

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-63-76

Таргетный препарат брентуксимаб ведотин для лечения рецидивирующей или рефрактерной CD30-положительной лимфомы Ходжкина

В. Н. Степанова, М. Э. Холонья-Волоскова, Д. А. Андреев, А. Д. Ермолаева, М. В. Давыдовская, К. А. Кокушкин

ГБУЗ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Резюме:

Цель исследования. Обзор основных опубликованных за последние 10 лет клинических исследований эффективности брентуксимаба ведотина (БВ) в рекомендуемой дозе 1,8 мг/кг у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной (р/р) CD30-положительной лимфомой Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы. Поиск литературы был проведен в базах данных Pubmed и eLIBRARY.RU с временным фильтром (2007–2017 гг.) по ключевым словам «брентуксимаб ведотин» (brentuximab vedotin), «лимфома Ходжкина» (Hodgkin lymphoma) одновременно. Были включены рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования (КИ), систематические обзоры и мета-анализы и фармакоэкономические исследования, в которых было ≥ 20 взрослых пациентов с р/р ЛХ, получавших БВ в дозе 1,8 мг/кг. Данные из 25 отобранных публикаций были сгруппированы в соответствии с тремя популяциями пациентов с ЛХ из инструкции по применению препарата.

Результаты. В исследовании SGN35-0003 у пациентов с р/р ЛХ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) частота ответа и полного ответа составили 75% и 34% соответственно. В другом исследовании у пациентов с рефрактерной ЛХ после как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК или комбинированная терапия не рассматривается как вариант лечения, частота ответа и полного ответа составила 40% и 30% соответственно. В исследовании смешанной популяции пациентов частота ответа составила от 56 до 80%, а частота полного ответа – от 10 до 46,5%. В исследовании AETHERA у пациентов с повышенным риском рецидива после аутоТГСК частота ответа не оценивалась, медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 42,9 мес. и 24,1 мес. в группе БВ и плацебо соответственно. Выживаемость в группе БВ и плацебо оказалась схожей.

В двух найденных фармакоэкономических исследованиях было обнаружено, что для пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК показатель приращения эффективности затрат за дополнительный год жизни с поправкой на качество (ICER/QALY) для БВ по сравнению ХТ±ЛТ составил 6,7 млн рублей и 3 млн рублей с точки зрения российского и шотландского плательщика соответственно. Показатель ICER/LY для БВ – ниже по сравнению с ХТ±ЛТ+аллоТСК на 0,6 млн руб. для российского плательщика. В другом исследовании ICER/QALY при сравнении терапии БВ с поддерживающей терапией составил 9,79 млн руб. В четвертой публикации у пациентов с риском рецидива после аутоТГСК было проведено сравнение консолидационной терапии БВ и активного наблюдения, ICER/QALY составил 8,86 млн руб.

Выводы. В итоге проведенного литературного обзора обнаружено, что частота ответа, полного ответа на терапию БВ, а также общая выживаемость и выживаемость без прогрессии при применении БВ у разных популяций пациентов отличаются; в большинстве случаев отмечен результат эффективности в пользу БВ. В найденных данных по безопасности отмечена хорошая переносимость препарата. Результаты найденных фармакоэкономических исследований отличаются в зависимости от терапии сравнения и принятого фармакоэкономического показателя.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, рецидивирующая или рефрактерная CD30-положительная лимфома Ходжкина, рецидив, клинические исследования

Введение

Одним из современных подходов к разработке лекарственных средств является создание таргетных препаратов, обладающих направленным действием на опухолевые клетки в отсутствие агрессивного влияния на здоровые клетки организма. С этой целью создаются конъюгаты противоопухолевых препаратов и веществ, которые специфичны для опухолевых клеток.

На поверхности клеток Рид-Березовского-Штернберга при классической лимфоме Ходжкина экспрессируется антиген CD30, который относится к семейству рецепторов факторов некроза опухолей. Одновременно с этим он ограниченно экспрессируется в здоровых тканях. Экспрессия CD30 не зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и наличия трансплантации в анамнезе [1]. Следовательно,

этот антиген может служить адекватной мишенью для таргетных препаратов, используемых при лимфоме Ходжкина.

Лимфома Ходжкина (ЛХ, болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением [2].

Терапией выбора для пациентов с ЛХ, которые остались рефрактерными или рецидивировали после первой линии терапии, является высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Такая терапия позволяет вылечивать примерно в 50% случаев [3–5]. Те же пациенты, которые рецидивировали после аутоТГСК, имеют ограниченные возможности тактики дальнейшей терапии. Одним из таких терапевтических подходов является терапия препаратом брентуксимаб ведотин (БВ).

БВ представляет собой конъюгат моноклонального антитела к CD30-рецепторам и антимитотического средства – монометила ауристатина Е (ММАЕ), соединенных через расщепляемый протеазой линкер. При поглощении препарата CD30-позитивной опухолевой клеткой происходит расщепление линкера в лизосомах и высвобождение активного компонента ММАЕ, который воздействует на микротрубочки клетки и приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу опухолевой клетки [1].

Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) в течение 2011–2012 гг. одобрили применение БВ для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной (р/р) CD30-положительной ЛХ или с системной анапластической крупноклеточной лимфомой (сАККЛ). При ЛХ терапия должна проводиться после неэффективной аутоТГСК или после как минимум двух линий предшествующей терапии у пациентов, когда аутоТГСК или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения. Регистрация этого показателя была основана на результатах базового открытого несравнительного исследования II фазы [6].

В 2015 г. на основании результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы AETHERA [7] показания для лечения БВ были расширены и стали включать пациентов с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутоТГСК.

В России БВ был зарегистрирован в 2016 г. с показаниями, аналогичными принятым в Европе и Америке.

Целью настоящей статьи является аналитический обзор литературы, содержащей результаты основных клинических исследований БВ в монотерапии в рекомендуемой дозе 1,8 мг/кг у взрослых пациентов по заре-

гистрированным в мире показаниям, т. е. в трех популяциях пациентов с ЛХ:

1. Взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК;
2. Взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после проведенных как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения;
3. Взрослые пациенты с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутоТГСК.

Материалы и методы

Проведен обзор и анализ клинических исследований (КИ) эффективности БВ в монотерапии в дозе 1,8 мг/кг внутривенно у пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ.

Поиск литературы был проведен в базах данных Pubmed и eLIBRARY.RU в июле 2017 г., и в него были включены рандомизированные и нерандомизированные КИ, систематические обзоры и мета-анализы, фармакоэкономические исследования. При поиске были использованы ключевые слова: *brentuximab vedotin* («брентуксимаб ведотин») и *Hodgkin lymphoma* («лимфома Ходжкина») одновременно. Глубина поиска составила 10 лет (июль 2007 г. – июль 2017 г.). Критерием включения было наличие в исследовании ≥ 20 взрослых пациентов с р/р ЛХ, получавших БВ в дозе 1,8 мг/кг.

Для оценки надежности доказательств полученной информации использовались уровни убедительности доказательств из ГОСТ Р 56044–2014 «Оценка медицинских технологий».

