

ПРЕСС-РЕЛИЗ

NICE рекомендує препарат Мабтера (ритуксимаб) в якості першої лінії підтримуючої терапії фолликулярної лимфоми



Лечение ритуксимабом почти в 2 раза снизило риск рецидива через 3 года после применения в качестве продленной первой линии терапии по сравнению с традиционным при фолликулярной лимфоме выжидательным подходом.

24 мая 2011 года, г. Велвин-Гарден-Сити, Великобритания. Национальный институт здоровья и клинического мастерства (NICE) опубликовал положительное Окончательное оценочное решение (Final Appraisal Determination, FAD), рекомендуя продленное применение антитела Мабтера (ритуксимаб) в качестве первой линии поддерживающей терапии у пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ). Таким образом, клиницисты Англии и Уэльса впервые получили возможность назначать ранее не леченым больным активную терапию с целью продления ремиссии после ответа на первую линию индукционной терапии – комбинацию ритуксимаба и химиотерапии.

Применение продленной терапии ритуксимабом – каждые 2 мес на протяжении ≤ 2 лет – практически в 2 раза снижало риск рецидива после 3 лет [1] по сравнению с традиционной тактикой, состоящей только из наблюдения. Результаты исследования PRIMA показали, что 2 года поддерживающей терапии ритуксимабом значительно продлевают выживаемость без прогрессирования и отсрочивают время до следующего курса антилимфомного лечения и до следующей химиотерапии [1]. Важно, что поддерживающая терапия ритуксимабом обеспечивала данные преимущества без существенного негативного влияния на качество жизни пациентов [1].

«Решение NICE рекомендовать ритуксимаб в качестве первой линии поддерживающей терапии является большим шагом вперед в пути к совершенствованию лечения ФЛ, диагностированной на поздних стадиях, – отметил доктор Роберт Маркус, консультант по гематологии клиники при Королевском колледже (г. Лондон). – С появлением этого нового терапевтического подхода ранее не леченные пациенты смогут дольше прожить в ремиссии с сохранением надлежащего качества жизни».

Данный подход ранее был доступен в NHS (Национальная служба здравоохранения Великобритании) для пациентов, получающих вторую линию терапии; в то же время решение, принятое NICE, означает, что пациентам, получающим первую линию терапии, больше не нужно ждать рецидива рака, чтобы у них появилось показание для назначения терапии антителами с целью отсрочивания рецидива.

«ФЛ остается неизлечимым заболеванием с множественными рецидивами и периодами ремиссии, которые по мере прогрессирования становятся все короче. Увеличение длительности первой ремиссии может оказать значительное влияние на общую продолжительность выживаемости без заболевания, которой можно достичь при этой патологии», – подчеркнул доктор Р. Маркус.

Решение рекомендовать продленную терапию ритуксимабом в рамках первой линии лечения основано на данных, полученных в исследовании III фазы PRIMA – крупнейшем из когда-либо проводившихся испытаний с участием пациентов с ФЛ [1]. Благоприятный эффект, наблюдавшийся у получавших терапию пациентов по сравнению с больными, которые ее не получали, был настолько очевидным, что независимый наблюдательный комитет (IRC) рекомендовал проанализировать и обнародовать результаты уже после запланированного промежуточного анализа.

У пациентов, получавших продленную терапию ритуксимабом каждые 2 мес в течение ≤ 2 лет в качестве первой линии индукционной терапии (ритуксимаб + химиотерапия), риск рецидива на протяжении 3 лет снижался почти в 2 раза по сравнению

с этим показателем у больных, которые после индукции прекратили лечение (отношение рисков 0,55; $p < 0,0001$; снижение абсолютного риска на 17%) [1]. После наблюдения, продолжавшегося в среднем 3 года, в ремиссии оставались 75% пациентов, получавших терапию, и 58% больных, которым лечение не проводилось [1]. Кроме того, продленное лечение ритуксимабом улучшало первичный ответ пациентов на индукционную терапию, благодаря чему количество участников, перешедших из категории «частичная ремиссия» (опухоль уменьшилась, но не исчезла) в категорию «полная ремиссия» (опухоль исчезла полностью), после 2 лет увеличилось на 25% по сравнению с таковыми при выжидательной тактике (52 vs 30%; $p = 0,0001$) [1].

Польза от продленного лечения ритуксимабом наблюдалась во всех основных подгруппах пациентов независимо от тяжести опухолевого процесса, пола, возраста пациентов и их ответа на первую линию индукционной терапии [1].

Профиль безопасности ритуксимаба в исследовании PRIMA соответствовал таковому в предыдущих испытаниях препарата, применяемого в монотерапии и в комбинации с химиотерапией. Значимые побочные эффекты (3 и 4 степени) наблюдались у 24% пациентов в группе продленной терапии ритуксимабом и у 17% больных группы наблюдения и включали нейтропению (4 vs 1%) и инфекции (4 vs 1%).

Шотландский консорциум по лекарственным препаратам (SMC) предоставил разрешение на применение ритуксимаба в качестве первой линии поддерживающей терапии у пациентов Шотландии в феврале 2011 г. [2]. Публикация Окончательной рекомендации (Final Guidance) NICE ожидается в июне 2011 г.

