

# Оновлений систематичний огляд, метааналіз та мережевий метааналіз клінічних переваг та безпеки гемтузумабу озогаміцину в лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу в різних підгрупах пацієнтів

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32805

У попередніх дослідженнях встановлено загальні результати застосування гемтузумабу озогаміцину (ГО), гуманізованого антитіла до антигену CD33, для лікування гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ). Метою цього оновленого систематичного огляду, метааналізу та мережевого метааналізу було всебічне вивчення клінічних переваг та безпеки застосування ГО при різних підтипах ГМЛ. **Матеріали та методи.** За даними PubMed, Embase, Cochrane та китайських баз даних проведено пошук рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і ретроспективних когортних досліджень, в яких вивчали клінічну ефективність і безпеку ГО при ГМЛ. Для розрахунку сумарних розмірів ефекту та 95% довірчого інтервалу (ДІ) використовували модель випадкових ефектів. Відносний ризик (ВР) використовувався для оцінки повної ремісії (ПР), ранньої смертності та токсичності препарату. Відношення / коефіцієнт ризику (КР) використовувалися для аналізу показників виживаності. **Результати.** Проаналізовано 15 РКД і 15 ретроспективних когортних досліджень (сумарна кількість осіб, які отримували ГО, становила 4768, а число учасників контрольної групи — 6466 відповідно). Застосування ГО характеризувалося тенденцією до підвищення показника ПР (ВР 0,95;  $p=0,084$ ) та значного росту показників виживаності (КР загальної виживаності (ЗВ) становив 0,86 ( $p=0,003$ ); КР виживаності без подій (ВБП) — 0,86 ( $p=0,015$ ), КР виживаності без рецидивів (ВБР) — 0,83 ( $p=0,001$ ) та КР кумулятивної частоти рецидивів (КЧР) — 0,82 ( $p < 0,001$ ) відповідно). Переваги застосування ГО щодо ПР та показників виживаності були очевидними в каріотипах сприятливого та проміжного ризику ( $p \leq 0,023$ ). Переваги застосування ГО також пов'язані з мутаціями гена нуклеофосміну 1 (*NPM1*) ( $p \leq 0,04$ ), гена внутрішньої тандемної дуплікації дикого типу FMS-подібної тирозинкінази 3 (*FLT3-ITD*) ( $p \leq 0,03$ ), з віком  $< 70$  років ( $p < 0,05$ ), з первинним ГМЛ ( $p \leq 0,017$ ) і антигеном *CD33(+)* ( $p \leq 0,021$ ). Додавання ГО до індукційної терапії ( $p \leq 0,011$ ) та застосування цього препарату в нижчій дозі ( $< 6$  мг/м<sup>2</sup>) ( $p \leq 0,03$ ) також підвищували рівень виживаності пацієнтів. Проте використання вищої дози ГО ( $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup>) пов'язане із підвищеним ризиком ранньої смертності (ВР 2,01,  $p=0,005$ ), розвитком побічних ефектів, пов'язаних з печінкою (ВР 1,29,  $p=0,02$ ), і тенденцією до вищого ризику венооклюзійної хвороби печінки або синдрому синусоїдальної обструкції (ВОХ / СОС) (ВР 1,56,  $p=0,072$ ). **Висновки.** В отриманих результатах встановлено терапевтичні переваги та безпеку застосування ГО при ГМЛ, особливо при деяких підтипах патології.

**Ключові слова:** гострий мієлоїдний лейкоз; гемтузумабу озогаміцин; відповідь; виживаність; токсичність; метааналіз; мережевий метааналіз.

101

## ВСТУП

ГМЛ — гетерогенна гематологічна злоякісна пухлина, що характеризується накопиченням мієлоїдних клітин-попередників [1], факторами підвищеного ризику розвитку якої є вік, цитогенетичні та генетичні особливості, які відіграють вирішальну роль у визначенні прогнозу та рекомендацій щодо вибору терапії [2].

