

# 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<sup>1,5,6</sup>
  - 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<sup>1,3</sup>
- **Прогноз для пациентов с рефрактерным/рецидивным течением ЛХ при невозможности выполнения ауто-ТГСК с резистентностью к цитостатической терапии (до 20%) остается неблагоприятным<sup>1,4</sup>**
  - Современные цитостатические режимы позволяют получать длительные ремиссии только у ~30%–40% пациентов с рецидивом ЛХ и у значительно меньшего числа пациентов с рефрактерным течением<sup>4</sup>
  - 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 клеток<sup>1</sup>
- **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<sup>1,2</sup>

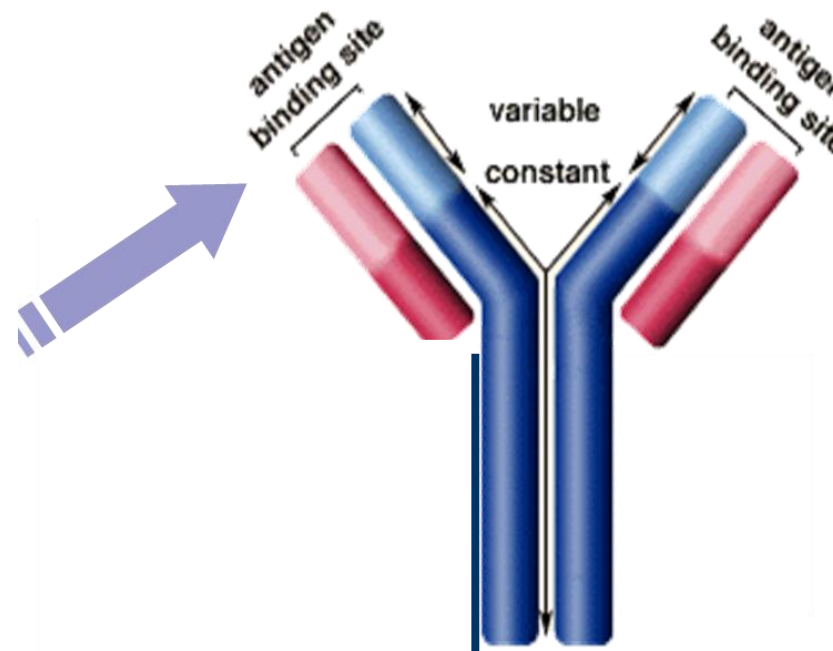
- Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, селективно блокирующее взаимодействие между рецептором PD 1 и его лигандами PD- L1 и PD- L2. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб **реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т лимфоциты** 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<sup>1,2</sup>

- **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,<sup>1</sup> Margaret A. Shipp,<sup>1</sup> Vincent Ribrag,<sup>2</sup>  
Jean-Marie Michot,<sup>2</sup> Pier Luigi Zinzani,<sup>3</sup> John Kuruvilla,<sup>4</sup>  
Ying Zhu,<sup>5</sup> Alejandro D. Ricart,<sup>5</sup> Arun Balakumaran,<sup>5</sup>  
Craig H. Moskowitz<sup>6</sup>**

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

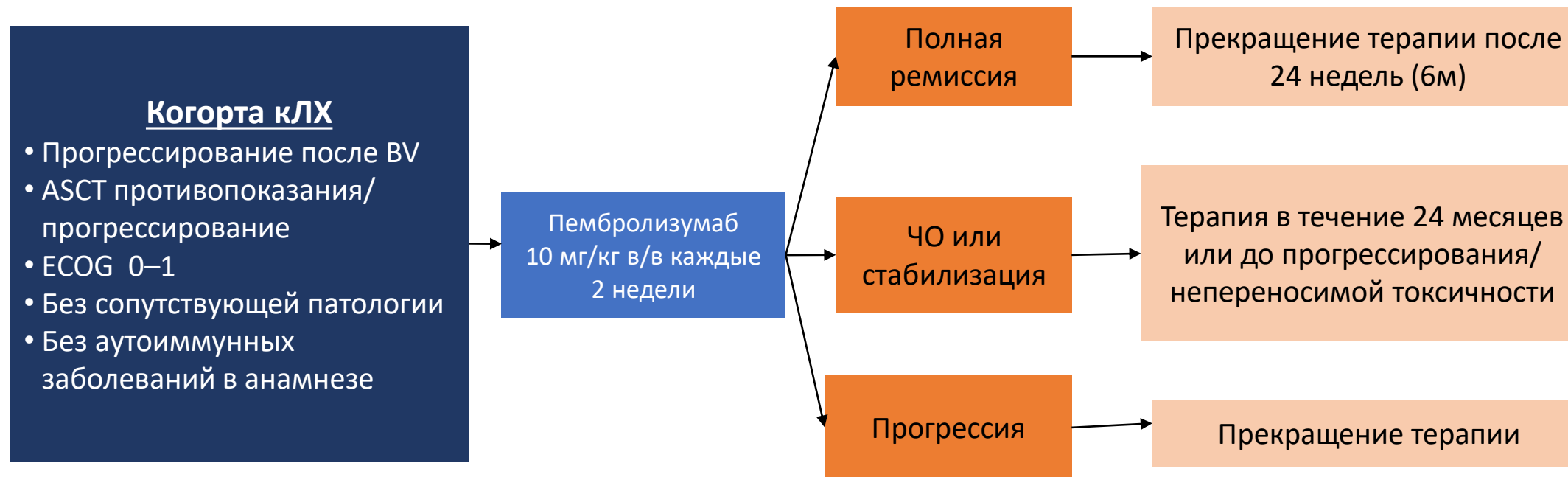
# KEYNOTE-013: Мультикогортное исследование

