



Новые перспективы лечения лимфопролиферативных заболеваний

В Москве 6 ноября 2015 г. состоялся симпозиум компании «Рош», посвященный инновационным терапевтическим методам борьбы с лимфопролиферативными заболеваниями. Специалисты обсудили последние достижения медицины, позволяющие добиваться уникальных результатов в терапии неходжкинских лимфом и хронического лимфолейкоза.



Профессор
Г.С. Тумян

Несмотря на возможности и интенсификацию химиотерапии, показатели общей выживаемости больных индолентными и агрессивными неходжкинскими лимфомами оставались неизменными до появления таргетных препаратов. Как отметила ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Гаяне Сепуговна ТУМЯН, начало применения в 1998 г. первого моноклонального анти-CD20 антитела – Мабтеры в корне изменило ситуацию в лече-

Современные подходы к оптимизации терапии В-клеточных неходжкинских лимфом

нии В-клеточных лимфом. Использование комбинации ритуксимаба (Мабтера) и химиотерапии при разных вариантах В-клеточных лимфом способствовало повышению показателей общей выживаемости больных^{1, 2}. Причем эффективность ритуксимаба не зависела от типа химиотерапии.

Мабтеру одним из первых таргетных препаратов начали использовать у пациентов с фолликулярной лимфомой. Доказано, что добавление Мабтеры к химиотерапии при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) приводит к «драматическому улучшению» результатов лечения³. Крайне важно, что у пожилых больных ДВКЛ добавление Мабтеры к химиотерапии способствует улучшению показателей беспрогрессивной и общей выживаемости⁴.

На сегодняшний день Мабтера включена в схемы лечения различных вариантов В-клеточных лимфом у пациентов разного возраста (рис. 1).

Мабтера применяется при индолентных и агрессивных не-

ходжкинских лимфомах в виде индукционной терапии, а также в качестве поддерживающей терапии в первой линии или в случае рецидива заболевания.

До недавнего времени с внутривенным введением Мабтеры были связаны определенные неудобства. Они касались доступа к периферической вене, расчета дозы и приготовления раствора. Компания «Рош» провела оптимизацию таргетного препарата, которая предусматривала коррекцию режима дозирования и способа введения. Итогом стала новая подкожная форма препарата Мабтера. Препарат Мабтера для подкожного введения уже зарегистрирован в России. Его появление на отечественном фармацевтическом рынке ожидается в ближайшее время.

«Препарат очень удобен в использовании. Это флакон с готовым к употреблению раствором объемом 11,7 мл, который набирается шприцем объемом 20 мл, после чего с помощью тоненькой иглы вводится больному в подкожную

¹ Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma // Blood. 2005. Vol. 105. № 4. P. 1417–1423.

² Fisher R.I., LeBlanc M., Press O.W. et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 33. P. 8447–8452.

³ Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL // Blood. 2004. Vol. 104. № 3. P. 634–641.

⁴ Feugier P., Van Hoof A., Sebban C. et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 18. P. 4117–4126.



Сателлитный симпозиум компании «Рош»

жировую клетчатку», – уточнила докладчик.

Выбору наиболее оптимального режима дозирования формы для подкожного введения препарата Мабтера было посвящено исследование SparkThera (BP22333)⁵. 124 пациента с фолликулярной лимфомой, получившие внутривенно одну инфузию ритуксимаба и более, были рандомизированы на четыре группы: одну группу внутривенного введения Мабтеры в дозе 375 мг/м² и три группы подкожного введения Мабтеры в дозах 375, 625 и 800 мг/м². В результате анализа фармакокинетики различных доз препарата оптимальной была признана фиксированная доза 1400 мг, не зависевшая от веса и пола больного. В соответствии с полученными данными, фармакокинетические параметры сывороточной концентрации Мабтеры для подкожного (1400 мг) и внутривенного (375 мг/м²) введения сопоставимы. Мабтера для подкожного введения хорошо переносится. Профиль ее безопасности соответствует таковому внутривенной формы препарата.

