

Безопасность и эффективность терапии ниволумабом в дозе 40 мг в лечении пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина: промежуточные данные I/II фазы клинического исследования (NCT03343665)

Лепик К.В., Федорова Л.В., Михайлова Н.Б., Кондакова Е.В., Епифановская О.С.,
Бабенко Е.В., Залялов Ю.Р., Бейнарович А.В., Байков В.В., Афанасьев Б.В.
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

ЦЕЛИ

Оценить безопасность и эффективность терапии ниволумабом в дозе 40 мг у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В промежуточный анализ были включены 38 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина (табл.1). Ниволумаб вводился в дозировке 40 мг, вне зависимости от массы тела, 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития тяжелых нежелательных явлений. Каждые 3 месяца (6 введений) производилась оценка ответа на терапию при использовании критериев LYRIC по данным ПЭТ/КТ, а также оценка наличия нежелательных явлений на терапию в соответствии с критериями NCI CTCAE 4.03. Определение насыщения PD1 рецепторов у пациентов осуществлялось путем регистрации PD1+CD3+ клеток в образце периферической крови методом проточной цитофлуориметрии до и после 1 введения препарата.

Данное исследование зарегистрировано в базе клинических исследований clinical trials.gov (NCT03343665).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения составила 8 месяцев (1–14). Все пациенты на момент анализа живы (рис.1). Медиана введений ниволумаба 12 (4–25). Медиана дозы препарата составила 0,60 мг/кг (0,4–1,0 мг/кг). Ответ на терапию был оценен у 32 пациентов. Объективный ответ был получен у 19 (59%) пациентов, полный ответ у 13 (41%) и частичный ответ у 6 (19%) пациентов. Стабилизация заболевания была установлена у 2 (6%) пациентов, неопределенный ответ – у 4 (28,6%) пациентов, в то время как 1 (3%) пациент имел прогрессирование заболевания в качестве лучшего ответа на терапию (рис. 2).

На момент анализа у 2 (6%) пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания (через 6 и 9 месяцев после начала терапии). Нежелательные явления любой степени тяжести наблюдались у 29 (76%) пациентов, при этом 3/4 степени тяжести только у 3 (8%), в виде анемии, артрита и гепатита (табл. 2). В целом, терапия хорошо переносилась пациентами, а профиль токсичности был сопоставим с ранее опубликованными данными.

Была получена значительная редукция PD1+CD3+ клеточной популяции лимфоцитов периферической крови уже (рис. 3) после 1 инфузии ниволумаба (медиана 33% (15,7–80,1) до 1 введения против 0,7% (0–1,7) после 1 введения , p = 0,02 Wilcoxon signed-rank test).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным промежуточного анализа, распределение частоты встречаемости, вариантов нежелательных явлений, а также структура ответа на терапию у пациентов, получавших ниволумаб в дозе 40 мг, сопоставима с опубликованными данными о безопасности и эффективности препарата в стандартной дозе (3 мг/кг). Применение ниволумаба в дозе 40 мг может быть эффективным подходом терапии р/р ЛХ с удовлетворительным профилем безопасности. Необходимо увеличение исследуемой группы больных и периода наблюдения.

