

Могут ли биспецифические антитела изменить парадигму и цели терапии пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом?



Интервью с Ириной Владимировной Поддубной, акад. РАН, д-ром мед. наук, проф., проректором по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, председателем Российского общества онкогематологов

Аннотация

Неходжкинские лимфомы представляют собой гетерогенную группу гематологических злокачественных новообразований, подавляющее большинство из которых составляют В-клеточные опухоли. Стандартная иммунохимиотерапия с включением анти-CD20 моноклональных антител доказала свою эффективность в лечении этих лимфопролиферативных заболеваний в терапии 1-й линии. Тем не менее у значительной части пациентов развивается рецидив или рефрактерное течение. Терапевтические достижения последних лет с использованием новых препаратов таргетного действия, а также методов на клеточной основе улучшили результаты лечения. Однако большинство новых стратегий не позволяет говорить об излечении от заболевания или о достижении длительных ремиссий, оставляя часть пациентов с неудовлетворенной потребностью в эффективных и хорошо переносимых вариантах терапии. Одной из наиболее перспективных терапевтических опций можно считать использование биспецифических антител, позволяющих рассчитывать на беспрецедентно высокий уровень достижения глубоких ответов в сочетании с улучшенным профилем безопасности. Имеющиеся данные открывают перспективы экстраполяции этих результатов на общую выживаемость пациентов.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, биспецифические антитела, иммунотерапия

Для цитирования: Могут ли биспецифические антитела изменить парадигму и цели терапии пациентов с рецидивами неходжкинских лимфом? Интервью с И. В. Поддубной. Современная Онкология. 2023;25(4):417–420. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202515

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

INTERVIEW

Can bispecific antibodies change the paradigm and goals of therapy for patients with relapsed non-Hodgkin lymphomas?

Interview with Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Irina V. Poddubnaya
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Non-Hodgkin lymphomas are a heterogeneous group of hematological malignancies, the vast majority of which are B-cell tumors. Standard immunochemotherapy with anti-CD20 monoclonal antibodies is effective as the first-line therapy in treating these lymphoproliferative diseases. However, many patients develop a relapse or refractory disease. Recent therapeutic advances with new targeted agents and cell-based therapies have improved treatment outcomes. However, most of the new strategies cannot cure the disease or achieve long-term remissions, leaving a part of patients with an unmet need for effective and well-tolerated treatment options. One of the most promising therapeutic options is bispecific antibodies, which are expected to provide an unprecedentedly high level of deep responses with an improved safety profile. The available data open up prospects for extrapolating these results to the overall survival of patients.

Keywords: non-Hodgkin lymphomas, diffuse B-cell large cell lymphoma, follicular lymphoma, bispecific antibodies, immunotherapy

For citation: Can bispecific antibodies change the paradigm and goals of therapy for patients with relapsed non-Hodgkin lymphomas? Interview with Poddubnaya IV. Journal of Modern Oncology. 2023;25(4):417–420. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202515

Информация об авторе / Information about the author

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

– Почему нам сейчас важно говорить о рецидивах и рефрактерных формах неходжкинской лимфомы?

– Парадигма лечения пациентов с В-клеточными лимфомами коренным образом изменилась за прошедшие десятилетия благодаря внедрению высокоэффективных иммуно-терапевтических препаратов, которые работают совместно с иммунной системой хозяина. К их числу относится анти-CD20 моноклональное антитело ритуксимаб, добавление которого к режиму СНОР в терапии 1-й линии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) привело к увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости – ОВ [1, 2]. Несмотря на этот прорыв, у значительной популяции – 40% пациентов – констатируют рефрактерный вариант заболевания либо развивается рецидив [3, 4].

Для пациентов с рецидивами ДВККЛ аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) может стать спасительной опцией примерно в 40–45% случаев. Однако значительная часть таких больных не являются кандидатами на трансплантацию или у них продолжается прогрессирование даже после проведения процедуры, что обуславливает ухудшение прогноза в отношении выживаемости [5, 6].

Исследовательские усилия направлены на то, чтобы восполнить терапевтический пробел для пациентов, которые не являются кандидатами на аутоТГСК и составляют абсолютное большинство популяции в реальной клинической практике.

При фолликулярной лимфоме (ФЛ) терапия пациентов с рецидивами также представляет большую проблему, особенно в 3-й и последующих линиях. Возможности стандартной иммунохимиотерапии уже ко второму рецидиву зачастую исчерпаны, прогноз заболевания неблагоприятен, а число эффективных лечебных опций крайне мало.

