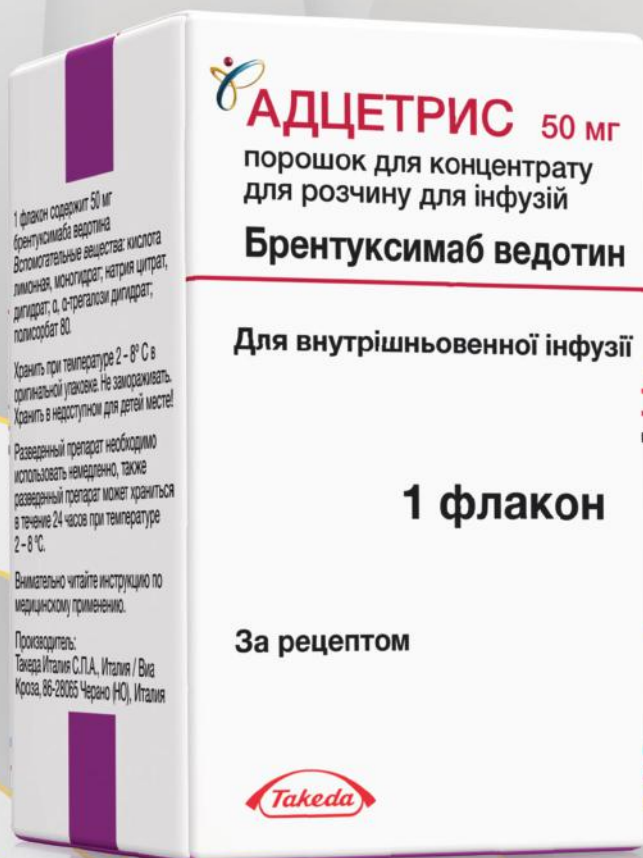




АДЦЕТРИС

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

UA/ADC/0216/0001

Діюча речовина. брентуксимаб ведотин. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Код АТС 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 аспартатаміно-трансферази (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.** Takeda 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**



Долгосрочная эффективность терапии брентуксимабом ведотином при рецидивирующей или рефрактерной лимфоме Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфоме

Результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности брентуксимаба ведотина при рефрактерной/рецидивирующей лимфоме Ходжкина (ЛХ) и системной анапластической крупноклеточной лимфоме (САККЛ), показали высокую скорость ответа и большую его продолжительность. В то же время недостаточно данных о долгосрочных результатах лечения этим препаратом при его использовании в реальной клинической практике. С целью проверить, сохраняет ли брентуксимаб ведотин все свои преимущества в условиях реальной клинической практики, было проведено одноцентровое наблюдательное исследование, посвященное оценке долгосрочной эффективности препарата у пациентов с ЛХ и САККЛ.

Пациенты и методы

В это ретроспективное исследование были включены пациенты с ЛХ и САККЛ, получавшие лечение за пределами клинических испытаний в одном клиническом центре Италии (Институт гематологии Seragnoli, Bologna). Информация о результатах лечения пациентов была получена из базы данных института.

Брентуксимаб ведотин получали 53 пациента: 43 из них с диагнозом ЛХ и 10 – САККЛ. Все больные имели гистологически подтвержденное CD30+ заболевание. Ответ на лечение оценивался после каждых четырех введений брентуксимаба ведотина (посредством ПЭТ/КТ), а также по окончании лечения. Пациенты, прекратившие лечение без прогрессирования заболевания и не получавшие последующего лечения, проходили стандартное обследование каждые 6 мес в первые 3 года, далее – ежегодно. Определение ответа опухоли на терапию основывалось на недавно пересмотренных критериях ответа при ведении злокачественной лимфомы и классификации Лугано. Пациентам, у которых в патологический процесс был исходно вовлечен костный мозг, по окончании лечения проводилась биопсия.

Пациенты получали 30-минутную инфузию брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели, максимум до 16 введений. Снижение дозы до 1,2 мг/кг было рекомендовано в случае развития токсических реакций 3 степени. Лечение прерывали при развитии токсичных эффектов 4 степени.

Первичной конечной точкой было достижение наилучшего ответа на любом этапе терапии брентуксимабом ведотином. Вторичными конечными точками были: общий ответ на лечение (ОО), объединяющий в себе случаи полного и частичного ответа (ПО и ЧО) на момент окончания лечения, продолжительность ответа, выживаемость, частота и тяжесть любых побочных эффектов, развивавшихся во время терапии брентуксимабом ведотином. Эффективность также оценивалась посредством оценки случаев продолжительного ответа и определялась как ответ на лечение (ПО и ЧО) на протяжении 12 мес и более. В качестве первично-рефрактерного определяли заболевание, при котором не достигнут ПО или развивался рецидив в течение 6 мес после 1-й линии терапии. Отдельно рассматривались пациенты, достигшие ПО и впоследствии перенесшие или не перенесшие трансплантацию стволовых клеток (ТСК). Безопасность лечения оценивалась среди всех пациентов.

Ответ на лечение

В группе больных ЛХ медиана времени до наступления объективного ответа и полного ответа составила 12,3 нед (то есть после 4 инфузий). В общей сложности у 20 (46,5%) пациентов был достигнут ПО, у 10 (23,3%) – ЧО, у 4 (9,3%) – стабилизация заболевания (СЗ), и у 9 (20,9%) заболевание прогрессировало. Общий уровень ответа на лечение достиг 69,8% (табл.).

К моменту окончания терапии ОО на лечение брентуксимабом ведотином составил 53,4% (44,2% ПО и 9,3% ЧО). У восьми пациентов с ЧО, достигнутым после 4 введений брентуксимаба ведотина, был достигнут ПО после последующих 4 инфузий. Семнадцать пациентов были вынуждены прекратить лечение в связи с развитием побочных эффектов. Медиана инфузий брентуксимаба ведотина составила 8 (от 4 до 16).

После прекращения терапии брентуксимабом ведотином 27 пациентов получали последующее лечение, включавшее моно- и комбинированную терапию, стандартные и экспериментальные методы лечения, консолидацию посредством ТСК (6 пациентов перенесли ауто- и 4 пациента – аллотрансплантацию).

В группе больных САККЛ лучший общий ответ на терапию составил 100% (8 ПО и 2 ЧО), на момент окончания лечения – 90% (8 ПО и 1 ЧО): один пациент с ЧО достиг ПО к моменту окончания лечения, а также у одного пациента с ПО развивался рецидив. Все пациенты из старшей возрастной группы (>60 лет) достигли ПО на лечение. Среднее количество введений брентуксимаба ведотина в этой группе достигло 9 (от 4 до 16). После прекращения лечения брентуксимабом ведотином один пациент получал химиотерапию, режим СНОР, один проходил экспериментальное лечение и трем пациентам проведена ТСК (одному – ауто- и двум – аллотрансплантация).

Безопасность

Все пациенты получили минимум 4 введения брентуксимаба ведотина, в среднем – 8 (от 4 до 16). Лечение хорошо переносилось, профиль токсичности был подобен таковому в ранее опубликованных исследованиях. Снижение дозы (до 1,2 мг/кг) вследствие токсических эффектов 3-4 степени потребовалось только 3 пациентам (все случаи связаны с развитием периферической нейропатии). В общей сложности проявления нейротоксичности наблюдались у 22 (41,5%) больных: периферическая сенсорная нейропатия 1-2 степени была отмечена у 17 больных и 3-4 – у 5 пациентов (у 2 из них также возникла периферическая моторная нейропатия 4 степени, лечение было прервано). Не было значительной гематологической токсичности или инфекционных осложнений. Не зарегистрировано случаев смерти или госпитализаций, связанных с лечением. Не отмечено поздних проявлений токсичности в течение всего периода наблюдения.

Показатель	ЛХ (n=43)	САККЛ (n=10)
Наилучший ответ		
ПО, n (%)	20 (46,5)	8 (80,0)
ЧО, n (%)	10 (23,3)	2 (20,0)
СЗ, n (%)	4 (9,3)	–
ПЗ, n (%)	9 (20,9)	–
ОО, n (%)	30 (69,8)	10 (100)
Ответ на момент окончания лечения		
ПО, n (%)	19 (44,2)	8 (80,0)
ЧО, n (%)	4 (9,3)	1 (10,0)
СЗ, n (%)	2 (4,7)	–
ПЗ, n (%)	18 (41,9)	1 (10,0)
ОО, n (%)	23 (53,4)	9 (90,0)
Медиана продолжительности ответа (ПО+ЧО), мес (диапазон)	31,5 (4,0-56,1)	17,8 (6,8-28,8)
Медиана продолжительности ответа (ПО), мес (диапазон)	31,5 (4,0-56,1)	17,8 (6,8-28,8)
3-летняя ОВ, %	74,6	100
Медиана, мес	НД	НД
3-летняя ВВП, %	36,7	61,7
Медиана, мес	10,2	НД
3-летняя без признаков заболевания, %	74,6	58,3
Медиана, мес	НД	НД
Продолжающийся ПО, n (%)	15 (75,0)	6 (75,0)
С консолидацией ТГСК	6 (39,0)	3 (37,5)
Без консолидации ТГСК	9 (45,0)	3 (37,5)
Продолжительный ответ, n (%)	19 (63,3)	8 (80,0)
Рецидив	2	1
С консолидацией ТГСК	8	3 (50,0)
Без консолидации ТГСК	11	5 (30,0)
Медиана наблюдения, мес	36,8	26,4

Аббревиатуры: ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ОО – общий ответ, ОВ – общая выживаемость, ВВП – выживаемость без прогрессирования, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЛХ – лимфома Ходжкина, САККЛ – системная анапластическая крупноклеточная лимфома, НД – не достигнуто.

