

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

## NOVEL DRUGS

### Блокада PD-1-пути ниволумабом — новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина

### PD-1 Blockade with Nivolumab as a New Immunotherapy for Classical Hodgkin's Lymphoma

*Е.А. Демина*

*EA Demina*

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

#### РЕФЕРАТ

#### ABSTRACT

За последние два десятилетия показано, что индивидуализация программного лечения с одновременной интенсификацией химиотерапии позволяет излечить большинство больных классической лимфомой Ходжкина (КЛХ). Однако у 10–30 % больных развиваются рецидивы или отмечается резистентное течение заболевания. Дальнейшая интенсификация терапии сопровождается токсичностью, снижающей показатели общей выживаемости и качество жизни больных. Современный стандарт терапии второй линии, включающий высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), позволяет достичь длительной (5-летней) выживаемости без прогрессирования лишь у 50–60 % больных с рецидивами и не более 40–45 % — при рефрактерном течении. Приблизительно у 50 % больных после ВДХТ с аутоТГСК наблюдается возврат заболевания. Медиана общей выживаемости у пациентов с рецидивами после ВДХТ с аутоТГСК не превышает 2 лет. АллоТГСК несколько улучшает результаты, но ее выполнение возможно далеко не у всех больных. Необходимость повышения эффективности терапии рецидивов и резистентных форм КЛХ и снижения токсичности высокоэффективных программ послужила основанием для поиска новых возможностей лечения. Идея использовать анти-CD30-моноклональные антитела против специфического маркера опухолевых клеток Березовского—Рид—Штернберга в качестве средства для доставки высокоэффективного противоопухолевого соединения монометилауристатина Е непосредственно в опухолевую клетку привела к созданию нового CD30-таргетного конъюгата брентуксимаба ведотина. Препарат продемонстрировал высокую эффективность, но не решил проблему полностью. Создание анти-PD1-антитела ниволумаба открыло новые возможности в лечении КЛХ. В настоящем обзоре представлены сведения о фармакологии препарата, механизме противоопухолевого действия, а также результаты крупных международных рандомизированных клинических исследований.

During the last two decades individualization of programmed treatment combined with intensified chemotherapy has proven to be effective treatment for the majority of classical Hodgkin's lymphoma (cHL) patients. However, in 10–30 % of cases relapses and resistance to therapy still occur. Further intensification of therapy induces toxicity that leads to decrease in overall survival and quality of life. The standard second-line treatment with high-dose chemotherapy (HDCT) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) allows for the achievement of long-term 5-year progression-free survival only in 50–60 % of patients with relapsed disease and not more than 40–45 % of patients with refractory disease. Approximately 50 % of patients relapse after HDCT and auto-HSCT. The median overall survival of relapsed patients does not exceed 2 years. Allogeneic HSCT improves treatment results to some extent, but is not an optimal strategy in all patients. A search for new treatment options has been made to improve effectiveness of relapsed and refractory cHL treatment and to reduce toxicity of highly effective programs. A new CD30-targeted conjugate brentuximab vedotin was developed to use anti-CD30 monoclonal antibodies against a specific marker of tumor Reed-Sternberg cells allowing for the transfer of the highly effective antitumor compound of monomethyl auristatin E directly to tumor cells. This drug showed high effectiveness, although failed to provide a complete solution to the problem. The development of anti-PD1 antibody nivolumab opened up new opportunities for cHL treatment. This paper reviews literature information on pharmacological data and antitumor mechanisms of the drug as well as the results of significant international randomised studies.

**Ключевые слова:** ниволумаб, лимфома Ходжкина, рецидив, резистентность, лечение.

**Keywords:** nivolumab, Hodgkin's lymphoma, relapse, resistance, treatment.

**Получено:** 5 февраля 2018 г.

**Принято в печать:** 30 апреля 2018 г.

*Для переписки:* Елена Андреевна Демина, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: drdemina@yandex.ru

*Для цитирования:* Демина Е.А. Блокада PD-1-пути ниволумабом — новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):213–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-213-219

**Received:** February 5, 2018

**Accepted:** April 30, 2018

*For correspondence:* Prof. Elena Andreevna Demina, MD, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: drdemina@yandex.ru

*For citation:* Demina EA. PD-1 Blockade with Nivolumab as a New Immunotherapy for Classical Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology. 2018;11(3):213–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-213-219

В последние два десятилетия показано, что индивидуализация комбинированных программ в сочетании с интенсификацией химиотерапии позволяет излечить абсолютное большинство больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Так, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) достигает 90 % независимо от стадии опухолевого процесса. В то же время определен предел возможностей химиотерапии, за которым дальнейшая ее интенсификация сопровождается усилением токсичности, снижающей показатели общей выживаемости (ОВ) и ухудшающей качество жизни больных [1]. Несмотря на высокую эффективность первой линии терапии при кЛХ, рецидивы или резистентное течение отмечаются у 10–30 % больных [2].