Результаты

В результате поиска литературы по ключевым словам с временным фильтром в базе данных Pubmed и eLIBRARY.RU было найдено 25 публикаций в полнотекстовом формате, которые отвечают критериям поиска. Они включают 1 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ III фазы и его 3-летние результаты; 2 мета-анализа; 2 систематических обзора; 1 систематический обзор и мета-анализ; 1 нерандомизированное неконтролируемое КИ, а также его 3-летние и 5-летние результаты; 11 ретроспективных КИ; 4 фармакоэкономических исследования.

Краткая характеристика публикаций без фармакоэкономических исследований представлена в табл. 1. Публикации расположены в таблице в порядке убывания уровня доказательности.

Таблица 1. Характеристика 21 публикации, отобранной для литературного обзора

Вид исследования [ссылка]	Уровень доказательности исследования	Пациенты с ЛХ, чел.	Медиана (диапазон) возраста пациентов, лет	Среднее число циклов БВ	Пациенты после аутоТГСК, %	Общая частота ответа, %
Мета-анализ (Bonthapally et al., 2015) [8]	A	914	29–43 (13–88)	9 ¹	55–100	НП
Мета-анализ (Bonthapally et al., 2015) [9]	A	2620	25–51 (НС)	9 ¹	52–100	НП
Систематический обзор и мета-анализ (Dada et al., 2016) [10]	A	903	26–45 (12–88)	2–12	84 ¹	62,7
Систематический обзор (Zinzani et al., 2015) [11]	A	207	НС (12–78)	4,5–10,5	71	67
Систематический обзор (Zinzani et al., 2016) [12]	A	480	НС (13–77)	5–8	61–100	58–80
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое III фазы (Moskowitz et al., 2015, 2016) [7, 13]	B	329	32–33 (18–76)	15	100	НП
Проспективное несравнительное II фазы (Younes et al., 2012; Gopal et al., 2015; Chen et al., 2016) [6, 14, 15]	C	102	31 (15–77)	9	100	75
Ретроспективное (Perrot et al., 2016) [16]	C	240	30 (14–78)	6	59,2	60,4
Ретроспективное (Pellegrini et al., 2017) [17]	C	234	35,4 (18–79)	6	69,6	59,8
Ретроспективное (Angelopoulou et al., 2017) [18]	C	95	33	8	70	60
Ретроспективное (Zinzani et al., 2013) [19]	C	65	27,5 (12–66)	8	87,7	70,7
Ретроспективное (Salihoglu et al., 2015) [20]	C	58	26 (13–62)	7	79,6	63,5
Ретроспективное (Rothe et al., 2012) [21]	C	45	35	7	87 ²	60
Ретроспективное (Gandolfi et al., 2016) [22]	C	43	18,2–79,4	8	60,5	69,8
Ретроспективное (Monjanel et al., 2014) [23]	C	32	35 (20–69)	7	88	56
Ретроспективное (Zinzani et al., 2015) [24]	C	30	27 (18–43)	4	0	40
Ретроспективное (Garciaz et al., 2014) [25]	C	24	35 (20–60)	5	41,7	66,6
Ретроспективное (Yang et al., 2014) [26]	C	22	30 (16–57)	5	77,3 ²	72,7

¹ аналогично исследованию SGN035–0003 [6]

² ауто и/или аллоТГСК

НП – не применимо; НС – не сообщается

Эффективность терапии брентуксимабом ведотином у разных популяций пациентов

Популяция 1: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК

Ключевым исследованием, в котором была показана эффективность и безопасность монотерапии БВ у данной популяции больных, является исследование SG035–0003, начавшееся в 2009 году [6].

В это международное открытое проспективное несравнительное клиническое исследование II фазы было включено 102 пациента старше 12 лет с р/р CD30-положительной ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК. БВ вводился в рекомендуемой дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели (максимум 16 циклов). У 100% пациентов, включенных в исследование, была проведена аутоТГСК до терапии БВ.

В исследование не включались пациенты с ранее перенесенной аллогенной трансплантацией стволовых клеток (аллоТГСК). 71% пациентов были рефрактерны к первой линии терапии, 42% оставались рефрактерными к последней предшествующей терапии, у 58% пациентов развился рецидив. Среднее число режимов предшествующей химиотерапии – 3,5. У 34% пациентов наблюдались так называемые В-симптомы (лихорадка, потеря веса, ночное потоотделение) в начале исследования. Ответ на терапию оценивался по компьютерной томографии (КТ) на 2, 4, 7, 10, 13 и 16 цикле БВ и по позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на 4 и 7 цикле.

Результаты исследования сообщаются в 3 публикациях [6, 14, 15]. Медиана времени наблюдения пациентов составила в них 18,5 мес., 33,3 мес., 35,1 мес. соответственно. Ключевые результаты исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты исследования SG035–0003 [6, 14, 15]

Показатель	Значение у 102 пациентов	95% доверительный интервал
Частота объективного ответа (ПО+ЧО) согласно независимой оценке, n (%)	76 (75)	64,9–82,6
ПО, n (%)	35 (34)	25,4–44,4
ЧО, n (%)	41 (40)	Не сообщается
Медиана ДО при ОО, мес.	6,7	3,6–14,8
Медиана ОВ*, мес.	40,5	28,7–61,9
Медиана ВБП*, мес.	9,3	7,1–12,2
5-летняя ОВ, %	41	31–51
5-летняя ВБП, %	22	13–31

* медиана времени наблюдения – 35,1 мес.

ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ОО – объективный ответ; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессии; ДО – длительность ответа

После медианы наблюдения 18,5 мес. объективный ответ, по оценке независимой комиссии, был получен у 75% пациентов, при этом полная ремиссия – у 34% пациентов; по оценке исследователей – у 72% и 33% соответственно. Уменьшение опухоли было отмечено у 94% пациентов. Медиана числа циклов БВ составила 9 (диапазон: 1–16), 18 (18%) пациентов получили 16 циклов БВ.

Медиана времени до достижения ответа составила 5,7 недель, до полного ответа – 12 недель. Это соответствует 2 и 4 циклу терапии БВ. Медиана длительности ответа у пациентов с объективным ответом составила 6,7 мес., с полным ответом – 20,5 мес. Годовая общая выживаемость (ОВ) составила 89%, а 1,5-годовая выживаемость без прогрессии (ВБП) – около 30%.

В исследовании был проведен дополнительный сравнительный анализ показателей ВБП группы пациентов (57 из 102 пациентов), которые имели рецидив болезни после аутоТГСК и получили системную терапию, и этих же пациентов, которые при последующем рецидиве получили терапию БВ. Медиана ВБП после системной терапии составила 4,1 мес., после БВ – 7,8 мес. (медиана времени наблюдения – 18,5 мес.).

Корреляционный анализ выживаемости показал, что ВБП после БВ статистически значимо больше, чем после предшествующей системной терапии (отношение рисков 0,41, $p < 0,001$). Авторы данного анализа отмечают, что обычно в клинической практике длительность периода ВБП уменьшается после каждого следующего рецидива, а после терапии БВ происходит обратное.

Согласно 5-летним результатам исследования медианы ОВ и ВБП составили 40,5 мес. и 9,3 мес. соответственно (медиана времени наблюдения – 35,1 мес.). Пятилетняя ОВ составила 41%, а 5-летняя ВБП – 22%. Среди 34 пациентов с полным ответом 5-летние ОВ и ВБП составили 64% и 52% соответственно.