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 лимфома<sup>1</sup>



# KEYNOTE-013: Дизайн исследования



Ответ на терапию оценивался с использованием ПЭТ/КТ через 12 недель после начала терапии, затем каждые 8 недель<sup>1</sup>

**Первичные конечные точки:** безопасность, полный ответ (CR)<sup>1</sup>

**Вторичные конечные точки:** уровень объективного ответа (ORR), продолжительность ответа (DOR), выживаемость без прогрессии (PFS), общая выживаемость (OS), биомаркеры<sup>1,3</sup>

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 терапии<sup>1</sup>

	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

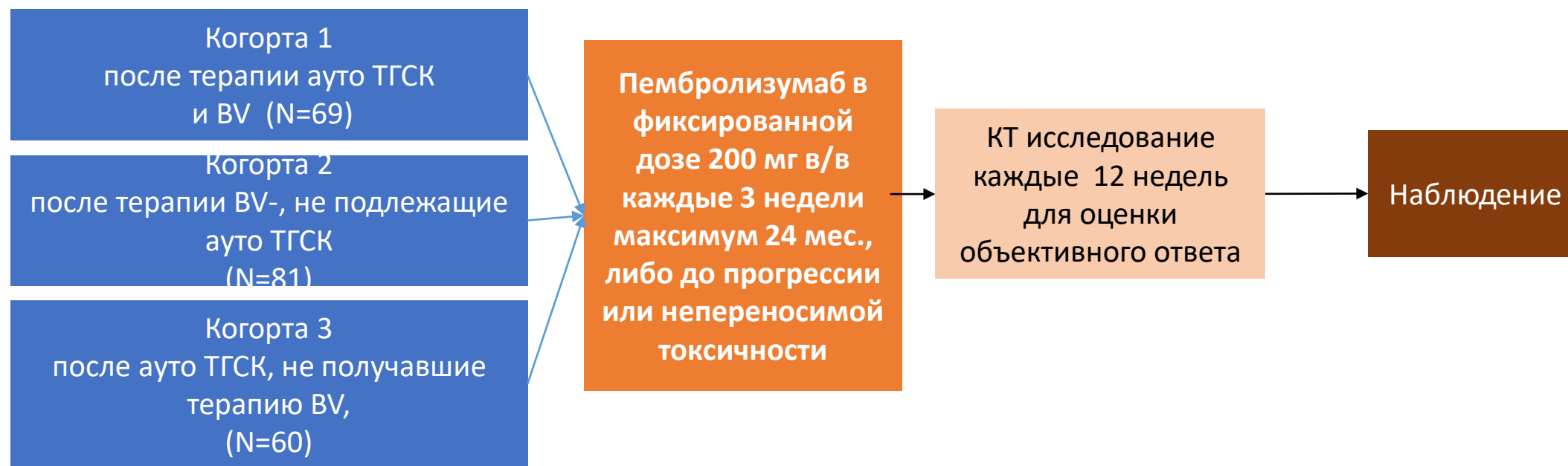
## KEYNOTE-087: характеристика исследования

- 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 исследования<sup>1</sup>

- **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)
<b>НЯ у ≥2 пациентов</b>	
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**

