

Гемтузумаб озогаміцин у лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) – гетерогенне захворювання, яке класифікують на основі морфологічних, цитогенетичних, молекулярних, імунофенотипових ознак, що разом з індивідуальними характеристиками пацієнта (вік, статус за ECOG) впливають на тактику лікування та її результати. **CD33** – це антиген, який синтезується бластними клітинами у більшості (85-90%) випадків ГМЛ і є ціллю для антигенної терапії (M.-S. De Propriis et al., 2011). Гемтузумаб озогаміцин є кон'югатом антитіла з лікарським засобом (antibody-drug conjugate, ADC). Він складається з моноклонального антитіла до антигену CD33 (hP67.6; рекомбінантний гуманізований імуноглобулін G4, каппа-антитіло, що виробляється культурою клітин ссавців у NS0), ковалентно зв'язаного із цитотоксичним засобом N-ацетил-гамма-каліхеаміцином. Результати досліджень демонструють істотне подовження безрецидивної виживаності та виживаності без подій у хворих на ГМЛ, у схему лікування яких включали гемтузумаб озогаміцин.

Механізм дії гемтузумабу озогаміцину

Протипухлинна активність гемтузумабу озогаміцину (МАЙЛОТАРГ™) зумовлена зв'язуванням ADC із пухлинними клітинами, що експресують антиген CD33, із подальшою інтерналізацією комплексу ADC-CD33, а також внутрішньоклітинним вивільненням N-ацетил-гамма-каліхеаміцину диметилгідрозиду через гідролітичне розщеплення лінкера, за допомогою якого цитотоксичний засіб ковалентно зв'язаний з антитілом. Активізація N-ацетил-гамма-каліхеаміцину диметилгідрозиду індукує дволанцюгові розриви ДНК з подальшою індукцією зупинки клітинного циклу та апоптотичної загибелі клітин. Показаннями до застосування гемтузумабу озогаміцину є вперше виявлений CD33-позитивний ГМЛ у дорослих і дітей віком від 1 місяця та рецидивуючий або рефрактерний CD33-позитивний ГМЛ у дорослих та дітей віком від 2 років.

Дозування

Підготовка до введення гемтузумабу озогаміцину. Дорослі пацієнти потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 650 мг перорально та дифенгідраміном у дозі 50 мг внутрішньовенно за 1 год до застосування препарату МАЙЛОТАРГ™, а також метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг маси тіла чи аналогічним кортикостероїдом в еквівалентній дозі за 30 хв до інфузії препарату МАЙЛОТАРГ™. Крім того, з метою запобігання лізису пухлини необхідно застосовувати відповідні заходи. Пацієнтам із гіперлейкоцитозом (кількість лейкоцитів $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$) перед введенням препарату МАЙЛОТАРГ™ рекомендується виконати циторедукцію.

Комбінована терапія. Для дорослих з уперше діагнованим CD33-позитивним *de novo* ГМЛ у складі комбінованої терапії з хіміотерапією (даунорубіцин + цитарабін) гемтузумаб озогаміцин застосовують за правилом «3+3+3». Рекомендована доза препарату – 3 мг/м² площі поверхні тіла (не більше 1 флакона 4,5 мг), курс лікування включає 1 цикл індукційної терапії (3-разове введення у 1-й, 4 та 7-й день циклу) та 2 цикли консолідації (1-й день кожного циклу).

Монотерапія. Курс лікування препаратом МАЙЛОТАРГ™ у монотерапії для дорослих із вперше діагнованим CD33-позитивним ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та до 8 циклів подальшої терапії. У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату становить 6 мг/м² (без обмеження 1 флаконом 4,5 мг) у монотерапії у 1-й день циклу та 3 мг/м² (без обмеження 1 флаконом 4,5 мг) у 8-й день. У рамках циклів подальшої терапії рекомендована доза препарату становить 2 мг/м² (без обмеження 1 флаконом 4,5 мг) у режимі монотерапії у 1-й день через кожні 4 тижні. Лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного ГМЛ включає один курс терапії препаратом МАЙЛОТАРГ™ у дозі 3 мг/м² (не більш ніж 1 флакон 4,5 мг) у 1-й, 4 та 7-й день.