Из 102 пациентов 77 (75%) получили как минимум 1 противоопухолевую терапию после терапии БВ, при этом среднее число полученных видов лечения – 3,

не включая аллоТСК. Тринадцать пациентов получили повторную терапию БВ.

В конце исследования 15 пациентов остались в ремиссии. У 13 из 15 пациентов сохранился полный ответ, четырьмя из них была проведена консолидация аллоТСК после терапии БВ, а 9 (9%) пациентов сохранили полный ответ без какой-либо последующей терапии.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были периферическая сенсорная нейропатия (42%), тошнота (35%), утомляемость (34%), нейтропения (19%). Двадцать пациентов прекратили прием препарата из-за НЯ, а у 56 (55%) пациентов были НЯ третьей и более степени. У 80% пациентов с развившейся на фоне терапии периферической нейропатией произошло снижение или разрешение симптомов. Не было зарегистрировано ни одной смерти, связанной с лечением БВ.

Таким образом, исследование SG035–0003 продемонстрировало, что монотерапия БВ эффективна и может приводить к длительной ремиссии в группе пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК. Исследование имеет уровень доказательности C, так как оно нерандомизированное и несравнительное.

В обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам отмечается, что основным недостатком убедительности этого исследования является отсутствие контроля [27]. Однако высокая частота объективного ответа и ВБП, длительность ответа после терапии БВ в сочетании с уменьшением у пациентов В-симптомов (лихорадка, потеря веса, ночное потоотделение) признаны клинически значимыми.

Для данной популяции были также найдены 2 мета-анализа 2015 г. [8, 9]. В них проводится не прямое сравнение эффективности лечения БВ (по данным исследования SG035–0003) с эффективностью других видов лечения р/р ЛХ после аутоТГСК (различные режимы химиотерапии (ХТ), иммунотерапия, лучевая терапия, аллоТСК) из доступных публикаций. Исследования включали в мета-анализы, если в них было не менее 20 пациентов

с р/р ЛХ, из которых не менее 80% должны были быть не моложе 12 лет и не менее 50% перенесли аутоТГСК.

В первом мета-анализе эффективность терапий сравнивается по показателю частоты полной ремиссии [8]. Частота полной ремиссии после терапии БВ оказалась статистически значимо выше, чем обобщенная частота полной ремиссии из 17 исследований (812 пациентов) после других видов терапии (33,3% и 11,1% соответственно, $p < 0,0001$).

Во втором мета-анализе сравнивается медиана ОВ после БВ с медианами ОВ из 40 исследований после других видов лечения (2518 пациентов с р/р ЛХ) [9]. Только в 11 из 40 исследований всем пациентам была проведена аутоТГСК.

В результате сравнения медиана ОВ оказалась статистически значимо больше при терапии БВ, чем при других видах терапии (40,5 и 26,4 мес. соответственно, $p < 0,0001$).

Разница между медианой ОВ БВ и ХТ, аллоТГСК, другими видами терапии в пользу БВ составила 17,7 мес. ($p < 0,0001$), 12,5 мес. ($p < 0,0001$), 15,2 месяцев ($p = 0,0037$) соответственно.

При анализе только 11 исследований, где все пациенты (662) перенесли аутоТГСК, медиана ОВ была также статистически значимо больше после терапии БВ, чем после других видов терапии (40,5 мес. по сравнению с 28,1 мес., $p < 0,0001$). Разница между медианой ОВ БВ и ХТ, аллоТГСК, другими видами терапии в пользу БВ составила 19,0 мес. ($p < 0,0001$), 9,4 мес. ($p > 0,05$), 6,8 мес. ($p = 0,0018$).

Популяция 2: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии в случаях, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант терапии

В данный раздел включены публикации, в которых эффективность БВ исследуется отдельно у пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии в случаях, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант терапии. Публикации по смешанной первой и второй популяциям представлены в следующем разделе.

В обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам приведены данные об эффективности БВ у 59 пациентов из второй популяции [27]. Они были полу-

чены из исследований I фазы SGN35-0001 [28], SGN35-0002 [29], японского исследования ТВ-BC010088 [30] и программы дорегистрационного использования препарата по запросу врача (Named Patient Program, NPP).

Показатели эффективности БВ у второй популяции пациентов из обзора Европейского агентства по лекарственным средствам, представлены в табл. 3.

Таким образом, в обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам общая частота ответа и полного ответа составила 54% и 22% соответственно.

Исследования по отдельности не были включены в обзор, так как все они содержат менее 20 пациентов с ЛХ, получивших БВ в дозе 1,8 мг/кг (в японском исследовании – 12 пациентов [30], в исследовании SGN35-0001 с эскалацией дозы – 12 пациентов [28], в исследовании SGN35-0002 – 0 пациентов [29]).

В обзор включена одна публикация (Zinzani et al.), удовлетворяющая критериям поиска [24]. Проведенное ретроспективное наблюдательное исследование включает в себя 30 пациентов с р/р ЛХ после терапии спасения в отсутствие возможности выполнения аутоТГСК.

В исследовании ключевым показателем считался переход статуса пациента на ПЭТ с позитивного на негативный. Пациенты получили в среднем 4 цикла БВ в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели. У всех пациентов в качестве первой линии терапии был использован режим химиотерапии АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Среднее число предшествующих линий лечения – 3 (от 2 до 11).

Частота объективного ответа составила 40% (12 из 30 пациентов). Семнадцать пациентов остались рефрактерными к терапии БВ. У 9 (30%) пациентов наблюдался полный ответ, и их ПЭТ-статус изменился на негативный. Все 9 пациентов после этого были направлены на аутоТГСК, восемь из них так и остались с полным ответом при медиане наблюдения 18 мес.

Исследование имеет уровень доказательности C, так как оно является ретроспективным и несравнительным.

Это исследование показывает, что пациенты, оставшиеся рефрактерными после терапии спасения, могут перейти в полную ремиссию и ПЭТ-негативный статус после терапии БВ.

Таблица 3. Показатели эффективности БВ у пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии в случаях, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант терапии, из обзора Европейского агентства по лекарственным средствам [27]

Показатели	Все пациенты (n=59), чел. (%)	Пациенты, получавшие 1,8 мг/кг БВ каждые 3 недели (n=41), чел. (%)
Общая частота ответа	27 (46)	22 (54)
Частота полного ответа	10 (17)	9 (22)
Частота частичного ответа	17 (29)	13 (32)
Количество пациентов, которым была проведена трансплантация после БВ	10 (17)	8 (19)

Смешанная популяция 1+2: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум 2 линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения

Наибольшее число публикаций было найдено для смешанной популяции – 13 публикаций: 10 из них о программе дорегистрационного использования препарата по запросу врача (Named Patient Program, NPP) в разных странах: Франция [16, 23, 25], Италия [19], Германия [21], Турция [20], Азия [26], Греция [18], в том числе 2 систематических обзора [11, 12], 2 публикации по применению БВ в Италии после окончания NPP [17, 22], а также 1 систематический обзор и мета-анализ [10]. Все исследования, кроме систематических обзоров, имеют уровень доказательности С как ретроспективные несравнительные исследования.