Современный стандарт терапии второй линии включает высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Однако она позволяет достичь длительной (5-летней) ВБП у 50–60 % больных с рецидивами после первой линии терапии и не более 40–45 % при рефрактерном течении [3, 4]. В целом приблизительно у 50 % больных после ВДХТ с аутоТГСК наблюдается возврат заболевания [5]. До последнего времени лечение этой категории больных было бесперспективным. Медиана ОВ при рецидивах после ВДХТ с аутоТГСК составляет 1–2 года [5, 6]. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) несколько улучшает результаты, но ее выполнение возможно далеко не у всех больных [7].

Необходимость повышения эффективности терапии рецидивов и резистентных форм кЛХ и снижения токсичности высокоэффективных программ послужила основанием для поиска новых возможностей лечения. Решению этой проблемы способствовали успехи в молекулярной биологии патогенеза кЛХ. Появились новые возможности таргетной терапии этого заболевания.

Идея использовать анти-CD30-моноклональное антитело (SGN-30), направленное против специфического маркера опухолевых клеток Березовского—Рид—Штернберга (Б-Р-Ш), в качестве средства для доставки высокоэффективного противоопухолевого соединения монометилауристатина Е непосредственно в опухолевую клетку привела к созданию нового таргетного препарата брентуксимаба ведотина (BV) [8, 9]. У больных с рецидивами после ВДХТ с аутоТГСК или первичной резистентностью, получивших несколько линий терапии, применение BV в монорежиме позво-

лило получить общий объективный ответ (полные [ПР] и частичные ремиссии [ЧР]) в 75 % случаев, в т. ч. ПР — в 34 % [10]. Медиана ВБП в группе в целом составила 9,3 мес., и только у больных с ПР она не достигнута (3-летняя ВБП 58 %). Однако у остальных больных рецидивы наступали быстро. В группах с ЧР и стабилизацией 3-летняя ВБП составила 6,9 и 5,8 % соответственно. Во всей группе 5-летняя выживаемость ОВ была 41 %, а медиана ОВ — 40,5 vs 15,6 мес. в предыдущих публикациях [10, 11]. В группе больных с ПР медиана не достигнута (3-летняя ОВ 73 %). У пациентов с ЧР медиана ОВ составила 39,4 мес., со стабилизацией заболевания — лишь 18,3 мес. Из 108 больных после 5 лет без рецидивов оставалось 18 [10]. Течение кЛХ при прогрессировании после ВДХТ с аутоТГСК приобретает характер хронического, и большинство больных умирают от прогрессирования заболевания. В связи с этим следующим шагом стало изучение возможности использовать BV у больных кЛХ после ВДХТ с аутоТГСК с целью воздействовать на минимальную остаточную болезнь.

Иницировано многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование AETHERA, в котором BV использовался в монорежиме до 18 введений. В исследовании было показано статистически значимое преимущество по 3-летней ВБП в группе больных, получавших BV (61 vs 43 %), особенно в группе высокого риска рецидива ( $\geq 2$  неблагоприятных прогностических признаков). Однако значимого улучшения показателей ОВ при медиане наблюдения 30 мес. не отмечено. Рецидивы и/или прогрессирование наблюдались у 60 из 165 больных в течение 4,5 лет наблюдения [12]. Таким образом, BV в монорежиме после ВДХТ с аутоТГСК существенно снижает частоту рецидивов, особенно у больных с высоким риском, однако не решает проблему полностью.

Основой для принципиально новых подходов к лечению кЛХ стали достижения в изучении механизмов уклонения спонтанно возникающих опухолевых клеток от контроля иммунной системы. Понимание этих механизмов привело к созданию нового класса препаратов — блокаторов ключевых регуляторных точек иммунного ответа (check-point inhibitors).

Контроль за процессом обновления тканей и уничтожение спонтанно возникающих при этом измененных (в т. ч. потенциально опухолевых) клеток — одна из основных функций организма по поддержанию гомеостаза. В процессах контроля и элиминации активно участвует целый ряд иммунокомпетентных

