

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імунітохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Сексопатологія», директор Українського інституту сексології та андрології
Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Дитяча нефрологія», завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
В.Г. Майданик, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Ендокринологія», член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Урологія», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Гастроентерологія», член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України
В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB №14880-3851P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 37634
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Катерина Котенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР	Наталія Шумак	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Ірина Іванченко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Гарнатко Наталія Дехтяр Олександр Воробйов	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головка	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Зоя Маймескул Мирослава Табачук	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот Леся Іванченко	Газету віддруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Підписано до друку 14.07.2017 р.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № Наклад 12 000 прим. Юридично підтверджений наклад.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

У дорослих пацієнтів з тяжкою формою
лімфому препарат CTL019 компанії
Novartis забезпечив стійку повну відповідь

Проміжні результати глобального дослідження JULIET

Сьомого червня фармацевтична компанія Novartis анонсувала результати проміжного аналізу багатоцентрового дослідження II фази JULIET, у якому вивчається застосування інноваційного препарату CTL019 (тисагенлеклейцелу) у дорослих пацієнтів з рефрактерною або рецидивною (р/р) дифузною В-великоклітинною лімфомаю (ДВБКЛ). Відповідно до цих результатів, докладно представлених 14 червня на Міжнародній конференції зі злоякісної лімфому (ICML) у м. Лугано (Швейцарія), зафіксована 3-місячна загальна виживаність (ЗВ) 45% (оцінено 23 пацієнти з 45) з досягненням повної відповіді (ПВ) 37% і часткової відповіді (ЧВ) 8%. Показник ПВ залишався стабільним протягом ≥3 міс [1].

«Загальна відповідь у цьому ранньому аналізі є вражаючою для цих тяжких раніше лікованих пацієнтів з р/р ДВБКЛ, для яких дуже обмежені варіанти терапії, – зазначив провідний дослідник JULIET, професор гематології й онкології з Університету Пенсильванії (США) Стефан Шустер. – Метою є досягнення в таких хворих стійкої відповіді. Найбільш обнадійливий аспект отриманих даних полягає в тому, що в усіх пацієнтів, у яких через 3 міс від початку лікування було зафіксовано ПВ, на момент проміжного аналізу вона залишалася стабільною».

JULIET – перше багатоцентрове глобальне реєстраційне дослідження тисагенлеклейцелу в дорослих пацієнтів з р/р ДВБКЛ і друге глобальне дослідження CAR-T-клітинної терапії (першим було дослідження ELIANA за участю дітей і дорослих з р/р В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом, які отримували тисагенлеклейцел). Дослідження JULIET проводиться у 27 клінічних центрах 10 країн (США, Канади, Австралії, Японії і країн Європи). На сьогодні це найбільше дослідження CAR-T-клітинної терапії, в якому беруть участь лише пацієнти з ДВБКЛ.

На час проміжного аналізу дослідження досягло своєї головної мети. Серед пацієнтів, які перебували під спостереженням принаймні 3 міс або перервали лікування достроково (n=51), найкращий показник загальної відповіді становив 59% (95% довірчий інтервал 44,2-72,4; p<0,0001), зокрема 43% хворих досягли повної і 16% – часткової відповіді. Повні результати первинного аналізу дослідження JULIET очікуються пізніше цього року й стануть підставою для реєстрації тисагенлеклейцелу в США та Європейському Союзі [1].

У дослідженні JULIET синдром вивільнення цитокінів (СВЦ) будь-якого ступеня тяжкості за шкалою PGS спостерігався у 57% пролікованих пацієнтів, зокрема, у 26% – СВЦ III або IV ступеня. СВЦ – це ускладнення CAR-T-клітинної терапії, яке може розвиватися в результаті активації генно-інженерних клітин в організмі пацієнта. Ведення СВЦ здійснюється за допомогою універсального алгоритму [1].