Дослідження III фази ALFA-0701

З метою вивчення ефективності та безпеки включення фракційованих доз гемтузумабу озогаміцину до стандартної схеми лікування пацієнтів з ГМЛ за допомогою хіміотерапії (ХТ) було проведено

рандомізоване відкрите дослідження III фази ALFA-0701. Воно охопило 26 гематологічних центрів Франції. Учасниками дослідження стали 280 пацієнтів (згодом 9 пацієнтів були виключені) віком 50-70 років із раніше не лікованим ГМЛ *de novo*. Учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на дві групи: контрольну (отримували стандартну схему ХТ: у фазу індукції «3+7» даунорубіцин + цитарабін, у фазу консолідації – даунорубіцин + цитарабін) та основну (отримували стандартну схему ХТ + гемтузумаб озогаміцин у дозі 3 мг/м² у 1-й, 4, 7-й день терапії індукції та 1-й день наступних двох фаз консолідації). Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без подій (event-free survival), вторинними кінцевими точками – виживаність без рецидивів (relapse-free survival), загальна виживаність (ЗВ) та безпека. Дослідження зареєстроване EudraCT, номер 2007-002933-36 (S. Castaigne et al., 2012).

У 2019 р. були опубліковані остаточні результати дослідження.

Ефективність. Медіана ЗВ у групі гемтузумабу озогаміцину була вищою, ніж у контрольній, і становила 27,5 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 21,4-45,6) та 21,8 міс (95% ДІ 15,5-27,4) відповідно (відношення ризиків – ВР – 0,81; 95% ДІ 0,60-1,09; рис. 1).

Істотно відрізнялася первинна кінцева точка: медіана виживаності без подій складала 17,3 міс (95% ДІ 13,4-30,0) та 9,5 міс (95% ДІ 8,1-12,0) для основної та контрольної груп відповідно (ВР 0,56; 95% ДІ 0,42-0,76; рис. 2). Таким чином, застосування гемтузумабу озогаміцину знижувало відносний ризик виникнення подій на 44%.

Підгруповий аналіз показав, що найбільшу перевагу від застосування гемтузумабу озогаміцину, яке супроводжувалося значно довшою виживаністю без подій, мали пацієнти із сприятливим і проміжним цитогенетичним ризиком перед початком лікування (ВР 0,46; 95% ДІ 0,31-0,68; P<0,0001).

У групі ХТ + гемтузумаб озогаміцин виживаність без рецидивів також була довшою порівняно з такою у контрольній: медіана виживаності без рецидивів дорівнювала 28,0 міс (95% ДІ 16,3 – не оцінюється) та 11,4 міс (95% ДІ 10,0-14,4) відповідно. Таким чином, доповнення ХТ гемтузумабом озогаміцином сприяло зниженню ризику рецидиву на 47% порівняно з лише ХТ.

Безпека. В основній і контрольній групах найчастішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, були тяжкі інфекції (≥ 3 ступеня): у 102 (77,9%) та 106 (77,4%) хворих відповідно. Найчастішими гематологічними побічними явищами були кровотечі різного ступеня тяжкості: 118 (90,1%) випадків в основній та 107 (78,1%) – у контрольній групі. Венооклюзивне захворювання було зафіксовано у 6 (4,6%) пацієнтів основної та у 2 (1,5%) хворих контрольної групи (J. Lambert et al., 2019).

