

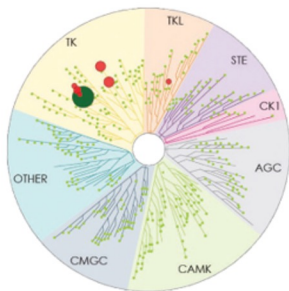
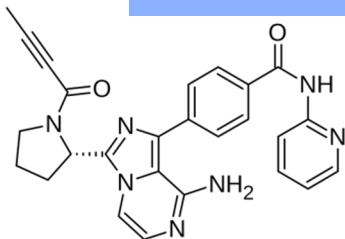
Mediately

Mateja Grat
specialistka interne medicine in hematologije
Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo, SB Celje

Zaviralci BTK v zdravljenju KLL

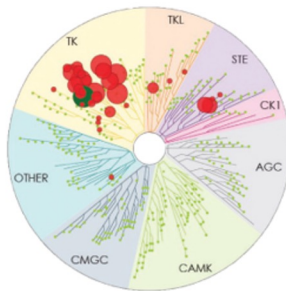
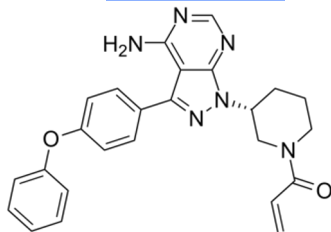
Zaviralci Brutonove tirozin kinaze (BTK)

Akalabrutinib



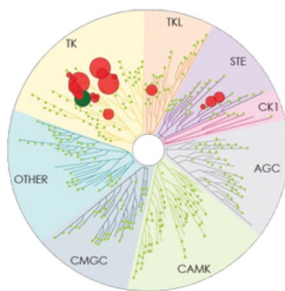
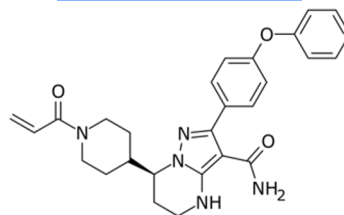
7

Ibrutinib



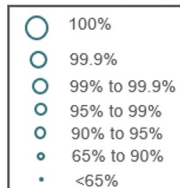
37

Zanubrutinib



19

● BTK
● Off-target kinases
Delež zaviranja (%)

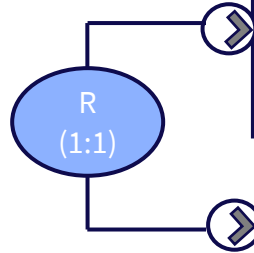


Akalabrutinib je visoko selektiven, močan zaviralec BTK z omejeno zunajtarčno aktivnostjo.^{1,3}

¹Število kinaz, zaviranih > 65 % pri enkratnem odmerku (1 μM), z uporabo KINOMEScan®. Zgornja slika prikazuje rezultate kompetitivnega vezavnega testa aktivnega mesta, ki implicira zaviranje kinaze. Pri testiranju zdravil akalabrutinib in ibrutinib (izvedeno leta 2014) je bilo pregledanih skupno 395 nemutantnih kinaz. Spojine so bile testirane v eni koncentraciji 1 μM. ²Testiranje zanubrutiniba (izvedeno leta 2017) je vključevalo 8 dodatnih nemutantnih kinaz (skupaj 403); 8 dodatnih kinaz zanubrutinib ni zaviral za > 65 %. V zemljevidih interakcij TREEspot™, ki jih je razvil KINOMEScan®, se nekateri krogi prekrivajo, zato je lahko štetje težavno. Stopnja zaviranja v primerjavi z nezdravljeno kontrolo je predstavljena z velikostjo kroga. 1. Bond DA, Woyach JA. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(3):197-205. 2. Barf T, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;363(2):240-252. 3. Podoll T, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023;384(1):173-186. 4. KINOMEScan® Technology Platform. DiscoverX website. Dostopano 12. aprila, 2023. <https://www.discoverx.com/services/drug-discovery-development-services/kinase-profiling/kinomescan#panels-and-services>.

Raziskava ELEVATE-RR: III. faza, neposredna primerjava

Bolniki s predhodno zdravljeno KLL (N = 533)
z delecijo 17p in/ali delecijo 11q



Akalabrutinib
(100 mg dvakrat na dan do napredovanje bolezni ali nesprejemljive toksičnosti)

Ibrutinib
(420 mg enkrat na dan do napredovanje bolezni ali nesprejemljive toksičnosti)

Stratifikacija glede na:

- Status mutacije z delecijo 17p
- Stanje zmogljivosti po ECOG (2 v primerjavi z ≤ 1)
- Število predhodnih terapij (1–3 v primerjavi z ≥ 4)

Primarni opazovani dogodek

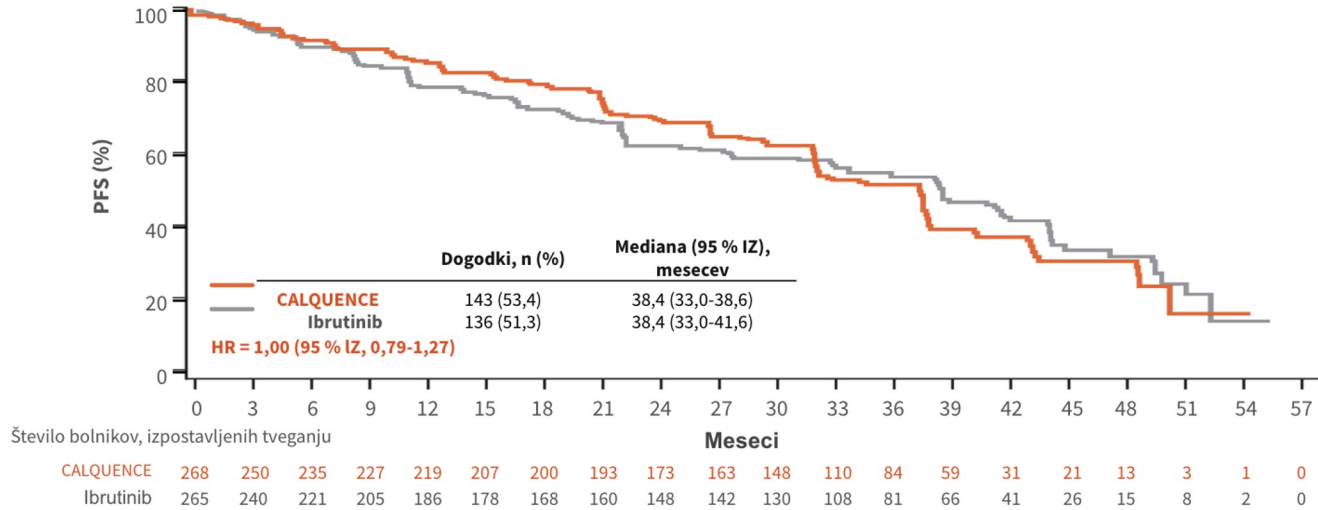
- Neinferiornost glede na PFS po oceni neodvisnega odbora za pregled; ocenjeno po 250 dogodkih.

Sekundarni opazovani dogodki (hierarhično preizkušanje)

- Pojavnost atrijske fibrilacije/undulacije (katerekoli stopnje)
- Pojavnost okužb ≥ 3 . stopnje
- Pojavnost Richterjeve transformacije
- OS

Primarni opazovani dogodek

PFS po oceni neodvisnega odbora za pregled pri mediani spremljanja 40,9 meseca.



Primarni opazovani dogodek dosežen: **Neinferioren PFS v primerjavi z ibrutinibom**

Pogosti neželeni dogodki ($\geq 15\%$, katerihkoli stopenji)

	Akalabrutinib (N = 266)		Ibrutinib (N = 263)	
Mediana trajanja izpostavljenosti terapiji	38,3 mesecev		35,5 mesecev	
Neželeni učinek, %	Katerikoli stopnje	≥ 3 . stopnje	Katerikoli stopnje	≥ 3 . stopnje
Driska	34,6	1,1	46,0	4,9
Glavobol	34,6	1,5	20,2	0
Kašelj	28,9	0,8	21,3	0,4
Okužba zgornjih dihal	26,7	1,9	24,7	0,4
Zvišana telesna temperatura	23,3	3,0	19,0	0,8
Anemija	21,8	11,7	18,6	12,9
Nevtropenija	21,1	19,5	24,7	22,8
Utrujenost	20,3	3,4	16,7	0
Navzea	17,7	0	18,6	0,4
Pljučnica	17,7	10,5	16,3	8,7
Artralgija	15,8	0	22,8	0,8
Trombocitopenija	15,0	9,8	13,3	6,8
Podplutbe	11,7	0	18,3	0,4
Atrijska fibrilacija/undulacija	9,4	4,9	16,0	3,8
Hipertenzija	8,6	4,1	22,8	8,7

Opazovani klinično pomembni dogodki

N (%)	Acalabrutinib (N = 266)		Ibrutinib (N = 263)	
	Katerekali stopnje	Stopnja ≥3	Katerekali stopnje	Stopnja ≥3
Srčno-žilni dogodki	64 (24.1)	23 (8.6)	79 (30)	25 (9.5)
Atrijska fibrilacija ^a	25 (9.4) ^b	13 (4.9)	42 (16)	10 (3.8)
Hipertenzija ^c	25 (9.4)	11 (4.1)	61 (23.2)	24 (9.1)
Krvavitve^d	101 (38)	10 (3.8)	135 (51.3)	12 (4.6)
Večje krvavitve ^e	12 (4.5)	10 (3.8)	14 (5.3)	12 (4.6)
Citopenija	108 (40.6)	78 (29.3)	113 (43)	94 (35.7)
Anemija	58 (21.8)	31 (11.7)	49 (18.6)	34 (12.9)
Nevtropenija	62 (23.3)	58 (21.8)	68 (25.9)	63 (24)
Trombocitopenija	42 (15.8)	27 (10.2)	36 (13.7)	18 (6.8)
Hepatotoksičnost	15 (5.6)	5 (1.9)	22 (8.4)	4 (1.5)
Okužbe	208 (78.2)	82 (30.8)	214 (81.4)	79 (30)
Intersticijska bolezen pljuč /pnevmonitis ^d	7 (2.6)	1 (0.4)	17 (6.5)	2 (0.8)
Drugi primarni malignomi	50 (18.8)	23 (8.6)	36 (13.7)	15 (5.7)
Drugi primarni malignomi brez nemelanomskega raka kože	24 (9)	16 (6)	20 (7.6)	14 (5.3)

^aVključuje dogodke, ki jih označujeta pojma atrijska fibrilacija in atrijska undulacija (če sta se pri bolniku pojavili obe vrsti dogodkov, sta se šteli samo enkrat); atrijska fibrilacija je bila poročana pri enem bolniku v roki akalabrutiniba in pri dveh bolnikih v roku ibrutiniba (eden od dveh bolnikov na ibrutinibu je imel tudi atrijsko fibrilacijo, ki se je v skupnem pomenu atrijske fibrilacije ali plapolanja štela le enkrat); ^bPostopek večkratnega testiranja, razlika v pojavnosti katerekali stopnje je bila -6.6% (95% CI: -12.2, -0.9), P=0.02. ^cVključuje dogodke, ki jih označujejo pojmi hipertenzija, povišanje krvnega tlaka in povišanje sistolično tlaka; Dvostranska P-vrednost < 0,05 brez prilagoditve večkratnosti na podlagi Barnardovega natančnega testa p=0.001 (katerakoli stopnja) in p=5.0214 (stopnja 3 ali več). ^dDvostranska P-vrednost < 0,05 brez prilagoditve večkratnosti na podlagi Wilcoxonovega testa vsote rangov. ^eDefiniran kot resni dogodek krvavitve, stopnje resnosti ≥3 ali krvavitve v centralni živčni sistem katerakoli stopnje.

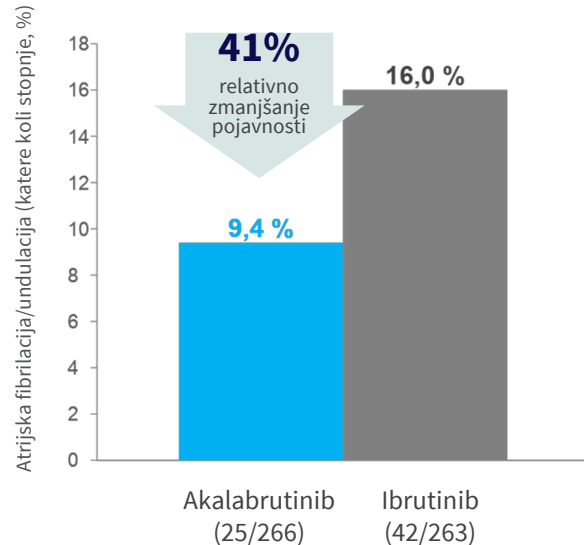
Byrd JC et al. J. Clin. Oncol. 2021. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>.

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: Results of the first randomized Phase III trial. J. Clin. Oncol. 2021. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>.

Sekundarni opazovani dogodek

Akalabrutinib ima statistično značilno nižjo pojavnost atrijske fibrilacije/undulacije katerekoli stopnje v primerjavi z ibrutinibom.