Застосування традиційної індукційної хіміотерапії при ГМЛ, що поєднує використання антрацикліну з цитарабіном (наприклад даунорубіцину та цитарабіну) [3] супроводжується високою токсичністю та граничними показниками ПР (53–58%), особливо в когортах пацієнтів літнього віку [4]. У зв'язку з чим застосування антитіл проти пухлинних антигенів може бути багатобічним у лікуванні ГМЛ, оскільки є високоефективним при інших гематологічних злоякісних новоутвореннях [5].

ГО — це гуманізований кон'югат антитіла та лікарського засобу, що складається з моноклонального антитіла, спрямованого проти *CD33* антигену, ковалентно зв'язаного з напівсинтетичною похідною каліхеаміцину. Зв'язування ГО з *CD33* на blastах при ГМЛ супроводжується інтерналізацією комплексу ГО — *CD33* і вивільненням токсину внутрішньоклітинно, що призводить до ушкодження ДНК і загибелі клітин [6]. У зв'язку з тим, що дія цього комплексу спрямована на *CD33*, передбачається, що він зумовлює більш високу специфічність щодо ушкодження клітин ГМЛ без руйнування нормальних гемопоетичних стовбурових клітин та органів. Так, експресія статусу *CD33* може вплинути на терапевтичну ефективність ГО. Спочатку ГО був схвалений Управлінням

з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration — FDA) для лікування рецидиву ГМЛ, згодом через надмірну токсичність у високих дозах ( $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup>) рекомендації щодо його застосування скасували [7]. Однак у подальших РКД, таких як AML-15 [8], AML-16 [9] і ALFA-0701 [10] зафіксовано, що прийом цього препарату в нижчій дозі (3–5 мг/м<sup>2</sup>) поєднано з даунорубіцином підвищував показник виживаності. За винятком експресії статусу *CD33*, дози ГО та його застосування у складі комбінованих схем терапії, на ефективність лікування ГО також можуть впливати інші клінічні фактори, зокрема вік, стать, мутації (такі як мутації гена *NPM1* і гена *FLT3 (FLT3-ITD)*), наявність первинного чи вторинного ГМЛ, цитогенетичні ризику та стадії терапії [9, 10, 14–16].

Проте до цього часу в жодному опублікованому дослідженні не оцінено всебічної терапевтичної ефективності ГО в усіх підгрупах, згаданих вище, тому проведено цей метааналіз для оцінки ефективності ГО в різних популяціях хворих для уточнення цільової когорти подальшого призначення препарату. Крім того, проведено мережевий метааналіз для порівняння ефективності ГО у складі різних комбінованих методів лікування в РКД.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### Стратегія пошуку та вибір дослідження

Пошук літератури проводився шляхом аналізу таких баз даних, як PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang і China National Knowledge Infrastructure. Метааналіз охоплював дослідження, що опубліковані англійською або китайською мовами та належать до ретроспективних когортних досліджень, або РКД, в яких зазначалося про терапевтичну ефективність

ГО при ГМЛ та здійснювалося порівняння результатів групи застосування ГО з контрольною групою щодо отриманої відповіді на терапію та виживаності пацієнтів.

### ОЦІНКА РИЗИКУ УПЕРЕДЖЕНості ТА ЯКОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методологічну якість досліджень незалежно оцінено двома авторами (Ху Q., Не S.) за шкалою Ньюкасла — Оттави [18] та за допомогою інструменту аналізу ризику упередженості Кокранівського співробітництва [19], які використовувалися для когортних досліджень та РКД відповідно. Будь-які розбіжності вирішувалися шляхом обговорення. Упередженість публікації оцінено за допомогою воронкоподібних графіків, а також завдяки тестам Бегга [20] і Еггера [21], а також програми Stata 15.1.  $p$ -значення  $<0,05$  свідчили про упередженість публікації.

### ВИЛУЧЕННЯ ДАНИХ

Клінічну інформацію незалежно взято з кандидатських досліджень двома авторами (Ху Q., Не S.). Будь-які розбіжності вирішувалися шляхом обговорення або консультації з третім автором (Yu L.).