Таким образом, в терапии рецидивов этих вариантов лимфом по-прежнему остается очень много нерешенных проблем. Клиницисты с большой надеждой смотрят на появление новых классов препаратов, которые смогут улучшить прогноз для этой сложной популяции предлеченных пациентов.

– Какие нерешенные проблемы терапии рецидивов ФЛ и ДВККЛ общие, а в чем состоит отличие?

– Для обеих лимфом развитие рецидива само по себе уже представляет проблему. Эффективность лечения рецидивов сильно отличается от исходов, которые достигаются в 1-й линии терапии ФЛ и ДВККЛ.

Если при первом рецидиве ДВККЛ пациенту невозможно (по разным причинам) провести аутоТГСК, то это пациент с крайне неблагоприятным прогнозом.

Наиболее цитируемым исследованием для рецидива или рефрактерного течения (Р/Р) ДВККЛ является SCHOLAR-1, в которое включены 636 пациентов. В случае рефрактерного течения заболевания объективный ответ на следующую линию терапии составляет 26%, полный ответ (ПО) – всего 7%, а медиана ОВ – около 6 мес. Двухлетний период от начала противорецидивной терапии переживают лишь 20% пациентов (рис. 1) [7]. По данным другого крупного исследования, медиана ОВ пациентов с Р/Р на 3-й линии терапии составляет всего 4,4 мес [8].

В России при ФЛ пациенты в среднем за свою жизнь получают 3–4 линии терапии [9]. Выживаемость без прогрессирования резко сокращается уже после 1-й линии с 6–8 лет до 1,5–2,5 лет [10, 11]. Драматические изменения в исходах особенно заметны к 3-й линии терапии – выживаемость без прогрессирования составляет около 10 мес, ПО удается достичь только у 19,6% пациентов, а каждый третий пациент умирает в течение 2 лет от начала лечения [12].

Наглядны данные международной ретроспективной когорты пациентов с Р/Р ФЛ, исследование SCHOLAR-5. Медиана выживаемости без прогрессирования от начала 3-й линии составляет 11 мес и ухудшается до 4 мес к 5-й линии (рис. 2) [13]. Эти сведения используются в качестве группы контроля для международных исследовательских проектов.

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость от начала противорецидивной терапии ДВККЛ в различных рефрактерных подгруппах в исследовании SCHOLAR-1 (кривые Каплана–Мейера) [7].
Fig. 1. Event-free survival from the start of anti-relapse therapy for diffuse large B-cell lymphoma in various refractory subgroups in the SCHOLAR-1 study (Kaplan-Meier curves) [7].

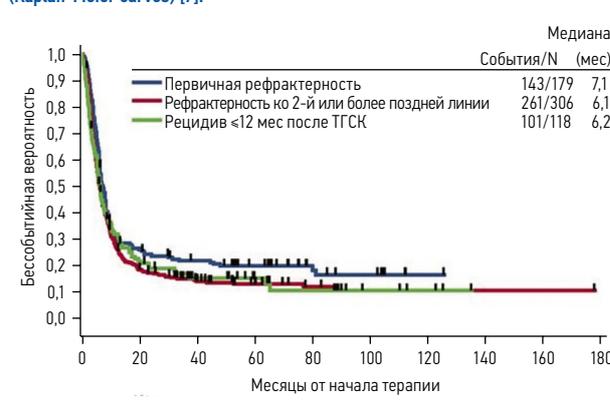
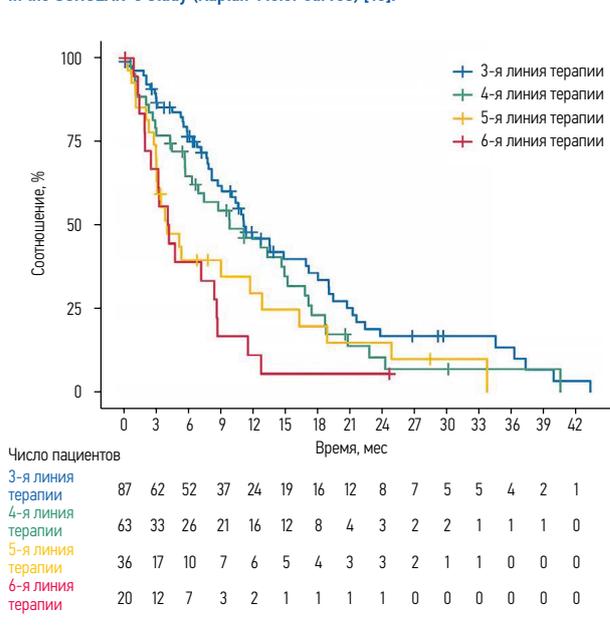


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии при ФЛ в исследовании SCHOLAR-5 (кривые Каплана–Мейера) [13].
Fig. 2. Progression-free survival by line of therapy in follicular lymphoma in the SCHOLAR-5 study (Kaplan-Meier curves) [13].



Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в этой области, не существует единого стандарта ведения пациентов во 2-й и последующих линиях лечения при ФЛ и ДВККЛ.

Еще раз выделю группу пациентов с первичной рефрактерностью, у которых не удается достичь ремиссии независимо от варианта неходжкинской лимфомы (НХЛ) – ДВККЛ или ФЛ. Результаты традиционной терапии крайне неудовлетворительны, поэтому нам нужна другая концепция, и именно здесь внимание акцентируется на возможностях иммунотерапии.

В целом проблемы при терапии Р/Р НХЛ любого гистогенеза похожи, но прогноз течения заболевания значительно хуже при ДВККЛ уже в первом рецидиве.

В итоге низкая эффективность существующих опций терапии пациентов с Р/Р ДВККЛ и ФЛ приводит к тому, что ожидаемой целью лечения является контроль над заболеванием, стабилизация.

– Правильно ли я понимаю, что основная цель 3+ линии терапии ДВККЛ и ФЛ, которую ставят перед собой клиницисты, это контроль над заболеванием?

– Текущая цель терапии – контроль над заболеванием. Она продиктована нашей реальностью. Зачастую предел возможностей используемой терапии – достижение частичного ответа (ЧО) или стабилизации. В 3-й и последующих линиях терапии как при ДВККЛ, так и при ФЛ частота достижения полных длительных ответов крайне низка. Это один момент.

Вторым важным моментом, который следует учитывать при определении цели терапии при рецидивах лимфом, – это проявления токсичности препаратов, порой с весьма неблагоприятными последствиями. К моменту проведения 3+ линии терапии пациент, как правило, уже серьезно предлечен цитостатическими агентами, с достижением кумулятивных токсических доз некоторых из них. Поэтому предотвращение нежелательных явлений и сохранение хорошего качества жизни становится одной из самых весомых целей лечения пациентов с рецидивами. Третья и последующие линии лечения не гарантируют стойких результатов, но обязательно должны отличаться хорошим профилем безопасности.

– В большинстве современных клинических исследований в терапии Р/Р ДВККЛ и ФЛ в качестве первичной конечной точки используют частоту достижения ПО. Почему? Чем примечателен этот показатель?

– ПО, по сути, означает исчезновение признаков заболевания. Однако само по себе достижение ПО недостаточно, поскольку большое значение имеет его длительность. Доказана взаимосвязь между глубиной ответа и длительностью ремиссии: ПО длится дольше, чем ЧО.

Например, достижение ПО при лечении рецидива ФЛ в 3 раза увеличивает число пациентов, у которых он сохраняется в течение 5 лет, по сравнению с пациентами, у которых достигнут лишь ЧО.

Возвращаясь к исследованию SCHOLAR-1, мы еще раз можем убедиться в важности достижения ПО при рецидиве ДВККЛ: медиана бессобытийной выживаемости составляет 14,9 мес в случае достижения ПО и снижается до 6,9 мес при ЧО и до 4,6 мес при отсутствии ответа (рис. 3) [7].

Кроме того, в отличие от показателей общей и беспрогрессивной выживаемости, определение непосредственной эффективности позволяет оценить ответ на терапию достаточно быстро, что важно для внедрения инноваций в практику, особенно когда мы говорим о пациентах с рецидивом заболевания.

Только достижение и удержание ПО может прогнозировать длительную ремиссию. Но, к сожалению, в реальной клинической практике с использованием стандартных терапевтических опций частота достижения такого глубокого ответа при рецидивах лимфом крайне низка. И только появление новых эффективных препаратов может позволить переломить эту ситуацию.

– В этой связи какое направление исследований в терапии Р/Р ФЛ и ДВККЛ, на Ваш взгляд, сейчас является наиболее перспективным?

– Определенно, это направление иммунотерапии, основанное на вовлечении собственных Т-лимфоцитов в борьбу с опухолью (CAR-T, биспецифические моноклональные антитела – BsAb).

Новый класс терапевтических средств – BsAb – занимает особое место в алгоритме лечения В-клеточных НХЛ, особенно при развитии Р/Р. Такие препараты имеют ряд потенциальных преимуществ по сравнению с другими методами лечения на основе Т-клеток, например CAR-T-клеточной терапии, широкое внедрение которой ограничено сочетанием сложности производства и токсичности.

Биспецифические антитела направлены на использование возможностей иммунной системы пациента. Эти препараты представляют собой «готовые» моноклональные антитела, нацеленные на 2 эпитопа: CD20 и CD3. Один из эпитопов – CD20 – находится на опухолевой В-клетке, а другой – CD3 – на поверхности Т-клетки. Биспецифическое антитело активирует Т-клетку, приближая ее к опухолевой и способствуя формированию иммунологического синапса. Дальнейший выброс

Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с ДВККЛ в зависимости от глубины ответа на противорецидивную терапию в исследовании SCHOLAR-1 (кривые Каплана–Мейера). Адаптировано [7].
Fig. 3. Event-free survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma by the depth of response to anti-relapse therapy in the SCHOLAR-1 study (Kaplan-Meier curves). Adapted from [7].

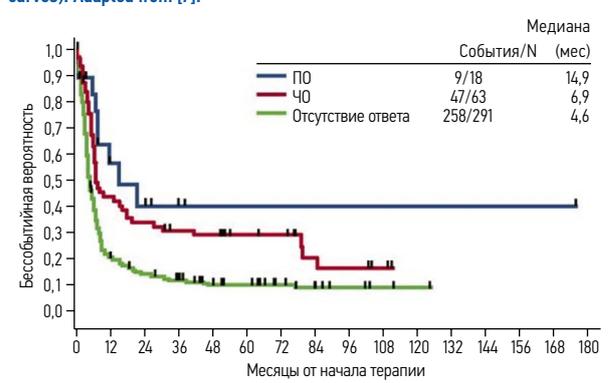
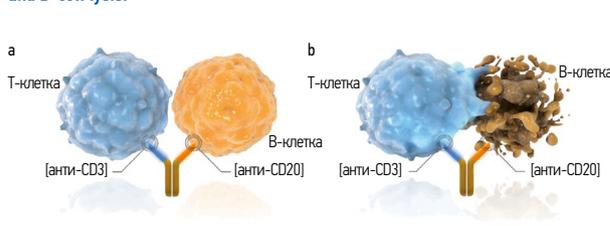


Рис. 4. Механизм действия BsAb: а – BsAb связывается с CD20 на В-клетках и CD3 на Т-клетках; б – Т-клетка вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов и индуцирует лизис В-клеток.
Fig. 4. BsAb mechanism of action: а – BsAb binds to CD20 on B-cells and CD3 on T-cells; б – T-cell induces the release of pro-inflammatory cytokines and B-cell lysis.



провоспалительных цитокинов (гранзимов и перфорина) из цитоплазматических гранул вызывает лизис опухолевой В-клетки (рис. 4).

В мире зарегистрировано несколько препаратов этого класса. Наиболее близкой перспективой в России представляется появление BsAb именно к CD20 и CD3.

– На Ваш взгляд, в чем главная особенность терапии BsAb?

– Терапия BsAb характеризуется очень высокой эффективностью. По данным ряда исследований, частота ПО при терапии Р/Р различных вариантов НХЛ варьирует в пределах 40–60%, при этом достигнутые ПО являются стойкими, ремиссии сохраняются длительно после окончания терапии [14, 15].

Кроме того, такую эффективность BsAb демонстрируют в монорежиме. Иными словами, пациенты имеют возможность получать лечение без цитостатиков, так называемую chemo-free терапию, что является дополнительным преимуществом в связи с накопленной токсичностью от предшествующих линий терапии.

