Терапія при дифузній В-великоклітинній лімфомі: досягнення та перспективи

3 грудня в режимі онлайн відбувся семінар «Сучасні можливості та невирішені питання в терапії дифузної В-великоклітинної лімфоми», спікерами на якому були провідні українські та зарубіжні фахівці.

Співробітниця науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Яна Анатоліївна Степанішина розповіла про стандарти та перспективи 1-ї лінії терапії дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВКЛ).

– ДВКЛ є найпоширенішим злоякісним новоутворенням лімфатичної системи у дорослих, її частка становить 30% усіх неходжкінських лімфом. ДВКЛ є гетерогенною групою захворювань, що зумовлює різноманітність клінічних проявів і відповіді на стандартне лікування. Саме тому пошуки оптимальних режимів, комбінацій і нових підходів до лікування ДВКЛ тривають. Зокрема, вивчалася можливість інтенсифікації стандартної схеми R-CHOP (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкристин + преднізолон + ритуксимаб), яка зрештою не зумовила зростання ефективності лікування хворих із ДВКЛ. Це було продемонстровано при порівнянні схем R-CHOP-21 та R-CHOP-14 (D. Cunningham et al., 2013), а також у дослідженні III фази Alliance/CALGB50303. У ньому порівнювали ефективність R-CHOP та інтенсивного ритуксимабовмісного режиму DA-EPOCH-R із пролонгованим введенням доксорубіцину, етопозиду та вінкристину (N.L. Bartlett et al., 2019). Додавання ібрутинібу до R-CHOP у дослідженні POENIX також не підвищило ефективність лікування пацієнтів старшого віку із ДВКЛ і хворих із лімфомою ABC-підтипу, проте сприяло покращенню загальної виживаності (ЗВ), виживаності без прогресування (ВБП) та виживаності без подій у групі хворих старших 60 років (A. Younes et al., 2019). У невеликому рандомізованому проспективному дослідженні імунохіміотерапія за схемою R-AVCBP (доксорубіцин + циклофосфамід + вінкристин + блеоміцин + преднізолон + ритуксимаб) виявилась ефективнішою за стандартну схему R-CHOP і значно покращувала ЗВ, виживаність без подій і ВБП у хворих молодого віку зі сприятливим прогнозом (C. Recher et al., 2011). У клінічному дослідженні III фази GOYA схеми R-CHOP та G-CHOP (із включенням обінутузумабу) як 1-ша лінія терапії ДВКЛ не відрізнялись стосовно ЗВ, ВБП та токсичності, проте вища 3-річна ВБП при терапії G-CHOP спостерігалась у хворих із лімфомою із В-клітин гермінального центру (GCB-лімфомою; U. Vitolo, 2017). Спроби підвищити ЗВ шляхом застосування підтримуючої терапії ритуксимабом і леналідомідом у хворих із повною ремісією після терапії R-CHOP виявились неефективними (P.J. Lugtenburg, 2019; C. Thieblemont, 2016).

Відомо, що консолідуюча променева терапія, проведена після завершення схеми R-CHOP, покращує 5-річну ЗВ і ВБП у хворих із великою пухлинною масою (bulky), проте відкритим залишається питання доцільності консолідуючої променевої терапії у пацієнтів із ПЕТ-негативним статусом (J. Phan, 2010).

Наразі активно вивчається роль молекулярних біомаркерів, у тому числі ctDNA, а також секвенування генів з метою призначення лікування на основі визначення таргетних альтерацій (GW. Wright, 2020).

Одним із нових препаратів є полатузумаб ведотин (компанія Roche), ефективність і безпека якого були продемонстровані у дослідженні Ib/II фази при його додаванні до схеми R-CHP (циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон + ритуксимаб) та G-CHP (циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон + обінутузумаб).

Медіана спостереження у когорті пацієнтів із вперше виявленою ДВКЛ, які отримували терапію із включенням полатузумабу ведотину, склала 21,5 міс. У 89% учасників отримано відповідь на лікування, з них у 77% – повну та у 12% – часткову. Дванадцятимісячна ВБП сягала 91%, а 24-місячна – 83%. Серед побічних ефектів 3-4 ступеня найчастішими були нейтропенія (30%), фебрильна нейтропенія (18%) та тромбоцитопенія (9%), при цьому розвиток інфекцій спостерігався у 15% хворих (H. Tilly et al., 2019). Наступним етапом стало рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази POLARIX, у якому порівнюють схеми R-CHP + полатузумаб ведотин та R-CHOP у 1-й лінії терапії хворих із ДВКЛ (H. Tilly et al., 2019).

Проблеми лікування рецидивів і рефрактерних форм лімфом висвітлила **завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.**

– ДВКЛ – потенційно виліковне захворювання. Наявні на сьогодні схеми лікування ДВКЛ дозволяють досягти одужання після 1-ї лінії терапії близько 60% пацієнтів. Проте 10-15% хворих мають рефрактерність до стандартної схеми R-CHOP, а частота розвитку рецидиву у перші 2 роки після лікування становить 20-25%. У разі розвитку рецидиву чи рефрактерності до 1-ї лінії терапії золотим стандартом є аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (аутоТГСК). Втім аутоТГСК потребує призначення високодозової хіміотерапії (ВДХТ) і супроводжується вираженою імуносупресією, а можливість її проведення залежить від віку, супутніх захворювань, статусу пацієнта та стадії захворювання, що робить аутоТГСК протипоказаною приблизно у 50% випадків.

Стандартом лікування при розвитку рецидиву чи рефрактерності є сальвадж-терапія, проведення якої передує аутоТГСК (NCCN Guideline, Version 4, 2020; H. Tilly, 2015). Всі наявні на сьогодні режими сальвадж-терапії, такі як R-ICE (іфосфамід + карбоплатин + етопозид + ритуксимаб), R-DHAP (дексаметазон + цисплатин + цитарабін + ритуксимаб), R-GDP (гемцитабін + дексаметазон + цисплатин + ритуксимаб), офатумумаб + DHAP тощо, мають зіставну ефективність із максимальним значенням 63,5% для R-ICE, проте найвища 3-річна ВБП не перевищувала 42% при використанні R-DHAP (C. Gisselbrecht et al., 2012; M. Crump et al., 2014; G.W. van Imhoff et al., 2016). При цьому ефективність деяких схем залежить від типу лімфоми. Наприклад, у дослідженні BIOCORAL режим R-DHAP показав кращі результати при GCB-фенотипі (C. Thieblemont et al., 2011). Великі надії покладаються на комбінацію RICE та ібрутинібу, проте дослідження перебуває у I/II фазі, тому результати очікуються (C.S. Sauter et al., 2016).

У разі недосягнення пацієнтом позитивної відповіді на 2-гу лінію лікування наступним кроком, як правило, є зміна режиму сальвадж-терапії. Це, зокрема, було продемонстровано у дослідженні Van Den Neste та співавт., у якому у 42,3% пацієнтів, котрі не відповіли на лікування R-ICE, отримано відповідь на режим R-DHAP, а у 43,5% при неефективності R-DHAP відповіді було досягнуто на R-ICE. Після 3-ї лінії терапії 44 (32,6%) хворих проведено ВДХТ і трансплантацію. При цьому ЗВ була вищою у групі трансплантації (41,6 порівняно з 16,3% у пацієнтів, яким трансплантацію не проводили), хоча медіана ЗВ склала лише 11,1 міс (E. Van Den Neste, 2016).

Таким чином, для пацієнтів із рецидивною/рефрактерною (р/р) ДВКЛ прогноз залишається невтішним, особливо при неможливості проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), а при відсутності лікування медіана ЗВ не перевищує 3-4 міс. У разі рецидиву після ТГСК, неможливості її проведення, наявності мієлопроліферативних захворювань, при утворенні ДВКЛ шляхом трансформації індолентної неходжкінської В-клітинної лімфоми та при double-hit лімфомі рекомендована алогенна ТГСК (Fenske et al., 2017).

Революційним моментом в онкогематології стало застосування методу CAR-T-cell терапії. Її принцип полягає у взятті крові пацієнта, генетичній модифікації Т-клітин із наданням їм здатності експресувати химерні антигенні рецептори (chimeric antigen receptor, CAR) та подальшому поверненні модифікованих Т-клітин в організм людини.

Згідно із рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN) та Європейського товариства медичної онкології, CAR-T-cell терапію при ДВКЛ застосовують за неможливості проведення чи недосягнення повної відповіді при аутоТГСК, вона є оптимальною опцією при розвитку рецидивів (NCCN Guideline, Version 4, 2020; H. Tilly, 2015).

Особливої уваги заслуговують пацієнти, які не є кандидатами на ТГСК. Підходи до ведення таких хворих зазнали змін у 2019 р., коли у міжнародні рекомендації було включено комбінацію полатузумаб ведотин + BR (бендамустин + ритуксимаб) для застосування у дорослих пацієнтів із р/рДВКЛ і високоагресивною лімфомою з транслокаціями MYC та BCL2 та/або BCL6 після 2 попередніх ліній терапії (категорія II A).

Полатузумаб ведотин є кон'югатом антитіла з монометилауристатином Е (MMAE). Таке поєднання сприяє вищій ефективності та мінімізації побічних ефектів.

Полатузумаб ведотин – єдиний препарат, дія якого спрямована на CD79b, що експресуються на В-клітинних злоякісних новоутвореннях, та який призначений для забезпечення доставки агента MMAE, що має здатність руйнувати мікротрубочки у клітинах пухлини. MMAE у молекулі полатузумабу ковалентно приєднаний до гуманізованого моноклонального антитіла (імуноглобуліну G1) за допомогою валін-цитрулінового лінкера, що згодом розщеплюється.

Моноклональне антитіло зв'язується із CD79b, компонентом клітинної поверхні рецептора В-клітин, який експресується в >95% ДВКЛ. Після зв'язування з CD79b полатузумаб ведотин інтерналізується у клітину, утворюється лізосома, в якій лінкер розщеплюється протеазами, вивільняючи MMAE та забезпечуючи внутрішньоклітинну доставку цього цитотоксичного засобу. MMAE зв'язується з мікроканальцями та вбиває клітини, що діляться, шляхом пригнічення поділу та індукції апоптозу.

Наразі полатузумаб ведотин вивчається як 1-ша лінія терапії при р/рДВКЛ та інших лімфомах.

У комбінації із BR полатузумаб ведотин продемонстрував клінічно значущу ефективність у пацієнтів із р/рДВКЛ, які не були кандидатами на ТГСК, із покращенням показників відповіді на терапію, що зумовило збільшення виживаності (L.H. Sehn et al., 2020).

Один із провідних світових експертів у своїй галузі, **консультант-гематолог Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Велика Британія), доктор медичних наук Венді Осборн (Wendy Osborne)** звернула увагу слухачів на сучасні можливості ведення пацієнтів із р/рДВКЛ. В. Осборн розпочала свою доповідь із представлення клінічного випадку із власної практики.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 74 роки. У січні 2017 р. перенесла гостру кровотечу із шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Рівень гемоглобіну низький (106 г/л), що, радше, було пов'язано із кровотечею. Інші показники загального аналізу крові були нормальними, а рівень лактатдегідрогенази – підвищений (420 ОД/л при нормі 240 ОД/л). Проведена біопсія кишечнику підтвердила наявність ДВКЛ ABC-підтипу. Лімфома виявилась типу double expressor, а при ПЕТ-скануванні була візуалізована лімфаденопатія над та під діафрагмою.

