

Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

Е.А.Демина✉

ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

Современное лечение лимфомы Ходжкина позволяет излечить около 80% больных независимо от стадии заболевания. Однако у 10–30% больных терапия 1-й линии оказывается недостаточно эффективной, и они нуждаются в продолжении лечения. Появление препаратов таргетного действия, специфичных для опухолевых клеток Березовского–Рид–Штернберга, открывает новые перспективы в лечении лимфомы Ходжкина. В статье приводится обзор исследований по применению нового препарата брентуксимаба ведотина при лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, лимфома Ходжкина, лечение.

✉drdemina@yandex.ru

Для цитирования: Демина Е.А. Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. Современная Онкология. 2016; 18 (2): 15–18.

Brentuximab vedotin in the treatment of relapsed and refractory forms of Hodgkin lymphoma

E.A.Demina✉

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

About 80% of patients can be cured using modern treatment of Hodgkin lymphoma, regardless of disease stage. However, the first chemotherapy line is not effective in 10–30% of patients, and these patients need to continue treatment. The investigation of targeted drugs associated with the specific activity in Berzovsky-Reed-Sternberg cells, opens up new prospects for the treatment of Hodgkin lymphoma. This article deals with the review of studies concerning the application of new drug brentuximab vedotin in the treatment of relapsed and refractory forms of Hodgkin lymphoma.

Key words: brentuximab vedotin, Hodgkin lymphoma, treatment.

✉drdemina@yandex.ru

For citation: Demina E.A. Brentuximab vedotin in the treatment of relapsed and refractory forms of Hodgkin lymphoma. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (2): 15–18.

В середине XX в. создание схемы полихимиотерапии МОРР для лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) стало одним из наиболее значимых достижений в клинической онкологии, а введение в последующее десятилетие этой схемы в практическую медицину немногим более чем за полвека превратило ЛХ из смертельного заболевания в высококурабельное [1, 2]. Программы 1-й линии терапии излечивают 70–90% больных ЛХ, в зависимости от прогностических факторов и степени интенсивности терапии [2]. Современным стандартом для больных с рецидивами и рефрактерным течением считается высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови, однако такой метод лечения позволяет достичь длительных ремиссий только у 1/2 этих больных. При прогрессировании или раннем рецидиве в течение 12 мес после высокодозной химиотерапии прогноз крайне неблагоприятный – медиана общей выживаемости немногим более 1 года [2, 3]. Недостаточная эффективность современных программ терапии 2-й линии для резистентных форм болезни определяет необходимость поиска новых опций лечения этих больных ЛХ.

Опухолевая популяция клеток при классической ЛХ представлена клетками Березовского–Рид–Штернберга, которые характеризуются наличием на их поверхности рецепторов CD30. В нормальной клеточной популяции экспрессия CD30 представлена на относительно небольшой части активированных В-клеток, Т-клеток и эозинофилов, поэтому клетки Березовского–Рид–Штернберга являются идеальной мишенью для терапии CD30-моноклональными антителами [4, 5]. Однако самостоятельный

противоопухолевый эффект у CD30-моноклональных антител незначительный: объективный ответ при монорегиме не превысил 6% (MDX-060) или не отмечался совсем (SGN-30) [6, 7]. Поиск новых высокоэффективных противоопухолевых соединений привел к синтезу нового антимитотического соединения монометилауристатина Е. Противоопухолевая активность монометилауристатина Е в доклинических исследованиях, проведенных на широкой панели клеточных линий опухолей человека, оказалась в 200 раз выше эффективности винбластина, однако токсичность оказалась столь же высокой, что явилось препятствием для его клинического применения [8]. Возможность использовать монометилауристатин Е в клинической практике появилась только тогда, когда удалось создать конъюгат – посредством линкера соединить монометилауристатин Е с CD30-моноклональным антителом SGN-30 [9,10]. Новый препарат получил название брентуксимаб ведотин.

Конъюгат брентуксимаб ведотин доставляет цитотоксический агент монометилауристатин Е к клеткам-мишеням, антитело связывается с CD30-рецептором на поверхности клеток Березовского–Рид–Штернберга, конъюгат поступает в клетку, перемещается к лизосомам, где монометилауристатин Е высвобождается при разрушении линкера. В клетке монометилауристатин Е ингибирует полимеризацию тубулина, что блокирует G2/M-переход в клеточном цикле и вызывает апоптоз опухолевой клетки [11].

