

больных, а также определение места для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Пациенты и методы

Исследование включило 28 пациентов с р/р В-НХЛ, получивших терапию биспецифическим агентом (анти-CD20/анти-CD3) глофитамабом (G) в рамках программы раннего доступа. Глофитамаб назначался в эскалированном режиме: 2,5 мг Д8Ц1, 10 мг Д15Ц1, 30 мг Д1Ц2-12. Перед началом терапии G проводилось однократное введение анти-CD20 антитела с целью снижения риска развития синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ). Были проанализированы: частота общего ответа (ОО), БПВ, ОВ на фоне терапии G в зависимости от стратегии предшествующего лечения. Эффективность на фоне терапии оценивалась методом ПЭТ-КТ (критерии Lugano). Нежелательные явления (НЯ) анализировались при помощи NCI CTCAE 5.0.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 50 лет (21-83). Соотношение мужчин и женщин составило 11/17 (39/61%). Медиана линий терапии до терапии G составила 3 (2-8). Ауто-ТГСК ранее проводилась 7 (25%) пациентам, полатузумаб ведотин (Pola) – 7 пациентам (25%). Статус ECOG >1 на момент начала G был зафиксирован у 7 пациентов (25%), В-симптомы – у 6 (21%) и массивное опухолевое поражение – у 8 (29%) пациентов. Медиана наблюдения от момента начала терапии G составила 6,0 (1-15,9) мес. В целом, частота общего ответа была 67%, в т.ч. полный ответ (ПО) в 15 случаях (56%), частичный ответ (ЧО) у 3 пациентов (11%), стабилизация заболевания (СЗ) в 1 случае (4%) и прогрессия заболевания (ПЗ) – у 8 (30%) пациентов. Восемь больных умерли на момент исследования, в том числе 5 (18%) – по причине ПЗ. Медиана ОВ не была достигнута,

6-месячная ОВ составила 75,1% (95% ДИ, 52,0-88,2), медиана БПВ 10,7 мес. (95% ДИ, 5,4-NA), 6-месячная БПВ – 58,8% (95% ДИ, 35,9-75,9). Такие факторы, как число линий предшествующей терапии, р/р течение, ауто-ТГСК, а также терапия Pola в анамнезе не влияли как на ОВ и БПВ, так и на достижение ответа на терапию G. На момент исследования 22 пациента (79%) прекратили терапию G в результате ПЗ (n=10, 36%), 5 (18%) – из-за тяжелого течения COVID-19, 5 (18%) – ввиду планового завершения терапии, и 2 пациента (7%) – по другой причине. Медиана циклов G составила 6 (2-12). Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 27 пациентов (96%), в том числе НЯ 3-4 ст. у 14 (43%) и НЯ 5 ст. у 3 (11%). Была также обследована группа пациентов, получавших терапию Pola-BR (n=7) до G: в качестве лучшего ответа ПО был достигнут 3 пациентами, ЧО – у 2 и ПЗ отмечена в 2 случаях. В группе пациентов, достигших ПО на фоне терапии Pola-BR (n=3), двое имели рецидив заболевания на фоне терапии, один пациент – через 11 мес. после ее завершения. Достижение ответа на Pola-BR не влияло на достижение ответа на фоне терапии G.

Заключение

Использование новых таргетных и иммунотерапевтических препаратов значительно улучшают клинический прогноз пациентов с р/р В-НХЛ. Однако в настоящее время не определен излечивающий потенциал подобной терапии, что требует продолжения наблюдений, а также выделения группы пациентов, для которых требуется рассмотрение вопроса о выполнении алло-ТГСК в случае достижения ответа.

Ключевые слова

Неходжкинские лимфомы, иммунотерапия, таргетная терапия, глофитамаб, полатузумаб ведотин, нежелательные явления.

LY-03

Long-term multicenter study of nivolumab efficacy and safety in patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma

Yaroslava V. Komarova ¹, Ludmila V. Fedorova ¹, Marina V. Demchenkova ², Maria V. Grigorieva ², Polina V. Kotselyabina ¹, Andrey M. Chekalov ¹, Elena E. Lepik ¹, Elena V. Kondakova ¹, Evgenia S. Borzenkova ¹, Vadim V. Baykov ¹, Marina O. Popova ¹, Ivan S. Moiseev ¹, Kirill V. Lepik ¹, Natalia B. Mikhailova ¹, Alexander D. Kulagin ¹

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, St. Petersburg, Russia; ² Regional Oncological Clinic, Irkutsk, Russia

Contact: Dr. Yaroslava V. Komarova, phone: +7 (918) 043-17-31, e-mail: komarova.yaroslava@yandex.ru

Introduction

Nivolumab (Nivo) showed its efficacy in patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma (r/r cHL) in clinical trials. Continued accumulation of the long-term experience in PD-1 inhibitors treatment is required to support previous data. Our aim was to evaluate long-term data on the efficacy and safety of Nivo therapy in patients with r/r cHL.

Materials and methods

A retrospective cohort of 182 patients was analyzed: 36% of patients (n=66) were treated with Nivo (40 mg); 64% (n=116)

were treated with Nivo at a dose of 3 mg/kg in the RM Gorbacheva Research Institute and Regional Oncological Clinic in Irkutsk. Overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) were analyzed. PFS was censored upon initiation of additional therapy. The response was evaluated every 3 mo by PET-CT using LYRIC criteria. Adverse events (AE) were analyzed by NCI CTCAE 5.0.