Первая доза препарата Мабтера всегда вводится внутривенно. Это позволяет наблюдать за состоянием пациента и в случае развития побочных реакций корректировать терапию.

В исследовании III фазы SABRINA (BO22334) изучали безопасность, сопоставимость и эффективность препарата Мабтера для подкожного введения в фиксированной дозе 1400 мг⁶. 530 нелеченых пациентов с фолликулярной лимфомой были рандомизированы в группу внутривенного введения Мабтеры в дозе 375 мг/м² в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP или CVP и группу, получавшую

после первой внутривенной дозы препарата подкожную форму Мабтеры в дозе 1400 мг в комбинации с CHOP или CVP.

Согласно полученным данным, общий ответ на терапию в двух группах был сопоставим: для подкожной формы – 83%, для внутривенной – 84%. Однако частота полных ответов была выше в группе Мабтеры для подкожного введения в комбинации с химиотерапией: 42% – у мужчин, 49% – у женщин. В группе Мабтеры для внутривенного введения в комбинации с химиотерапией эти показатели составили 21 и 39% соответственно⁷.

Исследование SABRINA продемонстрировало сопоставимый профиль безопасности двух форм препарата Мабтера: частота всех зарегистрированных нежелательных явлений в группах была сходной (при подкожном введении – 93%, при внутривенном – 92%)⁶. Различия отмечались только в частоте инфузионных реакций за счет эритемы 1-й степени на месте подкожного введения. В группе подкожного введения Мабтеры инфузионные реакции были зафиксированы в 47% случаев, в группе внутривенного введения – в 33% случаев.

В немецком исследовании Prefmab оценивали, какую из двух форм введения Мабтеры предпочитают пациенты, получившие первую линию терапии по поводу В-клеточной неходжкинской лимфомы⁸. Подавляющее большинство участников исследования (82–84%) предпочли подкожную форму. Основные причины, по мнению пациентов, – более комфортное введение, менее продолжительное пребывание в клинике и меньший эмоциональный стресс.



Рис. 1. Сфера применения препарата Мабтера

Сказанное подтверждает и собственный исследовательский опыт профессора Г.С. Тумян: «Все 42 пациента, участвовавшие в исследованиях в нашей клинике, выбрали именно эту форму введения. Серьезных нежелательных явлений, связанных с ней, не наблюдалось». Ключевым благоприятным фактором при подкожном введении Мабтеры является улучшение эмоционального статуса больного. Подкожное введение позволяет значительно снизить время пребывания в клинике. Дело в том, что вместо четырех-пяти часов, необходимых для внутривенного введения Мабтеры, на подкожное введение уходит всего 10–15 минут. Фиксированная, более корректная доза Мабтеры и более физиологичный путь ее доставки в лимфатическую систему, минуя кровеносное русло, скорее всего ассоциируются с высокой эффективностью препарата. Следовательно, подкожное введение ритуксимаба удобно, безопасно и эффективно.

Далее профессор Г.С. Тумян кратко остановилась на возможностях первого гуманизированного гликоинженерного моноклонального анти-CD20 антитела 2-го типа – препарата Газива (обинутузумаб).

⁵ Salar A., Bouabdallah R., McIntyre C. et al. A Two-stage phase Ib study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of subcutaneous Rituximab in patients with follicular lymphoma as part of maintenance treatment // Blood. 2010. Vol. 116. Abstr. 2858.

⁶ A Study of MabThera (Rituximab) Subcutaneous Vs. MabThera (Rituximab) Intravenous in Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma // clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01200758.

⁷ Davies A., Merli F., Mihaljevic B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study // Lancet. Oncol. 2014. Vol. 15. № 3. P. 343–352.

⁸ Rummel M., Kim T.M., Plenteda C. et al. Prefmab: final analysis of patient satisfaction with subcutaneous versus intravenous rituximab in previously untreated Cd20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma // Value. Health. 2015. Vol. 18. № 7. A469.



