

Н. Майлз Принс, Юун Х. Кім, Стівен Морвіц та ін., від імені дослідницької групи ALCANZA

Брентуксимабу ведотин або препарат за вибором лікаря у лікуванні пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри (ALCANZA): міжнародне відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження III фази

Т-клітинні лімфоми шкіри є групою рідкісних неходжкінських лімфом з неоднорідними характеристиками, тяжким свербіжем і періодичним виникненням інфекційних ускладнень. Найпоширенішими їх формами є грибоподібний мікоз і синдром Сезарі. Щорічна захворюваність на Т-клітинні лімфоми шкіри у США становить приблизно 7,5 на 1 млн. Пізні стадії грибоподібного мікозу та синдрому Сезарі (IIB-IVB) проявляються як шкірні пухлини, еритродермії або позашкірні ураження й асоціюються зі зниженням якості життя та скороченням виживаності порівняно з ранніми стадіями (IA-IIA).

Рівномірна експресія антигену CD30 на клітинній поверхні визначає підгрупу Т-клітинних лімфом, відомих як CD30-позитивні Т-клітинні лімфопроліферативні захворювання, що включають первинну шкірну анапластичну великоклітинну лімфому. Грибоподібний мікоз часто має експресію CD30, хоча і гетерогенну.

На ранніх стадіях захворювання контроль симптомів часто забезпечується терапією, спрямованою на симптоми з боку шкіри. Радикальне лікування при пізніх стадіях хвороби неможливе. У рандомізованих дослідженнях не визначено кращу системну терапію. Ретиноїди та метотрексат рекомендуються у настановах щодо стандартів лікування грибоподібного мікозу та первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфоми в усьому світі, включаючи настанови з клінічної практики Національної онкологічної мережі США, Європейського товариства медичної онкології та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань.

Бексаротен є стандартом лікування в усіх регіонах, клініки яких беруть участь у цьому дослідженні, і єдиною терапією, схваленою як Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА), так і Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для лікування шкірних проявів розгорнутої стадії Т-клітинної лімфоми шкіри у пацієнтів з рефрактерністю до однієї або кількох ліній системної терапії. Частка пацієнтів, у яких досягається об'єктивна відповідь (тривалістю приблизно 4-6 міс) на більшість схем монотерапії, становить 20-35%. Схеми багатокомпонентної хіміотерапії забезпечують аналогічну нетривалу відповідь і призначені для пацієнтів, які не відповіли на системну монотерапію або мають істотне поширення захворювання із залученням лімфатичних вузлів і внутрішніх органів.

Брентуксимабу ведотин є кон'югатом анти-CD30-антитіла та лікарської речовини, який отримав схвалення регуляторних органів більш ніж 65 країн для лікування рецидивної або рефрактерної лімфоми Ходжкіна та системної анапластичної великоклітинної лімфоми.

У дослідженні II фази за участю 48 пацієнтів з CD30-позитивними рецидивними або рефрактерними Т-клітинними лімфомами шкіри брентуксимабу ведотин проявляв помітну активність: у 35 (73%) з 48 пацієнтів досягнуто об'єктивної відповіді, у 35% — повної відповіді, медіана виживаності без прогресування становила 1 рік. Ефективність було зареєстровано у 15 (54%) із 28 пацієнтів з грибоподібним мікозом, у яких досягнуто об'єктивної відповіді незалежно від рівня експресії CD30; також об'єктивна відповідь отримана у 12 (100%) пацієнтів з CD30-позитивною первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою та/або

лімфоматоїдним папульозом. У іншому дослідженні II фази у 32 пацієнтів з рецидивним або рефрактерним грибоподібним мікозом чи синдромом Сезарі у 21 (70%) з 30 пацієнтів досягнута об'єктивна відповідь, причому ефективність відзначена при всіх рівнях експресії CD30.

Наведені приклади послужили підґрунтям для проведення дослідження ALCANZA, метою якого було вивчення ефективності та безпечності застосування брентуксимабу ведотину порівняно з препаратом за вибором лікаря (метотрексатом або бексаротеном) у раніше лікованих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри. На нашу думку, це найбільше дослідження III фази нового системного препарату, у якому він порівнюється зі стандартною терапією у пацієнтів з Т-клітинною лімфомою шкіри.

Методу

Дизайн дослідження та пацієнти

ALCANZA — міжнародне відкрите рандомізоване багатоцентрове дослідження III фази використання брентуксимабу ведотину порівняно зі стандартною терапією для лікування пацієнтів із CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри. Дослідження проводилося у 52 дослідницьких центрах 13 країн відповідно до принципів Належної клінічної практики (GCP) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH), а також відповідних нормативних документів. Протокол був схвалений локальними етичними комітетами або наглядовими радами установ.

До дослідження включали дорослих пацієнтів (віком ≥ 18 років) з CD30-позитивним грибоподібним мікозом, які пройшли принаймні одну лінію системної терапії, або дорослих пацієнтів із CD30-позитивною первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою, які пройшли принаймні одну лінію системної чи променевої терапії (статус за ECOG від 0 до 2). Пацієнтів вважали CD30-позитивними, якщо в одному або кількох зразках біопсії було 10% чи більше CD30-позитивних злоякісних клітин або лімфоїдного інфільтрату за визначенням експертного центру. У пацієнтів з грибоподібним мікозом для біопсії брали два або більше зразки шкіри з окремих уражень, а у пацієнтів із первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою — один або кілька зразків. Пацієнти з прогресуванням захворювання на тлі попередньої терапії метотрексатом або бексаротеном не підлягали включенню. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Рандомізація та маскування

Пацієнти були рандомізовані (1:1) за допомогою інтерактивної системи голосової та вебвідповіді у групи брентуксимабу ведотину або традиційної терапії. Список рандомізації був сформований статистом

компанії «Такеда», який не брав подальшої участі у дослідженні. Лікування проводилося без маскування. Рандомізація була стратифікована за базовим діагнозом.

Процедури та оцінювання результатів

Пацієнти отримували або брентуксимабу ведотин внутрішньовенно 1,8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні (до 16 циклів), або препарат за вибором лікаря — метотрексат перорально 5-50 мг 19 разів на тиждень (до 48 тижнів), або бексаротен перорально 300 мг/м² площі поверхні тіла (цільова доза) 1 раз на добу (протягом 48 тижнів). Дослідникам дозволялося коригувати дозу при проявах токсичності з використанням ustalених принципів її модифікації для кожного препарату. Лікування тривало до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності. Оцінювання щодо безпеки, токсичності, відповіді на лікування та прогресування захворювання проводилося 1 раз на 3 тижні до введення препарату в 1-й день кожного циклу та наприкінці лікування.

Первинною кінцевою точкою була частота об'єктивної відповіді, що тривала принаймні 4 міс (ЧОВ4). Мета цієї кінцевої точки полягала у фіксації тривалості відповіді на досліджуваний препарат, на яку мінімально впливає інша терапія. Ця кінцева точка була обрана тому, що для пацієнтів з Т-клітинною лімфомою шкіри коротка клінічна відповідь може не приносити істотної користі. Інтерпретація виживаності без прогресування ускладнюється тим, що пацієнти, у яких виникли симптоми, часто починають альтернативну терапію раніше від визначення критеріїв прогресування за протоколом. Отже, оцінювання відповіді при Т-клітинній лімфомі шкіри має відображати реакції, які не зазнають впливу наступних процедур. Оцінювали кінцеві точки, які є більш актуальними для характеристики відповіді при Т-клітинній лімфомі шкіри, ніж виживання без прогресування, такі як ЧОВ4 — кінцева точка, що фіксує як єдиний параметр два клінічно важливих аспекти успішності лікування: частку пацієнтів, у яких досягнута відповідь, та її тривалість. Ключовими вторинними кінцевими точками були частка пацієнтів, у яких досягнута повна відповідь, виживаність без прогресування захворювання та ступінь тяжкості симптомів, який вимірювали за оцінкою симптомів у анкеті Skindex-29, розробленій для визначення якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я. Інші вторинні кінцеві точки включали тривалість відповіді, тривалість відповіді з боку шкіри, виживаність без подій, визначення емоційного та функціонального стану за анкетою Skindex-29, загальну функціональну оцінку терапії раку (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G), вимірювання концентрації брентуксимабу ведотину та монометил аурисатину Е у крові, оцінку імунотоксичності та безпеки.