Об исследовании PRIMA

PRIMA – международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы, проводилось в 223 центрах 25 стран при поддержке французской Группы по изучению лимфом у взрослых (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, GELA). Участие приняли 1217 пациентов с ранее не леченной ФЛ поздних стадий. В ходе исследования оценивали эффективность и безопасность поддерживающей терапии препаратом Мабтера у больных, ответивших (полностью или частично) на ритуксимаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с отсутствием лечения (только наблюдение). Первичной конечной точкой была медиана выживаемости без прогрессирования [1].

В качестве индукционной терапии использовали 8 циклов ритуксимаба плюс одну из 3 схем химиотерапии: СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), СVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон) или FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон). Пациентов, ответивших на это лечение и подходящих для поддерживающей терапии (1018 из 1217), рандомизировали для получения ритуксимаба как единственного препарата для поддерживающей терапии, назначаемого 1 раз каждые 2 мес на протяжении 2 лет, или только наблюдения [1].

О фолликулярной лимфоме

● ФЛ – одна из наиболее распространенных неходжкинских лимфом, при которой злокачественными становятся В-лимфоциты [3]. В Великобритании диагноз ФЛ ежегодно устанавливается около 15 тыс. больных [4].

● ФЛ может развиваться у взрослых любого возраста, но чаще заболевание поражает людей старше 60 лет. Заболеваемость среди мужчин и женщин одинакова [5].

● У большинства больных ФЛ переходит в поздние стадии еще до появления каких-либо симптомов. Вследствие этого у 80-85% пациентов заболевание диагностируется на поздних стадиях [3].

● ФЛ – пока неизлечимое заболевание, при котором рецидив неизбежен, поэтому главной целью терапии (помимо устранения и предотвращения развития симптомов) является как можно более длительное поддержание ремиссии [3].

● ФЛ является жизнеугрожающим заболеванием, поэтому оптимальное лечение является абсолютно необходимым [6].

● Несмотря на медленно растущий характер, в 30% случаев ФЛ может трансформироваться в агрессивный низкодифференцированный тип лимфомы и приводить к ранней смерти [7].

Ритуксимаб: основные факты

● Ритуксимаб представляет собой антитела, чем существенно отличается от химиотерапии и благодаря чему обладает более благоприятным профилем безопасности и реже вызывает неприятные побочные эффекты, характерные для химиотерапии, такие как тошнота/рвота, алопеция и язвенный стоматит [8, 9].

● Побочные эффекты ритуксимаба можно разделить на две основные группы: связанные с инфузией препарата (гриппоподобные симптомы, тошнота, снижение артериального давления) и отдаленные побочные эффекты (снижение сопротивляемости инфекциям, гематомы, анемия) [8].

● Ритуксимаб связывается со специфическим белком – антигеном CD20 – на поверхности нормальных и злокачественных В-лимфоцитов, после чего запускаются механизмы естественной защиты, направленные на атаку и уничтожение маркированных В-лимфоцитов. В отличие от химиотерапии ритуксимаб воздействует только на В-лимфоциты [10].

● Стволовые клетки (предшественники В-лимфоцитов) в костном мозге не имеют антигена CD20, что позволяет здоровым В-лимфоцитам регенерировать после терапии с восстановлением нормальных уровней в пределах нескольких месяцев.

Литература

- Salles G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 377: 42-51.
- Scottish Medicines Consortium. Rituximab, 100 mg in 10 mL, 500 mg in 50 mL, concentrate for solution for infusion (MabThera). SMC No. 675/11. Published 07 February 2011. Доступно на: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rituximab_MabThera_FINAL_JANUARY_2011_for_website.pdf.
- Lymphoma Association. Low grade non-Hodgkin lymphoma. Доступно на: <http://www.lymphomas.org.uk/userfiles/file/pdf/Types%20of%20lymphoma/non-hodgkin%20lymphoma/Low%20grade%20non-Hodgkin%20Lymphoma%20booklet.pdf>.
- Figure has been calculated by applying the 2007 NHL (22% FL) Scottish prevalence rates (<http://www.isdscotland.org/isd/1483.html#Summary%20statistics%20for%20non-Hodgkin%27s%20lymphoma>) per 100,000 to the 2007 UK population (61m) – Office for National Statistics: <http://www.statistics.gov.uk/statbase/Product.asp?vlnk=15106>.
- <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Lymphomanon-Hodgkin/TypesofNHL/Follicular.aspx>.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006484.pdf.
- Tageja N. et al. New targets for the treatment of follicular lymphoma. *Journal of Hematology and Oncology* 2009, doi: 10.1186/1756-8722-2-50, <http://www.jhoonline.org/content/2/1/50>.
- http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Lymphomanon-Hodgkin/TreatingNHL/Monoclonalantibodies.aspx#DynamicJumpMenuManager_6_Anchor_1.
- Chemotherapy for lymphoma, Lymphoma Association; <http://www.lymphomas.org.uk/userfiles/file/pdf/treatments/Chemotherapy%20for%20lymphoma.pdf>.
- SPC: Mabthera 100 mg and 500 mg concentrate for solution for infusion. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/2570/SPC/Mabthera+10+mg+and+500+mg+concentrate+for+solution+for+infusion>.

Подготовил Алексей Терещенко