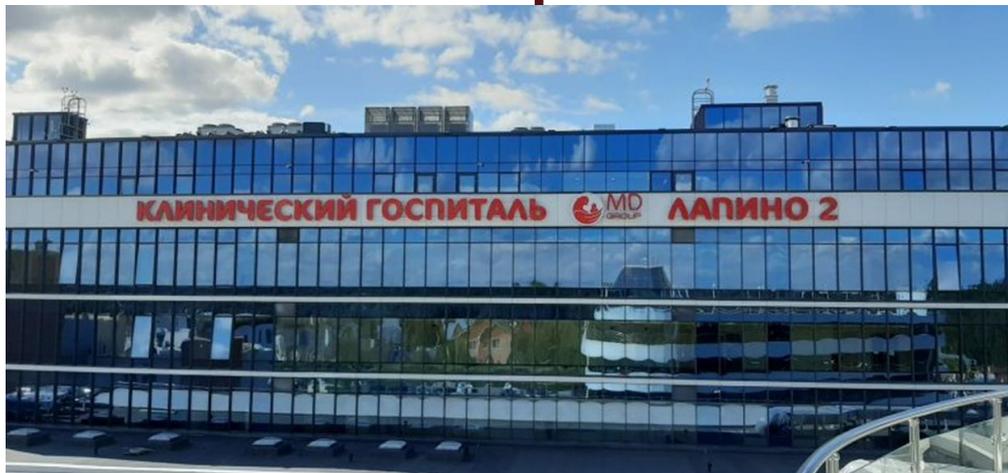


Выбор терапии первой линии фолликулярной лимфомы



**Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н.,
Заместитель руководителя Онкологического центра,
заведующий отделением онкогематологии
Клинического госпиталя «Лапино-2» Группы компаний «Мать и дитя»
Москва, 12.03.2021**

Фолликулярная лимфома – наиболее частый вариант индолентных В-клеточных лимфом

20-30% от НХЛ: **t(14;18) 90%**

Медиана возраста: **60 лет**

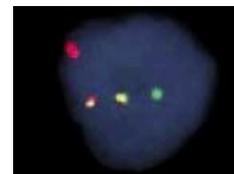
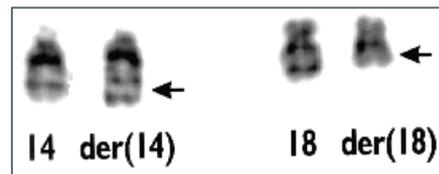
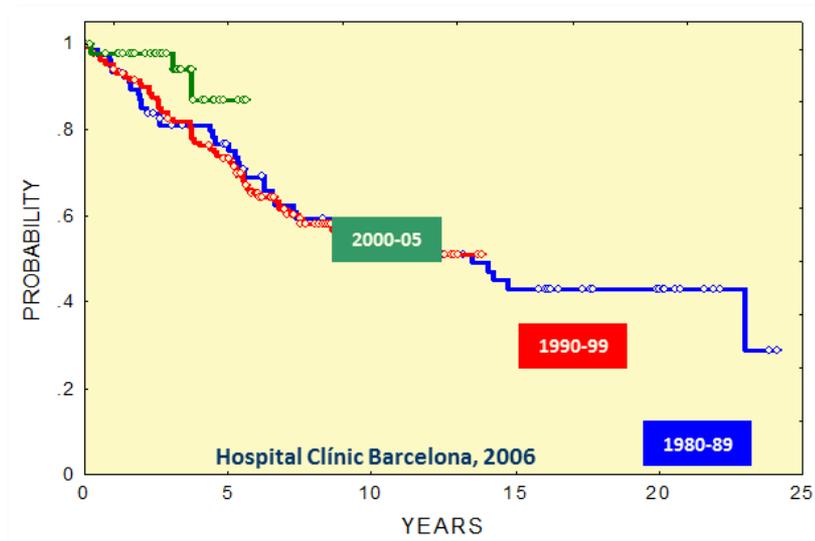
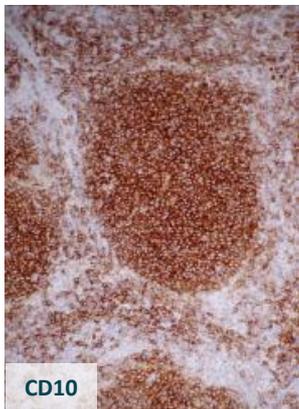
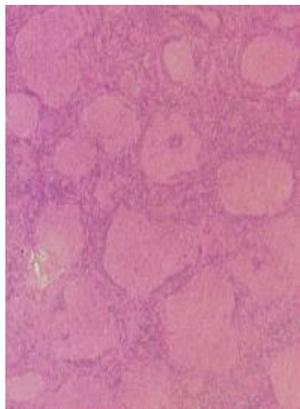
Стадия III - IV: **80%**

Поражение л/у и костного мозга

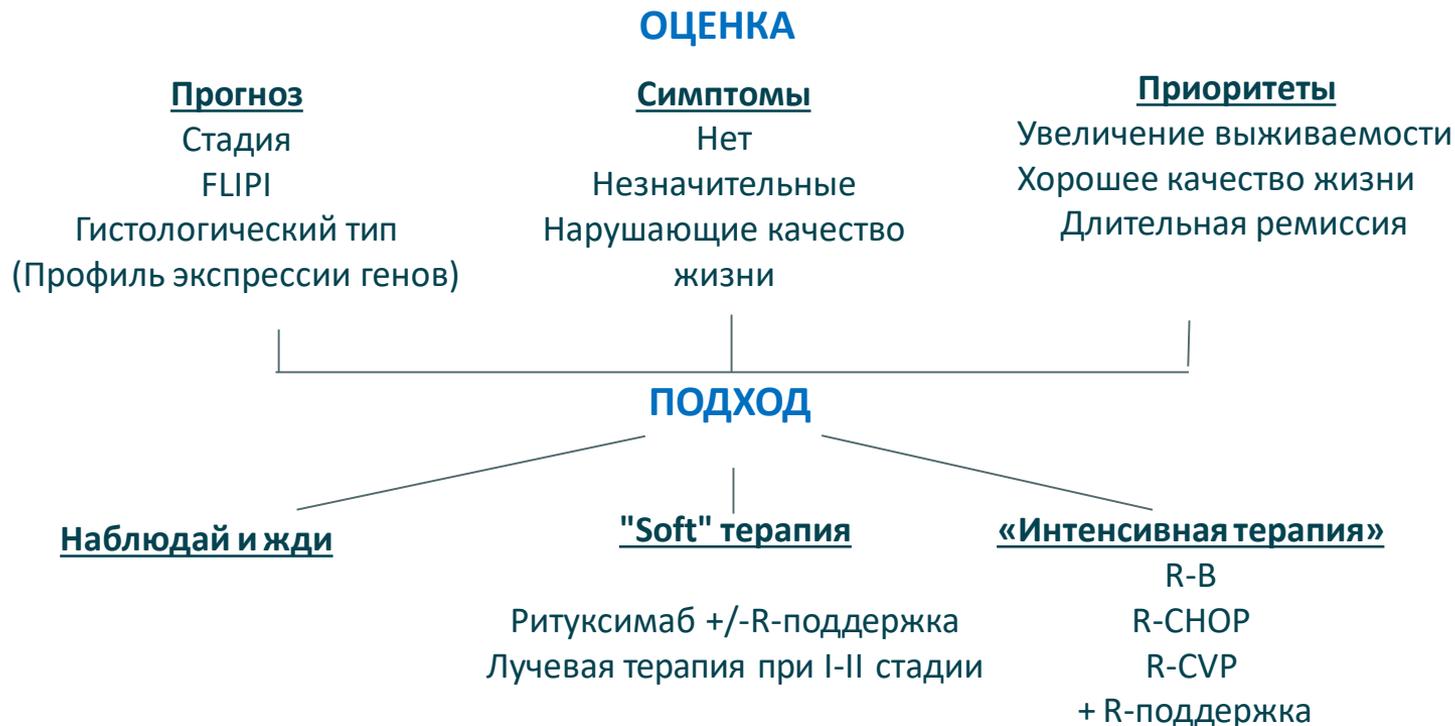
Полные ремиссии: **до 80%**

Общая выживаемость: **6 - 10 лет**

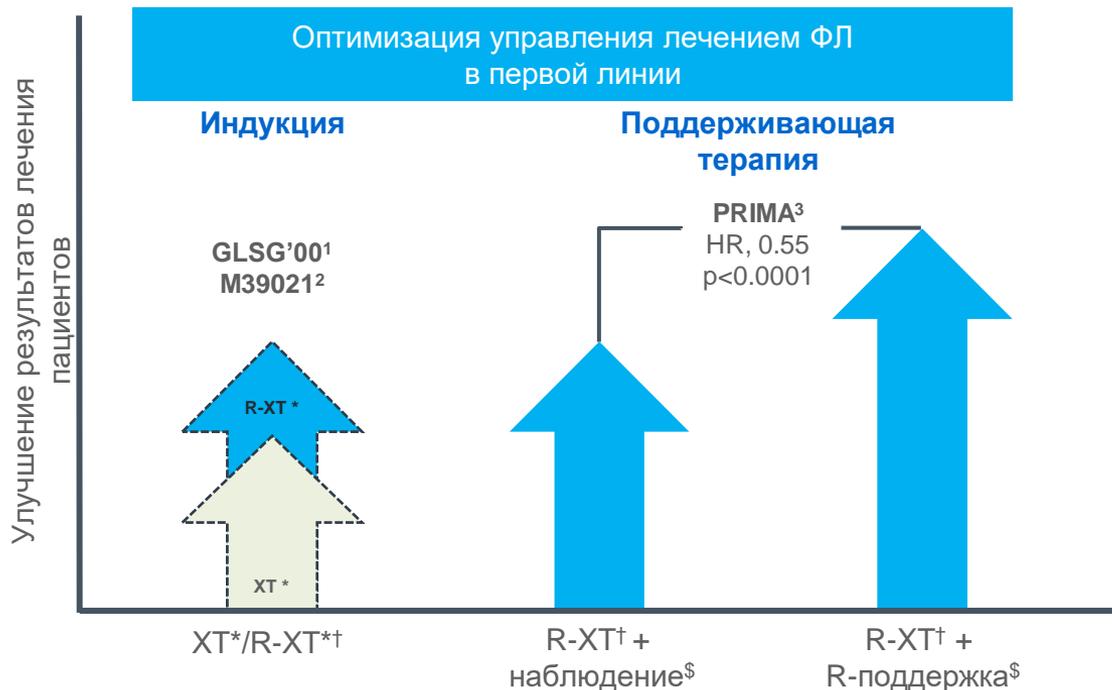
Не достигнуто «плато» при оценке общей выживаемости



Определение лечебной тактики при фолликулярной лимфоме



Ритуксимаб за последние 15 лет улучшил результаты лечения пациентов в первой линии терапии ФЛ



*R +/- CHOP¹ or R +/- CVP²; [†]R + CVP, CHOP or FCM; [‡]Primary endpoint from start of treatment¹ or randomisation²; [§]PFS from end of induction; CHOP, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisone; CVP, cyclophosphamide, vincristine, prednisone; FCM, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; PFS, progression-free survival

1. Hiddemann W, et al. Blood 2005;106:3725–32
2. Marcus R, et al. Blood 2005;105:1417–23
3. Salles G, et al. Lancet 2010;377:42–51

Поддерживающая терапия при ФЛ

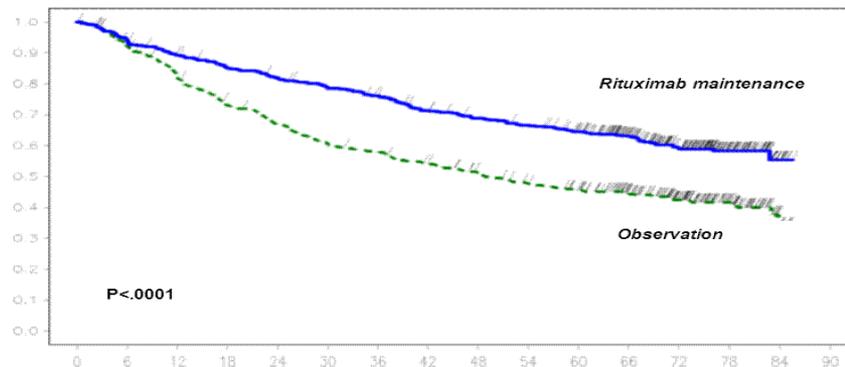


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines,
3.2016

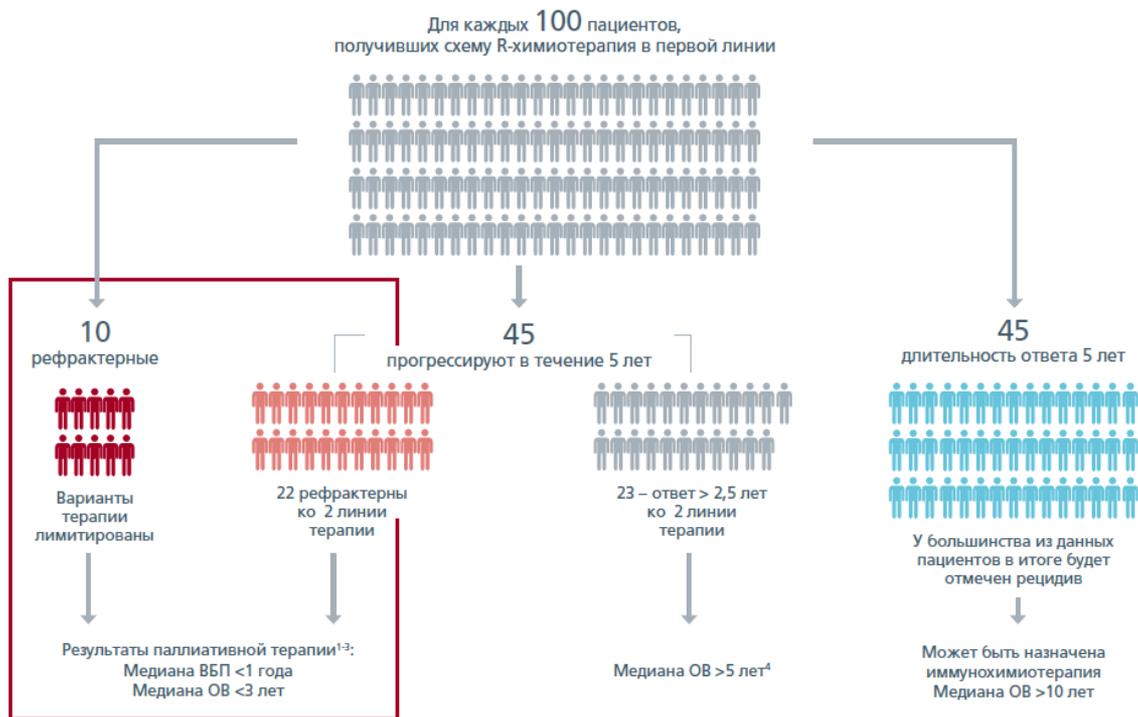
First-line Consolidation or Extended Dosing (optional)[†]

- Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 8 wks for 12 doses for patients initially presenting with high tumor burden (category 1)
 - If initially treated with single-agent rituximab, consolidation with rituximab 375 mg/m² one dose every 8 weeks for 4 doses
- Рекомендация категории 1 в руководстве NCCN
 - Поддерживающая терапия до 2 лет достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с индолентными лимфомами (после 73 мес. наблюдения медиана НД против 48 мес., ОР 0,58, 95% ДИ 0,48-0,69, p < 0,0001)



84 мес.

Рефрактерность к терапии первой линии у пациентов с фолликулярной лимфомой



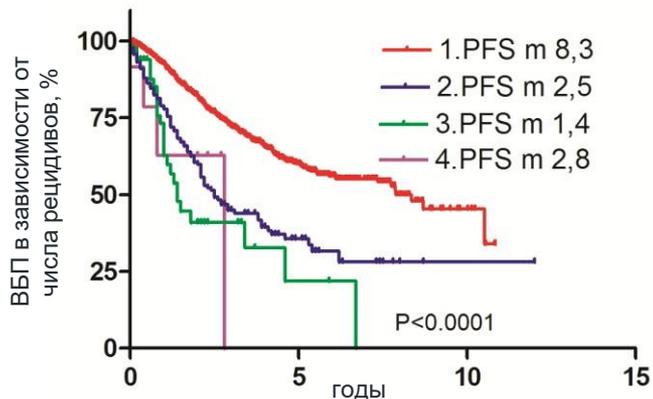
1 Kahl B, et al. Cancer 2010;116:106–14

2 Homing SJ, et al. J Clin Oncol 2005;23:712–9

3 Czuczman MS, et al. Blood 2012;119:3698–704;

4 Estimated from EORTC20981 trial: Van Oers MH, et al. J Clin Oncol 2010;28:2853–8

Несмотря на успехи терапии первой линии, рецидивы при ФЛ неизбежны и каждая последующая ремиссия короче предыдущей



Gallagher CJ, et al. JCO, 1986; 4:1470–1480
Trneny M et al. Blood (ASH) 2008, 1014, updated

Фаза заболевания	Выживаемость (годы)
Диагноз	9.2
Первый рецидив	4.6
Второй рецидив	3.5
Третий рецидив	1.2

При рецидивах необходимо выполнение повторной биопсии, так как риск трансформации ФЛ в ДВКЛ возрастает со временем:

- 15% пациентов с трансформацией при наблюдении в течение 10 лет
- 26% пациентов с трансформацией при наблюдении в течение 14 лет

Ключевое в терапии первой линии ФЛ

- Иммунохимиотерапия в индукции с последующей поддержкой в течение 2-х лет является стандартом терапии нелеченых пациентов с распространенными стадиями ФЛ, которым показана терапия^{1,2}
 - Медиана ВБП: $\approx 6-8$ лет²⁻⁴
 - Уровень 6-летней ОВ: 87%²⁻⁴

1. https://www.nccn.org/patients/guidelines/nhl-follicular_lymphoma/index.html#44