Для визначення ЧОВ4 та прогресування захворювання загальні результати оцінки розглядав незалежний експертний центр, використовуючи консенсусні рекомендації Міжнародного товариства лімфом шкіри та Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань. Цей експертний центр складався з незалежних дерматологів (для розгляду фотографій поверхні шкіри та оцінок Модифікованого інструменту зваженої оцінки ступеня тяжкості — modified severity weighted assessment tool, mSWAT), рентгенологів (для розгляду зображень комп'ютерної, магнітно-резонансної та позитронної емісійної томографії з метою визначення залучення лімфатичних вузлів і органів), а також патологоанатома (для встановлення кількості клітин Сезарі у периферичній крові пацієнтів з грибоподібним мікозом). Глобальний результат оцінки складався з кількох параметрів: оцінки стану шкіри за mSWAT, рентгенографічного аналізу вузлів і внутрішніх органів незалежним експертним центром, а для пацієнтів з грибоподібним мікозом — визначення кількості клітин Сезарі. Усі пацієнти, в яких не спостерігалося прогресування захворювання після закінчення лікування, мали проходити обстеження стосовно відповіді на терапію та виживання через кожні 12 тижнів протягом щонайменше 24 міс, потім — через кожні 6 міс до прогресування захворювання, смерті, відмови від участі у дослідженні або закриття дослідження. Загальна відповідь на основі показника глобальної відповіді була підтверджена стійкою відповіддю з боку шкіри за оцінкою mSWAT. Дослідники оцінювали виживаність без прогресування, використовуючи два критерії: попередньо визначений критерій, який включав усі події, незважаючи на два або більше пропущених візити чи початок наступної лінії протипухлинної терапії (критерії ЕМА), та критерій аналізу чутливості, який цензурував пацієнтів при останній оцінці до пропущеного візиту або початку наступної лінії протипухлинної терапії (критерії FDA). Відповіді у розділах Skindex-29 були перераховані на 100 балів за допомогою встановлених правил оцінки (більші оцінки вказують на підвищення тяжкості симптомів і зниження якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я). Оцінка FACT-G була розрахована відповідно до встановлених правил (версія 4); для всіх підрахунків FACT-G та загальної оцінки більший бал свідчить про покращення якості життя.

Побічні ефекти, що виникали під час лікування, оцінювали згідно з загальними критеріями з термінології Національного інституту раку США для небажаних явищ (версія 4.03).

Це дослідження було зареєстровано на ClinicalTrials.gov за номером NCT01578499.

Результати

Між 13 серпня 2012 та 31 липня 2015 року ми включили у дослідження та рандомізували 131 пацієнта (66 у групу

Продовження на стор. 16.

Н. Майлз Принс, Юун Х. Кім, Стівен Морвіц та ін., від імені дослідницької групи ALCANZA

Брентуксимабу ведотин або препарат за вибором лікаря у лікуванні пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри (ALCANZA): міжнародне відкрите багаточентрове рандомізоване дослідження III фази

Продовження. Початок на стор. 15.

брентуксимабу ведотину та 65 у групу препарату за вибором лікаря). Загалом лікування було призначено 128 пацієнтам (64 в кожній групі); 3 пацієнти були виключені через недостатню експресію CD30.

Початкові характеристики пацієнтів були, як правило, збалансованими між групами, за винятком того що у групі брентуксимабу ведотину було більше пацієнтів із грибоподібним мікозом і позашкірними проявами первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфони стадії IVB. У 97 пацієнтів, яким призначено лікування, був грибоподібний мікоз, а у 31 — первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома.

При медіані спостереження 22,9 міс (95% довірчий інтервал — ДІ — 18,4-26,1) показник ЧОВ4 значно відрізнявся на користь групи брентуксимабу ведотину порівняно з групою препарату за вибором лікаря: ЧОВ4 становила 56,3 (36 із 64 пацієнтів) проти 12,5% (8 з 64 пацієнтів), внаслідок чого різниця між групами дорівнювала 43,8% (95% ДІ 29,1-58,4; $p < 0,0001$; табл.). Ця перевага групи брентуксимабу ведотину спостерігалася як для підгрупи грибоподібного мікозу, так і первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфони: 50 (24 з 48 пацієнтів) проти 10% (5 з 49) та 75 (12 з 16) проти 20% (3 з 15) відповідно. Збільшення ЧОВ4 у групі брентуксимабу ведотину було послідовним у всіх ключових підгрупах, включаючи осіб зі шкірними та позашкірними проявами захворювання. Середня початкова експресія CD30 у всіх біопсійних зразках для кожного пацієнта складала від 3 до 100%, а ЧОВ4 на введення брентуксимабу ведотину спостерігалася при усіх рівнях експресії CD30. Частка пацієнтів, у яких досягнута об'єктивна відповідь (будь-якої тривалості), була більшою у групі брентуксимабу ведотину — 67% (43 з 64 пацієнтів), ніж у групі препарату за вибором лікаря — 20% (13 з 64); $p < 0,0001$; табл.). Частка

пацієнтів, у яких досягнута повна відповідь, також була більшою у групі брентуксимабу ведотину — 16% (10 з 64 осіб), ніж у групі препарату за вибором лікаря — 2% (1 з 64); $p = 0,0046$; скоригована $p = 0,0046$; табл.). У 20 (41%) з 49 хворих на грибоподібний мікоз у групі препарату за вибором лікаря та 37 (77%) з 48 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину зниження mSWAT складало 50% або вище (рис. 1). Слід відзначити, що у 10 (63%) з 16 пацієнтів з первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою у групі брентуксимабу ведотину рівень шкірних проявів захворювання знизився на 100%.

Перевагу брентуксимабу ведотину було виявлено для всіх ключових вторинних кінцевих точок. Медіана виживаності без прогресування захворювання за критеріями ЕМА становила 16,7 міс у групі брентуксимабу ведотину проти 3,5 міс у групі препарату за вибором лікаря (СР 0,270; 95% ДІ 0,169-0,430; $p < 0,0001$; скоригована $p < 0,0001$; рис. 2), а медіана виживаності без прогресування відповідно до критеріїв FDA становила 17,2 проти 3,5 міс (СР 0,181; 0,101-0,324; $p < 0,0001$). Припущення про співвідношення ризиків було підтверджене. Після лікування 38 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину та 47 — у групі препарату за вибором лікаря отримали ще одну або декілька ліній протипухлинної терапії.

Згідно з оцінкою пацієнтами тяжкості симптомів, визначеною за анкетой Skindex-29, у групі брентуксимабу ведотину мало місце більш виражене полегшення симптомів порівняно з групою препарату за вибором лікаря: середнє максимальне зниження показника складало -27,96 (СВ 26,877) проти -8,62 (17,013; $p < 0,0001$; скоригована $p < 0,0001$), тобто середнє максимальне зменшення показника становило -18,9 (95% ДІ 26,6-11,2).

Результати опитування FACT-G не показали істотних відмінностей між двома групами лікування як для загального

показника, так і для показників за будь-яким підрозділом.

Медіана виживаності без подій становила 9,4 міс в групі брентуксимабу ведотину проти 2,3 міс в групі препарату за вибором лікаря (СР 0,285; 95% ДІ 0,189-0,429; $p < 0,0001$). Середня тривалість відповіді у 43 пацієнтів з отриманою відповіддю на лікування брентуксимабу ведотином становила 15 ± 1 міс (95% ДІ 9,7-25,5) проти 18,3 міс (3,5-18,4) для 13 пацієнтів, у яких досягнута відповідь на лікування препаратом за вибором лікаря. Середня тривалість відповіді з боку шкіри у 47 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину, у яких була така відповідь, становила 20,6 міс (14,1-25,7) проти 18,3 міс (3,5-18,9) у 19 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря.

Загалом 128 пацієнтів пройшли лікування у межах дослідження та були включені до популяції оцінки безпеки (брентуксимабу ведотин — $n = 66$, препарат за вибором лікаря — $n = 62$). Середня тривалість лікування склала 269 днів (12 (МКІ 5-16) 3-тижневих циклів) для брентуксимабу ведотину проти 114 днів для бексаротену (еквівалентно 5,5 (МКІ 3-11) 3-тижневим циклом) і 77 днів для метотрексату (еквівалентно 3 (МКІ 2-6) 3-тижневим циклом). Найчастішими причинами припинення лікування були завершення 16 циклів у групі брентуксимабу ведотину (23 (35%) з 66 пацієнтів) та прогресування захворювання у групі препарату за вибором лікаря (40 (62%) з 65).

Серйозні побічні явища були подібні і виникли у 19 (29%) з 66 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину та 18 (29%) з 62 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря. Припинення участі у дослідженні через побічні явища мало місце у 16 (24%) пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину проти 5 (8%) у групі препарату за вибором лікаря. Чотири випадки смерті під час лікування у групі брентуксимабу ведотину (три не пов'язані з досліджуванним препаратом: по 1 — прогресування захворювання, сепсис та емболія легень та один випадок синдрому поліорганної недостатності у пацієнта з T3bN0M1

первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою, віднесений дослідником на рахунок лізису пухлини, викликаного брентуксимабу ведотином у вісцеральних вогнищах лімфони) зафіксовані не пізніше ніж через 30 днів після введення останньої дози. Загалом у групі брентуксимабу ведотину було зареєстровано 16 (24%), а у групі препарату за вибором лікаря — 14 (23%) летальних випадків за період спостереження в середньому 22,9 міс.

Небажані явища 3-4 ступеня були зафіксовані у 27 (41%) з 66 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину та 29 (47%) з 62 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря. Серед небажаних явищ, що часто ($\geq 10\%$ пацієнтів) спостерігалися під час лікування, периферична сенсорна нейропатія найчастіше реєструвалася в групі брентуксимабу ведотину. Периферична нейропатія — відомий прояв токсичності при лікуванні брентуксимабом ведотином — була зафіксована у 44 (67%) із 66 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину ($n = 17$, ступінь 1; $n = 21$, ступінь 2; $n = 6$, ступінь 3) і 4 (6%) із 62 пацієнтів у групі препарату за вибором лікаря ($n = 1$, ступінь 1; $n = 3$, ступінь 2). Дев'ять пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину припинили призначене лікування через периферичну нейропатію (у групі препарату за вибором лікаря такі випадки відсутні). Під час останнього візиту (медіана 22,9 міс) у 36 (82%) із 44 пацієнтів у групі брентуксимабу ведотину спостерігалася зменшення вираженості (стадія ≥ 1) або зникнення периферичної нейропатії. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (відома ознака токсичності при лікуванні метотрексатом) рідко спостерігалася у будь-якій групі. Підвищена концентрація тригліцеридів (відомий прояв токсичності при лікуванні бексаротеном) виявлена в 1 (2%) з 66 пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин (ступінь 1), в 11 (30%) пацієнтів, які отримували бексаротен ($n = 1$, ступінь 1; $n = 2$, ступінь 2; $n = 5$, ступінь 3; $n = 3$, ступінь 4). Інші небажані явища, що виникли під час лікування, відповідали встановленим профілям безпеки зазначених лікарських засобів.

Обговорення

Це міжнародне відкрите рандомізоване багаточентрове дослідження III фази продемонструвало значне збільшення частки раніше лікованих пацієнтів з грибоподібним мікозом або первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою, які досягли загальної об'єктивної відповіді, що тривала принаймні 4 міс, при лікуванні брентуксимабу ведотином, порівняно з препаратом за вибором лікаря — метотрексатом або бексаротеном. Зокрема, лікування

Таблиця. Відповідь пацієнтів за клінічною стадією захворювання під час базового візиту

Показник	Брентуксимабу ведотин				Препарат за вибором лікаря – метотрексат або бексаротен (n=64)			
	Разом (n=66)	ЧОВ4	ЧОВ	ПВ	Разом (n=64)	ЧОВ4	ЧОВ	ПВ
Популяція ІТТ	66 (100%)	36 (56%)*	43 (67%)	10 (16%)	64 (100%)	8 (13%)*	13 (20%)	1 (2%)
Грибоподібний мікоз	48 (75%)	24 (50%)	31 (65%)	5 (10%)	49 (77%)	5 (10%)	8 (16%)	0
Стадія §								
IA-IIA	15 (31%)	6 (40%)	8 (53%)	1 (7%)	18 (37%)	4 (22%)	5 (28%)	15 (31%)
IIB	19 (40%)	12 (63%)	13 (68%)	3 (16%)	19 (39%)	1 (5%)	3 (16%)	0
IIIA-IIIB	4 (8%)	2 (50%)	3 (75%)	0	2 (4%)	0	0	0
IVA	2 (4%)	2 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	9 (18%)	0	0	0
IVB	7 (15%)	2 (29%)	4 (57%)	0	0	NA	NA	NA
Первинна шкірна анапластична великоклітинна лімфома	16 (25%)	12 (75%)	12 (75%)	5 (31%)	15 (23%)	3 (20%)	5 (33%)	1 (7%)
Поширеність захворювання ‡								
Лише шкіра	9 (56%)	8 (89%)	8 (89%)	4 (44%)	11 (73%)	3 (27%)	5 (45%)	1 (9%)
Позашкірні прояви захворювання	7 (44%)	4 (57%)	4 (57%)	1 (14%)	4 (27%)	0	0	0

Дані наведено у л (%). Частка ЧОВ4, ЧОВ та ПВ залежить від кількості пацієнтів у загальній колонії. ЧОВ4 — досягнуто об'єктивної відповіді, що триває принаймні 4 міс. ЧОВ — досягнуто об'єктивної відповіді. ПВ — повна відповідь. ІТТ — популяція призначеного лікування. NA — не застосовується. * Один пацієнт з грибоподібним мікозом у групі брентуксимабу ведотину досягнув часткової відповіді після C1, C2 і C3 і припинив участь через виникнення побічної реакції. Через 3-4 міс пацієнт отримав хіміотерапію (гемицитабін) до закінчення лікування. Загальна тривалість відповіді, в тому числі після прийому гемицитабіну, становила 4,8 міс. † Один пацієнт з первинною шкірною анапластичною великоклітинною лімфомою у групі бексаротену, який досяг часткової відповіді після C2 і підтримував її при C5, вирішив відмовитися від лікування. Пацієнт отримав метотрексат приблизно 3-5 міс після відповіді на бексаротен, але до закінчення лікування. Загальна тривалість відповіді, у тому числі після прийому метотрексату, становила 4,4 міс. ‡ Частка у кожній підкатегорії в загальній колонії залежить від кількості пацієнтів з кожним підтипом захворювання. § Дані про стадію одного пацієнта у кожній групі були неповними і не включені в таблицю: в 1 пацієнта із групи брентуксимабу ведотину досягнута часткова відповідь і в 1 пацієнта у групі препарату за вибором лікаря не отримана відповідь на лікування.

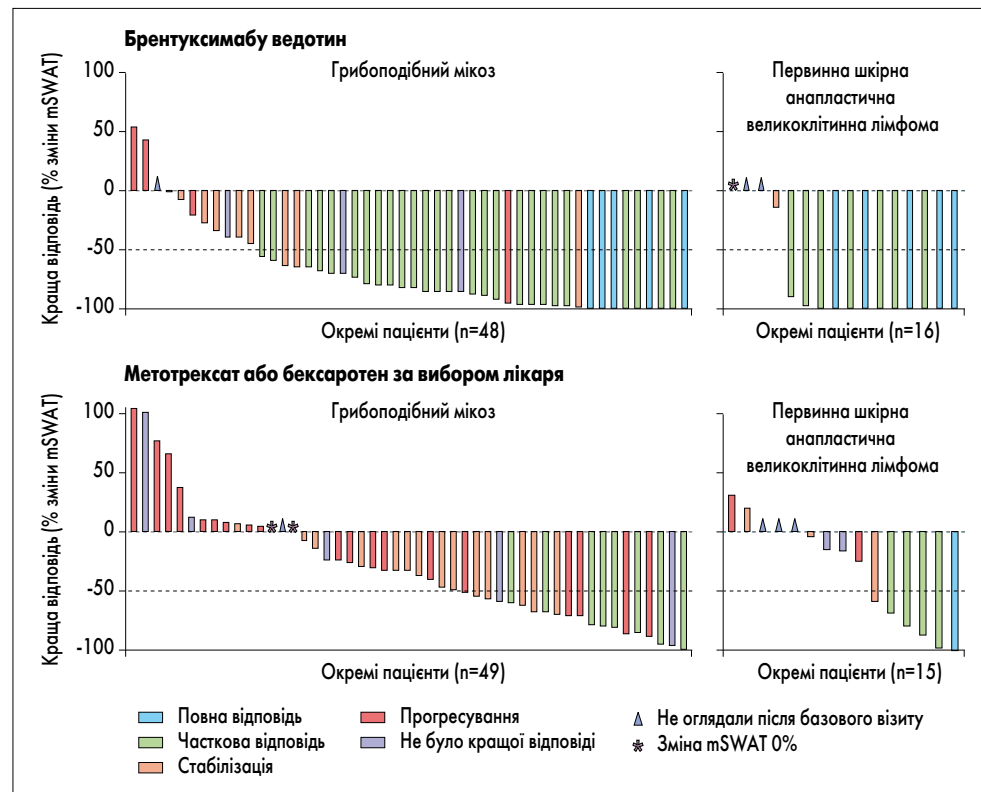


Рис. 1. Максимальна процентна зміна mSWAT

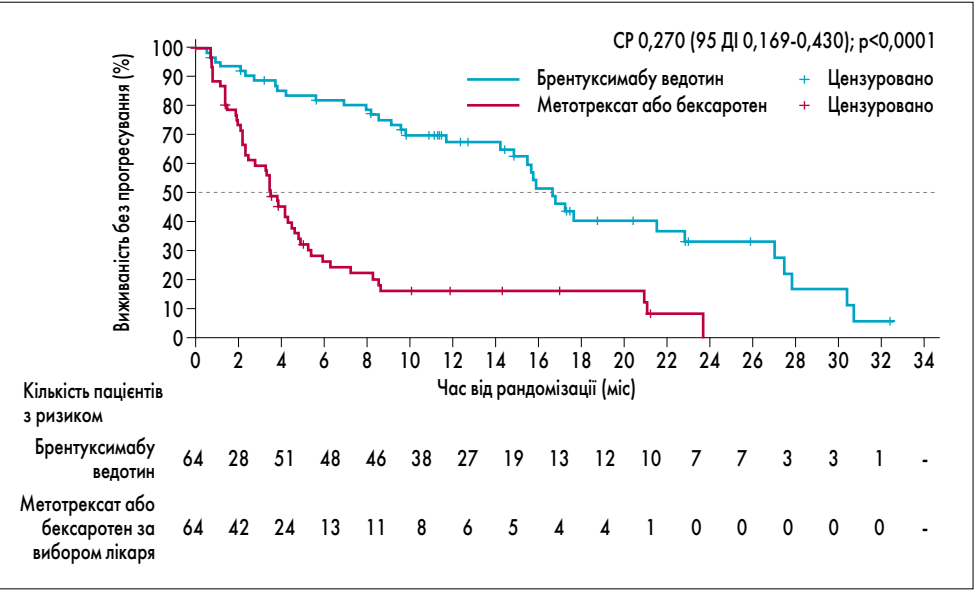


Рис. 2. Вживаність без прогресування, яку оцінювали в популяції призначеного лікування в цілому шляхом проведення незалежної експертизи з використанням цензурування за методичними рекомендаціями ЕМА, що враховують усі події, незважаючи на пропущені візити або початок нової протипухлинної терапії перед подією

брентуксимабу ведотином порівняно з метотрексатом або бексаротеном забезпечувало абсолютне покращення ЧОВ4 на 43,8% (95% ДІ 29,1–58,4): 56,3 (36 з 64 пацієнтів) проти 12,5% (8 з 64) відповідно.

Аналіз результатів виживаності без прогресування показав, що між досліджуваними групами виникає раннє розділення, яке надалі лише збільшується: при лікуванні брентуксимабу ведотином ризик прогресування захворювання зменшився у 3,7 раза, а перевага за виживаністю без прогресування в середньому дорівнювала 13,2 міс (16,7 проти 3,5 міс). Ефективність брентуксимабу ведотину також полягала у поліпшенні щодо усіх інших ключових вторинних кінцевих точок, включаючи частку пацієнтів, які досягли повної відповіді, та ступінь тяжкості симптомів, що оцінювався за анкетною якістю життя, пов'язаною зі станом здоров'я

(Skindex-29). Серед пацієнтів обох груп, у яких досягнута відповідь на лікування, її тривалість була подібною; однак у групі препарату за вибором лікаря відповідь отримана лише у 13 пацієнтів, а у групі брентуксимабу ведотину – у 43. Частка пацієнтів, які досягли об'єктивної відповіді у групі препарату за вибором лікаря, склала 16% (n=8) для грибоподібного мікозу та 33% (n=5) для первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфому. Це відповідає значенням, зафіксованим для затверджених системних препаратів для лікування Т-клітинної лімфому шкіри, – ромідепсину та вориностату, які, як правило, становили близько 30–35%. Проте частку пацієнтів з об'єктивною відповіддю у нашому дослідженні визначали за консенсусними критеріями загальної оцінки, тоді як вориностат в основному оцінювали за відповіддю з боку

шкіри, а ромідепсин – за допомогою нетрадиційного методу. У даному дослідженні у групі препарату за вибором лікаря відповідь досягається у меншій частці пацієнтів, ніж у попередніх дослідженнях метотрексату або бексаротену. Так, у попередніх дослідженнях бексаротену – єдиної терапії, затвердженої як ЕМА, так і FDA для лікування шкірних проявів Т-клітинної лімфому шкіри, – повідомлялося про отримання об'єктивної відповіді у 45% пацієнтів з лімфомою на пізній стадії та 54% пацієнтів з ранньою стадією лімфому. Об'єктивна відповідь була зареєстрована у 33% пацієнтів, які отримували метотрексат, широко рекомендований для лікування первинної шкірної анапластичної великоклітинної лімфому. Ці відмінності, ймовірно, пов'язані з тим, що у попередніх дослідженнях використовували менш суворі та стандартизовані інструменти оцінки відповіді або інший режим дозування, ніж у нашому дослідженні. Крім того, попередні дослідження зосереджувалися на оцінці лише шкірних проявів захворювання, без детальної оцінки лімфатичних вузлів, внутрішніх органів і крові. Для порівняння: у даному дослідженні 50% або більше зниження компонента шкірних проявів захворювання, вимірюваного за mSWAT, спостерігалося у 41% (n=20) пацієнтів з грибоподібним мікозом у групі препарату за вибором лікаря та 77% (n=37) у групі брентуксимабу ведотину.

Профілі безпеки групи брентуксимабу ведотину та компараторів показали подібні пропорції пацієнтів з серйозними небажаними явищами, хоча в групі брентуксимабу ведотину спостерігалося більше небажаних явищ та припинення участі у дослідженні через них. Проте застосування брентуксимабу ведотину було значно довшим, ніж інших препаратів. У групі препарату за вибором лікаря не повідомляли про смерть під час лікування; 1 з 4 випадків смерті під час лікування у групі брентуксимабу

ведотину був визнаний дослідником як пов'язаний з лікуванням. Єдиними небажаними явищами 3 або іншого вищого ступеня з 5-відсотковою або більшою різницею між групами були периферична нейропатія, відома токсичність при лікуванні брентуксимабу ведотином, симптоми якої у більшості пацієнтів зникали або полегшувалися після припинення чи завершення лікування, а також підвищений рівень тригліцеридів, що частіше спостерігалося у пацієнтів, які приймали бексаротен. Гіпертригліцеридемію усіх ступенів раніше було реєстровано у 46 (79%) з 58 пацієнтів, які отримували бексаротен на ранній стадії Т-клітинної лімфому шкіри. Хоча для контролю цих проявів токсичності запропоновано профілактичні стратегії та титрування дози, подібність інтенсивності доз у групах дослідження, про яке йдеться у цій статті, підкреслює зусилля лікарів щодо оптимізації контролю небажаних явищ та дози бексаротену у цих пацієнтів.

Брентуксимабу ведотин був пов'язаний зі значно кращим співвідношенням пацієнтів, які досягли об'єктивної загальної відповіді, що тривала принаймні 4 міс, або повної відповіді, збільшенням безрецидивної виживаності та зменшенням ступеня тяжкості симптомів порівняно з препаратами за вибором лікаря – метотрексатом або бексаротеном. Ці дані становлять переконливі докази на користь лікування брентуксимабу ведотином при рецидивній або рефрактерній CD30-позитивній Т-клітинній лімфомі шкіри.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7)

Матеріал опубліковано за підтримки компанії «Такіда Україна».

UA/ADC/1019/0055

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медицинської газети «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

POWER

сила змінити
лікування **ТКЛШ**

Вже рекомендований
для лікування дорослих
пацієнтів із **CD30+ ТКЛШ**,
що потребують системної
терапії¹



ONCOLOGY

ТКЛШ: Т-клітинна лімфома шкіри.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®.

Інструкція для медичного застосування АДЦЕТРИС®. Діюча речовина: 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.** Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна: після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою. 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.** Дуже часто ($\geq 1/10$): інфекція, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, кашель, диспное, нудота, діарея, блювання, запор, абдомінальний біль, висипання, свербіж, артралгія, міалгія, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, зниження маси тіла. Часто ($\geq 1/100$ але, $< 1/10$): оперізуючий герпес (Herpes zoster), пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, запаморочення, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), алопеція, біль у спині, озноб. З невідомою частотою: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії. Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного

 **АДЦЕТРИС®**
брентуксимабу ведотин

агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфоми (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 багатокomпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при при вказаній патології, 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 лімфоми, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. **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; Делфарм Новара С.р.л., Італія / Delpharm Novara S.r.l., Italy. 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 тел. (044) 390 0909. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909; www.takeda.ua