клеток: цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги (антигенпрезентирующие клетки), NK-клетки (естественные киллеры). Для уничтожения опухолевых клеток необходима активация цитотоксических Т-лимфоцитов. В процессе активации последнее ключевое значение имеют два рецептора: CTLA4 и PD-1. Рецептор CTLA4 начинает определяться на поверхности Т-лимфоцита вскоре после его активации. Связывание этого рецептора с молекулой В7 на поверхности антигенпрезентирующей клетки приводит к торможению Т-клеточного ответа уже на этапе его инициализации. Рецептор PD-1 (рецептор запрограммированной клеточной гибели — апоптоза) экспрессируется на поверхности уже активированного Т-лимфоцита и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной стадии. На поверхности клеток периферических тканей организма, в т. ч. и на клетках, подвергшихся опухолевой трансформации, присутствуют лиганды этого рецептора PD-L1 и PD-L2. При активации Т-клеток экспрессия PD-1 на их поверхности увеличивается. При этом взаимодействие рецептора PD-1 с одним из его лигандов (PD-L1 или PD-L2) на клетках периферических тканей или на опухолевых клетках приводит к инактивации цитотоксических Т-лимфоцитов. Физиологическое значение рецепторов CTLA4 и PD-1 заключается в ограничении активности цитотоксических Т-лимфоцитов с целью предотвратить их гиперактивацию, которая может привести к развитию аутоиммунных реакций. Однако оба этих механизма участвуют и в формировании феномена ускользания опухоли от иммунного надзора. При многих опухолях обнаруживаются элементы включения пути PD-1 с целью инактивации опухоле-специфических Т-лимфоцитов, которую опухолевые клетки используют для того, чтобы избежать иммунного обнаружения и разрушения [13].

В последние годы понимание этого механизма иммунного уклонения опухоли от контроля организма вместе с развитием технологии создания моноклональных антител, ингибирующих путь PD-1, привели к лавинообразному увеличению количества клинических исследований при многих типах опухолей. Характерная особенность нового поколения иммунных противоопухолевых препаратов заключается в том, что их действие направлено не на активацию иммунной системы, а на снятие торможения, которое опухоль оказывает на нее, и на восстановление естественного иммунного ответа. Другой важной отличительной особенностью нового направления следует считать его универсальность, что подтверждается эффективностью препаратов этого класса при различных злокачественных опухолях. Проведенные исследования коренным образом изменили лечение многих видов рака, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак почки и др. [14–16].

кЛХ характеризуется необычной структурой опухоли: редко расположенные опухолевые клетки Б-Р-Ш составляют только 5–10 % и окружены многочисленными иммунными клетками, которые не способны осуществлять адекватный противоопухолевый ответ. Клетки Б-Р-Ш поддерживают это микроокружение путем секреции хемокинов (CCL5, CCL17, CCL22) и за счет них «вербуют» и поддерживают популяцию

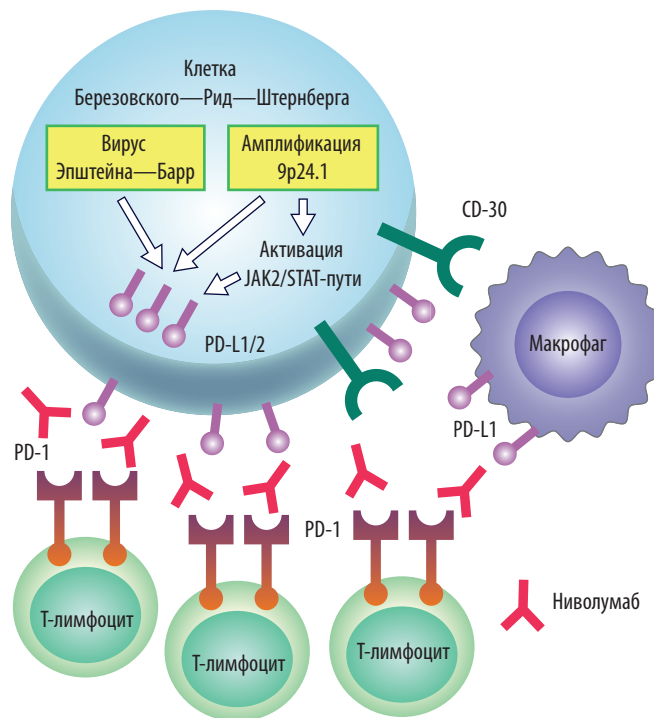
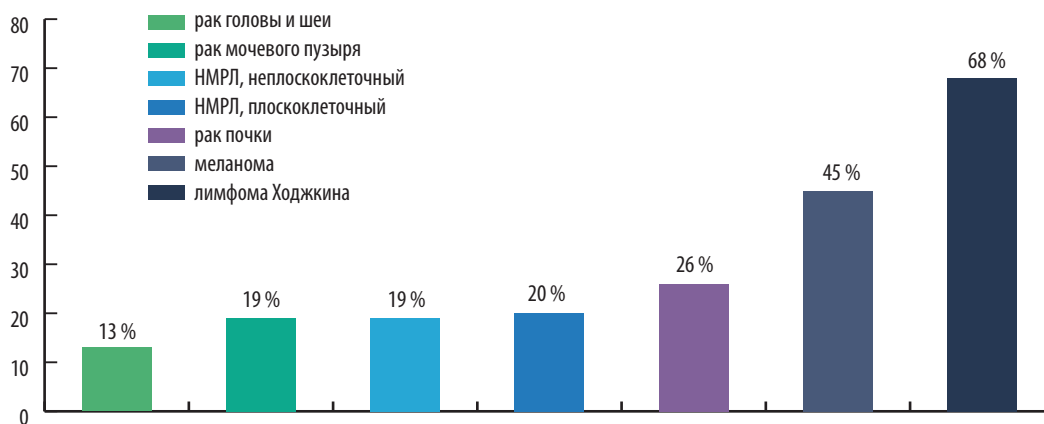