Уже первое многоцентровое исследование II фазы показало высокую эффективность брентуксимаба ведотина в монорегиме у больных с крайне неблагоприятным про-

гнозом – рецидив или рефрактерность к высокодозной химиотерапии [12]. В исследование были включены 102 больных с первично рефрактерным (42%) и рецидивирующим (58%) течением ЛХ, у которых высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови оказалась неэффективной (11% больных получили высокодозную химиотерапию 2 раза). Brentuximab ведотин вводился в дозе 1,8 мг/кг каждую 3-ю неделю, полный курс лечения составлял 16 введений, если не выявлялось прогрессирование заболевания или токсичность, требующая прекращения лечения.

Чувствительность опухоли к брентуксимабу ведотину выявлена у 94% больных. Общий контроль над опухолью (полная ремиссия + частичная ремиссия + стабилизация) отмечен у 96% больных. При этом общий объективный ответ констатируется у 75% больных и у 34% была достигнута полная ремиссия. Ответ на терапию брентуксимабом ведотином выявлялся достаточно быстро – медиана времени до объективного ответа составила 5,7 нед (от 5,1 до 5,6 нед), а медиана времени до полной ремиссии – 12 нед.

При медиане наблюдения 18,5 мес в группе больных с объективным ответом медиана до прогрессирования составила 5,6 мес, но в группе с полной ремиссией достигла 21,7 мес, 31 из 102 больных жив без подтвержденных признаков прогрессирования ЛХ в сроки от 1,8 до 23,5 мес [12]. У 8 больных удалось выполнить аллогенную трансплантацию стволовых клеток крови.

57 из 102 больных до лечения брентуксимабом ведотином получали разные стандартные режимы химиотерапии, в связи с рецидивом после высокодозной химиотерапии, и в этом случае медиана до прогрессирования составила 4,1 мес (от 3,4 до 4,9 мес). Когда этим пациентам было проведено лечение брентуксимабом ведотином, медиана до прогрессирования оказалась почти вдвое больше и составила 7,8 мес (от 5,2 до 9,9 мес). Выполнимость программы оказалась высокой – среднее число проведенных циклов составило 10.

Большинство нежелательных эффектов при лечении брентуксимабом ведотином купировалось стандартной сопроводительной терапией, и их выраженность не превышала 1–2-й степени. Токсичность 3–4-й степени проявилась только в виде периферической нейропатии у 8% больных, но следует отметить, что у 23% больных и до начала лечения брентуксимабом ведотином отмечалась периферическая нейропатия, связанная с большим объемом предшествующего лечения. Нейтропения 3–4-й степени развилась лишь у 19% больных, несмотря на значительную предлеченность всех больных – медиана числа предшествующих химиотерапевтических режимов составила 3,5 (от 1 до 13). Коррекция дозы брентуксимаба ведотина проведена лишь у 8% больных.

На основании этого исследования FDA (Food and Drug Administration) зарегистрировало в августе 2011 г. брентуксимаб ведотин для лечения больных классической ЛХ при неудаче (прогрессирование или ранний рецидив) высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови или при неудаче не менее 2 линий (режимов) полихимиотерапии у больных – не кандидатов для высокодозной химиотерапии. В Евросоюзе по этим показаниям брентуксимаб ведотин был зарегистрирован в октябре 2012 г., а в России – в феврале 2016.

При более длительном наблюдении за этой группой из 102 больных, когда медиана наблюдения достигла 33,3 мес (от 1,8 до 57,3 мес), медиана общей выживаемости достигла 40,5 мес против 1,3 года по предшествующим литературным данным [3, 13]. В группе больных с полной ремиссией медиана общей выживаемости не достигнута (3-летняя общая выживаемость 73%), в группе с частичной ремиссией медиана 39,4 мес, а в группе со стабилизацией процесса – 18,3 мес [14]. Выживаемость до прогрессирования в группе в целом составила 9,3 мес, но в группе с полной ремиссией также не достигнута (3-летняя выживаемость до прогрессирования 58%), но составила 6,9 и 5,8% в группах с частичной ремиссией и стабилизацией.

Очень важным оказался тот факт, что определилась группа из 18 больных (25% больных с объективным ответом), у которых в сроки от 29 до 56,2 мес (медиана 53 мес) от первого введения брентуксимаба ведотина не возникало необходимости в проведении лечения ЛХ. Из этих 18 больных у 16 сохраняется полная ремиссия, а 12 из них остаются в полной ремиссии без консолидации аллогенной трансплантацией. Авторы предлагают рассматривать монотерапию брентуксимабом ведотином в группе больных с резистентным и рецидивирующим течением ЛХ как потенциальный «мост» к аллогенной трансплантации.

Полученные A.Younes и соавт. результаты подтверждает большое французское ретроспективное исследование, выполненное по методике Named-Patient Program и включившее 240 больных с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛХ из 89 клиник Франции. Подробный анализ, представленный в этом исследовании, дополняет данные A.Younes. В исследование были включены больные с крайне неблагоприятным течением ЛХ – из 240 больных длительность первой ремиссии менее 2 мес была у 69,6%, 59,2% больных получали брентуксимаб ведотин в связи с рецидивом после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови, а 37 больных – в связи с рецидивом после аллогенной трансплантации [12, 15, 16]. Медиана достижения максимального ответа составила 4 цикла (от 1 до 16 циклов), и объективный ответ на лечение брентуксимабом ведотином в монорежиме на этом этапе констатируется у 60,5% больных, а полная ремиссия достигнута у 29,2%, неуверенная полная ремиссия – еще у 4,6%, частичная ремиссия – у 7,5% и стабилизация – у 28,3% больных. Аналогичные результаты получены и в группе больных с рецидивом после аллогенной трансплантации – общий ответ 60,5%: полная/неуверенная полная/частичная ремиссии 39,5%/5,3%/18,4% соответственно. Эффективность лечения была хуже в группе больных старше 60 лет, объективный ответ был достигнут лишь у 39,3% больных, полные ремиссии – у 21,4%.

Токсичность терапии брентуксимабом ведотином была низкой – лечение в связи с токсичностью прервано лишь у 7,4% больных.

Медиана общего числа циклов брентуксимаба в курсе лечения достигла 6, и результаты терапии, оцененные после 6 циклов, оказались значительно хуже, чем при оценке на момент достижения максимального эффекта (после 4 циклов): полные ремиссии – 21,8%, неуверенные полные ремиссии – 2,1%, частичные ремиссии – 9,6%, стабилизация – 3,3%, прогрессирование – 54%.

Медиана выживаемости до прогрессирования во всей группе больных составила 6,8 мес, почти вдвое больше – 11,3 мес – в группе больных с объективным ответом, и была значимо лучше в группе больных, достигших полной и неуверенной полной ремиссии – 20,9 мес, $p < 0,0001$ [15, 16].

Авторы обращают внимание на тот факт, что в этой группе больных ЛХ лечение брентуксимабом ведотином позволило преодолеть резистентность и консолидировать достигнутый после 5–6 циклов эффект ауто- или аллотрансплантацией у 57 из 240 пациентов – почти в 1/4 случаев. Медиана до прогрессирования у больных, получивших консолидацию, была значимо лучше и составила 18,8 мес против 8,7 мес у больных без консолидации – $p < 0,0001$.

Анализ частоты рецидивов после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток (аутоТСКК) показал, что 90% рецидивов возникает в течение 2 лет, причем в течение 1-го года реализуется 75% рецидивов [13, 17]. Течение ЛХ у больных с прогрессированием после высокодозной химиотерапии с аутоТСКК приобретает характер хронического, и большинство больных погибают преимущественно от самого заболевания, так как стандартные программы лечения у них малоэффективны.

Поэтому следующим шагом стало изучение возможности использования брентуксимаба ведотина у больных ЛХ,

получивших высокодозную химиотерапию с аутоТСКК, с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь. Результаты крупного рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования AETHERA были представлены в прошлом году [18, 19]. Brentуксимаб ведотин вводился в стандартном, уже зарегистрированном режиме длительностью до 16 курсов. Всего в исследование были включены 329 больных (165/164 в группах, получавших и не получавших брентуксимаб). При медиане наблюдения 30 мес (0–50 мес) 2-летняя выживаемость до прогрессирования в группе, получавшей брентуксимаб, составила 63% и 51% – в группе, получавшей плацебо, а медиана оказалась почти в 2 раза выше: 42,9 мес против 24,1 мес соответственно, $p=0,0013$. В процессе лечения прогрессирование констатировано у 15% больных, получавших брентуксимаб ведотин, против 42% в группе больных, получавших плацебо. Различия в общей выживаемости при этих сроках наблюдения выявлено не было, потому что 85% больных с прогрессированием в группе плацебо получили брентуксимаб ведотин вне рамок протокола [19]. Проведенный мультивариантный анализ показал, что консолидация брентуксимабом после высокодозной химиотерапии с аутоТСКК больше влияет на выживаемость до прогрессирования, чем все другие оцененные клинические факторы, в том числе достижение полной ремиссии при терапии рецидива. На ASH–2015 были представлены результаты более длительного наблюдения за больными, включенными в исследование AETHERA. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования незначительно снизилась в группе больных, получавших брентуксимаб ведотин, – 61% (против 63% 2-летней выживаемости), в то время как в группе, получавшей плацебо, составила лишь 43% (против 51% 2-летней) [20].

На основании результатов этого исследования в августе 2015 г. FDA одобрило возможность применения брентуксимаба ведотина в качестве консолидации после

аутоТСКК у больных ЛХ с высоким риском рецидива или прогрессирования.

