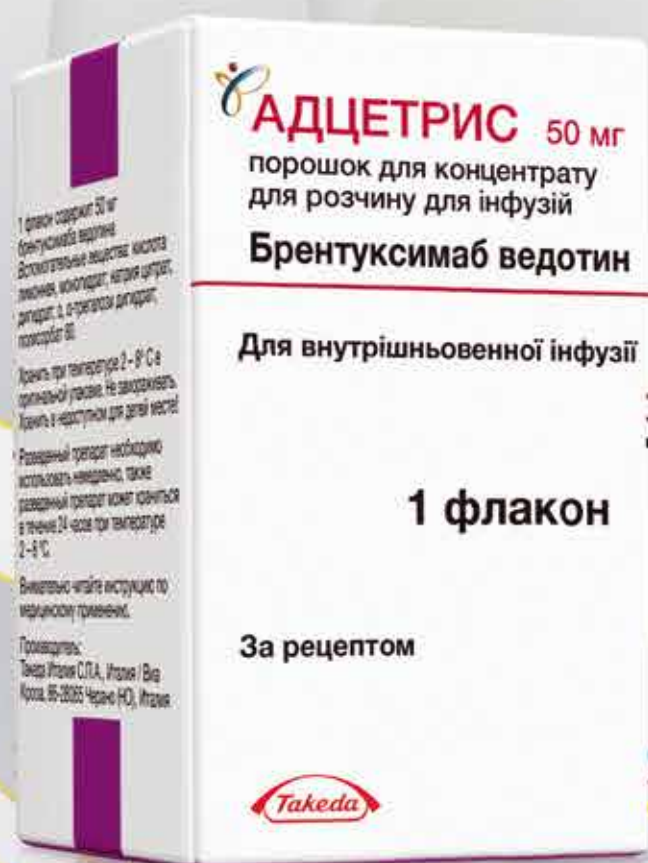




АДЦЕТРИС

Брентуксимаб ведотин

Інноваційна CD30-таргетна терапія з доведеною ефективністю¹



Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ):

- Після аутологічної трансплантації стовбурових клітин
- Після принаймні двох попередніх ліній терапії, коли аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не є доцільною

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою

Діюча речовина. брентуксимаб ведотин. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C12. **Лікарська форма.** Порошок для концентрату для розчину для інфузій. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна (ЛХ): після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапій, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не є доцільною. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою. **Фармакологічні властивості.** Брентуксимаб 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 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний компартмент. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил ауристатин Е – єдина активна сполука. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекція, нейтропенія, периферична сенсорна нейропатія, діарея, нудота, блювання, облісіння, свербіж, міалгія, підвищена втомлюваність, пропасниця, реакції на інфузії. Часто: сепсис/септичний шок, інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізувальний лишай, пневмонія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, демієлінізуюча полінейропатія, кашель, ускладнення дихання, запор, підвищення рівнів аланінаміно-трансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, артралгія, біль у спині, озноб. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України.** № UA/13286/01/01 від 21.10.2013. **Виробник.** Такеда Італія С.П.А., Італія/Takeda Italia S.P.A., Italy.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

¹ I. Gravanis, K.Tzogani, P.Van Hennik et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. TheOncologist 2016;21:102–109.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

**Турбота про здоров'я,
Впевненість у майбутньому**



XIII з'їзд онкологів та радіологів України
26-28 травня 2016 р.

Современные подходы к терапии рецидивирующих и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

Лимфома Ходжкина (ЛХ) довольно успешно поддается современной химиолучевой терапии, позволяя получить длительные, равноценные излечению ремиссии у большинства пациентов. В то же время рецидивы и рефрактерные формы заболевания представляют серьезную проблему, существенно ухудшая прогноз. О возможностях лечения таких больных в рамках секции «Достижения в диагностике и лечении онкогематологических заболеваний» XIII Съезда онкологов и радиологов Украины рассказала старший научный сотрудник Национального института рака, кандидат медицинских наук Ирина Борисовна Титоренко.



И.Б. Титоренко

— У пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами ЛХ необходимо рассматривать возможность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая дает наибольшие шансы достичь хороших клинических результатов. Какой режим «терапии спасения» перед трансплантацией будет оптимальным? Наиболее эффективными являются несколько режимов, которые можно выбирать в зависимости от наличия препаратов и в соответствии с локальными протоколами лечения. Самый востребованный режим ДНАР (дексаметазон, цисплатин, высокие дозы цитарабина) имеет выраженную противоопухолевую активность, обеспечивая общий ответ 88%, и высокоэффективен для мобилизации, но характеризуется выраженной нефро- и ототоксичностью. Режим ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) при высокой противоопухолевой активности дает худший мобилизирующий эффект. Режим IGEV (ифосфамид, гемцитабин, этопозид, винорельбин) характеризуется большой продолжительностью — несмотря на высокую противоопухолевую активность, необходимость длительной терапии является значимым недостатком для пациента. При выраженной противоопухолевой активности режима Dexa-BEAM (дексаметазон, этопозид, цитарабин, кармустин, мелфалан) существенный его недостаток заключается в антимобилизирующем эффекте, высоком риске осложнений и летальности.

Перспективы дополнительного повышения эффективности сальваж-терапии показаны в исследовании HDR2. В ходе него изучалась возможность максимального уменьшения интервалов между курсами ДНАР (Sasse et al., 2012). Был сделан вывод, что такой подход позволяет увеличить 3-летние показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 58 до 73% ($p=0,027$) и общей выживаемости (ОВ) с 76 до 87% ($p=0,016$) только за счет повторения курсов лечения в более сжатые сроки.

Для пациентов из группы высокого риска несомненные преимущества обеспечивает тандемная аутотрансплантация. Это опция, характеризующаяся контролируемой токсичностью и открывающая возможности для больных, у которых не удалось добиться необходимого ответа после 2-й линии терапии.

Какой результат необходимо получить перед проведением трансплантации? ВБП зависит от глубины ответа на химиотерапию, но даже при достижении частичного ответа 3-летняя ВБП достигает 70%, а 5-летняя — 44%. Если трансплантация произведена после достижения полного ответа на химиотерапию, эти показатели составляют соответственно 80 и 69%, а при стабилизации заболевания — 60 и 14% (B. Sirochi et al., 2008).

В настоящее время в диагностике пациентов с ЛХ все шире используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Доказано, что положительный или отрицательный ПЭТ-статус перед трансплантацией имеет прогностическое значение для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ. По данным R. Deviller и соавт. (2012), показатели ОВ и ВБП после проведения трансплантации в зависимости от предшествующего ПЭТ-статуса значительно отличаются.

Пациентам из группы высокого риска или с положительным ПЭТ-статусом можно предложить тандемную аутотрансплантацию. Как показало исследование, проведенное Morschauer и соавт. (2008), у пациентов из группы высокого риска, которые имели ранний рецидив, стадии III-IV в рецидиве или рецидив в облученных областях, проведение тандемной аутотрансплантации приблизительно на 10% улучшает общую выживаемость. Для пациентов с ПЭТ-положительным статусом тандемная аутотрансплантация является очень значимой опцией и, по данным R. Deviller и соавт. (2012), позволяет увеличить 5-летнюю ВБП на 43% по сравнению с обычной трансплантацией, т.е. имеет несомненные преимущества.

Каковы возможности терапии для пациентов, у которых не удалось добиться ответа на терапию 2-й линии, сальваж-режим, или у которых рецидив развивается после высокодозовой химиотерапии с трансплантацией?

Сегодня не существует стандартных рекомендаций. Паллиативная терапия в этом случае не должна рассматриваться, поскольку у пациентов молодого возраста при надлежащем лечении можно добиться хорошего результата. Аллогенная ТГСК для украинских пациентов недоступна, остается перспектива использования инновационных подходов, к которым относятся бендамустин-содержащие режимы, брентуксимаб ведотин (Адцетрис®), пембролизумаб и ниволумаб, ингибиторы деацетилазы гистонов (панобиностат), мишени рапамицина млекопитающих (эверолимус), иммуномодуляторы (леналидомид). Следует отметить, что среди всех инновационных терапевтических агентов брентуксимаб ведотин вызывает особый интерес и наиболее хорошо изучен.

Брентуксимаб ведотин был утвержден в 2012 г. Европейским медицинским агентством для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной (CD30+) ЛХ. Применение этого препарата было разрешено для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30+ ЛХ после аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) или по крайней мере 2 предшествующих линий терапии, когда АТГСК или полихимиотерапия не является целесообразной.

Таргетный препарат брентуксимаб ведотин (также известный как SGN-35) представляет собой конъюгат моноклонального антитела, состоящий из химерного моноклонального антитела против CD30, ковалентно связанного посредством линкера с антимиотической молекулой монометила ауристатина Е (ММАЕ). После связывания с поверхностью CD30 конъюгат подвергается эндцитозу. ММАЕ становится активной после расщепления линкера между ММАЕ и антителом в лизосомах. ММАЕ препятствует полимеризации тубулина и, следовательно, разрушает образование митотического веретена деления клеток, что в конечном итоге приводит к гибели клетки. При классической ЛХ рецептор CD30 присутствует на поверхности клеток Рида — Штернберга в большом количестве.

Ключевым в изучении эффективности брентуксимаба ведотина при ЛХ было многоцентровое клиническое исследование II фазы SG035-003 (A. Younes et al., 2012). В ходе него оценивались эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Критерии отбора включали рецидивирующую или рефрактерную ЛХ, предшествующую ТГСК и CD30+ заболевание, гистологически подтвержденное результатами центральной лаборатории. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (полный ответ + частичный ответ по критериям IRF), которая в соответствии с оценкой исследователей достигла 72% (95% доверительный интервал 62-80). При этом у 33% пациентов в этом исследовании достигнут полный ответ на терапию брентуксимабом ведотином. У 94% пациентов с рецидивами после трансплантации наблюдалось достоверное уменьшение опухолевой массы на фоне терапии брентуксимабом ведотином.

Средний период времени до наступления ответа на брентуксимаб ведотин составил 5,7 недели. Позднее были проанализированы отдаленные результаты исследования SG035-003: медиана продолжительности полного ответа, достигнутого у трети пациентов, составила 20,5 мес, медиана ОВ — 40,5 мес (A. Gopal et al., 2013).

Авторы исследования SG035-003 заключили, что брентуксимаб ведотин может стать своеобразным «мостом» к проведению аллогенной трансплантации у больных с рефрактерными и рецидивными формами ЛХ (R. Chen et al., 2012). Для изучения этого вопроса было проведено исследование, подтвердившее, что при рецидивах ЛХ брентуксимаб ведотин может использоваться в качестве «терапии спасения» перед проведением аутотрансплантации (R. Chen et al., 2014). В это проспективное

многоцентровое исследование II фазы ($n=37$) были включены пациенты с гистологически подтвержденным рецидивом ЛХ после режима ABVD или BEACOPP+/-лучевая терапия. Из них 64% составили пациенты с первично-рефрактерным заболеванием и 36% — с рецидивом, развившимся в течение 7 мес после достижения полной ремиссии. Терапия брентуксимабом ведотином в этом исследовании привела к достижению полных и частичных ремиссий у 33 и 36% больных соответственно, у 28% наблюдалась стабилизация заболевания. Только у 3% больных ЛХ прогрессировала на фоне лечения. Проявления токсичности 3 и 4 степени включали нейтропению (у 1 и 2 пациентов соответственно); кроме того, у 1 пациента выявлена гиперурикемия и у 1 — сыпь. В результате 37 пациентам, включенным в исследование, была выполнена АТГСК, еще 2 пациента перенесли аллотрансплантацию. Немаловажно, что 14 пациентам в данном исследовании АТГСК была выполнена непосредственно после лечения брентуксимабом ведотином (т.е. без токсичной химиотерапии).

На основании обнадеживающих данных исследования II фазы, брентуксимаб ведотин в настоящее время исследуется в большом количестве клинических испытаний, изучающих различные схемы и линии терапии ЛХ. Также недавно опубликованы результаты исследования терапии пациентов с высоким риском рецидива после АТГСК (SGN35-005, AETHERA, NCT01100502).

При рефрактерных формах и рецидивах ЛХ также исследовались другие инновационные препараты, в том числе после проведения АТГСК и/или приема брентуксимаба. Ниволумаб применялся у 95 пациентов, уровень общего ответа составил 65%, из них у 7% пациентов достигнут полный ответ; медиана продолжительности ответа составила 8,7 мес (J. Timmerman, 2015). На фоне применения пембролизумаба у данной категории пациентов уровень общего ответа составил 53% (C. Moscowitz et al., 2014).

Опыт применения брентуксимаба ведотина в Национальном институте рака на сегодняшний день охватывает 6 пациентов. Из них 2 пациента с рецидивом (третий рецидив после АТГСК и первый рефрактерный рецидив) и 4 — с первично-рефрактерной формой заболевания. Возраст пациентов — от 22 до 30 лет, перед назначением брентуксимаба ведотина они в среднем получили 3 линии терапии. Среднее количество курсов брентуксимаба составило 6 (от 3 до 8), полный ответ достигнут у 1 пациента, частичный — у 4. Длительность ответа без АТГСК — от 3 до 8 мес; 2 пациентам в дальнейшем успешно провели АТГСК.



Подводя итоги выступления, И.Б. Титоренко отметила, что для пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ современным и эффективным терапевтическим подходом является уменьшение временных интервалов между курсами ДНАР с последующим проведением высокодозовой химиотерапии с АТГСК. Пациентам с ПЭТ-положительным статусом может быть предложено проведение тандемной высокодозовой химиотерапии с АТГСК. Тандемная аутотрансплантация может применяться у больных из группы высокого риска. Для пациентов, у которых развивается рецидив после проведения АТГСК, наиболее актуальной опцией является назначение брентуксимаба ведотина. В целом, если говорить о терапии ЛХ, результаты клинического применения брентуксимаба ведотина оказались наиболее впечатляющими среди других исследуемых таргетных препаратов. В настоящее время активно изучается возможность включения этого препарата в различные схемы и терапию ЛХ 1-й линии. Исследователи рассчитывают, что его применение позволит уменьшить число циклов химиотерапии и/или отказаться от лучевой терапии у больных с благоприятным прогнозом.

Подготовила Катерина Котенко

UA/ADC/0716/0011