Рис. 1. Общая выживаемость

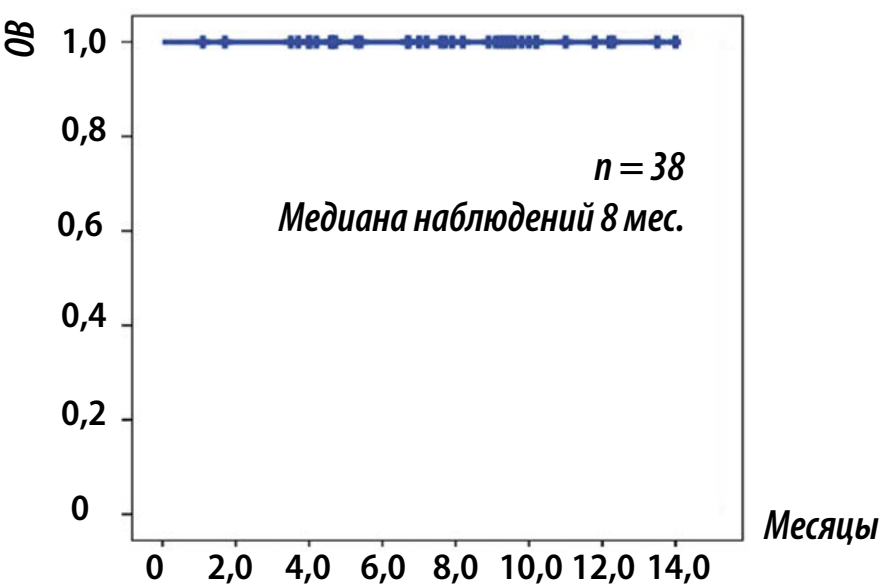


Рис. 3. Насыщение периферических PD-1 рецепторов

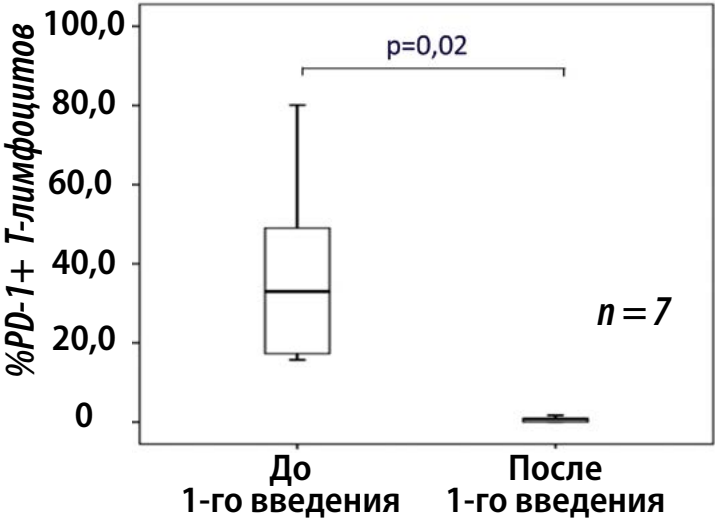


Рис. 2. Лучший ответ на терапию ниволумабом

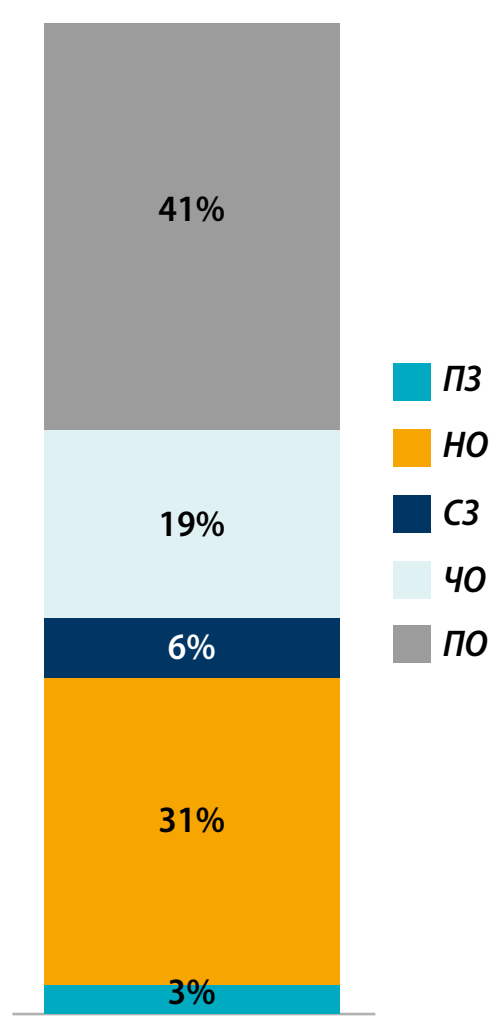


Табл. 1. Характеристики пациентов

Характеристики пациентов	n (%)
Пациенты, N	38
Медиана наблюдения, мес.	8 (1–14)
Медиана возраста, лет (диапазон)	34 (20–51)
Пол мужской/женский (%)	13/25 (34/66)
Стадия на момент диагноза (%)	
II	21 (55)
III	6 (16)
IV	11 (29)
B-симптомы (%)	30 (79)
Первично резистентное течение (%)	24 (63)
Медиана числа предшествующих линий терапии (диапазон)	4 (1–7)
Предшествующая ВДПХТ с аутоТГСК (%)	9 (24)
Предшествующая терапия БВ (%)	12 (32)
Предшествующая терапия БВ и ВДПХТ с аутоТГСК (%)	2 (5)
Стадия на момент начала терапии ниволумабом (%)	
II	7 (18)
III	2 (5)
IV	29 (76)
B-симптомы на момент начала терапии ниволумабом (%)	21 (55)
Массивная опухоль на момент начала терапии (%)	3 (8)
Статус на момент начала терапии ниволумабом (%)	
Прогрессирование	34 (89)
Частичный ответ	4 (11)
ECOG на момент начала терапии ниволумабом (%)	
0–1	22 (58)
2	11 (29)
3	4 (10)
4	1 (3)
Медиана дозы ниволумаба, мг/кг	0,60 (0,40–1,00)
Медиана числа введений ниволумаба (диапазон)	12 (4–25)

Табл. 2. Структура нежелательных явлений

НЯ	ВСЕГО		Степень 1–2		Степень 3		Степень 4	
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
ВСЕГО ПАЦИЕНТОВ	29	76	26	68	2	5	1	3
Слабость	6	16	6	16	0	0	0	0
Лихорадка	13	34	13	34	0	0	0	0
Головная боль	12	32	12	32	0	0	0	0
Периферическая нейропатия	10	26	10	26	0	0	0	0
Сердцебиение	6	16	6	16	0	0	0	0
ОРВИ	2	6	2	6	0	0	0	0
Герпесвирусная инфекция	2	5	2	5	0	0	0	0
Кашель	6	16	6	16	0	0	0	0
Одышка	7	18	7	18	0	0	0	0
Сухость во рту	8	21	8	21	0	0	0	0
Рвота	4	11	4	11	0	0	0	0
Боль в животе	5	13	5	13	0	0	0	0
Зуд	12	32	12	32	0	0	0	0
Сыпь	5	13	5	13	0	0	0	0
Гипотиреоз	4	11	4	11	0	0	0	0
Артралгия	7	18	6	16	1	3	0	0
Изменение зрения	7	18	7	18	0	0	0	0
Повышение креатинина	9	24	9	24	0	0	0	
Повышение трансаминаз	7	18	6	16	0	0	1	3
Анемия	10	26	9	23	1	3	0	0
Тромбоцитопения	4	11	4	11	0	0	0	0
Нейропения	5	13	5	13	0	0	0	0