

# Комбинация обинутузумаба с бендамустином в сравнении с монотерапией бендамустином у пациентов с ритуксимаб-рефрактерной индолентной неходжкинской лимфомой

Представлены результаты рандомизированного контролируемого открытого многоцентрового клинического исследования III фазы (GADOLIN)

**Пациенты с индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ), у которых не удалось достичь адекватного контроля заболевания с помощью терапии ритуксимабом, имеют ограниченные варианты последующего лечения и плохой прогноз. В исследовании оценена эффективность обинутузумаба (Газива), моноклонального антитела II типа с модифицированной схемой гликозилирования, обладающего специфичностью к антигену CD20, в комбинации с бендамустином в данной популяции пациентов.**

Результаты лечения пациентов с индолентными НХЛ, в том числе с фолликулярными лимфомами, в последнее десятилетие заметно улучшились. В значительной степени это обусловлено применением ритуксимаба – химерного моноклонального анти-CD20 антитела I типа, в результате использования которого повысились показатели ответа на терапию, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с поздней стадией заболевания. Несмотря на эти достижения, индолентная НХЛ остается неизлечимой и у пациентов возникают рецидивы, требующие дальнейшей терапии. Бендамустин в качестве монотерапии

позволяет достичь ответа у 75-80% больных, но ответ относительно краткосрочен, медиана ВБП составляет 7-9 мес. Разработка новых методов лечения имеет жизненно важное значение, так же, как и решение вопроса, могут ли моноклональные антитела другого типа против CD20 улучшить результаты при отсутствии ритуксимаба. Обинутузумаб (Газива), моноклональное анти-CD20 антитело II типа с модифицированной схемой гликозилирования, был разработан с целью превзойти эффективность ритуксимаба. В клинических исследованиях ранних фаз обинутузумаб показал обнадеживающую активность у пациентов с рецидивом индолентной НХЛ,

ответ на терапию был отмечен также у пациентов с ритуксимаб-рефрактерными типами заболевания. В рандомизированном клиническом исследовании II фазы у 174 пациентов с рецидивирующей индолентной НХЛ объективный ответ на обинутузумаб был выше, чем при применении ритуксимаба, хотя в ВБП не наблюдалось существенной разницы.

### Методы

В открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы GADOLIN были включены пациенты из 83 клинических центров в 14 странах Европы, Азии, Северной и Центральной Америки. Основными критериями включения были: возраст 18 лет и старше; наличие гистологически подтвержденных CD20-позитивных индолентных НХЛ (включая фолликулярную лимфому I-IIIА стадии, лимфомы маргинальной зоны, мелкоклеточные лимфоцитарные лимфомы и макроглобулинемию Вальденстрема), рефрактерных к ритуксимабу. Пациенты имели по меньшей мере один измеримый опухолевый очаг в двухмерном измерении (>1,5 см в наибольшем измерении КТ), функциональный статус (ECOG) 0-2 и ожидаемую продолжительность жизни около 5 лет, а также ранее получали ≤4 режимов химиотерапии. Главными критериями исключения были предыдущее использование любых моноклональных антител (кроме ритуксимаба) за 3 мес до скрининга; химиотерапия или другая терапия в течение 28 дней до начала 1-го цикла; предыдущее лечение бендамустином в течение 2 лет до 1-го цикла; существующие сердечно-сосудистые заболевания или заболевания дыхательной системы; активные инфекции; лимфома с поражением центральной нервной системы; гистологическая трансформация лимфомы. В критерии исключения также входили отклонения от референтных значений лабораторных исследований: концентрация креатинина, превышающая в >1,5 раза верхнюю границу нормы (несмотря на нормальный клиренс креатинина), или клиренс креатинина <40 мл/мин; уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, в >2,5 раза превосходящий верхнюю границу нормы; общий билирубин в ≥3 раза выше верхней границы нормы. Пациенты были рандомизированы в группы терапии в соотношении 1:1 с использованием алгоритма иерархической динамической рандомизации с помощью системы с интерактивным голосовым ответом. Выполнена стратификация по критериям наличия фолликулярной лимфомы, количества предшествующих линий

терапии (≤2 или >2), рефрактерности к ритуксимабу в монорежиме, комбинации с химиотерапией в фазе индукции или в фазе консолидации ремиссии.