Діагноз – ДВКЛ IVA стадії.

Було розпочато лікування 6 циклами R-CHOP (доза зменшена з урахуванням віку пацієнтки). Зрештою пацієнтці вдалось досягти повної метаболічної відповіді після лікувального ПЕТ-сканування у липні 2017 р. Проте вже через 13 міс стався рецидив із повторною кровотечею з ШКТ та підтвердженням рецидиву шляхом біопсії. Розпочато паліативну терапію R-GDP із редукцією дози, через погану переносимість і токсичність проведено лише 3 цикли із досягненням часткової відповіді. У грудні 2018 р. на ПЕТ-КТ було підтверджено прогресування захворювання. Після цього пацієнтка отримувала полатузумаб ведотин (Pola) + BR та змогла перенести всі 6 циклів і досягти повної метаболічної відповіді. Лікування завершилось влітку 2019 р., а повна відповідь зберігається і на сьогодні.

Отже, проблема лікування таких пацієнтів є надзвичайно актуальною. Сьогодні існує широкий спектр методів лікування при р/рДВКЛ, цей вибір залежить від мети терапії. Зокрема, для пацієнтів, які можуть бути кандидатами на аутоТГСК, зазвичай обирають інтенсивну ВДХТ, наприклад, режими R-ICE, R-DHOP, R-GDP (R. Ionescu-Ittu, 2019). Для пацієнтів, які не є кандидатами на проведення аутоТГСК, використовують паліативний режим R-хіміотерапії – наприклад, R-GemOx (гемцитабін + оксаліплатин + ритуксимаб) або BR (N. Mounier et al., 2013; K. Ohmachi et al., 2013). Обидва режими добре переносяться та можуть бути запропоновані як пацієнт-орієнтований підхід.

Рандомізоване дослідження II фази, присвячене вивченню полатузумабу ведотину, включало групу пацієнтів високого ризику, які не були кандидатами на аутоТГСК і не відповіли на принаймні одну лінію терапії з приводу рецидиву ДВКЛ. Повна метаболічна відповідь, виявлена за допомогою ПЕТ-сканування, була основною кінцевою точкою дослідження та становила 40% у групі Pola + BR порівняно з 17,5% у групі BR. Медіана ВБП становила 9,5 міс у групі Pola + BR проти 3,7 міс у групі BR (відносний ризик – ВР – 0,36; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,21-0,63; p<0,001). Важливою перевагою цього режиму є покращення ЗВ: медіана ЗВ у групі Pola + BR становила 12,4 проти 4,7 міс у групі BR (ВР 0,42; 95% ДІ 0,24-0,75; p=0,002; L.H. Sehn et al., 2020). На підставі результатів цього дослідження Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалило зазначений режим терапії у січні 2020 р.

Важливим аспектом при виборі терапії, особливо для пацієнтів літнього віку, є профіль безпеки, адже висока токсичність здатна нівелювати переваги ЗВ. Однак Pola + BR має прийнятний профіль безпеки.

Серед побічних ефектів 3-4 ступеня у групі Pola + BR спостерігалася вища частота цитопенії порівняно із групою BR, проте частка інфекцій була незначно більшою (23,1 та 20,5% відповідно). В оновлених рекомендаціях NCCN зазначено, що найкращими схемами для пацієнтів, які не є кандидатами на ТГСК, є R-GemOx та Pola + BR (NCCN Guideline, Version 4, 2020).

Таким чином, мета 2-ї лінії лікування пацієнтів, які не є кандидатами на аутоТГСК, – досягти контролю захворювання з мінімізацією токсичності. Тепер, коли з'явився метод лікування, який є ефективним, хоч і з допустимими побічними ефектами, подальшим кроком є не лише подовження тривалості, а й збереження прийнятної якості життя пацієнтів.

Експерт МОЗ України зі спеціальності «Гематологія», завідувач відділу медичної генетики Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко розповів про складність діагностики ДВКЛ.