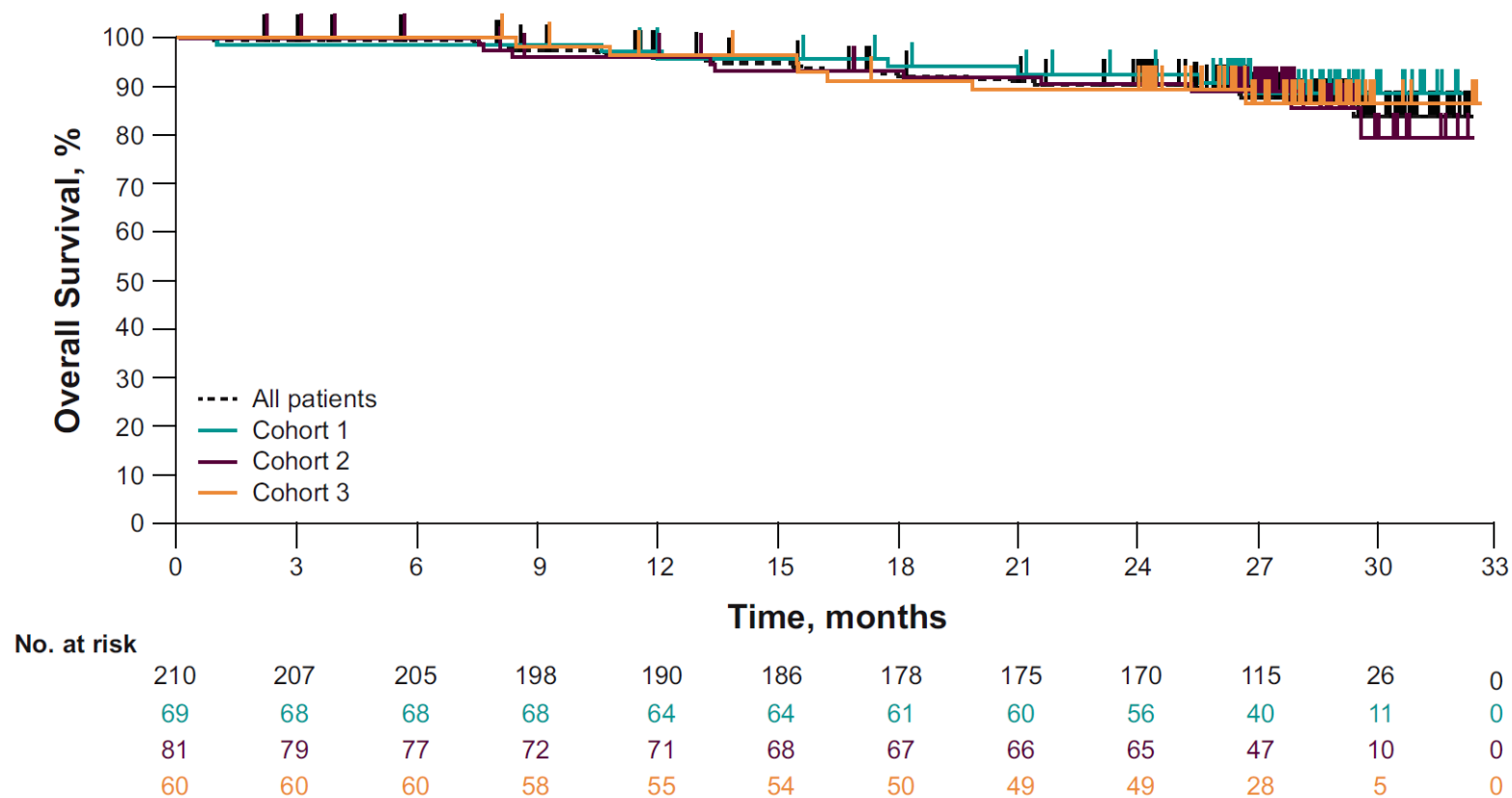
P. L. Zinzani<sup>1</sup>; R. Chen<sup>2</sup>; H. J. Lee<sup>3</sup>; P. Armand<sup>4</sup>; N. Johnson<sup>5</sup>; P. Brice<sup>6</sup>; J. Radford<sup>7</sup>; V. Ribrag<sup>8</sup>; D. Molin<sup>9</sup>; T. P. Vassilakopoulos<sup>10</sup>; A. Tomita<sup>11</sup>; B. Von Tresckow<sup>12</sup>; M. A. Shipp<sup>4</sup>; E. Kim<sup>13</sup>; A. Nahar<sup>13</sup>; A. Balakumaran<sup>13</sup>; C. H. Moskowitz<sup>14</sup>

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

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

	когорта 1 <sup>a</sup> n = 69	когорта 2 <sup>b</sup> n = 81	когорта 3 <sup>c</sup> n = 60	всего N = 210
<b>ЧОО, % (95% CI<sup>d</sup>)</b>	<b>76.8 (65.1-86.1)</b>	<b>66.7 (55.3-76.8)</b>	<b>73.3 (60.3-83.9)</b>	<b>71.9 (65.3-77.9)</b>
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	<b>100</b>
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 нарастали<sup>1</sup>

## 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 лимфомой 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 Р\Р ЛХ
Пембролизумаб в монотерапии	Фаза II	Пембро как консолидация после аутоТГСК при Р\Р ЛХ и НХЛ
Пембролизумаб в монотерапии	Фаза III	Пембро vs BV при Р\Р ЛХ
Комбинированная терапия	Фаза II	Пембро + AVD при Р\Р ЛХ
Комбинированная терапия	Фаза IB	Пембро +AFM13 при Р\Р 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 Р\Р ЛХ
Комбинированная терапия	Фаза I-II	Пембро + Леналидомид при Р\Р 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