетрудоспособного населения. В настоящее время хронический лимфобластный лейкоз (ХЛЛ) остаётся актуальной проблемой в мире. Акалабрутиниб – это ингибитор тирозинкиназы Брутона 2-го поколения для лечения ХЛЛ.

Мета-анализ является важным инструментом для оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов. В случае акалабрутиниба, мета-анализ может помочь в определении его эффективности и безопасности в лечении ХЛЛ.

Мета-анализ может также помочь в определении оптимальной дозы акалабрутиниба и продолжительности лечения. Это может быть особенно важно для пациентов, которые могут быть подвержены побочным эффектам от препарата. На территории Республики Беларусь был зарегистрирован в 2021 году (Калквенс®), а также был одобрен FDA для лечения хронического лимфобластного лейкоза. Мета-анализ может помочь в оценке эффективности и безопасности этого препарата в сравнении с другими лекарственными средствами на рынке. Кроме того, мета-анализ может помочь исследователям в дальнейшем развитии новых лекарственных препаратов. Новизна препарата обуславливает актуальность систематизации проведённых крупных

рандомизированных контролируемых исследований посвящённых эффективности данного препарата в сравнении со стандартной терапией.

Цель: проанализировать и систематизировать литературные данные об эффективности применения акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ в сравнении с другими препаратами.

Материалы и методы. В работу были включены данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Поиск исследований осуществлялся в базах данных PubMed (Medline), Scopus(Web of Science), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, ClinicalTrials.gov, Elibrary и Реестра Республиканской научной медицинской библиотеки. Всего были проанализированы 1087 статей из которых 3 были включены в мета-анализ. Были проанализированы 3 показателя: общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и объективный показатель ответа (ОПО). Критерии включения: возраст 18-86 лет, люди, принимающие монотерапию акалабрутиниба при ХЛЛ, люди принимающие другие группы препаратов (Идезалиб+Ритуксимаб, Бендамустин+Ритуксимаб, Ибрутиниб, Хлорамбуцил+ Обинитузумаб). Использован метод оценки рисков и шансов. Оценка гетерогенности проводилась с использованием показателей I^2 , Chi^2 и Tau^2 . Обработка данных осуществлялась в программе RevMen5 и Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. Среди 1087 статей проводился отбор по следующим параметрам: первичный просмотр резюме (исключено 772 статьи), не являлись рандомизированные контролируемые исследования (исключено 67 статей), отсутствие полных текстов (исключено 27 статей), повторяющиеся исследования (исключено 98 статей), тезисы докладов (исключено 5 статей), не включали монотерапию акалабрутинибом (исключено 120 статей), обзоры литературы (исключено 4 исследования), оценка одного и того же исследования с менее длительным сроком наблюдения (исключено 5 статей), не оценивали анализируемый критерий (исключено 2 статьи).

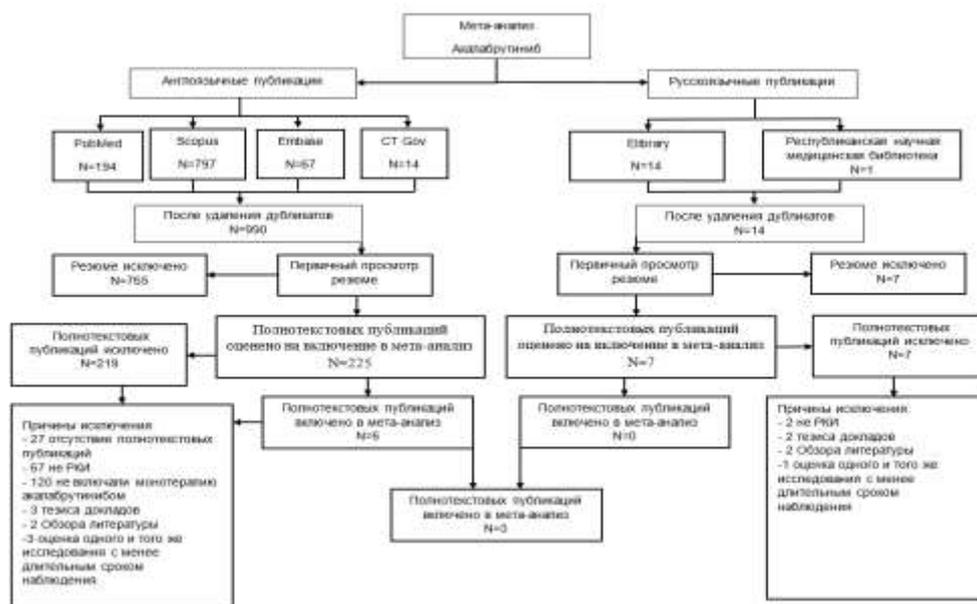


Рис. 1 – Поисковая стратегия систематического обзора литературы по эффективности Акалабрутиниба при ХЛЛ

Таким образом, в анализ были включены 3 исследования (Ghia 2020, Sharman 2020, Byrd 2021) с общим количеством участников 1354. Для анализа данных использовался метаанализ (Mantel-Haenszel).