В рамках исследования AETHERA была также проведена оценка качества жизни больных, получавших брентуксимаб ведотин и плацебо, и было выявлено дополнительное преимущество применения брентуксимаба. В группе, получавшей брентуксимаб ведотин, больным реже требовалась госпитализация и они реже пропускали рабочие дни – медиана составила 15 и 26 дней соответственно [21]. Авторы сделали вывод, что необходимо дальнейшее изучение экономического аспекта применения ранней консолидации брентуксимабом ведотином после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ЛХ. Продолжается поиск возможных комбинаций брентуксимаба ведотина с разными препаратами 2-й линии для лечения рецидивов ЛХ после высокодозной химиотерапии и больных с резистентным течением заболевания, у которых невозможно проведение высокодозной химиотерапии. Результаты оценки клинических данных при применении схемы, включающей брентуксимаб ведотин и бендамустин, в этой группе больных представили J.Kuruvilla и соавт. [22]. Лечение проведено 27 больным ЛХ и 1 больному – анапластической крупноклеточной лимфомой. В этой крайне неблагоприятной группе больных (медиана линий системной терапии 5 – от 1 до 19) общий ответ составил 63%: полная ремиссия – 15% и частичная ремиссия – 48%.

Появились первые сообщения об эффективном сочетании брентуксимаба ведотина с инфузией донорских лимфоцитов у больных с ранним рецидивом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, позволившем индуцировать опухолеспецифический иммунитет и устойчивую ремиссию [23].

Введение в клиническую практику брентуксимаба ведотина открывает новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм ЛХ.

Литература/References

1. De Vita VT. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: the 10th David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer* 1981; 47: 1–13.
2. Engert A, Younes A, editors. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. Second edition. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg: Springer, 2015.
3. Horning S, Fanale M, DeVos S et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. *Ann Oncol* 2008; 19: 118(abstr).
4. Falini B, Pileri S, Pizzolo G et al. CD30 (Ki-1) molecule: A new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood* 1995; 85: 1–14.
5. Matsumoto K, Terakawa M, Miura K et al. Extremely rapid and intense induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 antibody treatment in vitro. *J Immunol* 2004; 172: 2186–93.
6. Ansell SM, Horwitz SM, Engert A et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2764–9.
7. Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 146: 171–9.
8. Dosio F, Brusca P, Cattell L. Immunotoxins and Anticancer Drug Conjugate Assemblies: The Role of the Linkage between Components. *Toxins* 2011; 3: 848–83.
9. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30–monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003 102:1458–1465; published ahead of print April 24, 2003 10.1182/blood-2003-01-0039.
10. Kung MS, Sutherland, 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. April 14, DOI 10.1074/jbc.M5110026200
11. Katz J, Janik JA, Younes A. Brentuximab vedotin (SGN-35). 2011 *Clin Cancer Res* 17: 6428–36.
12. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183–9.
13. 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: 2531–33.
14. 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.
15. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R et al. Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French name patient program experience in 241 patients. *Haematologica* 2014; 99 (s1), 498, abstr S1293.
16. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica* 2016; 101 (4): 466–73. doi: 10.3324/haematol.2015.134213. Epub 2016 Jan 14.
17. 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: 1065–72.
18. Moskowitz CH, Paszkiewicz-Kozik E, Nadamane A et al. Analysis of primary-refractory Hodgkin lymphoma pts in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. *Hematol Oncol* 2015; 33: 165.
19. Moskowitz CH, Nadamane 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. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60165-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9). *Lancet*, Vol. 385, No. 9980, p1853–1862 Published online: March 18, 2015.

20. Sweetenham JW, Walewski J, Nadamane A et al. Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: S19e-S481 abstr 24.
21. Bontapally V, Ma E, Viviani S et al. Healthcare utilization in the AETHERA trial: phase 3 study of brentuximab vedotin in patients at increased risk of residual Hodgkin lymphoma post ASCT. *Hematol Oncol* 2015; 33: 193, abstr 177.
22. Kuruwilla J, Connors JM, Sawas A et al. A phase 1 study of brentuximab vedotin (BV) and bendamustine (B) in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) and anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL). *Hematol Oncol* 2015; 33: 148, abstr 090.
23. Theurich S, Malcher J, Wennhold K et al. Brentuximab Vedotin Combined With Donor Lymphocyte Infusions for Early Relapse of Hodgkin Lymphoma After Allogeneic Stem-Cell Transplantation Induces Tumor-Specific Immunity and Sustained Clinical Remission. *JCO* Feb 10, 2013; e59-e63; published online on December 26, 2012; 10.1200/JCO.2012.43.6832.

Сведения об авторе

Демина Елена Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии гемобластозов НИИ КО ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина. E-mail: drdemina@yandex.ru