IX научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения»

Препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом одобрен во многих странах мира, в том числе в России, для лечения хронического лимфолейкоза.

В настоящее время уже имеются положительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы GADOLIN, посвященного сравнительной оценке комбинации препарата Газива с бендамустином с последующей поддерживающей терапией Гази-

вой и монотерапии бендамустином у пациентов с индолентной неходжкинской лимфомой (НХЛ), рефрактерных к терапии, с включением ритуксимаба. Эти данные представлены в Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) и другие регуляторные органы для рассмотрения вопроса о расширении показаний к применению препарата Газива.

В заключение профессор Г.С. Тумян отметила, что кроме препаратов Мабтера и Газива портфолио потенциальных лекарственных препаратов компании «Рош» для лечения онкогематологических заболеваний включает иммуноконъюгат анти-CD79a (полатузумаб ведотин), малые молекулы – антагонист MDM2 и ингибитор BCL-2 (ABT-199), в отношении которых проводятся клинические исследования различных фаз.



Д.м.н.
Е.А. Никитин

По мнению заведующего дневным стационаром гематологии Московского городского гематологического центра ГКБ им. С.П. Боткина, д.м.н. Евгения Александровича НИКИТИНА, финальным арбитром эффективности того или иного метода лечения является клиническая практика. Получить же представление о лечении пациентов можно с помощью регистра. Согласно данным российского регистра, из 1392 больных хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ) 25% не получали лечения при достаточном сроке наблюдения, 10% получали лечение в виде монохимиотерапии, 65% – в виде полихимиотерапии (наиболее популярный режим – FCR (44%)).

По данным Боткинской больницы, режим FCR занимает лидирующие позиции при выборе терапии первой линии: из 514 пациентов с хроническим лимфолейкозом его получали 39% больных. На втором

Хронический лимфоцитарный лейкоз: кто наши пациенты и что мы предлагали им раньше?

месте – хлорамбуцил – 16% пациентов. Режим FCR Lite или режим LR применяли по 12% пациентов. При выборе терапии второй линии пальма первенства принадлежит режимам FCR и FR – 21% пациентов, за ними следует режим BR – 18% больных, далее – хлорамбуцил – 16%. Какова эффективность разных режимов химиотерапии?

Согласно российским данным, при использовании алкилирующих препаратов в терапии первой линии время до следующей терапии составляет 18 месяцев, при добавлении к ним ритуксимаба этот период увеличивается до 33 месяцев, при использовании режима FCR Lite – до 54 месяцев, режима FCR – до 64 месяцев. Последний режим демонстрирует наибольшую эффективность и во второй линии терапии, поскольку медиана времени до следующей терапии достигает 29 месяцев. Таким образом, как в первой, так и во второй линии терапии наиболее эффективны комбинированные схемы с флударабином и Мабтерой.

Одна из причин, препятствующих проведению наиболее эффективных режимов химиотерапии, – коморбидность, которая в российской выборке больных ХЛЛ превышает 80%. В связи с этим режим FCR применяют у 40–45% больных. Остальные пациенты получают менее эффективные методы лечения. По

словам докладчика, коморбидность влияет на общую выживаемость при наличии серьезных патологий, к которым с учетом индекса Чарльсона (Charlson) можно отнести, например, тяжелую почечную недостаточность, вторичный рак, сердечную недостаточность, серьезную декомпенсацию кровообращения, сахарный диабет с осложнениями. В структуре смертности больных ХЛЛ преобладают причины, связанные с основным заболеванием – хроническим лимфолейкозом (61% случаев). Основной из данных причин является прогрессирование заболевания. На долю осложнений, связанных с терапией, приходится 11%, других причин – 28%. Уровень коморбидности влияет на причину смерти. Например, 72% пациентов с низким уровнем коморбидности (CIRS ≤ 4) умирают от хронического лимфолейкоза. Среди пациентов с высоким уровнем коморбидности (CIRS ≥ 5) причины смерти, связанные с ХЛЛ, имеют место в 53% случаев.

