

Лечение лимфомы Ходжкина - новые возможности

Проф. Рукавицын О.А.

Лимфома Ходжкина – особенности заболевания

- Самая частая форма лимфомы у молодых
- Медиана возраста - 39 лет
- Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) – 95%
- кЛХ характеризуется необычной структурой опухоли: опухолевые клетки составляют только 5–10 % и окружены иммунными клетками, которые не способны осуществлять адекватный противоопухолевый ответ
- 75%-90% ЛХ излечиваются на химио/радиотерапии 1-й линии

Лимфома Ходжкина. Вопросы требующие решения

- **Поиск новых терапевтических подходов** необходим для достижения длительных ремиссий и увеличения числа вылеченных больных без нарастания кумулятивной токсичности^{1,5,6}
 - Хотя ауто-ТГСК является потенциально излечивающим методом терапии для 50% пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ, прогноз для пациентов с рецидивом после ауто-ТГСК остается неблагоприятным и необходимы новые более эффективные подходы к лечению^{1,3}
- **Прогноз для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ при невозможности выполнения ауто-ТГСК с резистентностью к цитостатической терапии (до 20%) остается неблагоприятным^{1,4}**
 - Современные цитостатические режимы позволяют получать длительные ремиссии только у ~30%–40% пациентов с рецидивом ЛХ и у значительно меньшего числа пациентов с рефрактерным течением⁴
 - 15%–30% пациентов не могут получить высокодозную терапию и последующую ауто-ТГСК в связи с недостаточным ответом на предшествующее лечение или прогрессирование заболевания, развитием побочных реакций или невозможностью получения стволовых клеток¹
- **Новые стратегии необходимы также для пациентов пожилого возраста, особенно с целью снижения токсичности терапии**

1. Hernandez-Ilizaliturri FJ. ASCO Education Book 2011; 2. Colpo A, Hochberg E, Chen YB. *Oncologist*. 2012;17(1):80–90; 3. Horning S et al. *Ann Oncol*. 2008;19:118 (abstr);

4. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK. *Semin Hematol*. 2013;50(1):4–14; 5. Van Den Neste E et al. *Haematologica*. 2013;98(8):1185–1195; 6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. V3, 2016.

Как можно повысить эффективность терапии больных с рефрактерным течением/рецидивами лимфомы Ходжкина?

- Необходимость повышения эффективности терапии рецидивов и резистентных форм кЛХ и снижения токсичности высокоэффективных программ послужила основанием для поиска новых возможностей лечения
 - Таргетная терапия
 - Иммунотерапия

Пембролизумаб (анти-PD-1) обеспечивает двойную блокаду лиганда PD-L^{1,2}

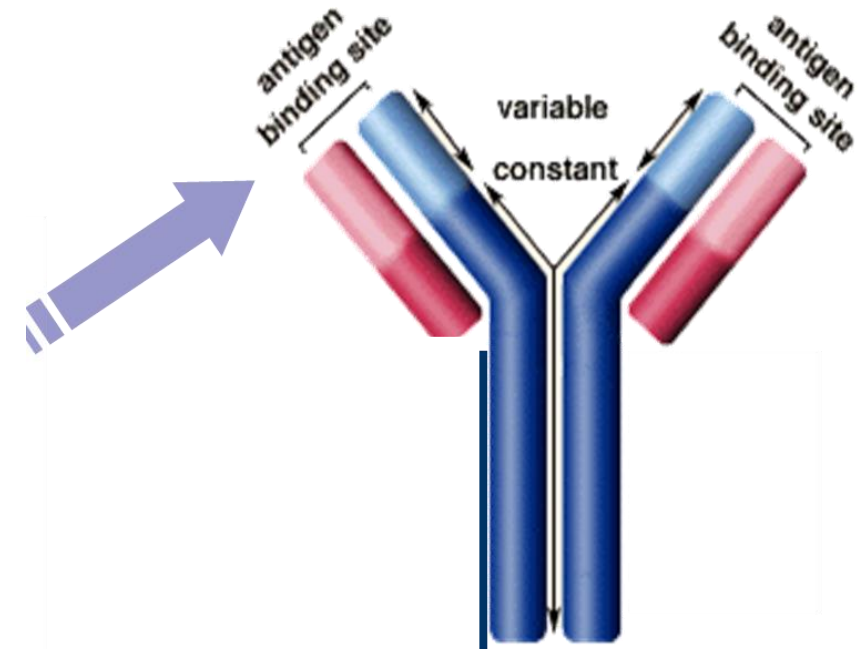
- Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD 1 и его лигандами PD- L1 и PD- L2. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб **реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т лимфоциты** в микроокружении опухоли и, таким образом, **реактивирует противоопухолевый иммунитет**.

