

Оптимизация терапии рецидивов/рефрактерной лимфомы Ходжкина после аутоТГСК

проф. Демина Е.А.

Кафедра гематологии и клеточной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Москва, 15.03.2019

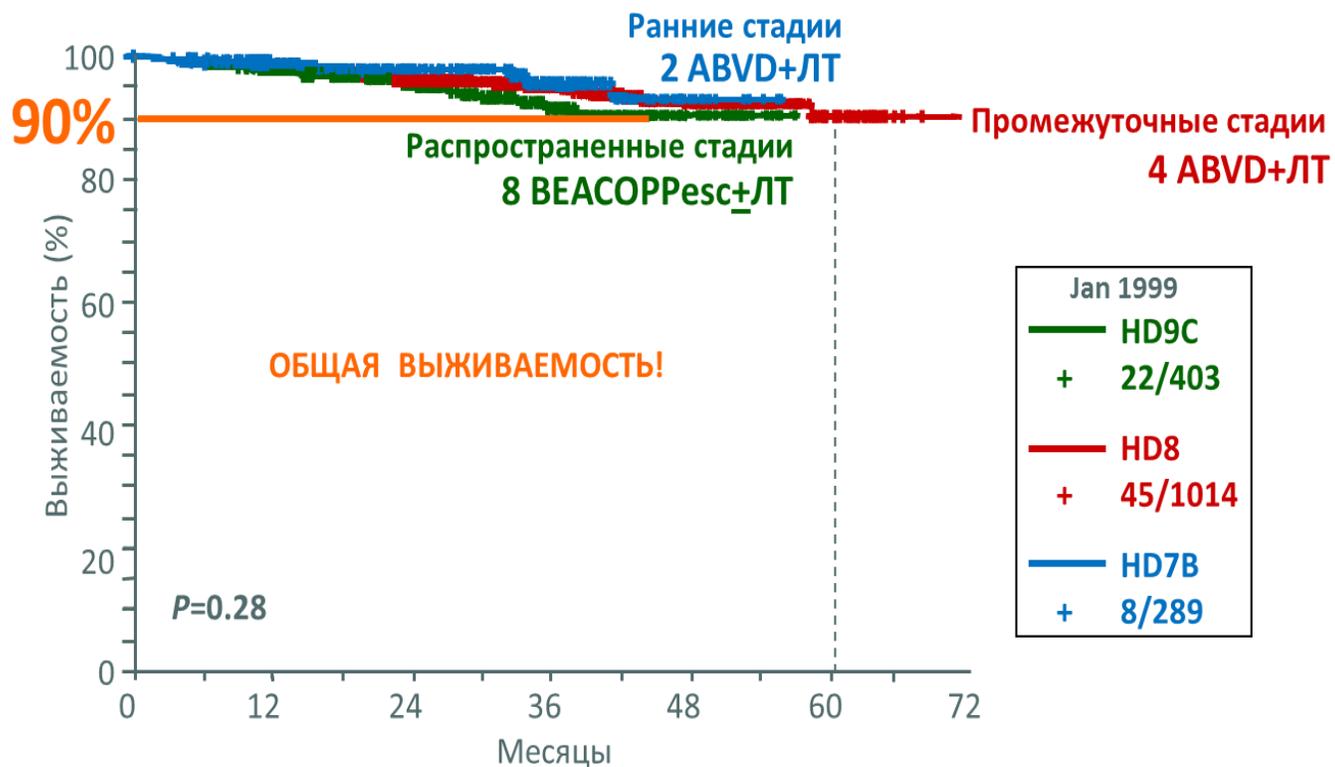
Информация для специалистов здравоохранения



Volker Diehl 1993 GHSg

Чего мы достигли за 60 лет в лечении классической лимфомы Ходжкина

Принцип выбора терапии:
объем лечения должен соответствовать объему поражения

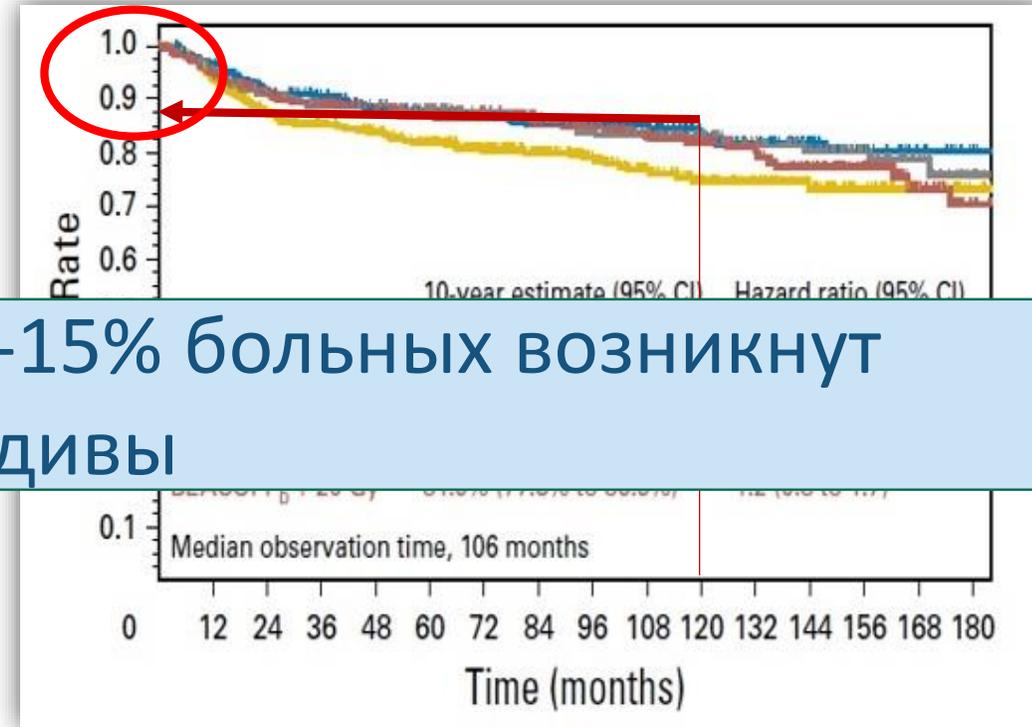
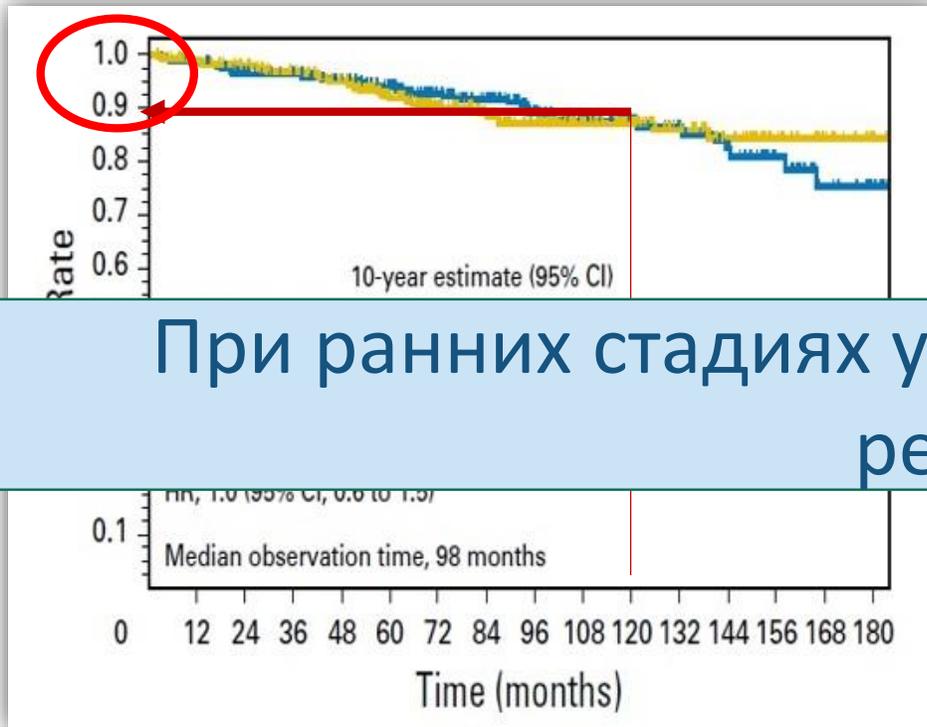


Лечение ранних стадий лимфомы Ходжкина

10-летняя выживаемость до прогрессирования

Благоприятный прогноз

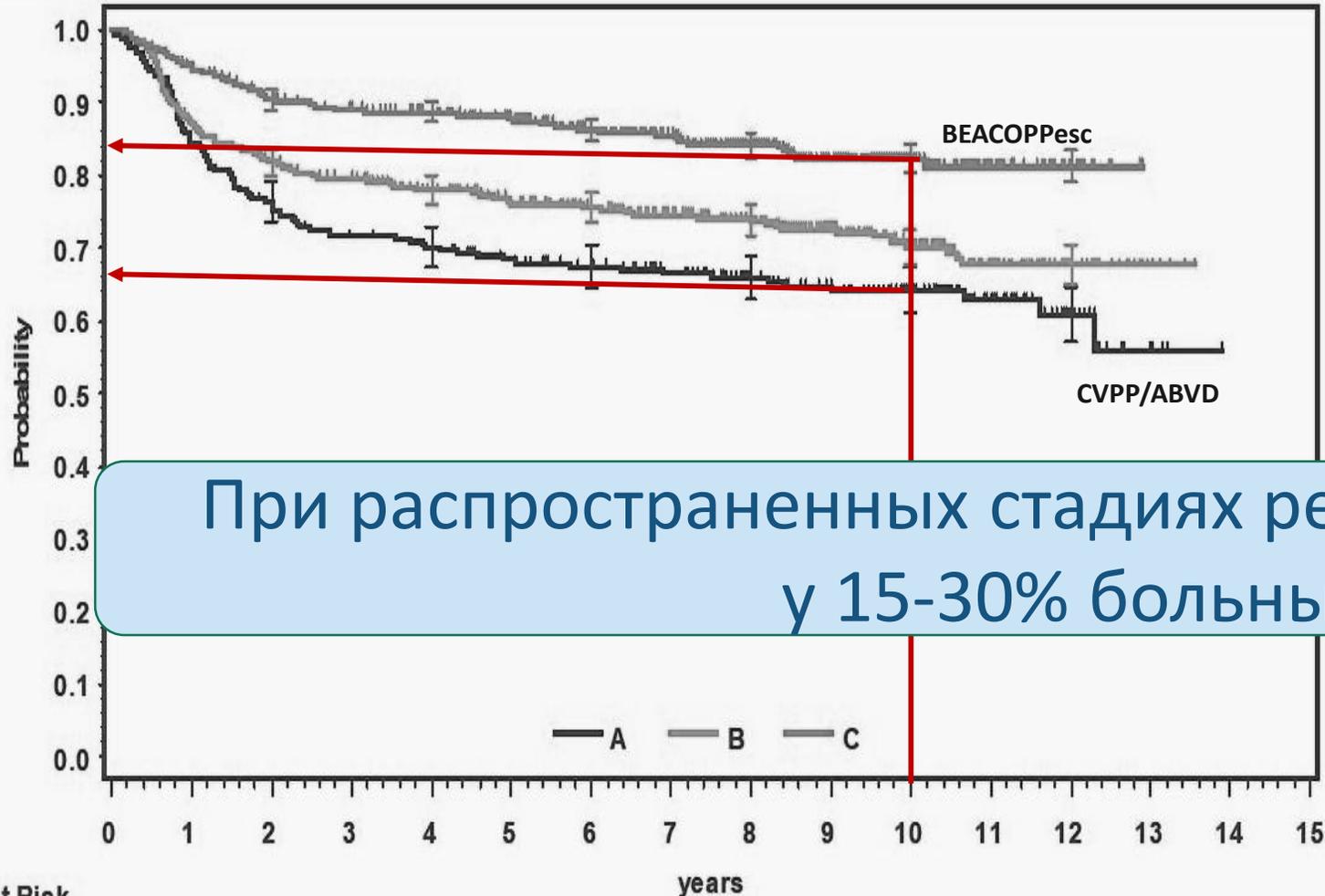
Неблагоприятный прогноз



При ранних стадиях у 10-15% больных возникнут рецидивы

Лечение распространенных стадий ЛХ. Протокол HD9 GHSGCOPP/ABVD vs BEACOPP_{BAS} vs BEACOPPesc

10-летняя выживаемость до прогрессирования



При распространенных стадиях рецидивы возникнут у 15-30% больных

Pts. at Risk

A
B

Классическая лимфома Ходжкина: лечение рецидивов и рефрактерных форм

Показания к трансплантации костного мозга EBMT 2015

	Алло-ТКМ			Ауто-ТКМ
	Родственный совместимый донор	Неродственный совместимый (10-9/10) донор	Альтернативный донор (пуп.кр., гапло. донор)	
Первая ремиссия	Обычно не рекомендовано (III)	Обычно не рекомендовано (III)	Обычно не рекомендовано (III)	Обычно не рекомендовано (I)
Рецидив химиочувствительный нет аутоТГСК в анамнезе	Разрабатывается (III)	Разрабатывается (III)	Обычно не рекомендовано (III)	Стандарт (I)
Рецидив после аутоТГСК химиочувствительный	Стандарт (II)	Стандарт (II)	Клиническая опция (III)	Клиническая опция (III)
Резистентность	Разрабатывается (II)	Разрабатывается (II)	Разрабатывается (III)	Клиническая опция (III)

Эффективность современной стандартной ВХТ

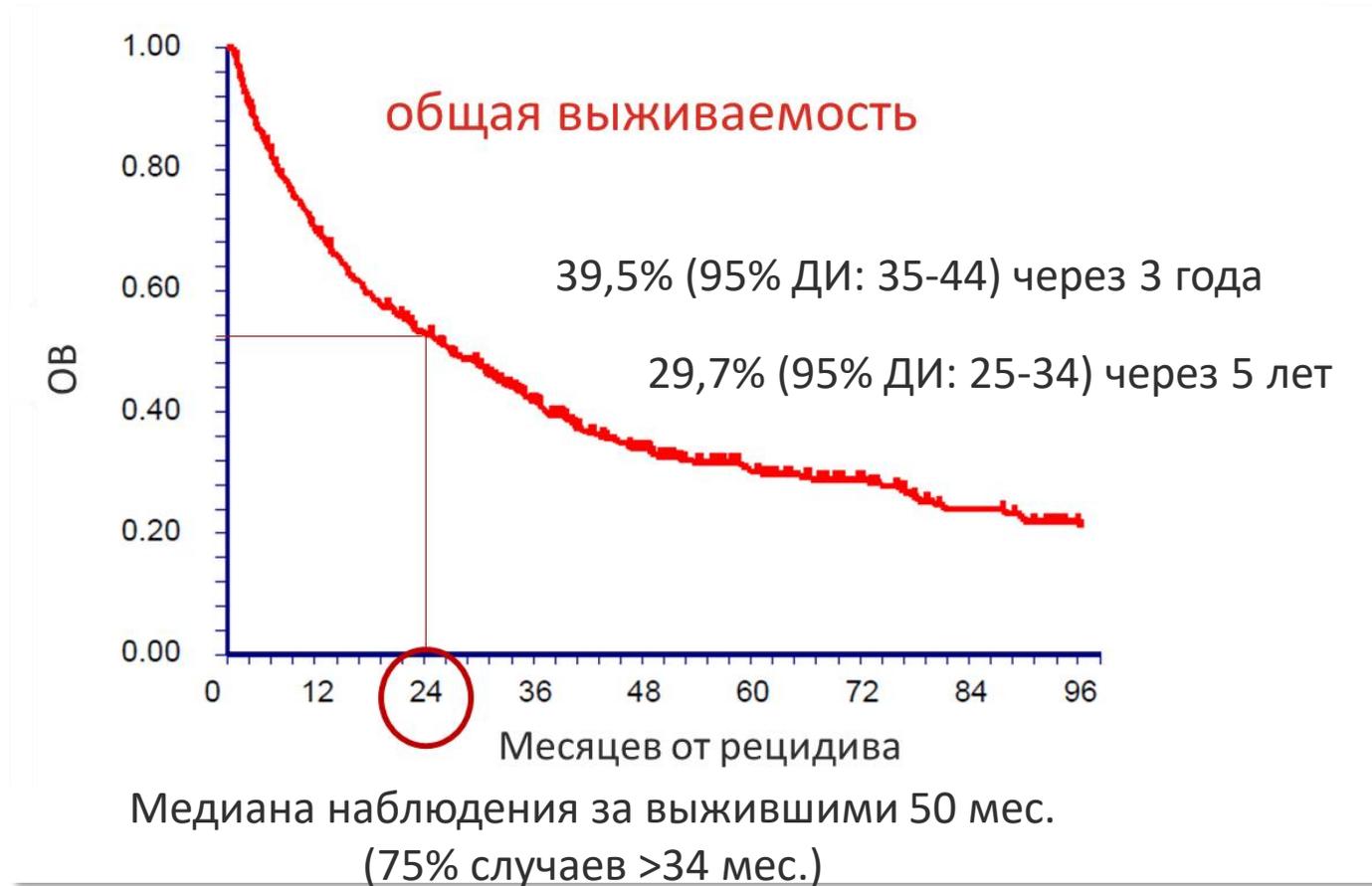
Эффективность схем химиотерапии второй линии при подготовке к ВД консолидации