Какие существуют факторы прогноза у больных ХЛЛ?

В многовариантном анализе независимое прогностическое значение в выживаемости без прогрессирования имели мутация TP53/делеция 17p (4 балла), вариант без мутаций IgVH (2 балла), уровень бета-2-микроглобулина ≥ 3,5 мг/л (2 балла), стадия заболевания В/С (1 балл), возраст > 65 лет (1 балл).



Сателлитный симпозиум компании «Рош»

На сегодняшний день на основании этих прогностических факторов разработан международный прогностический индекс ХЛЛ, в соответствии с которым выделяют четыре группы риска. По данным международных исследований, пятилетняя общая выживаемость в группе низкого риска (0–1 балл) составляет 93,2%, в группе промежуточного риска (2–3 балла) – 79,4%, в группе высокого риска

(4–6 баллов) – 63,6%, в группе очень высокого риска (7–10 баллов) – 23,3%⁹. Эти данные сопоставимы с данными регистра Боткинской больницы, согласно которым пятилетняя общая выживаемость в группе низкого риска составляет 97%, в группе промежуточного риска – 77%, высокого риска – 64%, очень высокого – 14%.

«Общую выживаемость больных хроническим лимфоцитарным лей-

козом, даже с учетом поправок на возраст, предопределяет терапия первой линии. Чем эффективнее режимы, используемые в терапии первой линии, тем благоприятнее исход лечения. В этом помогают новые более эффективные и безопасные препараты, которые позволяют добиваться более качественных ремиссий и увеличивать продолжительность жизни пациентов», – констатировал Е.А. Никитин.

Новые перспективы в лечении хронического лимфолейкоза

По словам ассистента кафедры онкологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Татьяны Евгеньевны БЯЛИК, начало современной эры в терапии ХЛЛ связано с внедрением в клиническую практику моноклональных антител, в частности Мабтеры. Сегодня схема «ФС+Мабтера» в первой линии терапии признана стандартом лечения больных ХЛЛ с хорошим соматическим статусом.

Следует отметить, что неудачи лечения также имеют место: у 20% пациентов не исключен рецидив в течение двух лет. Анализ данных показал, что у 50% больных, имеющих ранний рецидив, выявляется делеция 17-й хромосомы¹⁰. Понимание биологии ХЛЛ и попытки улучшить результаты лечения привели к созданию молекул, влияющих на различные звенья патогенеза ХЛЛ, например ингибиторов сигнала BCR-комплекса (ибрутиниб, идела-

лисиб), проапоптотических препаратов (АВТ-199), моноклональных антител (офатумумаб, обинтузумаб). Для нормальной жизнедеятельности клетки необходима экспрессия функционально активного В-клеточного рецепторного комплекса, через который осуществляется проведение всех сигналов для пролиферации, миграции, выживания клетки¹¹. Эти сигналы поступают посредством первичных и вторичных мессенджеров, в роли которых выступают различные киназы. Блокируя с помощью лекарственного средства ту или иную киназу, можно ослаблять пролиферацию, миграцию, выживаемость клетки, влияя на микроклеточное окружение.

Ибрутиниб является ингибитором тирозинкиназы Брутона, необходимой для передачи сигнала от BCR. Данные исследования HELIOS продемонстрировали, что комбинированная терапия препаратами ибрутиниб, бендамустин и ритуксимаб (BR) приводит к значительному



К.м.н.
Т.Е. Бялик

улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с плацебо + BR у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов¹².

В исследовании RESONATE-17 показано, что применение ибрутиниба у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ, которые имели делецию 17p и/или мутацию TP53, способствовало увеличению общей и беспрогрессивной выживаемости¹³.

⁹ Bahlo J., Kutsch N., Bergmann M. et al. The international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI) – an international meta-analysis // Hematological Oncology. 2015. Vol. 33. Suppl. 1. Abstr. 054.

¹⁰ Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9747. P. 1164–1174.

¹¹ Young R.M., Staudt L.M. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies // Nat. Rev. Drug. Discov. 2013. Vol. 12. № 3. P. 229–243.

¹² Chanan-Khan A.A., Cramer P., Demirkan F. et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SL): first results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study // J. Clin. Oncol. 2015. Abstr. LBA7005.

¹³ O'Brien S., Jones J.A., Coutre S. et al. Efficacy and safety of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the phase II RESONATE™-17 trial // American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2014. San Francisco, CA. Abstr. 327.



IX научно-практическая конференция «Современная гематология. Проблемы и решения»

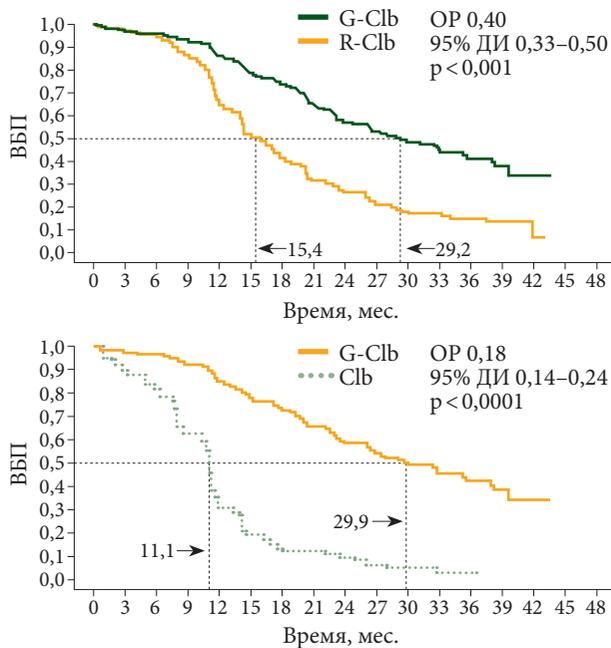


Рис. 2. Исследование CLL11: прямое сравнение беспрогрессивной выживаемости

Идедалисиб относится к ингибиторам PI3-киназы и способствует блокированию передачи сигналов, стимулирующих рост, пролиферацию и выживаемость клеток. В исследовании пациентам с рецидивирующим ХЛЛ назначали идедалисиб в комбинации с ритуксимабом. На фоне применения данной комбинации значительно улучшались показатели общей и беспрогрессивной выживаемости у пациентов с делецией 17p и/или мутацией TP53, делецией 11-й хромосомы, немутированным IgVH¹⁴.

Проапоптотический препарат АВТ-199 – потенциальный селективный ингибитор Bcl-2. Апоптоз может быть заблокирован различными способами, в том числе через систему гена Bcl-2, ответственного за нарушение соотношения анти- и проапоптотических белков. В связи с этим была разработана молекула, блокирующая антиапоптотический белок Bcl-2. АВТ-199 является третьей генерацией данной молекулы, отличается высокой активностью в опухолевых клетках, экспрессирующих Bcl-2, и не активен при экспрессии Bcl-XL.

Первым гликоинженерным моноклональным антителом анти-CD20 2-го типа является обинутузумаб (Газива). Благодаря уникальному механизму действия Газива способствует усилению индукции прямой гибели клеток и антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ)^{15, 16}. Как разъясняет Т.Е. Бялик, прямая гибель – это цитоплазматический тип гибели клеток с участием лизосом. Газива характеризуется многократно усиленной способностью индуцировать АЗКЦ и прямую гибель клеток по сравнению с антителами 1-го типа (ритуксимаб)¹⁷.

Чтобы выбрать наиболее эффективную и безопасную дозу препарата Газива, было проведено исследование I/II фазы. В нем участвовали пациенты с ХЛЛ, фолликулярной лимфомой, мантийноклеточной лимфомой, ДВКЛ и болезнью Вальденстрема, которые получали различные дозы препарата Газива. При сопоставле-

нии фармакокинетических данных установлено, что наилучшая насыщаемость мишеней происходит при введении 1600 мг в 1-й и 8-й дни первого курса и 800 мг в 1-й день последующих курсов терапии. Однако фиксированная доза 1000 мг один раз в 28 дней оказывает такой же эффект при проведении дополнительных инфузий на 8-й и 15-й дни первого курса терапии. Именно поэтому была выбрана фиксированная доза 1000 мг, которая обладает оптимальной эффективностью и снижает риск ошибок¹⁸.

В открытом многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании III фазы CLL11 у пациентов с нелеченым ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями сравнивали эффективность комбинации Газивы и хлорамбуцила с комбинацией Мабтеры и хлорамбуцила и с монотерапией хлорамбуцилом¹⁹. В исследование был включен 781 пациент с неблагоприятным соматическим статусом. Полученные результаты продемонстрировали преимущество комбинации Газивы и хлорамбуцила перед другими схемами лечения. Общий ответ в группе Газивы и хлорамбуцила составил 78,4%, из них полная ремиссия достигнута в 16,5% случаев, в группе Мабтеры и хлорамбуцила – 65%, из них полные ремиссии – в 4,9% случаев, а при монотерапии хлорамбуцилом – 31,4% при отсутствии случаев полной ремиссии²⁰. Комбинация Газивы и хлорамбуцила достоверно увеличивала беспрогрес-

¹⁴ Sharman J.P., Coutre S.E., Furman R.R. et al. Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (Zydelig®) plus rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): efficacy analysis in patient subpopulations with del(17p) and other adverse prognostic factors // American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2014. San Francisco, CA. Abstr. 330.

¹⁵ Umana P., Moessner E., Grau R. et al. GA101, a novel therapeutic type II CD20 antibody with outstanding anti-tumor efficacy in non-Hodgkin lymphoma xenograft models and superior B cell depletion // Ann. Oncol. 2008. Abstr. 098.

¹⁶ Honeychurch J., Alduaij W., Azizyan M. et al. Antibody-induced nonapoptotic cell death in human lymphoma and leukemia cells is mediated through a novel reactive oxygen species-dependent pathway // Blood. 2012. Vol. 119. № 15. P. 3523–3533.

¹⁷ Herter S., Waldhauer I., Otz T. et al. Superior efficacy of the novel type II, glycoengineered CD20 antibody GA101 vs. the type I CD20 antibodies rituximab and ofatumumab // Blood. 2010. Vol. 116. Abstr. 3925.

¹⁸ Salles G., Morschhauser F., Lamy T. et al. Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients // Blood. 2012. Vol. 119. № 22. P. 5126–5132.

¹⁹ Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Head-to-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): final stage 2 results of the CLL11 trial // Proc. ASH. 2013. Abstr. 6.

²⁰ Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 12. P. 1101–1110.



Сателлитный симпозиум компании «Рош»

сивную выживаемость более чем на год по сравнению с комбинацией Мабтеры и хлорамбуцила (29,2 против 15,7 месяца; отношение рисков (ОР) 0,40; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,33–0,50; $p < 0,001$) и более чем на полтора года по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом (29,9 против 11,1 месяца; ОР 0,18; 95% ДИ 0,14–0,24; $p < 0,0001$) (рис. 2)²¹. Медиана общей выживаемости пока не достигнута ни в одной из групп сравнения, однако уже продемонстрировано достоверное преимущество комбинации Газивы и хлорамбуцила перед монотерапией хлорамбуцилом по данному показателю (ОР 0,47; 95% ДИ 0,29–0,76; $p = 0,0014$) (рис. 3)²¹.

Согласно анализу частоты побочных эффектов двух комбинаций, добавление Газивы приводит к более частым инфузионным реакциям и тромбоцитопении по сравнению с Мабтерой¹⁹.

Положительные итоги клинического исследования CLL11 послужили основанием для одобрения FDA использования биологического препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом в терапии ХЛЛ. В настоящее время препарат включен в рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) по лечению ХЛЛ без неблагоприятных хромосомных аномалий в качестве терапии первой линии для пациентов ≥ 70 лет или более молодых пациентов с сопутствующими заболеваниями или ослабленных пациентов со значительными сопутствующими заболеваниями, не способных переносить аналоги пуринов. В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) комбинация Газивы и хлорамбуцила рекомендована для первой линии терапии ХЛЛ у пациентов со значимой коморбидностью и отсутствием делеции/мутации TP53.

Газива также включена в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний для терапии пациентов преклонного возраста.

Возможно, итоги продолжающегося исследования GREEN по оценке эффективности Газивы в комбинации с различными режимами химиотерапии у нелеченых пациентов и пациентов с рецидивирующим ХЛЛ позволят расширить рекомендации по применению препарата Газива.

Далее Т.Е. Бялик детально остановилась на способах применения препарата Газива в комбинации с хлорамбуцилом, акцентировав внимание на режимах дозирования:

- ✓ 1000 мг внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла (цикл 1);

- ✓ 1000 мг внутривенно в 1-й день каждого последующего 28-дневного цикла (циклы 2–6).

Введение первой дозы препарата в первом цикле терапии следует разделить на два этапа: 1-й день – 100 мг, 2-й день – 900 мг.

Таким образом, Газиву вводят в течение шести циклов (девять введений), каждый цикл длится 28 дней.

Заключение

Рост распространенности лимфопролиферативных заболеваний способствует активному поиску способов повышения эффективности терапии. Подкожная форма препарата Мабтера гарантирует больным неходжкинскими лимфомами эффективный и удобный способ введения, повышает их качество жизни.

Результаты ряда исследований показали, что фиксированная доза препарата Мабтера для подкожного введения, равная 1400 мг, соответствует по безопасности и эффективности расчетной дозе, используемой при внутривенном

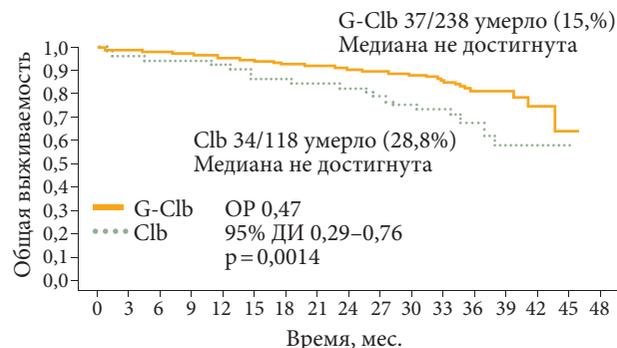


Рис. 3. Исследование CLL11: прямое сравнение общей выживаемости

Премедикацию глюкокортико-стероидами проводят за 60 минут перед инфузией Газивы, а антигистаминными и нестероидными противовоспалительными препаратами – за 30 минут перед инфузией.

Введение первых 1000 мг препарата Газива проводится следующим образом:

- ✓ инфузию первых 100 мг проводят со скоростью 25 мг/ч, она длится четыре часа;
- ✓ инфузию оставшихся 900 мг начинают с 50 мг/ч и увеличивают скорость на 50 мг/ч каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/ч.

введении препарата при неходжкинских лимфомах.

Серьезным прорывом в лечении пациентов с ХЛЛ стало применение первого гликоинженерного моноклонального анти-CD20 антитела 2-го типа Газивы. Препарат Газива в комбинации с хлорамбуцилом предоставляет пациентам с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями доказанные преимущества в выживаемости, не нарушая качество жизни, и рекомендован для применения в первой линии терапии ХЛЛ у данной группы пациентов в рамках основных мировых и российских рекомендаций по терапии лимфопролиферативных заболеваний. 🌟

²¹ Goede V, Fischer K, Engelke A. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study // Leukemia. 2015. Vol. 29. № 7. P. 1602–1604.