

Перевага брентуксимабу ведотину у лікуванні хворих на CD30+ периферичну Т-клітинну лімфому

Результати дослідження ECHELON-2

Неходжкінська лімфома (НХЛ) є найпоширенішим у світі злоякісним гематологічним захворюванням і становить близько 3% усіх діагнозів раку та спричинених ним випадків смерті. НХЛ посідає сьоме місце за поширеністю серед онкологічних захворювань і шосте місце за рівнем смертності від них. НХЛ частіше розвивається у чоловіків віком понад 65 років та осіб з аутоімунними захворюваннями або обтяженим щодо онкогематологічних захворювань сімейним анамнезом. Згідно з останньою класифікацією НХЛ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), розрізняють понад 40 підваріантів НХЛ. Найпоширенішими є індолентна фолікулярна лімфома (22%) та дифузна В-великоклітинна лімфома (31%). Т-клітинні лімфоми складають близько 10-15% випадків НХЛ, з них 6% – периферична Т-клітинна лімфома та 4% – Т-клітинна лімфома шкіри (L. de Leval et al., 2020; K.C. Thandra et al., 2021).

Периферична Т-клітинна лімфома – це гетерогенна група агресивних НХЛ, які розвиваються зі зрілих клітин – Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів. Найпоширенішими периферичними Т-клітинними лімфомами є так звані нодулярні периферичні Т-клітинні лімфоми, які включають периферичну Т-клітинну лімфому некласифіковану, ангіоімунобластну Т-клітинну лімфому та ALK (кіназа анапластичної лімфоми)-позитивну або ALK-негативну системну анапластичну великоклітинну лімфому. Стандартом лікування таких лімфом є схема СНОР (циклофосфамід + доксорубіцин + вінкрестин + преднізолон) або СНОР-подібні схеми. Однак застосування антрацикліновмісних схем лікування характеризується низьким рівнем відповіді та виживаності хворих. Незважаючи на використання інтенсивного підходу у 1-й лінії терапії (додавання етопозиду до СНОР, консолідація відповіді з трансплантацією стовбурових клітин), пацієнти мають високий ризик розвитку рецидиву та раннього прогресування хвороби, що підкреслює незадоволеність потреби у лікуванні таких хворих.

Патогномічною ознакою системної анапластичної великоклітинної лімфоми є експресія CD30. Антиген CD30 – трансмембранний глікопротеїн, що належить до надсімейства рецепторів фактора некрозу пухлини. Стимуляція CD30 справляє плейотропні ефекти на ріст і виживання клітин, які значною мірою залежать від активації шляху NF-κB (R. Chiarle et al., 1999; S.L. Buchan et al., 2012). Однак при несистемних підваріантах анапластичних великоклітинних лімфом експресія CD30 є варіативною і становить приблизно 58-64% при периферичній Т-клітинній лімфомі некласифікованій, 43-63% – при ангіоімунобластній Т-клітинній лімфомі, 55% при Т-клітинному лейкозі або лімфомі дорослих та 0-100% при Т-клітинній лімфомі, асоційованій з ентеропатією (C. Bossard et al., 2014; E. Sabbatini et al., 2013). CD30 є привабливою терапевтичною мішенню у лікуванні лімфопроліферативних захворювань, які характеризуються високою експресією цього антигену.

Брентуксимабу ведотин – кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичний агент до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної

загибелі. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США схвалило кілька показань для застосування цього лікарського засобу, зокрема системна анапластична великоклітинна лімфома та попередньо не лікована периферична Т-клітинна лімфома з експресією CD30 у дорослих пацієнтів. У ході клінічних досліджень І фази брентуксимабу ведотин у комбінації зі схемою СНР (циклофосфамід + доксорубіцин + преднізолон) у пацієнтів з CD30+ периферичною Т-клітинною лімфомою продемонстрував обнадійливі результати щодо ефективності за прийнятної профілю безпеки. Так, у 100% хворих була відмічена об'єктивна відповідь (ОВ) на лікування, 92% – досягли повної ремісії (ПР). Після медіани спостереження 59,6 міс не було досягнуто медіани виживаності без прогресування (ВБП) та загальної виживаності (ЗВ). Через 35 міс не було зафіксовано випадків прогресування хвороби чи смерті. Розрахункова 5-річна ВБП та ЗВ склали 52 та 80% відповідно (M.A. Fanale et al., 2018). Отримані результати стали підґрунтям для проведення подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження ІІІ фази з подвійною імітацією та активним контролем ECHELON-2, яке включило 132 центри у 17 країнах. Метою дослідження було порівняти ефективність і безпеку схеми з брентуксимабом ведотином (А+СНР) та схеми СНОР (S. Horwitz et al., 2018).

Дизайн дослідження ECHELON-2

У дослідження було включено пацієнтів старших 18 років з діагностованою CD30+ периферичною Т-клітинною лімфомою (відповідно до класифікації ВООЗ 2008 р.), які раніше не отримували лікування. 452 пацієнти було рандомізовано на дві групи – А+СНР (n=226) та СНОР (n=226). Пацієнти отримували лікування за 21-денними циклами. Кількість циклів (6 або 8) визначав дослідник на момент реєстрації.

Усі пацієнти отримували компоненти СНР зі схеми СНОР (циклофосфамід 750 мг/м² площі поверхні тіла і доксорубіцин 50 мг/м² внутрішньовенно в 1-й день кожного циклу та преднізон 100 мг 1 раз на день перорально з 1-го по 5-й день кожного циклу).

У групі А+СНР пацієнти отримували брентуксимабу ведотин (1,8 мг/кг маси тіла внутрішньовенно у 1-й день кожного циклу) та плацебо-форму вінкрестину, у групі СНОР – вінкрестин (1,4 мг/м² (максимум 2,0 мг/м²) внутрішньовенно у 1-й день кожного циклу) та плацебо-форму брентуксимабу ведотину.

Первинною кінцевою точкою дослідження була ВБП за оцінкою засліпленого незалежного експертного комітету (BICR), яка визначалася як час від дати рандомізації до дати першого документального підтвердження рецидиву або прогресування захворювання, смерті внаслідок будь-якої причини чи призначення наступної системної хіміотерапії для лікування залишкової або прогресуючої периферичної Т-клітинної лімфоми. Вторинні кінцеві точки дослідження – ВБП за даними BICR для пацієнтів з підтвердженою системною анапластичною великоклітинною лімфомою, частота ПР за даними BICR після завершення лікування, ЗВ і частка пацієнтів, які досягли ОВ за даними BICR.

Результати дослідження ECHELON-2

Первинна кінцева точка

Після медіани спостереження 36,2 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 35,9-41,8) медіана ВБП у групах А+СНР та СНОР склали 48,2 міс (35,2 – не оцінюється) та 20,8 міс (12,7-47,6) відповідно (відношення ризиків – ВР – 0,71; 95% ДІ 0,54-0,93; p=0,0110). Трирічна ВБП у групі А+СНР склали 57,1% (49,9-63,7), у групі СНОР – 44,4% (37,6-50,9; рис. 1). Застосування схеми А+СНР на 29% знижує ризик подій, пов'язаних із ВБП, порівняно зі схемою СНОР.

Вторинні кінцеві точки

Використання схеми лікування А+СНР знизило ризик смерті на 34% порівняно з СНОР (ВР 0,66; 95% ДІ 0,46-0,95; p=0,0244; рис. 2). Протягом дослідження було зафіксовано 124 випадки смерті: 51 (23%) випадок у групі А+СНР та 73 (32%) випадки у групі СНОР. Після медіани спостереження 42,1 міс (95% ДІ 40,4-43,8) медіана ЗВ не була досягнута у жодній групі. Була відмічена чістельна перевага показників ЗВ у ключових підгрупах пацієнтів: з гістологічними підтипами несистемної анапластичної великоклітинної лімфоми, периферичною Т-клітинною лімфомою не уточненою й ангіоімунобластною Т-клітинною лімфомою.

За даними BICR, у групі А+СНР ризик розвитку подій, пов'язаних із ВБП, знизився на 41% у пацієнтів із системною анапластичною великоклітинною лімфомою порівняно з СНОР (ВР 0,59; 95% ДІ 0,42-0,84; p=0,0031). Частота ПР і частка пацієнтів з ОВ були значно вищими у групі А+СНР, ніж у групі СНОР (частота ПР p=0,0066; ОВ p=0,0032). Подібні результати були отримані на підставі даних дослідників (частота ПР p=0,0043; ОВ p=0,0018).

За винятком трансплантації стовбурових клітин і променевої терапії з метою консолідації відповіді на початкову терапію 59 (26%) пацієнтів у групі А+СНР та 94 (42%) пацієнтів у групі СНОР продовжували лікування з приводу залишкової хвороби або прогресування хвороби. Наступна лінія терапії містила брентуксимабу ведотин у 23 (10%) хворих у групі А+СНР та 49 (22%) у групі СНОР. Більшість пацієнтів завершили лікування згідно з призначенням, 198 (89%) учасників у групі А+СНР та 184 (81%) у групі СНОР отримали шість і більше циклів терапії.

Безпека

Частота виникнення та тяжкість небажаних явищ (НЯ), що виникли під час лікування, загалом були зіставними в обох групах. Що стосується НЯ 3 ступеня тяжкості й вище, то в обох групах показники також були зіставними. Через непереносимі НЯ терапію припинили 14 (6%) пацієнтів групи А+СНР та 15 (7%) пацієнтів групи СНОР. В обох групах також відмічалася зіставна частота й тяжкість нейтропенії. Слід зазначити, що у хворих, які отримували первинну профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, відмічалася менша частота й тяжкість нейтропенії. Фебрильну нейтропенію мали 41 (18%) пацієнт групи А+СНР та 33 (15%) пацієнти групи СНОР, у тому числі 1 – фебрильну нейтропенію 5 ступеня тяжкості у групі СНОР. Під час лікування периферична нейтропенія виявлена у 117 (52%) хворих групи А+СНР та 124 (55%) – групи СНОР. Тяжкість проявів периферичної нейтропатії знизилася до початкового рівня або нижче у 58 (50%) пацієнтів у групі А+СНР (медіана часу до покращення стану дорівнювала 17,0 тижня) та у 79 (64%) пацієнтів у групі СНОР (медіана часу до покращення 11,4 тижня).

Висновки

ECHELON-2 – перше проспективне дослідження за участю пацієнтів з периферичною Т-клітинною лімфомою, яке показало загальну перевагу схеми з використанням брентуксимабу ведотину (А+СНР) над стандартною терапією СНОР. Перевага А+СНР була продемонстрована за первинними та вторинними кінцевими точками дослідження без підвищення токсичності. Отримані дані створюють передумови для того, щоб схема А+СНР стала новим стандартом лікування пацієнтів з CD30-позитивною периферичною Т-клітинною лімфомою, зокрема із системною анапластичною великоклітинною лімфомою.

За матеріалами S. Horwitz et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32984-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2).