Рис. 1. Биологические эффекты блокады PD-1

Fig. 1. Biological effects of PD-1 blockade

Т-клеток. Кроме того, клетки Б-Р-Ш в абсолютном своем большинстве экспрессируют лиганды PD-L1 и PD-L2, которые при связывании с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, инактивируют последние [17, 18].

Особенностью кЛХ является наличие почти универсальных генетических изменений в клетках Б-Р-Ш (рис. 1). Эти изменения приводят к значительному увеличению экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках Б-Р-Ш. Высокая экспрессия лигандов PD-1 на клетках Б-Р-Ш обусловлена генетическими изменениями, возникающими в иммунорегуляторном гене PD-1, расположенном в локусе 9p24.1, который отвечает за экспрессию как PD-L1, так и PD-L2. Этот локус включает гены для JAK2, а также дополнительные преобразователи и активаторы пути JAK2/STAT, которые, в свою очередь, приводят к дальнейшей экспрессии лигандов PD-1 [19]. В ретроспективном исследовании M.G. Roemer и соавт. сообщили, что при анализе биоптатов 108 пациентов с кЛХ изменения в 9p24.1 были обнаружены у 99 % из них. Следствием более высокого уровня изменений в 9p24.1 было повышение экспрессии лигандов PD-1 и ухудшение ВБП при проведении первой линии терапии в этой группе больных [20]. Кроме того, инфицирование вирусом Эпштейна—Барр, которое выявляется у части пациентов с кЛХ, само по себе тоже может привести к увеличению экспрессии лиганда PD-1 через отдельный механизм [17, 21, 22]. Именно эти механизмы лежат в основе неэффективного иммунного ответа при кЛХ и ускользании клеток Б-Р-Ш от разрушения. Морфологическая картина при исследовании биоптата кЛХ с помощью светового микроскопа описывается как «редко расположенные клетки Березовского—Рид—Штернберга, окруженные лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами» [23].



**Рис. 2.** Частота ответа различных опухолей на терапию ниволумабом [25–31]  
НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого.

**Fig. 2.** Response rates of various types of cancer to nivolumab treatment [25–31]  
НМРЛ — non-small-cell lung cancer.

На клетках Ходжкина и Б-Р-Ш вследствие амплификации (увеличения количества копий) хромосомы 9p24.1 или под воздействием вируса Эпштейна—Барр отмечается выраженная экспрессия лигандов PD-1 (см. рис. 1). PD-L1 также может экспрессироваться на интратуморальных макрофагах. Лиганды PD-L1 и PD-L2 на клетках Ходжкина и Б-Р-Ш передают сигнал через рецептор PD-1, экспрессированный на интратуморальных Т-клетках, к подавлению функции Т-клеток, что приводит к неэффективному противоопухолевому иммунному ответу. Блокада сигнала PD-1 с помощью анти-PD-1-моноклонального антитела ниволумаб предотвращает угнетение функции и истощение Т-клеток [24].

После публикации результатов по применению препаратов, подавляющих активность сигнального пути PD-1, которые показали впечатляющие результаты при метастатической меланоме, была инициирована целая серия исследований, направленных на изучение эффективности анти PD-1-препаратов при различных опухолях, в т. ч. и КЛХ (рис. 2).

Ниволумаб [40] представляет собой гуманизованное (человеческое) моноклональное антитело IgG4-типа к рецептору PD-1, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке. Таким образом, блокада ниволумабом взаимодействия рецепторов PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов и их лигандов на клетках Б-Р-Ш снимает торможение, которое опухоль оказывает на иммунную систему, что приводит к восстановлению естественного противоопухолевого ответа [31, 32].

На основании генетических особенностей клеток Б-Р-Ш ниволумаб был протестирован в группе из 23 пациентов с рецидивами и/или рефрактерным течением КЛХ и крайне неблагоприятным прогнозом (исследование CA209039). Рецидивы или прогрессирование КЛХ были констатированы после 3 и более линий предшествующей терапии. ВВ уже получало 78 % больных, и у всех у них была выполнена ВДХТ с аутоТГСК. ВДХТ с аутоТГСК и последующую терапию ВВ проводили у 15 пациентов. В этом небольшом исследовании I фазы непосредственные результаты

оказались впечатляющими. Общий ответ был получен у 87 % больных, из них у 17 % — ПР и у 70 % — ЧР. При медиане наблюдения 40 нед. у 86 % больных в течение 24 нед. сохранялся достигнутый эффект [31]. В этом исследовании I фазы был определен терапевтический режим ниволумаба для КЛХ — 3 мг/кг внутривенно в течение 60 мин каждые 2 нед.

Полученные результаты были подтверждены уже в следующем открытом нерандомизированном многоцентровом исследовании II фазы CA209205 (CheckMate 205), в которое было включено 240 пациентов с рецидивами или рефрактерным течением КЛХ. Однако в этом исследовании число больных в когорте В, получивших на предшествующих этапах ВДХТ с аутоТГСК и последующую терапию ВВ, составило 80. Показания к назначению ниволумаба, режим введения и срок окончания лечения в исследовании CheckMate 205 были такими же, как и в исследовании CA209039, что позволило при оценке эффективности лечения больных с одинаковыми параметрами включения и режимом введения ниволумаба объединить в одну группу, составившую 95 человек (15 — из CA209039 и 80 — из CA209205). Оценка токсичности проведена во всей группе: 23 пациента из исследования CA209039 и 240 — из CA209205 (CheckMate 205). Таким образом, всего ниволумаб получило 263 пациента с КЛХ. У всех больных соблюдался режим введения, отработанный в исследовании CA209039: 3 мг/кг внутривенно в течение 60 мин каждые 2 нед. [33].

Оцениваемая по эффективности группа из 95 пациентов в целом характеризовалась крайне неблагоприятным прогнозом. Больные включались в исследование при подтверждении биопсией рецидива КЛХ независимо от PD-1-статуса клеток Б-Р-Ш. Экспрессия PD-L1  $\geq 1$  % на клетках Б-Р-Ш отмечена у 70 % больных, отсутствовала — у 7 %, была промежуточной — у 6 %, исследование не проводилось — у 12 %. Возраст больных составил 18–72 года (медиана 37 лет, 7 больных были старше 60 лет).

Медиана линий предшествующей терапии была 5 (диапазон 3–5), причем 5 и более линий получило 52 % пациентов, а 48 % были рефрактерными к последней линии, которой была ВДХТ с аутоТГСК. Все больные в



посттрансплантационный период получали BV. Таким образом, все пациенты этой группы получили полный объем наиболее эффективного в настоящее время лечения. Статус ECOG включенных в исследование больных был 0–1 балл. Допускалось включение пациентов с повышенным до 3 норм уровнем аминотрансфераз, билирубина — до 1,5, с клиренсом креатинина 40 мл/м, а также предшествующей легочной токсичностью, если скорректированная диффузионная способность легких для окиси углерода была более 60 %.

Не включались только пациенты с предшествующей аллоТГСК, и если срок после выполнения ВДХТ с аутоТГСК не превышал 90–100 дней. Наличие аутоиммунных заболеваний, активного интерстициального заболевания легких или указание на облучение грудной клетки в течение последних 24 нед. также служили противопоказанием к включению в исследование. При проявлении токсичности допускалась задержка введения ниволумаба, но не снижение его дозы, длительность наблюдения не менее 6 мес.

Медиана числа введений ниволумаба составила 17 (диапазон 3–48), медиана длительности лечения — 8,3 мес. Более 6 мес. терапию получало 73 % больных.

Основным оцениваемым показателем было достижение объективного ответа, который определялся в соответствии с критериями Международной рабочей группы (критерии Cheson) [34]. Проведенный анализ подтвердил высокую эффективность монотерапии ниволумабом даже в группе больных с самым неблагоприятным прогнозом, т. е. получивших все виды современной терапии: объективный ответ достигнут у 62 (65 %) из 95 больных, из них у 7 (7,4 %) — ПР и у 55 (58 %) — ЧР. Стабилизация отмечена у 23 (24 %) пациентов, прогрессирование — у 7 (7,4 %). Однако, по оценке исследователей, объективный ответ наблюдался чаще — у 76 % больных. Медиана времени до достижения объективного ответа составила 2,1 мес., а медиана стойкого объективного ответа — 8,7 мес. (диапазон 0–23,1 мес.) при медиане наблюдения 4,6 мес.