### Лечение

Пациенты, отнесенные в группу комбинированной терапии обинутузумабом и бендамустином, получали обинутузумаб по 1000 мг внутривенно в 1, 8 и 15-й дни 1-го цикла и 1-й день 2-6-го циклов плюс бендамустин 90 мг/м в день внутривенно 1-й и 2-й дни 1-6-го циклов. Пациенты, входящие в группу монотерапии, получали бендамустин внутривенно в дозе 120 мг/м в день в 1-й и 2-й дни каждого цикла до 6 циклов; каждый цикл составлял 28 дней. Пациенты в группе комбинированной терапии при отсутствии данных о прогрессировании заболевания после индукционной терапии далее получали обинутузумаб 1000 мг внутривенно каждые 2 мес в течение 2 лет в качестве поддерживающей терапии. Не допускалась смена тактики лечения пациента до первичного анализа. Доза обинутузумаба и бендамустина снижалась на срок до 4 недель при появлении нейтропении или анемии 3 или 4 степени, тромбоцитопении или негематологических токсических проявлений 2-4 степени. Если побочные эффекты купировались в течение 4-недельного периода, лечение возобновляли, но доза бендамустина снижалась до 90 или 60 мг/м в день в последующих циклах в зависимости от выраженности предшествующих побочных эффектов. Если побочные эффекты не исчезали после снижения дозы препарата, пациент прекращал участие в исследовании. Снижение доз было разрешено для бендамустина, но не для обинутузумаба. Чувствительность к терапии оценивали в соответствии с пересмотренными критериями ответа для НХЛ с помощью клинического обследования, лабораторной оценки (количество В-клеток, лейкоцитов и их форм, уровни β<sub>2</sub>-микроглобулина и лактатдегидрогеназы). Также проводились КТ-сканирование и биопсия костного мозга (при необходимости для подтверждения полного ответа). Ответ оценивался перед 4-м циклом индукции, через 28-42 дня после 6-го цикла, каждые 3 мес в течение 2 лет, затем каждые 6 мес в течение дополнительных 2 лет или до прогрессирования заболевания.

### Результаты

С 15 апреля 2010 по 1 сентября 2014 года в исследование были включены 396 пациентов: 194 – в группу комбинированной терапии обинутузумабом и бендамустином и 202 – в группу монотерапии бендамустином. Демографические, клинические характеристики и особенности предшествующего лечения лимфомы были хорошо сбалансированы между группами. У большинства пациентов была диагностирована фолликулярная лимфома (321 пациент из 396, или 81%). Из 313 (79%) пациентов, которые получали полихимиотерапию,