Режим	Автор	N	ОО (%)	ПР (%)
ICE	Moskowitz , 2001	65	88	26
ESHAP	Aparicio, 1999	22	73	41
DHAP				
GVD				
IGEV	Magagnoli M, 2007	91	81	54

Половине больных после ВДХТ потребуется продолжение лечения

3. Рецидив после ВДХТ с аутоТГСК

Прогноз кЛХ при рецидиве или прогрессировании после ВХТ с ауто-ТКМ



Возможность выполнения ВХТ у больных с рецидивом и рефрактерным течением кЛХ

ВДХТ планировалась 157 больным

Различные циторедуктивные режимы проведены всем 157 больным

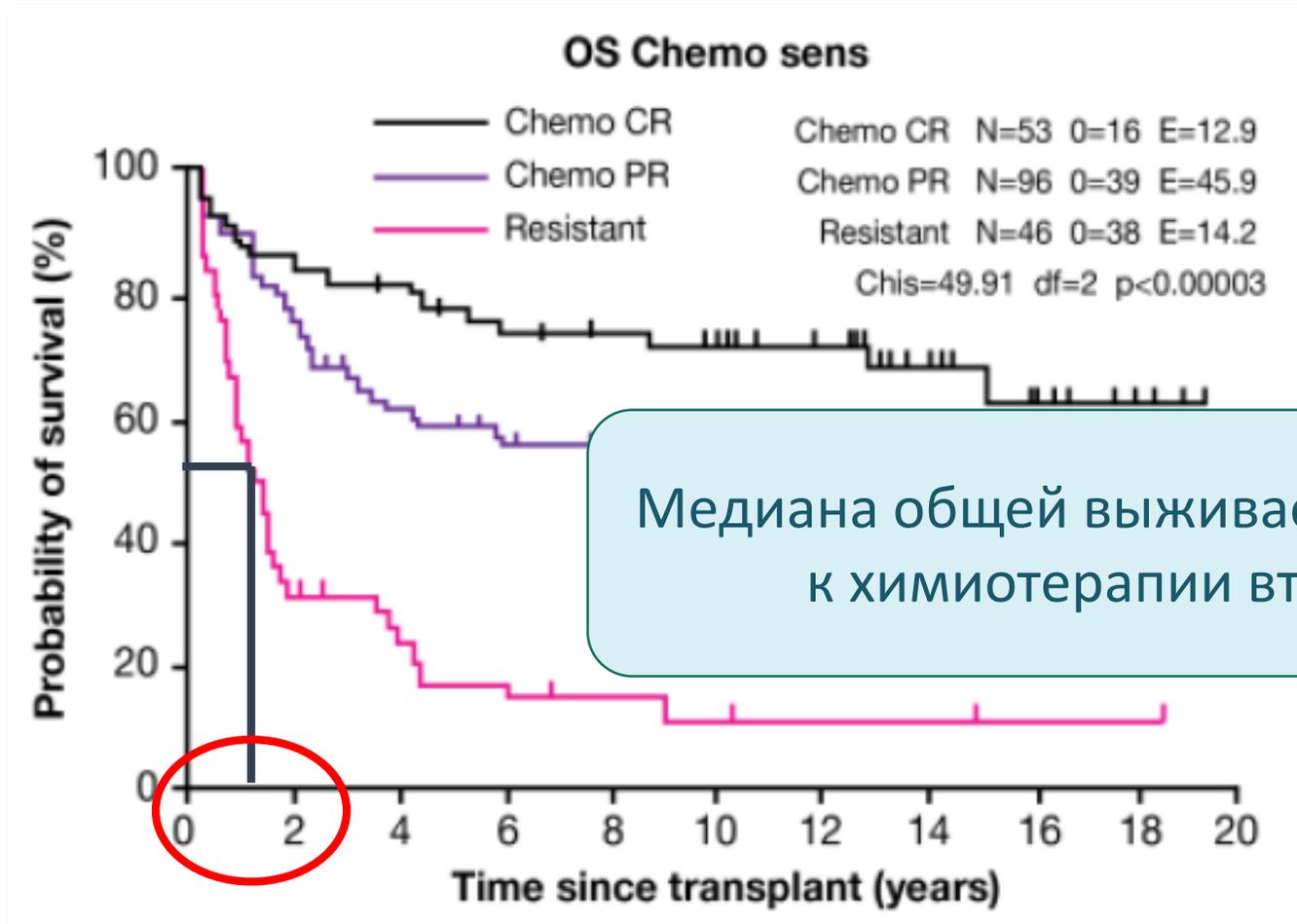
	Relapsed	N. of patients (%) Refractory	P value
N. of patients	84	73	
Second-line chemotherapy			
GDP	54 (64)	43 (60)	0.88
Mini-BEAM	19 (23)	20 (28)	
DHAP	4 (5)	4 (6)	
Others	10 (8)	5 (7)	
Response to second-line chemotherapy			
Complete remission	18 (23)	4 (6)	--
Partial remission	48 (60)	31 (45)	--
Overall response rate	66 (83)	35 (51)	<0.0001
Stable disease	11 (14)	18 (26)	--
Progressive disease	3 (4)	16 (23)	--
Unknown	4	4	--



**Циторедуктивная терапия второй линии
без эффекта у 30% больных ЛХ**

Циторедуктивная терапия без эффекта у 30% больных ЛХ

Общая выживаемость больных лимфомой Ходжкина в зависимости от чувствительности к химиотерапии второй линии (DHAP, ICE...)

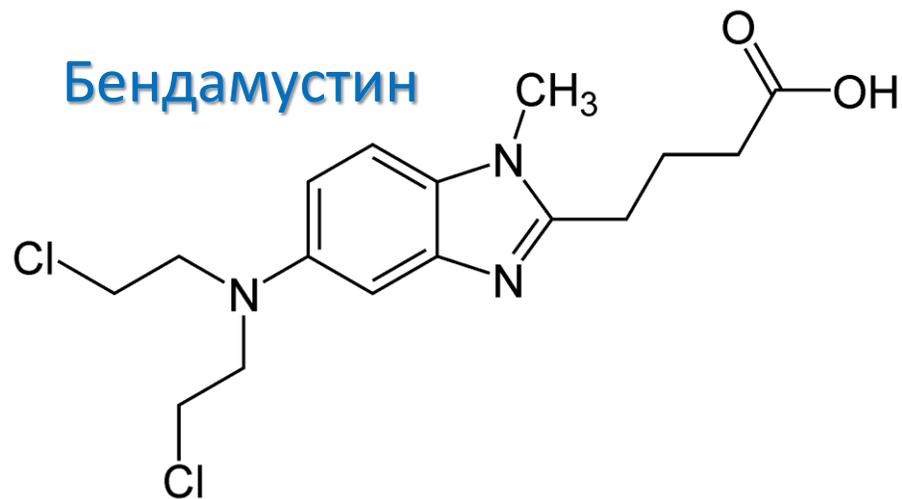


Медиана общей выживаемости больных, резистентных к химиотерапии второй линии менее 2 лет

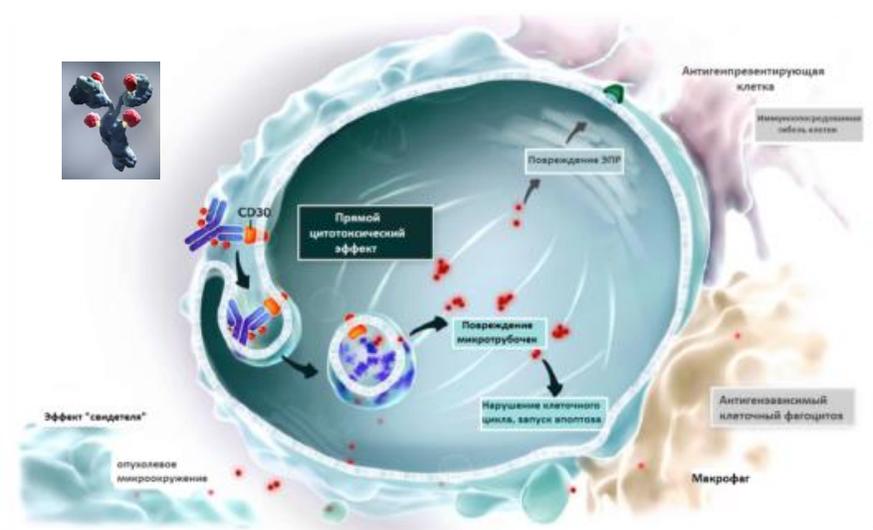
В проведении третьей линии терапии в России нуждаются более половины больных не ответивших на первую линию терапии или с рецидивом после первой линии терапии.

Какие возможности сегодня есть для лечения этих больных?

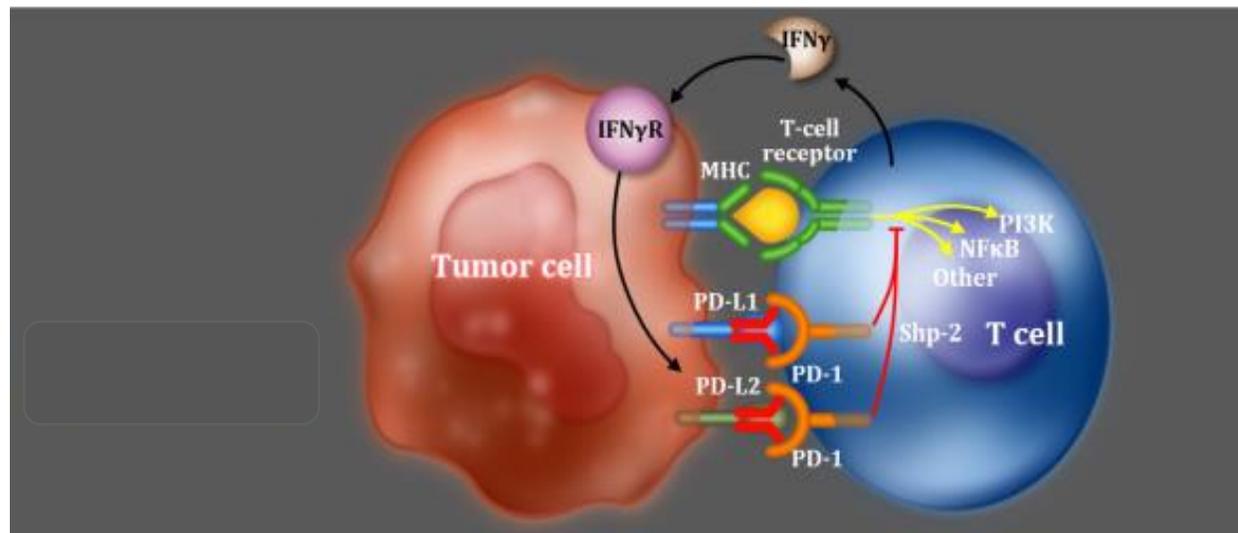
• Инструменты для решения этой задачи:



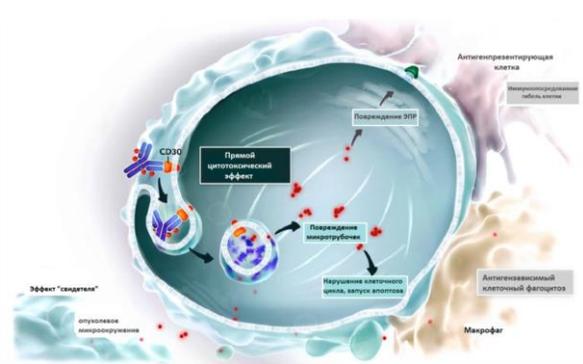
Таргетные препараты анти CD30 – брентуксимаб ведотин



Ингибиторы контрольных точек – анти PD-1



Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина



- Исследование II фазы (NCT00848926),
- n = 102
- Медиана наблюдения 35,1 мес. (1,8-57 мес.)

21-дневный цикл

1,8 мг/кг каждый 21 день,
8–16 циклов до стабилизации или ремиссии

Эффективность:

- **Общий ответ – 72%**
- **Полный ответ – 33%**

Выживаемость пациентов:

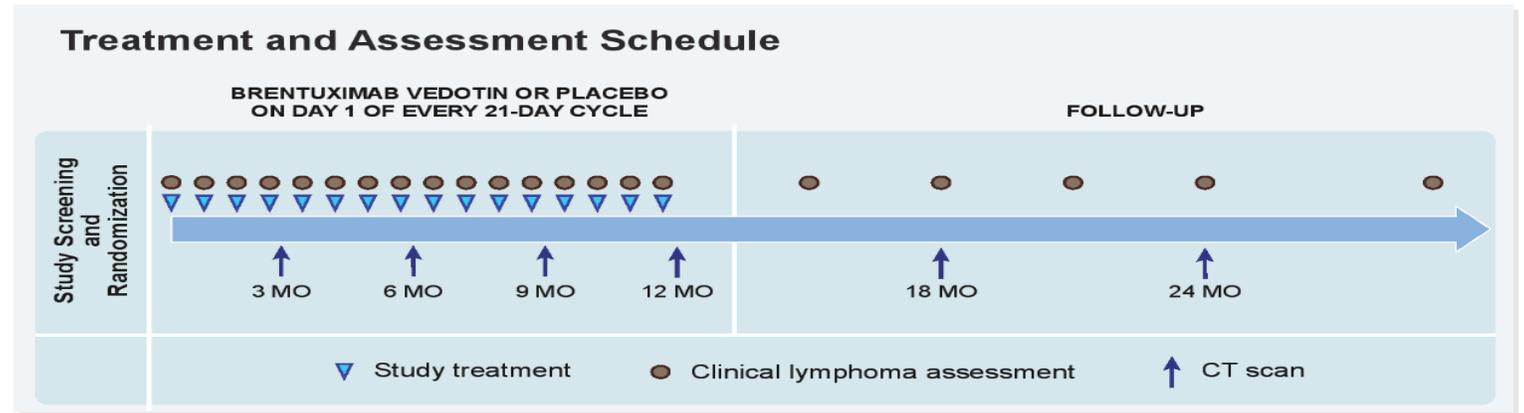
- Медиана ОВ – 40,5 мес.
- Медиана ВБП – 9,3 мес.
- **У пациентов с полным ответом медиана ОВ и ВБП не достигнута**

У двух третей пациентов не удастся достичь полного ответа и длительного контроля над заболеванием



Контроль МОБ у больных ЛХ после ВДХТ + аутоТГСК

Мультивариантный анализ ВБП в исследовании AETHERA (SG035-0003)



Результаты оценены через 4 года после включения в исследование последнего больного