Гемтузумаб озогаміцин у клінічних настановах

У березні 2021 р. вийшла нова редакція клінічних настанов Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) – NCCN Guidelines® «Гострий мієлоїдний лейкоз», версія 3.2021. У розділі, який стосується лікування *de novo* ГМЛ у пацієнтів ≥ 18 років, хворим із сприятливим цитогенетичним

ризиком як терапія індукції рекомендують такі опції:

1) застосування стандартної ХТ (цитарабін 200 мг/м² протягом 7 днів + даунорубіцин 60 мг/м²) + **гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м²** (у разі CD33-позитивного статусу слід віддати перевагу 3-разовому введенню препарату у 1-й, 4, 7-й день терапії індукції);

2) стандартна доза цитарабіну 100-200 мг/м² протягом 7 днів + ідарубіцин 12 мг/м² або даунорубіцин 60-90 мг/м² протягом 3 днів (категорія 1) та ін.

Що стосується пацієнтів із проміжним і несприятливим цитогенетичним ризиком, відповідно до настанов NCCN, в індукційній терапії застосовують:

1) цитарабін 100-200 мг/м² протягом 7 днів + ідарубіцин 12 мг/м² або даунорубіцин 60-90 мг/м² протягом 3 днів;

2) при ГМЛ із проміжним ризиком – цитарабін 200 мг/м² протягом 7 днів + даунорубіцин 60 мг/м²; у разі CD33-позитивного статусу застосовують **3 дози гемтузумабу озогаміцину** у 1-й, 4, 7-й день терапії індукції;

3) високі дози цитарабіну 2 г/м² через кожні 12 год протягом 6 днів або 3 г/м² через кожні 12 год протягом 4 днів + ідарубіцин 12 мг/м² 6 днів чи даунорубіцин 50 мг/м² 3 дні + етопозид 50 мг/м² у 1-й та 5-й день (1 цикл; категорія 1 для пацієнтів ≤ 45 років, категорія 2В – для інших вікових груп);

4) флударабін 30 мг/м² у 2-6-й день, високі дози цитарабіну 2 г/м² протягом 4 год, починаючи через 4 год після інфузії флударабіну у 4-6-й день, + ідарубіцин 8 мг/м² у 4-6-й день, G-CSF підшкірно щодня у 1-7-й дні (категорія 2В).

У пацієнтів із CD33-позитивним статусом підтримуюча терапія крім ХТ включає **гемтузумаб озогаміцин 3 мг/м²** у 1-й день двох циклів консолідаційної терапії.

Гемтузумаб озогаміцин разом зі стандартною схемою ХТ також рекомендовано у клінічних настановах Європейського товариства медичної онкології (ESMO) пацієнтам з *de novo* CD33-позитивним CBF-ГМЛ (*RUNX1/RUNX1T1* або *CBFB/MYH11*-позитивний ГМЛ) та є однією з терапевтичних опцій у молодих пацієнтів з CD33-позитивним не-CBF-ГМЛ із сприятливим або проміжним ризиком (ELN1, ELN2).

У клінічних настановах британського Національного інституту охорони здоров'я і удосконалення медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) гемтузумаб озогаміцин у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном рекомендується у пацієнтів з раніше не лікованим *de novo* CD33-позитивним ГМЛ.

Висновки

Гемтузумаб озогаміцин – новий ефективний інструмент у лікуванні хворих на CD33-позитивний ГМЛ, що істотно подовжує виживаність без подій і виживаність без рецидивів та має сприятливий профіль користь/ризик. Лікарський засіб рекомендований провідними міжнародними медичними спільнотами (NCCN, ESMO, NICE), що є вагомим аргументом для активного впровадження гемтузумабу озогаміцину в українську клінічну практику.

Підготувала Ілона Цюпа

Стаття підготовлена за підтримки компанії «Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні.