Прогностичними кінцевими точками аналізу були ПР, ЗВ, ВБП, ВБР і КЧР. ВР і КР використовувалися для оцінки ПР і результатів виживаності відповідно. Дані переважно отримані з багатофакторного аналізу; в іншому випадку показники ВР і КР отримані з однофакторного аналізу, кривих виживаності Каплана — Меєра або кількісних звітів, як у дослідженні Tierney та співавт. [23].

### СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Об'єднаний ВР та 95% ДІ для ПР отримані за методом Мантеля — Гензеля, а об'єднані КР з 95% ДІ для ЗВ, ВБП, ВБР та КЧР розраховані за методом зворотної дисперсії [24]. Усі аналізи виконані за допомогою програмного забезпечення Stata 15.1. Баєсівський мережевий метааналіз виконаний за допомогою програмного забезпечення R 4.0.2. Усі аналізи базувалися на опублікованих даних. Схвалення етичної комісії та отримання згоди від пацієнтів не були необхідними для цього дослідження.

### РЕЗУЛЬТАТИ

#### Характеристика досліджень

З-понад 1170 проаналізованих посилань на дослідження вивчено 30 клінічних досліджень, з яких 15 належали до РКД та 15 — до ретроспективних когортних досліджень.

Загалом проаналізовано результати 11 234 пацієнтів, зокрема 11 105 осіб із ГМЛ [8–15, 27–48] та 129 хворих на мієлодиспластичний синдром (МДС) підвищеного ризику [9, 48]. В усіх дослідженнях проводилося порівняння отриманих результатів між пацієнтами, які отримували ГО ( $N=4768$ ), та хворими, яким не призначали цей препарат ( $N=6466$ ). Залежно від цитогенетичних даних 796 пацієнтів віднесені у групу низького / проміжного ризику; 853 — сприятливого ризику; 2650 — проміжного ризику і 1144 — низького ризику відповідно. Дози застосування ГО відрізнялися в різних дослідженнях (препарат приймали в дозі 3–5 мг/м<sup>2</sup> 3098 пацієнтів та у дозі  $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup> 1530 хворих). ГО застосовували в індукційному режимі, режимі консолідації та після проведення режиму консолідації.

### УЗАГАЛЬНЕНИЙ ПРОГНОЗ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ГО

Проведено порівняння узагальнених даних показника ПР між групою застосування ГО (73,32%, 2487 / 3392) і групою, в якій цей лікарський засіб не призначався (64,52%, 2791 / 4326) (ВР 0,95; 95% ДІ 0,89–1,00;  $p=0,084$ ) з виявленою значною гетерогенністю між дослідженнями. Проте переваги застосування ГО фіксувалися щодо всіх досліджуваних показників виживаності (КР ЗВ становив 0,86; 95% ДІ 0,78–0,95;  $p=0,003$ ; КР ВБП — 0,86; 95% ДІ 0,76–0,97;  $p=0,015$ ; КР ВБР — 0,83; 95% ДІ 0,74–0,93;  $p=0,001$  та КР КЧР — 0,86; 95% ДІ 0,76–0,98;  $p=0,020$  відповідно), що супроводжується значною гетерогенністю між дослідженнями. В аналізі чутливості встановлено, що лише після виключення

дослідження Но та співавт. [27] усунуто гетерогенність узагальненого показника КЧР. Після цього узагальнений показник КР становив 0,82 (95% ДІ 0,74–0,90;  $p=0,000$ ).

### АНАЛІЗ ПІДГРУП ЩОДО КАРІОТИПІВ І МУТАЦІЙ

На підставі підгрупового аналізу каріотипів виявлено, що переваги застосування ГО відмічали у пацієнтів з каріотипами низького та проміжного цитогенетичного ризику. Показник ПР був дещо вищим у групі з проміжним цитогенетичним ризиком (ВР 0,94; 95% ДІ 0,89–0,99;  $p=0,023$ ), при цьому між дослідженнями фіксувалася низька гетерогенність. Крім того, після аналізу чутливості переваги застосування ГО щодо показника ЗВ відмічено у групі проміжного цитогенетичного ризику (ВР 0,91; 95% ДІ 0,87–0,96;  $p < 0,001$ ), у групі низького / проміжного ризику (ВР 0,55; 95% ДІ 0,40–0,74;  $p < 0,001$ ) і групі сприятливого ризику (ВР 0,72; 95% ДІ 0,58–0,90;  $p=0,003$ ). Показники ВБП, ВБР та КЧР у групі, яка приймала ГО, були вищими в групі з низьким / проміжним (ВР 0,81; 95% ДІ 0,69–0,95;  $p=0,010$ ), низьким (ВР 0,62; 95% ДІ 0,45–0,86;  $p=0,004$ ) і проміжним цитогенетичним ризиком (ВР 0,81; 95% ДІ 0,70–0,93;  $p=0,004$ ) відповідно.

Використання ГО пов'язане із незмінно вищими показниками ЗВ та КЧР незалежно від наявності мутації *NPM1* (КР ЗВ у групі пацієнтів з наявністю *NPM1* мутації становив 0,67 (95% ДІ 0,47–0,95;  $p=0,026$ ) та у групі осіб з відсутністю *NPM1* мутації — 0,81 (95% ДІ 0,67–0,99;  $p=0,034$ ) відповідно; КР КЧР у групі хворих з наявністю *NPM1* мутації становив 0,64 (95% ДІ 0,51–0,81;  $p < 0,001$ ) та у групі осіб з відсутністю *NPM1* мутації — 0,78 (95% ДІ 0,61–1,00;  $p=0,049$ ) відповідно). Однак показник ВБР стабільно зростав тільки в когорті, що приймала ГО, з наявністю мутації *NPM1* (ВР 0,65; 95% ДІ 0,43–0,98;  $p=0,040$ ). Крім того, показник ПР постійно підвищувався в когорті, що застосовувала ГО з відсутністю мутації *FLT3-ITD* (ВР 0,70; 95% ДІ 0,51–0,97;  $p=0,030$ ), та характеризувався вищими показниками ЗВ (КР 0,77; 95% ДІ 0,64–0,93;  $p=0,006$ ), ВБП (КР 0,70; 95% ДІ 0,56–0,88;  $p=0,002$ ) і КЧР (КР 0,70; 95% ДІ 0,56–0,87;  $p=0,002$ ).

### АНАЛІЗ ПІДГРУП ЗА ВІКОМ, СТАТТЮ, ТИПАМИ ГМЛ ТА СТАТУСОМ АНТИГЕНУ CD33

Після аналізу чутливості в когорті пацієнтів віком  $\geq 60$  років застосування ГО супроводжувалося вищими показниками ЗВ (КР 0,83; 95% ДІ 0,75–0,92;  $p < 0,001$ ) та ВБР (КР 0,79; 95% ДІ 0,68–0,93;  $p=0,003$ ). У осіб віком до 70 років призначення ГО сприяло підвищенню ЗВ (КР 0,92; 95% ДІ 0,85–1,00;  $p=0,044$ ). Показник КЧР знижувався при застосуванні ГО незалежно від вікової категорії: у пацієнтів віком молодше 60 років КР становив 0,83 (95% ДІ 0,73–0,93;  $p=0,003$ ); віком від 60 років і старше КР становив 0,83 (95% ДІ 0,74–0,93;  $p=0,001$ ); у пацієнтів до 70 років КР зафіксований на рівні 0,80 (95% ДІ 0,73–0,89;  $p < 0,001$ ); а в учасників віком від 70 років КР становив 0,80 (95% ДІ 0,64–1,05;  $p=0,050$ ). Застосування ГО проявляло переваги щодо показників ЗВ та КЧР у чоловіків (КР ЗВ становив 0,85 (95% ДІ 0,75–0,96;  $p=0,010$ ), КР КЧР — 0,78 (95% ДІ 0,66–0,91;  $p=0,002$ ) відповідно), тоді як у жінок відмічалися вищі показники ВБП при застосуванні препарату (КР 0,63; 95% ДІ 0,49–0,81;  $p < 0,001$ ) за умов низької гетерогенності результатів дослідження.

Усі показники виживаності підвищувалися при застосуванні ГО у групі осіб з первинним, а не з вторинним ГМЛ. При первинному ГМЛ після аналізу чутливості призначення лікарського засобу характеризувалося підвищенням ЗВ, ВБП, ВБР (КР ЗВ становив 0,86 (95% ДІ 0,79–0,94;  $p=0,001$ ); КР ВБП — 0,87 (95% ДІ 0,79–0,95;  $p=0,003$ ); КР ВБР — 0,87 (95% ДІ 0,78–0,98;  $p=0,017$ ) відповідно). Крім того, значення КЧР знижувалося (КР 0,77; 95% ДІ 0,69–0,87,  $p < 0,001$ ). Нарешті, у пацієнтів з *CD33*-

позитивним ГМЛ виявлено стабільно вищі показники ВБР та КЧР (КР ВБР становив 0,75 (95% ДІ 0,59–0,95;  $p=0,018$ ); КР КЧР — 0,75 (95% ДІ 0,59–0,96;  $p=0,021$ ) відповідно).

### АНАЛІЗ ПІДГРУП ЗА ЕТАПАМИ ЛІКУВАННЯ, ДОЗАМИ ГО ТА КОМБІНОВАНИМИ СХЕМАМИ ТЕРАПІЇ

Під час режиму індукції призначення ГО сприяло росту показників ЗВ та ВБР (ЗВ: КР 0,86; 95% ДІ 0,76–0,96;  $p=0,011$ ; ВЧР: КР 0,8; 95% ДІ 0,69–0,93;  $p=0,003$ ). Проте значну гетерогенність результатів дослідження не усунуто за допомогою аналізу чутливості, що демонструє стабільну рандомну модель. Після аналізу чутливості при прийомі ГО показник КЧР знижувався (КР 0,79; 95% ДІ 0,69–0,89,  $p < 0,001$ ). Не виявлено прогностичних покращень у показниках виживаності при застосуванні ГО тільки в межах консолідувальної терапії.

Застосування препарату в дозі  $< 6$  мг/м<sup>2</sup> виявилось ефективнішим за високі дози щодо всіх досліджуваних показників виживаності. Після аналізу чутливості при призначенні лікарського засобу в дозі  $< 6$  мг/м<sup>2</sup> об'єднаний КР для показників ЗВ, ВБП, ВБР становив 0,87 (95% ДІ 0,77–0,99,  $p=0,030$ ), 0,85 (95% ДІ 0,77–0,93,  $p=0,001$ ) і 0,78 (95% ДІ 0,68–0,88,  $p < 0,001$ ) відповідно. Призначення препарату також супроводжувалося зниженням показника КЧР (КР 0,76; 95% ДІ 0,67–0,85;  $p < 0,001$ ).

Дослідження також містило оцінку ефективності комбінованих схем лікування з ГО (поєднання з даунорубіцином, FLAG-режимом (флударабіном, цитарабіном та гранулоцит-колонієстимулювальним фактором) та іншими схемами терапії). Після аналізу чутливості вищі значення показника ПР (ВР 0,80; 95% ДІ 0,68–0,95;  $p=0,009$ ) та ВБР (КР 0,74; 95% ДІ 0,56–0,99;  $p=0,038$ ) відмічалися у групі отримання ГО з FLAG-режимом порівняно з монотерапією FLAG-режимом. Після аналізу чутливості застосування ГО з даунорубіцином порівняно з монотерапією даунорубіцином сприяло підвищенню ЗВ (КР 0,88; 95% ДІ 0,78–0,98;  $p=0,028$ ) і зниженню КЧР (КР 0,82; 95% ДІ 0,73–0,92;  $p=0,001$ ). Застосування ГО також підвищувало показник ЗВ порівняно з найкращим варіантом підтримувального лікування (КР 0,74; 95% ДІ 0,61–0,91;  $p=0,003$ ). Після аналізу чутливості показник КЧР був нижчим при поєднанні ГО з іншими схемами терапії (КР 0,82; 95% ДІ 0,72–0,95;  $p=0,005$ ).

### ТОКСИЧНІСТЬ

Проаналізовано показники ранньої смертності та 21 тип токсичних ефектів. Серед 13 досліджень рання смертність суттєво незначуще відрізнялася в групі застосування ГО (8,00%) порівняно з контрольною групою (6,57%) (ВР 1,23; 95% ДІ 0,91–1,67;  $p=0,181$ ) за умови помірної гетерогенності між дослідженнями. Однак призначення ГО в дозі  $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup> супроводжувалося значно вищим показником ранньої смертності (13,3% у групі прийому лікарського засобу проти 7,14% у контрольній групі; ВР 2,01; 95% ДІ 1,23–3,27;  $p=0,005$ ). Крім того, застосування ГО супроводжується підвищенням ризиком побічних ефектів, пов'язаних з печінкою (у групі прийому препарату цей показник становив 13,70% проти 7,01% в осіб, які не приймали ГО; ВР 1,29; 95% ДІ 1,04–1,60,  $p=0,02$ ) з тенденцією до підвищення ризику розвитку ВОХ / СОС (4,19% у групі прийому лікарського засобу проти 2,75% у контрольній групі; ВР 1,56; 95% ДІ 0,96–2,53,  $p=0,072$ ), особливо у пацієнтів, які отримували препарат у дозі  $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup>. Призначення ГО пов'язане з дещо підвищенням ризиком розвитку кровотечі, який становив 22,96 та 22,49% у групі призначення ГО та групі, в якій його не призначали (ВР 1,13; 95% ДІ 1,02–1,25;  $p=0,018$ ). Проте не встановлено різниці щодо розвитку інших токсичних ефектів між досліджуваними групами (ВР 0,98; 95% ДІ 0,86–1,11;  $p=0,756$ ).

### ОБГОВОРЕННЯ

Це найбільший систематичний огляд і метааналіз для оцінки сумарних доказів застосування ГО при ГМЛ. Призначення ГО супроводжувалося тенденцією до підвищення показника ПР, що, ймовірно, сприяло росту виживаності та зниженню ризику розвитку рецидиву хвороби. Переваги призначення ГО фіксувалися в каріотипах сприятливого та проміжного цитогенетичного ризику, при первинному ГМЛ, у когорті хворих з наявністю мутації *NPM1*, відсутністю мутації *FLT3-ITD* та *CD33(+)* пацієнтів. У даних аналізу також встановлено вищі показники виживаності при призначенні ГО у нижчій дозі ( $< 6$  мг/м<sup>2</sup>). Результати виживаності при застосуванні комбінованих з ГО схем терапії були неоднорідними та фіксували підвищення ЗВ та КЧР у осіб, які приймали ГО з даунорубіцином, підвищення ЗВ при монотерапії ГО та тривалішу ВБР у групі осіб, які застосовували ГО поєднано з FLAG-режимом. Крім того, прийом препарату в дозі  $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup> пов'язаний із підвищенням ризиком передчасної смертності, побічними ефектами, пов'язаними з печінкою, і тенденцією до більш високого ризику ВОХ / СОС. Призначення ГО асоціювалося з дещо підвищенням ризиком розвитку кровотечі.

У даних дослідження не відмічено значного підвищення показника ПР при прийомі ГО, проте він супроводжувався ростом показника виживаності пацієнтів. Ці дані узгоджувалися з попередніми метааналізами [16, 49, 50], проте у цьому дослідженні охоплено більше РКД і розглянуто ретроспективні когортні дослідження, що сприяло отриманню більш надійних результатів на основі аналізу даних величезної когорти хворих ( $N=11\ 234$ ). У цьому дослідженні зафіксовано підвищення ПР у підгрупі осіб з відсутністю мутації *FLT3-ITD*, що може свідчити про несприятливий вплив наявності мутації *FLT3-ITD* на відповідь при отриманні ГО. Щодо мутації *NPM1*, то встановлено, що вищі показники ВБР відмічалися у групі пацієнтів з наявністю мутації *NPM1*, проте показники ЗВ та КЧР були вищими у групі отримання ГО незалежно від мутаційного статусу *NPM1*, проявляючи певну користь ГО в групі хворих з наявністю *NPM1 (+)* мутації.