Биспецифические антитела, как и любой препарат с иммунологической активностью, обладают своей, уникальной токсичностью, связанной с гиперактивацией Т-клеток и проявляющейся синдромом выброса цитокинов и нейротоксичностью. Следует отметить, что в настоящее время эти нежелательные явления управляемы. Информированность врачей в отношении своевременного выявления факторов риска, ранних клинических проявлений и разработка рекомендаций по профилактике и лечению осложнений будут иметь ключевое значение для широкого внедрения этих препаратов в клиническую практику.

Нельзя не отметить еще одну важную характеристику. Терапия некоторыми BsAb имеет установленную длительность применения (например, мосунетузумаб при Р/Р ФЛ и глофитамаб при Р/Р ДВККЛ), что сопряжено с несомненными преимуществами как с клинической, так и с финансовой точек зрения.

– Каковы Ваши ожидания от VsAb?

– В настоящее время VsAb представляют собой многообещающий вариант лечения для многих пациентов. Я считаю, что это лечение будет крайне актуальным в ближайшем будущем. Биспецифические антитела направлены на удовлетворение нескольких потребностей. В целом для пациентов с Р/Р варианты лечения ограничены и состоят из схем, основанных на химиотерапии или монотерапии препаратами, которые не предполагают излечения. Известно, что химиотерапия менее эффективна у пациентов с рецидивами, а применение таргетных препаратов не всегда позволяет достичь длительной безрецидивной выживаемости в этих группах высокого риска.

Полученные в ходе клинических исследований показатели эффективности VsAb впечатляют: данный класс препаратов позволяет не только достигать полных длительных ремиссий у значительной доли сложных пациентов, но и улучшать ОВ. Например, одногодичная ОВ у пациентов на 3+ линии

терапии ДВККЛ при наличии ПО составила 92%, а у аналогичной популяции пациентов с ФЛ двухгодичная ОВ – 100% [16, 17]. Подобная эффективность VsAb составляет справедливую конкуренцию CAR-T терапии. Комплексная оценка этих классов препаратов требует длительного наблюдения для получения информации о показателях выживаемости в группах пациентов, ответивших на терапию, а также профиле безопасности. Именно это в конечном счете, вероятно, позволит ответить на вопрос, достижимо ли излечение, особенно у пациентов с рецидивами агрессивных В-клеточных лимфом.

Предстоит проделать большую работу по определению оптимальных условий применения этих препаратов для лечения В-клеточных НХЛ, их идеальной комбинации и последовательности применения, стратегий минимизации токсичности и, возможно, что наиболее важно, фармакодинамических биомаркеров ответа и резистентности. Но вывод напрашивается сам собой: VsAb могут изменить исходы терапии у пациентов и стать новым стандартом лечения Р/Р ФЛ и Р/Р ДВККЛ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–42. DOI:10.1056/NEJMoa011795
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 2003;41(2):154–62. DOI: 10.1200/JCO.22.02403
- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–58. DOI:10.1056/NEJMra2027612
- Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, et al. Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):144–52. DOI:10.1200/JCO.18.00400
- Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(19):2307–15. DOI:10.1182/blood.2022018893
- Alencar AJ, Moskowitz CH. Autologous Stem Cell Transplantation in the Management of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(5):467–75. DOI:10.1200/JCO.20.01751
- Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800–8. DOI:10.1182/blood-2017-03-769620
- VanDenNeste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51–7. DOI:10.1038/bmt.2015.213
- Перспективы применения биспецифических антител в третьей и последующих линиях терапии фолликулярной лимфомы (резюльция по итогам заседания совета экспертов). *Клиническая онкогематология*. 2023;16(2):227–8 [Perspectives for the use of bispecific antibodies in the third- and subsequent-line therapies of follicular lymphoma (resolution of expert panel). *Clinical Oncohematology*. 2023;16(2):227–8 (in Russian)]. DOI:10.21320/6nkr3a68
- Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019;184(5):753–9. DOI:10.1111/bjh.15708
- Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74. DOI:10.1038/s41408-020-00340-z
- Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):74. DOI:10.1186/s12885-023-10546-6
- Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2023;108(3):822–32. DOI:10.3324/haematol.2022.281421
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055–65. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00335-7
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–31. DOI:10.1056/NEJMoa2206913
- Dickinson M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) large b-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal phase II study. *Hematological Oncology*. 2023;41(S2):144–6. DOI:10.1002/hon.3163_95
- Sehn LH, Bartlett NL, Matasar M, et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥2 prior therapies: updated analysis of a pivotal phase II study. *Hematological Oncology*. 41:122–5. DOI:10.1002/hon.3163_83

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU