

*На правах рукописи*

**ФЕДОРОВА ЛЮДМИЛА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ  
ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ  
КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ПОМОЩЬЮ PD-1  
ИНГИБИТОРА НИВОЛУМАБА**

3.1.28. Гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Кулагин Александр Дмитриевич** – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Саржевский Владислав Олегович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Филатова Лариса Валентиновна** – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» и на сайте [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.007.01  
доктор медицинских наук

Т.В. Глазанова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) является одним из наиболее распространенных вариантов лимфопролиферативных заболеваний с частотой новых случаев 2,6 на 100 000 населения [Савченко В.Г., 2018]. Современные стандарты первой и второй линий терапии, включающие химио- и лучевую терапию, а также аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), позволяют излечить до 70–80% пациентов [Афанасьев Б.В. и др., 2004; Мочкин Н.Е. и др., 2018; Птушкин В.В., 2007]. В случае рефрактерного и рецидивирующего (р/р) течения кЛХ прогресс связан с появлением новых препаратов, таких как брентуксимаб ведотин (БВ, конъюгат анти-CD30 антитела и активного вещества монометил ауристатина Е), а также PD-1 ингибиторов ниволумаба и пембролизумаба [Михайлова Н.Б. и др., 2014; Мякова Н.Б. и др., 2016; Саржевский В.О. и др., 2021; Тумян Г.С., 2018; Armand P. et al., 2018; Chen R. et al., 2019; Zinzani P.L. et al., 2019]. PD-1 ингибиторы продемонстрировали высокую частоту ответа, повышение выживаемости и улучшение качества жизни у пациентов с р/р кЛХ. В то же время реальная клиническая практика [Lepik K.V. et al., 2019] демонстрирует необходимость оптимизации терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (иИКТ).

Одной из возможностей, касающихся терапии иИКТ, как для пациентов с солидными опухолями, так и кЛХ, является использование более низких доз PD-1 ингибиторов, что обусловлено развитием нежелательных явлений (НЯ), а также высокой стоимостью лечения [Авксентьев Н.А. и др., 2020]. Предпосылки для снижения дозы обусловлены особенностью механизма действия иИКТ, а также результатами исследования их фармакокинетики [Agrawal S. et al., 2016]. Успешный опыт использования низких доз PD-1 ингибиторов у пациентов с различными лимфомами, в том числе кЛХ, был продемонстрирован в клинических наблюдениях, что требует проведения проспективных исследований [Chan T.S.Y. et al., 2020; Hwang Y.Y. et al., 2017].

Не менее важным вопросом является продолжительность терапии иИКТ, необходимость решения которого обусловлена НЯ, снижением качества жизни на фоне длительного лечения, а также высокой стоимостью иммунотерапии. Не изучены возможность прекращения терапии у пациентов с р/р кЛХ, достигших полного ответа, и излечивающий потенциал PD-1 ингибиторов. В литературе имеются лишь отдельные наблюдения сохранения длительной ремиссии кЛХ после отмены ниволумаба [Gauci M.L. et al., 2019; Manson G. et al., 2018], что требует дальнейших исследований и поиска прогностических факторов длительности ремиссии. Наряду с этим рассмотрение вопроса прекращения терапии иИКТ при р/р кЛХ требует адекватной оценки возможных стратегий терапии в случае развития рецидива заболевания. Одной из опций является повторное назначение PD-1 ингибиторов у пациентов, ранее достигших ответа на подобную терапию. Такая тактика оказалась эффективной при некоторых солидных опухолях [Betof Warner A. et al., 2020], а также в отдельных наблюдениях р/р кЛХ [Maiko N. et al., 2022; Manson G. et al., 2020].

Опубликованные исследования продемонстрировали, что значительная часть пациентов с р/р кЛХ не достигнет достаточного ответа на терапию PD-1 ингибиторами, разовьет рецидив или прогрессирование заболевания (ПЗ) на фоне лечения, в то время как аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых

клеток (алло-ТГСК) будет недоступной опцией у части пациентов в связи с неудовлетворительным статусом заболевания, отсутствием донора или наличием противопоказаний. Это требует продолжения консервативной противоопухолевой терапии после неудачи монотерапии иИКТ и поиска новых эффективных подходов в лечении р/р кЛХ, в том числе с целью подготовки к консолидирующей алло-ТГСК. Возможной опцией является комбинация иИКТ с химиопрепаратами и таргетной терапией (БВ). В доклинических моделях химиотерапия показала усиление иммуногенности опухоли, устранение иммуносупрессивного клеточного компонента микроокружения, что потенциально может усилить эффективность иИКТ [Liu W.M. et al., 2010; Phillips E.H. et al., 2020]. Уже существуют предпосылки для использования различных комбинаций с иИКТ у пациентов с солидными опухолями [Lazzari C. et al., 2018], а также ограниченные данные при ЛХ [Carreau N.A. et al., 2020; Herrera A.F. et al., 2019]. Требуется изучение комбинированных режимов терапии с PD-1 ингибиторами для определения оптимальной стратегии лечения пациентов с р/р кЛХ после неудачи терапии иИКТ.

#### **Степень разработанности научной темы**

Эффективность низких доз PD-1 ингибиторов в лечении пациентов с р/р кЛХ не изучена. Представлены лишь предпосылки применения сниженных доз этих препаратов в исследованиях фармакокинетики ниволумаба [Agrawal S. et al., 2016] и в отдельных клинических наблюдениях при других опухолях [Chan T.S.Y. et al., 2019; Chan T.S.Y. et al., 2020; Hwang Y.Y. et al., 2017].

Возможность прекращения терапии ниволумабом была продемонстрирована в исследовании из Франции, которое включало 11 пациентов, а данные по повторной терапии PD-1 ингибиторами представлены лишь отдельными клиническими наблюдениями [Betof Warner A. et al., 2019; Maiko, N. et al., 2022; Manson G. et al., 2018, 2020]. Таким образом, длительность ремиссии после прекращения терапии PD-1 ингибиторами, а также возможность их повторного применения требуют дальнейшей оценки.

Потенциальная эффективность комбинированного подхода с использованием PD-1 ингибиторов в сочетании с химиотерапией и другими агентами проанализирована в доклинических моделях [Liu W.M. et al., 2010; Peng J. et al., 2015], а также в клинической практике в качестве 2-й линии терапии для лечения р/р кЛХ и после неудачи иммунотерапии PD-1 ингибиторами [Carreau, N.A. et al., 2020; Herrera, A.F. et al., 2018; Herrera, A.F. et al., 2019]. Однако данные являются несистематизированными и требуют накопления клинического опыта и его анализа для оптимизации терапии р/р кЛХ, особенно после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами.

Эти положения определили цель и задачи настоящего исследования.

#### **Цель исследования**

Оценить эффективность и безопасность модифицированных режимов иммуно- и химиотерапии с включением PD-1 ингибитора ниволумаба, а также разработать алгоритм их применения у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 40 мг у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, а также сравнить эффективность модифицированного дозового режима ниволумаба со стандартным 3 мг/кг.

2. Установить факторы, влияющие на длительность ремиссии у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина после прекращения терапии ниволумабом.
3. Изучить эффективность и профиль токсичности повторной монотерапии PD-1 ингибитором у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, ответивших на первичную терапию ингибиторами иммунных контрольных точек.
4. Оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.

### **Научная новизна**

Впервые у больных с р/р кЛХ в проспективном исследовании доказаны эффективность и безопасность терапии ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг. Впервые продемонстрированы сопоставимые частота общего ответа, общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) при использовании двух дозовых режимов ниволумаба (40 мг и 3 мг/кг).

Были подтверждены данные о возможности достижения длительной ремиссии заболевания у пациентов с р/р кЛХ после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе, а также впервые продемонстрировано прогностическое значение влияния клинических факторов на длительность ремиссии.

Впервые была показана эффективность и описан профиль токсичности повторной монотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ, ранее достигших ответа на терапию иИКТ.

Впервые доказаны эффективность и безопасность комбинированных режимов терапии с использованием ниволумаба, химио- и таргетных препаратов после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Исследование содержит данные об эффективности и безопасности терапии ниволумабом в дозе 40 мг у пациентов с р/р кЛХ. Описан прогноз пациентов с р/р кЛХ после прекращения терапии ниволумабом в полном и частичном ответе, а также потенциальные прогностические факторы длительности ремиссии заболевания после остановки терапии. Определены эффективность и безопасность повторной терапии PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ, достигших ответа на предшествующую терапию иИКТ. В рамках реальной клинической практики описаны эффективность и безопасность комбинированной терапии PD-1 ингибиторами с химио- и таргетными препаратами в группе пациентов с р/р кЛХ после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами. Полученные результаты могут позволить оптимизировать терапию PD-1 ингибиторами у пациентов с р/р кЛХ для достижения наибольшей эффективности лечения и повышения качества жизни пациентов при снижении стоимости лечения.

### **Методология и методы исследования**

Научная методология исследования основывалась на системном подходе к изучаемой проблеме оптимизации лечения больных с р/р кЛХ на основе комплексного рассмотрения вопросов эффективности и безопасности модифицированных режимов терапии с использованием PD-1 ингибитора ниволумаба. В работе использованы клинические, статистические и общенаучные методы исследования (наблюдение, измерение, тестирование гипотез).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование ниволумаба в дозе 40 мг является эффективным и безопасным режимом дозирования у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина с отсутствием статистически значимых различий в частоте общего ответа, длительности ОВ и БПВ при сравнении с дозовым режимом 3 мг/кг.
2. Длительность ремиссии после прекращения терапии ниволумабом у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина зависит от глубины достигнутого ответа, а при отмене терапии в полном ответе связана с полом пациента.
3. Повторная терапия ниволумабом у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, ранее достигших объективного ответа на терапию, является эффективным и безопасным подходом.
4. Комбинированная терапия с использованием ниволумаба, химио- и таргетных агентов является эффективным методом лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами. Вариант комбинированной терапии не влиял на длительность ремиссии, но влиял на частоту достижения объективного ответа, а также на частоту развития нежелательных явлений. Комбинированная терапия продемонстрировала свою безопасность в лечении пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования базируется на спланированном дизайне, достаточной выборке и длительном периоде наблюдения за пациентами, использовании стандартных методов диагностики, оценки безопасности и эффективности терапии, применении современных методов сбора, обработки исходной информации, статистического анализа, адекватных поставленным задачам.

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на российских и международных конференциях: II Московская международная школа гематологов (2021), XVI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия «Золотая осень» (2021), XIII, XIV, XV Raisa Gorbacheva memorial meeting “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy” (2019–2021), конгресс ESMO (2021), конференция «Молекулярно-генетический взгляд на проблемы диагностики, лечения и профилактики онкогематологических заболеваний. Практическое применение стандартов и клинических рекомендаций» (2021), конференция «Лимфопролиферативные заболевания и плазмоклеточные дискразии: новые подходы к терапии» (2021), III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Лимфома Ходжкина» (2021), VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020» (2020), XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (2020).

Результаты исследования были также представлены в виде тезисов и постерных докладов на российских и международных конференциях: конференция «Злокачественные лимфомы» (2019–2021), II Московская международная школа гематологов (2021), VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов России (2022), конгрессы ESMO (2021), ESMO Immuno-Oncology (2020), European Hematology Association (2018–2021), EBMT (2019–2022), ASH (2020), ESH International Conference (2019).

### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 6 и п. 13.

### Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени проф. Б.В. Афанасьева и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова Минздрава России, в практическую работу СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» и ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск.

### Публикации

Результаты исследования представлены в виде 20 публикаций, в том числе 7 научных статей в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе Scopus.

### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и 19 рисунков. Библиографический список включает 34 источника на русском языке и 173 на иностранных языках.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### Характеристика пациентов

В исследование были включены 166 пациентов старше 18 лет с диагнозом р/р кЛХ, получавшие терапию PD-1 ингибитором ниволумабом в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с февраля 2016 по январь 2022 г. (таблица 1). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 11/2019 от 28 ноября 2019 г.) Медиана времени наблюдения за пациентами составила 52 (6–70) месяца.

Таблица 1 – Характеристика пациентов

Характеристика	Значение (n=166)
Возраст, года (диапазон)	35 (18–66)
Пол мужской/женский, n (%)	73/93 (44/56)
III-IV стадия заболевания на момент установки диагноза, n (%)	98 (59)
Первично рефрактерное течение/ Ранний рецидив, n (%)	133 (80)
Число линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	4 (1–10)
Ауто-ТГСК в анамнезе, n (%)	61 (37)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе, n (%)	80 (48)
В-симптомы на момент начала ниволумаба, n (%)	97 (58)
ECOG статус на момент начала ниволумаба >1, n (%)	43 (26)

В рамках исследования были выделены следующие группы (рисунок 1):