Представленные на 14-й Международной конференции по злокачественным лимфомам в июне 2017 г. данные исследования CheckMate 205 (CA209205) по когорте В (ниволумаб при рецидивах/рефрактерном течении КЛХ после ВДХТ с аутоТГСК и последующей терапией BV) показали следующее. При более длительном наблюдении (медиана 23 мес.) и продолжении терапии ниволумабом частота общего ответа увеличилась до 68 %, частота ПР — до 13 %, а медиана стойкого ответа — до 16 мес. (ПР  $\geq$  15 мес., ЧР  $\geq$  11 мес.) [35]. Авторы исследования CheckMate 205 подчеркивают, что в когорте В у пациентов с рецидивами или рефрактерным течением после ВДХТ с аутоТГСК и последующей терапией BV медиана стойкого ответа оказалась вдвое больше как в группе в целом, так и в подгруппах не только с ПР, но и с ЧР по сравнению с первой публикацией по исследованию CA209205 [31]. По данным N.S. Majhail и соавт., в группе больных с рецидивами или прогрессированием после ВДХТ с аутоТГСК медиана ВБП составила лишь 6 мес. при стандартной химиотерапии [36]. Однако лечение BV в монорежиме увеличивает медиану ВБП до 9,3 мес. [11].

Анализ зависимости частоты ответа от таких факторов, как 5 и более предшествующих линий терапии, резистентность к BV, ранние рецидивы после ВДХТ с аутоТГСК, массивное поражение, оказался невозможным из-за малочисленности группы и большого числа вероятных неблагоприятных факторов. Несостоятельным было и предположение о зависимости эффекта от выраженности экспрессии PD-L1 на поверхности клеток Б-Р-Ш: из 7 больных с экспрессией PD-L1  $<$  1 % у 6 достигнут объективный ответ.

Профиль безопасности ниволумаба был оценен у 263 больных КЛХ и в целом оказался аналогичен таковому при других злокачественных опухолях как по спектру нежелательных явлений (НЯ), так и по частоте и степени их выраженности.

Возрастной состав больных, оцененных по эффективности в разных группах, не различался (медиана 34 года). В целом в этой объединенной группе пациентов объем предшествующей ниволумабу терапии был несколько больше — медиана 4 линии (диапазон 2–15). Практически у всех больных (98 %) выполнена ВДХТ с аутоТГСК, большинство получали лучевую терапию и BV на различных этапах лечения. Статус ECOG перед началом терапии ниволумабом был 0 или 1 балл. Медиана числа введений ниволумаба с сохранением режима составила 10 доз (диапазон 1–48 доз). Такое количество введений было выполнено в среднем за 4,8 мес., и 75 % пациентов продолжили лечение.

Серьезные НЯ любой степени отмечались в целом у 21 % пациентов, однако большинство из них было I–II степени. Наиболее распространенными серьезными НЯ, зарегистрированными у 1–3 % пациентов, были пневмония, плевральный выпот, пневмонит, лихорадка, реакции, связанные с инфузией, и сыпь. Из-за НЯ лечение прекратило 4 % больных. Не от прогрессирования заболевания умерло 10 пациентов: 3 — в течение 30 дней после введения последней дозы ниволумаба, 1 — от позднего сепсиса и 6 — после аллоТГСК. Наиболее распространенными, отмеченными более чем в 20 % случаев, НЯ были усталость, инфекция верхних дыхательных путей, кашель, лихорадка, диарея, повышение активности аминотрансфераз и цитопения, чаще тромбоцитопения. Реже (до 10 % случаев) отмечались сыпь, зуд, мышечно-скелетная боль, тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, периферическая нейропатия, артралгия, одышка, реакции, связанные с инфузией, гипотиреоз или тиреоидит. Большинство из этих НЯ было I–II степени. Другие иммуноопосредованные НЯ развивались у 1–5 % пациентов и включали сыпь, пневмонит (3 %), гепатит, гипертиреоз и колит. Во всех случаях иммуноопосредованных реакций, за исключением эндокринных, лечение проводилось системными иммунодепрессантами. В группе, оцененной по эффективности ( $n = 95$ ), серьезных НЯ было больше (27 %), как и НЯ в целом, шире был спектр их проявлений. Большие частота и спектр НЯ, вероятно, отчасти объясняются более длительным применением ниволумаба в этой группе больных. Поскольку большинство пациентов в группе, в которой изучалась безопасность ниволумаба, продолжили лечение, профиль токсичности может меняться при более длительном наблюдении. Основанием для этого пред-

**Таблица 1.** Анализ FDA риска и пользы применения ниволумаба для лечения больных классической ЛХ с рецидивами/рефрактерным течением после ВДХТ с аутоТГСК и применения брентуксимаба ведотина