У цьому дослідженні, яке узгоджується з попередніми метааналізами [16, 49, 50], зазначено те, що переваги призначення ГО можуть бути обмежені цитогенетичними групами сприятливого та/або проміжного ризику. Крім того, вищі показники виживаності відмічалися у *CD33*-позитивних пацієнтів з ГМЛ. Вищі показники ЗВ виявлено у суб'єктів віком  $< 70$  років, а на показник КЧР не впливав поріг у 60 років, що вказує на загальну вищу виживаність у осіб віком  $< 70$  років. Крім того, переваги виживаності при отриманні пацієнтами ГО виявлені у групі хворих з первинним ГМЛ порівняно з вторинним ГМЛ [38].

Вірогідне пояснення, яке знаходиться в основі цих даних, полягало в тому, що введення ГО може бути більш корисним для хіміочутливих пацієнтів (зі сприятливим і проміжним цитогенетичним ризиком, молодшого віку, з мутацією *NPM1* чи наявністю первинного ГМЛ) та неефективним у хіміорезистентних хворих (з високим цитогенетичним ризиком, осіб літнього віку, наявністю *FLT3-ITD* мутації чи вторинним ГМЛ). Подальші дослідження ефективності призначення ГО у пацієнтів більш молодого віку, когорт з негативною *FLT3-ITD* мутацією і осіб із каріотипами низького / проміжного ризику та первинним ГМЛ потребують подальшої оцінки.

Крім того, у цьому дослідженні встановлено найбільшу кількість доказів щодо переваг виживаності при застосуванні ГО в режимі індукції, а не лише на стадії консолідації. Можливе пояснення, що лежить в основі цього результату, є те, що призначення ГО є ефективним доповненням до індукційного лікування ГМЛ, яке може запобігти рецидиву та подовжити виживаність пацієнтів. У цьому дослідженні відмічено, що призначення ГО у дозі  $< 6$  мг/м<sup>2</sup> сприяло вищому показнику виживаності хворих та меншій кількості рецидивів, проте не зафіксовано переваг щодо виживаності

при дозі  $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup>. Це свідчить про те, що нижчі дози, можливо,  $< 6$  мг/м<sup>2</sup>, у такій ситуації можуть бути більш безпечними та неминуче пов'язаними з нижчою токсичністю.

Нарешті, не дивно, що в наведеному метааналізі виявлено: при високих дозах ГО ( $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup>) відмічався підвищений ризик передчасної смерті, розвиток побічних ефектів, пов'язаних з печінкою, і ВОХ / СОС, як встановлено раніше в інших метааналізах [16, 49, 50]. Крім того, група ГО асоціювалася з дещо вищим ризиком кровотечі, яку можна вчасно виявити та лікувати в клініці.

У цьому метааналізі існує низка переваг. По-перше, він є найбільшим метааналізом з найновішими результатами застосування ГО при ГМЛ, включно зі всіма РКД і ретроспективними когортними дослідженнями з наявними даними. По-друге, проведено комплексний аналіз підгруп з різними мутаціями, первинним та вторинним ГМЛ, а також застосуванням комбінованих схем терапії, що раніше не висвітлено в опублікованих метааналізах. Визначено кілька підгруп пацієнтів, яким цей препарат може принести найбільшу користь, що, безумовно, потребує подальшої оцінки в РКД. Однак, як і більшість метааналізів, цей аналіз ґрунтується на опублікованих зведених оцінках, а не на даних окремих хворих.

Отже, у нашому дослідженні встановлено, що ГО може покращити прогноз у пацієнтів з ГМЛ, особливо віком  $< 70$  років, з первинним ГМЛ, позитивною експресією *CD33*, з мутацією *NPM1*, без мутації *FLT3-ITD* та з каріотипом низького / проміжного цитогенетичного ризику. Нижча доза ГО ( $< 6$  мг/м<sup>2</sup>) і прийом ГО на стадії індукції, а не тільки в консолідаційній терапії, може сприяти зниженню показника ранньої смертності, вищій виживаності та меншій кількості рецидивів. Поєднання ГО з іншими хімотерапевтичними схемами, ймовірно, зумовлює кращий прогноз порівняно з призначенням тільки хімотерапії. Подальші дослідження в цьому напрямку є виправданими, при цьому потрібним є проведення більшої кількості прямих РКД, необхідних для безпосереднього вивчення комбінованих схем хімотерапії з ГО.

Підготовлено за матеріалами Xu, Q., He, S., & Yu, L. (2021). Clinical Benefits and Safety of Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Acute Myeloid Leukemia in Various Subgroups: An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021 Aug 16; 12: 683595. doi: 10.3389/fimmu.2021.683595.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

### An updated systematic review, meta-analysis and network meta-analysis of the clinical benefit and safety of gemtuzumab ozogamicin in treating acute myeloid leukemia in various subgroups

**Introduction.** Previous studies have shown the overall results of gemtuzumab ozogamicin (GO), an anti-CD33 humanized antibody, for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). The aim of this updated systematic review, meta-analysis and network meta-analysis was to comprehensively explore the clinical benefits and safety of GO in various subtypes of AML. **Materials and methods.** PubMed, Embase, Cochrane, and Chinese databases were filtered for randomized controlled trials (RCTs) and retrospective cohort studies to examine the clinical efficacy and safety of GO in AML. Random-effects model was used to calculate pooled effect sizes and 95% confidence intervals. Relative risk (RR) was used to assess complete remission (CR), early death, and drug toxicity. The hazard ratio (HR) was used to analyze survival rates. **Results.** 15 RCTs and 15 retrospective cohort studies were analyzed (the total number of individuals who received GO was 4768, and the number of participants in the control group was 6466, respectively). The use of GO was characterized by a tendency to improve the CR (HR 0.95;  $p=0.084$ ), and a significant improvement in survival rates (overall survival (OS) was 0.86 ( $p=0.003$ ); event-free survival (EFS) was 0.86 ( $p=0.015$ ), relapse-free survival – 0.83 ( $p=0.001$ ), and cumulative incidence of relapse – 0.82 ( $p < 0.001$ ) respectively). GO benefits of CR and survival were evident in favorable- and intermediate-risk karyotypes ( $p \leq 0.023$ ). GO advantages were also associated with nucleophosmin 1 mutations ( $p \leq 0.04$ ), wild-type FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication gene ( $p \leq 0.03$ ), age of  $< 70$  years ( $p < 0.05$ ), *de novo* AML ( $p \leq 0.017$ ) and CD33(+) antigen ( $p \leq 0.021$ ). The addition of GO to induction therapy ( $p \leq 0.011$ ) and the use of this drug in a lower dose ( $< 6$  мг/м<sup>2</sup>) ( $p \leq 0.03$ ) also improved patient survival. However, the use of a higher dose of GO ( $\geq 6$  мг/м<sup>2</sup>) was associated with an increased risk of risk of early death (RR 2.01;  $p=0.005$ ), hepatic-related adverse effects (RR 1.29;  $p=0.02$ ), and a tendency of higher risk for hepatic veno-occlusive disease or sinusoidal obstruction syndrome (RR 1.56;  $p=0.072$ ). **Conclusions.** The obtained results indicate the therapeutic advantages and safety of the use of GO in AML, especially in some subtypes of the disease.

**Key words:** acute myeloid leukemia; gemtuzumab ozogamicin; response; survival; toxicity; meta-analysis; network meta-analysis.