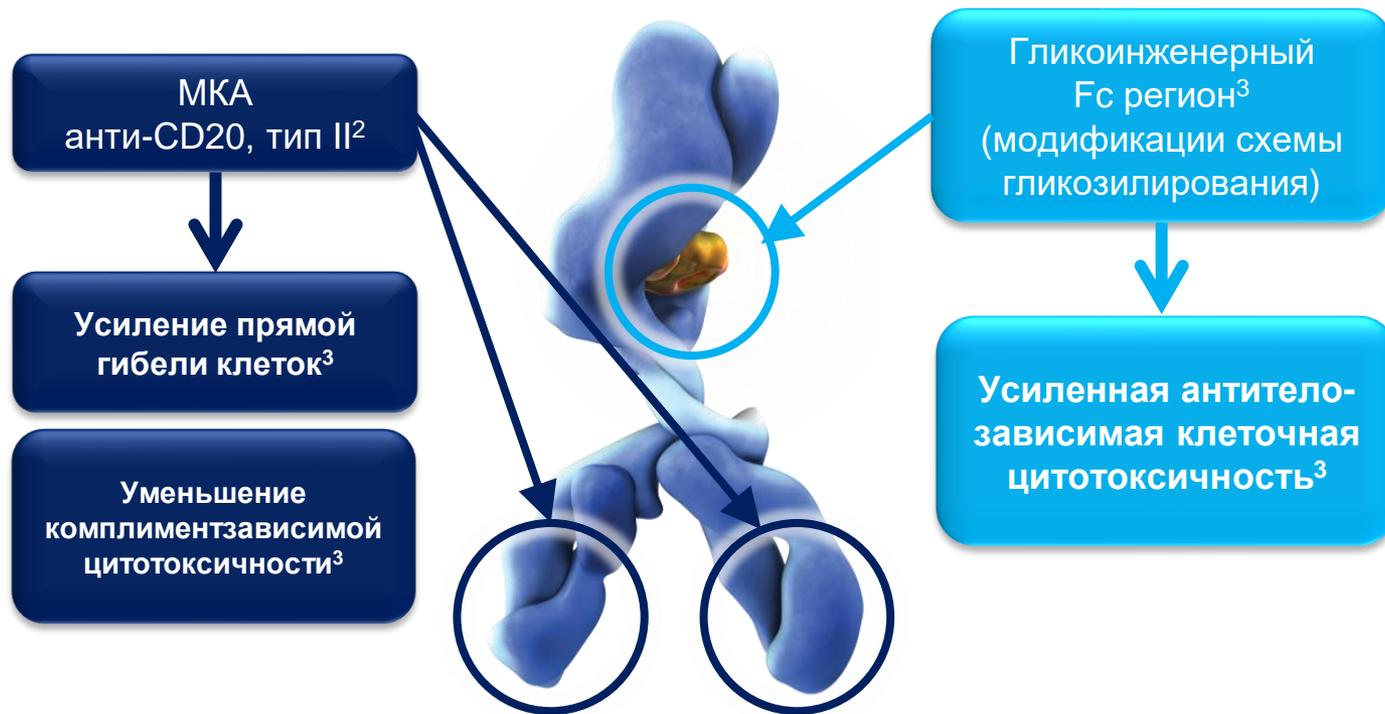
2. Dreyling M, et al. Ann Oncol 2016;27(Suppl 5):v83–v90

3. Salles G, et al. Lancet 2011;377:42–51

4. Salles G, et al. Blood 2013;122:509

Газива® – «a different anti-CD20 antibody with great expectations»¹

**Другое анти-CD20 моноклональное антитело с большими перспективами*



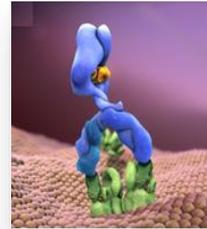
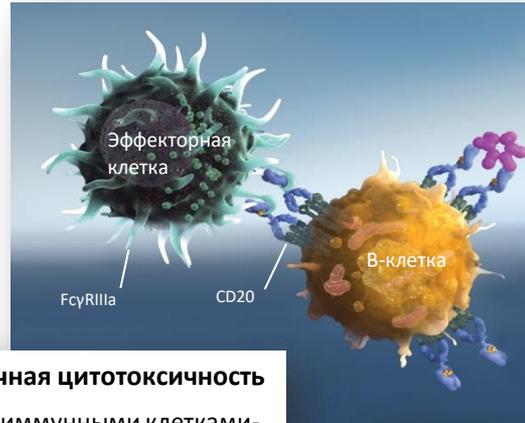
1. Illidge TM. Expert Opin Biol Ther. 2012;12(5):543-5
2. Niederfellner G, et al. Blood 2011; 118:358-367.
3. Mössner E, et al. Blood 2010; 115:4393-4402.

Механизм связывания с антигеном CD20 и уничтожения клеток-мишеней у обинутузумаба и ритуксимаба различны



Антителозависимая клеточная цитотоксичность

Газива® лучше связывается с иммунными клетками-эффекторами и активирует их, что выражается в **~100-кратном усилении** антителозависимой клеточной цитотоксичности по сравнению с ритуксимабом^{1,2}



Комплементзависимая цитотоксичность

у обинутузумаба, в отличие от ритуксимаба, низкая/или отсутствует^{1,2}

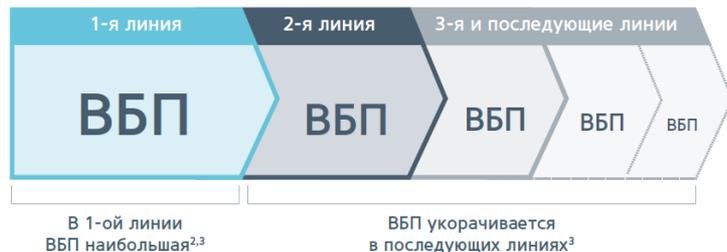
Прямая гибель клетки

У ритуксимаба и обинутузумаба различный механизм уничтожения клеток-мишеней³:

- ритуксимаб индуцирует классический апоптоз^{4,5}
- Газива® обладает повышенной способностью индуцировать прямую гибель клеток, «клеточный взрыв» -> **действует даже на клетках, устойчивых к апоптозу, вызванному химиотерапией**^{6,7}

Эффективность терапии первой линии – залог успеха лечения фолликулярной лимфомы

Прогноз ФЛ



Эффективность различных режимов терапии в первой линии распространенной стадии ФЛ⁴

Исследование	3-летняя ВБП*
Hiddemann et al. 2005 CHOP R-CHOP	50% 75%
Rummel et al. 2013 R-CHOP R-bendamustine	50% 70%
Salles et al. 2011 R-Chemo плюс наблюдение R-Chemo плюс поддержка R	58% 75%
Hochster et al. 2009 CVP плюс наблюдение CVP плюс поддержка R	33% 64%
*расчёт на основе опубликованных данных	

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛПЗ. Под редакцией проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г Савченко, 2018 г.

2. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al.. J Clin Oncol 2015; 33:2516–2522.

3. Trotman J, Salles G. Curr Clin Oncol 2013; 43:143-156.

Adapted from Jacobson & Freedman, Lancet 2013

GALLIUM: Газива® в первой линии фолликулярной лимфомы



GALLIUM – мультицентровое, открытое рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности терапии на основе обинутумаба (G-химиотерапия*) в сравнении с терапией на основе ритуксимаба (R-химиотерапия*) в первой линии терапии у пациентов с распространенными стадиями фолликулярной лимфомы, n=1202

*G-химиотерапия: G-CHOP, G-CVP и G-бендамустин

*R-химиотерапия: R-CHOP, R-CVP и R-бендамустин

Первичные конечные точки

- ВБП (оценка исследователя)

Вторичные конечные точки

- ВБП (оценка независимого комитета)
- ОВ, бессобытийная выживаемость, длительность ответа, время до следующей терапии
- ПО/ОО на момент завершения терапии
- Переносимость

Высокая опухолевая нагрузка

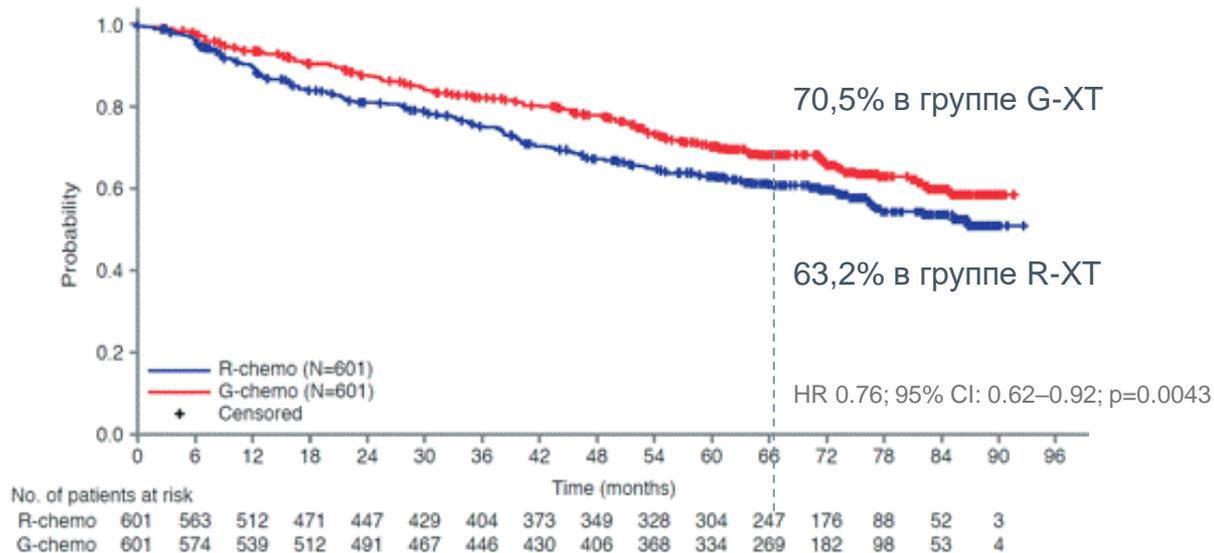
- лимфатические узлы или опухолевые массы > 7см, лимфатические узлы > 3 см в 3 различных зонах, симптомы сдавления органов, плеврит, асцит, спленомегалия, поражение печени, почек, костей
- повышение уровня ЛДГ и/или β 2-микроглобулина, цитопении, связанные с инфильтрацией костного мозга (Hb < 10 г/дл, лейкоцитов < 3.0×10^9 /л, тромбоцитов < 100×10^9 /л)
- симптомы интоксикации: ночной пот, внезапная потеря веса, как правило, более чем на 10% от общей массы тела, повышение температуры, которое может появляться и исчезать, особенно в вечернее время, кожный зуд, как правило, без сыпи, необычно сильная усталость

GALLIUM: исходная характеристика пациентов

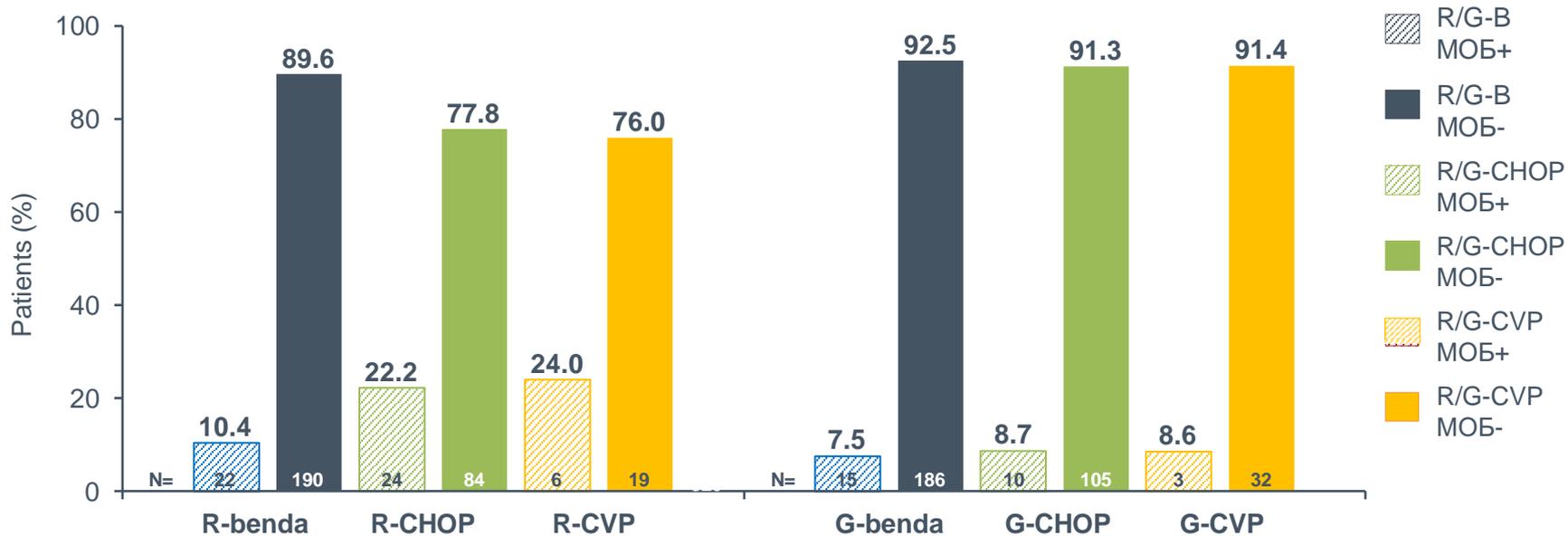
n, (%)	R-ПХТ, n=601	G-ПХТ, n=601
Медиана возраста, годы	58 (23-85)	60 (26-88)
Мужчины	280 (46,6)	283 (47,1)
Стадии Ann Arbor		
I	8 (1,3)	10 (1,7)
II	44 (7,4)	41 (6,9)
III	208 (34,8)	209 (34,9)
IV	337 (56,4)	338 (56,5)
FLIPI группы риска		
Низкий (0-1)	125 (20,8)	127 (21,1)
Промежуточный (2)	223 (37,1)	225 (37,4)
Высокий (≥ 3)	253 (42,1)	249 (41,4)
Поражение костного мозга	295 (49,3)	318 (53,7)
Экстранодальное поражение	396 (65,9)	392 (65,2)
Bulky disease (≥ 7 см)	271 (45,2)	255 (42,5)
Медиана времени от установления диагноза до рандомизации, мес	1,4 (0-168,1)	1,5 (0,1-121,6)