Стаття підготовлена за підтримки ТОВ «Такеда Україна». C-APROM/UA/ADC/0016

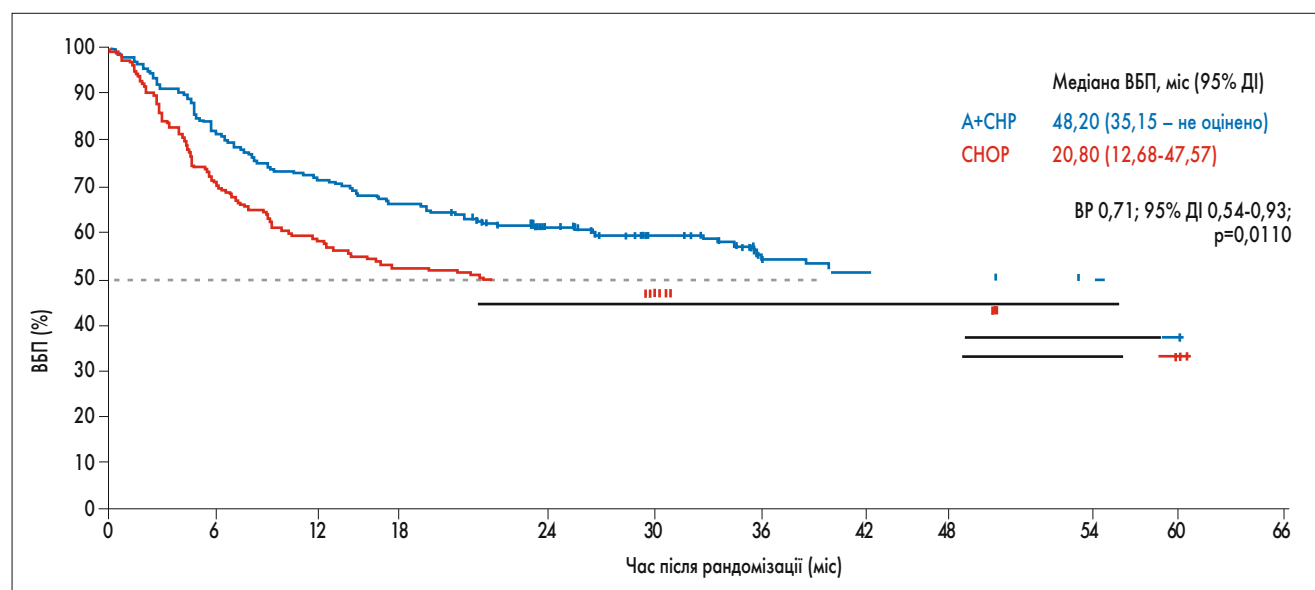


Рис. 1. ВБП у групах СНОР та А+СНР

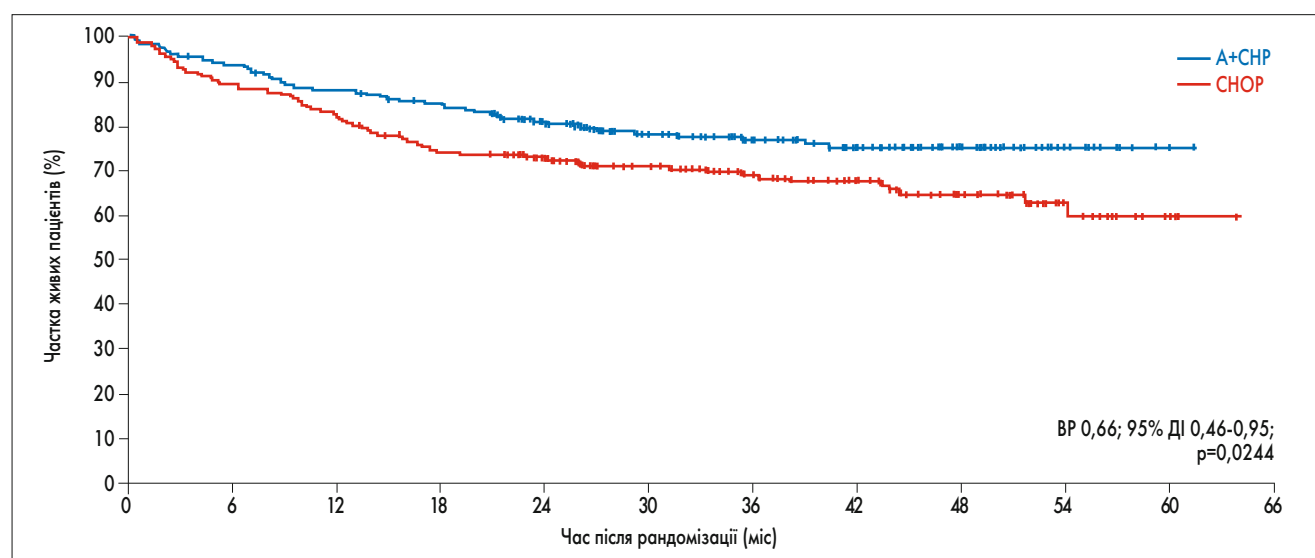


Рис. 2. Частка пацієнтів, які вижили, у групах СНОР та А+СНР

АДЦЕТРИС® вже рекомендований для лікування дорослих пацієнтів із раніше нелікованою CD30+ лімфомою Ходжкіна IV стадії у поєднанні з AVD¹



АДЦЕТРИС® + AVD забезпечив вищу ефективність, за показником модифікованого ВБП, ніж ABVD (співвідношення ризиків (згідно IRF): 0,77 [95% ДІ: 0.60, 0.98; P=0.035])^{1,2}

Із АДЦЕТРИС® + AVD на 33% менше пацієнтів отримували подальшу хіміотерапію, на 22% менше пацієнтів потребували ВДТ + трансплантацію стовбурових клітин²

АДЦЕТРИС® + AVD асоціювався з прийнятним профілем переносимості²

Первинна профілактика за допомогою Г-КСФ рекомендована всім пацієнтам, які лікуються АДЦЕТРИС® + AVD¹



АДЦЕТРИС®
брентуксимабу ведотин
НЕСЕ
Надію НА КРАЩЕ

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину; 1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12. **Показання:** Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Адцетрис® в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (CHP) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності. **Побічні реакції.** В об'єднаному наборі даних застосування препарату Адцетрис® у вигляді мототерапії в дослідженнях за участю пацієнтів з ЛХ, системною анапластичною великоклітинною лімфомою та Т - клітинною лімфомою шкіри (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 та C25007) найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10 %) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задишка, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запаморочення. **При монотерапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, закреп, біль у животі, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **При комбінованій терапії:** інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис, септичний шок, перізуючий герпес, анемія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження

апетиту, гіперглікемія, безсоння, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, запор, біль у животі, стоматит, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, кістковий біль, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла. **Фармакологічні властивості.** **Механізм дії.** Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADCCD30), який переміщується у лізосомний відділ клітини. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил аурістатин Е (MMAE) – єдина активна сполука. Зв'язування MMAE з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричиняє апоптоз (загибель) CD30-позитивної пухлинної клітини. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфому (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при класичній ЛХ, системній анапластичній великоклітинній лімфомі та CD30-позитивній шкірній Т-клітинній лімфомі, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо CD30-позитивних злоякісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування даного лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфому, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °C в оригінальній упаковці. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria. **Р. П. МОЗ України** № UA/13286/01/01 від 04.10.2018 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua

AVD: доксорубіцин, вінбластин, дакарбазин; ABVD: доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин; ДІ: довірчий інтервал; СР: співвідношення ризиків; IRF: незалежний експертний огляд; ВБП: виживання без прогресування; ВДТ: високодозова хіміотерапія; Г-КСФ: гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС® **2.** Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344.

Всі торгові марки належать їх відповідним власникам. ©2019 Millennium Pharmaceuticals, Inc., дочірня компанія, яка повністю належить компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited. Всі права захищено.