Razlika v pojavnosti atrijske fibrilacije/undulacije katerekoli stopnje pri zdravljenju z akalabrutinibom in ibrutinibom: $-6,6\%$ (95 % IZ: $-12,2$ do $-0,9$), $P = 0,02^*$



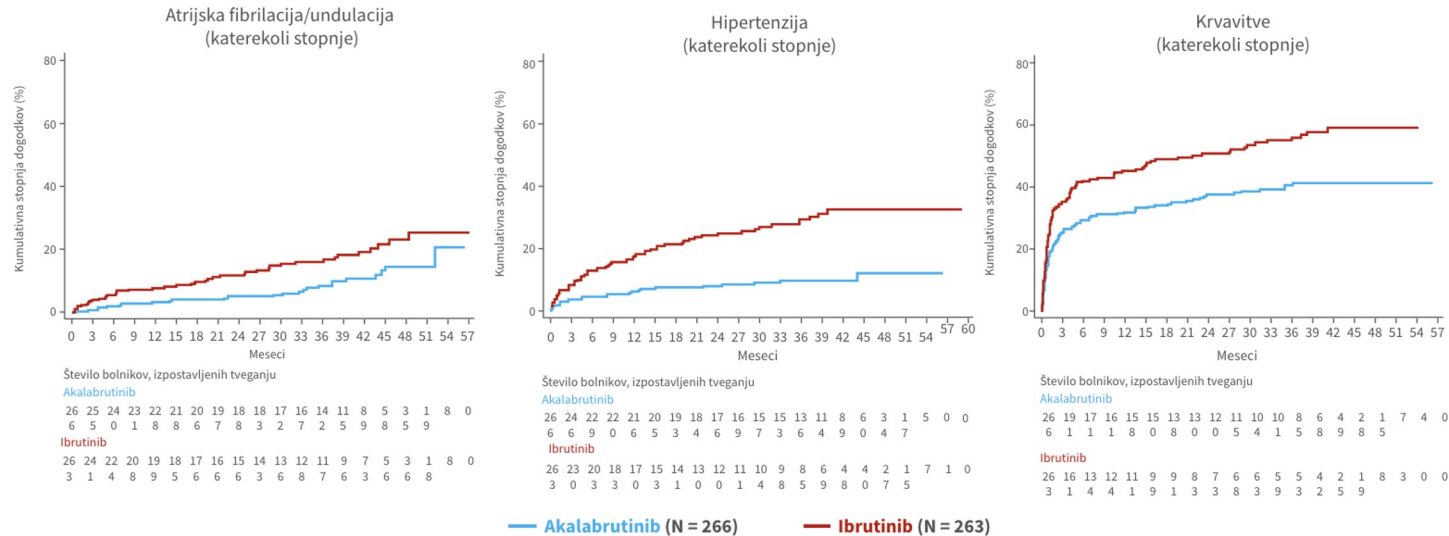
	Akalabrutinib (N = 266)	Ibrutinib (N = 263)
	Katerekoli stopnje	Katerekoli stopnje
Atrijska fibrilacija/undulacija, %*	9,4	16,0
Dogodki/100 oseb - mesec, %	0,37	0,72
Čas do pojava atrijske fibrilacije/undulacije, mediana (razpon), meseci	28,8 (0,4 – 52,0)	16,0 (0,5 – 48,3)
Prekinitev zdravljenja zaradi pojava atrijske fibrilacije/undulacije, %	0	16,7
Pojavnost pri bolnikih brez predhodne anamneze atrijske fibrilacije/undulacije, % (n/n)	6,2 (15/243)	14,9 (37/249)

*Vključuje dogodke, ki jih označujeta pojma atrijska fibrilacija in atrijska undulacija (če sta se pri bolniku pojavili obe vrsti dogodkov, sta se šteli samo enkrat). IZ = interval zaupanja.

Byrd J et al. J Clin Oncol. 2021; DOI: 10.1200/JCO.21.01210. Spletna objava, julij 2021.

Kumulativna pojavnost neželenih učinkov

Kumulativna pojavnost katerekoli stopnje atrijske fibrilacije/undulacije, hipertenzije in krvavitve pri bolnikih, zdravljenih z akalabrutinibom in ibrutinibom.



- Mediana trajanja izpostavljenosti zdravljenju: akalabrutinib 38,3 meseca, ibrutinib 35,5 meseca
- Mediana spremljanja: **40,9** meseca

Ocena bremena neželenih učinkov

Ocena bremena neželenih učinkov je za posamezne, z zdravljenjem povezane neželene učinke in dogodke kliničnega interesa.

TEAE	Patients With Event, n (%)		Grades 1–4		Grades 1–5	
	Acala N=266	Ibr N=263	AE Burden Score, Mean (SD)		AE Burden Score, Mean (SD)	
			Acala	Ibr	Acala	Ibr
Atrial fibrillation/flutter	25 (9)	42 (16)*	0.03 (0.187)	0.08* (0.316)	0.03 (0.187)	0.08* (0.316)
Cardiac events	64 (24)	79 (30)	0.11 (0.355)	0.26 (1.059)	0.11 (0.354)	0.26 (1.053)
Hypertension	25 (9)	61 (23)*	0.07 (0.336)	0.24* (0.682)	0.07 (0.336)	0.24* (0.682)
Hemorrhage	101 (38)	135 (51)*	0.15 (0.377)	0.26* (0.568)	0.18 (0.667)	0.26* (0.568)
Major hemorrhage	12 (5)	14 (5)	0.02 (0.143)	0.01 (0.153)	0.05 (0.576)	0.01 (0.153)
Infections	208 (78)	214 (81)	0.37 (1.056)	0.36 (0.797)	0.46 (1.513)	0.41 (0.904)
Fatigue	54 (20)	44 (17)	0.088 (0.2683)	0.095 (0.4005)	0.088 (0.2683)	0.095 (0.4005)
Diarrhea	92 (35)	121 (46)*	0.112* (0.5370)	0.108 (0.3245)	0.112* (0.5370)	0.108 (0.3245)
Headache	92 (35)*	53 (20)	0.084* (0.2960)	0.076 (0.4396)	0.084* (0.2960)	0.076 (0.4396)
Musculoskeletal events*	79 (30)	98 (37)	0.142 (0.3727)	0.346* (1.1026)	0.142 (0.3727)	0.346* (1.1026)

$$AE\ burden\ score = \frac{\sum (AE\ duration \times AE\ severity\ grade\ weight)\ for\ each\ all-cause\ AE}{duration\ of\ the\ patient's\ treatment-emergent\ period}$$

Assessing the Burden of Adverse Events in a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

John F. Seymour¹, John C. Byrd², Talha Munir³, Paolo Ghia⁴, Arnon P. Kater⁵, Asher Chanan-Khan⁶, Richard R. Furman⁷, Susan O'Brien⁸, Jennifer R. Brown⁹, Anthony Mato¹⁰, Stephan Stilgenbauer¹¹, Thomas Fehn¹², Paulo Miranda¹³, Kara Higgins¹⁴, Elise John¹⁵, Marianne de Borja¹⁶, Wojciech Jurczak¹⁷, Jennifer A. Woyach¹⁸

*Vključuje dogodke, ki jih zajemajo prednostni izrazi artralgijska, mialgijska, mišični krči in mišično-skeletna bolečina.

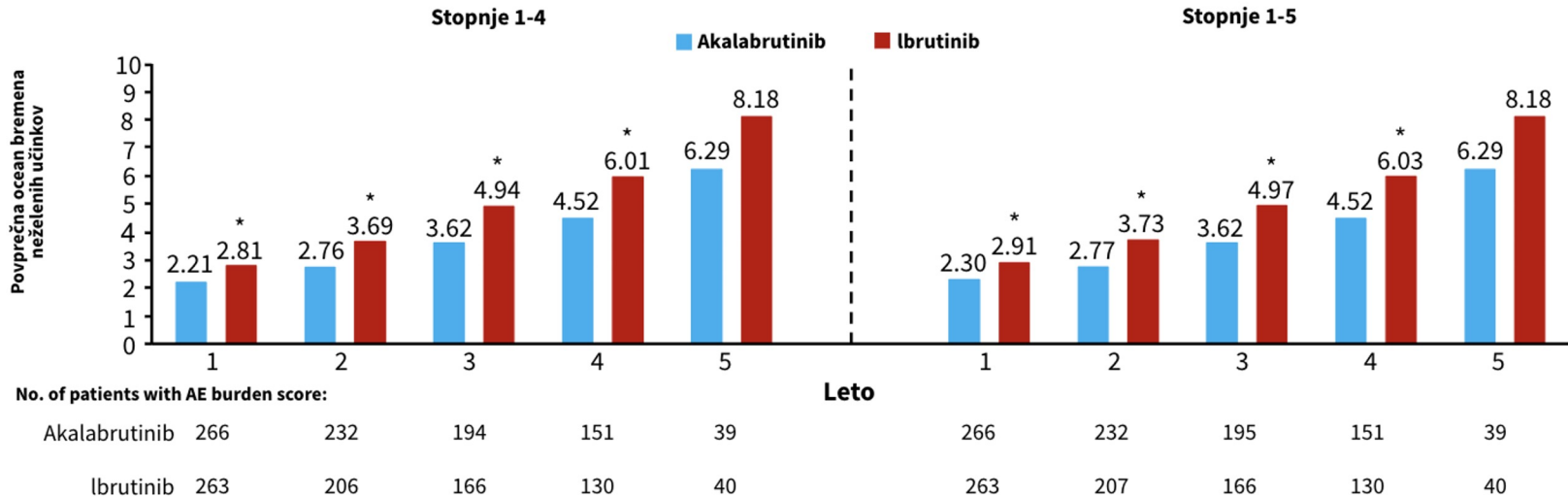
*Dvostranska P-vrednost < 0,05 brez prilagoditve večkratnosti na podlagi Barnardovega natančnega testa.