GALLIUM: 5-летняя ВБП достоверно выше в группе пациентов, получающих режимы на основе Газивы

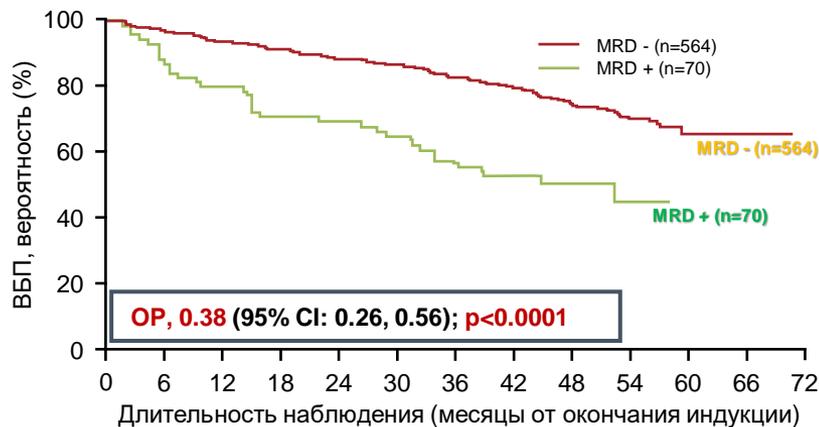
Выживаемость без прогрессирования



МОБ-негативный статус по окончании индукции (ПК и КМ) наблюдался у 93% пациентов, получивших терапию Газивой

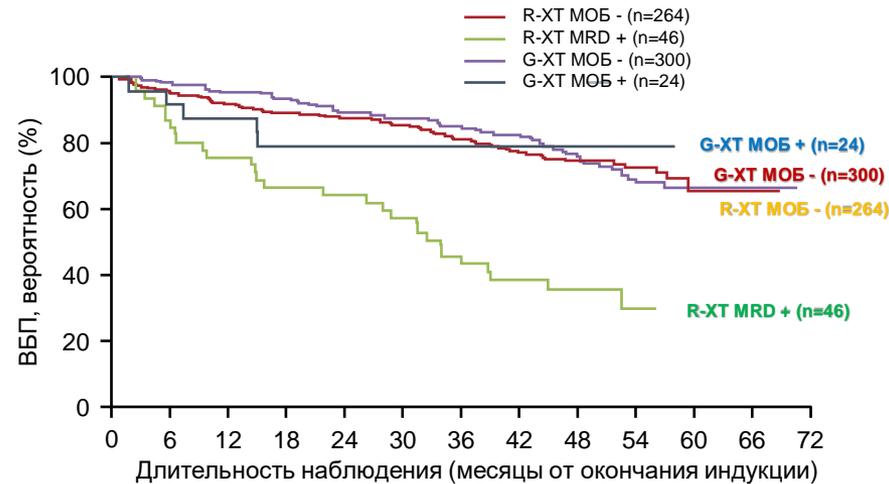


МОБ статус является прогностическим фактором для ВБП



№. пациентов в группе риска

—	564	540	512	494	469	452	426	367	230	127	27	12
—	70	60	54	48	47	44	37	33	14	5		



№. пациентов в группе риска

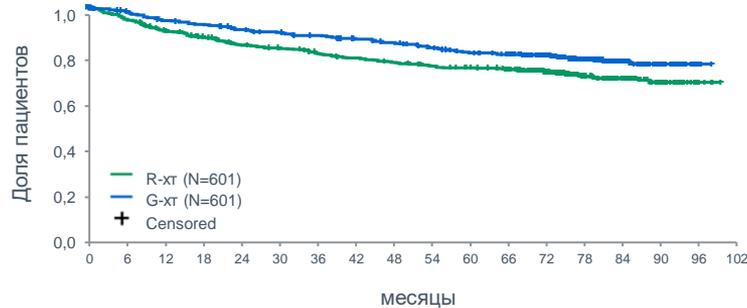
—	264	248	235	225	217	210	196	173	112	65	16	7
—	46	38	33	29	28	25	18	16	8	2		
—	300	292	277	269	252	242	230	194	118	62	11	5
—	24	22	21	19	19	19	19	7	6	3		

МОБ-негативный ответ наблюдался у **92,6% пациентов в группе G-XT** по сравнению с 85.2% в группе R-XT ($p=0.0034$)

Комбинация Газивы и химиотерапии достоверно увеличивало время до следующей терапии

5-летний показатель времени до следующей терапии =79.7% (95% CI: 76.1-82.7)) в группе G-химиотерапии vs 72.9% (95% CI: 69.1—76.4)) в группе R-химиотерапии (HR 0.72; 95% CI: 0.57-0.90; $p=0.0039$). **Применение Газивы в первой линии ФЛ снижает необходимость последующей терапии на 28%**

Время до следующей терапии:
G-химиотерапия vs R-химиотерапия



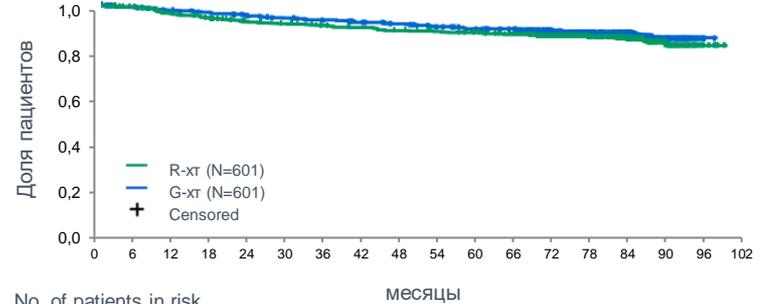
No. of patients in risk

601	566	524	501	474	462	448	431	420	406	397	382	312	203	123	42	5
601	575	550	538	520	508	497	485	472	453	437	423	332	218	119	47	2

5-летняя общая выживаемость была высокой и сопоставимой между группами лечения

5-летняя ОВ =90.2% (95% CI: 87.5—92.4) в группе G-химиотерапии vs 89.4% (95% CI: 86.6-91.6) в группе R-химиотерапии (HR 0.87; 95% CI: 0.62-1.22; $p=0.41$).

Общая выживаемость:
G-химиотерапия vs R-химиотерапия



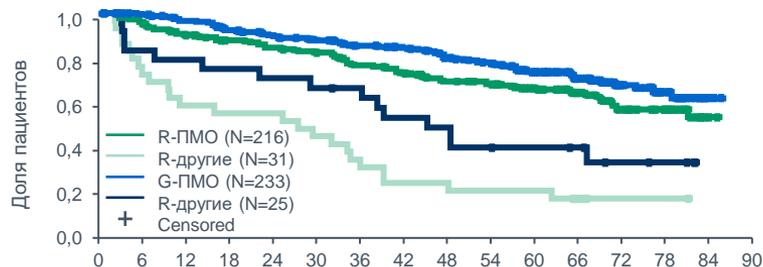
No. of patients in risk

601	588	566	550	533	526	516	509	502	494	487	469	388	261	162	63	7
601	584	573	563	552	543	534	525	519	506	494	484	384	257	148	61	5

ВБП у пациентов с ПМО была выше в группе G-хт vs R-хт

- Пациенты с ПМО на момент окончания индукции, получавшие терапию с Газивой, имели преимущество по ВБП перед теми, кто получал ритуксимаб: HR 0,71, 95% CI: 0,51-0,99; p=0,04.
 - 5-летняя ВБП была 73,5% (95% CI: 67,2-79,3) в группе G-хт и 45,9% (95% CI: 58,9-72,0) в группе R-хт.
- 5-летняя ВБП у пациентов, не достигших ПМО =40,0% (95% CI: 20,5-58,8) в группе G-хт и 20,7% (95% CI: 8,4-36,8) в группе R-хт; HR 0,60, 95% CI: 0,28-1,30; p=0,19

Выживаемость без прогрессирования

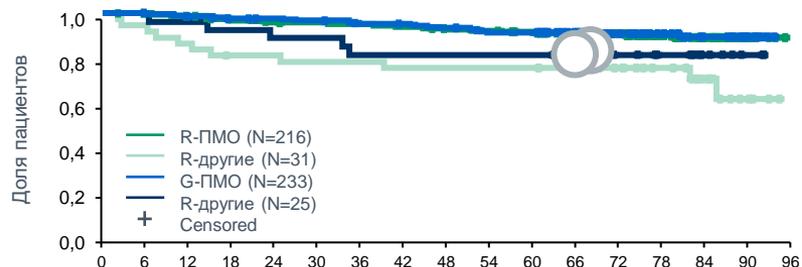


No. of patients in risk	месяцы															
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
R-ПМО (N=216)	216	202	190	180	173	167	154	144	133	126	106	79	41	25	1	
R-другие (N=31)	31	21	17	16	16	13	9	7	6	6	6	3	1	1		
G-ПМО (N=233)	233	224	214	203	195	186	175	171	157	145	114	85	60	25	2	
R-другие (N=25)	25	20	19	18	17	16	14	12	11	8	8	7	4	2		

ОВ была выше у пациентов с ПМО вне зависимости от МКА

- Значимых различий по ОВ не наблюдалось; HR 1,01, 95% CI: 0,54-1,90; p=0,96.
 - 5-летняя ОВ у пациентов с ПМО =92,0% (95% CI: 87,5-94,9) в группе G-хт, 91,9% (95% CI: 47,3-94,9) в группе R-хт.

Общая выживаемость

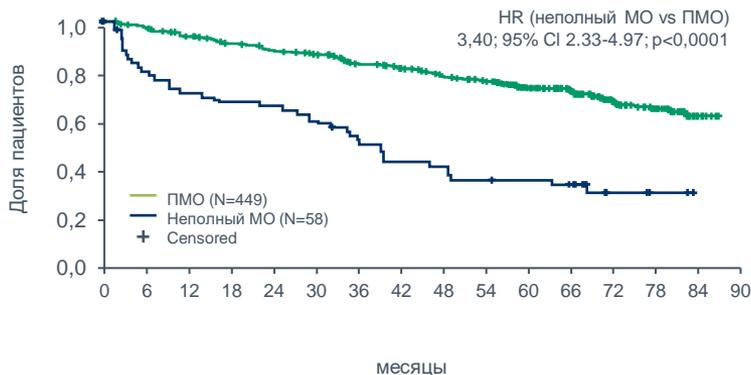


No. of patients in risk	месяцы																
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
R-ПМО (N=216)	216	213	210	204	201	200	199	197	193	191	182	156	103	74	33	4	
R-другие (N=31)	40	37	34	32	31	31	31	30	30	30	29	28	22	14	8	3	
G-ПМО (N=233)	234	231	228	224	222	219	215	213	206	200	193	157	110	71	35	1	
R-другие (N=25)	29	28	28	27	26	26	24	24	24	24	24	20	15	11	6	1	

ПЭТ-КТ «-» vs ПЭТ-КТ «+» ассоциирована с улучшением БПВ

5-летняя ВБП от момента окончания индукции = 70,0% у пациентов с полным метаболическим ответом (95% CI: 45,2-74,2) в сравнении с 29,4% (95% CI: 17,4-42,0) у пациентов без полного метаболического ответа.

Выживаемость без прогрессирования



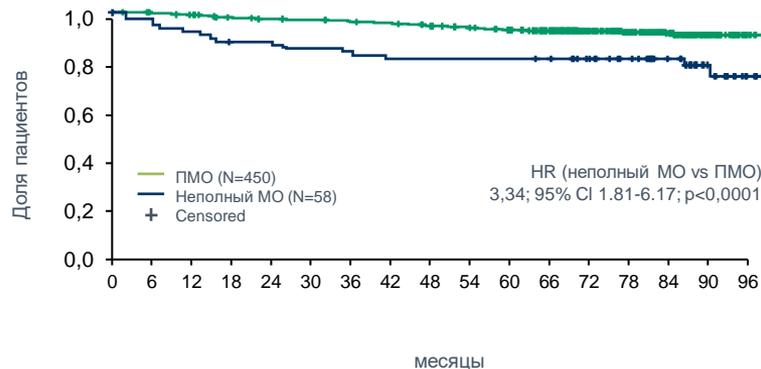
No. of patients in risk

449	425	404	383	363	363	332	315	290	271	220	164	91	54	3
56	41	36	34	33	29	23	19	17	14	14	10	5	3	

Повышение ОВ также связано с достижением полного метаболического ответа

5-летняя ОВ у пациентов с ПМО = 92,0% (95% CI: 82,0-94,2) vs 79,6% (95% CI: 65,0-57,4) у пациентов, не достигших полного метаболического ответа.

Общая выживаемость



No. of patients in risk

460	444	434	425	423	419	414	410	399	391	375	313	213	145	64	5
69	65	62	59	57	57	55	54	54	54	53	46	37	29	14	4

Результаты применения Газивы в первой линии ФЛ прогнозируют увеличение медианы беспрогрессивной выживаемости до 13 лет

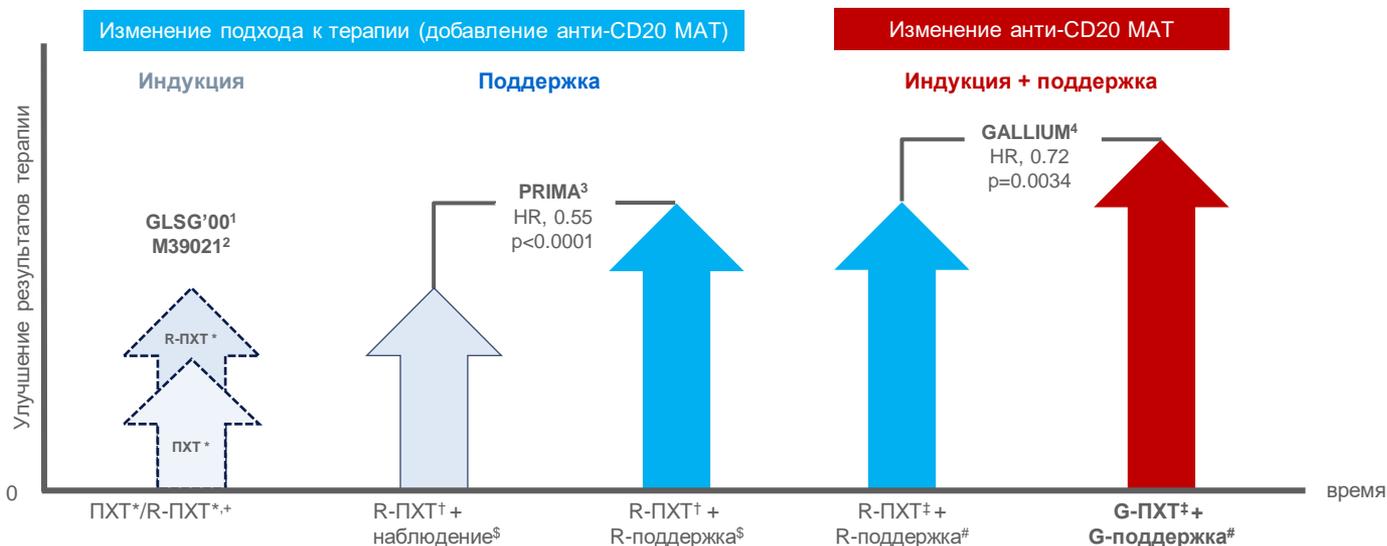


*Медиана ВБП не была достигнута и полученное отношения рисков в 0,73 может быть транслировано в преимущество по ВБП в 2,8 года (почти 3 года)

1. Townsend W, et al. Blood 2018;132(Suppl):abstract 1597

2. Bachy E J Clin Oncol. 2019 Nov 1;37(31):2815-2824

Газива® значительно улучшает результаты терапии у пациентов с фолликулярной лимфомой



*R +/- CHOP1 or R +/- CVP,2; †R + CVP, CHOP or FCM; ‡R + CVP, CHOP или бендамустин; +Первичная конечная точка с начала терапии¹ или рандомизации²; §ВБП после окончания индукции; #ВБП с момента рандомизации; CHOP, циклофосфамид, винкристин, доксорубин, преднизон; CVP, циклофосфамид, винкристин, преднизон; FCM, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон ВБП, выживаемость без прогрессирования

1. Hiddemann W, et al. Blood 2005;106:3725–32
2. Marcus R, et al. Blood 2005;105:1417–23
3. Salles G, et al. Lancet 2010;377:42–51
4. Marcus R, et al. N Engl J Med 2017;377:1331–44

Выводы:

- Газива[®] превосходит по эффективности ритуксимаб в первой линии терапии фолликулярной лимфомы и может использоваться для улучшения результатов терапии у пациентов с распространёнными стадиями заболевания, начиная с первой линии терапии.



Благодарю
за внимание!