Не було зареєстровано жодного випадку смерті, пов'язаної з лікуванням тисагенлеклейцелом або розвитком СВЦ; випадки набряку мозку також не реєструвалися. У 13% пацієнтів спостерігалися неврологічні небажані події III-IV ступеня, які коригували підтримувальною терапією. Цитопенія III-IV ступеня, що тривала понад 28 днів, і фебрильна нейтропенія III-IV ступеня спостерігались у 21 і 15% пацієнтів відповідно. Три пацієнти померли внаслідок прогресування хвороби у межах 30 днів після інфузії [1].

Сорок три пацієнти достроково вибули з дослідження ще до інфузії, більшість із них – через швидке прогресування хвороби або різке погіршення клінічного стану. Це відображає гостру і прогресуючу природу захворювання. Лише 9 пацієнтам зі 141 (6%)

інфузія не була здійснена через неможливість виробити адекватну дозу CAR-T-клітин. Протягом дослідження JULIET завдяки постійному удосконаленню технологічного процесу виробництво було покращено до 97% для останніх 30 хворих.

«Ми задоволені проміжними результатами дослідження JULIET, які підкреслили потенціал тисагенлеклейцелу в досягненні стійкої відповіді у пацієнтів з таким тяжким захворюванням, як р/р ДВБКЛ, – зазначив керівник глобального напрямку розробки лікарських препаратів і медичний директор компанії Novartis Вас Нарасімхан. – Novartis і надалі нарощуватиме наше портфоліо CAR-T-клітинних препаратів для лікування гематологічного й солідного раку, які покликані підняти якість допомоги пацієнтам на новий рівень».

У квітні 2017 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), ґрунтуючись на даних дослідження JULIET, надало тисагенлеклейцелу статус «Велике досягнення в лікуванні» (Breakthrough Therapy).

Про дослідження JULIET

JULIET (реєстраційний номер у базі даних clinicaltrials.gov – NCT02445248) – відкрите багатоцентрове глобальне дослідження II фази, в якому вивчається препарат CTL019 (тисагенлеклейцел) у пацієнтів віком ≥18 років з р/р ДВБКЛ. Критеріями включення були раніше отримані ≥2 лінії хіміотерапії, прогресування захворювання або неможливість трансплантації аутологічних стовбурових клітин (TACK). У дослідженні 61% пацієнтів раніше отримали принаймні 3 лінії терапії і 51% – попередню TACK.

Первинною кінцевою точкою дослідження є найкращий показник загальної відповіді (повна відповідь + часткова відповідь), який визначає централізовано незалежний комітет. Вторинними кінцевими точками є ЗВ, тривалість відповіді й виживаність без прогресування.

Про CAR-T-терапію і тисагенлеклейцел

CAR-T (від chimeric antigen receptor – химерний антигенний рецептор на Т-лімфоцитах) відрізняється від типової низькомолекулярної або біологічної терапії тим, що препарати виробляються індивідуально для кожного пацієнта з використанням його власних клітин. У процесі виробництва Т-клітини, отримані з крові пацієнта, перепрограмовуються в лабораторії для створення Т-клітин, генетично закодованих на знищення ракових та інших В-клітин, що експресують певний антиген.

Про ДВБКЛ

Дифузна В-великоклітинна лімфома – найчастіша форма лімфому, яка становить близько 30% від усіх неходжкінських лімфом [2]. У 10-15% пацієнтів з ДВБКЛ немає відповіді на початкову терапію або в них відбувається рецидив упродовж 3 міс від початку лікування; ще у 20-25% хвороба рецидивує після отримання початкової відповіді [3].

Література

- Schuster S. et al. Global Pivotal Phase 2 Trial of the CD19-Targeted Therapy CTL019 in Adult Patients with Relapsed or Refractory (r/r) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) – An Interim Analysis. June 14, 3:40 p.m. CET. The International Conference on Malignant Lymphoma: Abstract 007.
- American Society of Clinical Oncology. Lymphoma – Non-Hodgkin: Subtypes (Dec. 2016 revision). <http://www.cancer.net/cancer-types/lymphoma-non-hodgkin/subtypes>. Accessed May 2017.
- Sehn L. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. Hematology, December 2012; 1; 402-409.

Переклав з англ. Олексій Терещенко