Results

Patient characteristics included demographic parameters, data on previous therapy, chemoresistance, relapse rates, and disease stage at the time of Nivo initiation. Median follow-up

was 54.9 mo (0.5-77.7). ORR was 68%, e.g., complete response (CR), 33%; partial response, 35%; stable disease, 7%; indeterminate response, 18%; progressive disease, 7% of cases. Median OS was not achieved, 5-year OS was 94.3% [95% CI: NA-NA]; median PFS was 19.2 mo [95% CI: 15.4-23.5]; 5-year PFS was 25.6% [95% CI: 17.5-34.6]. Several factors, including patients' age, Nivo dose, number of previous therapy lines, prior auto-HSCT or brentuximab vedotin (BV) treatment have not had a statistically significant effect upon PFS. However, B-symptoms at Nivo initiation (median PFS, 35.6 mo [95% CI: 19.1-NA] vs 15.3 mo [95% CI: 11.5-19.3], $p=0.0006$); gender (median PFS in females was 23.4 [95% CI: 20.1-26.8] vs 13.7 in males [95% CI: 8.8-18.7], $p=0.018$), and early CR after 3 mo of Nivo therapy (median PFS 32 mo [95% CI: 20.4-NA] vs 17.9 mo [95% CI: 13.7-21.7], $p=0.008$) were significantly associated with PFS. Any grade of AE was detected in 72% of analyzed patients ($n=173$), including gr 3-4 AE in 21% of cases, and gr 5 AE in 2% of pts (2 secondary MDS, and one case of pneumonia). Additional therapy after Nivo was required in 78% of patients and included, e.g., Nivo monotherapy in 25%, chemotherapy (CT) in 7%,

BV monotherapy in 7%, Nivo combined with CT or BV in 57%, allo- and auto-HSCT performed in 3% and 1% of patients respectively. Allo-HSCT was carried out in a total of 15% of patients after initial Nivo monotherapy, either immediately, or after additional therapy.

Conclusion

The obtained data demonstrate high efficacy and acceptable toxicity profile of Nivo therapy in the patients with r/r cHL. Such prognostic factors as absence of B symptoms at the time of Nivo initiation, female gender and early CR achievement were significantly associated with increased PFS duration. Since the Nivo therapy does not allow curation of the disease in most patients, some additional therapy after Nivo, including PD1 inhibitors, as well as allo-HSCT, may increase the survival rate in this group of patients.

Keywords

Nivolumab, PD-1 inhibitors, immunotherapy, Hodgkin lymphoma, LYRIC criteria.

Отдаленные результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности терапии ниволумабом у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина

Ярослава В. Комарова¹, Людмила В. Федорова¹, Марина В. Демченкова², Мария В. Григорьева², Полина В. Коцеябина¹, Андрей М. Чекалов¹, Елена Е. Лепик¹, Елена В. Кондакова¹, Евгения С. Борзенкова¹, Вадим В. Байков¹, Марина О. Попова¹, Иван С. Моисеев¹, Кирилл В. Лепик¹, Наталья Б. Михайлова¹, Александр Д. Кулагин¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия

Введение

Ниволумаб (Ниво) продемонстрировал свою эффективность в лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ) в рамках клинических исследований, однако требуется дальнейшее изучение отдаленных результатов терапии PD-1 ингибиторами в реальной клинической практике. Целью работы была оценка отдаленных результатов эффективности и безопасности терапии Ниво у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы 182 пациента с р/р кЛХ, получавших терапию Ниво в дозе 40 мг ($n=66$, 36%) и в дозе 3 мг/кг ($n=116$, 64%) в НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой и Иркутском областном онкологическом диспансере.

Ответ оценивали каждые 3 месяца по ПЭТ-КТ, в соответствии с критериями LYRIC. Нежелательные явления (НЯ) оценивались после каждого введения Ниво на основании критериев NCI CTCAE 5.0. Были проанализированы: частота общего ответа (ОО), общая и беспрогрессивная выживаемость (ОВ, БПВ), а также частота НЯ. При анализе БПВ цензурировалась на момент старта дополнительной терапии.

Результаты

Характеристики группы больных включали возраст, пол, данные о предшествующей терапии, химиорезистентности, частоте рецидивов и стадии заболевания на момент начала терапии ниволумабом. Медиана наблюдения составила 54,9 (0,5-77,7) мес. Частота ОО составила 68%: полный ответ (ПО) достигнут у 33% пациентов, частичный ответ – у 35%, стабилизация заболевания – у 7%, неопределенный ответ – у 18%, прогрессирование заболевания – у 7%. Медиана ОВ не была достигнута, 5-летняя ОВ составила 94,3% [95%ДИ, NA-NA]; медиана БПВ составила 19,2 мес. [95%ДИ, 15,4-23,5], 5-летняя БПВ 25,6% [95%ДИ, 17,5-34,6]. Такие клинические факторы, как доза Ниво, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), брентуксимаб ведотин (БВ) в анамнезе, число линий терапии, возраст пациентов, не показали статистической значимости в отношении БПВ и достижения ОО. Наличие В-симптомов на момент начала Ниво (медиана БПВ 35,6 мес. [95%ДИ, 19,1-NA] против 15,3 мес. [95%ДИ, 11,5-19,3], $p=0,0006$), пол пациента (медиана БПВ у женщин 23,4 мес. [95%ДИ, 20,1-26,8] против мужчин 13,7 мес. [95%ДИ, 8,8-18,7], $p=0,018$), а также достижение ПО через 3 мес. от начала терапии Ниво (медиана БПВ 32 мес. [95%ДИ, 20,4-NA] против 17,9 мес. [95%ДИ, 13,7-21,7], $p=0,008$) были статистически значимо ассоциированы