Параметр	Вывод
Заболевание	КЛХ с неудачей после ВДХТ с аутоТГСК и применения BV в посттрансплантационный период
Медицинская необходимость применения	КЛХ является фатальным заболеванием, если не удается достичь излечения. Примерно у 50 % пациентов, получавших ВДХТ с аутоТГСК, в конечном итоге развиваются рецидивы. Возможности лечения при рецидивах/прогрессировании КЛХ после неудачи ВДХТ с аутоТГСК ограничены. Никакие препараты ранее не были одобрены для лечения КЛХ после неудачи ВДХТ с аутоТГСК и последующего применения BV
Клиническая польза*	У 95 больных КЛХ с неудачей после ВДХТ с аутоТГСК и последующего применения BV + ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 нед.) индуцирован объективный ответ в 65 % случаев (ЧР 58 %) со средним временем ответа 2,1 мес. Оценочная средняя продолжительность ответа составила 8,7 мес. с последующим наблюдением 4,6 мес.
Риск	Из 263 пациентов с рецидивами КЛХ, получавших ниволумаб, у 21 % отмечались серьезные НЯ. Наиболее частыми ( $\geq 20$ %) НЯ любой степени были усталость, инфекция верхних дыхательных путей, лихорадка, диарея, кашель, повышенная активность aminотрансфераз и цитопения. Профиль иммуноопосредованных НЯ соответствовал описанному ранее. Было опубликовано новое предостережение об осложнениях аллоТГСК после применения ниволумаба, включая тяжелую острую РТПХ, стероидоподобный фебрильный синдром, печеночный веноокклюзионный синдром и смертность, связанную с трансплантацией
Требуется уточнения	Более длительное наблюдение необходимо для характеристики длительности ответа. Безопасность аллоТГСК после ниволумаба требует дальнейшей оценки, а безопасность ниволумаба после аллоТГСК не определена
Выводы	Основываясь на частоте ответа и его продолжительности, ниволумаб имеет клинически значимую активность при КЛХ после неудачи ВДХТ с аутоТГСК и последующего применения BV. Общий профиль безопасности ниволумаба приемлем для пациентов с рецидивами/рефрактерным течением КЛХ с благоприятным соотношением пользы и риска

BV — брентуксимаб ведотин; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; НЯ — нежелательные явления; ПР — полная ремиссия; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ЧР — частичная ремиссия.

\* На 14-й Международной конференции по злокачественным лимфомам в июне 2017 г. представлены данные исследования CheckMate 205 (CA209205) по когорте В (ниволумаб при рецидивах/рефрактерном течении после ВДХТ с аутоТГСК и последующей терапии BV) с более длительным наблюдением (медиана 23 мес.). Отмечено, что при продолжении терапии частота общих ответов составила 68 %, частота ПР — 13 %, медиана стойкого ответа 16 мес. (ПР  $\geq 15$  мес., ЧР  $\geq 11$  мес.) [35].

положения стало несколько сообщений о повышении риска реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при проведении аллоТГСК после лечения ниволумабом [37, 38]. Предполагалось, что ингибирование PD-1 может стимулировать аллореактивные Т-клетки, тем самым увеличивая риск или тяжесть иммунных осложнений, таких как РТПХ.

Анализ аллоТГСК после терапии ниволумабом выявил более высокую частоту острой РТПХ в небольшой группе больных ( $n = 17$ ). Однако в этом исследовании данные о хронической РТПХ оказались весьма ограниченными из-за малой длительности наблюдения. Тем не менее повышение частоты серьезных НЯ даже в небольшой группе больных послужило поводом для вывода о необходимости взвешенного принятия решения о проведении аллоТГСК у больных после лечения ингибиторами PD-1 [39].

Проанализировав результаты исследований CA209039 и CA209205, эксперты Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) представили суммарные данные (табл. 1).

Анализ результатов исследований CA209039 и CA209205, проведенный FDA, послужил основанием для одобрения регистрации ниволумаба в мае 2016 г. в США, а затем в Европе. Согласно инструкции по медицинскому применению, ниволумаб назначается в качестве монотерапии при рецидивах или рефрактерной КЛХ после предшествующей ВДХТ с аутоТГСК и терапии с использованием BV [40].

На основании представленных выше данных ниволумаб был зарегистрирован в России для терапии рефрактерных форм и рецидивов лимфомы Ходжкина 29 декабря 2017 г. по тем же показаниям, как и в США и Европе. В начале 2018 г. по тем же показаниям ниволумаб включен в рекомендации NCCN [41].

Учитывая высокую эффективность препарата в монорежиме у больных с крайне неблагоприятным прогнозом (рецидивы или рефрактерное течение после ВДХТ с аутоТГСК и последующей терапии BV), в настоящее время зарегистрирован целый ряд исследований по использованию ниволумаба. Препарат используется во второй линии терапии в различных сочетаниях с цитостатическими агентами, а также в первой линии. Интересной и перспективной представляется идея о минимизации цитостатической терапии, открывающая новую эру в лечении КЛХ, сочетанием двух инновационных препаратов иммунологической направленности. Это таргетный препарат брентуксимаб ведотин и препарат, восстанавливающий естественную противоопухолевую защиту иммунной системы с анти PD-1-механизмом действия, — ниволумаб. Первые сообщения о таких исследованиях были представлены на Европейском и Американском гематологических конгрессах в 2017 г. [42–44].