— в 1-ю группу проспективно были включены пациенты с р/р кЛХ, ранее не получавшие PD-1 ингибиторы, которым проводилась терапия ниволумабом в дозе 40 мг вне зависимости от массы тела (n = 50);

— во 2-ю группу были включены пациенты с р/р кЛХ, которым терапия ниволумабом в монорежиме была остановлена по различным причинам в полном или частичном ответе (n = 47). Среди них выделена подгруппа пациентов (n = 21) с рецидивом/ПЗ, которым монотерапия ниволумабом была назначена повторно;

— в 3-ю группу исследования были включены пациенты, которым по причине неэффективности монотерапии ниволумабом была инициирована терапия ниволумабом в комбинации с химио- или таргетными препаратами (n = 91).

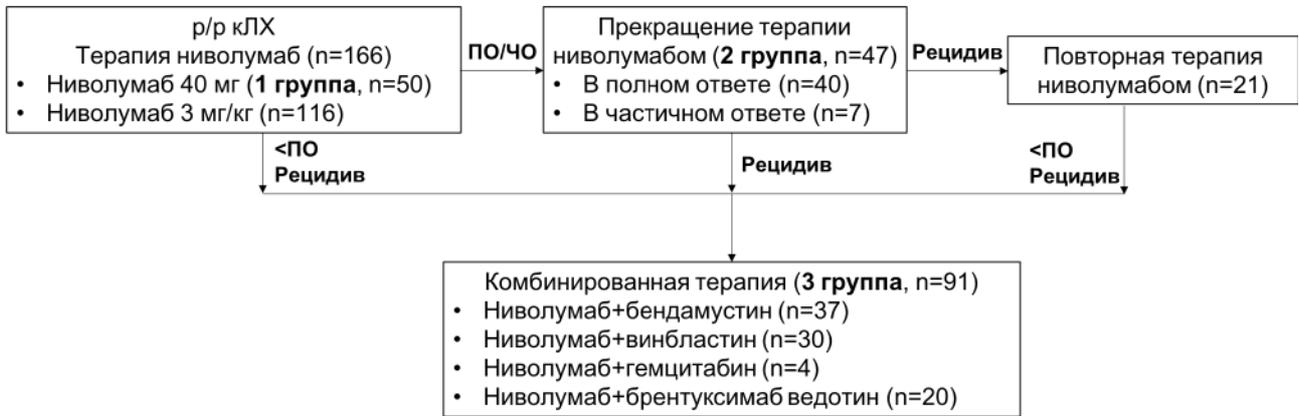


Рисунок 1 — Формирование групп исследования

### Методы терапии

Все пациенты получали монотерапию ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг или 3 мг/кг 1 раз в 14 дней. Пациенты из группы 1 получали ниволумаб в дозе 40 мг 1 раз в 14 дней. Терапия продолжалась до момента прогрессирования или развития тяжелых НЯ.

У 47 пациентов, достигших ПО или ЧО на фоне монотерапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг или 40 мг, терапия ниволумабом была остановлена по различным причинам: окончание программы расширенного доступа, развитие тяжелых НЯ, отказ от продолжения терапии. При развитии рецидива или ПЗ 21 пациенту проводилась повторная терапия ниволумабом в монорежиме (0,5–3 мг/кг) 1 раз в 14 дней до ПЗ или развития тяжелых НЯ.

При недостаточной эффективности терапии ниволумабом в монорежиме, развитии ПЗ или рецидива 91 пациенту проводилась комбинированная терапия ниволумабом с химио- или таргетными препаратами в следующих режимах:

— ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1, 15, бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> Д1,2, цикл 28 дней

— ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1, винбластин 10 мг Д1, цикл 14 дней

— ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1,15, гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> Д1,8,15, цикл 28 дней

— ниволумаб 0,5–3 мг/кг Д1, брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг, цикл 21 день.

Продолжительность терапии определялась ее эффективностью и переносимостью, а также поставленной целью лечения (подготовительная терапия перед алло-ТГСК или терапия спасения).

### **Методы оценки эффективности терапии**

Оценка эффективности терапии проводилась на основании ПЭТ-КТ всего тела с использованием радиофармпрепарата  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы каждые 3 месяца в процессе лечения. После прекращения терапии статус заболевания оценивался каждые 6 месяцев в течение 1 года, далее каждые 12 месяцев. Использовались критерии LYRIC (LYmphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) [Cheson et al., 2016]. Кроме ПЭТ-КТ, анализировались жалобы, наличие В-симптомов, проводились физикальное исследование, контроль клинического и биохимического исследования крови каждые 14 дней в процессе лечения, далее каждые 3 месяца после его завершения.

### **Методы оценки безопасности терапии**

Оценка НЯ производилась перед каждым курсом терапии с помощью сбора жалоб, физикального исследования, клинического, биохимического анализов крови. Каждые 3 месяца выполнялось исследование уровня тиреотропного гормона, Т3, Т4, электрокардиография. Дополнительные диагностические мероприятия проводились в зависимости от полученных данных о наличии НЯ со стороны различных систем органов.

Степень тяжести НЯ определялась согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Диагностический алгоритм и лечебная тактика при развитии иммуноопосредованных НЯ на фоне терапии PD-1 ингибиторами определялись в соответствии с клиническими рекомендациями European Society for Medical Oncology (ESMO) по контролю токсичности на фоне иммунотерапии [Naanen J. et al., 2017], а также NCCN.

### **Проточная цитометрия**

Оценка соотношения (%) PD1+CD3+ к общему числу CD3+ клеток периферической крови проводилась перед началом терапии ниволумабом в дозе 40 мг и после первого введения у 7 пациентов методом проточной цитометрии (цитометр BD FACSCantoII, США, моноклональные антитела Miltenyi biotec, Германия). Использовался следующий набор антител для проточной цитометрии: CD3, CD4, CD8, CD56, PD-1 (CD279).

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Для анализа результатов исследования использовались методы непараметрической статистики согласно международным рекомендациям по обработке и представлению данных с учетом особенностей медико-биологических исследований.

При описании групп пациентов и полученных данных использованы число наблюдений, пропорции, медианы, диапазоны значений и 95% доверительные интервалы (ДИ). Эффективность лечения анализировали с помощью оценки частоты общего ответа (ОО), ОВ, БПВ. Понятие ОО включало достижение полного (ПО) и частичного ответа (ЧО). Общая выживаемость определялась как время от начала терапии (ниволумаб в монорежиме или комбинированная терапия) до смерти от любой причины. Беспрогрессивная выживаемость определялась как время от начала терапии (ниволумаб в монорежиме или комбинированная терапия) до рецидива, прогрессирования или смерти от любой причины. Пациенты, у которых не произошло событие, цензурировались на момент последнего контакта, а также начала дополнительной терапии, если ранее не произошел рецидив/прогрессирование заболевания. Для анализа ОВ и БПВ использовали метод Каплана–Майера.

Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов  $\chi^2$  и точного теста Фишера. Непрерывные переменные оценивались с помощью U критерия Манна–Уитни. Для оценки влияния независимых переменных на функцию выживаемости использовалась регрессия Кокса с представлением значения отношения рисков (ОР). Статистическая значимость различий при повторных измерениях количества CD3+PD1+ Т клеток оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при значениях  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка выполнялась в пакетах SAS 9.3, r 3.4.1; SPSS 17 и EZR, версия 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 40 мг

Медиана наблюдения в 1-й группе исследования составила 44 (11–55) месяца. Медиана числа введений ниволумаба составила 19 (2–49). Медиана дозы ниволумаба из расчета на массу тела составила 0,6 (0,4–1,0) мг/кг.

ОО был достигнут у 33 (66%) пациентов: ПО — 19 (38%), ЧО — 14 (28%), СЗ — 3 (6%), ПЗ — 3 (6%) и НО — 11 (22%) (рисунок 2). Медиана числа введений ниволумаба до момента достижения лучшего ответа составила 6 (2–24).

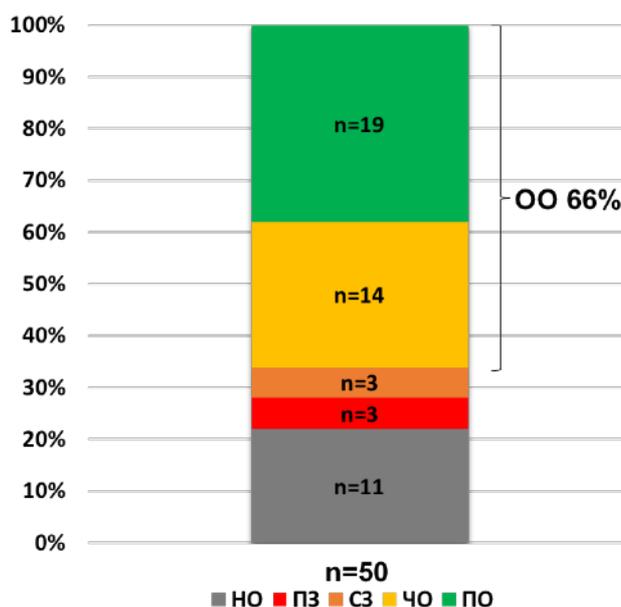


Рисунок 2 — Структура лучшего ответа на терапию ниволумабом 40 мг

На момент анализа умер 1 больной вследствие развития вторичного миелодиспластического синдрома. Медиана ОВ не была достигнута, 3-летняя ОВ составила 97,8% (95% ДИ 93,7–100%) (рисунок 3А). Рецидив или ПЗ развились у 34 (68%) пациентов. В результате медиана БПВ составила 21,9 месяца (95% ДИ, 16,75–27,05), 3-летняя БПВ составила 25,6% (95% ДИ, 13,4–48,9%) (рисунок 3Б). При этом доза ниволумаба на килограмм массы тела не влияла на БПВ (ОР = 0,26, 95% ДИ 0,02–4,23;  $p = 0,345$ ).

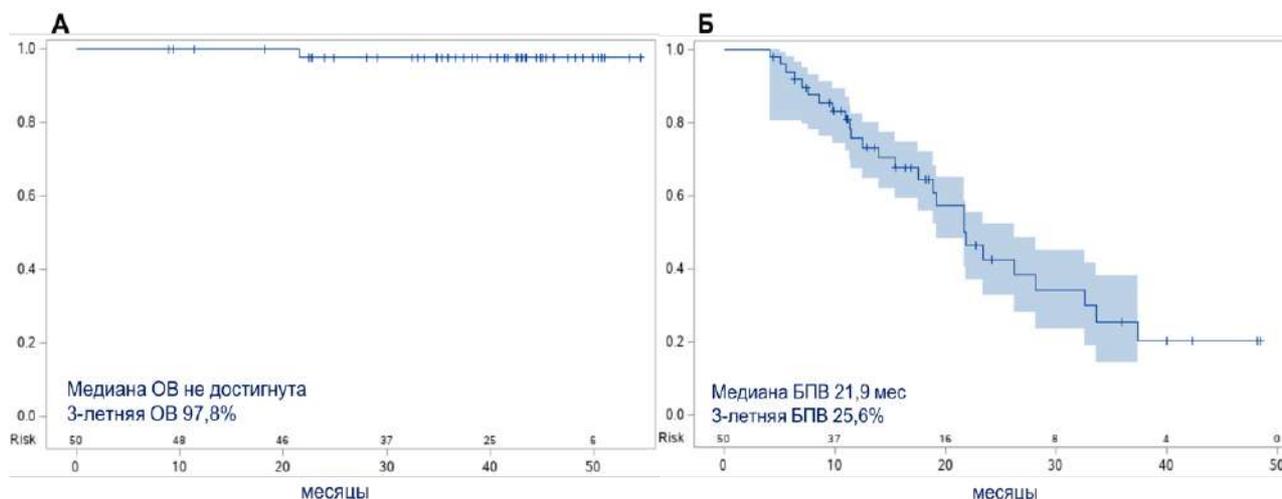


Рисунок 3 — ОВ (А) и БПВ (Б) после терапии ниволумабом 40 мг

В ходе анализа количества клеток PD1+CD3+ в образцах периферической крови у 7 пациентов выявлено близкое к полному насыщению PD-1 рецепторов на фоне использования сниженных доз ниволумаба. Медиана доли PD1+CD3+ клеток в периферической крови до первой инфузии ниволумаба составила 33% (диапазон 15,7–80,1%) со статистически значимым снижением после первой инфузии с медианой 0,7% (диапазон 0–1,7%) ( $p = 0,02$ ) (рисунок 4).

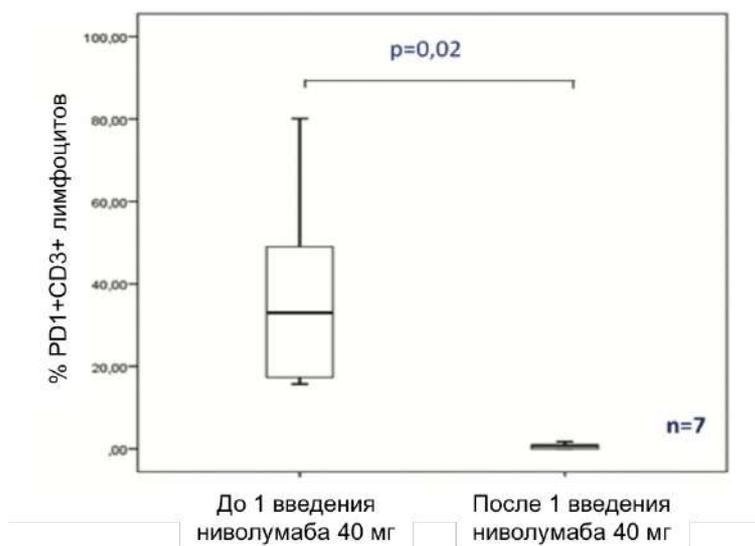


Рисунок 4 — Динамика доли CD3+PD1+ клеток периферической крови до начала терапии ниволумабом 40 мг и после первого введения

Нежелательные явления любой степени тяжести развились у 33 (66%) пациентов, в том числе 3–4-й степени у 5 (10%) пациентов, и включали артралгию 3-й степени, повышение трансаминаз 4-й степени, пульмонит 4-й степени, миокардит 3-й степени, а также вторичный МДС, который привел к смерти пациента.

На момент анализа 48 (96%) пациентов завершили терапию ниволумабом 40 мг по различным причинам. Дополнительная терапия была назначена в 39 (78%) случаях в связи с ПЗ, рецидивом или недостаточной эффективностью монотерапии ниволумабом 40 мг. У 5 пациентов была выполнена алло-ТГСК.

### Сравнение эффективности терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг

Было проведено сравнение эффективности терапии ниволумабом в дозе 40 мг ( $n = 50$ , группа Ниво 40) и 3 мг/кг ( $n = 116$ ). Сравнимые группы были сопоставимы по основным характеристикам, за исключением более частой предшествующей терапии БВ (53% против 36%,  $p = 0,039$ ) и большего числа линий терапии (5 против 4,  $p = 0,011$ ) в контрольной группе. Медиана наблюдения в 1-й группе исследования составила 44 (11–55), в группе сравнения — 60 (6–70) месяцев. Медиана числа курсов ниволумаба в 1-й группе составила 19 (2–49), во 2-й группе — 20 (1–32).

Эффективность сравниваемых дозовых режимов ниволумаба и скорость достижения лучшего ответа оказались идентичными в сравниваемых группах. Общий ответ в 1-й группе исследования был достигнут у 66% пациентов против 67% в ретроспективной группе сравнения ( $p = 0,962$ ). Медиана числа циклов терапии до достижения лучшего ответа в 1-й и 2-й группе составила 6 (2–24) и 6 (1–27) циклов соответственно.

Структура лучшего ответа приведена на рисунке 5.