Первый исход – оценка ОВ. Оценка ОВ производилась в 2 исследованиях: Sharman 2020, Byrd 2021. Отношение рисков (ОР) составило 1,34 (95% CI от 0,94 до 1,92). Таким образом, нет достоверных различий в отношении ОВ ($p=0,66$), по сравнению с другими препаратами. Гетерогенность низкая ($I = 0\%$)

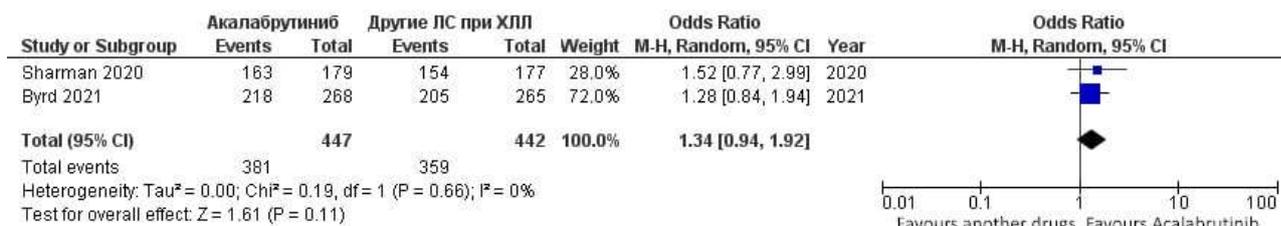


Рис. 2 – Анализ эффективности Акалабрутиниба по сравнению с другими ЛС в отношении Общей выживаемости

Второй исход – оценка ВБП. В исследовании Ghia 2020 производилось разделение на 2 контрольные группы: Идезалиб+Ритуксимаб, Бендамустин+Ритуксимаб, что позволило включить четвертую подгруппу. Отношение рисков (ОР) составило 2,83 (95% CI от 1,47 до 5,45), при $p=0.002$. Таким образом, акалбрутиниб статистически значимо повышает ВБП, по сравнению с другими режимами лечения. Гетерогенность высокая ($I = 74\%$).

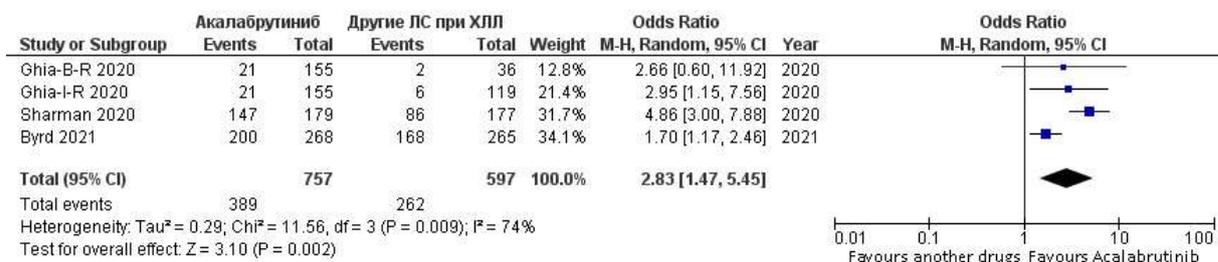


Рис. 3 – Анализ эффективности Акалабрутиниба по сравнению с другими ЛС в отношении выживаемости без прогрессирования

Третий исход – оценка ОПО. Отношение рисков (ОР) составило 1,39 (95% CI от 1,05 до 1,85), при $p=0,02$. Таким образом, акалбрутиниб имеет более высокий ОПО, по сравнению с другими схемами лечения. Гетерогенность низкая ($I = 0\%$).

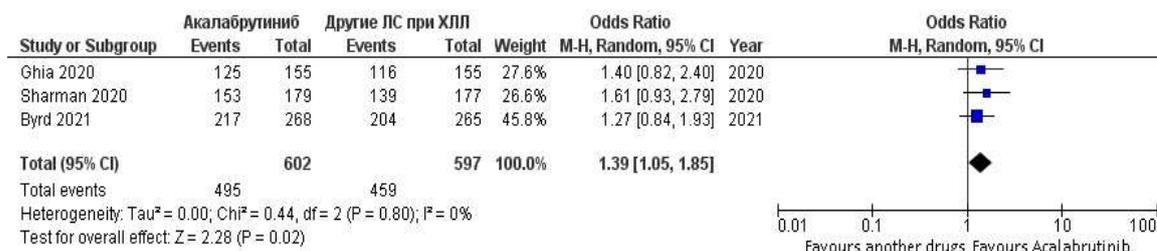


Рис. 4 – Анализ эффективности Акалабрутиниба по сравнению с другими ЛС в отношении объективного показателя ответа опухоли

Выводы:

1. Проведенный систематический обзор показал, что Акалабрутиниб является перспективным лекарственным средством для лечения ХЛЛ

2. По результатам мета-анализа следует, что Акалабрутиниб не увеличивает общую выживаемость, по сравнению с другими режимами лечения. Необходимо увеличить количество включенных исследований

3. В отношении выживаемости без прогрессирования, Акалабрутиниб показал большую эффективность (183%) по сравнению с другими препаратами

4. В отношении объективного показателя ответа опухоли на лечение, акалабрутиниб также показал более высокую статистическую эффективность, что однако должно требовать клинического подтверждения.

Литература

1. Paolo Ghia, Andrzej Pluta, Malgorzata Wach ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 38.; 2020 by American Society of Clinical Oncology

2. Jeff P Sharman, Miklos Egyed, Wojciech Jurczak, Alan Skarbnik Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 April 18; 395(10232): 1278–1291.

3. John C. Byrd,; Peter Hillmen ; Paolo Ghia Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial J Clin Oncol 39:3441-3452. © 2021 by American Society of Clinical Oncology.