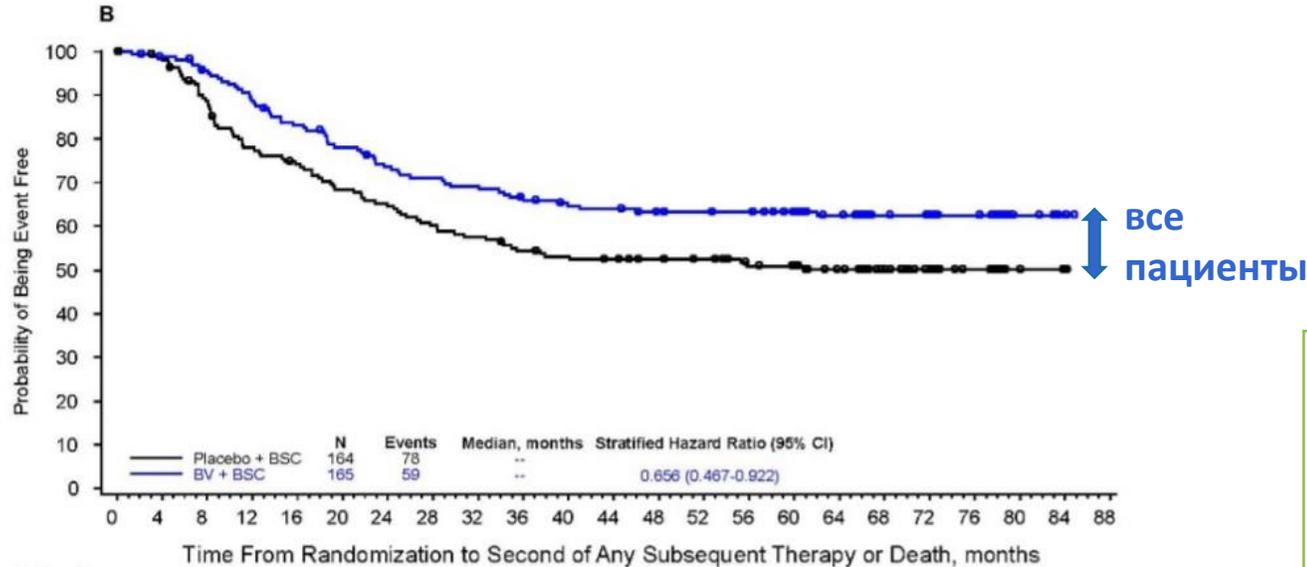
N at Risk (Events)	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72
BV+BSC	165 (0)	133 (27)	112 (45)	100 (55)	96 (59)	88 (64)	69 (65)	37 (65)	10 (65)	1 (65)
PBO+BSC	164 (0)	92 (67)	77 (81)	66 (88)	62 (90)	59 (90)	52 (91)	21 (93)	10 (93)	0 (93)

Multivariate analysis of PFS from the AETHERA trial: A phase III study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL., Walewski J., et al. ASCO 2015, Abs. 8519

Brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant yields the strongest benefit in Hodgkin lymphoma patients with ≥ 2 risk factors: results of a multivariate analysis by Moskowitz C, et al. ISHL 2016, poster presentation #p089

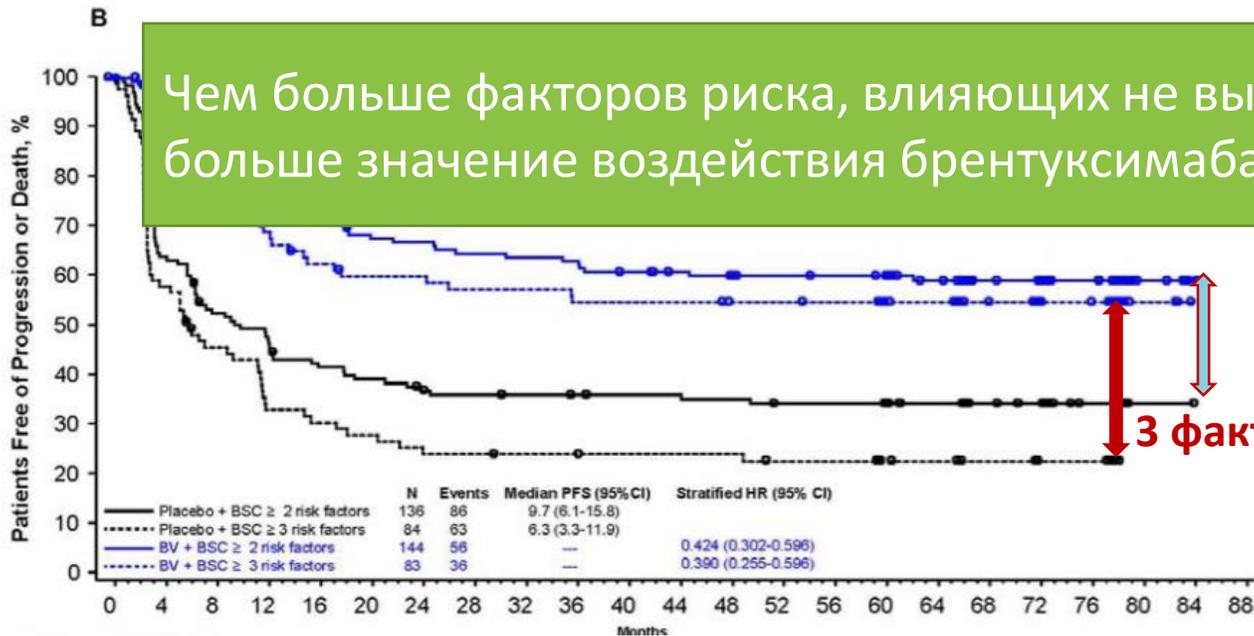
Мультивариантный анализ ВБП в исследовании AETHERA (SG035-0003)

5 years follow-up



Высокий риск рецидива после ауто-ТГСК:

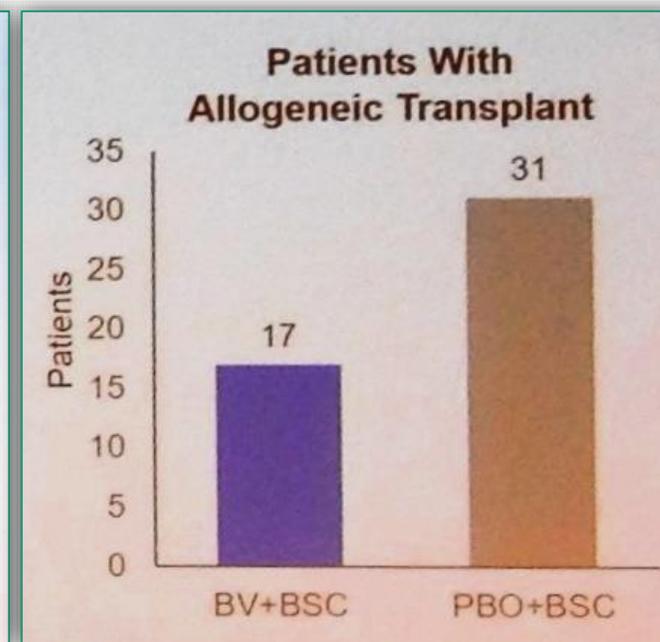
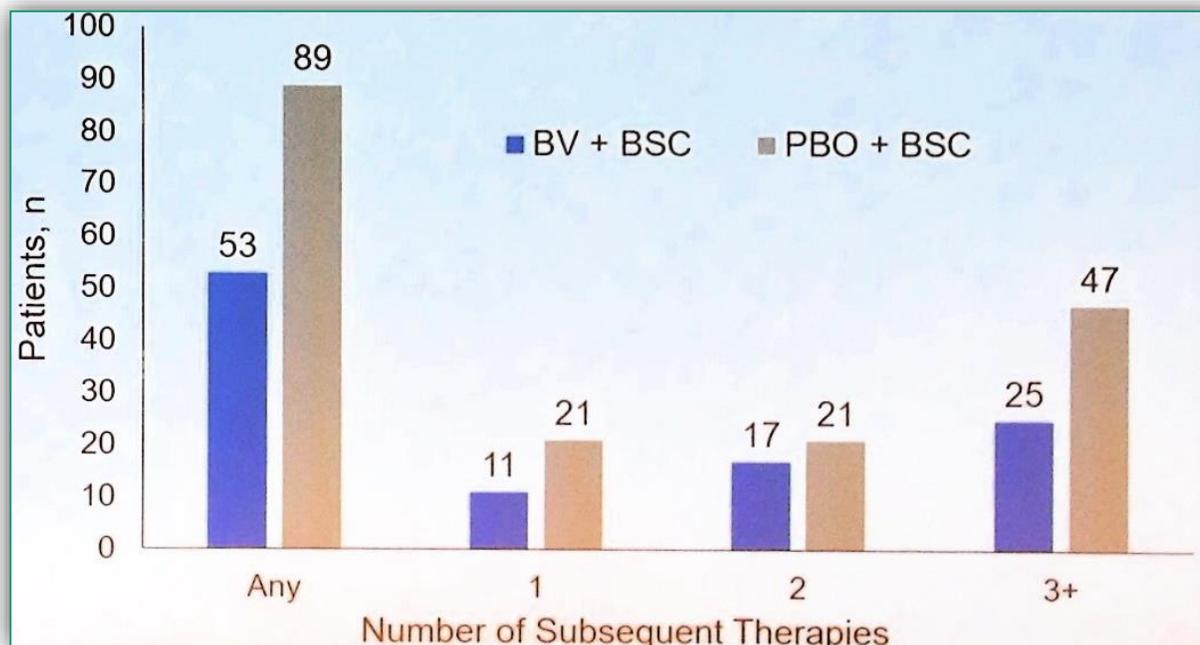
- Первичная рефрактерная ЛХ
- Рецидив ЛХ с начальной ремиссией <12 месяцев
- Экстранодальные поражения до трансплантации



Чем больше факторов риска, влияющих на выживаемость до прогрессирования, тем больше значение воздействия брентуксимаба на МОБ: факторы риска 1 vs ≥2, p=0,0006

Исследование AETHERA – результаты 5-летнего наблюдения

- В группе с BV меньше пациентов получали последующее лечение по поводу рецидива кЛХ – **32% против 54% (p<0,0001)**



Что делать пациентам, рецидивировавшим после аутоТГСК и брентуксимаба?



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018 Hodgkin Lymphoma (Age ≥18 years)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLASSIC
HODGKIN
LYMPHOMA
Refractory
Disease

SECOND-LINE THERAPY^{qq}

ADDITIONAL THERAPY
(Refractory/Relapsed Disease)

MAINTENANCE THERAPY

Biopsy-
proven
refractory
disease

Second-line
systemic
therapy^{qq}

Restage
with
PET/CT^p

Deauville 1-3^q

Deauville 4^q

Deauville 5^q

High-dose therapy and
autologous stem cell rescue
(HDT/ASCR^{rr,ss} ± RT^{tt,uu})
(category 1)
or
Observe ± RT^{tt,uu} (if HDT/
ASCR contraindicated)

HDT/ASCR^{rr,ss} ± RT^{tt,uu}
or
RT^{tt,uu}
or
Subsequent systemic therapy^{qq,vv} ± RT^{tt,uu}

RT^{tt,uu}
or
Subsequent systemic
therapy^{qq,vv} ± RT^{tt,uu}

Observe
Brentuximab vedotin for 1 y
for patients with high risk^{ww}
of relapse^{xx}

Brentuximab vedotin for 1 y
for patients with high risk^{ww}
of relapse^{xx}

Autologous or
allogeneic stem cell
transplant if response
to secondary therapy

рецидив



Классическая лимфома Ходжкина: лечение рецидивов и рефрактерных форм

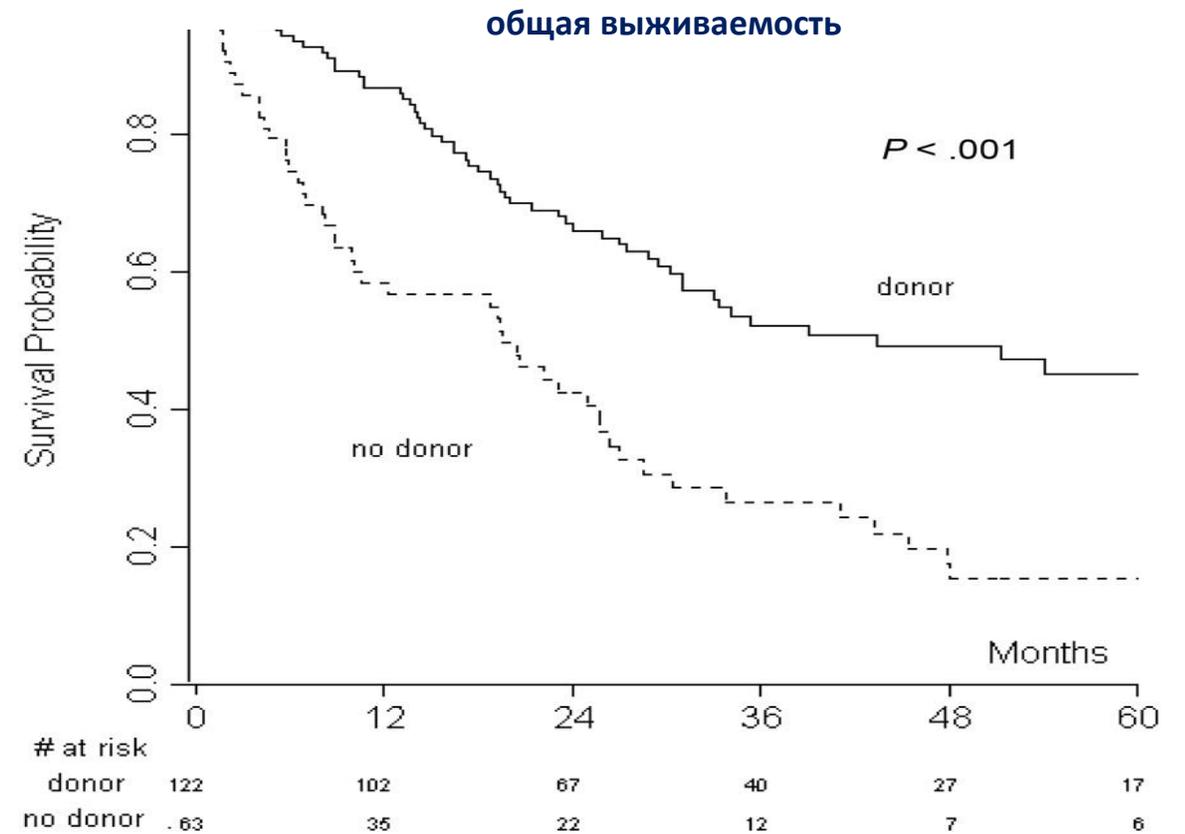
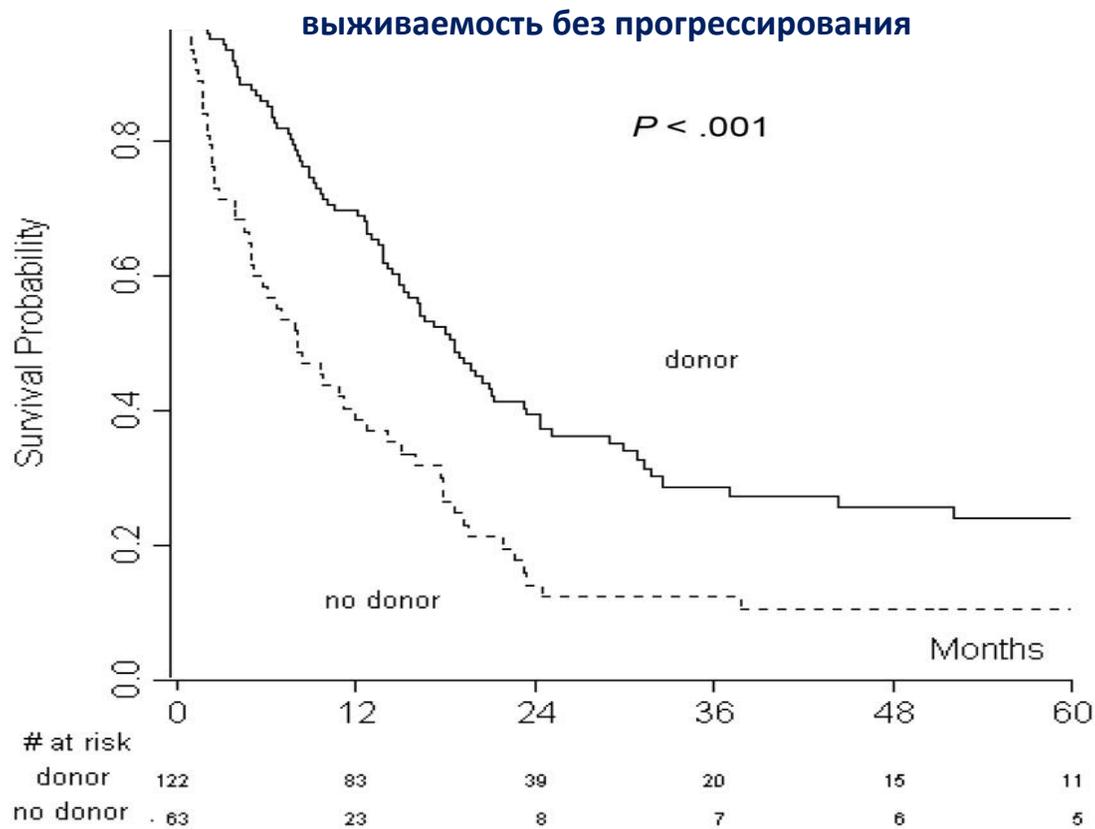
Показания к трансплантации костного мозга EBMT 2015

	Алло-ТКМ			Ауто-ТКМ
	Родственный совместимый донор	Неродственный совместимый (10-9/10) донор	Альтернативный донор (пуп.кр., гапло. донор)	
Первая ремиссия	Обычно не рекомендовано (III)	Обычно не рекомендовано (III)	Обычно не рекомендовано (III)	Обычно не рекомендовано (I)
Рецидив химиочувствительный нет аутоТГСК в анамнезе	Разрабатывается (III)	Разрабатывается (III)	Обычно не рекомендовано (III)	Стандарт (I)
Рецидив после аутоТГСК химиочувствительный	Стандарт (II)	Стандарт (II)	Клиническая опция (III)	Клиническая опция (III)
Резистентность	Разрабатывается (II)	Разрабатывается (II)	Разрабатывается (III)	Клиническая опция (III)

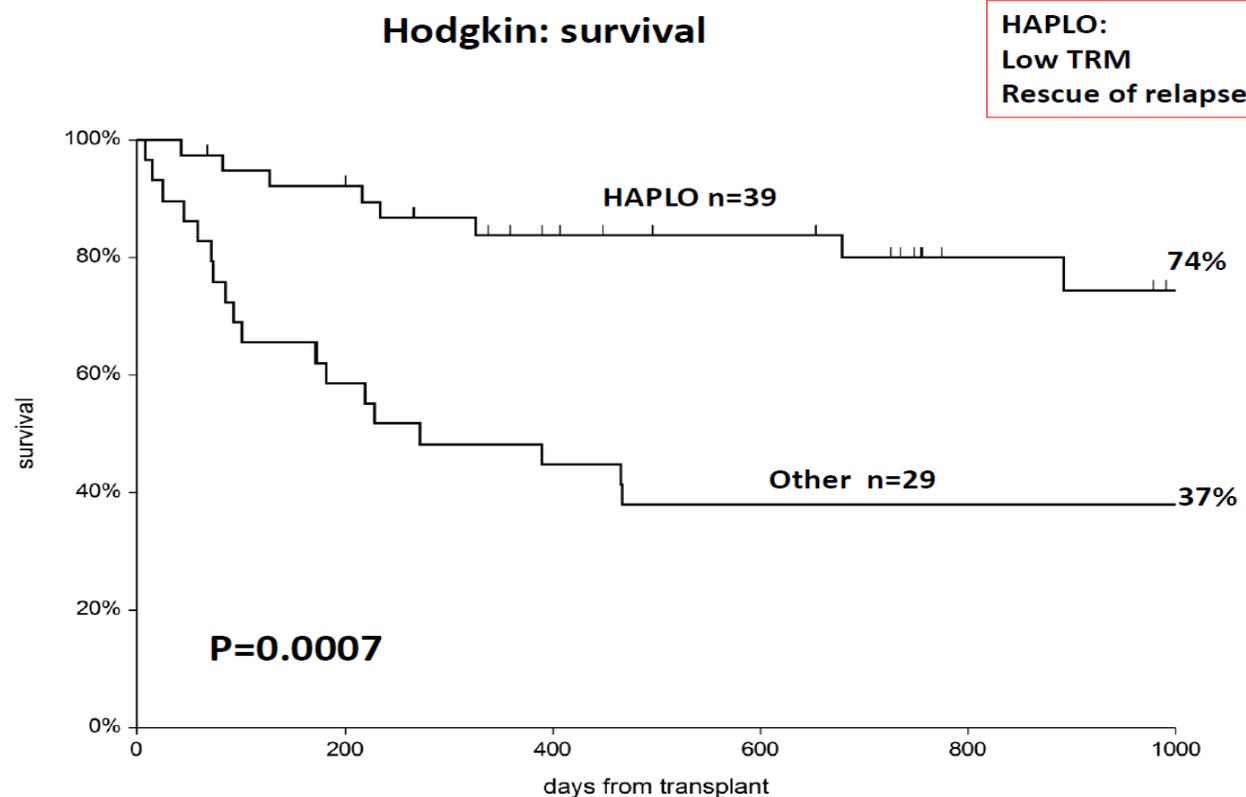
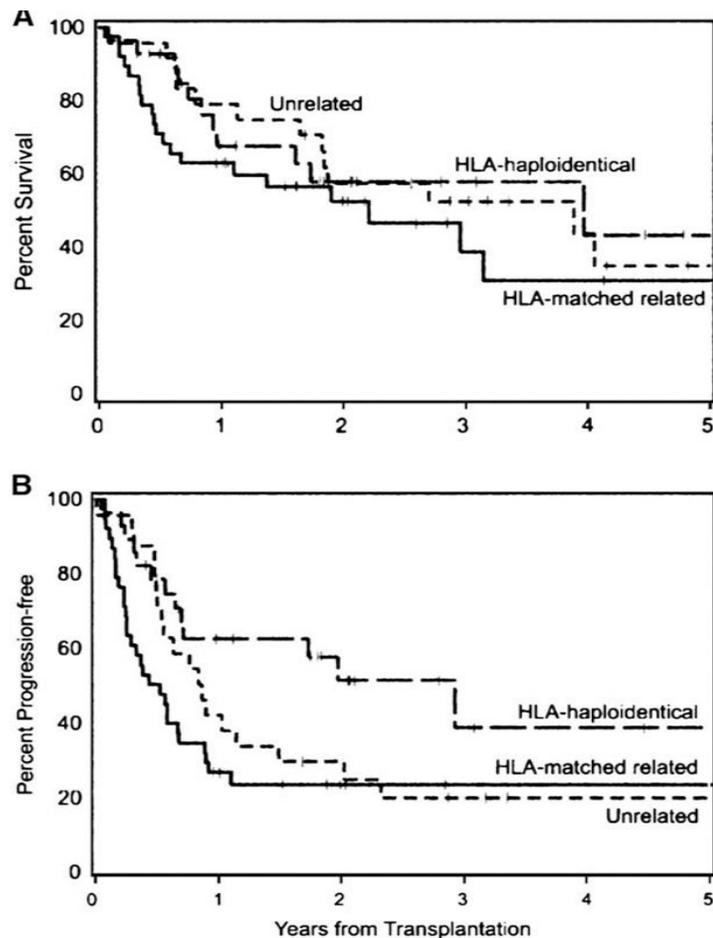
Лимфома Ходжкина

Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования:
есть донор (алло-ТКМ) vs нет донора (без алло-ТКМ)

A



Результаты аллоТГСК при использовании гаплосовместимого донора при лимфоме Ходжкина

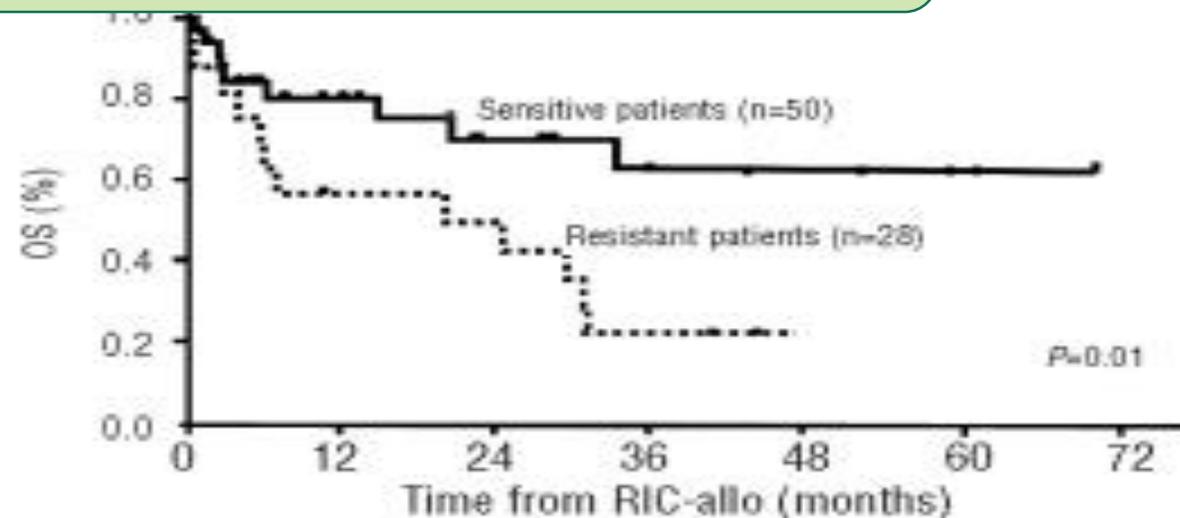
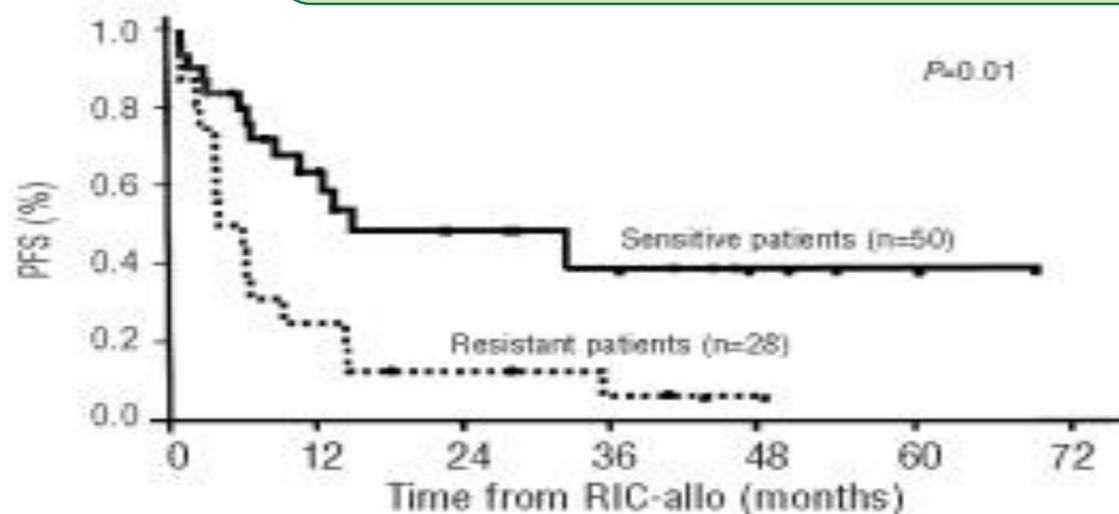


Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Lauri M. Burroughs et al., *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 November; 14(11): 1279–1287

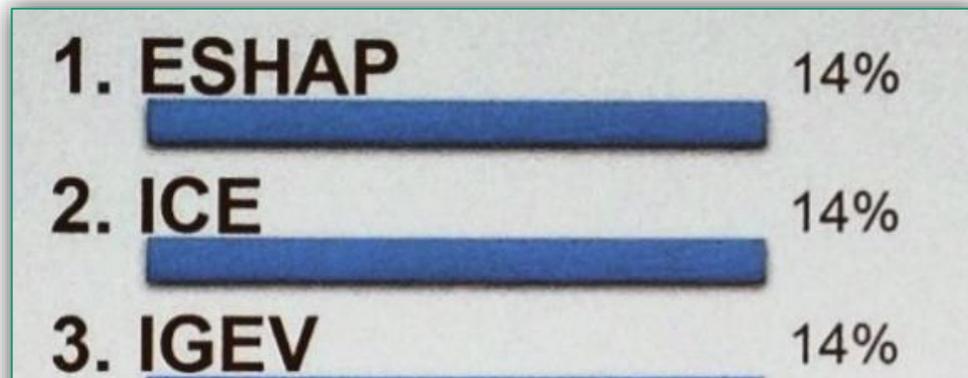
Факторы, влияющие на эффективность Алло-ТГСК у пациентов с ЛХ

статус основного заболевания на момент ТГСК

Необходима циторедукция, но чем?



Какой режим ре-индукции / терапии спасения вы применяете?



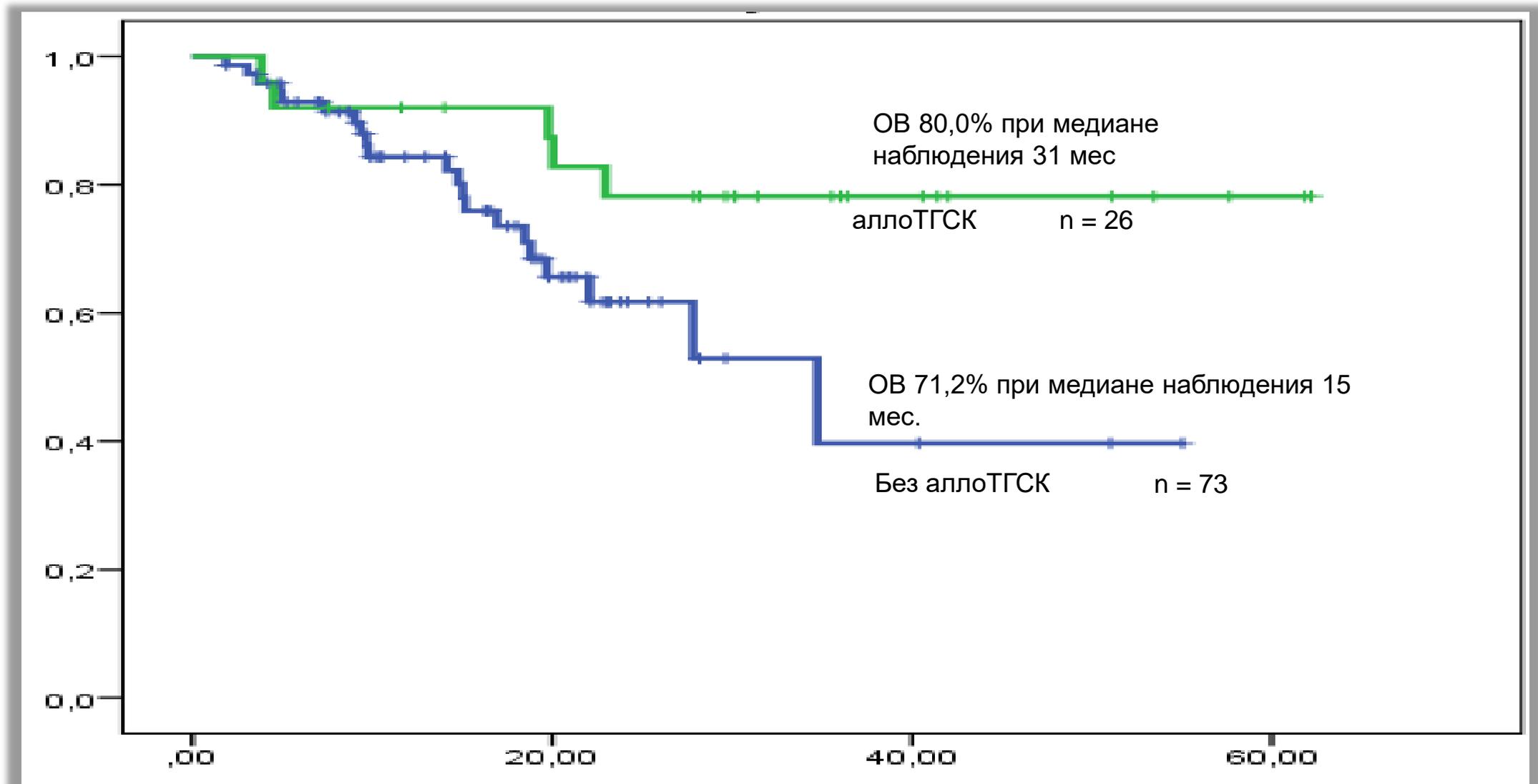
Необходимы более эффективные режимы циторедукции,
но какие?



Повышение эффективности циторедуктивной терапии 2-й линии

Regimen	Pt #	Rel	Primary Ref	CR-PET neg pre-ASCT	CD34	ASCT %	PFS ITT
BV + Nivo	61	34	27	62%	7.9	90	97% at 2 y (CR)
BV + Chemotherapy							
BV-ESHAP	66	26	40	70%	5.75	92	Est 71% at 3 y
BV-Benda	55	27	28	74%	4	74	63% at 2 y
BV-ICE	16	5	11	69%	11	75	Too soon
BV-DHAP	61	38	13	79%	6	87	76% at 2 y
BV → Sequential ICE	66	33	33	73%	6.2	95	79% at 3 y
BV → Sequential Salvage therapy	37	13	24	73%	5.6	89	72% at 18 mo
Chemotherapy							
ICE/GVD	97	56	41	76%	6.3	88	68% at 8 y
Benda-GV	59	27	32	73%	8.8	73	63% at 2 y

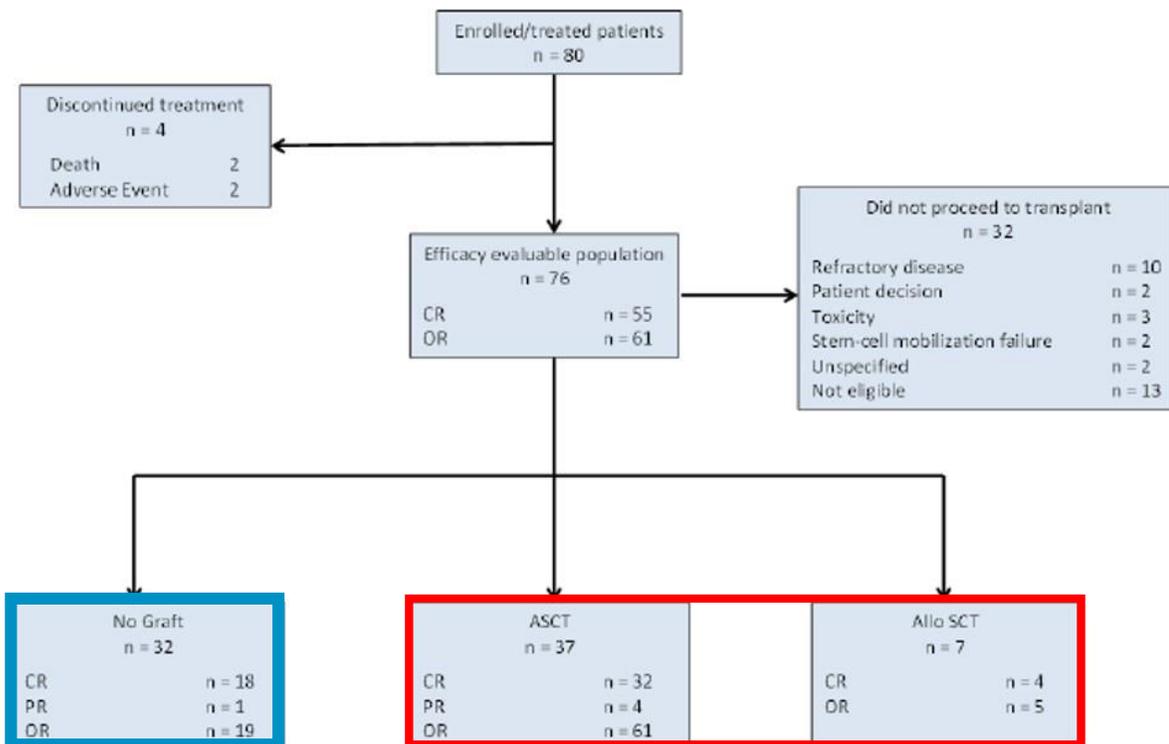
Общая выживаемость пациентов с ЛХ после терапии брентуксимабом: allo vs no allo (НИИ ДОГиТ)



D. Martineau¹, M. Sauvezie¹, L. Oberic², A. Mazari³, A. Banos⁴, F. Bjou⁵, P. Brice⁶, A. Thyss⁷, AC Gac⁸, E. Gyan⁹, A. Perrot¹⁰, M. Touati¹¹, W. Abarah¹², M. Fabbro¹³, B. Choufi¹⁴, F. Merabet¹⁵, O. Fitoussi¹⁶, N. Milpied¹, K. Bouabdallah¹

¹Hematology department, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France; ²Hematology department, University Institute of Cancer, Toulouse, France; ³Hematology department, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France; ⁴Hematology department, Bayonne Hospital, Bayonne, France; ⁵University institute of Cancer, Bordeaux, France; ⁶Hematology department, University hospital of Saint-Louis, Paris, France; ⁷Hematology department, Antoine Lacassagne institute, Nice, France; ⁸Department of hematology, University Hospital of Caen, Caen, France; ⁹Hematology department, University Hospital of Tours, Tours, France; ¹⁰Hematology department, University Hospital of Nancy, Nancy, France; ¹¹Hematology department, University Hospital of Limoges, Limoges, France; ¹²Hematology department, Meaux Hospital, Meaux, France; ¹³Regional Institute of Cancer, Montpellier, France; ¹⁴Hematology department, Boulogne-sur-mer Hospital, Boulogne-sur-mer, France; ¹⁵Hematology department, Versailles Hospital, Versailles, France; ¹⁶Hematology department, Bordeaux-Nord Institute, Bordeaux, France

Study design : patient's disposition



Median follow-up = 15,7 Mo (1,7 – 32,5)

- 2-year PFS = 58% / median PFS = 25 Mo
- 2-year OS = 88,5% / median OS = NR

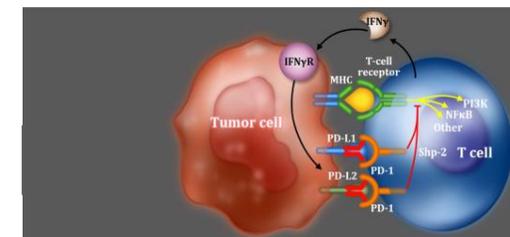
Ниволумаб у пациентов с р/р кЛХ (CheckMate 205)

II фаза



Ниволумаб 3 мг/кг
в/в 1 р/2 нед.
Лечение до
прогрессирования
заболевания или
неприемлемой
токсичности^а

Пациенты могли направляться
на алло-ТСК. В этом случае
ниволумаб отменялся.



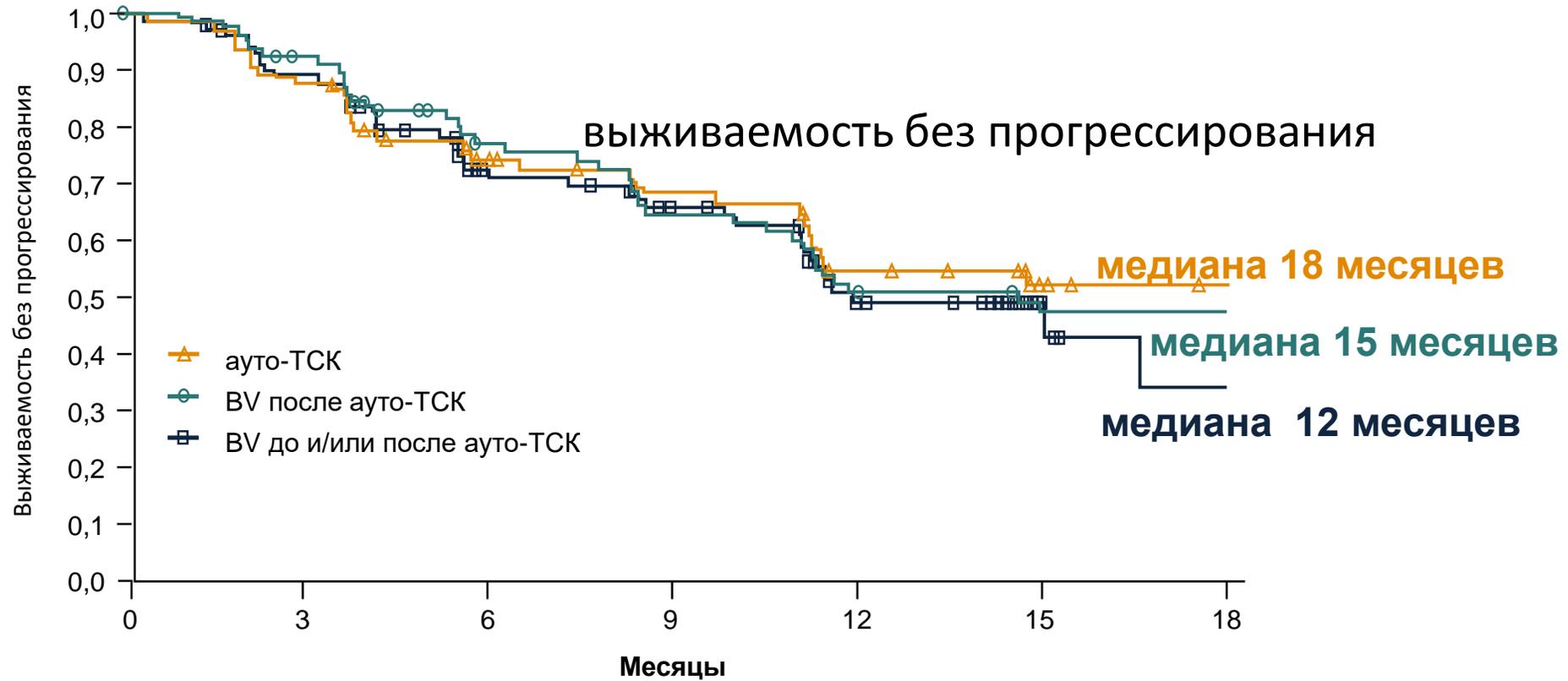
^аВозможность возобновления терапии при рецидиве в течение 2 лет
1. Younes A, et al. *Lancet Oncol* 2016;17:1283–1294

Ниволумаб у пациентов с р/р кЛХ (CheckMate 205): Эффективность терапии

	ауто-ТСК n = 63	BV <i>после</i> ауто-ТСК n = 80	BV до и/или после ауто-ТСК n = 100
Объективный ответ по оценке независимой радиологической комиссии ^а , %	65	68	73
Наилучший общий ответ по оценке независимой радиологической комиссии, %			
Полная ремиссия	29	13	12
Частичная ремиссия	37	55	61
Стабилизация	24	21	15
Прогрессирование заболевания	11	8	10
Невозможно определить	0	4	2

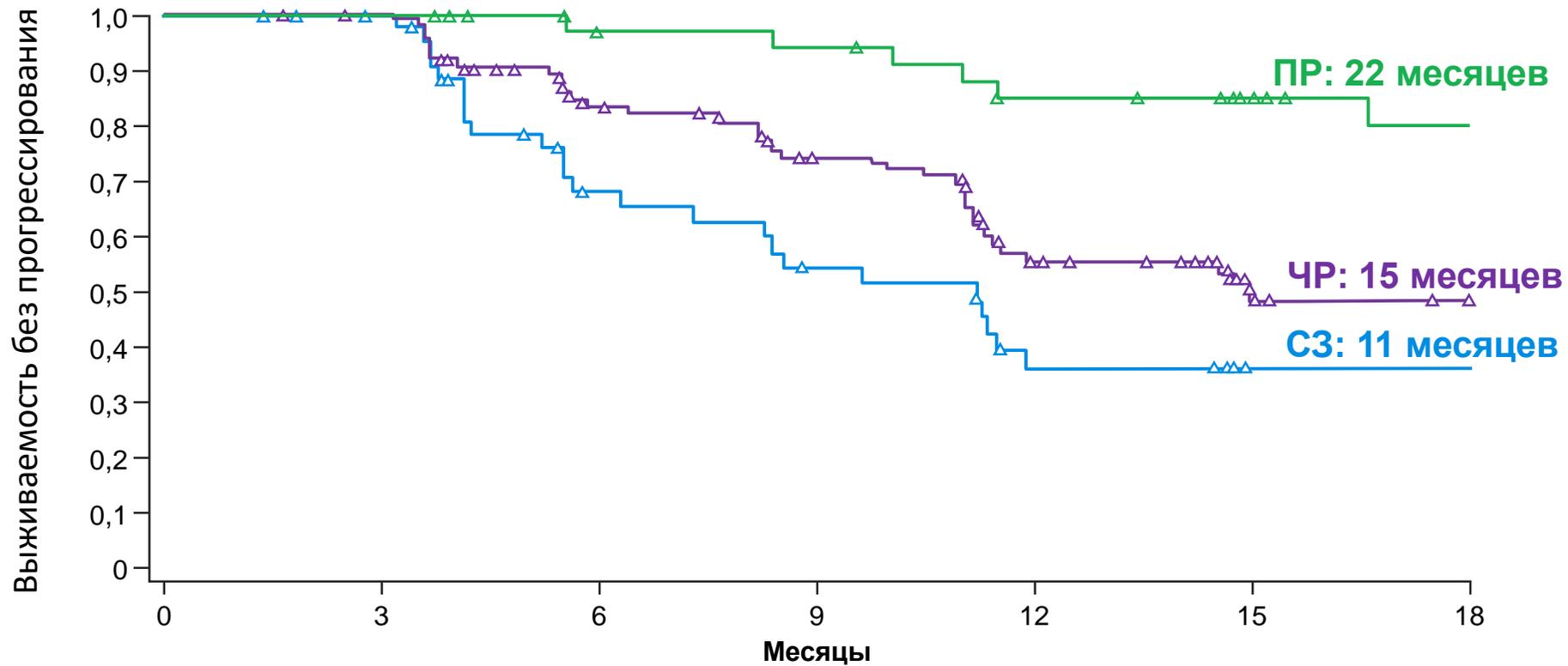
По оценке исследователей: **ПР 33%**
ЧР 39%

Ниволумаб у пациентов с р/р кЛХ (CheckMate 205)



- Медиана выживаемости без прогрессирования у всех 243 пациентов составила 15 месяцев

Ниволумаб у пациентов с р/р ЛХ (CheckMate 205): выживаемость без прогрессирования в зависимости от ответа

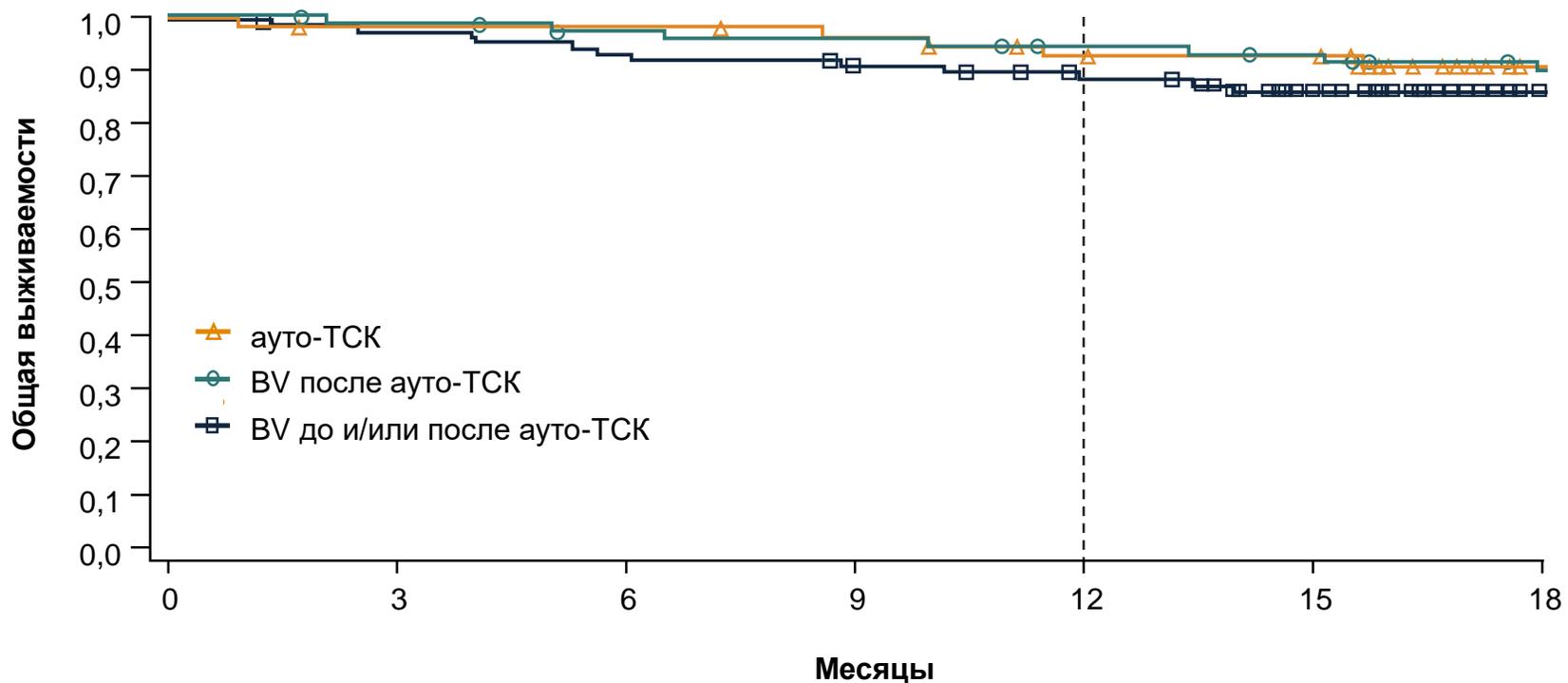


Количество пациентов

ПР	40	40	33	32	27	20	16
ЧР	128	126	89	71	46	25	21
СЗ	47	44	25	19	11	8	8

- Медиана выживаемости без прогрессирования у всех 243 пациентов составила 15 месяцев

Ниволумаб у пациентов с р/р ЛХ (CheckMate 205): общая выживаемость



Количество пациентов

Когорта А	63	61	61	59	55	54	36
Когорта В	80	78	75	74	71	68	63
Когорта С	100	97	93	90	83	65	17

	Когорта А	Когорта В	Когорта С	Всего
ОВ за 12 месяцев, %	93	95	90	92



KEYNOTE-087

Монотерапия пембролизумабом при р/р классической лимфоме Ходжкина: анализ эффективности и переносимости исследования 2 фазы KEYNOTE-087

Zinzani PL, Chen R, Armand P et al. ISHL 11 Cologne, October 2018, abstr P107

Медиана наблюдения 27,4 месяца (от 1,0 до 32,9 месяцев)

	<i>BV после аутоТСК n=69</i>	<i>Не кандидаты на ТСК После BV n=81</i>	<i>После аутоТСК n=60</i>	<i>Общая группа n=210</i>
Общая частота ответа %	76,8	66,7	73,3	71,9
Полная ремиссия	26,1	25,9	31,7	27,6
Общая выживаемость %	92,5	90,6	89,4	90,9
Медиана	Не достигнута			

KEYNOTE-087

Монотерапия пембролизумабом при р/р классической лимфоме Ходжкина: анализ эффективности и переносимости исследования 2 фазы KEYNOTE-087

Медиана наблюдения 27,4 месяца (от 1,0 до 32,9 месяцев)

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Progression-Free Survival^a in All Patients and by Cohort

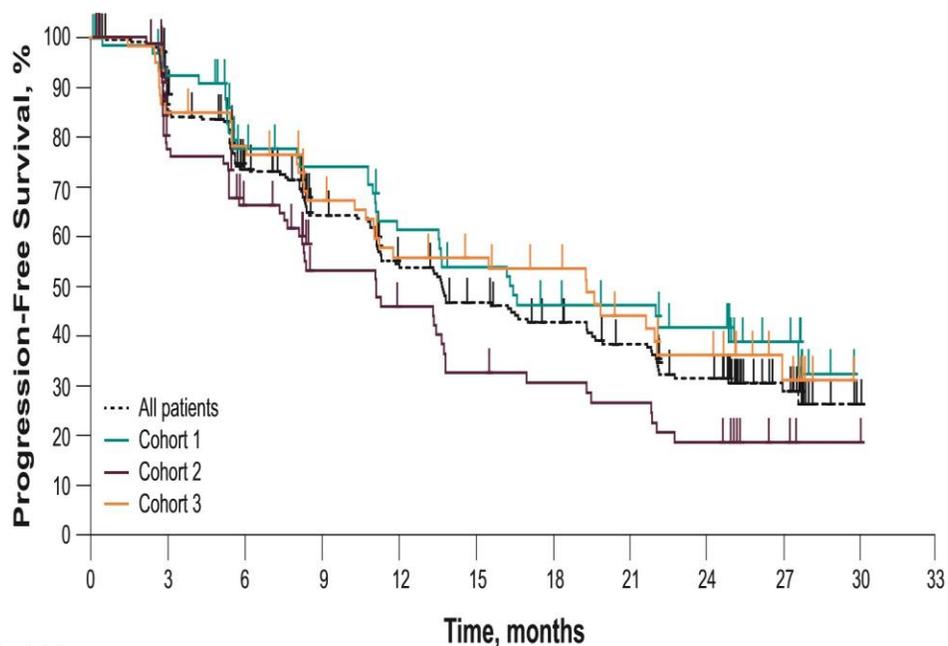
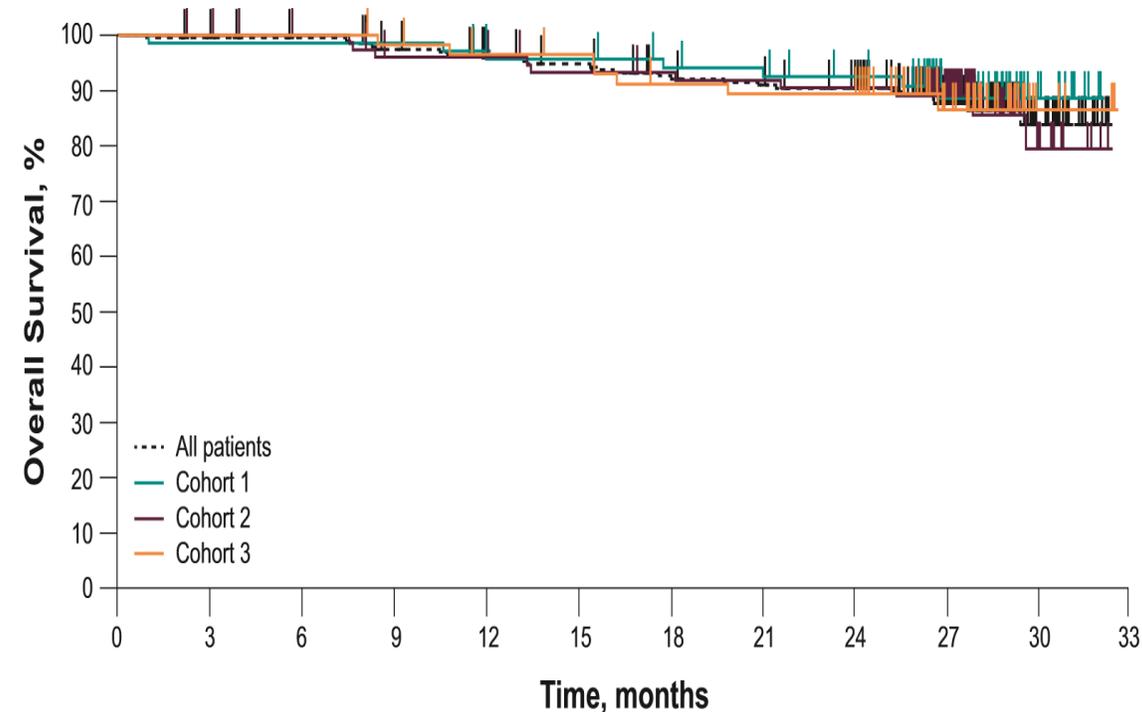
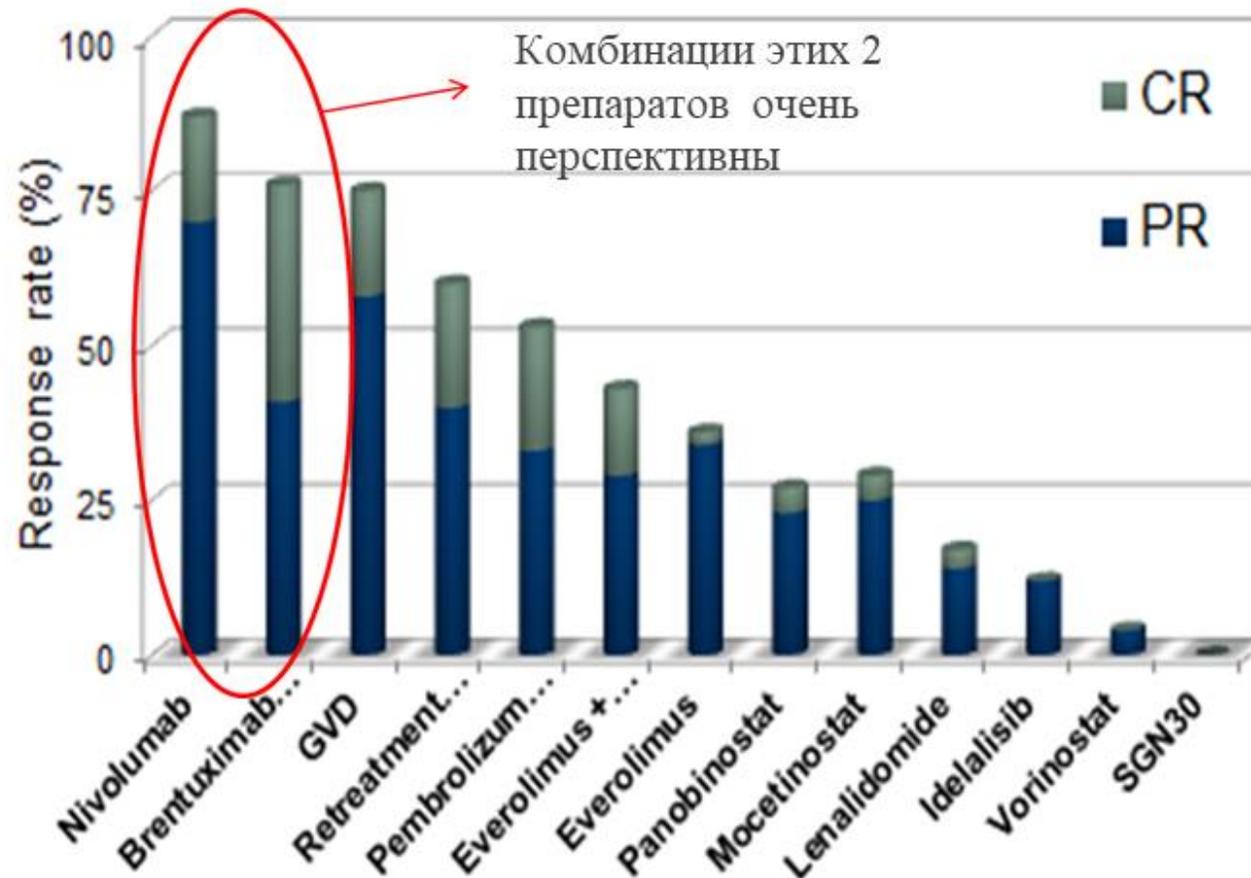


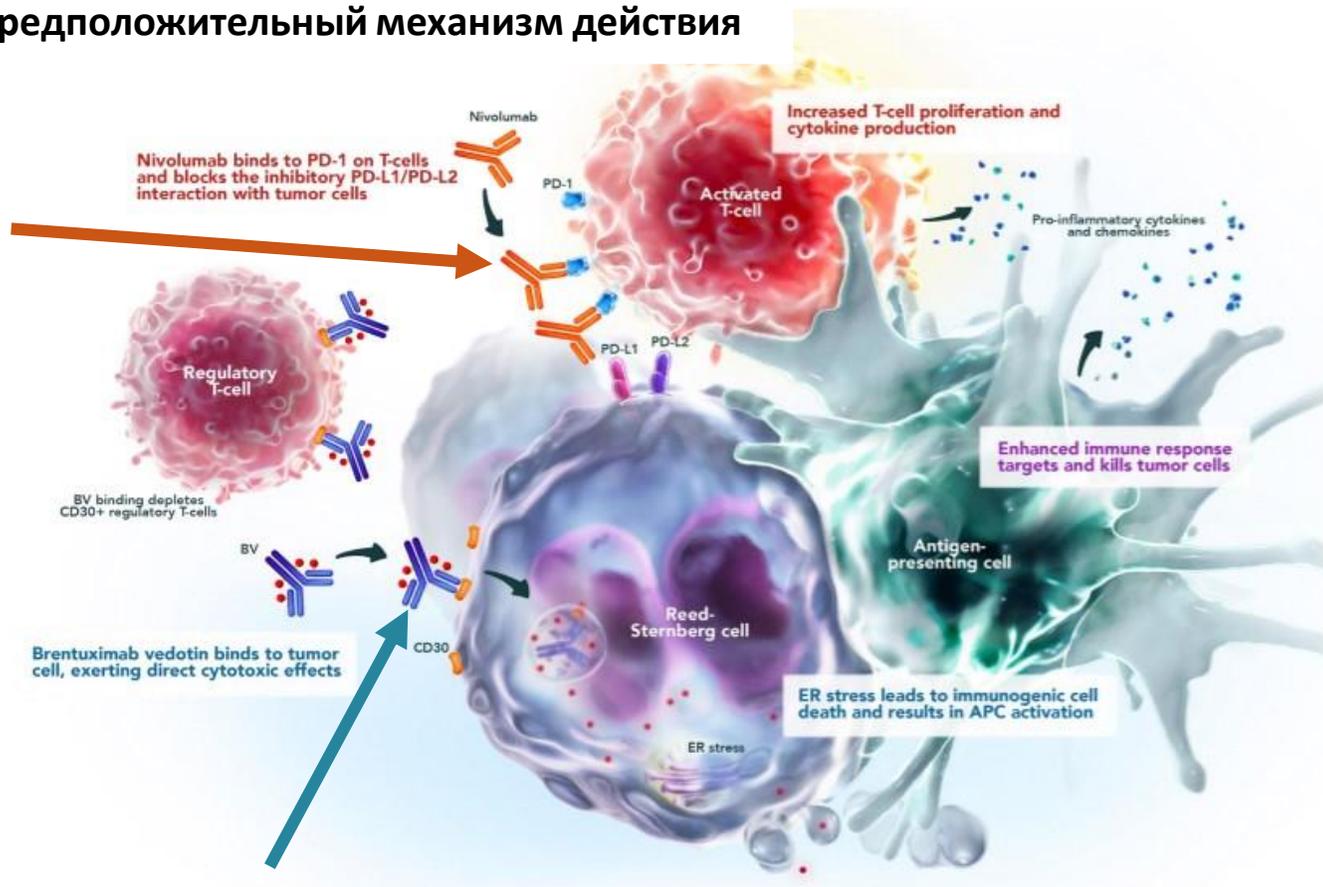
Figure 3. Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival for All Patients and by Cohort^a



Активность новых препаратов у больных с рецидивами ЛХ



Предположительный механизм действия



© 2017 Seattle Genetics, Inc.

Brentuximab vedotin plus nivolumab is an investigational drug combination; the safety and efficacy of this combination has not been established.

*Herrera, AF., Blood (2018)

BV – это конъюгат анти-CD30 антитела с лекарственным агентом антимитотического действия MMAE. Антитело взаимодействует с CD30 рецепторами на поверхности клеток Рид-Штернберга и доставляет MMAE в опухолевую клетку.

Nivolumab блокирует PD-1 сигнальный путь взаимодействуя с лигандами, на клетках Рид-Штернберга и тем самым восстанавливает эффективный противоопухолевый ответ

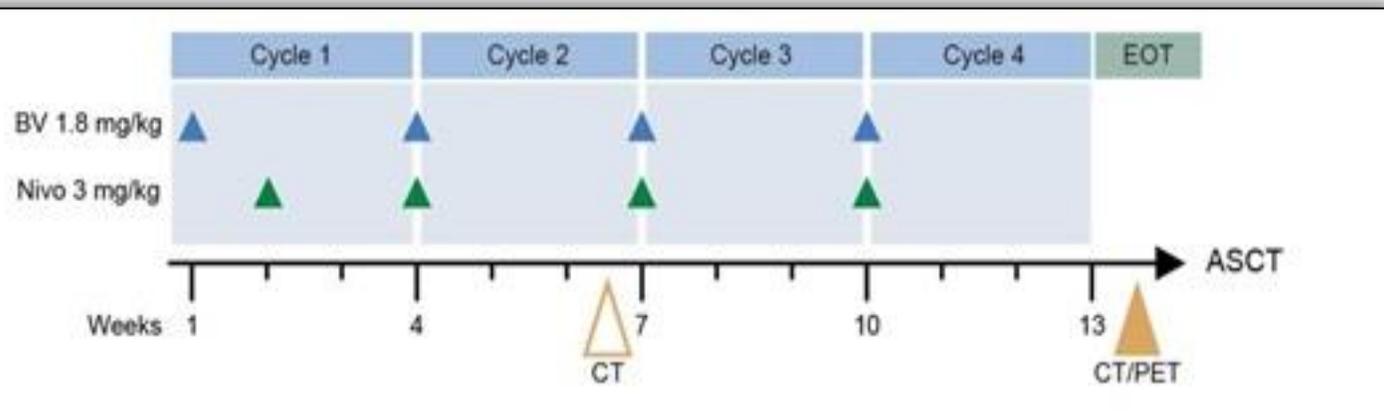
BV + Nivo высокоэффективная комбинация, которая хорошо переносится больными с рецидивирующим/рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

Давайте заглянем в будущее - терапия XXI века:

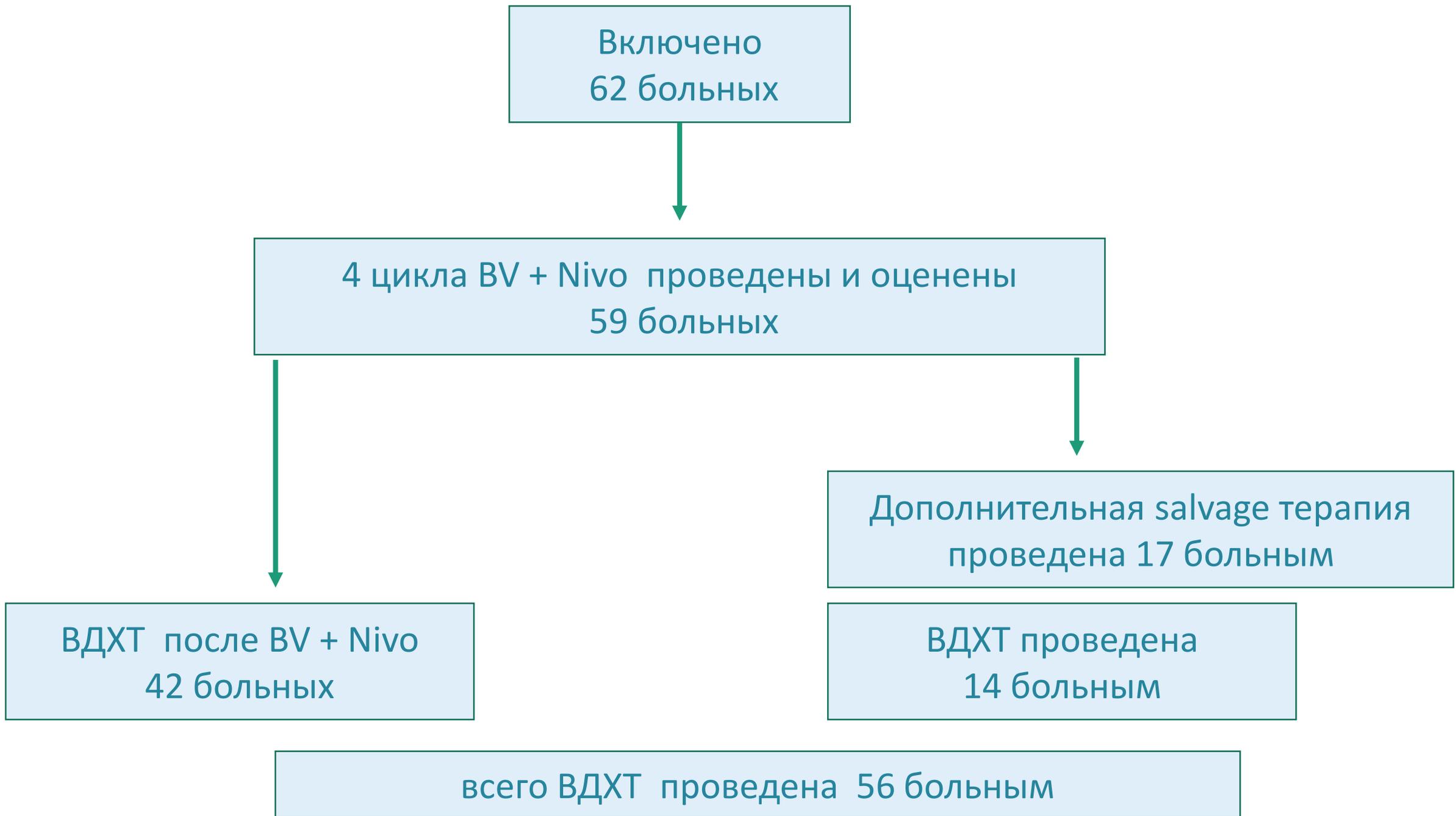
комбинация PD-1 ингибиторов и анти-CD30 таргетной терапии для циторедукции перед трансплантацией у больных с кЛХ

Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma Herrera AF et al Blood 2018

Включено 61 больных

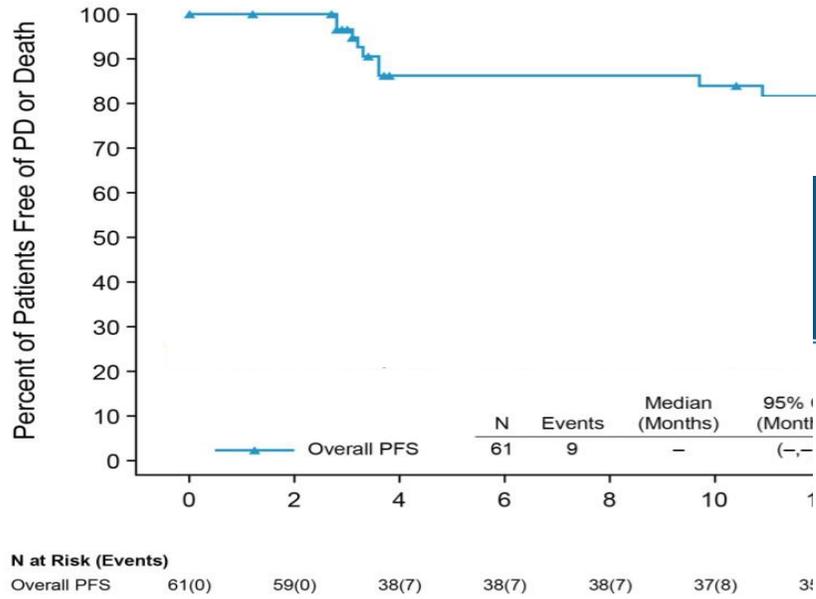


- **Общий ответ 82%**
- **ПР 61%:**
 - 50% Deauville ≤ 2
 - 11% Deauville 3
- Стабилизация 7% (4 больных)
- Прогрессирование 5% (3 больных)



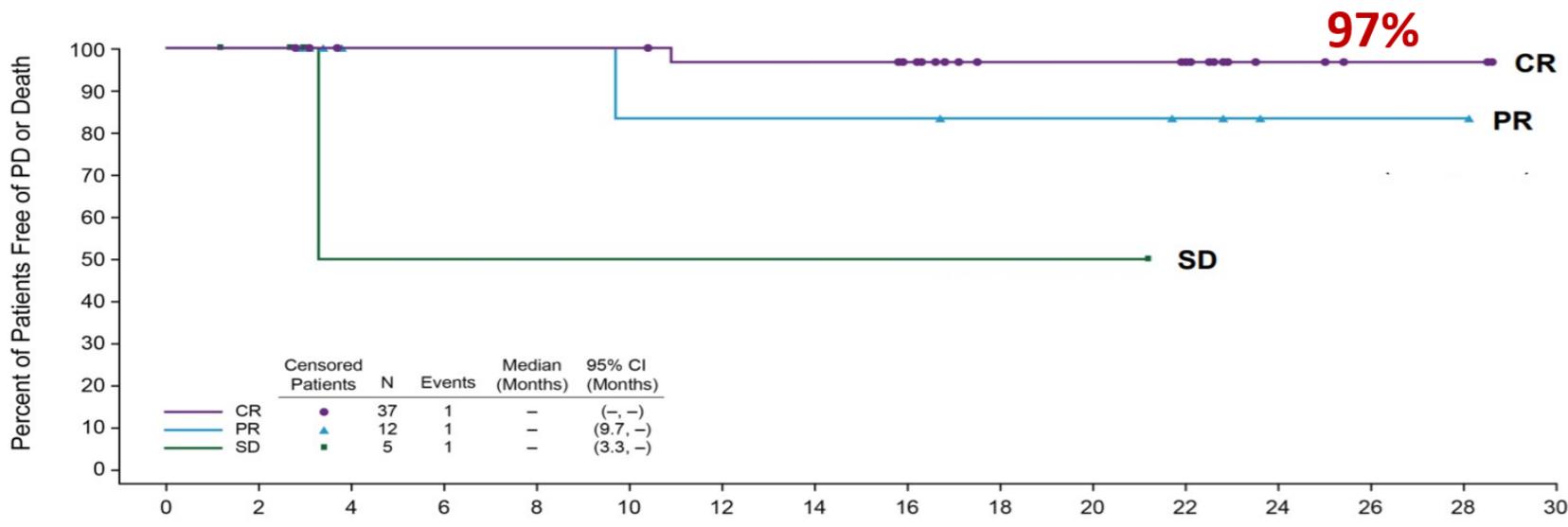


Выживаемость до прогрессирования во всей группе



82%

Выживаемость до прогрессирования в зависимости от ответа на BV + Nivo

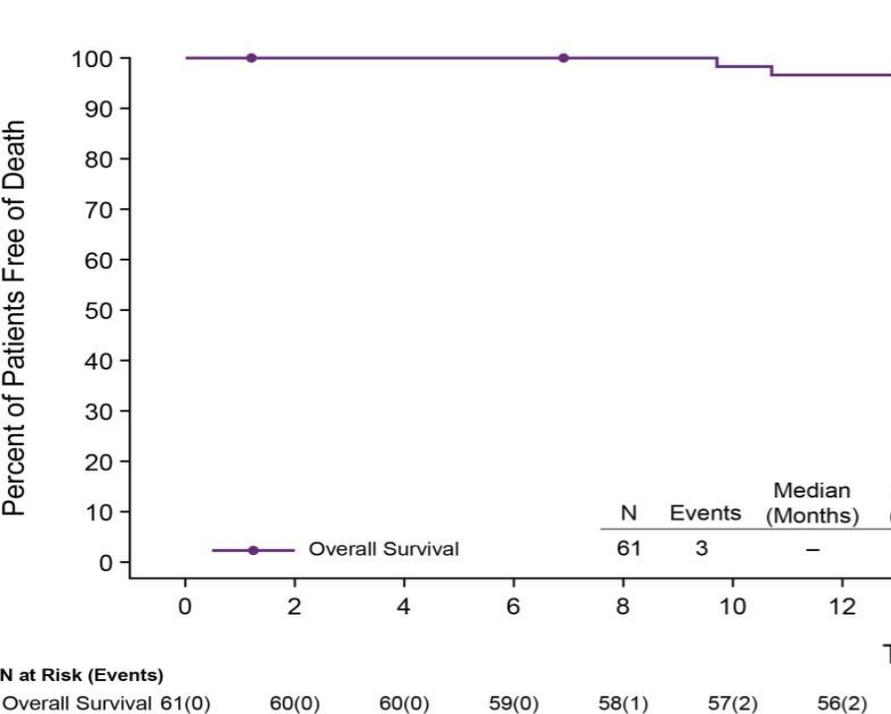


97%

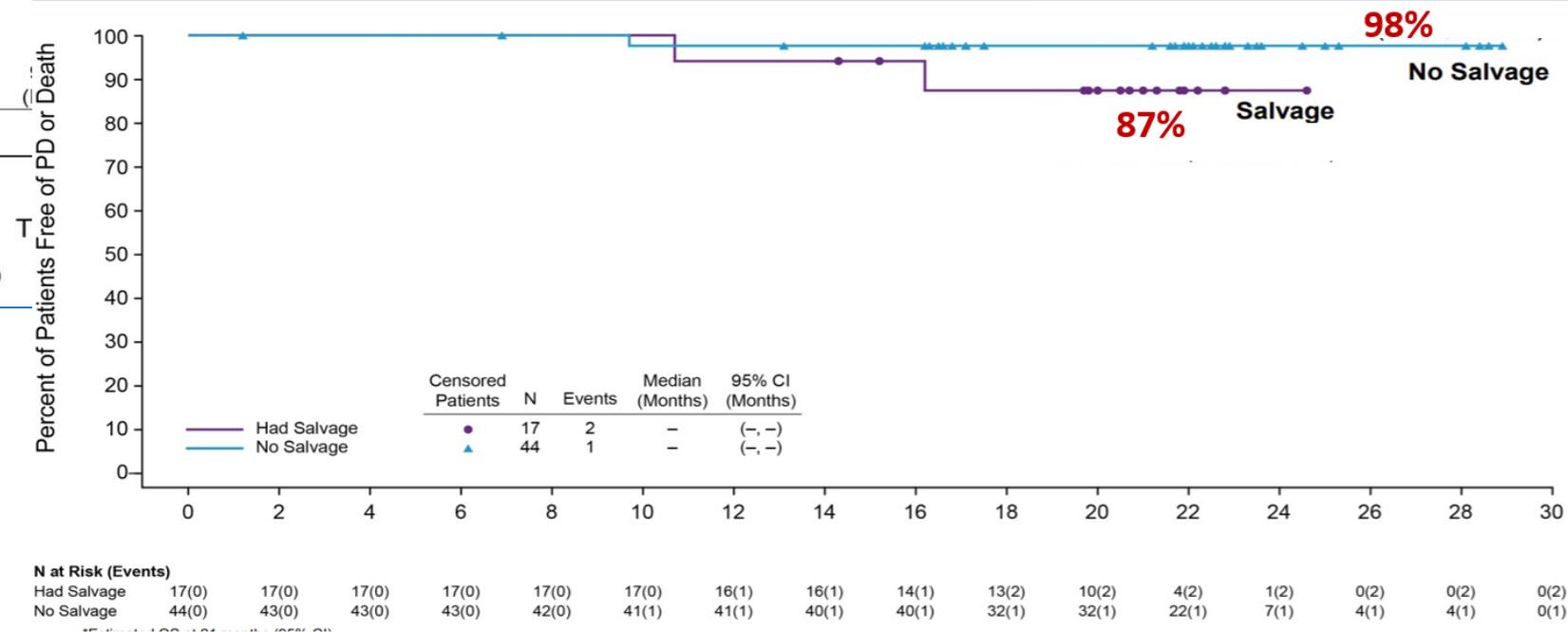
N at Risk (Events)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
CR	37(0)	37(0)	31(0)	31(0)	31(0)	31(0)	29(1)	29(1)	27(1)	19(1)	19(1)	13(1)	4(1)	2(1)	2(1)	0(1)
PR	12(0)	12(0)	6(0)	6(0)	6(0)	5(1)	5(1)	5(1)	5(1)	4(1)	4(1)	3(1)	1(1)	1(1)	1(1)	0(1)
SD	5(0)	4(0)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)

*Estimated PFS at 21 months (95% CI)

Общая выживаемость во всей группе



Общая выживаемость в зависимости от проведения salvage терапии



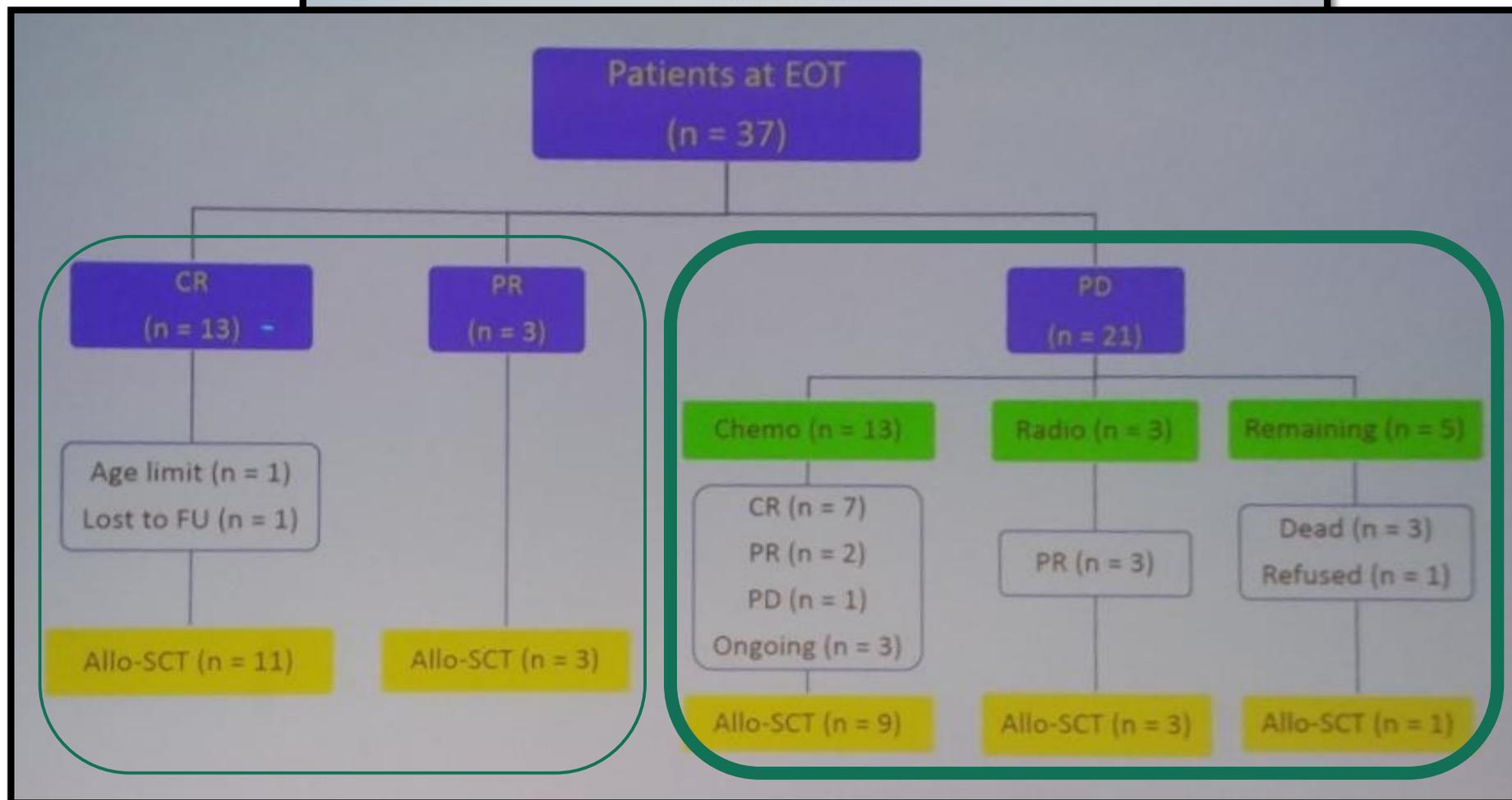
Allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory classical Hodgkin Lymphoma (cHL) patients treated with nivolumab is associated with an unprecedented low relapse rate

Luca Castagna, MD

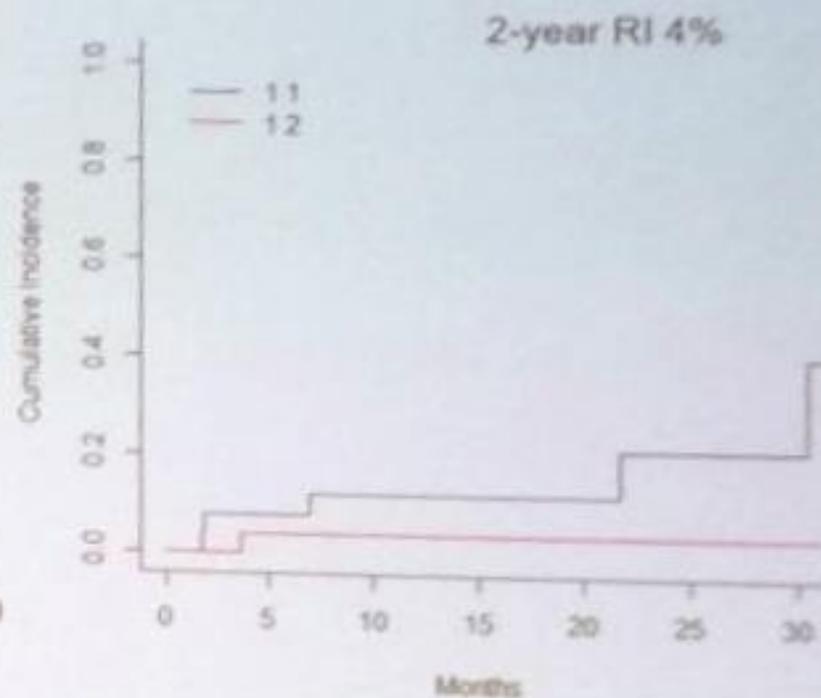
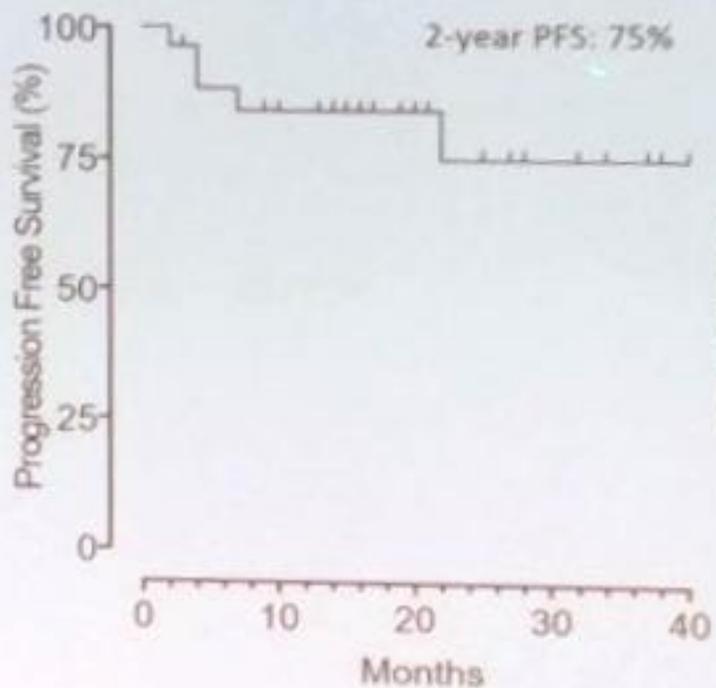
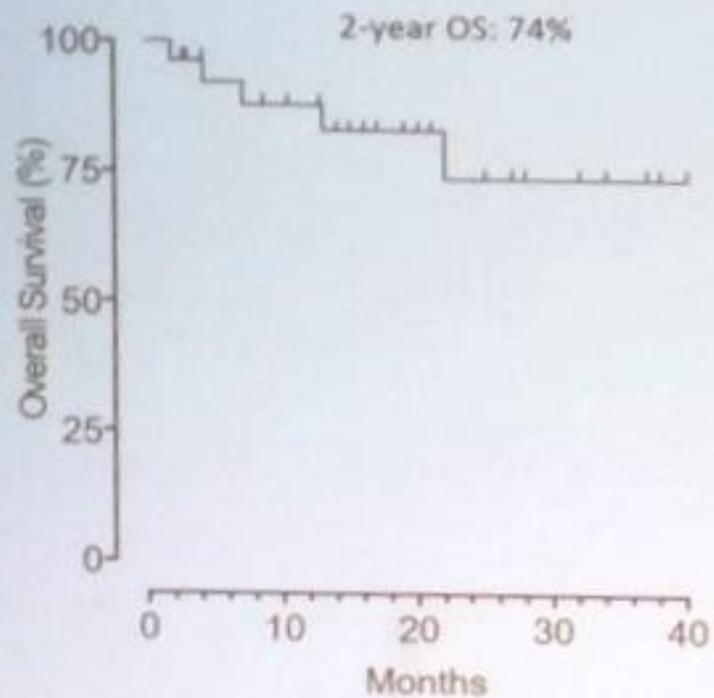
Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy

Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

Koln, 29/10/2018



Results: OS, PFS, RI



Терапия блокаторами контрольных точек может повысить чувствительность лимфомы Ходжкина к последующему лечению.

- Рецидив после лечения antiPD-1: 50 больных
- Медиана линий терапии до antiPD-1: 4 (1 – 10)
- Медиана длительности ответа на терапию, предшествующую antiPD-1: 3,5 мес.
- Рецидив перед antiPD-1: 36%
- Прогрессирование перед antiPD-1: 64%

Следующая линия терапии после anti-PD1		Ответ на терапию после anti-PD1			
		ПР	ЧР	Стабил.	Прогр.
Клинические исследования		1	1	4	0
ТСКК (ауто/алло)		8	0	0	0
Другая иммунотерапия		0	0	0	2
Стандартная химиотерапия	n=23	6	6	3	8
Таргетная терапия		2	1	2	6

Терапия блокаторами контрольных точек может повысить чувствительность лимфомы Ходжкина к последующему лечению.

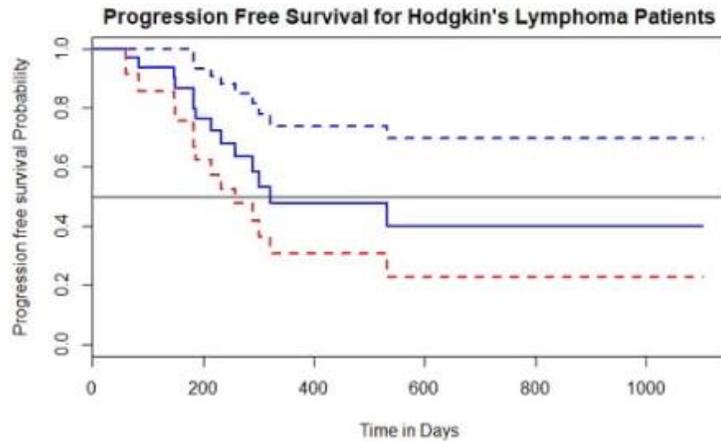


Figure 1: Progression Free Survival for patients with CR, PR, or SD to post-CBT treatment. Dotted lines represent the 95% CI.

- Медиана наблюдения – 14 мес.
- ВБП у больных с ПР, ЧР, стабил. (n=34) – 10,5 мес.;
из них 58,8% без прогрессирования
- Медиана ОВ не достигнута, 85% живы

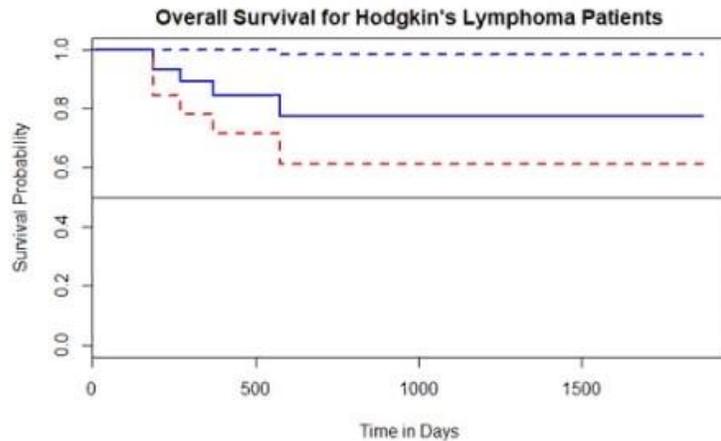
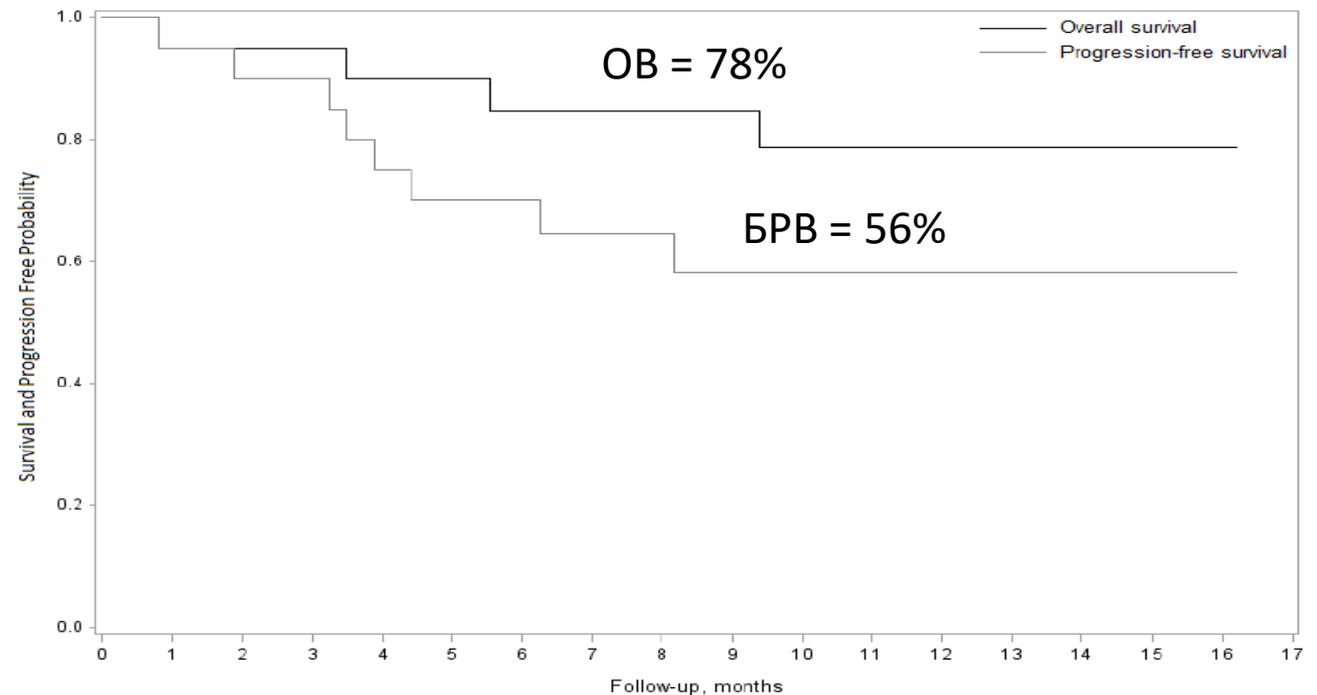
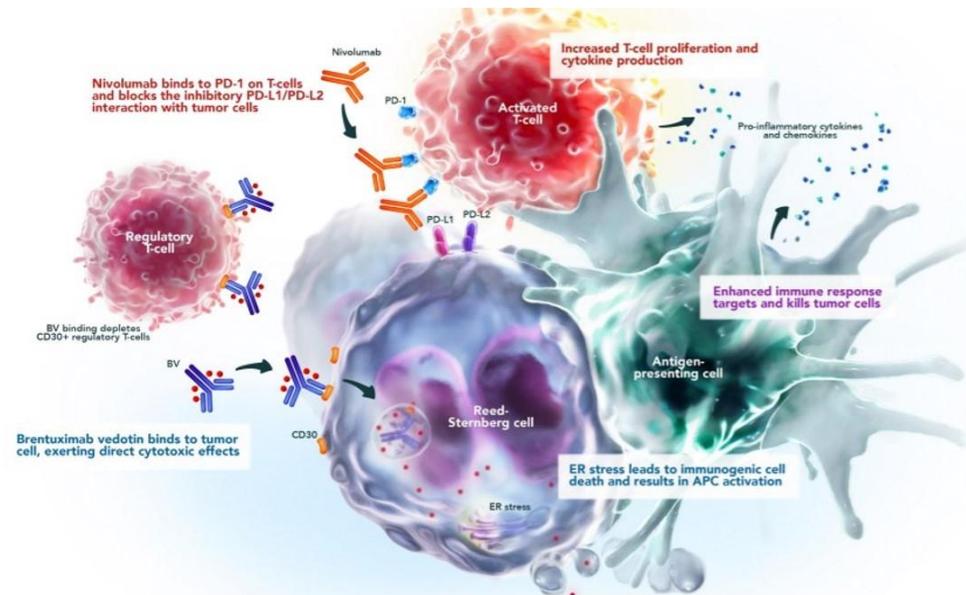


Figure 2: Kaplan Meier curve of overall survival for patients with CR, PR, or SD to post-CBT treatment. Dotted lines represent the 95% CI.

Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии рецидивов ЛХ после аллоТГСК

Group	CIC 725	Herbaux et al
Число больных	7	20
Общий ответ	100%	95%
ОВ	100%	78%
ОРТПХ	0%	30%
Медиана наблюдения, мес	7	17





Эра таргетной терапии и иммунотерапии открыла новые возможности для лечения больных КЛХ с рецидивизирующим и рефрактерным течением заболевания

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

