

Современные возможности иммунотерапии рефрактерных и рецидивирующих форм лимфомы Ходжкина

Поп В.П.

Главный военный клинический госпиталь

им. Н.Н. Бурденко

Москва, 2020

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.


Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

Эпидемиология лимфомы Ходжкина в России



3207 новых случаев - 2018 г
2,18 случая на 100.000

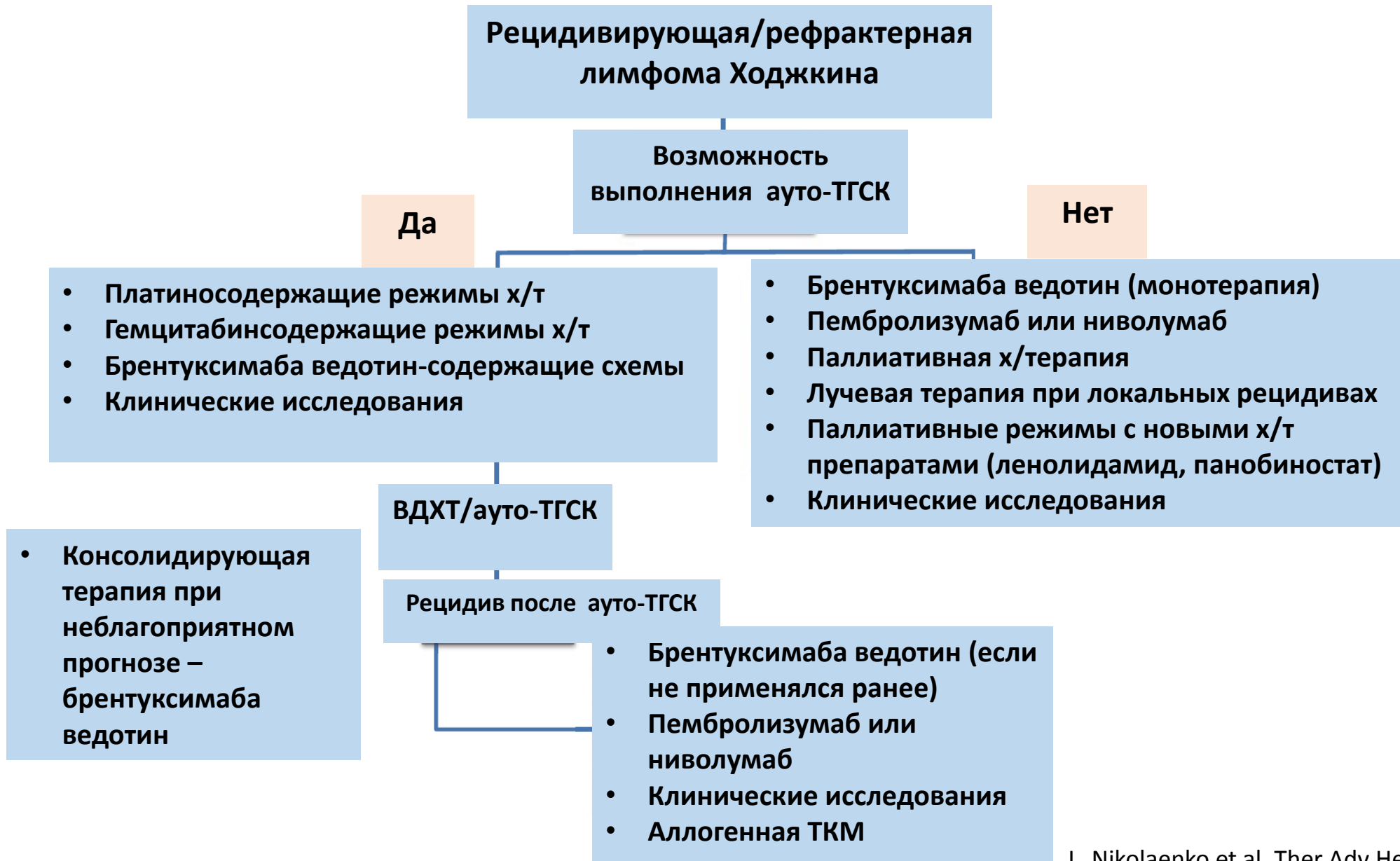
Детский возраст

140 случаев – 0-14 лет

259 случаев – 0-17 лет

5% всех опухолей у детей <17 лет

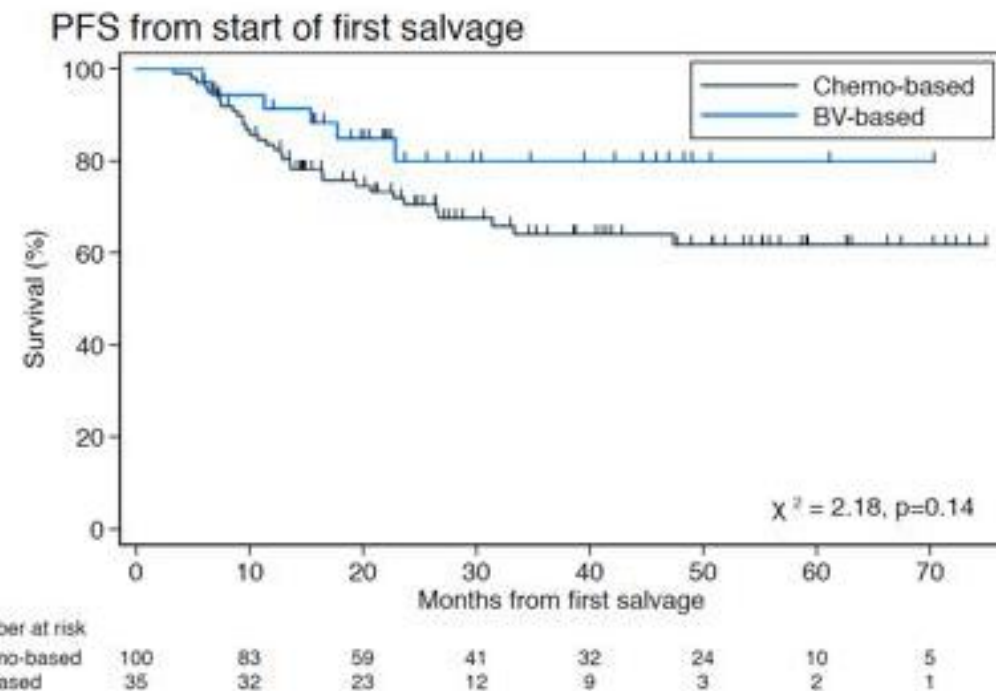
Алгоритм терапии рефрактерной/рецидивирующей кЛХ



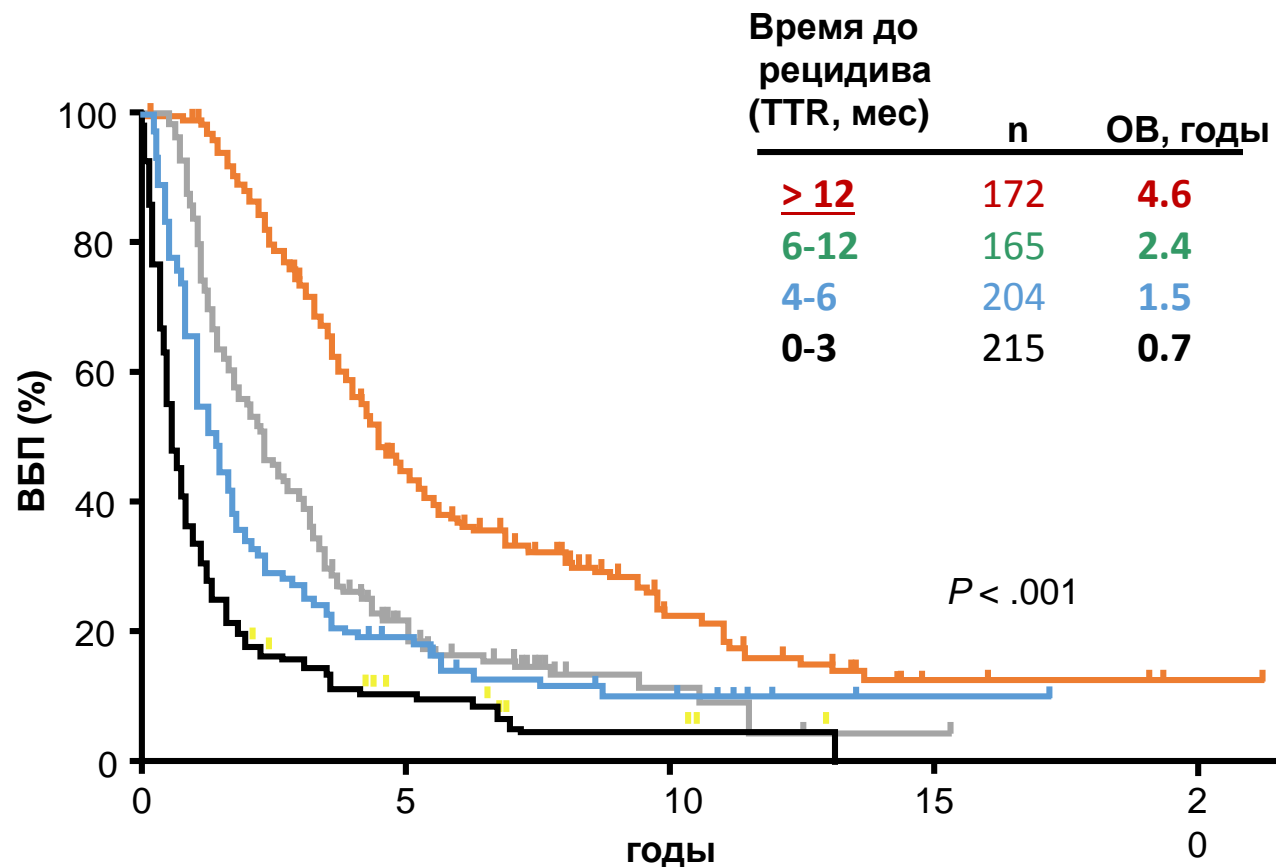
Эффективность Brentuxимаба в предтрансплантационном режиме (1-я salvage-терапия) при РР ЛХ: ретроспективный обзор нерандомизированных исследований

RESPONSES TO FIRST SALVAGE BY REGIMEN (N=154)				
Regimen	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease
ICE (N=107)	50%	32%	2%	16%
BV (N=21)	24%	29%	9%	38%
BV+bendamustine (N=14)	79%	14%	0	7%
Other** (N=12)	25%	33%	9%	33%

**) includes 6 pts with gemcitabine based regimen and 1 pt on nivolumab



Выживаемость пациентов с рецидивом ЛХ после высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией

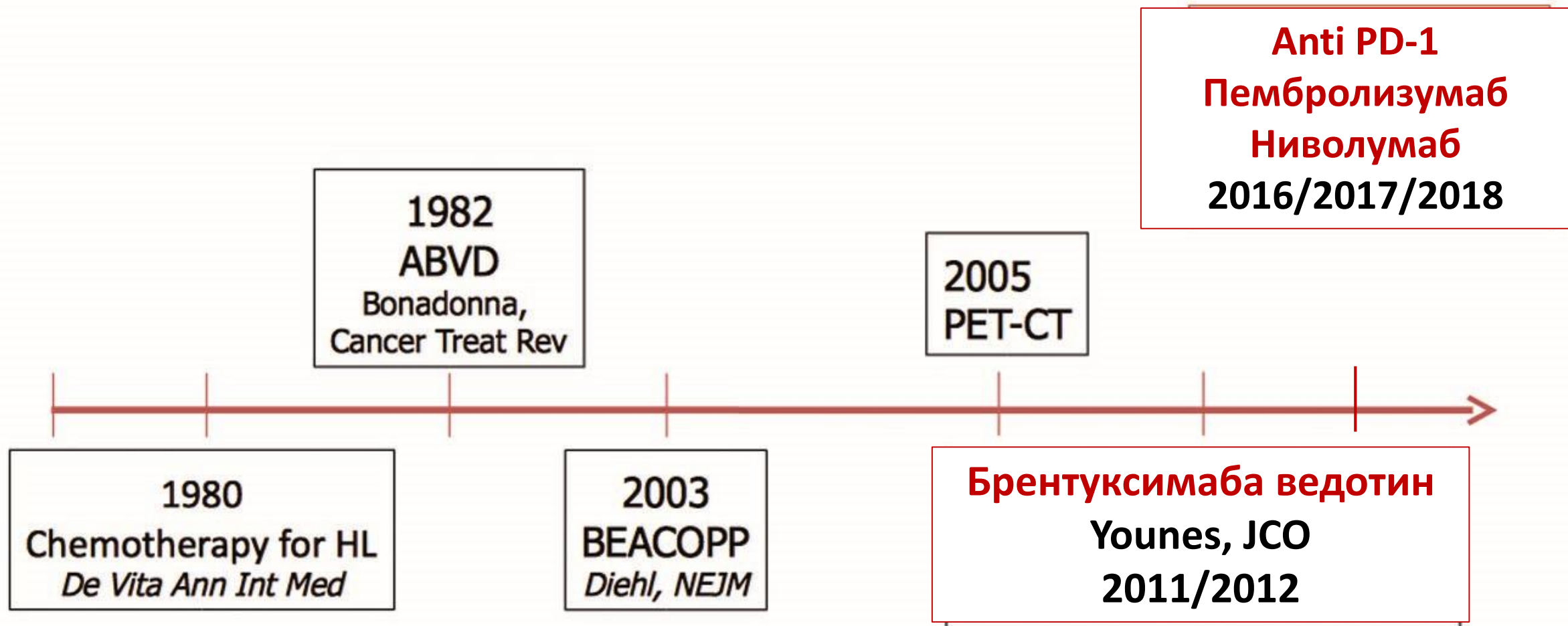


Прогноз для пациентов с ранними рецидивами после высокодозной химиотерапии с аутоТСКК неблагоприятен

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**

Прогресс в лекарственной терапии лимфомы Ходжкина



Нобелевскую премию по медицине 2018 года присудили за открытие анти – PD-1 и анти-CTL4 механизма и прорыв в лечении онкологических заболеваний



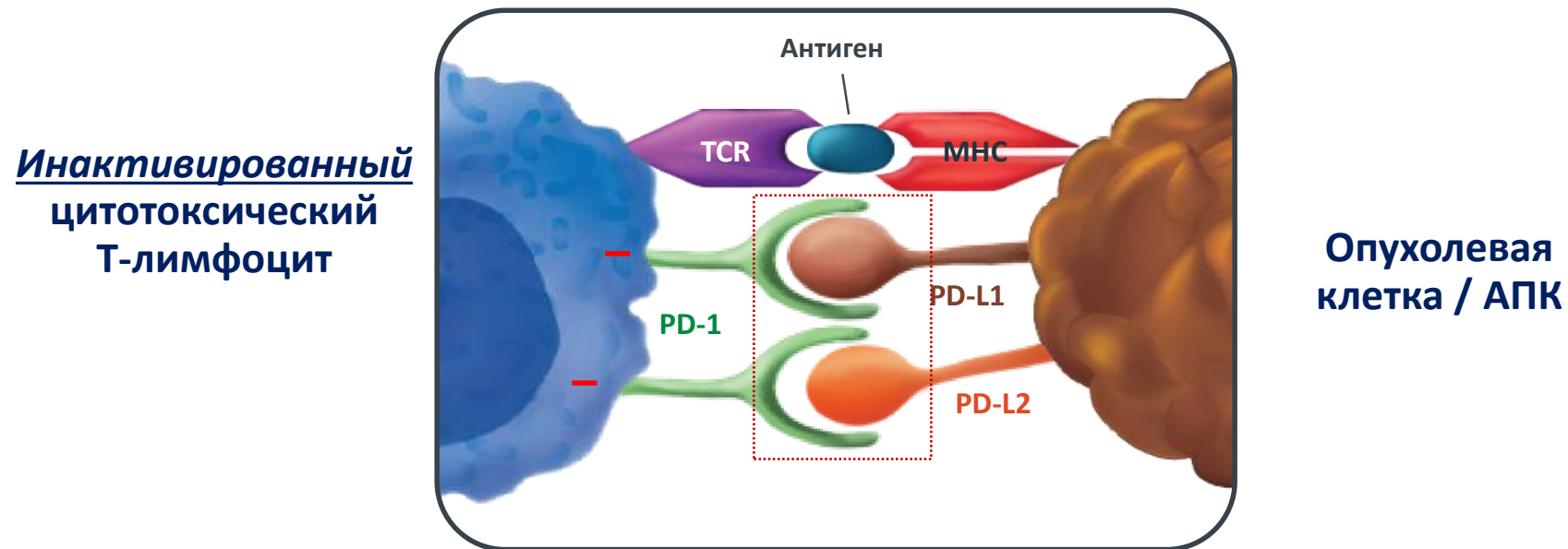
Джеймс Аллисон, США



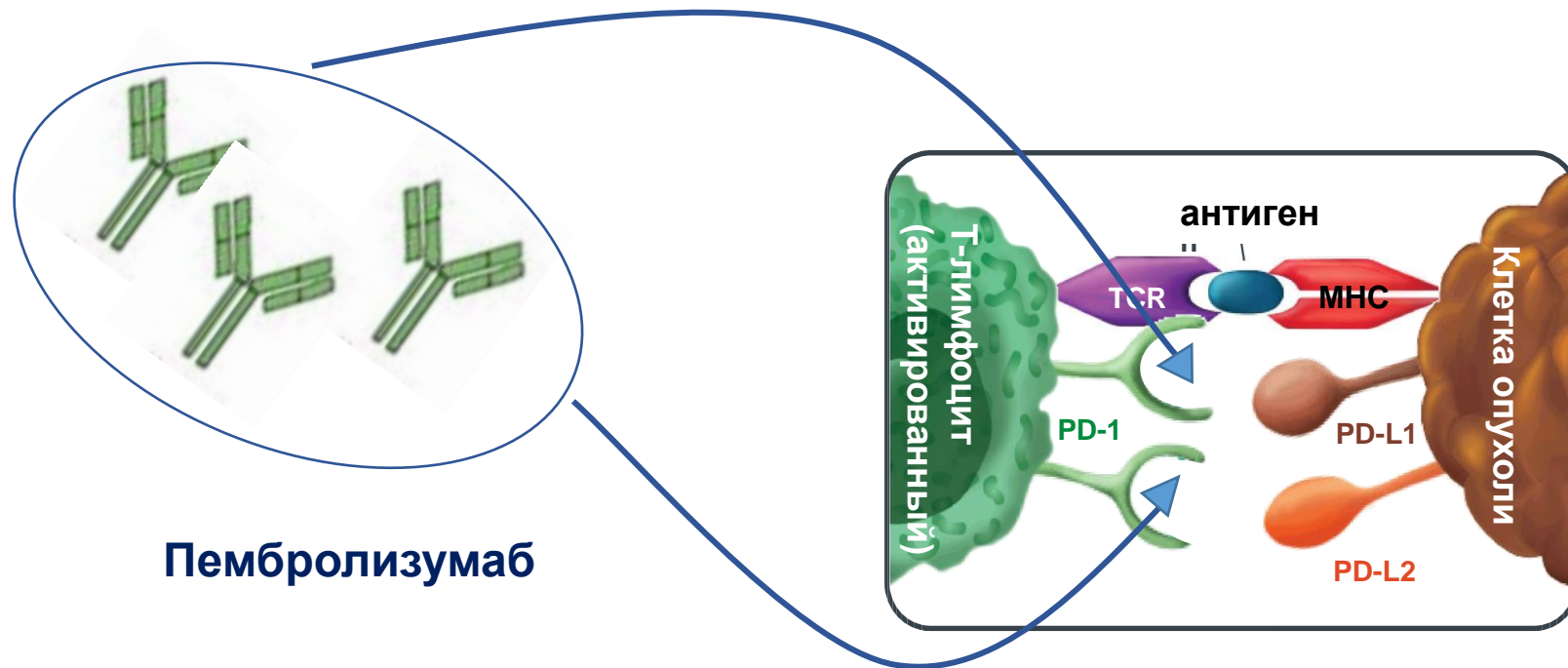
Тасуко Хондзе, Япония

Блокирование сигнального пути PD-1 – основной механизм ускользания опухоли от иммунного ответа

Связывание рецептора PD-1 Т-лимфоцита со своими лигандами (PD-L1/PD-L2) на опухолевой клетке/АПК блокирует противоопухолевый иммунный ответ



Механизм действия пембролизумаба - активация (разблокировка) противоопухолевого иммунного ответа



Предотвращая связывание рецептора PD-1 со своими лигандами (PD-L1/PD-L2), анти PD-1 препараты активируют опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты микроокружения опухоли и реактивируют противоопухолевый иммунный ответ

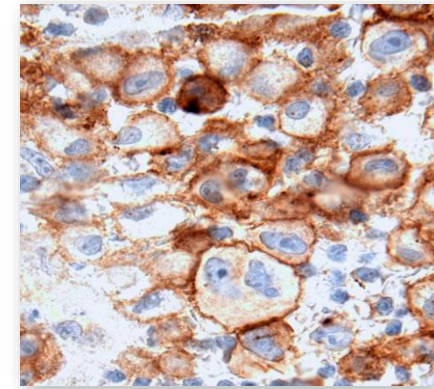


«Лимфома Ходжкина отличается генетически детерминированной чувствительностью к блокаторам PD-L1. Если эти лекарственные препараты не будут работать при этом заболевании, вероятнее всего, они не будут работать и при других опухолях»

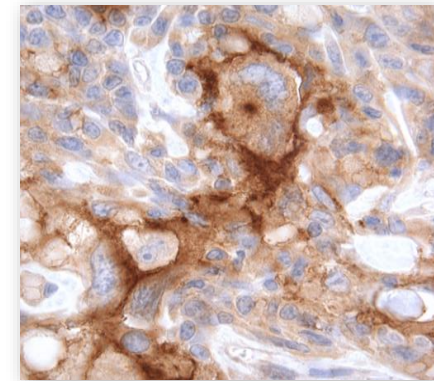
C. Moskowitz

Амплификация хромосомы 9p24.1 при лимфоме Ходжкина определяет гиперэкспрессию PD-L1

- Лимфома Ходжкина имеет генетически обусловленную восприимчивость к блокаторам PD-1:
- амплификация 9p24.1 определяет гиперэкспрессию PD-1 лигандов на поверхности клеток Б-Р-Ш при лимфоме Ходжкина
- Лиганды PD-1 гиперэкспрессированы на клетках Б-Р-Ш при классической ЛХ
- Гиперэкспрессия PD-1 лигандов на поверхности клеток Б-Р-Ш объясняет «неэффективный иммунный ответ» при ЛХ, который всегда констатируется при гистологическом исследовании биоптатов опухоли



PD-L1



PD-L2

Амплификация хромосомы 9p24.1 при лимфоме Ходжкина определяет гиперэкспрессию PD-L1

Topological analysis reveals a PD-L1 associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma

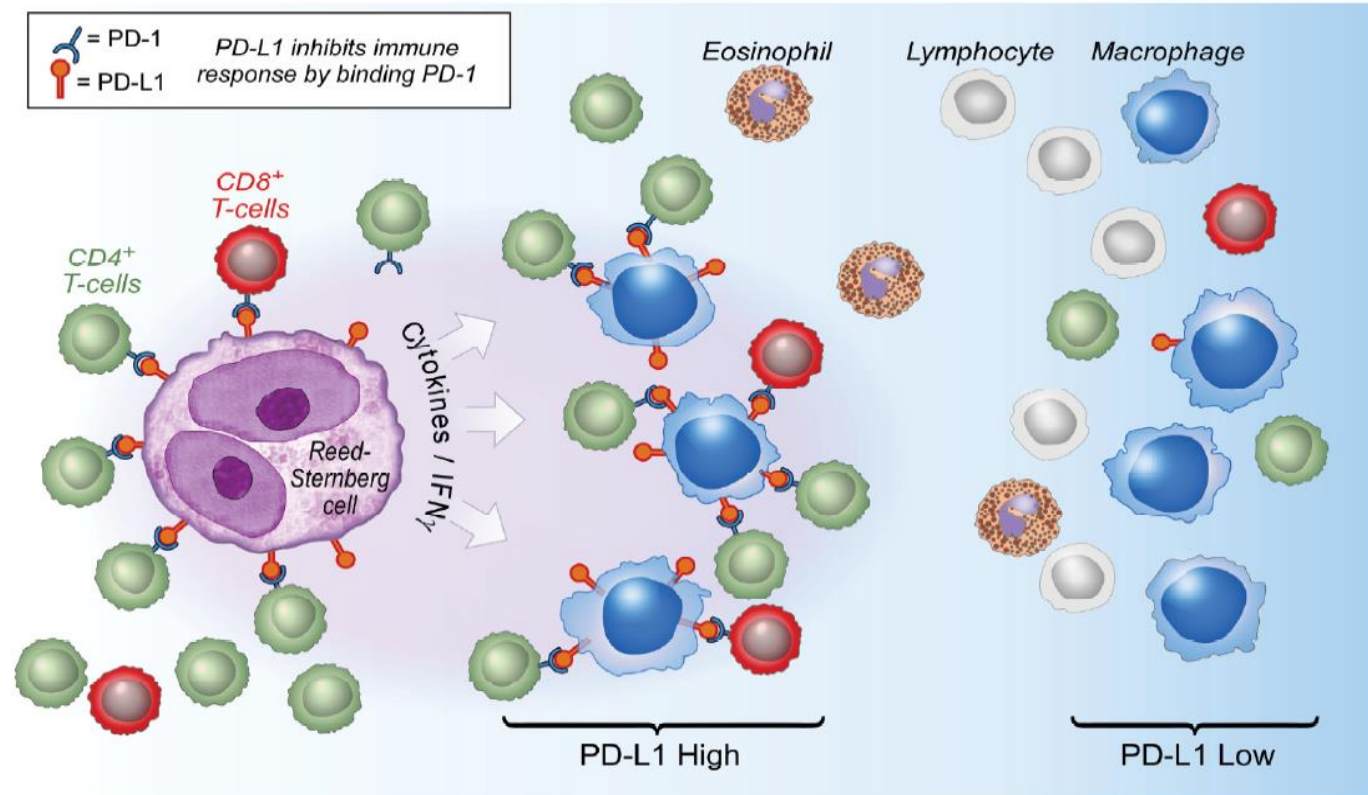
Christopher D. Carey, Daniel Gusenleitner, Mikel Lipschitz, Margaretha G.M. Roemer, Edward C. Stack, Evisa Gjini, Xihao Hu, Robert Redd, Gordon J. Freeman, Donna Neuberg, F. Stephen Hodi, Xiaole Shirley Liu, Margaret A. Shipp, and Scott J. Rodig

Blood 2017 :blood-2017-03-770719; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-770719>

ЛХ имеет генетически обусловленную восприимчивость к блокаторам PD-1:

амплификация 9p24.1 определяет гиперэкспрессию PD-1 лигандов на поверхности клеток Б-Р-Ш при лимфоме Ходжкина.

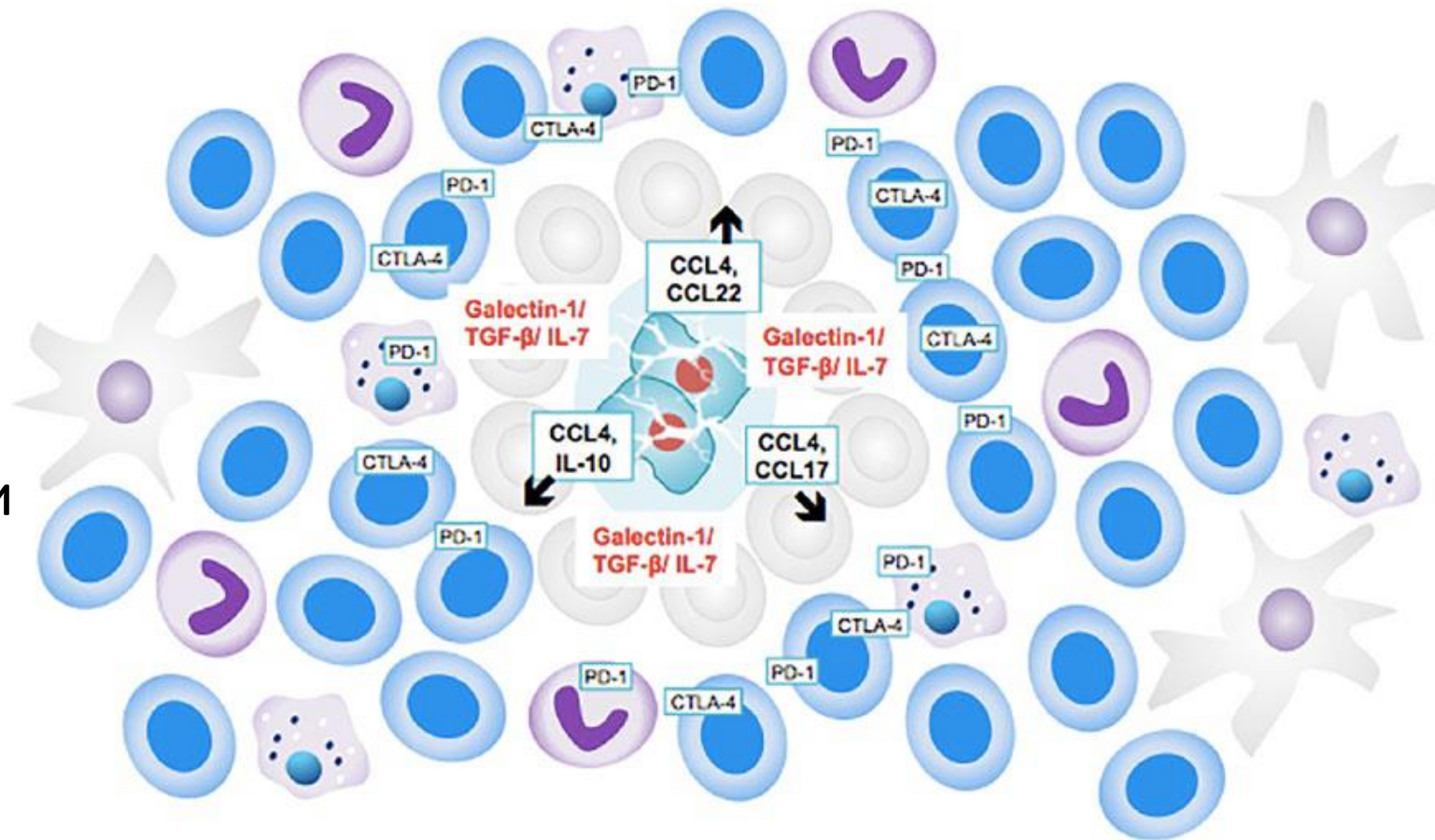
Гиперэкспрессия PD-1 лигандов на поверхности клеток Б-Р-Ш объясняет «неэффективный иммунный ответ» при ЛХ, который всегда констатируется при гистологическом исследовании биоптатов опухоли



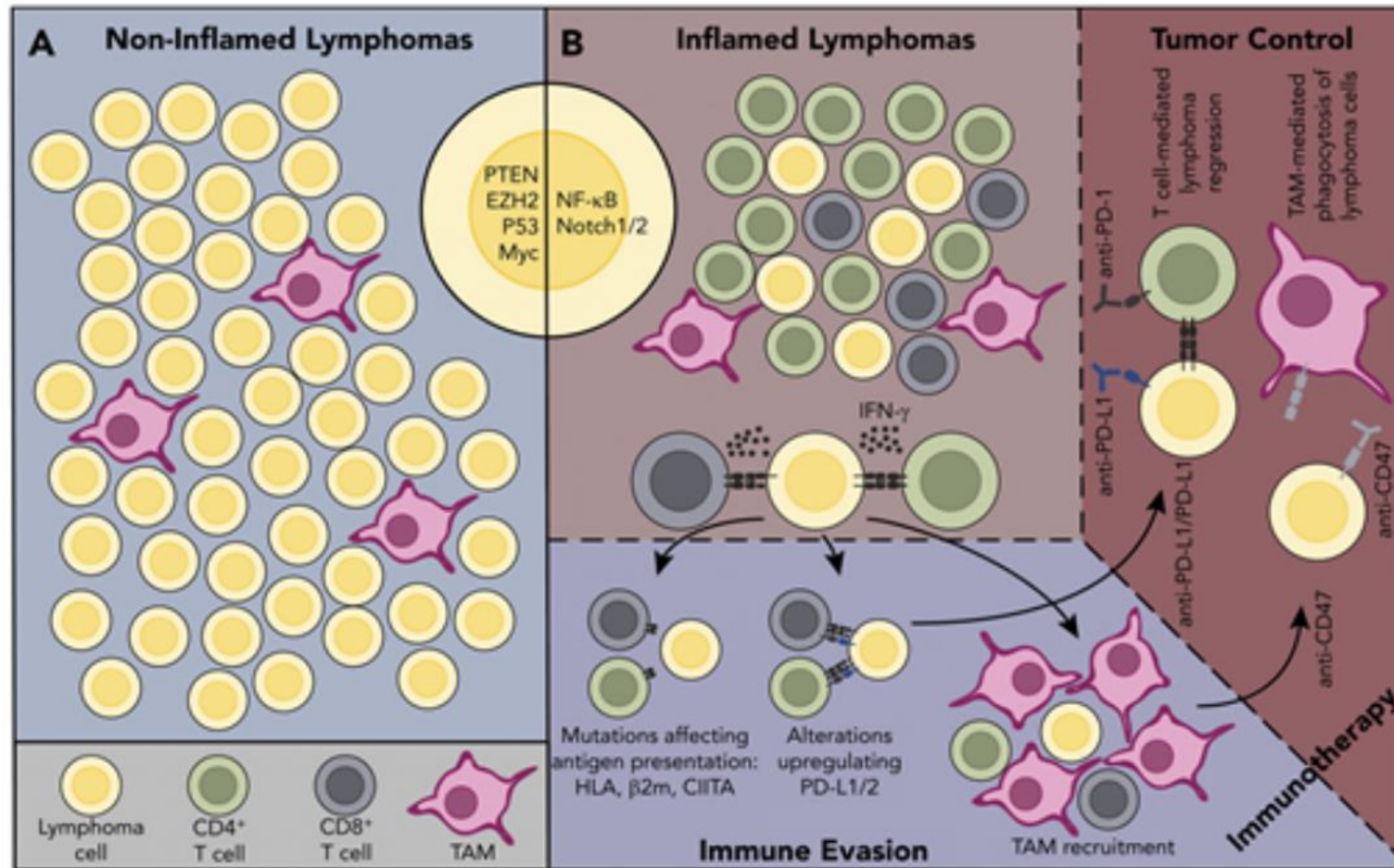
Создание иммуносупрессивного опухолевого микроокружения позволяет немногочисленным опухолевым клеткам избегать элиминации собственными Т-клетками

• Механизмы защиты клеток Ходжкина-Рид-Штернберга:

1. Снижение секреции цитокинов и хемокинов, которые привлекают защитные CD4+ Т-клетки, тучные клетки и макрофаги
2. Ингибирование функции окружающих естественных клеток-киллеров и эффекторных Т-клеток



Иммунновоспалительные и невоспалительные лимфомы: различная эффективность ИКТ



Микроокружение иммунновоспалительной лимфомы:

- иммунные клетки, включая CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки
- Онкогенные сигнальные пути, которые могут способствовать развитию воспалительной лимфомы, такие как NF-κB и NOTCH

Эффективность анти-PD1

ФЛ, ХЛЛ, Беркитт	ДБКЛ
40%	36%

ЛХ, ПМБКЛ
65-87% 45%

**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**

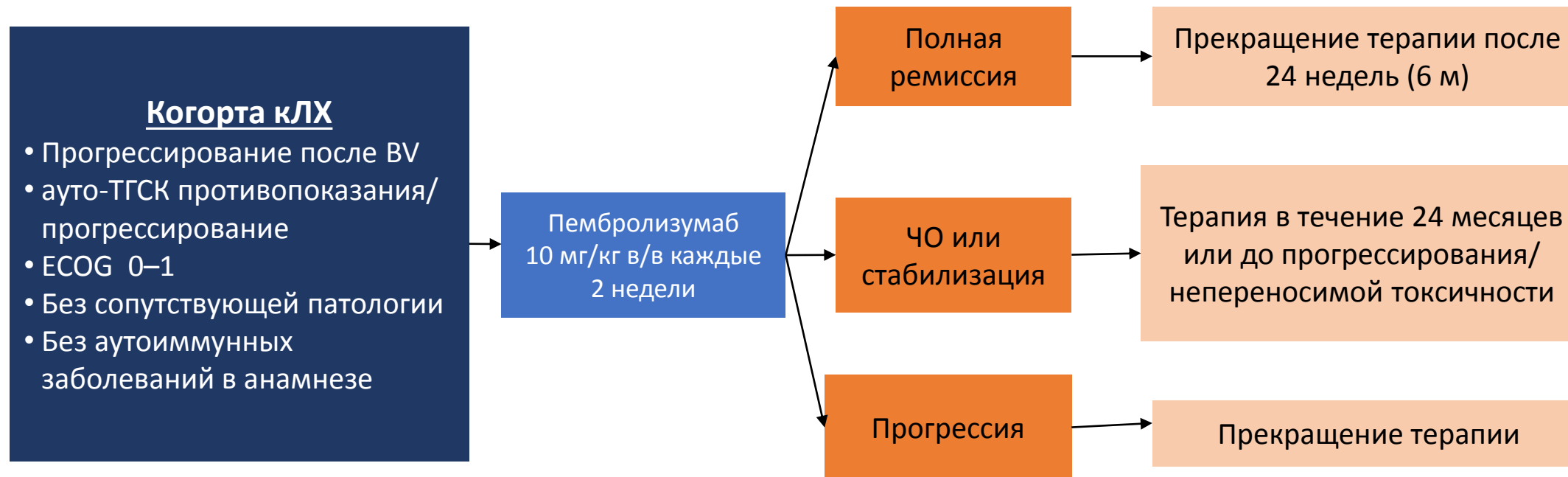
¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ²Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ³Institute of Hematology "Seràgnoli" University of Bologna, Bologna, Italy; ⁴Princess Margaret Cancer Centre and University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Merck & Co, Inc., Kenilworth, NJ, USA; ⁶Memorial Sloan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

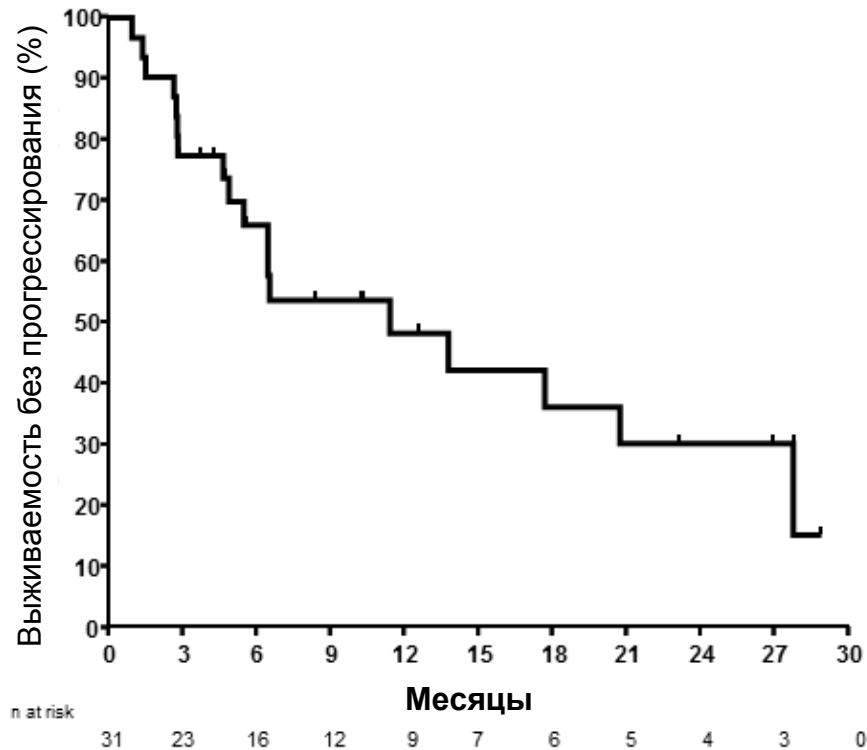
	Пациенты (N=31)
Медиана возраста (диапазон), годы	32 (20–67)
Гистология	
Нодулярный склероз	30 (97)
Смешанно-клеточная форма	1(3)
Массивное поражение (%)	9 (29)
В - симптомы	10 (32)
Прогрессирование после BV	31 (100%)
Предшествующая ЛТ (%)	13(42)
Кол-во линий проводимой терапии (медиана)	5 (2-15)
ауто-ТГСК в анамнезе	22 (71%)
Противопоказания к ауто-ТГСК	8 (26%)
Отказ от ауто-ТГСК	1 (3%)

KEYNOTE-013: Непосредственная эффективность терапии

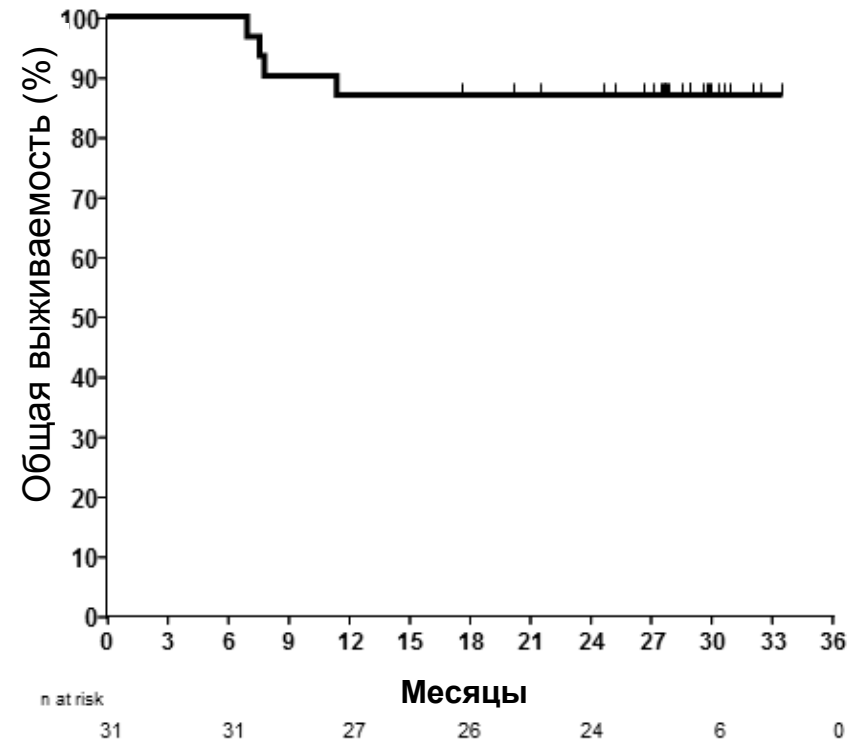
	Прогрессия после BV			всего (N=31)
	BV после ауто-АТГСК (N=16)	BV -до АТГСК (N=7)	ауто-АТГСК невозможна , после -BV (N=8)	
Общий ответ	11 (69%)	4 (57%)	3 (38%)	18 (58%)
ПР	3 (19%)	1 (14%)	2 (25%)	6 (19%)
ЧР	8 (50%)	3 (43%)	1 (13%)	12 (39%)
Стабилизация	-	-	-	7 (23%)
Прогрессирование	-	-	-	6 (19%)

