

АДЦЕТРИС® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30+ лімфомою Ходжкіна стадії IV у комбінації зі схемою AVD¹



ESCHELON-1:
Дані 6-ти річної
загальної
виживаності у
пацієнтів зі
стадією IV ЛХ²

Where
there's
ADCETRIS
there's

Hope

Oncology/Hematology Unit
↑ Reception
← Transplant Center
← Pharmacy

 **ADCETRIS**[®]
brentuximab vedotin
BRINGING
Hope TO Life

C-APROM-UA/ADCE/0075

У дослідженні ECHELON-1 оцінювали ефективність застосування препарату Адцетрис[®]+ AVD у пацієнтів з раніше не лікованою CD30+ ЛХ стадією III/IV^{3*}

Адцетрис + AVD (n=664)**†
х6 циклів

ABVD (n=670)†
х6 циклів

Візит після закінчення лікування; з подальшим спостереженням після лікування

Дослідження ECHELON-1 - міжнародне, багатоцентрове, відкрите рандомізоване дослідження фази 3, брали участь 1334 пацієнти (стадія III/IV ЛХ) у 21 країні³

- Попередньо визначеною первинною кінцевою точкою ECHELON-1 була модифікована виживаність без прогресування (мВБП):³
- Первинна кінцева точка була досягнута через 2 роки³
- У підгрупі пацієнтів з ЛХ IV стадії (n=846) застосування схеми Адцетрис + AVD продемонструвало зниження ризику прогресування або смерті (мВБП) на 29% порівняно зі схемою ABVD (HR: 0,71; [95% ДІ: 0,53, 0,96]; P=0,023)^{4‡}

*Препарат Адцетрис у комбінації зі схемою АВД показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою CD30+ ЛХ стадією IV.¹

**Дозування препарату АДЦЕТРИС: внутрішньовенна інфузія 1,2 мг/кг протягом 30 хвилин, вводиться після завершення АВД. Лікування проводили на 1-й та 15-й день 28-денного циклу (кожні 2 тижні протягом максимум 12 доз).³

†Оцінка захворювання методом ПЕТ проводилася після 2 циклів. Пацієнти з оцінкою за шкалою Довіля 5 продовжували терапію за протоколом або розпочали альтернативну терапію (за вибором лікаря); пацієнти з оцінкою за шкалою Довіля 1-4 продовжували терапію згідно протоколу.³

‡Результати представлені лише для пацієнтів з IV стадією ЛХ. Значення P для IV стадії ЛХ не коригується на кратність.⁴

Через 6 років застосування препарату Адцетрис[®] + AVD було досягнуто вищі рівні загальної виживаності та ВБП порівняно зі схемою ABVD у пацієнтів з раніше не лікованою CD30+ ЛХ стадією IV^{*,**†}

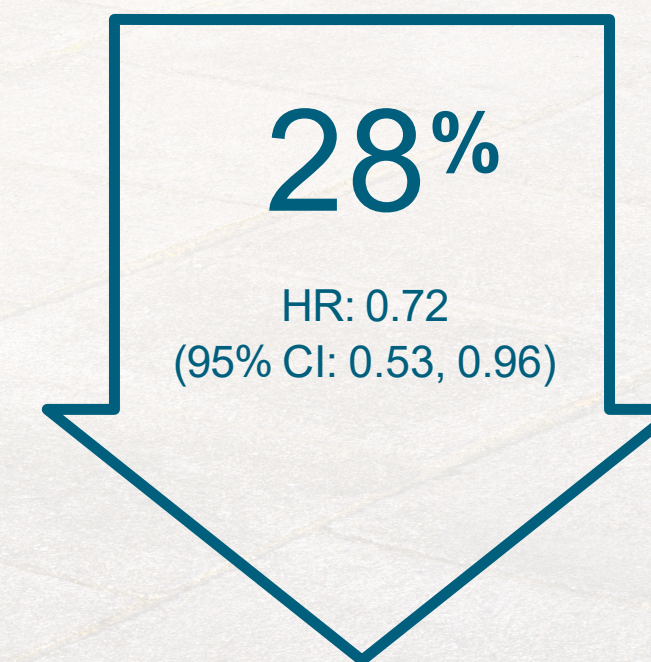
Зареєстрована різниця щодо ризику смерті протягом 6 років:²

- Адцетрис[®] + AVD знизив ризик смерті більш ніж наполовину в порівнянні зі схемою ABVD²
- За оцінками, 6-річна ЗВ становила 94,9% (95% ДІ: 92,2, 96,7) з Адцетрис[®] + AVD проти 88,8% (95% СІ: 85.1, 91.6) за схемою ABVD^{2**}



- Адцетрис[®] + AVD знижував ризик прогресування або смерті більш ніж на чверть порівняно з ABVD²
- За оцінками, 6-річна ВБП при застосуванні препарату Адцетрис[®] + AVD становила 80,6 % (95 % ДІ: 76,5, 84,2) проти 73,8 % (95% ДІ: 69,1, 77,8) з ABVD^{2†}