После одобрения применения БВ в США в 2011 г. NPP программа была запущена примерно в 60 странах, где препарат еще не был зарегистрирован. Лечение БВ осуществлялось на благотворительной основе у пациентов с ЛХ, которые соответствовали показаниям к применению препарата в США на тот момент. Таким образом, в программу NPP включались пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум 2 линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК не применима.

Результаты программы NPP интересны тем, что они дают возможность сравнить эффективность препарата в рамках клинических исследований и в реальной клинической практике. Однако популяция пациентов в большинстве NPP публикаций несколько шире, чем в базовом клиническом исследовании SGN35–0003 [6], поскольку пациенты, помимо аутоТГСК, могли иметь в анамнезе еще аллоТСК.

После окончания NPP в Италии (2012–2014 гг.) препарат остался доступен для пациентов на основе распоряжения Итальянского агентства по лекарственным средствам в соответствии с законом № 648/96. В его рамках вначале было проведено наблюдательное ретроспективное исследование на 43 пациентах с ЛХ, позже – широкое исследование на 234 пациентах с ЛХ.

В систематический обзор и мета-анализ были включены исследования, где пациенты получали терапию БВ не только после трансплантации и в случае, если трансплантация не применима, но и до трансплантации [10]. Это означает, что популяция пациентов в данной публикации несколько шире, чем третья популяция.

Характеристика включенных пациентов и подробные результаты эффективности БВ у взрослых пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения, из 13 публикаций представлены в табл. 4.

В десять отдельных публикаций по странам включено суммарно 858 пациентов с р/р ЛХ. Три обзора не входят в это число, так как часть пациентов в них дублируется. Наиболее масштабные исследования были проведены во Франции (240 пациентов) [16] и Италии (234 пациента) [17]. Следует отметить, что во французском исследовании 15,4% пациентов перенесли аллоТСК перед терапией БВ, а в итальянском такие пациенты отсутствуют.

Частота объективного ответа (ЧОО) среди публикаций варьируется от 56 до 80%, а частота полного ответа (ПО) – от 10 до 46,5%. Обобщенная ЧОО и ПО в обзоре Zinzani et al. составила 67% и 26% соответственно [11]. Таким образом, частота ответа и полного ответа из основного исследования SG035–0003 [6] (ЧОО – 75%, ПО – 34%) и результаты программы NPP сопоставимы. Следует учесть, что оценка ответа в исследованиях NPP проводилась исследователями, без независимой оценки.

Среднее число предшествующих линий терапии – 2–4. Предшествующая терапии БВ аутоТГСК была проведена у 41,7–100% пациентов, а аллоТСК – у 2–17% пациентов (в 2 публикациях пациенты с аллоТСК отсутствуют). Число пациентов, рефрактерных к первой линии терапии, – от 31 до 88%. Медиана длительности ответа (ДО) составила от 4 до 9,3 мес. во всех исследованиях, кроме итальянского с 31,5 мес. [22]. Таким образом, медианы длительности ответа из программы NPP сопоставимы с исследованием SG035–0003, где она составила 6,7 мес.

Медиана ВВП составила от 5 до 11 мес. Медиана ОВ была достигнута только в греческом исследовании и составила 26,5 мес. [18]. Среднее число циклов БВ составило от 4,5 до 10,5. Годовая ОВ лежит в диапазоне от 67 до 83%, двухлетняя ОВ – от 57,8 до 67%, 3-летняя ОВ в итальянском исследовании [22] достигла 74,6%.

Частота ответа

В масштабных итальянском и французском исследованиях лучший ответ наблюдался после 4 циклов БВ и составил 59,8% и 60,4%, из них полных ответов – 31,6% и 33,8% соответственно [16, 17]. Однако ближе к концу исследований частота ответа снизилась до 48,3% и 33,5% соответственно. Аналогичное снижение частоты ответа произошло в других исследованиях [19, 20, 22].

В другом итальянском исследовании 70,7% пациентов ответили на терапию после 3 циклов БВ (21,5% полных ответов), а итоговая частота ответа составила 29,2% (21,5% полных ответов) [19]. Еще в одном итальянском исследовании лучшая частота ответа составила 69,8% (46,5% полных ответов) с медианой времени до объективного ответа 12,3 недели (около 4 циклов БВ), а в конце исследования – 53,4% (44,2% полных ответов) [22].

В турецком исследовании частота ответа на ранней стадии лечения (2–5 циклов БВ) составила 63,5% (26,5%

Таблица 4. Характеристика пациентов и результаты эффективности брентуксимаба у взрослых пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения, из 13 публикаций

Характеристика	Perrot et al. [16]	Pellegrini et al. [17]	Angelopoulou et al. [18]	Zinzani et al. [19]	Salihoglu et al. [20]	Rothe et al. [21]	Gandolfi et al. [22]	Monjanel et al. [23]	Garciaz et al. [25]	Yang et al. [26]	Zinzani et al. [11]	Zinzani et al. [12]	Dada et al. [10]
Пациентов с ЛХ, чел.	240	234	95	65	58	45	43	32	24	22	207	480	903
Рефрактерны к 1 линии терапии, %	48,7	50,8	57	69,2	49	62	67,4	88	41,7	54,5	62–87	31–75	HP
Имели аутоТГСК, %	59,2	69,6	70	87,7	79,6	87 ¹	60,5	88	41,7	77,3 ¹	71	61–100	84 ¹
Имели аллоТГСК, %	15,4	0	2,1	4,6	15,5 ²		0	15	16,7 ²		13	0–17	
Среднее число пред. линий лечения	3	3	4	4	4	4	3	4	2	HP	4	4	≥3
Среднее число циклов БВ	6	6	8	8	7	7	8	7	5	5	4,5–10,5	5–8	≥5
Частота ответа, %	60,4	59,8	60	70,7	63,5	60	69,8	56	66,6	72,7	67	58–80	62,7
Частота ПО, %	33,8	31,6	23	21,5	26,5	22	46,5	34	45,8	18,2	26	10–40	31,8
Медиана ВВП, мес.	6,8	11	8	6,8	7	8	10,2	6,6	HP	5,7	6,8–9,0	5–10,5	HP
Медиана ОВ, мес.	НД	НД	26,5	НД	HP	НД	НД	HP	HP	НД	НД	НД	HP
Медиана ДО, мес.	8,4	HP	HP	HP	9	8	31,5	9,3	HP	4,4	8–9,3	4–9	HP
1-летняя ОВ, %	76,4	4,5 л 59,8	HP	20 мес. 73,8	70,6	83	3 л 74,6	HP	80	67,2	69–83	67–76	79,5
2-летняя ОВ, %	57,8		67		HP	HP			HP	HP	HP	58–67	HP
1-летняя ВВП, %	31,7	4,5 л 31,9	HP	20 мес. 24,2	32,8	43	3 л 36,7	18	67 ³	50	43	HP	47,6

¹ ауто и/или аллоТГСК; ² алло и аутоТГСК; ³ при медиане наблюдения 13 мес.

HP – не репортируется; НД – не достигнута; 3л – трехлетняя; 4,5л – 4,5-летняя

полных ответов у 49 пациентов), после 6 циклов БВ – только 32,4% среди 37 пациентов (21,6% полных ответа) [20].

Информация о быстром ответе на терапию БВ (после 3–4 циклов) есть также в двух обзорах по NPP публикациям [11, 12].

В масштабном итальянском исследовании было выявлено, что вероятность достижения ответа пациентами, у которых после 4 циклов БВ наблюдалось стабильное заболевание или прогрессия, близка к нулю [17]. Таких пациентов следует переводить сразу на другое лечение (только 1 из 84 пациентов перешел в полный ответ). Напротив, пациентам, у которых после 4 циклов БВ наблюдался частичный ответ, может быть важно продолжить терапию БВ (15 пациентов перешли в полный ответ при последующем лечении БВ). Аналогично в другом итальянском исследовании у 8 пациентов после 4 циклов БВ наблюдался частичный ответ, после дополнительных 4 циклов БВ они перешли в полный ответ [22].

После лечения БВ от 3 до 13,95% пациентов с полным ответом (до 7 пациентов в разных публикациях) оста-

ются в ремиссии с последующей трансплантацией [17, 19, 20, 22], от 3 до 20,9% пациентов (до 9 пациентов) – без последующей трансплантации [19, 22]. До 5% пациентов с полным ответом (от 5 до 11 пациентов) остаются в ремиссии без какого-либо последующего лечения [17, 18]. В базовом исследовании сообщается о 9 таких пациентах [6].

Пожилой возраст был отмечен как важный фактор, влияющий на ответ на терапию БВ, во французском, и итальянском исследованиях [16, 17]. В итальянском исследовании ответ на терапию был лучше у пожилых людей (> 60 лет, $p < 0,05$), а во французском, наоборот, у пожилых людей частота ответа была ниже. Также во французском исследовании возраст оказался прогностическим фактором для ВВП после БВ: медиана ВВП значительно короче у пациентов > 60 лет – 4,4 мес. против 7,1 мес. ($p < 0,021$). В греческом исследовании сообщается, что чувствительность к лечению перед БВ увеличивает возможность ответа на терапию ($p = 0,005$) [18].

Безопасность

В целом во всех публикациях отмечается, что лечение брентуксимабом было хорошо переносимо, а частота и виды токсичности сравнимы с тем, что сообщалось в более ранних публикациях.

Основными видами НЯ оказались неврологическая и гематологическая токсичности. Частота неврологической токсичности варьировалась от 21,5 до 41,5% [12, 16, 19–23], а частота нейропатии 3/4 степени – до 9,4% [11, 12, 16, 17, 19, 20, 22]. Эти данные соотносятся с базовым исследованием (у 42% пациентов наблюдалась периферическая сенсорная нейропатия и у 8% – нейропатия 3/4 степени) [6].

В двух исследованиях не было ни одного случая нейропатии 3/4 степени [21, 26]. В других двух исследованиях у 90% пациентов наблюдалось разрешение или снижение симптомов периферической нейропатии в среднем через 12 недель [17, 19], в другом исследовании неврологические симптомы у пациентов исчезли полностью после окончания лечения [22]. Аналогично в базовом исследовании у 80% пациентов с периферической нейропатией наблюдались разрешения или улучшения симптомов со средним временем в 13,2 недели [6].

В большом французском исследовании гематологическая токсичность любой степени включала анемию (39%), тромбоцитопению (28%) и нейтропению (23%) [16], в большом итальянском исследовании нейтропении 3/4 степени была у 3% пациентов, тромбоцитопения 3/4 степени – у 0,4% пациентов [17]. В турецком исследовании частота нейтропении составила 27,6% [20], в систематическом обзоре частота гематологической токсичности 3/4 степени – 12% (нейтропении – 8%, тромбоцитопении – 3%) [11]. В итальянском исследовании не было обнаружено значительной гематологической или инфекционной токсичности [22].

Другие наиболее частые НЯ любой степени (> 10% пациентов) включали утомляемость, тошноту, рвоту, запор, миалгию, лихорадку, зуд, алопецию, боль в конечностях, спазм мышц, диарею, инфекции и сепсис. Аналогичные данные представлены в базовом исследовании [6].

Снижение дозы требовалось в основном от 5,6 до 11% пациентов [11, 12, 19–21, 23], в самом маленьком исследовании (n=22, [26]) снижение дозы потребовалось у 18,2% пациентов, в большом французском исследовании снижение дозы по меньшей мере один раз было у 17% пациентов (у 11 пациентов – из-за нейропатии и у 2 – из-за печеночного цитолиза [16]).

Во французском исследовании у 229 (95,4%) пациентов основными причинами прекращения лечения БВ были прогрессирование заболевания (55%), планируемая трансплантация (25,3%) и токсичность (7,4%) [16]. В большом итальянском исследовании 44,8% пациентов прекратили прием БВ, 4% из них – из-за негематологической токсичности [17]. В других исследованиях лечение прекратили до 5% пациентов [11, 19], а в двух – ни одного [12, 21].

В одном из исследований сообщается о смерти пациента, получившего инфузию донорских лимфоцитов во время лечения БВ после развития реакции IV степени «трансплантат против хозяина» [12]. В другом исследовании есть данные о смерти 1 пациента с пневмонией после одного цикла БВ [26]. В трех публикациях смертельных случаев, связанных с препаратом, не было [12, 16, 22].

Таким образом, сведения о безопасности БВ показывают, что он хорошо переносится и его токсичность управляема. Общая частота и интенсивность токсичности в программе NPP схожа с базовым исследованием.

Популяция 3: взрослые пациенты с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессии после аутоТГСК

Для данной группы больных было найдено одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы (AETHERA), описанное в публикации Moskowitz et al. [1].

Это исследование оценивает эффективность БВ у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания после ВДХТ и аутоТГСК. Критерием включения в исследование было наличие одного из следующих факторов риска:

- ЛХ, резистентная к первой линии терапии;
- рецидив или прогрессирование ЛХ в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии;
- наличие экстранодального поражения, включая распространение нодальных масс в жизненно важные органы, при рецидиве до аутоТГСК.

В исследование было включено 329 пациентов старше 18 лет, которые получали БВ в дозе 1,8 мг/кг или плацебо (165 пациентов в группе БВ и 164 – плацебо). Было показано, что при медиане времени наблюдения в 30 мес. ВВП значительно увеличилась в группе БВ по сравнению с группой плацебо (отношение рисков 0,57, 95% ДИ: 0,40–0,81; p=0,0013). Медиана ВВП составила 42,9 мес. и 24,1 мес. в группе БВ и плацебо соответственно. Двухлетняя ВВП по независимой оценке составила 63% в группе БВ и 51% в группе плацебо.

Анализ ОВ не показал значительной разницы между группами лечения. За время исследования умерло 17% (28) больных в группе БВ и 16% (25) в группе плацебо. 72 (85%) пациента из группы плацебо, которые рецидивировали, получили последующую терапию и БВ вне клинического исследования.

Наиболее частым НЯ в группе БВ была периферическая сенсорная нейропатия (56% пациентов в группе БВ и 16% пациентов в группе плацебо) и нейтропении (35% и 12% пациентов соответственно). Снижение дозы из-за НЯ потребовалось у 32% пациентов в группе БВ и у 3% – в группе плацебо. НЯ стали причиной пропуска 9% доз в группе БВ и 3% доз – в группе плацебо. Периферическая нейропатия привела к прекращению приема БВ у 23% пациентов

Таблица 5. Исходы применения различных вариантов лечения ЛХ [31]

Показатель	Число лет сохраненной жизни (LY)	Число дополнительных лет с поправкой на качество (QALY)
БВ	4,80	2,93
ХТ±ЛТ	3,81	1,65
ХТ±ЛТ+аллоТСК	4,07	2,3

и к корректировке дозы (пропуск цикла или снижение дозы) у 31% пациентов. Тяжелые инфекции (3 и выше степени) наблюдались у 7% пациентов в группе БВ и у 6% в группе плацебо.

Согласно обновленным данным 2016 г. у пациентов из группы БВ 3-летняя ВВП составила 61% по сравнению с 43% в группе плацебо [13]. Медиана ВВП по мнению исследователей в группе БВ не была достигнута, а в группе плацебо составила 15,8 мес. У 88% пациентов из тех, у кого наблюдалась периферическая нейропатия в группе БВ, произошло снижение (23%) или полное исчезновение (65%) симптомов.

Это КИ имеет уровень доказательности В и демонстрирует, что консолидация БВ у пациентов с ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессии значительно улучшает ВВП в группе БВ по сравнению с плацебо.

Фармакоэкономические исследования

При поиске литературы было выявлено 4 фармакоэкономических исследования. Три исследования оценивают применение БВ у пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК [31–33], одно – у пациентов с риском рецидива ЛХ после аутоТГСК [34].

В клинико-экономическом исследовании применения БВ в работе Хачатрян и др. была построена Марковская модель на основе результатов 11 когортных проспективных и ретроспективных несравнительных исследований и опроса клинических экспертов [31]. Были оценены исходы и затраты на ведение 2 групп пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК: пациенты, для которых возможно лечение аллоТСК, и пациенты, для которых оно невозможно по медицинским показаниям. Модель прогнозирует переход между состоянием без прогрессирования, прогрессирование и смерть на фоне 3 методов лечения: ХТ±лучевая терапия (ЛТ), ХТ±ЛТ с дальнейшей аллоТСК, БВ.

Исходы применения различных вариантов лечения ЛХ представлены в табл. 5.

Пациенты пребывают в состоянии без прогрессирования 2,16 дополнительных лет жизни с поправкой на качество при лечении БВ, 0,44 года при ХТ±ЛТ, 1,53 года при ХТ±ЛТ+аллоТСК.

У пациентов, для которых применение аллоТСК является возможным, показатель приращения эффективности затрат (ICER) на один год сохраненной жизни/жизни с поправкой на качество (LY/QALY) составил:

- при сравнении БВ с ХТ±ЛТ – 5,8 млн руб./6,7 млн руб. соответственно;
- при сравнении ХТ±ЛТ+аллоТСК с ХТ±ЛТ – 6,4 млн руб./2,5 млн руб. соответственно.

Для пациентов, у которых применение аллоТСК не является возможным, ICER на один год сохраненной жизни/жизни с поправкой на качество при сравнении БВ с ХТ±ЛТ составил 5,9 млн руб./4,6 млн руб. соответственно.

Авторы отмечают, что терапия и БВ, и ХЛ±ЛТ+аллоТСК характеризуются величиной ICER, превышающей «порог готовности платить» в России (условно равный 3-кратному ВВП на душу населения).

При описании следующих 3 публикаций был произведен пересчет долларов США и фунтов стерлингов в рубли по среднему курсу центрального банка на август 2017 г. (курс доллара равен 59,6127 руб., курс фунта стерлинга равен 77,3673 руб.).

В публикации Parker et al. оценивалась экономическая эффективность БВ у пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК с точки зрения шотландского плательщика [32].

В качестве метода была использована разделенная модель выживания на основе программы Microsoft Excel, состоящая из трех состояний: ВВП, выживаемость после прогрессирования и смерть. В качестве сравнения были взяты БВ, ХТ±ЛТ и ХТ±ЛТ с намерением проведения аллоТСК. Данные об эффективности БВ были взяты из исследования SG035–0003 [14, 15].

Установлено, что ICER/QALY составил 3 млн руб. для БВ по сравнению с ХТ±ЛТ, тогда как ICER для ХТ±ЛТ с намерением проведения аллоТСК преобладает над БВ. Детерминированный анализ показал, что ICER/QALY для БВ составляет от 2,47 до 4,17 млн руб.

В публикации Babashov et al. был проведен анализ экономической эффективности терапии БВ для лечения р/р ЛХ после аутоТГСК с точки зрения канадского плательщика [33]. Для этого была построена аналитическая модель принятия решений (на основе Марковских моделей) для расчета затрат на БВ по сравнению с поддерживающей терапией (монотерапия гемцитабином).

Данные были взяты из исследования SG035–0003 [6] и из онкологического регистра Онтарио. Из регистра были включены 77 пациентов, которые получили ХТ, ЛТ, вторую аутоТГСК или аллоТСК при рецидиве после аутоТГСК и ВДХТ.

Было обнаружено, что лечение БВ увеличивает число дополнительных лет жизни с поправкой на качество на 0,544, а расходы – на 5,33 млн руб. на одного пациента, что соответствует ICER/QALY в размере 9,79 млн руб.

Авторы отмечают, что соглашения о разделении рисков или схемы доступа пациентов могли бы снизить затраты со стороны системы здравоохранения и обеспечить надлежащее медицинское обслуживание. Варианты схем разделения рисков, используемых в Европейском союзе, представлены в публикации Борковски и др. [35]

В публикации Hui et al. была построена Марковская модель для сравнения консолидационной терапии БВ и активного наблюдения в когорте пациентов в возрасте 33 лет с риском рецидива ЛХ после аутоТГСК [34].

Консолидация БВ увеличивает число лет сохраненной жизни на 2,1 года, а число дополнительных лет жизни с поправкой на качество – на 1,07 по сравнению с активным наблюдением. Однако консолидация БВ приводит к значительно большим расходам на здравоохранение по сравнению с активным наблюдением (22,6 млн руб. против 13,1 млн руб.). ICER/QALY для БВ по сравнению с активным наблюдением составил 8,86 млн руб.

Применение скидки 18% и 38% на препарат приведет к тому, что ICER/QALY составит 5,96 млн руб. и 2,98 млн руб. соответственно.

В публикации отмечено, что консолидация БВ при текущих ценах США экономически невыгодна при «пороге готовности платить» в 5,96 млн руб. за дополнительный год жизни с поправкой на качество.

Выводы

Обнаруженные в ходе поиска исследования проводились на четырех разных популяциях больных: взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК; взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии, в случае когда аутоТГСК не рассматривается как вариант терапии; аутоТГСК; смешанная популяция двух первых групп пациентов (взрослые пациенты с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК или после как минимум 2 линий предшествующей терапии, когда аутоТГСК и комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения), а также взрослые пациенты с CD30-положительной ЛХ при повышенном риске рецидива или прогрессии после аутоТГСК. В зависимости от выбранной популяции пациентов разница между частичным и полным ответом отличалась; отличались также другие показатели эффективности. В первой популяции больных наблюдалась разница в пользу БВ, во второй популяции процентное соотношение пациентов, которые полным или частичным образом ответили на терапию, также отличалось в пользу терапии БВ. В смешанной популяции пациентов исследовались частота полного ответа после определенного количества курсов терапии БВ и безопасность. Во всех найденных публикациях отмечалось,

что БВ хорошо переносим и его токсичность управляема. Для последней популяции пациентов найдено одно исследование, в котором ВВП для группы БВ была выше, чем для плацебо, однако не найдено отличий между ОВ в обеих группах.

Среди найденных фармакоэкономических исследований в трех оценивалось применение БВ у пациентов с р/р после аутоТГСК и в одном – у пациентов с риском рецидива после аутоТГСК. Результаты найденных исследований отличались в зависимости от условий моделирования и рассчитываемых показателей; в данных работах указывается на улучшение фармакоэкономических показателей в случае возможного снижения затрат на терапию.

Обсуждение

В этой обзорной статье были рассмотрены данные по эффективности БВ у трех популяций пациентов. Базовое исследование SGN035–0003 продемонстрировало эффективность БВ среди взрослых пациентов с р/р CD30-положительной ЛХ после аутоТГСК с частотой объективного ответа, равной 75%, и полного ответа – 34% [6, 14, 15]. Полученные в клиническом исследовании результаты подтвердились в реальной клинической практике в программе NPP в разных странах. В обзоре публикаций NPP обобщенная частота ответа и полного ответа составила 67% и 26% соответственно [12]. Среди 13 публикаций по смешанной популяции пациентов частота ответа составила от 56 до 80%, а частота полного ответа – от 10 до 46,5%.

В программе NPP было выявлено, что лучший ответ на терапию БВ появляется быстро, после 3–4 циклов, и это соотносится с 12,3 неделями до полного ответа в базовом исследовании [6]. Однако частота ответа снижается к концу исследований, и это следует иметь в виду при планировании последующей терапии. При полном ответе на терапию БВ целесообразно последующее проведение аллоТГСК.

Предварительная терапия БВ может позволить проведение аутоТГСК у рефрактерных пациентов с CD30-положительной ЛХ после как минимум 2 линий предшествующей терапии, у которых аутоТГСК и комбинированная химиотерапия до этого не рассматривались как вариант лечения. Это было доказано в исследовании Zinzani et al. [25], в обзоре Европейского агентства по лекарственным средствам [27] и исследованиях NPP.

После лечения БВ небольшая часть пациентов с полным ответом (до 7 пациентов в разных публикациях [17, 19, 20, 22]) остаются в ремиссии с последующей трансплантацией, часть пациентов (до 9 пациентов [19, 22]) – без последующей трансплантации. До 5% пациентов с полным ответом после терапии БВ (от 5 до 11 пациентов [17, 18])

остаются в ремиссии без какого-либо последующего лечения. В базовом исследовании сообщается о 9 (9%) таких пациентах [6].

Эффективность терапии БВ в качестве поддерживающей терапии у пациентов с повышенным риском рецидива ЛХ после аутоТГСК была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (AETHERA), которое имеет высокий уровень доказательности. При этом ВВП значительно увеличилась в группе БВ по сравнению с группой плацебо, а ОВ оказалась схожей.

Наиболее частыми НЯ были неврологическая и гематологическая токсичности. Сведения о частоте и степени

токсичности указывают, что БВ хорошо переносится и его токсичность управляема.

При анализе пациентов с р/р ЛХ после аутоТГСК показатель приращения эффективности затрат за дополнительный год жизни с поправкой на качество (ICER/QALY) для БВ по сравнению ХТ±ЛТ составил 6,7 млн руб. и 3 млн руб. с точки зрения российского и шотландского плательщика соответственно [31, 32]. ICER/QALY при сравнении терапии БВ с поддерживающей терапией составил 9,79 млн руб. У пациентов с риском рецидива после аутоТГСК было проведено сравнение консолидационной терапии БВ и активного наблюдения, ICER/QALY составил 8,86 млн руб.

Информация об авторах

Виктория Н. Степанова, младший научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: stepanova.victoria.nikolaevna@gmail.com

Мальвина Э. Холownia-Волоскова, научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: malwina.holownia@gmail.com

Дмитрий А. Андреев, к. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Государственного бюджетного учреждения города Москвы ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: dmitry_email08@gmail.com

Алина Д. Ермолаева, научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: ermolaeva_alina93@mail.ru

Мария В. Давыдовская, д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинского генетики Федерального бюджетного образовательного учреждения «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России», e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

Константин А. Кокушкин, директор ГБУ «ЦКИОМТ ДЗМ», e-mail: kokushkinka@mos.ru.

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-63-76

For citation: Stepanova V. N., Holownia-Voloskova M. E., Andreev D. A., Ermolaeva A. D., Davydovskaya M. V., Kokushkin K. A. Targeted drug brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory CD30- positive Hodgkin's lymphoma. Malignant Tumours 2017; 4: 63–76. (In Russ.)

Targeted drug brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma

V. N. Stepanova, M. E. Holownia-Voloskova, D. A. Andreev, A. D. Ermolaeva, M. V. Davydovskaya, K. A. Kokushkin

Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

Objective. To perform literature review of clinical trials reporting on the use of single-agent brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/kg therapy in adult patients with relapsed/refractory (R/R) CD30-positive Hodgkin lymphoma (HL).

Methods. A literature search was performed in Pubmed and eLIBRARY. RU databases to identify all studies published from 1 July 2007 until 1 July 2017. We used the key words "brentuximab vedotin" and "Hodgkin lymphoma" simultaneously. The inclusion criteria

required that study population included ≥ 20 adult patients with R/R HL. We included clinical trials, systematic reviews, meta-analysis, pharmacoeconomic studies: total 25 publications met inclusion criteria. Publications were grouped by 3 BV indications in instruction for use: adult patient with relapsed/refractory CD30-positive Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplantation (post-ASCT), adult patient with refractory CD30-positive HL after failure of at least 2 prior multiagent chemotherapy regimens in patients who are not candidates for ASCT, adult patient with classical HL at high risk of relapse or progression post-ASCT.

Results. Overall response rate (ORR) and complete rate (CR) were 75% and 34% respectively in adult patients with R/R CD30-positive HL post-ASCT in SGN35–0003 study. In patients with refractory HL after failure of at least 2 prior multiagent chemotherapy regimens who are not candidates for auto-SCT ORR and CR were 40% and 30% respectively. In mixed population ORR were 56–80%, CR – 10–46.5%. In patients with CD30-positive Hodgkin lymphoma at increased risk of relapse or progression following ASCT ORR was not evaluated, median progression-free survival was improved in patients in BV group compared with those in placebo group (42.9 and 24.1 months respectively). Overall survival in both group was similar.

In patients with R/R CD30-positive HL the incremental cost-effectiveness ratio per quality-adjusted life year (ICER/QALY) was 6.7 million rub. и 3 million rub. from a Russian and a Scottish healthcare payer respectively. ICER/QALY when BV compared with best supportive care was 9.79 million rubles. In patients who were at risk for HL repapse after ASCT if BV consolidation compared with active surveillance ICER/QALY was 8.86 million rub.

Conclusion. As a result of the literature review, it was found that the response rate, the complete response to BV therapy, and the overall survival and progression-free survival with use of BV in different patient populations differ; in most cases, the result of effectiveness favors BV. The found safety data indicated a good tolerability of the drug. The results of the found pharmacoeconomic studies differ depending on the comparison therapy and the accepted pharmacoeconomic indicator.

Keywords: brentuximab vedotin, relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma, relapse, clinical trial

Information about the authors

Victoria N. Stepanova, MPharm, Junior Researcher, Department of Clinical Research, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: stepanova.victoria.nikolaevna@gmail.com

Malwina E. Holownia-Voloskova, MPharm, Research Scientist, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: malwina.holownia@gmail.com

Dmitriy A. Andreev, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Research, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: dmitry_email08@gmail.com

Alina D. Ermolaeva, MPharm, Research Scientist, Department of Clinical Research, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: ermolaeva_alina93@mail.ru

Maria V. Davydovskaya, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science, e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

Konstantin A. Kokushkin, MD, Director, SBI "CTHTAC MDH", e-mail: kokushkinka@mos.ru.

Литература • References

1. Инструкция на брентуксимаб ведотин (Электронный ресурс): офиц. сайт государственного реестра лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 20.08.2017). [Instructions to Brentuximab vedotin (Electronic resource): Offic. site of the state register of medicines, URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (August 20, 2017) (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2014. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, 2014 (In Russ.)].
3. Демина Е. А. Брентуксимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина // Клиническая онкогематология. 2016. Т. 9. № 4. С. 398–405. [Demina E. A. Brentuximab vedotin: new possibilities of treatment of relapses and refractory forms of Hodgkin", s lymphoma, Clinical oncohematology, 2016, Vol. 9, No. 4, pp. 398–405 (In Russ.)].
4. Sirohi B., Cunningham D., Powles R. et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin", s lymphoma, Annals of Oncology, 2008, Vol. 19, Nol. 7, pp. 1312–1319.
5. Eichenauer D. A., Engert A., Andre M. et al. Hodgkin"s lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2014, Vol. 25, Suppl 3, pp. iii70–75.
6. Younes A., Gopal A. K., Smith S. E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin"s lymphoma, Journal of Clinical Oncology, 2012, Vol. 30, № 18, pp. 2183–2189.

7. Moskowitz C. H, Nademanee A., Masszi T. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, 2015, Vol. 385, No. 9980, pp. 1853-1862.
8. Bonthapally V., Wu E., Macalalad A., Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data, *Current Medical Research Opinion*, 2015, Vol. 31, No. 5, pp. 993-1001.
9. Bonthapally V., Yang H., Ayyagari R. et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis, *Current Medical Research Opinion*, 2015, Vol. 31, No. 7, pp. 1377-1389.
10. Dada R., Zekri J., Al Saadi R. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2016., Vol. 16, No. 6, pp. 739-745.
11. Zinzani P. L. et al. Experience of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the Named Patient Program: Review of the, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2015, Vol. 95, No. 3, pp. 359-369.
12. Zinzani P. L. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016, Vol. 104, pp. 65-70.
13. Sweetenham J. et al. Updated Efficacy and Safety Data From the AETHERA Trial of Consolidation With Brentuximab Vedotin After Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse, *Blood*, 2016, Vol. 126, No. 23, p. 3172.
14. Gopal A. K. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, *Blood*, 2015, Vol. 125, No. 8, pp. 1236-43.
15. Chen R. et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, *Blood*, 2016, Vol. 128, No. 12, pp. 1562-1566.
16. Perrot A. et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program, *Haematologica*, 2016, Vol. 101, No. 4, pp. 466-473.
17. Pellegrini C. et al. Italian real life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study on 234 relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma, *Oncotarget*, 2017.
18. Angelopoulou M. K. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience, *Hematological Oncology*, 2017, pp. 1-8.
19. Zinzani P. L. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials, *Haematologica*, 2013, Vol. 98, No. 8, pp. 1232-1236.
20. Salihoglu A. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey, *Ann. Hematol.*, 2015, Vol. 94, No. 3, pp. 415-420.
21. Rothe A. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience, *Blood*, 2012, Vol. 120, No. 7, pp. 1470-1472.
22. Gandolfi L. et al. Long-Term Responders After Brentuximab Vedotin: Single-Center Experience on Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma Patients, *Oncologist*, 2016, Vol. 21, No. 12, pp. 1436-1441.
23. Monjanel H. et al. Brentuximab vedotin in heavily treated Hodgkin and anaplastic large-cell lymphoma, a single centre study on 45 patients, *Br. J. Haematol.*, 2014, Vol. 166, No. 2, pp. 306-308.
24. Zinzani P. L. et al. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients, *Oncologist*, 2015, Vol. 20, No. 12, pp. 1413-1416.
25. Garciaz S., Coso D., Peyrade F. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma, *Hematol. Oncol.*, 2014, Vol. 32, No. 4, pp. 187-91.
26. Yang Q. M. et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: a multicenter analysis from Asia, *OncoTargets and Therapy*, 2014, Vol. 7, pp. 1717-1722.
27. Gravanis I. et al. The European Medicines Agency Review of Brentuximab Vedotin (Adcetris) for the Treatment of Adult Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use, *Oncologist*, 2016, Vol. 21, No. 1, pp. 102-109.
28. Younes A. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas, *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, No. 19, pp. 1812-1821.
29. Fanale M. A. et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies, *Clin. Cancer Res.*, 2012, Vol. 18, No. 1, pp. 248-255.

30. Ogura M. et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma, *Cancer Science*, 2014, Vol. 105, No. 7, pp. 840–846.
31. Хачатрян Г. Р. Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина // *Фармакоэкономика*. 2016. [Khachatryan G. R. Kliniko-ekonomicheskoe issledovanie primeneniya brentuksimaba vedotina u vzroslykh patsientov s retsidiviruyushchei ili refrakternoi limfomoi Khodzhkina, *Farmakoeconomika*, 2016 (In Russ.)].
32. Parker C. et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant: a cost-effectiveness analysis in Scotland, *Journal of Medical Economics*, 2017, Vol. 20, No. 1, pp. 8–18.
33. Babashov V. et al. Economic evaluation of brentuximab vedotin for persistent Hodgkin lymphoma, *Current Oncology*, 2017, Vol. 24, No. 1, pp. e6-e14.
34. Hui L. et al. Cost-effectiveness analysis of consolidation with brentuximab vedotin for high-risk Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation, *Cancer*, 2017, pp. 1–9.
35. Борковски Л. Использование инструментов разделения рисков и процедур раннего доступа к лечению в Европейском союзе // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2016. Т. 9. №9. С. 3–8. [Borkovski L. Ispol'zovanie instrumentov razdeleniya riskov i protsedur rannego dostupa k lecheniyu v Evropeiskom soyuze, *Problemy standartizatsii v zdravookhranении*, 2016, Vol. 9, No. 9, pp. 3–8 (In Russ.)].