**Dvostranska P-vrednost < 0,05 brez prilagoditve večkratnosti na podlagi Wilcoxonovega testa vsote rangov.

Seymour JF et al. Predstavljeno na kongresu ASH, 9. - 12. december 2022. Povzetek in poster 3133 z dodatnimi informacijami.

Ocena bremena neželenih učinkov

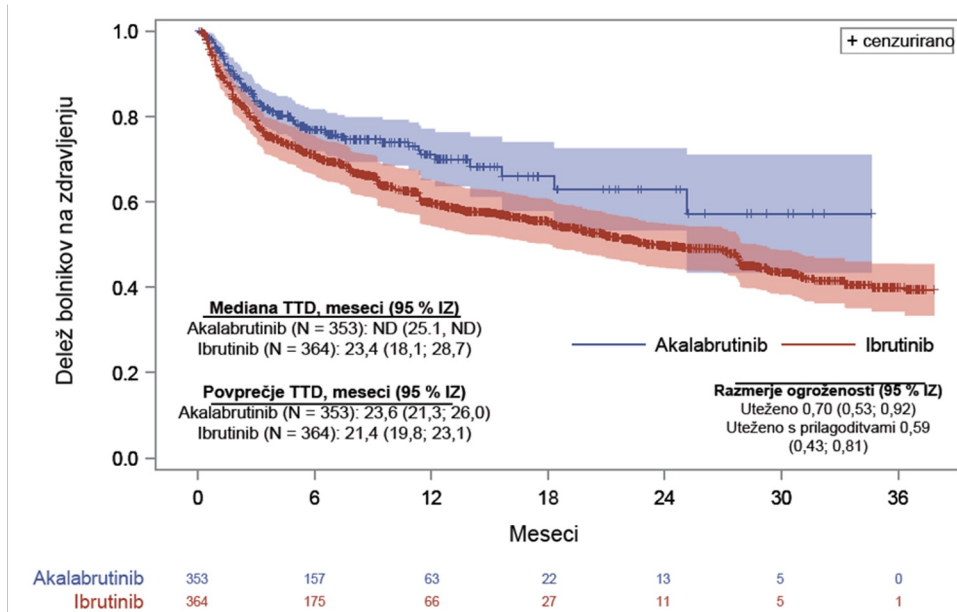
Ocena bremena neželenih učinkov v različnih časovnih intervalih.



*P-vrednost <0.05 temelji na na dvostranskem Wilcoxonovem testu vsote rangov brez prilagoditve večkratnosti.
Seymour JF et al. predstavljeno na posterju na kongresu ASH; 10. - 13. december 2022, New Orleans, Louisiana, ZDA.

Čas do prekinitve zdravljenja (vsi redi zdravljenja)

Delež prekinitve zdravljenja ne glede na red zdravljenja je bil po 12 mesecih **22%** za tehtano kohorto akalabrutiniba in **31%** za tehtano kohorto ibrutiniba ($p = 0,005$).



Comparing Acalabrutinib and Ibrutinib in the Real World: A Study of 2,509 Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia

Lindsey E. Roeker¹, Maral Der Sarkissian², Kellie Ryan³, Yan Chen⁴, Svea K. Wahlstrom⁴, Shweta Hakre⁵, Louise Yip, Helen Guo⁶, Anthony R. Mato⁷

Vključitveni kriteriji za bolnike s KLL/SLL

- Uvedba akalabrutiniba ali ibrutiniba v kateremkoli redu zdravljenja 1. januarja 2018 ali pozneje;
- Starost bolnika ≥ 18 let;
- Bolnik je imel vsaj dva klinična pregleda v različnih dneh od uvedbe terapije.

Čas do prekinitve zdravljenja (TTD) je opredeljen kot čas od začetka zdravljenja do prekinitve, pri čemer je prekinitve zdravljenja opredeljena kot začetek novega reda zdravljenja ≥ 3 mesece od zadnjega predpisanega recepta ali smrt. Bolniki, ki niso prekinili zdravljenja z zaviralci BTK, so bili ob zadnjem spremljanju cenzurirani.

BTK = Brutonova tirozin-kinaza; HR = (angl. Hazard ratio) razmerje ogroženosti; IZ = interval zaupanja; TTD = (angl. time-to-treatment discontinuation) čas do prekinitve zdravljenja.

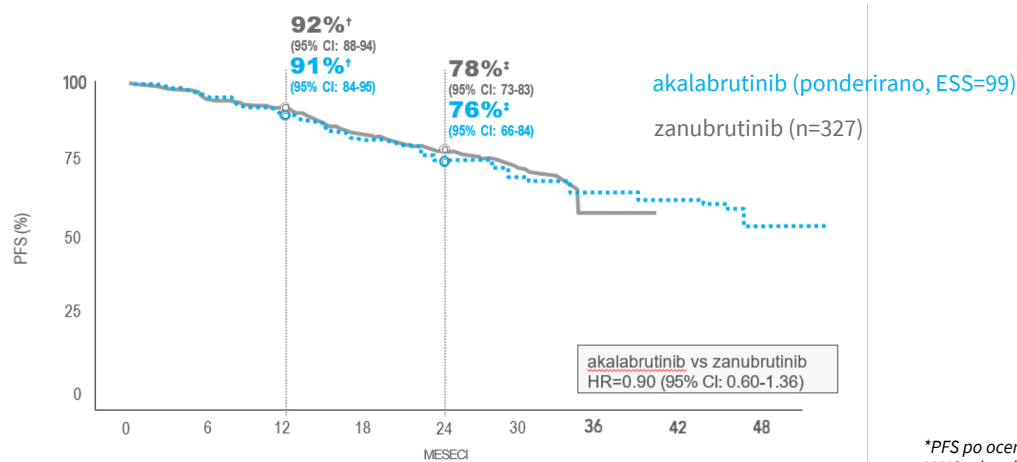
Roeker LE et al. Predstavljeno na kongresu ASH, 9. - 12. december 2022. Povzetek in poster 1808 z dodatnimi informacijami.

Primerjava PFS (MAIC)

PFS^{1*} po uskladitvi in ponderiranju

A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus zanubrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia

Adam S Kittai,¹ Alan Skarbnik,² Miguel Miranda,³ Alan SM Yong,⁴ Jack Roos,⁴ Robert Hettle,³ Sarah Palazuelos-Munoz,⁴ Vikram Shetty⁴ and Paolo Ghia³

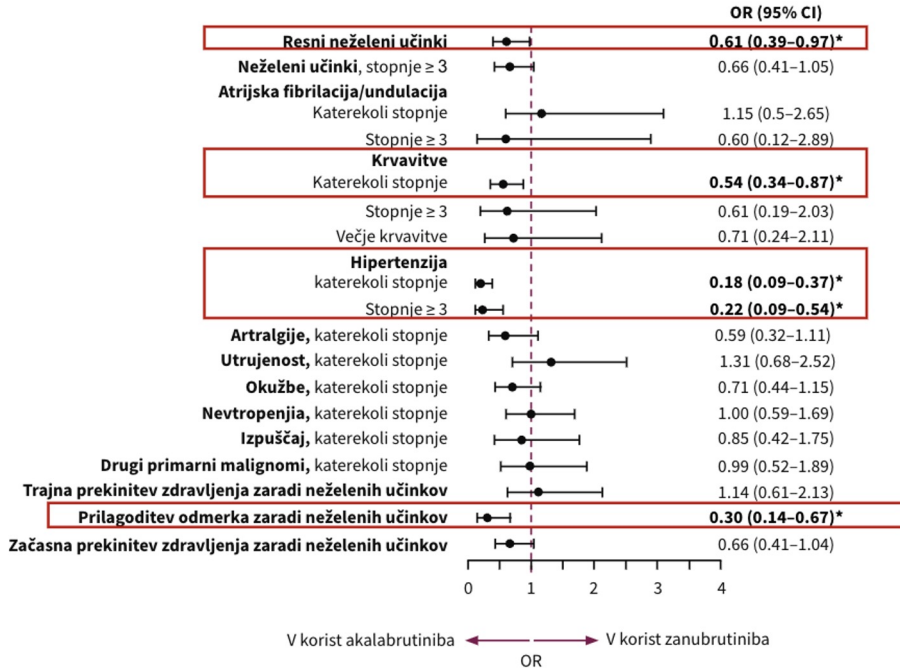


Klinične študije neposredne primerjave zdravil akalabrutinib in zanubrutinib, ki bi primerjala učinkovitost in varnost, ni na voljo.¹ Podatki ne kažejo na večjo učinkovitost ali varnost enega zdravila v primerjavi z drugim. Podatki so opisni in podani v informativne namene.