Різниця щодо ризику прогресування захворювання або смерті протягом 6 років:²



Адцетрис + AVD забезпечував підвищену ймовірність одужання порівняно з ABVD^{2,5‡}

Пацієнти, які не мають прогресування захворювання понад 5 років, можуть вважатися такими, що подолали захворювання^{5‡}

**Остаточний аналіз ЗВ проводився після медіани спостереження 73,0 місяців (95% ДІ: 72,3, 73,6); P-значення для IV стадії захворювання не коригується на кратність. 1 червня 2021 р. – дата зрізу даних.²

†ВБП за даними дослідників. 95% ДІ є нескоригованими/описовими. 1 червня 2021 р – дата аналізу даних.²
‡Хоча пізній рецидив трапляється рідко, статус ВБП через 5 років не гарантує одужання. За пацієнтами слід спостерігати та заохочувати повідомляти про будь-яке повернення симптомів у разі необхідності.⁵

Застосування схеми Адцетрис® + AVD в цілому асоціюється з керованим профілем безпеки^{2,3}

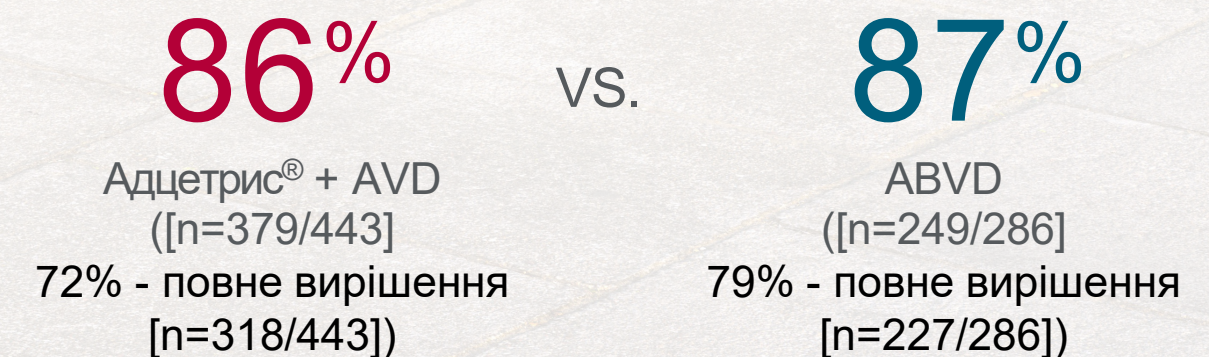
Не було виявлено жодних нових сигналів безпеки при застосуванні препарату Адцетрис® + AVD між початковим аналізом та 6-річним спостереженням^{2,3}

Фебрильна нейтропенія та периферійна нейропатія (ПН) частіше спостерігалися при застосуванні схеми з препаратом Адцетрис® + AVD, ніж при ABVD, але їх можна загалом лікувати або пом'якшувати^{2,3}

У популяції пацієнтів (стадія III/IV CD30+ ЛХ, n=1321):^{2,3}

- Фебрильна нейтропенія будь-якого ступеня: Адцетрис® + AVD: 19% vs. ABVD: 8%³
 - Частота та тяжкість захворювання зменшуються у пацієнтів, які отримували первинну профілактику гранулоцитарним колоніє стимулюючим фактором, яку рекомендовано з першої дози пацієнтам, які лікуються препаратом Адцетрис® + АВД^{1,3,6*}
 - Загалом у групі Адцетрис® + AVD було зафіксовано 7 летальних випадків, пов'язаних з нейтропенією. Всі вони виникали у пацієнтів, які не отримували первинну профілактику Г-КСФ до появи нейтропенії, за винятком 1 пацієнта, який взяв участь у дослідженні з уже існуючою нейтропенією^{3**}
- Легенева токсичність була менш частою та менш тяжкою при застосуванні препарату Адцетрис® + AVD порівняно з ABVD як у пацієнтів IV стадії, так і в цілому^{3,4†}
 - Загальна популяція: Адцетрис® + AVD (2%; n=12/662) та ABVD (7%; n=44/659)³
 - Стадія IV: Адцетрис® + AVD (2%; n=8/424) та ABVD (7%; n=27/413)⁴
- Вторинні злоякісні новоутворення були зареєстровані у меншій кількості пацієнтів у групі Адцетрис® + AVD (3%; n=23), ніж у групі ABVD (5%; n=32)^{2†}
- Профіль безпеки схеми у складі препарату Адцетрис® + AVD у пацієнтів з IV стадією захворювання відповідав загальній популяції дослідження⁴

- Периферійна нейропатія:
Адцетрис® + AVD: 67% vs. ABVD: 43%³
 - Дані щодо периферійної нейропатії через 6 років:^{2‡}



- ПН можна контролювати або пом'якшувати шляхом модифікації дози або переривання терапії¹

*Рекомендації щодо первинної профілактики Г-КСФ були надані після включення в дослідження 76% пацієнтів. Вплив на результати лікування в субпопуляції, специфічній для IV стадії, не повідомлявся.