– Молекулярно-генетичне профілювання є золотим стандартом діагностики ДВКЛ, проте навіть із його використанням у 10-15% пацієнтів виділити ABC- та GCB-підтипи неможливо. У клінічній практиці цей діагностичний метод є малодоступним, тому у більшості випадків виконується імуногістохімічне дослідження. Розроблено алгоритми з використанням імуногістохімічних маркерів, які дозволяють діагностувати ABC- та GCB-підтипи, проте діагностична здатність цих алгоритмів різна. Серед доступних на сьогодні алгоритмів більш точними виявилися створені Choi та Tally.

Безперечно, імуногістохімічне дослідження не є досконалим. Вважається, що профілювання ДВКЛ на ABC- та GCB-підтипи з допомогою імуногістохімічного дослідження приблизно у 20% випадків зумовлює хибні результати, а це, у свою чергу, веде до проблем кореляції із клінічним прогнозом (W. Klapper, 2015).

Варто зазначити, що у класифікації лімфом Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) окремо виділено В-клітинні лімфоми високого ступеня ризику із перегрупуванням генів *myc, bcl-2, bcl-6.* При цьому при залученні генів *myc + bcl-2* або *bcl-6* лімфома класифікується як double-hit, а *myc + bcl-2 + bcl-6* – triple-hit. Окремо виділено double expressor лімфоми, які характеризуються підвищеною експресією білка MYC + BCL-2 та/або BCL-6, що може не бути пов'язаним із перегрупуванням вказаних генів, а виникати самостійно з інших причин. Прогноз виживаності при цьому типі ліфом є проміжним між вкрай несприятливим при double-hit та triple-hit лімфомах і кращим за відсутності вказаних аномалій. Доступним методом діагностики double-hit та triple-hit лімфом є флуоресцентна гібридизація *in situ*. Етап первинної діагностики доцільно розпочинати із визначення гена *myc* та паралельного виявлення перегрупування гена *myc* з геном *IG*, наявність якого є прогностичним фактором ризику несприятливого перебігу лімфоми. Окрім оцінки транслокації генів, необхідним діагностичним етапом є визначення підвищеної експресії білків MYC, BCL-2 та BCL-6 для діагностики double expressor лімфом.

Сьогодні доступні препарати, які мають здатність долати гетерогенність лімфом і робити лікування універсальним. Зокрема, таким препаратом є полатузумаб ведотин, який у комбінації з BR показав стабільну ефективність щодо всіх діагностованих молекулярних підгруп.

При цьому вища відповідь спостерігалася при застосуванні Pola + BR у 2-й лінії лікування порівняно з 3-ю лінією. **Більш раннє застосування Pola + BR сприяє зниженню ризику розвитку рефрактерності та досягненню кращих результатів лікування** (L.H. Sehn et al., 2020).

Завершив семінар **доцент кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Володимир Львович Матлан.**

– R-CHOP є ефективною терапією для хворих різного віку із ДВКЛ, а також пацієнтів із низьким та високим ризиком. Проте, як відомо, краща відповідь на цю схему терапії спостерігається у пацієнтів із GCB-підтипом лімфом порівняно з іншими підтипами (G.S. Nowakowski et al., 2015; M. Pfreundschuh et al., 2006; A. Kuhnl et al., 2015). У 20-25% пацієнтів захворювання рецидивує впродовж 12-18 міс, а у 10-15% хворих не досягається відповідь на терапію R-CHOP. Таким чином, вже впродовж тривалого часу сальвадж-терапія з ритуксимабом або без нього, яка передує ВДХТ та аутоТГСК, є стандартом лікування при рецидиві ДВКЛ. Проте на практиці лише близько 40% хворих із р/рДВКЛ можуть бути кандидатами на аутоТГСК. Однак і цей метод лікування дозволяє досягти повної відповіді лише у 50% хворих із тих 20% кандидатів, у яких розвинувся рецидив після ініціальної терапії. Але навіть після проведення аутоТГСК у частини хворих розвивається рецидив ДВКЛ. При цьому середня виживаність пацієнтів із рецидивом упродовж 1 року після аутоТГСК становить близько 8 міс (S.G. Nagle, 2013). Таким чином, R-CHOP з аутоТГСК або без неї – золотий стандарт 1-ї та 2-ї ліній – в кращому випадку дозволяє досягти одужання близько 70% пацієнтів.

Отже, існує незадоволена потреба (unmet need) у вдосконаленні ще 1-ї лінії лікування. Пошук нових варіантів терапії особливо необхідний для пацієнтів із р/рДВКЛ які, враховуючи їх вік, коморбідність і загальний статус, не є кандидатами на трансплантацію, хворим, які підходять для трансплантації, але не відповідають на сальвадж-терапію, а також пацієнтам, у яких спостерігається рецидив після аутоТГСК або CAR-T-cell терапії.

У міжнародних настановах підтримується розробка нових методів лікування, одним із яких є кон'югат антитіла з лікарським засобом полатузумаб ведотин зі спрямованим впливом на компонент рецептора В-клітини – CD79b. Полатузумаб ведотин продемонстрував ефективність і прийнятний профіль безпеки у комбінації з BR при порівнянні з монотерапією BR у дослідженні II фази GO29365 (L.H. Sehn et al., 2018).

Розглядається також можливість застосування анти-CD20 антитіл як сальвадж-терапії. Зокрема, у дослідженні GALEN вивчається обінутузумаб разом із леналідомідом, а також нове глікоінженерне моноклональне антитіло ублітуксимаб. Продовжуються спроби використання антитіл до рецепторів програмованої клітинної смерті-1, серед яких є пембролізумаб і ніволумаб. Проводяться дослідження із використанням нових біспецифічних антитіл, таких як мозунетузумаб, що одночасно зв'язується із CD3 та CD20.

Підготувала ***Ольга Нестеровська***

M-UA-00000228

Довідка ЗУ

Полатузумаб ведотин – перший кон'югат антитіло – лікарський препарат. Його дія спрямована на CD79b – протеїн, що експресується у більшості В-клітин.

Біотехнологічна корпорація Genentech, яка входить до Roche Group, повідомила про прискорене схвалення Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) полатузумабу ведотину у комбінації з бендамустином і ритуксимабом для лікування дорослих пацієнтів з р/рДВКЛ, які вже отримали щонайменше 2 попередніх лінії терапії. Для цього показання було надано прискорене схвалення на основі результатів рандомізованого контрольованого клінічного дослідження Ib/II фази GO29365. У ньому було отримано вищу частоту повної відповіді на лікування бендамустином з ритуксимабом у комбінації з полатузумабом ведотином порівняно із застосуванням лише комбінації бендамустину та ритуксмабу – 40,0 та 17,5% відповідно. Крім того, тривалість відповіді щонайменше 6 міс спостерігалася у 64% пацієнтів, які мали повну або часткову відповідь на лікування із включенням полатузумабу ведотину, та у 30% пацієнтів, котрі отримували терапію за схемою без полатузумабу (L.H. Sehn et al., 2020). FDA[1] надало полатузумабу ведотину (препарату компанії Roche) статус «прорив у терапії», а EMA[2] включило його до програми з пріоритетних препаратів PRIME (Priority Medicines) за показанням р/рДВКЛ.

Полатузумаб ведотин зареєстрований в Україні 30.11.2020 р.[3] для застосування з бендамустином і ритуксимбом у раніше лікованих дорослих пацієнтів із ДВКЛ, які не є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

[1] https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma.
[2] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
[3] http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=02BECA030296434FC2258631003EAE11.

FDA: «Прорив в терапії» пацієнтів з R/R ДВКЛ[1]
EMA: статус PRIME в лікуванні пацієнтів з R/R ДВКЛ[2]

Roche

POLIVY® polatuzumab vedotin

Повна відповідь[3]		Загальна відповідь[3]		Медіана тривалості відповіді на терапію[3]
40% Полайві+BR*	17,5% BR	45% Полайві+BR	17,5% BR	НЕ ДОСЯГНУТА
95% CI 24,9, 56,7 на Полайві+BR (n=16) та 7,3, 32,8 на BR (n=7); P=0,0261		95% CI: 29,3, 61,5 на Полайві+BR (n=18) та 7,3, 32.8 на BR (n=7); P=0,0069		(95% CI: 8,8 місяців до NE) у порівнянні з 7,7 місяцями (95% CI: 3,2 на 18,9 місяців) для BR (HR=0,40 [95% CI: 0,16, 1,01])

Первинною кінцевою точкою була повна відповідь (ПВ) на момент завершення лікування за результатами позитронноіемісійної томографії (ПЕТ) за оцінкою незалежного наглядового комітету 3/5 (ННК). Вторинні ключові кінцеві точки включали частоту об'єктивної відповіді (ЧЗВ: повна і часткова відповідь) за оцінкою дослідників і найкращу об'єктивну відповідь в кінці лікування за оцінкою дослідників і ННК. Досліджувані кінцеві точки включали тривалість відповіді, виживання без прогресування хвороби (ВБП), виживання поза подіями і загальне виживання.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу Полайві (Polivy®)

Склад: *діюча речовина:* polatuzumab vedotin; 1 флакон містить 140 мг полатузумабу ведотину; 1 мл приготовленого (відновленого) розчину містить полатузумабу ведотину 20 мг/мл; **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC37. **Клінічні характеристики.** ***Показання.*** Лікарський засіб Полайві у комбінації з бендамустином та ритуксимабом показаний для лікування раніше лікованих дорослих пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, які не є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Протипоказання. Підвищена чутливість до полатузумабу ведотину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Відповідні дослідження взаємодії препарату Полайві з іншими лікарськими засобами за участю людини не проводилися. Взаємодія при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які є інгібіторами, індукторами або субстратами CYP3A4. За результатами основаного на фізіології моделювання фармакокінетики MMAE, що вивільняється з полатузумабу ведотину, потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад кетоконазол) можуть збільшувати площу під кривою «концентрація–час» (AUC) неон'югованого MMAE на 48 %. Пацієнтів, які одночасно отримують потужні інгібітори CYP3A4, слід більш ретельно спостерігати щодо виявлення ознак токсичності. Потужні індуктори CYP3A4 (наприклад рифампіцин) можуть зменшувати AUC неон'югованого MMAE на 49 %. Більш детальна інформація: див.повну інструкцію до препарату. На фармакокінетику ритуксимабу та бендамустину не впливає супутнє застосування препарату Полайві. За результатами популяційного аналізу фармакокінетики, супутнє застосування ритуксимабу асоціюються з підвищенням AUC MMAE, кон'югованого з антитілом (acMMAE), у плазмі крові на 24 % та зниженням AUC неон'югованого MMAE у плазмі крові на 37 %. Корекція дози не потрібна. Бендамустин не впливає на AUC acMMAE та неон'югованого MMAE у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Заміна будь-яким іншим біологічним лікарським засобом вимагає згоди лікуючого лікаря. Для запобігання помилки у застосуванні лікарського засобу важливо перевірити етикетки на флаконах, щоб переконатися, що препарат, який готується та застосовується, є Полайві. Лікування препаратом Полайві слід здійснювати під пильним наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Препарат Полайві необхідно відновлювати та розводити, дотримуючись правил асептики, під наглядом медичного працівника. Препарат Полайві слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії через спеціальну інфузійну систему, обладнану стерильним, апірогенним вбудованим або додатковим фільтром із незначним зв'язуванням білків (із розміром пор 0,2 або 0,22 мкм) та катетером. Препарат не можна вводити шляхом внутрішньовенної струминної або болюсної ін'єкції. Інформацію щодо ритуксимабу та бендамустину див. в інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. **Дозування.** Рекомендована доза препарату Полайві становить 1,8 мг/кг, що вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії у комбінації з бендамустином та ритуксимабом кожен 21 день протягом 6 циклів. Препарат Полайві, бендамустин та ритуксимаб можна вводити в будь-якому порядку в 1-й день кожного циклу. При застосуванні з препаратом Полайві та ритуксимабом рекомендована доза бендамустину становить 90 мг/м2/добу в 1-й та 2-й день циклу. **Особливі групи пацієнтів.** *Діти.* Безпека та ефективність застосування препарату Полайві дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені (див.повну інструкцію до препарату). *Пацієнти літнього віку.* Пацієнтам віком ≥ 65 років корекція дози препарату Полайві не потрібна (див.повну інструкцію до препарату). Порушення функції нирок. Пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв корекція дози препарату Полайві не потрібна. Рекомендована доза пацієнтам з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв не визначена (див.повну інструкцію до препарату). *Порушення функції печінки.* Корекція дози препарату Полайві не потрібна пацієнтам з рівнем АСТ або АЛТ до 2,5 × верхньої межі норми (ВМН) або рівнем загального білірубіну до 1,5 × ВМН. Не визначена рекомендована доза пацієнтам з рівнем АСТ > 2,5 × ВМН або АЛТ > 2,5 × ВМН, рівнем загального білірубіну > 1,5 × ВМН та пацієнтам після трансплантації печінки (див.повну інструкцію до препарату). ***Побічні реакції.*** Клінічні дослідження. У програмі клінічної розробки препарату Полайві загалом його отримали 588 пацієнтів. Побічні реакції, описані в цьому розділі, були виявлені в базовому клінічному дослідженні GO29365 під час лікування та у період спостереження за пацієнтами з дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВКЛ), які раніше отримували лікування. (більш детально:див.повну інструкцію до препарату).У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Полайві у комбінації з БР, побічними реакціями, про які повідомлялося найчастіше (≥ 30 %), були анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, стомлюваність, діарея, нудота та підвищення температури тіла. У 64,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Полайві плюс БР, повідомлялося про серйозні побічні реакції, які включали фебрильну нейтропенію (11,1 %), підвищення температури тіла (8,9 %), пневмонію (8,9 %), анемію (4,4%), кровотечу з виразки дванадцятипалої кишки (4,4 %), сепсис (4,4 %) та тромбоцитопенію (4,4 %). Побічними реакціями, які призвели до припинення лікування у > 5 % пацієнтів, були тромбоцитопенія (8,9 %) та нейтропенія (6,7 %). *Опис окремих побічних реакцій, що спостерігалися в клінічних дослідженнях: див. повну інструкцію до препарату.* **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Флакон об'ємом 20 мл з безбарвного скла (боросилікатне скло, клас I), укупорений бутилкаучуковою пробкою (ламінованою фтор-каучуковою плівкою) та обтиснений алюмінієвим ковпачком з пластиковим диском типу «flip-off». По 1 флакону у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. ***Виробник.*** Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

*BR - бендамустин+ритуксимаб.
1. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Sehn LH, et al. ASCO 2018 oral presentation; Abstr 7507

Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з Інструкцією по медичному застосуванню лікарського засобу Полайві затвердженною Наказом МОЗ України № 2759 від 30.11.2020, Реєстраційне посвідчення № UA/18465/01/01.
Матеріал підготовлено на замовлення ТОВ «Рош Україна».
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Для демонстрації в рамках семінарів, конференцій, симпозіумів по медичній тематиці.
Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я
Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитись на якість препарата ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com.
Запит медичної інформації про лікарські засоби ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com
ТОВ «Рош Україна», м.Київ, 04070, вул. П.Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. www.roche.ua

M-UA-00000227