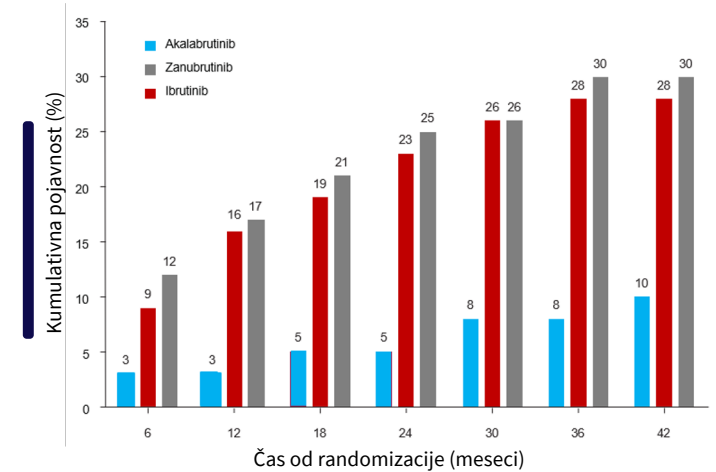
*PFS po oceni raziskovalca. † Ocenjen PFS po 12 mesecih. ‡ Ocenjen PFS po 24 mesecih.
MAIC = (angl. Matching-adjusted indirect comparison) ujemanju prilagojena neposredna primerjava; EES = (angl. Effective sample size) učinkovita velikost vzorca; HR=(angl. Hazard ratio) razmerje ogroženosti; IZ= interval zaupanja; PFS = (angl. Progression-free survival) preživetje brez napredovanja bolezni.
1. Kittai AS, Skarbnik A, Miranda M, et al. A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus zanubrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Poster je bil predstavljen na letnem kongresu ASCO, 2. - 6. junij 2023, Chicago, ZDA.

Varnostni profil

Akalabrutinib, n = 148¹; zanubrutinib, n = 324



Kumulativna pojavnost hipertenzije katerekoli stopnje v različnih časovnih obdobjih, pred uskladjitvijo



*Razmerje obetov (OR) neželenih učinkov (AE) v poudarjenem tisku z zvezdico je statistično pomembno. \uparrow ESS = 99.

AE = (angl. adverse event) neželeni učinek; ESS = (angl. effective sample size) učinkovita velikost vzorca; OR = (angl. odds ratio) razmerje obetov; SAE = (angl. serious adverse event) resen neželeni učinek; SPM = (angl. second primary malignancies) drugi primarni malignomi.

Kittai A et al. Povzetek in poster 7540 je bil predstavljen na letnem kongresu ASCO, 2.-6. Junij 2023, Chicago, ZDA.

Zaključki

1. Raziskava ELEVATE-RR

- Akalabrutinib je glede na PFS neinferioren ibrutinibu.
- Srčno-žilni dogodki so bili manj pogosti pri zdravljenju z akalabrutinibom v primerjavi z ibrutinibom. Študija je pokazala statistično značilno nižjo pojavnost katerekoli stopnje atrijske fibrilacije/undulacije hipertenzije in krvavitev.
- Pojavnost okužb in Richterjeve transformacije je primerljiva pri zdravljenju z akalabrutinibom in ibrutinibom.

1. Post-hoc analiza rezultatov raziskave ELEVATE-RR

- Ocena bremena pojava atrijske fibrilacije, hipertenzije, krvavitev in mišično-skeletne bolečine je bila nižja pri akalabrutinibu v primerjavi z ibrutinibom.
- Ocena bremena pojava glavobola in driske je višja pri akalabrutinibu.

Zaključki

3. Retrospektivna analiza primerjave akalabrutiniba in ibrutiniba v resničnem svetu

- Manj prekinitev zdravljenja in podaljšan čas do prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki prejemajo akalabrutinib v primerjavi z ibrutinibom.

4. Posredna primerjava akalabrutiniba in zanubrutiniba s statistično metodo za ujemanje prilagojenih podatkov

- Primerljiva učinkovitost (PFS) akalabrutiniba in zanubrutiniba pri bolnikih z R/R KLL.
- Pri zdravljenju z akalabrutinibom je bila nižja pojavnost hipertenzije in krvavitev kot pri zdravljenju z zanubrutinibom.

Zaviralci BTK v zdravljenju KLL

Avtorica: Mateja Grat

Producentka: Lucija B. Petavs, Mediatelly