1. Rizvi NA et al. J Clin Oncol. 2014;32(15;suppl):abstract 8007.

2. Seiwert T et al. J Clin Oncol. 2015;33(15;suppl): abstract LBA6008.

Пембролизумаб (анти-PD-1) обеспечивает двойную блокаду лиганда PD-L1^{1,2}

- **Пембролизумаб** - гуманизированное IgG4 рекомбинантное моноклональное антитело
- **Механизм действия** – связывается с рецептором PD1 и нарушает его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2
- **Период полувыведения** ~21 день
- **Режим применения** - в/в 1 раз в 3 недели
- Низкая частота выработки антител к препарату



**Пембролизумаб у больных с рецидивами
классической лимфомы Ходжкина после
терапии брентуксимаб ведотином:
долгосрочные результаты по эффективности из
исследования Ib фазы KEYNOTE-013**

**Philippe Armand,¹ Margaret A. Shipp,¹ Vincent Ribrag,²
Jean-Marie Michot,² Pier Luigi Zinzani,³ John Kuruvilla,⁴
Ying Zhu,⁵ Alejandro D. Ricart,⁵ Arun Balakumaran,⁵
Craig H. Moskowitz⁶**

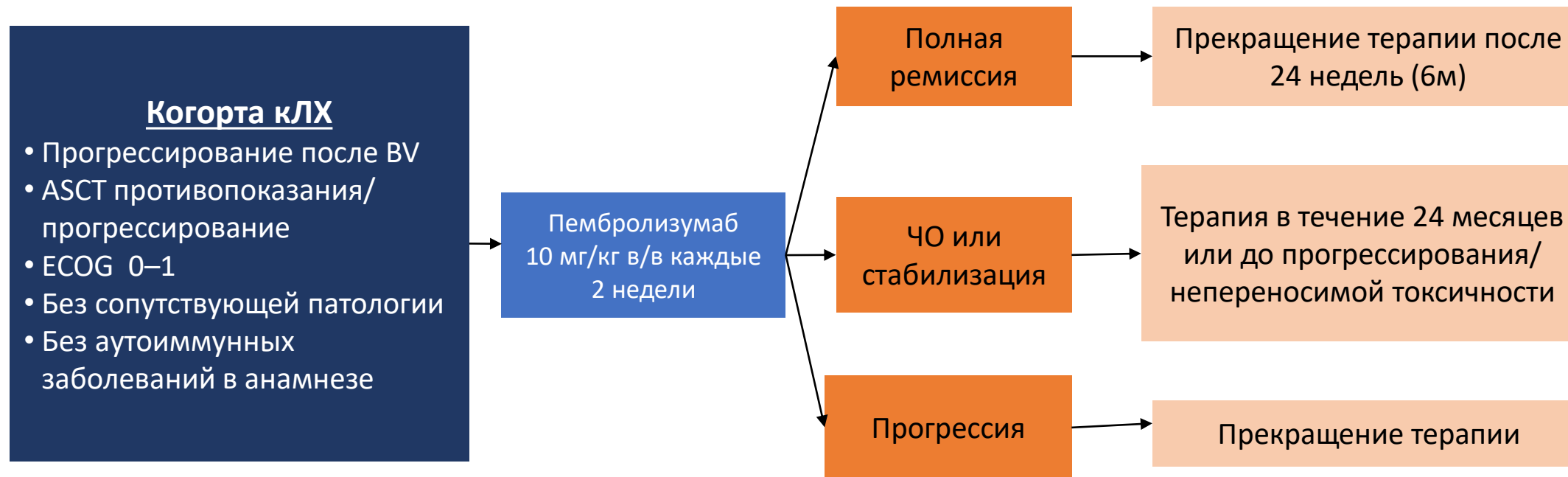
¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ²Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ³Institute of Hematology "Seràgnoli" University of Bologna, Bologna, Italy; ⁴Princess Margaret Cancer Centre and University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Merck & Co, Inc., Kenilworth, NJ, USA; ⁶Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