Полных ремиссий – 19%, а общий ответ составил 58%

KEYNOTE-013: Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость



- **Медиана ВБП: 11,4 месяцев**
 - **6-мес ВБП: 66%**
 - **12-мес ВБП: 48%**



- **Медиана ОВ: не достигнута**
 - **6-мес ОВ: 100%**
 - **12-мес ОВ: 87%**

KEYNOTE-013: Заключение

- Первое исследование с применением пембролизумаба при ЛХ
- Оцениваемая группа характеризовалась крайне неблагоприятным прогнозом
 - Среднее число предшествующих линий терапии - 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**

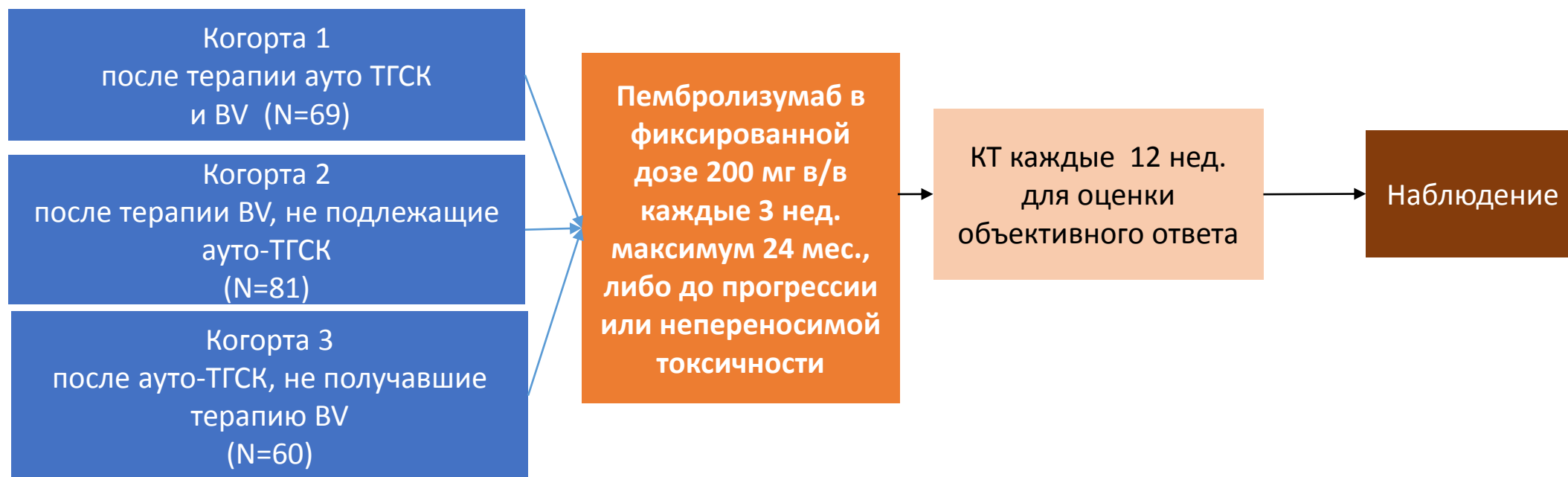
KEYNOTE-087: характеристика исследования

- Нерандомизированное исследование II фазы
- Многоцентровое, международное, 51 центр, 210 пациентов
- Пациенты с рефрактерным/рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина (три когорты)
- 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 брентуксимаба ведотином (BV)
2 когорта	81	«терапия спасения» и BV (при невозможности проведения аутоТГСК в связи с резистентностью к химиотерапии)
3 когорта	60	Ауто-ТГСК, но без терапии BV

KEYNOTE-087: Дизайн исследования

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



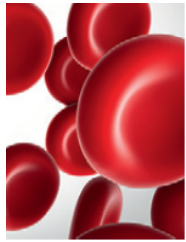
KEYNOTE-087: характеристика пациентов

Характеристика	1 когорта	2 когорта	3 когорта	Вся группа
Медиана возраста (годы)	34	40	32	35
Возраст ≥65 (%)	0	18	5	9
Мужской пол (%)	52	53	57	54
ECOG 0/1 (%)	42/56	54/46	48/52	49/51
Медиана числа линий системной терапии	4 (2-12)	4 (1-11)	3 (2-10)	4 (1-12)
≥ 3 линий (%)	99	96	60	87
Предшествующая ЛТ (%)	45	26	40	36
Массивное поражение (%)	7	14	5	9
В - симптомы	31,9	32,1	31,7	31,9
Предшествующая BV терапия	100	100	41,7*	83,3

KEYNOTE–087: Оценка непосредственной эффективности терапии

	Когорта 1 после BV + ауто- ТГСК (N=69)	Когорта 2 после BV, не подлежащие ауто- ТГСК (N=81)	Когорта 3 после ауто-ТГСК без BV (N=60)	Общая группа (N=210)
Общий ответ	74%	64%	70%	69%
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 частота ОО (64-74% с полной ремиссией (20-25%).
- На дату последнего промежуточного анализа сентябрь 25, 2016, медиана длительности объективного ответа не была достигнута



blood®

Regular Article



CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087

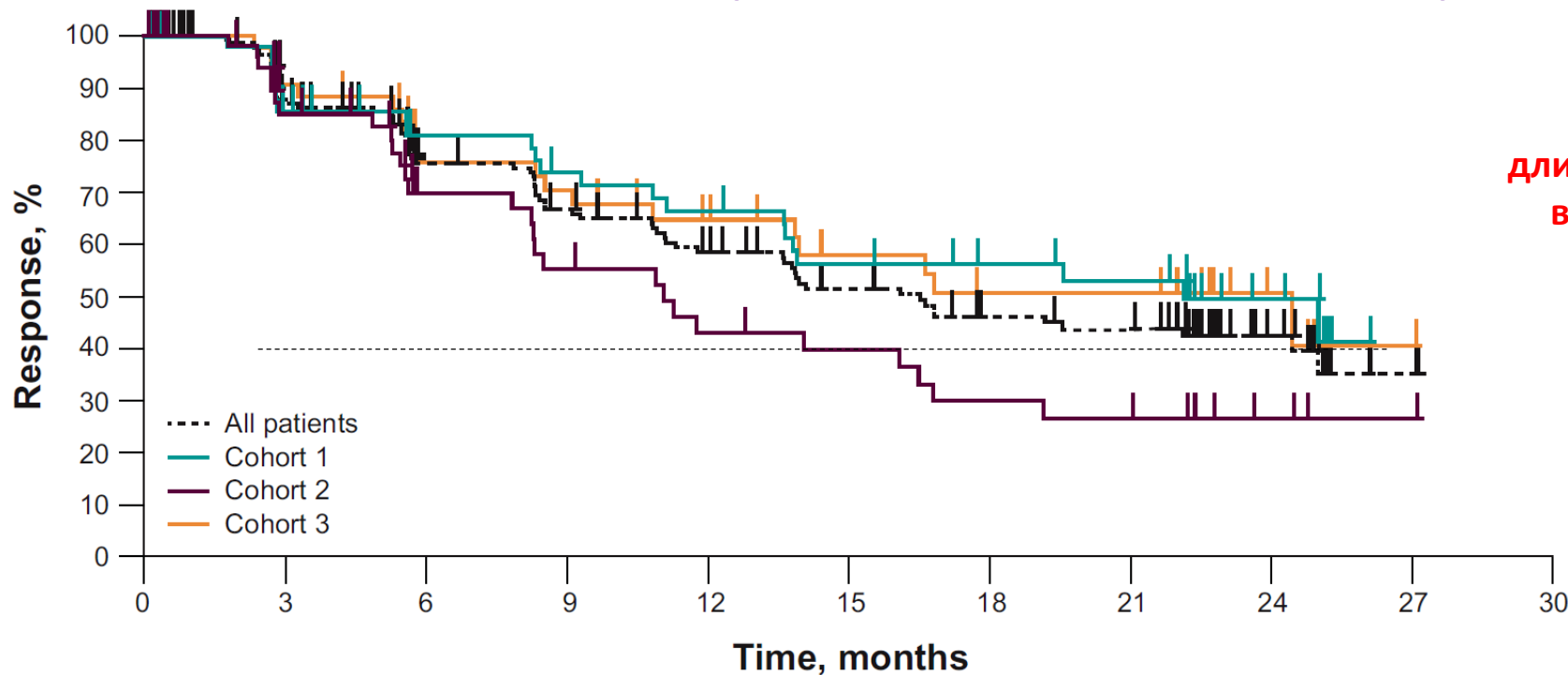
Robert Chen,^{1,*} Pier Luigi Zinzani,^{2,*} Hun Ju Lee,³ Philippe Armand,⁴ Nathalie A. Johnson,⁵ Pauline Brice,⁶ John Radford,⁷ Vincent Ribrag,⁸ Daniel Molin,⁹ Theodoros P. Vassilakopoulos,¹⁰ Akihiro Tomita,¹¹ Bastian von Tresckow,¹² Margaret A. Shipp,⁴ Jianxin Lin,¹³ Eunhee Kim,¹³ Akash Nahar,¹³ Arun Balakumaran,¹³ and Craig H. Moskowitz¹⁴

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

KEYNOTE-087: Оценка эффективности терапии (медиана наблюдения 27,.6 мес.)

	Когорта 1 после BV + ауто-ТГСК (N=69)	Когорта 2 после BV, не подлежащие ауто- ТГСК (N=81)	Когорта 3 после ауто-ТГСК без BV (N=60)	всего N = 210
Общий ответ, %	76,8	66,7	73,3	71,9
Полный ответ	26.1	25.9	31.7	27.6
Частичный ответ	50.7	40.7	41.7	44.3
Стабилизация	13.0	8.6	11.7	11.0
Прогрессирование	7.2	22.2	15.0	15.2
NA	2.9	2.5	0	1.9

KEYNOTE 087: Длительность ответа в каждой из когорт (медиана наблюдения 27,6 мес.)



**Медиана
длительности ответа
в когортах, мес.**

**Длительность
ответа в
когортах ≥ 24
мес.**

Все - 16.5

42.5

Когорта 1 - 22.1

49.6

Когорта 2 - 11.1

26.4

Когорта 3 - 24.4

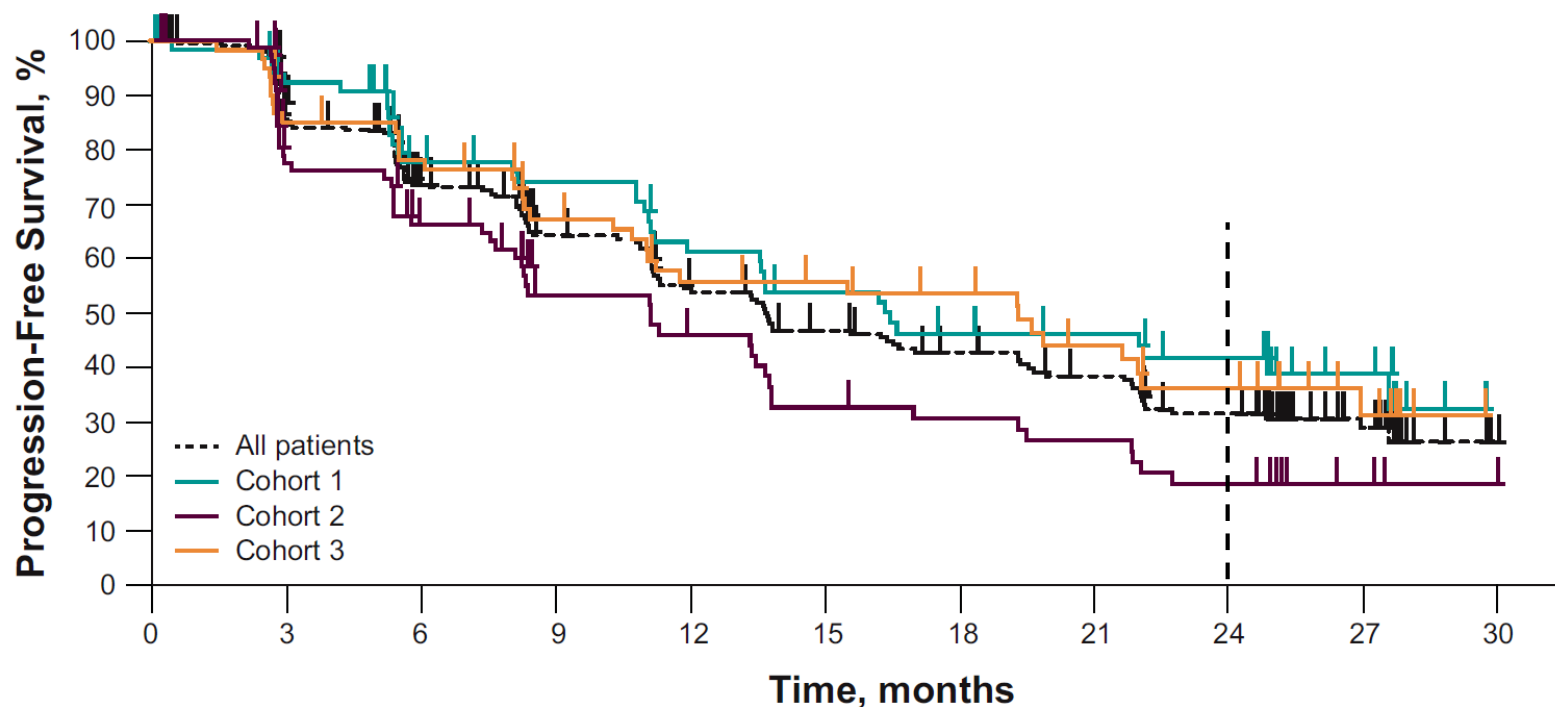
50.7

No. at risk

151	117	87	75	61	50	41	37	16	1	0
53	41	34	30	27	22	19	17	8	0	0
54	37	24	19	14	12	9	7	3	1	0
44	39	29	26	20	16	13	13	5	0	0

Терапия пембролизумбом позволяет получить длительные ответы, в том числе и в группе пациентов, которым не может быть проведена ауто-ТГСК

Пембролизумаб у пациентов с РР ЛХ (KEYNOTE 087): выживаемость без прогрессирования (медиана наблюдения 27.6 мес.)



2 летняя ВБП, %

Когорта 1 – 41,6;

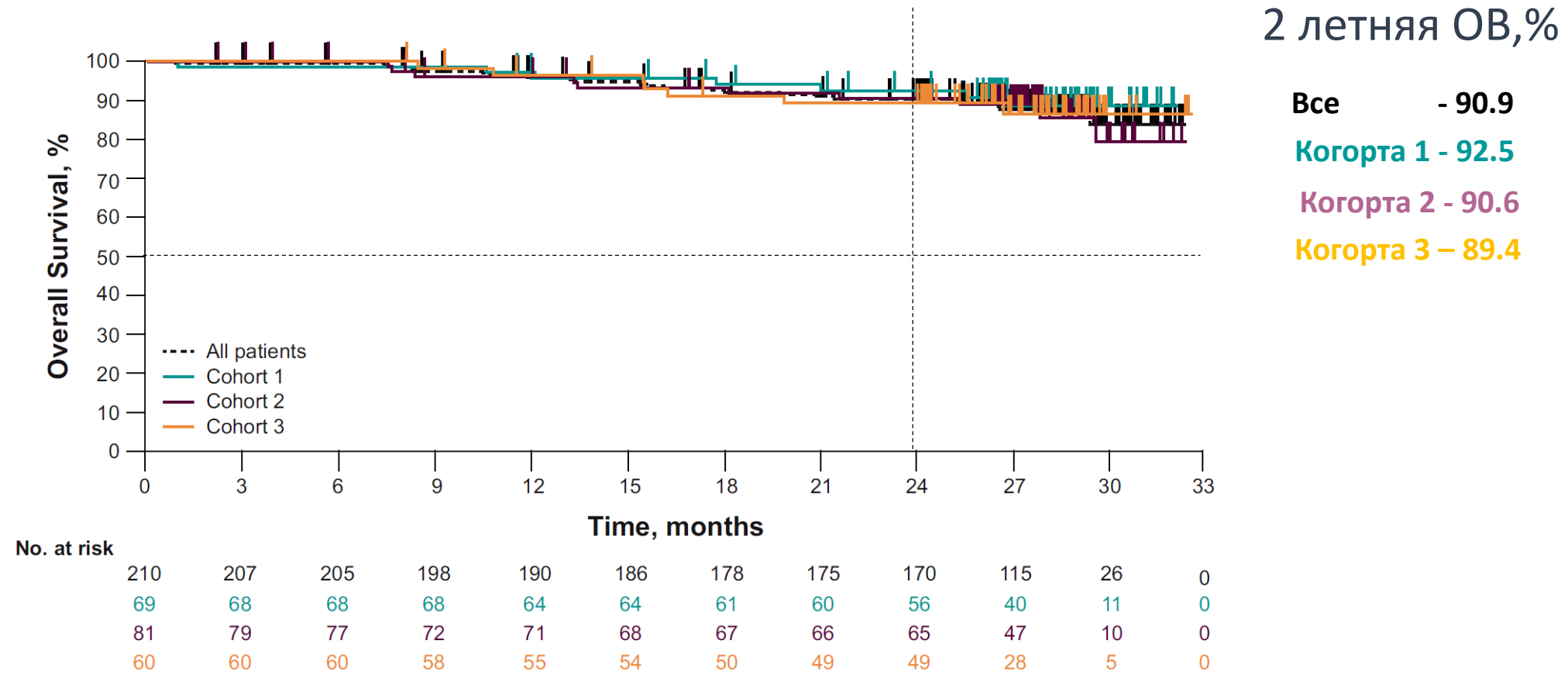
Когорта 2 - 18,2

Когорта 3 – 35,7

No. at risk

210	167	134	106	85	71	61	51	39	19	0
69	61	45	41	33	28	23	21	17	9	0
81	56	44	29	24	17	15	13	9	3	0
60	50	45	36	28	26	23	17	13	7	0

Пембролизумаб у пациентов с РР 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

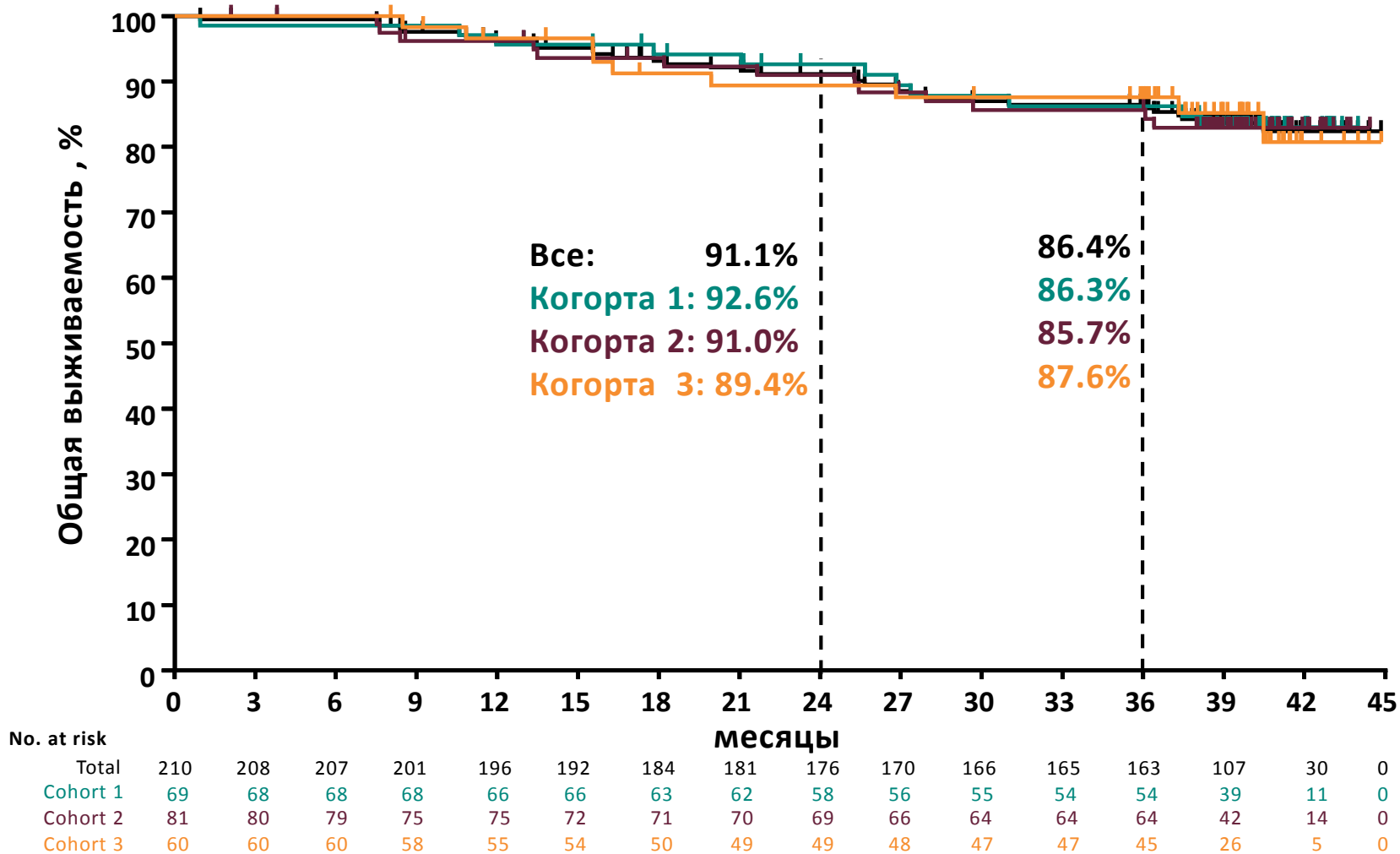
Zinzani KN087 ASH 2018;
R. Chen et al., Blood. 2019; 134(14):1144-1153)

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%**

Keypnote 087: 3-летняя общая выживаемость



Data cutoff: March 21, 2019.

Keynote 087: 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

Классическая лимфома Ходжкина

Показания для терапии анти PD-1 препаратами в России

Пембролизумаб

- Препарат Китруда® показан для лечения **взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии**
- Рекомендованная доза препарата Китруда® для лечения детей с кЛХ составляет 2 мг/кг (максимум до 200 мг), вводимая внутривенно (в/в) в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели.

Ниволумаб

- В качестве **монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина у взрослых** после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТГСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или **после 3-х и более линий системной терапии , включающей аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток**

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

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

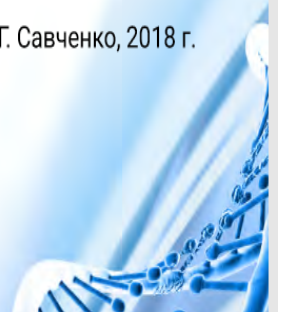
- с **рефрактерной** классической лимфомой Ходжкина
- пациентов с **рецидивом** заболевания **после трех** и более предшествующих линий терапии.



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.



Показания для терапии пембролизумабом (США)

- 14 марта 2017 пембролизумаб (Китруда) получил ускоренную регистрацию для лечения взрослых и детей с **рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии**
 - 13 июня 2018, пембролизумаб (Китруда) получил ускоренную регистрацию для лечения взрослых пациентов и детей с рецидивом **медиастинальной крупноклеточной лимфомы** после 2-х линий предшествующей терапии ^{1,2}
-
- 1. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves pembrolizumab for treatment of relapsed or refractory PMBCL. Available at www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm610670.htm. Accessed September 6, 2018.
 - 2. Keytruda (pembrolizumab) injection for intravenous use prescribing information, Merck and Co, Inc, June 2018. Available at www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s030lbl.pdf. Accessed September 6, 2018.

Текущие клинические исследования с пембролизумабом при ЛХ и НХЛ

Монотерапия/ комбинированная терапия	Фаза исследования	Схема терапии
Пембролизумаб в монотерапии	Фаза II	Пембро в 1-й линии у больных ЛХ при наличии противопоказаний к АВВД
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

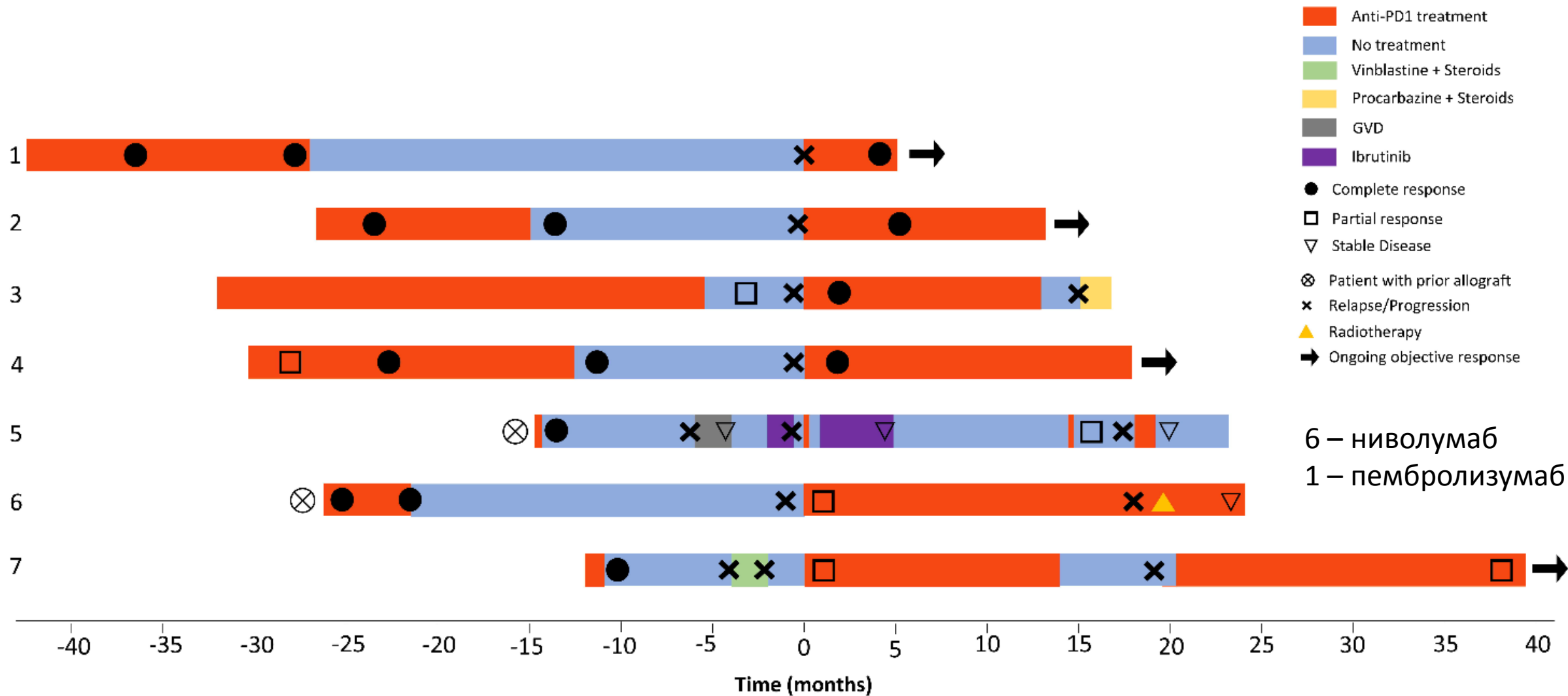
Безопасность и эффективность при РР классической ЛХ, получавшей лечение ингибиторами PD-1: метаанализ 9 проспективных клинических исследований (n=731)

- Объединенные риски побочных явлений всех степеней и ≥ 3 (AE) составили 0,86 (95% ДИ: 0,66–0,98) и 0,21 (95% ДИ: 0,17–0,24) соответственно

ОО	ПО	ЧО	СЗ	6-мес. ВБП	1-г. ВБП	6-мес. ОВ	1-г. ОВ
0,74	0,24	0,48	0,15	0,76	0,59	0,99	0,93

- Метаанализ показал, что моноклональные антитела против PD1 улучшают результаты ответа и выживаемость при умеренных рисках побочных эффектов

Повторное использование анти-PD1 терапии при рецидиве ЛХ является эффективным



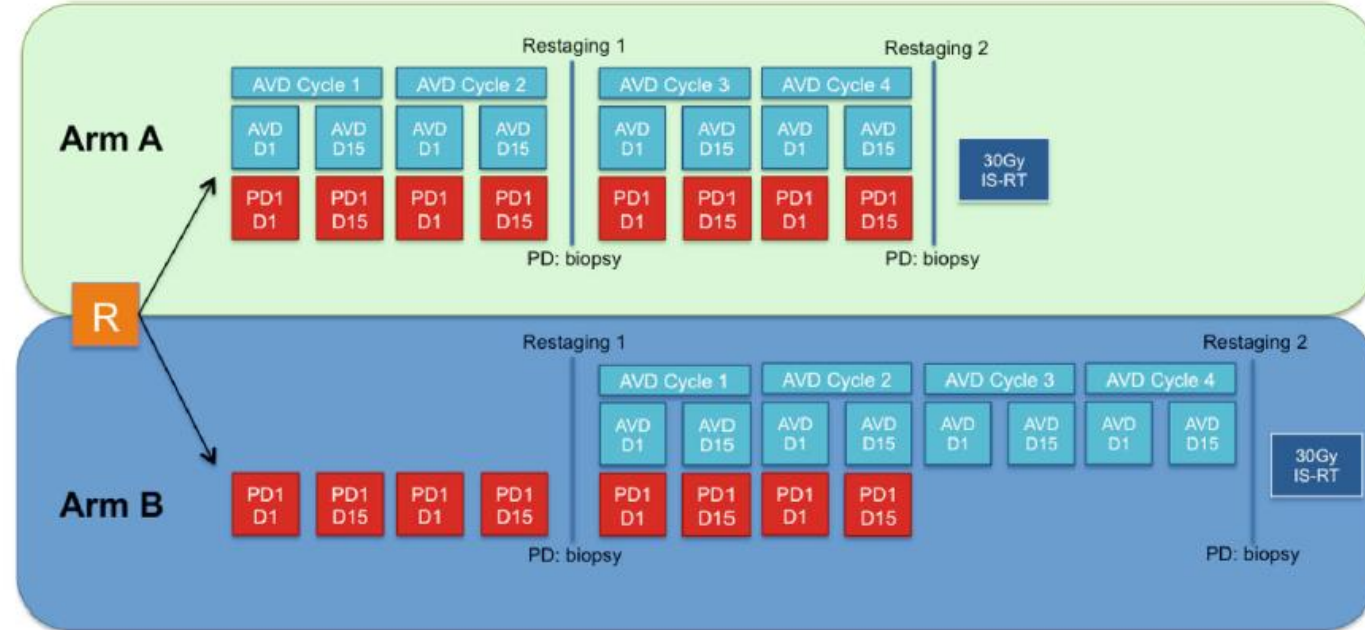
Лучевая терапия усиливает эффект ИКТ

- В 1969 г. впервые показан тормозящий отдаленный системный эффект ЛТ на локальное облучение при лимфоме пациента (abscopal effect), ранее (в 1953 г.) это продемонстрировано в лаборатории
- ЛТ индуцирует иммуногенную клеточную смерть: освобождение антигенов, продукция цитокинов и активация комплемента, стимуляция дендритных клеток с повышенной презентацией опухолевых антигенов и активацией Т-клеток (противоопухолевая вакцина *in situ*)
- В сочетании с применением иммунных ИКТ этот эффект ЛТ стал наблюдаться значительно чаще, в т.ч. и при ЛХ: в серии случаев комбинированного применения ниволумаба с локальной ЛТ показан полный локальный и системный (абскопальный) ответ
- ЛТ в комбинации с анти-PD1 антителами планируется исследовать в рандомизированном клин. исследовании у пациентов с ЛХ (фаза II, GHSG)

Лучевая терапия и иммунные ИКТ у пациентов с ЛХ (фаза II, GHSBG)



Благоприятный прогноз



Неблагоприятный прогноз

NIVANL trial: Ниволумаб + AVD при ранней стадии кЛХ с неблагоприятным прогнозом

Cologne, Germany

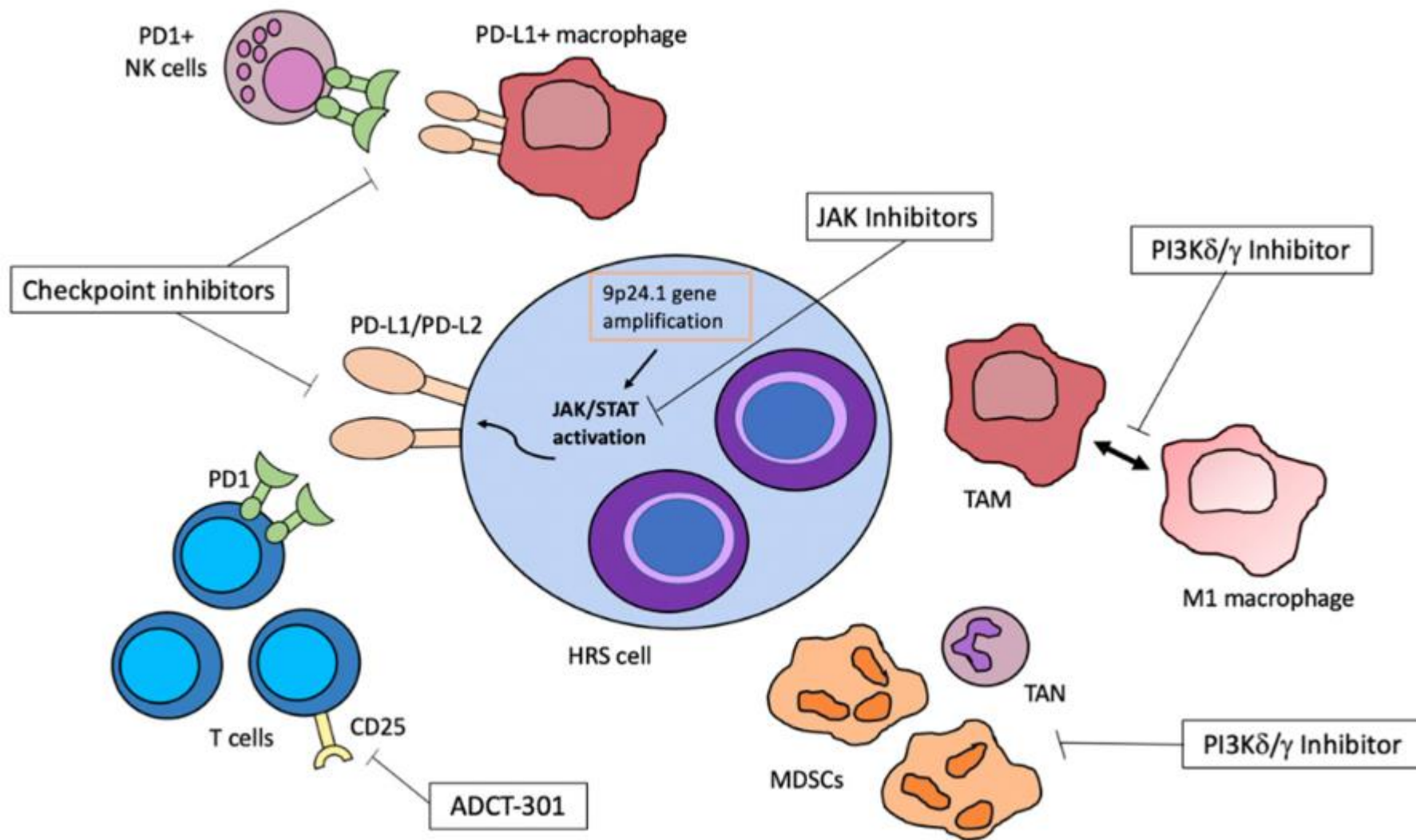
CheckMate 039: Ниволумаб+Ипилимумаб при РРЛХ – результат был сходным с монотерапией ниволумабом

	Hodgkin lymphoma (n=31)	B-cell NHL (n=15)	T-cell NHL (n=11)	Multiple myeloma (n=7)
Histology	NSHL: 22 MCHL: 4 LPHL: 1 Other HL: 4	FL: 5 DLBCL: 10	CTCL: 7 PTCL: 4	–
ORR, n (%)	23 (74)	3 (20)	1 (9)	0
CR, n (%)	6 (19)	0	0	0
PR, n (%)	17 (55)	3 (20)	1 (9)	0
SD, n (%)	3 (10)	1 (7)	4 (36)	1 (14)
Median DOR, months (range)	NR (0, 13.4)	NR (11.0, 12.7)	NR (3.9, 3.9)	–
Median time to response, months (range)	2.7 (1.1, 6.5)	2.8 (1.3, 2.8)	1.4 (1.4, 1.4)	–
Median PFS, months (95% CI)	NR (7.2, NR)	1.5 (0.5, 4.5)	2.0 (1.2, 12.5)	2.2 (0.6, NR)
Median OS, months (95% CI)	NR (NR, NR)	2.9 (1.2, 7.1)	13.2 (2.0, NR)	7.6 (0.6, NR)

ЭБВ+ ЛХ, экспрессия PD-L1, ИКТ и аспирин

- Вирус Эпштейна-Барр, который часто выявляется при ЛХ, может усиливать экспрессию PD-L1 на клетках Рида-Штернберга через JAK/STAT-путь
- Повышенная экспрессия PD-L1 у больных с ЭБВ+ ЛХ увеличивает их чувствительность к блокаде контрольных точек
- ЭБВ+ ЛХ значительно лучше отвечает на блокаду иммунных контрольных точек, чем ЭБВ- ЛХ
- Ингибиторы иммунных контрольных точек с успехом изучаются в лечении вирус-ассоциированных раковых заболеваний: приблизительно 20% всех случаев рака у человека связаны с 7 канцерогенными вирусами: HPV, HBV, HCV, EBV, HHV-8, HIV-1 и HTLV-1, которые могут приводить к увеличению экспрессии белков иммунных контрольных точек
- Аспирин оказывает синергизм с ИКТ, вероятно, из-за индуцирования литической цитотоксичности в ЭБВ-позитивных клетках
- В норме ЭБВ-инфекция в опухолевых клетках обычно ограничивается латентными формами. Перевод латентной формы ЭБВ-инфекции в литическую может вызвать гибель опухолевых клеток. Высокий уровень NF-карраВ ингибирует литическую репликацию ЭБВ, а аспирин обладает определенной способностью ингибировать активность NF-карраВ
- Использование Т-клеток, специфичных для ЭБВ в сочетании с блокадой PD-1 и PD-L1 при ЭБВ+ лимфомах, включая ЭБВ+ ЛХ (NCT02973113)

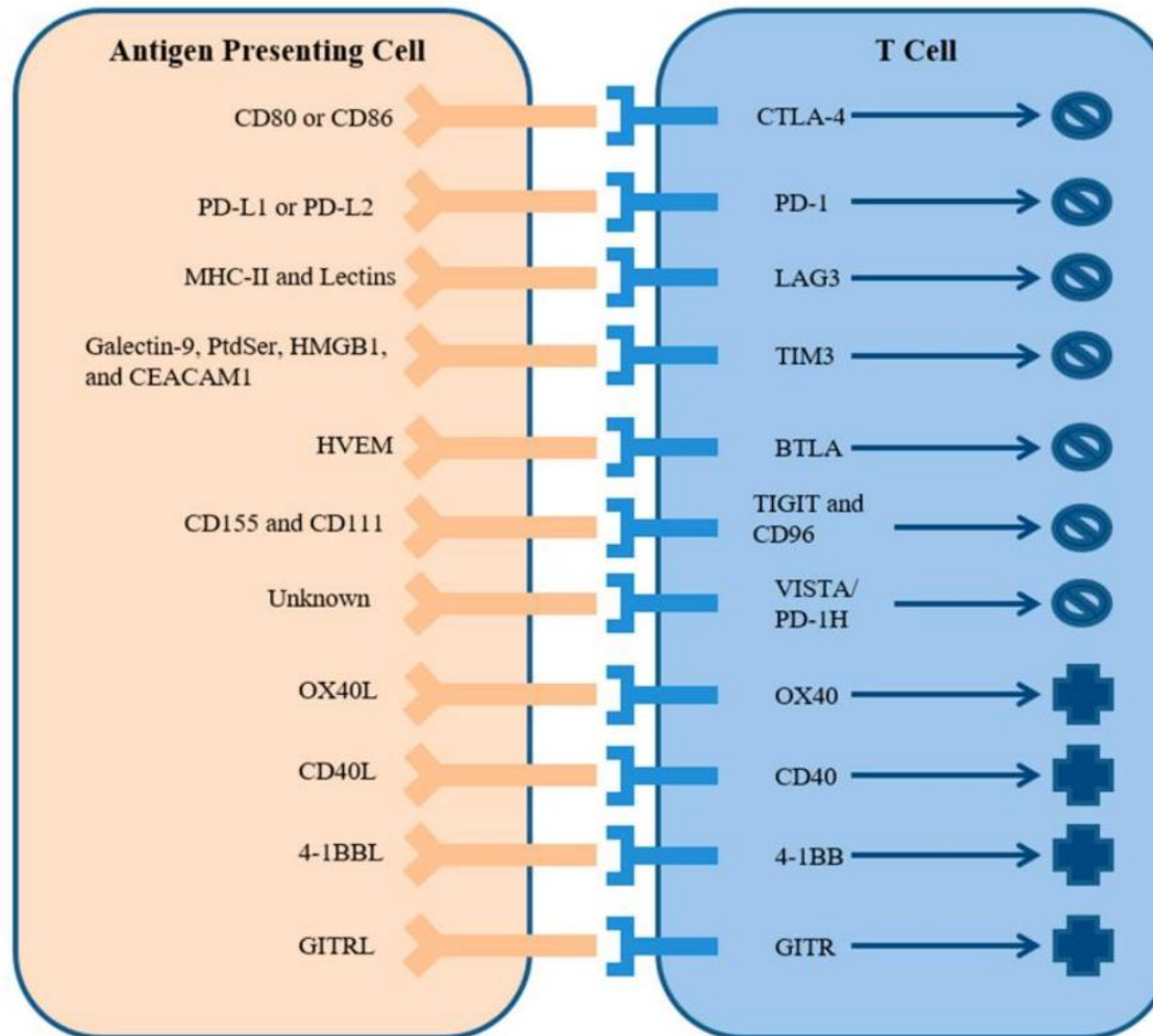
Новые терапевтические мишени при классической ЛХ: влияние на взаимодействие «опухоль-микроокружение»



Эффективность новых агентов для лечения рецидивирующей/рефрактерной ЛХ

Authors	Drug	Patients (N)	OS/PFS/ORR
Armand et al., J Clin Oncol 2018	Nivolumab	243	Median PFS 14.7 months Median OS not reached (18 months median FU)
Chen et al., Blood 2019 [abstract]	Pembrolizumab	210	Median PFS 16.5 months Median OS not reached (2 years median FU)
Chen et al. [abstract Lugano conference 2017]	Avelumab	31	ORR 54%
Gopal et al., Ann Oncol 2017	Idelalisib	25	Median PFS 2.3 months Median OS 19.8 months
Van den Neste et al., Haematologica 2018	Ruxolitinib	33	ORR 9.4%
Phillips et al., Blood 2018	Itacitinib + PI3K δ inhibitor INCB040093	21	51% PFS at 12 months
Horwitz et al. [abstract ASH 2017]	Camidanlumab Tesirine	35 *	ORR 71.4%

Ингибиторные и стимулирующие рецепторы иммунных контрольных точек на Т-клетке и их лиганды на антигенпрезентирующей клетке



Заключение

- Лимфома Ходжкина как иммуновоспалительная лимфома 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 экспрессии PDL-1
- 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
- Изучаются различные способы усиления анти-PD1 ответа на основе синергизма ИКТ с лучевой терапией, а также с созданием высокотехнологических методов с ЭВБ-специфичными Т-клетками