**Проміжний аналіз через 2 роки.³

†Дані щодо вторинних злоякісних новоутворень та легеневої токсичності статистично не оцінювалися. Всі скорочення числові.^{2,3}

‡Вирішення визначалося як зникнення симптомів/одужання з наслідками або без них; або повернення до базового рівня або нижчого ступеня тяжкості за даними останньої оцінки для вже існуючих подій. Поліпшення визначалося як вирішення проблеми або зниження принаймні на один ступінь з найвищого (тяжкого) ступеня, без вищого ступеня після цього.²

Лікування за схемою Адцетрис[®] + AVD підвищує ймовірність одужання порівняно з ABVD у пацієнтів з раніше не лікованою CD30+ ЛХ стадією IV^{2,5**}

Адцетрис[®] + AVD знизив ризик прогресування або смерті на 28% за 6 років^{2†}

Через 6 років у пацієнтів з раніше не лікованою CD30+ЛХ стадії IV, Адцетрис[®] + AVD:

Продемонстровано покращення ЗВ*

vs. ABVD:
HR: 0.48
(95% CI: 0.29, 0.80)

Сталі переваги ВБП^{2*†}

vs. ABVD:
HR: 0.72
(95% CI: 0.53, 0.96)

Мав прийнятний профіль небажаних явищ^{2,3‡}

- ФН і ПН були більш поширеними порівняно з ABVD, але їх можна контролювати або пом'якшувати¹⁻³
- Легенева токсичність спостерігалася рідше і менше важких форм проти ABVD³

Через 6 років Адцетрис + AVD забезпечив кращу ЗВ та ВБП порівняно з ABVD, що свідчить про підвищену ймовірність одужання^{2,5}**

**Хоча пізні рецидиви трапляються рідко, статус ВБП у 5 років не гарантує одужання. За пацієнтами слід спостерігати та заохочувати повідомляти про будь-яке повернення симптомів у разі необхідності.⁵

†ВБП за даними дослідників. 95% ДІ є нескоригованими /описовими. June 1, 2021 дата аналізу даних.²

‡Популяція : пацієнти з III/IV стадією ЛХ, включені до ECHELON-1 (n=1321).^{2,3}

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу АДЦЕТРИС®

Діюча речовина: брентуксимабу ведотин; 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: Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин. Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфони Ходжкіна: -після аутологічної трансплантації стовбурових клітин; -після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція. Адцетрис® в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (CHP) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL)..

Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL). Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30- позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії.

Противпоказання. Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату. Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності.

Побічні реакції. В об'єднаному наборі даних застосування препарату Адцетрис® у вигляді монотерапії в дослідженнях за участю пацієнтів з ЛХ, системною анапластичною великоклітинною лімфомою та Т - клітинною лімфомою шкіри (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 та C25007) найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 10 %) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія, біль у животі, алопеція, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, задишка, біль у спині, інфекція верхніх дихальних шляхів, запаморочення.

При монотерапії: інфекція , інфекція верхніх дихальних шляхів, оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, гіперглікемія, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, закрп, біль у животі, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла.

При комбінованій терапії: інфекція , інфекція верхніх дихальних шляхів, пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис, септичний шок, перізуючий герпес, анемія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, зниження апетиту, гіперглікемія, безсоння, периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія, запаморочення, кашель, задишка, нудота, діарея, блювання, запор, біль у животі, стоматит, підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ), висипання, свербіж, алопеція, кістковий біль, артралгія, міалгія, біль у спині, втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією, озноб, зменшення маси тіла.

Фармакологічні властивості. Механізм дії. Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат–білок CD30 (ADCCD30), який переміщується у лізосомний відділ клітини. В середині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил ауристатин Е (ММАЕ) – єдина активна сполука. Зв'язування ММАЕ з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз (загибель) CD30- позитивної пухлинної клітини. При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфони (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 класичній ЛХ, системній анапластичній великоклітинній лімфомі та CD30-позитивній шкірній Т-клітинній лімфомі, 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 лімфони, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої. Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Такеда Австрія ГмбХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria.

Р. П. МОЗ України № UA/13286/01/01від 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, симпозиумах з медичної тематики.

Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за телефоном (044) 390 0909.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044)

390 0909; www.takeda.ua

Скорочення

ABVD: доксорубіцин, блеоміцин, вінбластин, дакарбазин; НЯ — небажане явище; АВД: доксорубіцин, вінбластин, дакарбазин; ДІ - довірчий інтервал; ФН: фебрильна нейтропенія; Г-КСФ: гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; ЛХ: лімфома Ходжкіна;

НР: співвідношення ризиків; ЗВ: загальна виживаність; ПЕТ2: позитронно-емісійна томографія (2 цикли); ВБП: виживаність без прогресування захворювання; ПН: периферична нейропатія.

Посилання

1. ADCETRIS [інструкція для застосування]. 2. Ansell SM, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in Stage III or IV Hodgkin's lymphoma. 2022 [Published online]. DOI:10.1056/NEJMoa2206125. 3. Connors JM, et al. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344.

4. Hutchings M, et al. *Hematol Oncol.* 2021;39(2):185-195. 5. Brockelmann PJ, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1444-1450. 6. Straus DJ, et al. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(12):2931-2938.