KEYNOTE-013: Мультикогортное исследование

В исследование были включены больные со следующими онкогематологическими заболеваниями:

- **классическая лимфома Ходжкина**
- **первичная медиастинальная В-клеточная лимфома**
- миелодиспластический синдромом
- множественная миелома
- неходжкинские лимфомы
- фолликулярная лимфома
- диффузная В-крупноклеточная лимфома¹

KEYNOTE–013: Дизайн исследования



Ответ на терапию оценивался с использованием ПЭТ/КТ через 12 недель после начала терапии, затем каждые 8 недель¹

Первичные конечные точки: безопасность, полный ответ (CR)¹

Вторичные конечные точки: уровень объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессии (PFS), общая выживаемость (OS), биомаркеры^{1,3}

1. Armand P et al. *Blood*. 2016;128(22):1108.

2. A Trial of Pembrolizumab (MK3475) in Participants With Blood Cancers (MK3475013)(KEYNOTE013). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953692>.

3. Armand P et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3733–3739.

KEYNOTE–013: Непосредственная эффективность терапии¹

	Прогрессия после BV			всего (N=31)
	BV после ауто-АТГСК (N=16)	BV -до АТГСК (N=7)	ауто-АТГСК невозможна , после -BV (N=8)	
ЧОО	11 (69%)	4 (57%)	3 (38%)	18 (58%)
ПР	3 (19%)	1 (14%)	2 (25%)	6 (19%)
ЧР	8 (50%)	3 (43%)	1 (13%)	12 (39%)
стабилизация	-	-	-	7 (23%)
прогрессирование	-	-	-	6 (19%)

Полных ремиссий почти – 20%, а общий ответ составил 80%

KEYNOTE-013: Заключение

- Первое исследование с применением пембролизумаба при лимфоме Ходжкина
- Оцениваемая группа характеризовалась крайне неблагоприятным прогнозом
 - Среднее число предшествующих линий - 5
 - Все больные получали полный объем наиболее эффективной терапии включая брентуксимаб
- **Объективный ответ 58%, полные ремиссии 19%.**
- Объективные ответы – длительные (включая частичные ремиссии), часть из них более 2 лет
- Все, кроме одного ответа, регистрировались в течение первых 5 месяцев терапии
- Медиана длительности ответа не достигнута, 70% ответов продолжалась более 12 мес. и 17% более 2 лет
- Побочные эффекты не отличались от полученных в исследованиях при солидных опухолях

KEYNOTE-087

Мультицентровое, нерандомизированное
исследование II фазы по оценке эффективности
пембролизумаба у пациентов с рефрактерной/
рецидивирующей лимфомой Ходжкина

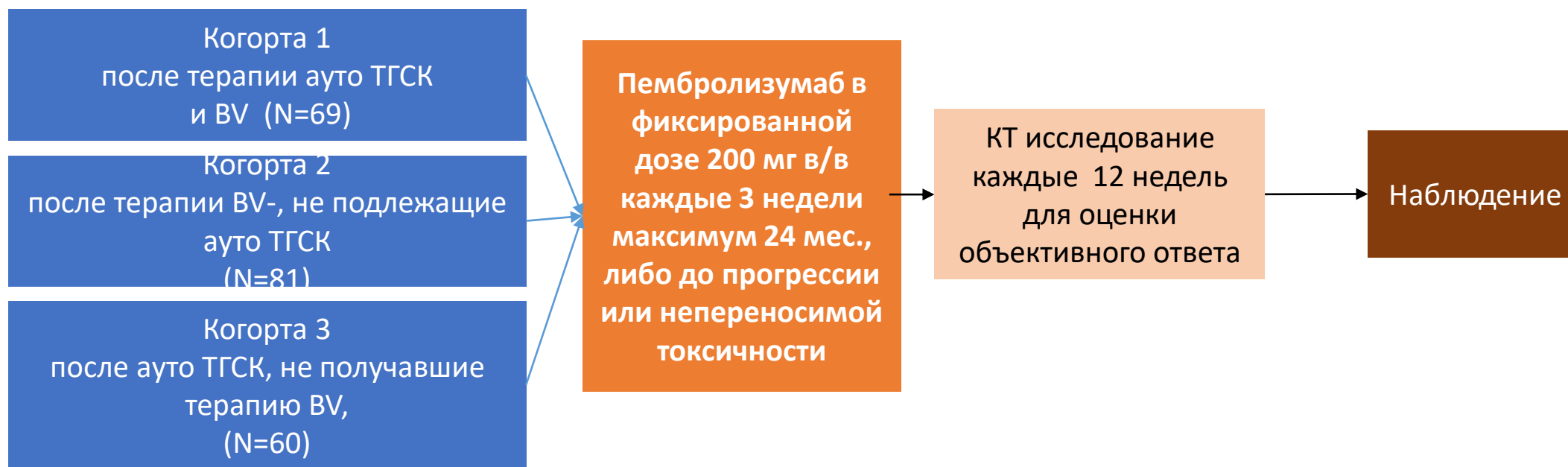
KEYNOTE-087: характеристика исследования

- Нерандомизированное исследование II фазы
- Многоцентровое, международное 51 центр, 210 пациентов
- Пациенты с рефрактерным/рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (три когорты) (n=210)
- Пембролизумаб в фиксированной дозе 200 мг в/в каждые 3 недели максимум 24 мес., либо до прогрессии или непереносимой токсичности

Группа	n	Предшествующая терапия
1 когорта	69	аутоТГСК и терапия брентуксимаб ведотином (BV)
2 когорта	81	«терапия спасения» и BV (при невозможности проведения аутоТГСК в связи с резистентностью к химиотерапии)
3 когорта	60	аутоТГСК, но без терапии BV

KEYNOTE-087: Дизайн исследования¹

- **Первичные точки оценки:** частота объективного ответа (независимая централизованная экспертная оценка)
- **Вторичные точки:** длительность объективного ответа, выживаемость без прогрессии и общая выживаемость



KEYNOTE–087: Оценка эффективности терапии

	Когорта 1 после терапии BV и ауто ТГСК (N=69)	Когорта 2 после терапии BV не подлежащие ауто ТГСК (N=81)	Когорта 3 после ауто ТГСК без терапии BV (N=60)	Общая группа (N=210)
ЧОО	74%	64%	70%	69.0%
ПО (ПР)	22%	25%	20%	22.4%
ЧО	52%	40%	50%	46.7%
Стабилизация заболевания	16%	12%	16%	14.8%
Время до достижения ответа	2.7 мес.	2.8 мес.	2.8 мес.	2.8 мес.

- Во всех подгруппах наблюдалась высокая ЧОО (64-74% с полной ремиссией (20-25%).
- На дату последнего промежуточного анализа сентябрь 25, 2016, медиана длительности объективного ответа не была достигнута

KEYNOTE-087: Нежелательные явления, связанные с терапией

Все НЯ ≥5% пациентов	N = 210 n (%)
Гипотиреозидизм	26 (12.4)
Лихорадка	22 (10.5)
Недомогание	19 (9.0)
Сыпь	16 (7.6)
Диарея	15 (7.1)
Головная боль	13 (6.2)
Тошнота	12 (5.7)
Кашель	12 (5.7)
Нейтропения	11 (5.2)

- 9 пациентам терапия прекращена по причине НЯ
 - 1 миокардит, 4 ст
 - 1 миелит, 3 ст
 - 1 миозит, 2 ст
 - 4 пневмонит, 2 ст
 - 1 инфузионная реакция, 2ст
 - 1 синдром высвобождения цитокинов, 3 ст

3/4 степень НЯ	N = 210 n (%)
Все НЯ 3/4	23 (11)
НЯ у ≥2 пациентов	
Нейтропения, 3 ст	5 (2.4)
Диарея, 3 ст	2 (1.0)
Диспноэ, 3 ст	2 (1.0)

Другие НЯ ≥ 2пациентов	Все пациенты N = 210 n (%)
Инфузионные реакции, 1 и 2 ст	10 (4.8)
Пневмонит, только 2 ст	6 (2.9)
Гипотиреозидизм, 1 и 2 ст	6 (2.9)
Колит, 2 и 3 ст	2 (1.0)
Миозит, 2 и 3	2 (1.0)

Two-Year Follow-Up of KEYNOTE-087: Pembrolizumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma

**2-х летние результаты исследования KEYNOTE-087:
монотерапия пембролизумабом у пациентов с рефрактерным
течением/рецидивами лимфомы Ходжкина**

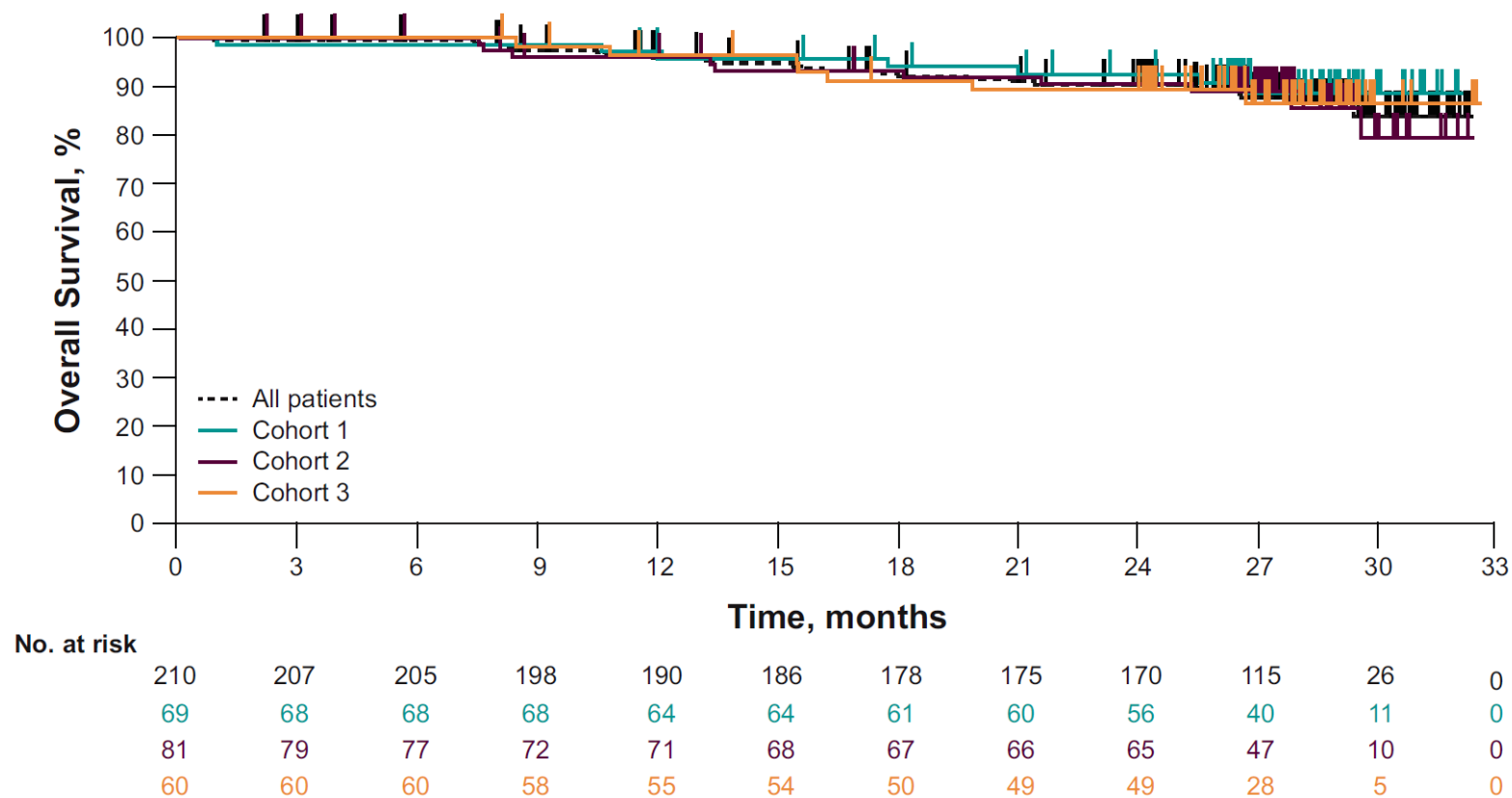
P. L. Zinzani¹; R. Chen²; H. J. Lee³; P. Armand⁴; N. Johnson⁵; P. Brice⁶; J. Radford⁷; V. Ribrag⁸; D. Molin⁹; T. P. Vassilakopoulos¹⁰; A. Tomita¹¹; B. Von Tresckow¹²; M. A. Shipp⁴; E. Kim¹³; A. Nahar¹³; A. Balakumaran¹³; C. H. Moskowitz¹⁴

