Держим в фокусе: нежелательные явления при терапии пациентов с ДВКЛ

Для лечения лимфатических опухолей применяется широкий спектр лекарственных препаратов: алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые АБ, препараты растительного происхождения и др.

Нежелательные побочные явления (НЯ) лекарственной терапии опухолей

1. Гематологическая токсичность:

• нейтропения (все препараты, кроме винкристина, блеомицина, проспидина); в наибольшей степени характерна для доцетаксела, топотекана, антрациклинов;
• анемия (многие препараты, особенно цисплатин);
• тромбоцитопения (многие препараты).

2. Нефротоксичность (цисплатин):

• развивается при дозе> 50 мг/м^2;
• профилактика – водная нагрузка и форсированный диурез.

3. Нейротоксичность (винкаалкалоиды, таксаны, цисплатин, оксалиплатин):

• профилактика – не существует;
• лечение – ↓ дозы или отмена препарата.

4. Гепатотоксичность:

• проявляется повреждением гепатоцитов (цитарабин), вено-окклюзионной болезнью (цитарабин, циклофосфамид, митомицин) или фиброзом (метотрексат).

5. Кардиотоксичность (антрациклины, высокие дозы фторурацила, трастузумаб):

• проявляется транзиторной аритмией, а при ↑ кумулятивной дозы антрациклинов – кардиомиопатией и ↓ сократительной способности ЛЖ;
• для фторпиримидинов более характерна ишемия миокарда из-за коронароспазма;
• max кумулятивная доза доксорубицина – 550 мг/м^2, эпирубицина – 1000 мг/м^2, даунорубицина – 500 мг/м^2, митоксантрона – 160 мг/м^2.

Степени тяжести НЯ

1	Легкие НЯ – незначительное событие, не требующее специального медицинского вмешательства, только бессимптомные лабораторные данные
2	Умеренные НЯ – минимальное терапевтическое вмешательство, коррекция симптоматической терапией
3	Тяжелые НЯ – выраженные симптомы, требующие госпитализации, проведения заместительной терапии, инвазивное вмешательство
4	Опасные для жизни или инвалидизирующие НЯ – осложненные острыми, опасными для жизни метаболическими или СС осложнениями, такими как недостаточность кровообращения, кровотечение, сепсис, необходимость интенсивной терапии или экстренной инвазивной процедуры
5	Фатальные НЯ – приведшие к смерти

С внедрением в клиническую практику таргетных препаратов появляется новый (?) спектр НЯ.

Иммуноконъюгаты

Иммуноконъюгаты – терапевтические молекулы, таргетно направленные на гибель опухоли с минимальным вовлечением здоровых тканей.

В состав иммуноконъюгата **полатузумаб ведотин** входит цитостатик ауристатинового ряда – монометилауристатин Е (ММАЕ):
• ММАЕ – ингибитор тубулина.
• ММАЕ имеет нейтральный заряд, способен к диффузии через мембраны, оказывает воздействие на соседние клетки.
• ММАЕ обладает высокой цитотоксичностью, поэтому свободная циркуляция в кровотоке невозможна, необходима таргетная доставка посредством антитела.

Palanca-Wessels MC et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. Lancet Oncol. 2015 Jun;16(6):704-15.
Dornan D, Bennett F et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9.
Polson AG, Ho WY, Ramakrishnan V. Investigational antibody-drug conjugates for hematological malignancies. Expert Opin Investig Drugs. 2011 Jan;20(1):75-85.
Francisco JA, Cerveny CG et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65.

Полатузумаб ведотин – конъюгат антитело-лекарственный препарат, нацеленный на CD79b на поверхности злокачественных В-клеток, обеспечивающий доставку мощного агента, разрушающего микротрубочки прямо в клетках:[1,2]

VC линкер:[1]
• расщепляется лизосомальными ферментами;
• стабилен в обращении

Анти-CD79b:[2]
• нацелен на злокачественные В-клетки;
• не экспрессируется на жизненно важных тканях

Модифицированный Fc-фрагмент:
• не распознается FcγR иммунными клетками;
• нет АЗКЦ как при анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антителах

ММАЕ:
• очень мощный;
• разрушает микротрубочки

АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность

1. Dornan D, Bennett F et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9.
2. Polson AG, Ho WY, Ramakrishnan V. Investigational antibody-drug conjugates for hematological malignancies. Expert Opin Investig Drugs. 2011 Jan;20(1):75-85.

Таргетная доставка высокоактивного цитостатического агента ММАЕ в клетки посредством конъюгирования с анти-CD79b антителом способствует управляемому профилю безопасности.

Показания к применению полатузумаба ведотина[1]**:**
• в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином и преднизолоном **(Pola-R-CHP)** для лечения взрослых пациентов с ранее нелеченной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ);
• в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (**Pola-BR**) для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р ДВКЛ), которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Важные аспекты при применении полатузамаба ведотина[1]

Премедикация: в случае, если премедикация ранее не проводилась, следует провести ее антигистаминным препаратом и антипиретиком перед применением полатузумаба ведотина.

Профилактика нейтропении

Профилактика тромбоцитопении и анемии

Профилактика инфекций

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в ходе терапии	Контроль развернутого ОАК перед каждым введением полатузумаба ведотина	Тщательное наблюдение за пациентами в ходе лечения на предмет признаков и симптомов инфицирования, и в случае их возникновения – медицинская консультация

Более подробную информацию о профиле безопасности и тактиках в случае возникновения НЯ см. в инструкции по медицинскому применению препарата полатузумаб ведотин.

Профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛО)
• У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой и быстро пролиферирующей опухолью риск СЛО может быть повышен.
• Пациентам с верифицированной ДВКЛ и высокой опухолевой нагрузкой перед началом терапии полатузумабом ведотином для предотвращения СЛО рекомендуется начинать лечение с предфазы: дексаметазон 10 мг/м^2 в/в 1-3-й дни + инфузионная терапия (2-3 литра в сут) + прием аллопуринола.
• Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения СЛО в ходе терапии полатузумабом ведотином.
Клинические рекомендации (проект). Агрессивные нефолликулярные лимфомы. 2021-2022 гг.

Схема терапии Pola-R-CHP (1-я линия ДВКЛ)[1]
• Терапия проводится фиксированным курсом: 6 циклов Pola-R-CHP + 2 цикла монотерапии ритуксимабом (каждый цикл – 21 день).
• Последовательность введения препаратов в день 1 каждого цикла: после применения преднизолона полатузумаб ведотин, ритуксимаб, циклофосфамид и доксорубицин можно вводить в любой последовательности.

Циклы 1-6	Премедикация перед инфузией	День 1: • преднизолон 100 мг внутрь; • **полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в;** • ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в; • циклофосфамид 750 мг/м^2 в/в; • доксорубицин 50 мг/м^2 в/в	Дни 2-5: • преднизолон 100 мг внутрь	Пауза 16 дней между инфузиями	Повтор
Циклы 7-8	Премедикация перед инфузией	День 1: • ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в	Пауза 20 дней между инфузиями	Повтор	

• Профиль безопасности комбинации Pola-R-CHP сопоставим с R-CHOP.
• В группе Pola-R-CHP наблюдалось <НЯ, ведущих к ↓ дозы.

%	Pola-R-CHP (n=435)	R-CHOP (n=438)
Любая ст.	97,9	98,4
Ст. 3-4	57,7	57,5

Ст. 5	3,0	2,3
Серьезные НЯ	34,0	30,6
НЯ ведущие к:		
отмене любого из препаратов	6,2	6,6
↓ дозы любого препарата	9,2	13,0

Tilly H, Morschhauser F et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363.
ASCO 2022 (P7561).

Pola-R-CHP: коррекция дозы при нейтропении[1]

Нейтропения 3-4 ст. тяжести в день 1 любого цикла
↓
Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя АЧН до >1000/мкл
↓

Восстановление показателя АЧН до >1000/мкл в течение 7 дней включительно ↓ В рамках цикла терапии возобновить применение всех препаратов без дополнительного ↓ дозы	Восстановление показателя АЧН до >1000/мкл после дня 7 ↓ Возобновить применение всех препаратов, при этом рассмотреть ↓ дозы циклофосфамида и/или доксорубицина на 25-50% ↓ Если ранее доза циклофосфамида и/или доксорубицина была снижена на 25%, рассмотреть ↓ дозы одного или обоих препаратов на 50%

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

Схема терапии Pola-BR (р/р ДВКЛ)[1]
• Терапия проводится фиксированным курсом: 6 циклов Pola-BR (каждый цикл – 21 день).
• Последовательность введения препаратов (Pola-BR) в день 1 каждого цикла: полатузумаб ведотин, бендамустин и ритуксимаб можно вводить в любой последовательности.

Циклы 1-6	Премедикация перед инфузией	День 1: • **полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в/в** • бендамустин 90 мг/м^2 в/в • ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в	День 2: • бендамустин 90 мг/м^2 в/в	Пауза 19 дней между инфузиями	Повтор

Схема Pola-BR имеет управляемый профиль безопасности; никаких новых сигналов безопасности не было выявлено при более длительном наблюдении в рандомизированных группах и у пациентов в расширенной когорте.

%	Рандомизированная когорта		Расширенная когорта
	Pola-BR (n=39)	BR (n=39)	Pola-BR (n=106)
Любая ст.	100,0	97,4	99,1

Ст. 3-4	87,2	71,8	78,3
Нейтропения	46,2	33,3	29,2
Тромбоцитопения	38,5	23,1	14,2
Ст. 5	28,2	25,6	5,7

Sehn LH et al. ASH 2022. Abstr 4260.

Pola-BR: коррекция дозы при нейтропении[1]

Нейтропения 3-4 ст. тяжести* в день 1 любого цикла
↓
Приостановить применение всех препаратов до восстановления показателя АЧН до >1000/мкл
↓

Восстановление показателя АЧН до >1000/мкл в течение 7 дней включительно
↓

В рамках цикла терапии возобновить применение всех препаратов без дополнительного ↓ дозы

Восстановление показателя АЧН до >1000/мкл после дня 7
↓

Возобновить применение всех препаратов, при этом ↓ дозу бендамустина* с 90 мг/м^2 до 70 мг/м^2 или с 70 мг/м^2 до 50 мг/м^2
↓

Если ранее доза бендамустина была снижена до 50 мг/м^2, следует прекратить применение всех препаратов

**Если первичной причиной является лимфома, ↓ дозы бендамустина может не потребоваться*

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Полатузумаб ведотин, ЛП-006599
Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Полатузумаб ведотин перейдите по ссылке: http://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/polivy.htm...