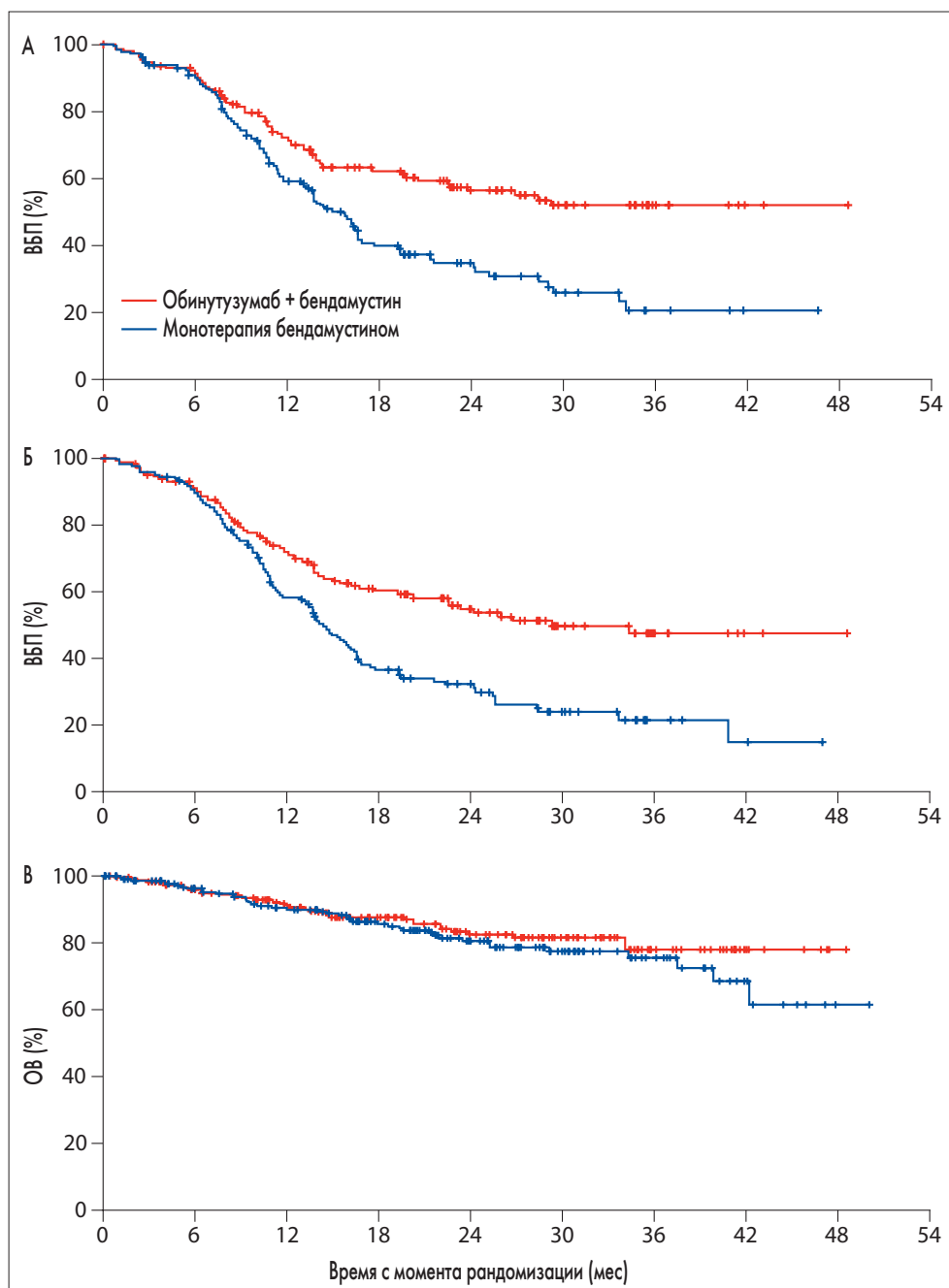


Рис. Кривые Каплана – Мейера, анализ ВБП по оценке независимого комитета (А) и исследователей (Б), а также анализ ОВ (В; популяция intention-to-treat)

содержащую ритуксимаб, у 146 (47%) был рецидив во время терапии ритуксимабом или в течение 6 мес после ее завершения. Кроме того, 365 пациентов (92%) были рефрактерны к последнему лечению (независимо от того, включало ли оно ритуксимаб) и 311 (79%) были рефрактерны как к ритуксимабу, так и к алкилирующим агентам. В общей сложности 88 пациентов (32 из 194, или 16%, в группе комбинированной терапии обинутузумабом и бендамустином, а также 56 из 198, или 28%, в группе монотерапии бендамустином) прекратили индукционную терапию до получения всех запланированных курсов. Тридцать четырем (18%) пациентам в группе комбинированной терапии и 54 (27%) в группе монотерапии требовалось снижение дозы по крайней мере бендамустина; однако около 80% пациентов в обеих группах получили  $\geq 90\%$  от общей запланированной дозы бендамустина в фазе индукции. Количество пациентов, у которых по меньшей мере один курс терапии был отсрочен на  $\geq 7$  дней во время индукционной терапии, достигло 31 (16%) с задержкой введения обинутузумаба, 24 (12%) с задержкой введения бендамустина в группе комбинированной терапии и 29 (15%) – в группе монотерапии. Медиана продолжительности поддерживающей терапии в группе, получающей комбинацию препаратов, составила 10,8 мес (диапазон 3,7–21,4). Медиана продолжительности наблюдения составила 21,9 мес (12,1–31,0) в группе комбинированной терапии и 20,3 мес (9,5–29,7) в группе монотерапии. Медиана ВБП не была достигнута (95% ДИ 22,5 мес – не оценена) и составила 14,9 мес (12,8–16,6) в группе монотерапии (относительный риск – ОР – 0,55; 95% ДИ 0,40–0,74;  $p=0,0001$ ). ВБП была более продолжительной в группе комбинированной терапии, чем при монотерапии в большинстве анализируемых подгрупп. Достоверной разницы в частоте общего ответа (полного или частичного) на индукционную терапию или наилучшем общем ответе (в пределах 12 мес после начала лечения) между группами не отмечалось. Продолжительность ответа на терапию и безрецидивная выживаемость у пациентов, достигших полного ответа на исследуемый режим терапии, свидетельствуют в пользу преимущества комбинации обинутузумаба и бендамустина по сравнению с монотерапией бендамустином. Однако на момент проведения анализа не было существенной разницы в ОВ между группами.

Большинство пациентов ( $\geq 98\%$ ) сообщили по меньшей мере об одном побочном эффекте, развившемся во время исследования. Неблагоприятные явления 3–5 степени отмечены у 132 из 194 (68%) пациентов в группе комбинированной терапии обинутузумабом и бендамустином и 123 из 198 (62%) в группе монотерапии. У 14 (10%) пациентов был по меньшей мере 1 курс лечения, отложенный более чем на 14 дней. Тридцать четыре (18%) пациента умерли в группе комбинированной терапии и 41 (21%) – в группе монотерапии. Из них 22 (65%) случая смерти были вызваны прогрессированием заболевания в группе комбинированной терапии и 29 (71%) – в группе монотерапии. Доля смертей из-за неблагоприятных эффектов в каждой группе (5 степень побочных эффектов) была сходной (12 пациентов из 34 в группе комбинированной терапии и 12 из 41 в группе монотерапии – или по 6% общего количества участников группы).

## Выводы

Результаты данного исследования, по оценке независимого мониторингового комитета, показали, что пациенты, получающие комбинированную терапию обинутузумабом и бендамустином, имеют

более высокие показатели ВБП по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию бендамустином; медиана ВБП в группе комбинированной терапии еще не достигнута. Другие критерии эффективности, такие как время начала новой линии терапии и продолжительность ответа на лечение, также показали преимущество в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией бендамустином. Предварительная оценка минимальной остаточной болезни в исследовании GADOLIN указывает на то, что пациенты в группе комбинированной терапии, скорее всего, имели минимальную остаточную болезнь после индукционной терапии. Комбинация обинутузумаба и бендамустина имеет профиль безопасности, сравнимый с монотерапией бендамустином. В группе монотерапии больше пациентов требовали редукции

дозы. В течение фазы индукции 31 пациент, получавший монотерапию, и 15 – комбинированную терапию были исключены из исследования из-за побочных эффектов; однако только 1 пациент из 15 был исключен в связи с инфузионной реакцией на введение обинутузумаба. Количество пациентов, у которых было прекращено введение бендамустина из-за его токсичности, сопоставимо между группами (31 в группе монотерапии и 24 – комбинированной терапии). В целом около 80% пациентов в каждой группе получали  $\geq 90\%$  запланированной дозы бендамустина. Из побочных явлений 3–5 степени наиболее распространенной была нейтропения, реже встречались инфекции и относительно редко – фебрильная нейтропения.

По доступным на сегодняшний день данным, никакое другое анти-CD20

антитело не показало значительных преимуществ в лечении ритуксимаб-рефрактерных индолентных НХЛ. В данном рандомизированном исследовании III фазы показаны преимущества использования анти-CD20 антител другого класса у пациентов, у которых ритуксимаб не эффективен. Добавление обинутузумаба к бендамустину с последующей консолидацией обинутузумабом привело к клинически значимому улучшению ВБП по сравнению с монотерапией бендамустином при управляемой токсичности.

По материалам: Sehn L.H., Chua N., Mayer J., Dueck G., Trneny M. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial

Подготовила Анна Кальченко

## НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ

**ГАЗИВА®**  
обинутузумаб

Roche

**ГАЗИВА® — первое анти-CD20 моноклональное антитело II типа с более выраженной антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью, чем ритуксимаб<sup>1</sup>**

**Терапия пациентов с ФЛ, не ответивших или с ранним рецидивом на предыдущую терапию с ритуксимабом:  
Газива+бендамустин vs бендамустин монотерапия:<sup>2</sup>**



**НА 52% СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ИЛИ СМЕРТИ<sup>2</sup>**

**В 2 РАЗА ВЫШЕ ВБП\*, ПРИ СОПОСТАВИМОМ ПРОФИЛЕ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>2</sup>**

### Газива®

Состав: 1 флакон включает 1000 мг/40 мл обинутузумаба. Фармакотерапевтическая группа. Другие антинеопластические средства. Моноклональные антитела. Показания. В комбинации с хлорамбуцилом для лечения взрослых пациентов с ХЛЛ, которые ранее не лечились и имеют сопутствующие заболевания, которые исключают возможность терапии флуорабином в полных дозах. В комбинации с бендамустином с последующей поддерживающей терапией препаратом Газива® для лечения пациентов с ФЛ, которые не ответили на лечение ритуксимабом или заболевание которых прогрессировало в течение 6 месяцев после лечения ритуксимабом. Противопоказания. Реакция повышенной чувствительности к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу. Особые группы пациентов. Пациенты преклонного возраста. Коррекция дозы не требуется. Дети. Данные отсутствуют. Беременность. Не следует вводить беременным. Кормление грудью. Рекомендуется отказаться от кормления грудью. Способ применения и дозы. При ХЛЛ. Комбинация с хлорамбуцилом. Цикл 1. Доза 1000 мг, которую вводят в 1 и 2 день (или в течение 1 дня), в 8 и 15 дни первого 28-дневного

цикла. Циклы 2–6. Доза в комбинации с хлорамбуцилом — 1000 мг, которую вводят в течение 1 дня каждого цикла. При ФЛ. Комбинация с бендамустином. Цикл 1. Доза — 1000 мг, в 1, 8, 15 дни первого 28-дневного цикла. Циклы 2–6. Доза — 1000 мг, в 1 день каждого 28-дневного цикла. Поддерживающая терапия — по 1000 мг в монорежиме каждые 2 месяца в течение двух лет или до прогрессирования заболевания. Побочные реакции. Очень часто ( $\geq 1/10$ ): инфекция нижних дыхательных путей, кашель, синусит, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, боль в лимфатическом узле, анемия, ортралгия, гипертония, астения, инфузионные реакции. Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): носозинит, герпес, ринит, фарингит, инфекции легких и мочевых путей, грипп, синдром лизиса опухоли, гиперурикемия, депрессия, гиперемия глаз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, заложенность носа, ринорея, аллопеция, зуд, ночная потливость, экзема боль в спине, в костях и мышцах, дисурия, недержание мочи, лейкоцитропения, увеличение массы тела. Срок годности. 3 года. Категория отпуска. По рецепту. Производитель. Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Газива® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата Газива® утверждена приказом МЗ Украины № 123 от 06.03.2015, регистрационное удостоверение № UA/14232/01/01, изменения внесены приказом МЗ Украины № 295 от 20.03.2017. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата.

\* Выживаемость без прогрессии.  
1. Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Газива® утверждена приказом МЗ Украины № 123 от 06.03.2015, регистрационное удостоверение № UA/14232/01/01, изменения внесены приказом МЗ Украины № 295 от 20.03.2017.  
2. Sehn L, et al. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA8502.

ООО «Рош Украина», г. Киев, ул. П. Сагайдачного, 33.  
Тел.: +380 44 354 30 40, факс: +380 44 354 30 41.  
www.roche.ua, ukraine.medinfo@roche.com

Сообщить о нежелательных явлениях при лечении продуктами ООО «Рош Украина» или пожаловаться на качество препаратов вы можете по тел. +380 44 354 30 40 или на e-mail: ukraine.safety@roche.com.