

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

Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. The Lancet 2015, No. 9980, p1853–1862

Úvod:

Součástí standardní terapie relabovaného či primárně refrakterního Hodgkinova lymfomu (HL) je vysokodávkovaná chemoterapie následovaná autologní transplantací periferních krvetvorných buněk (autoPBSCT). Bohužel, většina pacientů s nepříznivými rizikovými faktory po transplantaci progreduje. Studie AETHERA měla za cíl stanovení vlivu podání časně konsolidace po autoPBSCT na délku doby do progresu HL. Konsolidace zahrnovala 16 cyklů aplikace brentuximab vedotinu (BV), což je konjugát chimérické anti-CD30 protilátky a antimikrotubulinového činidla monometyl-auristatinu E.

Pacienti a metodika:

Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii fáze 3 se dvěma rameny, brentuximab vedotin či placebo. Týkala se pacientů s histologicky potvrzeným Hodgkinovým lymfomem časně (30 – 45 dnů) po vysokodávkované chemoterapii a následné autoPBSCT s alespoň jedním z následujících rizikových faktorů: primárně refrakterní HL (nemožnost dosažení celkové remise), relabovaný HL (doba celkové remise kratší než 12 měsíců) nebo extranodální postižení na začátku předtransplantační vysokodávkované chemoterapie. Po podání vysokodávkované chemoterapie muselo být dosaženo celkové remise (37 % pacientů), partiální remise (24 %), či alespoň stabilního onemocnění (28 %). Pacienti dříve užívající BV byli vyloučeni. Primárním cílem studie bylo stanovení délky doby od randomizace do progresu HL či smrti.

Bylo aplikováno celkem 16 cyklů BV v dávce 1,8 mg/kg intravenózně v 21denním intervalu nebo placebo. Progrese onemocnění byla hodnocena dle kritérií z r. 2007, CT vyšetření se provedlo před zahájením aplikace a dále ve 3., 6., 9., 12., 18. a 24. měsíci. Po uplynutí 24 měsíců od zahájení aplikace studiové medikace byli pacienti monitorováni jednou za 6 měsíců.

Výsledky:

Celkem bylo do studie zařazeno 329 pacientů, do skupiny s brentuximab vedotinem 165, do skupiny s placebem 164 (nábor od 6.4.2010 do 21.9.2012). U všech pacientů byla léčba ukončena k 25.7.2013. Důvodem bylo absolvování všech 16 cyklů terapie (47 % pacientů ve skupině s BV a 49 % ve skupině s placebem), progresu HL (15 % a 42 % pacientů), výskyt nežádoucích účinků (33 % a 6 %) či přání pacienta (5 % a 2 %).

Medián doby do progresu onemocnění u pacientů, kterým byl aplikován BV, byl 42,9 měsíců, ve skupině s placebem pouze 24,1 měsíců. Po 2 letech nebyla prokázána progresu onemocnění u 63 % pacientů ve skupině s BV a u 51 % ve skupině s placebem. V době analýzy již zemřelo 17 % pacientů ze skupiny s BV a 16 % ve skupině s placebem.

Nežádoucí účinky:

K nejčastějším nežádoucím účinkům patřila periferní sensorická neuropatie 1. a 2. stupně (67 % pacientů s BV, 19 % s placebem), 3. stupně dosáhla pouze u 13 % pacientů, 4. stupeň nebyl zaznamenán. Neutropenie byla častější u pacientů, kterým byl podáván BV (64 % a 22 %), k rozvoji febrilní neutropenie došlo pouze u 1 pacienta. Infekční komplikace nejméně 3. stupně se vyskytly u 7 % pacientů ve skupině s BV a 6 % ve skupině s placebem.

Závěr:

Dle dříve provedených studií dochází velice brzy po autologní transplantaci k relapsu či progresi Hodgkinova lymfomu: 71 % pacientů progreduje do 1 roku, 90 % do 2 let po provedení autoPBSCT. Studie AETHERA prokázala, že podání brentuximab vedotinu jako konsolidační terapie poskytuje signifikantně delší dobu do progresse onemocnění než placebo a navíc je velmi dobře tolerována. Pacienti ve větvi s placebem po ukončení studie potřebovali mnohem častěji další terapii a také téměř 2x častěji podstoupili alogenní transplantaci periferních krvevorných buněk.

Zpracovala: MUDr. Eva Mičulková, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno