

Можливості імунотерапії при рецидивуючій/рефрактерній лімфомі Ходжкіна

У рамках XII Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань», яка відбулася 1-2 жовтня в онлайн-форматі, провідні українські фахівці та науковці із зарубіжжя обговорювали найновіші досягнення у лікуванні пацієнтів з лімфомами. У вступному виступі завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок зазначила про збільшення показників 5-річної виживаності хворих на лімфому, що демонструє високу ефективність впровадження нових терапевтичних підходів. Одна із програмних доповідей І.А. Крячок була присвячена імунотерапії лімфоми Ходжкіна.

— Новою стратегією лікування при В-клітинних лімфомах є імунотерапія, яка включає застосування протипухлинних ДНК-вакцин, білкових вакцин, вакцин на основі дендритних клітин, CAR-T-cells терапії, інгібіторів імунних контрольних точок.

Відкриття інгібіторів імунних контрольних точок стало справжнім проривом у лікуванні онкологічних пацієнтів, за що у 2018 р. Джеймсу Еллісону (США) і Тасуку Хондзе (Японія) було присуджено Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини. Науковці незалежно один від одного вивчали різні білки — цитотоксичний Т-лімфоцитасоційований антиген 4 (CTLA-4) та рецептор програмованої клітинної смерті 1 (PD-1). Механізм пригнічення імунних контрольних точок ліг в основу активного вивчення ефективності нового класу імунотерапевтичних засобів у лікуванні багатьох злоякісних новоутворень. Лише для пембролізумабу зареєстровано близько 1000 клінічних досліджень, які стосуються його використання при різних онкологічних захворюваннях, зокрема і лімфомі Ходжкіна (ЛХ).

У нормі пухлинні клітини розпізнаються та знищуються імунною системою, зокрема активними Т-клітинами, тобто спрацьовує механізм протипухлинного імунітету. Якщо пухлинна клітина набуває здатності ставати невидимою для імунної системи, розвивається захворювання. Завдяки новим дослідженням вдалося з'ясувати, що PD-1 є основним сигнальним шляхом імунних контрольних точок, який бере участь у пригніченні Т-клітинної імунно-опосередкованої відповіді. Пухлинні клітини можуть пригнічувати Т-клітинну активність, використовуючи шлях контрольної точки PD-1 завдяки експресії лігандів PD-1 (PD-L1) та PD-2 (PD-L2). Ліганди з'єднуються з PD-1 на Т-клітинах, що призводить до їх дезактивації. Доведено, що при ЛХ має значення PD-1 шлях ослаблення протипухлинної відповіді.

Пембролізумаб (Кітруда®) — гуманізоване моноклональне антитіло, яке блокує зв'язування рецептора PD-1 з PD-L1 та PD-L2. Таким чином лікарський засіб зупиняє шлях PD-1 опосередкованого пригнічення імунної відповіді. Згідно з останніми рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN 2020, версія 2), для лікування хворих на ЛХ використовують лише два інгібітори контрольних точок — ніволумаб (не зареєстрований в Україні) та пембролізумаб.

Ніволумаб застосовується для лікування дорослих пацієнтів з рецидивом або прогресуванням ХЛ після перенесеної

аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), або терапії брентуксимабу ведотином (БВ), або 3-ї лінії системної терапії, яка включає аутологічну ТГСК. Показаннями для застосування пембролізумабу є рефрактерна ЛХ у дітей і дорослих, а також рецидив захворювання після 3 попередніх ліній терапії.

Вищенаведені рекомендації базуються на результатах низки клінічних досліджень: Keynote-013 (I фаза), Keynote-087 (II фаза), Keynote-204 (III фаза).

Keynote-013 (Ib фаза)

У дослідженні вивчали ефективність пембролізумабу для лікування класичної ЛХ, мієлодиспластичного синдрому, множинної мієломи, дифузної В-великоклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, первинної медіастинальної В-великоклітинної лімфоми. У когорті ЛХ (n=31) увійшли пацієнти, у яких стався рецидив після лікування БВ або після аутологічної ТГСК, а також хворі з ЛХ, рефрактерною до БВ, пацієнти, яким неможливо провести аутологічну ТГСК. Пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 10 мг/кг маси тіла в/в через кожні 2 тижні протягом 2 років або до прогресування захворювання чи виникнення непереносимої токсичності. Первинними кінцевими точками дослідження були повна відповідь (ПВ), безпека, вторинними кінцевими точками — об'єктивна відповідь (ОВ), тривалість відповіді (ТВ), виживаність без прогресування (ВБП) і загальна виживаність (ЗВ).

Результати Keynote-013. За даними сліпого незалежного центрального оцінювання частота ОВ складала 58% (95% довірчий інтервал — ДІ — 39-76), ПВ — 19% (95% ДІ 8-38), ЧВ — 39% (95% ДІ 22-58). Медіана застосування препарату становила 18 циклів. У 94% пацієнтів відповідь на терапію

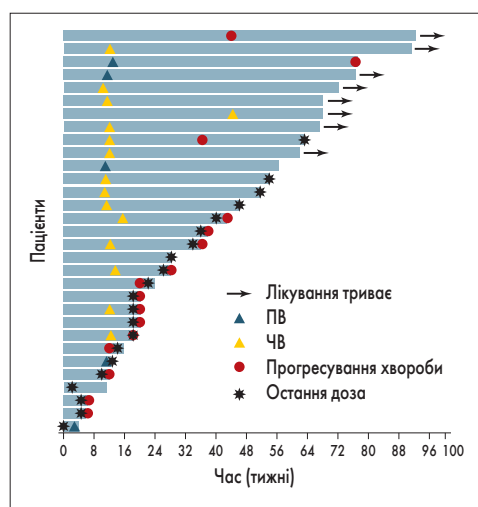


Рис. 1. Відповідь на лікування пембролізумабом і тривалість терапії у дослідженні Keynote-013

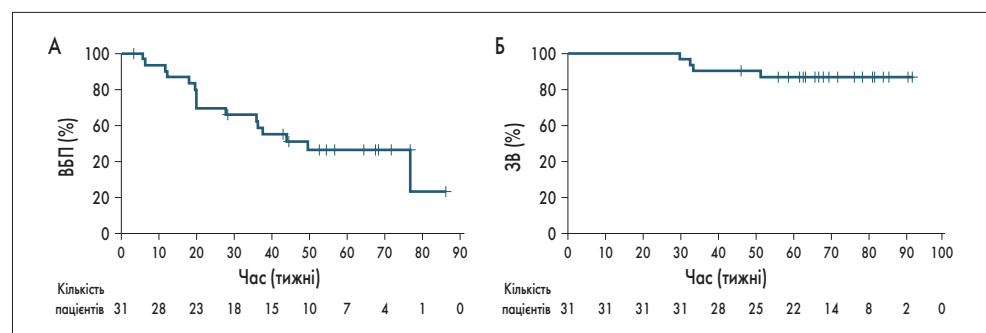


Рис. 2. ВБП (А) та ЗВ (Б) у дослідженні Keynote-013

фіксували протягом 5 міс. Із 18 пацієнтів, у яких досягнуто ПВ або ЧВ, 7 хворих закінчили 2-річний курс лікування, 11 — залишалися в ремісії, у 7 пацієнтів відбулося прогресування захворювання з медіаною 14 міс від початку лікування (рис. 1). У ході підгрупового аналізу виявлено, що у пацієнтів з первинно рефрактерною ЛХ (n=13) частота ОВ складала 62%, ПВ — 31%, у хворих з не первинно рефрактерним захворюванням — 56 і 11% відповідно. Медіана ВБП становила 11,4 міс (6-місячна ВБП — 66%, 12-місячна ВБП — 48%), медіана ЗВ не досягнута (6-місячна ЗВ — 100%, 12-місячна ЗВ — 87%; рис. 2). Найчастішими побічними явищами (ПЯ), асоційованими з терапією, були гіпотиреозидизм, діарея, пневмоніт, нудота, втома, задишка (P. Armand et al., 2016).

Keynote-087 (II фаза)

У дослідженні вивчали ефективність пембролізумабу в дозі 200 мг через кожні 2 тижні у трьох групах пацієнтів. До 1-ї групи (n=69) увійшли хворі на рефрактерну/рецидивуючу класичну ЛХ з прогресуванням захворювання після аутологічної ТГСК і подальшою терапією БВ; 2-га група (n=81) — пацієнти з рефрактерною/рецидивуючою класичною ЛХ, у яких була неефективна резервна хіміотерапія та терапія БВ та яким неможливо провести аутологічну ТГСК; 3-тя група (n=60) — хворі на рефрактерну/рецидивуючу класичну ЛХ, у яких аутологічна ТГСК була неефективною та які не отримували БВ після трансплантації. Первинною кінцевою точкою була ОВ (сліпе незалежне центральне оцінювання), вторинні кінцеві точки — ОВ (оцінка дослідників), ТВ, ВБП та ЗВ.

Результати Keynote-087. ОВ у всіх когортах складала 69% (95% ДІ 62,3-75,2), ПВ — 22,4% (95% ДІ 16,9-28,6), ЧВ — 46,7% (95% ДІ 39,8-53,7; рис. 3). Медіана застосування

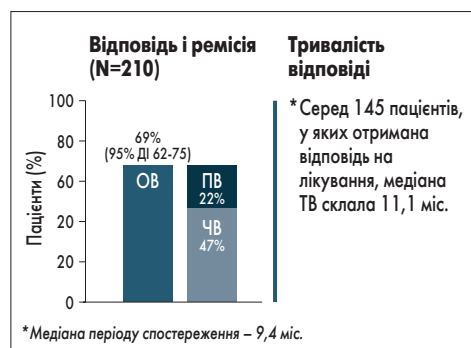


Рис. 3. Відповідь на лікування пембролізумабом у дослідженні Keynote-087

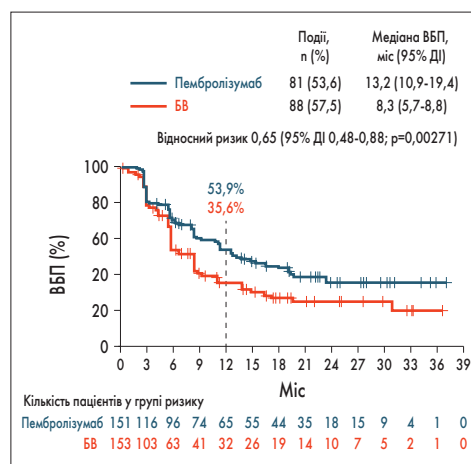


Рис. 4. ВБП у дослідженні Keynote-204



І.А. Крячок

препарату становила 13 циклів, середній час до досягнення відповіді на терапію — 2,7 міс (95% ДІ 2,1-8,3 міс). ТВ понад 6 міс спостерігалася у 82,2% пацієнтів. Серед 145 хворих, у яких отримана відповідь на терапію пембролізумабом, медіана ТВ становила 11,1 міс (R. Chen et al., 2017). Через 3 роки спостереження ТВ зберігалася у всіх групах і була найвищою у пацієнтів 1-ї групи. Медіана ВБП не досягнута у всіх пацієнтів з ПВ. У хворих із ЧВ медіана ВБП становила 13,8 міс (95% ДІ 1,20-22,1), у пацієнтів зі стабілізацією захворювання — 10,9 міс (95% ДІ 5,6-11,1). Медіана ЗВ не була досягнута у жодній групі хворих. Найчастішими ПЯ були гіпотиреозидизм, лихоманка, втома, висип, діарея, головний біль, нудота, кашель, нейтропенія (R. Chen et al., 2019).

Keynote-204 (III фаза)

У дослідженні порівнюють ефективність пембролізумабу та БВ у пацієнтів із рецидивуючою/рефрактерною ЛХ (закінчення дослідження заплановано на грудень 2023 р.). 300 пацієнтів рандомізовані на дві групи: групу пембролізумабу (по 200 мг через кожні 3 тижні) та БВ (1,8 мг/кг через кожні 3 тижні). Усього передбачено проведення 35 циклів терапії по 3 тижні.

Первинними кінцевими точками дослідження є ВБП і ЗВ, вторинна кінцева точка — ОВ.

Попередні результати Keynote-204. При попередньому аналізі медіани ВБП отримано значно вищі показники у групі пембролізумабу порівняно з групою БВ — 13,2 (95% ДІ 10,9-19,4) та 8,3 міс (95% ДІ 5,7-8,8) відповідно. Рівень 12-місячної ВБП становить 53,9% у групі пембролізумабу та 35,6% у групі БВ (рис. 4). Також відмічена різниця ОВ: 65,6% (95% ДІ 57,4-73,1) у групі пембролізумабу та 54,2% (95% ДІ 46,0-62,3) — БВ.

Як і в попередніх дослідженнях, найчастішими ПЯ, пов'язаними з прийомом пембролізумабу, були гіпотиреозидизм, лихоманка, втома, висип, нудота. При застосуванні БВ частіше виникали периферична нейропатія, сенсорна нейропатія, а також нудота, втома, рідше розвивалися висип, лихоманка. У пацієнтів, які приймали пембролізумаб, частіше виявляли імунно-опосередковані ПЯ (гіпотиреозидизм, гіпертиреозидизм, пневмоніт), які у більшості випадків були 1-2 ступенів тяжкості (J. Kuruvilla et al., 2020).

Отже, у пацієнтів з рецидивуючою/рефрактерною ЛХ, у яких виник рецидив після ТГСК або які не були кандидатами для ТГСК, лікування пембролізумабом сприяло істотному покращенню ВБП порівняно з БВ. У пацієнтів, які отримували пембролізумаб, виявляли більш стійку відповідь, ніж при застосуванні БВ. Таким чином, пембролізумаб рекомендований для лікування дорослих і дітей з рефрактерною ЛХ, а також осіб з рецидивом хвороби після застосування попередніх 3 та більше ліній терапії.

Підготувала Ілона Цюпа

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.

Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
- метастатичного захворювання.

Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою.



Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.

Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/нец.



Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:



- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідіном, оксаліплатином та іринотеканом.

Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.

В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 ($\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.

У комбінації з акситинібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.



Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) $\geq$ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS $\geq$ 1), що підтверджено валідованим тестом.



Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.