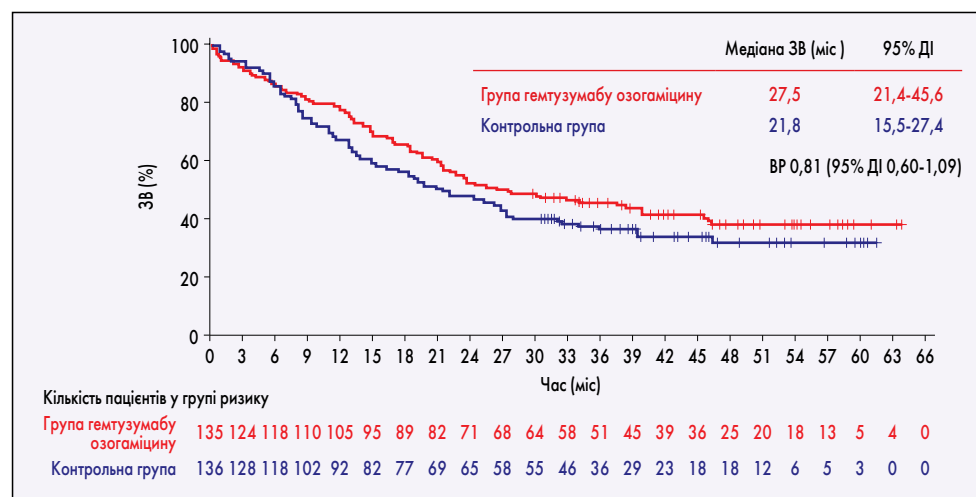


Рис. 1. ЗВ у дослідженні III фази ALFA-0701

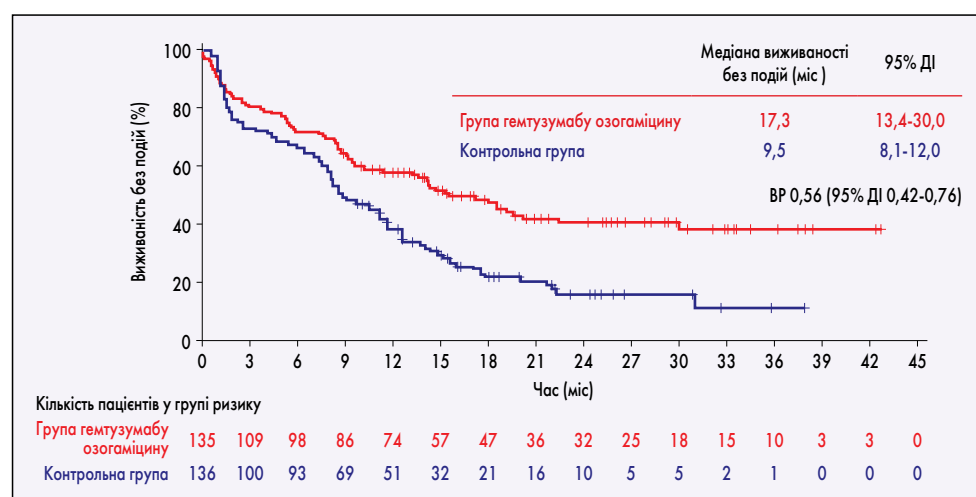


Рис. 2. Вживаність без подій у дослідженні III фази ALFA-0701

МАЙЛОТАРГ

гемтузумаб озогаміцин

Інноваційний підхід до лікування пацієнтів з ГМЛ

Для дорослих *de novo* пацієнтів з CD-33 позитивним гострим мієлоїдним лейкозом^{3†}



Майлотарг
+ хіміотерапія

17,3 міс.

Безподійна виживаність (95% ДІ, 13,4–30,0)
при застосуванні Майлотарг та хіміотерапії (7+3)*
(*CP*=0.56; 95% ДІ, 0.42–0.76; *P*=0.0002)⁴

Хіміотерапія

9,5 міс.

(95% ДІ, 8.1–12.0)
При застосуванні тільки
хіміотерапії (7+3)



Майлотарг
+ хіміотерапія

28 міс.

Безрецидивна виживаність (95% ДІ, 16.3–НО)
при застосуванні Майлотарг та хіміотерапії (7+3)
(*CP*=0.53; 95% ДІ, 0.36–0.76; *P*=0.0006)⁴

Хіміотерапія

11,4 міс.

(95% ДІ, 10.0–14.4)
При застосуванні тільки
хіміотерапії (7+3)

Майлотарг продовжує Безрецидивну та Безподійну виживаність!

PP-MYL-UKR-0003

ДІ, довірчий інтервал; *CP*, співвідношення ризиків; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; HO - не оцінюється; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

* 7+3 - 7-денне безперервне введення стандартних доз цитарабіну та трьох днів даунорубіцину

1. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2021 – March 2, 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amll.pdf. Accessed April 2021. 2. Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia, November 2018 NICE Technology appraisal guidance [TA545]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta545/chapter/1-Recommendations>. Accessed May 2020. 3. Майлотарг, інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Наказ МОЗ №2017 України від 03.09.2021р ПП № UA/18298/01/01. 4. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Haematologica. 2019;104(1):113–119, with supplementary data available at: http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2019/01/07/haematol.2018.188888.DC2/2018.188888.LAMBERT_SUPPL.pdf. Accessed May 2020. 5. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012;379(9825):1508–1516.

Майлотарг (гемтузумаб) 1 флакон містить 4,5 мг гемтузумабу озогаміцину. Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. Лікування вперше діагностованого CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 1 місяця. Лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного гострого мієлоїдного лейкозу в дорослих і дітей віком від 2 років. **Спосіб застосування та дози:** Премедикація та особливості застосування. Дорослі пацієнти потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 650 мг перорально та дифенгідраміном у дозі 50 мг внутрішньовенно за 1 годину до застосування препарату Майлотарг, а також метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг або аналогічним кортикостероїдом в еквівалентній дозі за 30 хвилин до інфузії препарату Майлотарг. Педіатричні пацієнти віком від 1 місяця потребують премедикації ацетамінофеном у дозі 15 мг/кг (не більше 650 мг) і дифенгідраміном у дозі 1 мг/кг (не більше 50 мг) за 1 годину до застосування препарату Майлотарг і метилпреднізолоном у дозі 1 мг/кг перорально або внутрішньовенно за 30 хвилин до інфузії препарату Майлотарг, через кожні 4 години після початкової премедикації допускається застосування додаткових доз ацетамінофену та дифенгідраміну. **Рекомендоване дозування.** Вперше діагностований CD33-позитивний *de novo* ГМЛ (комбінована терапія). Дорослі. Рекомендована доза препарату Майлотарг для дорослих становить 3 мг/м². Курс лікування препаратом Майлотарг у складі комбінованої терапії для дорослих з вперше діагностованим CD33-позитивним *de novo* ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та 2 цикли консолідаційної терапії. У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном. У разі потреби в другому циклі індукційної терапії ЗАБОРОНЯЄТЬСЯ застосовувати препарат Майлотарг протягом другого циклу індукційної терапії. У рамках циклів консолідаційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у день 1 у комбінації з даунорубіцином і цитарабіном. Діти віком від 1 місяця. Рекомендована доза препарату Майлотарг для дітей віком від 1 місяця становить: 3 мг/м² для пацієнтів із площею поверхні тіла (ППТ) 0,6 м² або більше; 0,1 мг/кг для пацієнтів із ППТ менше 0,6 м². Вперше діагностований CD33-позитивний ГМЛ (монотерапія). Курс лікування препаратом Майлотарг у формі монотерапії для дорослих з вперше діагностованим CD33-позитивним ГМЛ включає 1 цикл індукційної терапії та до 8 циклів подальшої терапії. У рамках циклу індукційної терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 6 мг/м² (не обмежувачись одним флаконом 4,5 мг) у формі монотерапії у день 1 та 3 мг/м² (не обмежувачись одним флаконом 4,5 мг) у день 8. У рамках циклів подальшої терапії рекомендована доза препарату Майлотарг становить 2 мг/м² (не обмежувачись одним флаконом 4,5 мг) у формі монотерапії у день 1 кожні 4 тижні. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. Рекомендована доза препарату Майлотарг у формі монотерапії для лікування рецидивуючого або рефрактерного CD33-позитивного ГМЛ у дорослих і дітей віком від 2 років становить 3 мг/м² (не більш ніж один флакон 4,5 мг) у дні 1, 4 та 7. Лікування рецидивуючого або рефрактерного захворювання включає один курс терапії препаратом Майлотарг. **Протипоказання:** гіперчутливість до діючої речовини, компонентів або допоміжних речовин препарату. Зареєстровані реакції включали анафілактичні реакції. **Побічна дія:** Гепатотоксичність, включно з ВОХ, інфузійні реакції, кровотеча. **Діти.** Безпечність та ефективність препарату Майлотарг у комбінації зі стандартною хіміотерапією була встановлена в дітей віком від 1 місяця з уперше діагностованим *de novo* ГМЛ. Безпечність та ефективність застосування препарату Майлотарг у формі монотерапії в пацієнтів дитячого віку з рецидивуючим або рефрактерним ГМЛ підтримують результати неопорівняльного дослідження. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Майлотарг може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування вагітним жінкам. На сьогоднішній день відсутні дані про застосування препарату Майлотарг у вагітних жінок, тому наразі неможливо оцінити пов'язаний з препаратом ризик. **Годування груддю.** На сьогоднішній день відсутні дані про присутність гемтузумабу озогаміцину або його метаболітів у грудному молоці жінок, вплив на немовлят, яких годують груддю, або вплив на вироблення молока. Через можливе виникнення серйозних побічних реакцій у немовлят, яких годують груддю, слід рекомендувати жінкам не годувати груддю протягом курсу лікування препаратом Майлотарг і щонайменше протягом 1 місяця після застосування останньої дози. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Особливості застосування:** У пацієнтів, яким застосовували препарат Майлотарг як монотерапію або у складі комбінованої схеми з хіміотерапією, були зареєстровані випадки гепатотоксичності, включно з небезпечними для життя та іноді летальними випадками ВОХ. Плід час або протягом 24 годин після інфузії препарату Майлотарг можуть виникати небезпечні для життя або летальні інфузійні реакції. Ознаки або симптоми інфузійних реакцій можуть включати гарячку, озноб, гіпотензію, тахікардію, гіпоксію та дихальну недостатність. Майлотарг – мієлосупресивний препарат, який може спричинити летальну або небезпечну для життя кровотечу внаслідок тривалої тромбоцитопенії. У пацієнтів, які отримували лікування іншими препаратами, що містять каліхеаміцин, спостерігалось подовження інтервалу QT. Зважаючи на особливості механізму дії та результати досліджень на тваринах, препарат Майлотарг може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування вагітним жінкам. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Клінічні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися. Дослідження *in vitro*. У клінічно значущих концентраціях гемтузумаб озогаміцин мав низький потенціал зазначених нижче взаємодій. Інгібування ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4/5. Індукція ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4. Інгібування ферментів уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФ-ГТ): UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B7. Інгібування транспортерів лікарських засобів: Р- глікопротеїни (P-gp), білок резистентності раку молочної залози (BCRP), транспортери органічних аніонів (OAT1) та (OAT3), транспортер органічних катіонів (OCT2), транспортні поліпептиди органічних аніонів (OATP1B1 та OATP1B3). **Фармакологічні властивості:** Гемтузумаб озогаміцин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом (antibody-drug conjugate, ADC), що складається з моноклонального антитіла до антигену CD33 (hP67.6; рекомбінантний гуманізований імуноглобулін [Ig] G4, каппа-антитіло, що виробляється культурою клітин ссавців у Наказ МОЗ України 03.09.2020 № 2017. Ресстраційне посвідчення № UA/18298/01/01. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтесь в Представництво * Пфайзер Експорт Бі.Ві.» в Україні: 03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.