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Е.А. Демина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не принимала участия в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Engert A, Jounes A, eds. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. A Comprehensive Overview. 2nd edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. pp. 437. doi: 10.1007/978-3-319-12505-3.
- Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):943–52. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3.
- Czyz J, Szydlo R, Knopinska-Posluszny W, et al. Treatment for primary refractory Hodgkin's disease: a comparison of high-dose chemotherapy followed by ASCT with conventional therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(12):1225–9. doi: 10.1038/sj.bmt.1704508.
- Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, et al. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2218–23. doi: 10.1093/annonc/mdl19.
- Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005;16(4):625–33. doi: 10.1093/annonc/mdf119.
- Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant.* 1997;20(1):21–6. doi: 10.1038/sj.bmt.1700838.
- Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;2008(1):326–33. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.326.
- Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an antiCD30–monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood.* 2003;102(4):1458–65. doi: 10.1182/blood-2003-01-0039.
- Sutherland MSK, Sanderson RJ, Gordon KA, et al. Lysosomal Trafficking and Cysteine Protease Metabolism Confer Target-specific Cytotoxicity by Peptide-linked Anti-CD30-Auristatin Conjugates. *J Biol Chem.* 2006;281(15):10540–7. doi: 10.1074/jbc.M510026200.
- Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125(8):1236–43. doi: 10.1182/blood-2014-08-595801.
- Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2531–3. doi: 10.3109/10428194.2013.798868.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385(9980):1853–62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
- Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1767–78. doi: 10.1056/NEJMr1514296.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2006–17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803–13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
- Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(1):15–27. doi: 10.1038/nrc2542.
- Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al. PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2008;111(6):3220–4. doi: 10.1182/blood-2007-05-085159.
- Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116(17):3268–77. doi: 10.1182/blood-2010-05-282780.
- Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2690–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482.
- Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and posttransplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2012;18(6):1611–8. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-11-1942.
- Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res.* 2013;19(13):3462–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0855.
- Merryman R, Armand Ph. Hodgkin lymphoma and PD-1 blockade: an unfinished story. *Ann Lymphoma.* 2017;1:4. doi: 10.21037/aol.2017.08.03.
- Ansell SM. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(7):1623–6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1387.
- Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856–67. doi: 10.1056/NEJMoa1602252.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312–22. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627–39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123–35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803–13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
- Wolchok JD, Rollin L, Larkin J. Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2503–4. doi: 10.1056/NEJMc1714339.
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
- Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood.* 2015;125(22):3393–400. doi: 10.1182/blood-2015-02-567453.
- Kasamon YL, De Carlo RA, Wang Y, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Relapsed or Progressive Classical Hodgkin Lymphoma. *Oncologist.* 2017;22(5):585–91. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0004.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579–86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- Fanale M, Engert A, Younes A. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplant: full results after extended follow-up of the phase 2 CheckMate 205 trial. *Hematol Oncol.* 2017;35:135–6. doi: 10.1002/hon.2437\_124.
- Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-Term Results of Autologous Stem Cell Transplantation for Primary Refractory or Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(10):1065–72. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.06.006.
- Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood.* 2017;129(10):1380–8. doi: 10.1182/blood-2016-09-738385.
- Saha A, Aoyama K, Taylor PA, et al. Host programmed death ligand 1 is dominant over programmed death ligand 2 expression in regulating graft-versus-host disease lethality. *Blood.* 2013;122(17):3062–73. doi: 10.1182/blood-2013-05-500801.
- Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;126(8):1033–40. doi: 10.1182/blood-2015-04-639831.
- Опдиво® [инструкция по медицинскому применению]. Принстон, США: Bristol-Myers Squibb Company. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/opdivo>. Ссылка активна на 30.03.2018.
- [Opdivo® [package insert]. Princeton, NJ, USA: Bristol-Myers Squibb Company. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/opdivo>. (accessed 30.03.2018) (In Russ)]
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 1.2018. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf) (accessed 05.04.2018).
- Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results from a phase 1/2 study of brentuximab vedotin in combination with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017;35:85–6. doi: 10.1002/hon.2437\_73.
- Ramchandren R, Fanale MA, Rueda A, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Results from the Phase 2 CheckMate 205 Study. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2017: Abstract 651.
- Mikhailova N, Lepik K, Kondakova E, et al. Regaining the Tumor Control in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma after Nivolumab Failure with Addition of Another Antineoplastic Agent. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2017: Abstract 1521.