¹Institute of Hematology, University of Bologna, Bologna, Italy; ²City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA; ³The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁴Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ⁵Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada; ⁶Hopital Saint Louis, Paris, France; ⁷The University of Manchester and The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom; ⁸Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ⁹Academic Hospital—Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden; ¹⁰General Hospital of Athens, Athens, Greece; ¹¹Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan; ¹²Cologne University Hospital, Cologne, Germany; ¹³Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹⁴University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL, USA

KEYNOTE-087: Оценка эффективности терапии (медиана наблюдения 27.6 мес.)

	когорта 1 ^a n = 69	когорта 2 ^b n = 81	когорта 3 ^c n = 60	всего N = 210
ЧОО, % (95% CI^d)	76.8 (65.1-86.1)	66.7 (55.3-76.8)	73.3 (60.3-83.9)	71.9 (65.3-77.9)
Полный ответ	26.1	25.9	31.7	27.6
Частичный ответ	50.7	40.7	41.7	44.3
Стабилизация	9 (13.0)	7 (8.6)	7 (11.7)	23 (11.0)
Прогрессирование	5 (7.2)	18 (22.2)	9 (15.0)	32 (15.2)
NA	2 (2.9)	2 (2.5)	0 (0)	4 (1.9)

Пембролизумаб у пациентов с р/р ЛХ (KEYNOTE 087): общая выживаемость (медиана наблюдения 27.6 мес.)



При сроке наблюдения более 2-х лет медиана общей выживаемости не достигнута ни в одной из подгрупп: полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация

KEYNOTE 087: Общая выживаемость у пациентов с различным уровнем ответа

Общая выживаемость	Медиана, мес. (ДИ 95%)	12 мес. ОВ, %	24 мес. ОВ, %
Все пациенты	Нет данных (НД)	96,1	90,9
Полная ремиссия	НД (НД – НД)	100	100
Частичная ремиссия	НД (НД – НД)	94,5	91,1
Стабилизация	НД (26,8 - НД)	100	84,2
Прогрессирование	НД (27,9 – НД)	90,4	77,1

При достижении полной ремиссии 2-х летняя общая выживаемость в общей группе составила **100%**

Эффективность терапии у пациентов, получавших повторную терапию пембролизумабом

- 10 пациентам проводилась повторная терапия пембролизумабом после прогрессирования
 - 8 пациентов оценили эффективность терапии
 - ЧОО - 60% (4, ПР; 2, частичная ремиссия)
 - Длительность ответа от 0.7 to 11.3+ месяцев у пациентов с достижением полной или частичной ремиссии
 - 3 пациента закончили повторный курс терапии
 - 3 прервали терапию в связи с развитием побочных реакций или прогрессированием заболевания

Безопасность

- При анализе данных 210 пациентов, включенных в исследование, у 153 (72.9%) отмечались нежелательные явления связанные с лечением; основное число (60.9%) были 1 или 2 степени тяжести
 - 23 (11.0%) пациентов отмечалась 3 степень НЯ, в основном нейтропения и диарея
 - 2 (1.0%) пациентов были НЯ 4 степени тяжести (миокардит и повышенный уровень липазы)
 - Никто из пациентов не умер в связи с развитием НЯ
 - 14 (6.7%) пациентам терапия была отменена в связи с развитием НЯ
- С увеличением длительности терапии при медиане периода наблюдения 27,6 мес. частота и тяжесть побочных явлений не нарастали¹

Заключение

- Пембролизумаб в монотерапии при наблюдении более чем 2 года подтвердил высокую эффективность и безопасность в группах больных с самым неблагоприятным прогнозом (рефрактерным/рецидивным течением ЛХ)
 - Ответы были длительные в общей популяции и в каждой из когорт
- Эффективность пембролизумаба в сравнении с брентуксимабом изучается в исследовании 3 фазы (KEYNOTE-204; ClinicalTrials.gov identifier, NCT02684292)
- Пембролизумаб включен в зарубежные и российские клинические рекомендации для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ

Пембролизумаб включен в Российские клинические Рекомендации по диагностике и терапии лимфопролиферативных заболеваний

Препарат **Китруда® (пембролизумаб)** показан для лечения пациентов

- с **рефрактерной** классической лимфомой Ходжкина
- пациентов с **рецидивом** заболевания **после трех** и более предшествующих линий терапии.



Российское профессиональное общество онкогематологов
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ
Национальное гематологическое общество

**РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Под редакцией академика И.В. Поддубной, академика В.Г. Савченко, 2018 г.



Пембролизумаб, показания

- **РФ:**

- Рефрактерная или рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
 - Для пациентов с рефрактерной классической лимфомы Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии

- **Европа:**

- Рефрактерная или рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
 - в качестве монотерапии показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК и терапии брентуксимаба ведотином или которым не показана ауто-ТГСК и имеется прогрессирование после терапии брентуксимабом ведотина

- **США:**

- Рефрактерная или рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
 - для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или рецидивами после 3 или более предыдущих линий терапии
- Рефрактерная или рецидивирующая ПМКБКЛ
 - для лечения взрослых и детей с рефрактерной первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой или рецидивами после 2 или более предыдущих линий терапии

Ниволумаб, показания

- **РФ:**

- Лимфома Ходжкина

- В качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТГСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина
 - Лимфома Ходжкина после аутоТСК у пациентов, ранее не получавших брентуксимаба ведотин

- **Европа:**

- Лимфома Ходжкина

- монотерапия показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина после аутоТСК и лечения брентуксимабом ведотином

- **США:**

- Лимфома Ходжкина

- Классическая лимфома Ходжкина после рецидива / прогрессирования после ауто-ТГСК и брентуксимаба ведотина или трех или более линий системной терапии, которая включает ауто-ТГСК

Текущие клинические исследования с пембролизумабом

Монотерапия/ комбинированная терапия	Фаза исследования	Схема терапии
Пембролизумаб в монотерапии	Фаза II	Пембро в первой линии у больных ЛХ при наличии противопоказаний к АВVD
Пембролизумаб + ЛТ	Фаза II	Пембро+ ЛТ при P\R ЛХ
Пембролизумаб в монотерапии	Фаза II	Пембро как консолидация после аутоТГСК при P\R ЛХ и НХЛ
Пембролизумаб в монотерапии	Фаза III	Пембро vs BV при P\R ЛХ
Комбинированная терапия	Фаза II	Пембро + AVD при P\R ЛХ
Комбинированная терапия	Фаза IB	Пембро +AFM13 при P\R ЛХ (биспецифические антиCD30/CD16A МКА)
Пембролизумаб в монотерапии	Фаза II	Пембролизумабом у больных ЛХ при наличии противопоказаний к ТГСК
Комбинированная терапия	Фаза II	Пембро + ICE перед аутоТГСК при P\R ЛХ
Комбинированная терапия	Фаза I-II	Пембро + Леналидомид при P\R ЛХ и НХЛ

Заключение

- Лимфома Ходжкина имеет генетическую предрасположенность к блокаде сигнального пути PD-1 и вследствие этого обладает высокой чувствительностью к терапии анти PD-1 препаратами
 - Уровень PDL-1 составляет 90% в связи с этим перед началом терапии не требуется определение уровня PDL-1 экспрессии.
- Пембролизумаб в исследовании KN087 продемонстрировал высокую эффективность у больных с рефрактерным рецидивным течением классической лимфомы Ходжкина
 - 73% объективный ответ (28% полных ремиссий)
 - 2-х летняя ОВ в общей группе -90,9%
 - медиана выживаемости не достигнута
 - медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе – 13,7 мес.
 - большинство ответов зарегистрированы при первой оценке эффективности терапии
 - во всех когортах отмечено более 90% уменьшение размеров опухоли
- Применение пембролизумаба характеризовалась умеренной токсичностью, спектр побочных явлений и не отличался от исследований с пембролизумабом проводимых при солидных опухолях
- Пембролизумаб включен в зарубежные и российские клинические рекомендации для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ
- Пембролизумаб при классической лимфоме Ходжкина изучается в разных линиях терапиях и комбинированных режимах