Долгосрочные результаты

Медиана наблюдения в данном исследовании составила 36,8 мес (в диапазоне 2,5-63,8 мес). Согласно оценкам, медиана продолжительности ответа для пациентов, которые достигли как минимум ЧО, составила 31,5 мес в группе ЛХ и 17,8 мес в группе САККЛ соответственно. Аналогичная медиана продолжительности ответа наблюдалась среди пациентов, достигших ПО в группах ЛХ и САККЛ (таблица).

В группе ЛХ на момент окончания наблюдения 15 из 20 (75%) пациентов сохраняли ответ на лечение – 6 из них после консолидации ТСК и 9 без нее, таким образом, трехлетняя выживаемость без признаков заболевания составила 74,6%. Показатель трехлетней ВВП составил 36,7%, ОВ – 74,6%; за период наблюдения произошло 9 случаев смерти (7 от лимфомы и 2 по другим причинам).

Наблюдалось 19 случаев долговременной эффективности лечения (2 ЧО и 17 ПО); у 3 из этих пациентов развился рецидив перед консолидацией; 16 пациентов (2 ЧО и 14 ПО) сохраняют ответ на лечение в настоящее время. Из этих 16 у 8 человек, которые достигли ПО и которым не проводилась трансплантация, медиана продолжительности ответа составила 38,6 мес. В этой группе 4 мужчин и 4 женщины, средний возраст 42 года (в диапазоне 22,5-58,1). Не выявлено отличий между этими и остальными пациентами, за исключением продолжительности периода от постановки диагноза до введения первой дозы брентуксимаба ведотина (медиана 18,4 мес в группе продолжительного ответа против 30,5 мес во всех других случаях) и стадии заболевания (II стадия заболевания была у 75% пациентов из группы продолжительного ответа и только у 37% других пациентов).

В группе САККЛ на момент окончания наблюдения 6 из 8 (75%) пациентов сохраняли ответ на лечение. Трехлетняя выживаемость без признаков заболевания составила 58,3%. Показатель трехлетней выживаемости без прогрессирования – 61,7%, показатель ОВ – 100% (не умер ни один пациент).

В данной группе наблюдалось 8 случаев долговременной эффективности лечения (1 ЧО и 7 ПО); в одном случае развился рецидив (до консолидации) и 7 (1 ЧО и 6 ПО) до сих пор сохраняют ответ на лечение. Четверем из этих 7 пациентов (1 ЧО и 3 ПО) не проводилась ТСК; медиана продолжительности ответа на лечение у них составила 18,3 мес. Эту подгруппу составили 3 мужчин в возрасте >60 лет и 1 женщина в возрасте 54 лет. Между этими пациентами и другими участниками исследования не выявлено отличий, за исключением среднего возраста на момент начала лечения.

Выводы и обсуждение

В данном исследовании принимали участие 8 пациентов в возрасте ≥60 лет, причем 4 пациента с ЛХ не ответили на лечение брентуксимабом ведотином, тогда как 4 больных САККЛ достигли ПО, у 3 из них ответ на лечение сохраняется при медиане продолжительности ответа 18,3 мес. Это наблюдение отличается от предшествующих, но в связи со слишком малым количеством участников необходимы дальнейшие исследования в старшей возрастной группе. Профиль токсичности соответствовал известному ранее.

Таким образом, при периоде наблюдения около 3,5 года в условиях реальной клинической практики была подтверждена высокая эффективность и безопасность терапии брентуксимабом ведотином, которая может рассматриваться как очень интенсивное лечение для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ или САККЛ. Оно позволяет достичь высокого общего ответа, а также хорошо переносится больными, ранее получавшими лечение. После лечения брентуксимабом ведотином не возникало сложностей с мобилизацией и сбором аутологических стволовых клеток или повышением токсичности при проведении ауто- или алло-ТСК.

Важно, что 51% пациентов в данном исследовании могут рассматриваться как обладающие продолжительным ответом, причем 24 из 53 (45,3%) до сих пор сохраняют ПО. Брентуксимаб ведотин может обеспечивать продолжительный ПО без последующей консолидации после лечения. Хотя в этом исследовании не выявлено статистически достоверных прогностических факторов, позволяющих предсказать ответ и его продолжительность, получены свидетельства о большей эффективности при более раннем начале лечения брентуксимабом ведотином при прогрессировании заболевания. Авторы рекомендуют продолжение исследований.

Переведено и адаптировано из Gandolfi L., Pellegrini C., Casadei B. et al. Long-term responders after brentuximab vedotin: single-center experience on relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma patients. The Oncologist. 2016; 21: 1-6

Перевела с англ. Катерина Котенко

UA/ADC/1016/0024