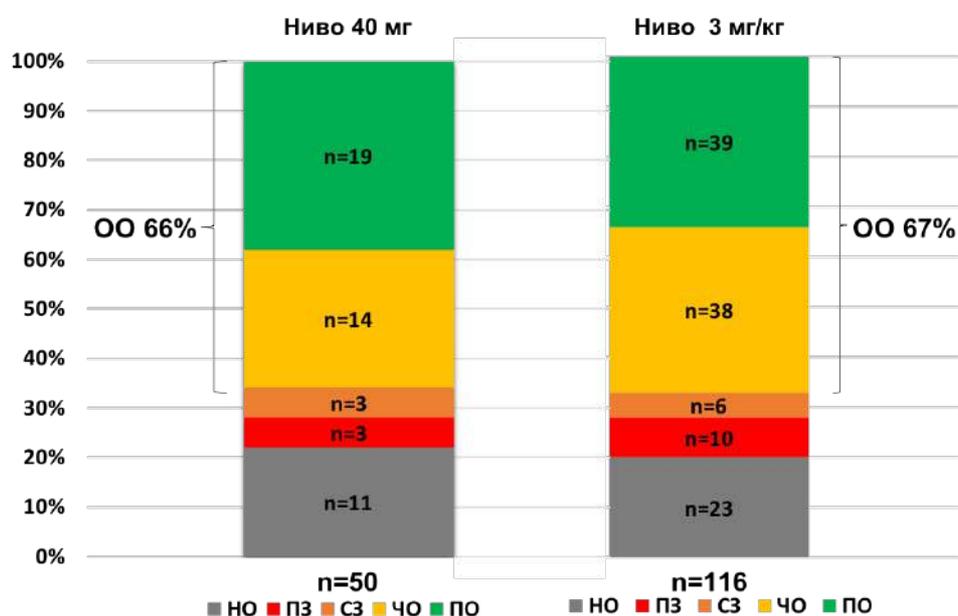


Рисунок 5 — Сравнение структуры лучшего ответа на фоне терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг

При медиане наблюдения 44 (11–55) месяца и 60 (6–70) месяцев умерли 1 и 8 пациентов в исследуемой и контрольной группах соответственно. В результате медиана ОВ не была достигнута в обеих группах, 3-летняя ОВ составила 97,8% (95% ДИ, 93,7–100%) в 1-й группе исследования против 96,5% (95% ДИ, 91,0–98,7%) в ретроспективной группе сравнения ( $p = 0,356$ ) (рисунок 6А). Рецидив или ПЗ развились у 34 (68%) и 85 (73%) пациентов в группе Ниво 40 и контрольной группе соответственно. Медиана БПВ составила 21,9 месяца (95% ДИ, 17,5–32,6) в группе Ниво 40 против 18,8 месяца (95% ДИ, 13,5–24,1) в ретроспективной группе сравнения, 3-летняя БПВ составила 25,6% (95% ДИ, 13,4–48,9%) против 27% (95% ДИ, 17,3–37,6) соответственно ( $p = 0,356$ ) (рисунок 6Б).

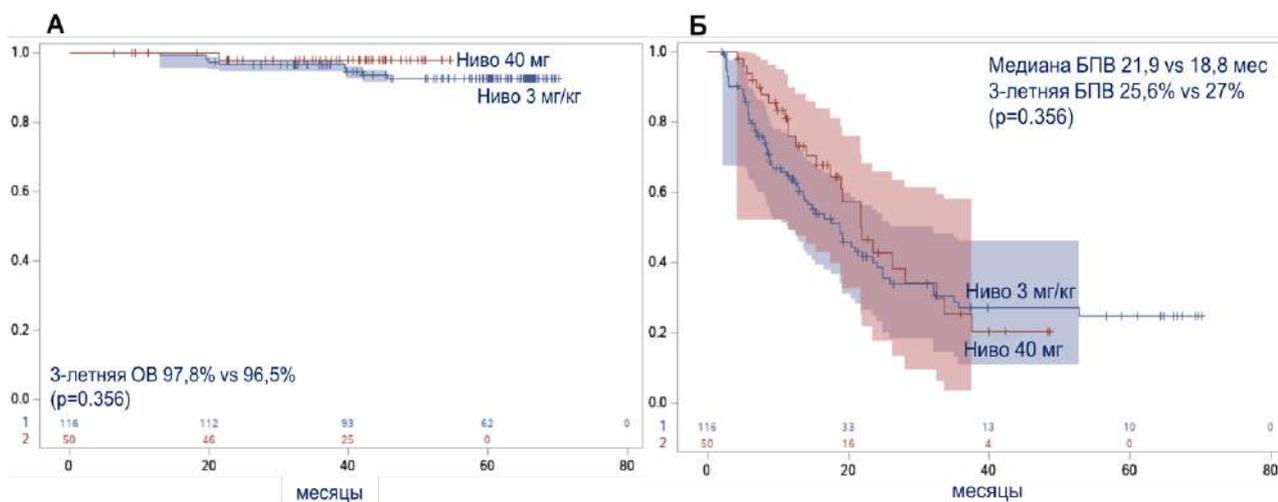


Рисунок 6 — ОВ (А) и БПВ (Б) пациентов с р/р кЛХ после терапии ниволумабом в зависимости от дозы препарата (40 мг против 3 мг/кг)

### Длительность ремиссии после прекращения терапии ниволумабом

Терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг ( $n=29$ ) или 40 мг ( $n=18$ ) была остановлена 47 пациентам в полном ( $n=40$ ) или частичном ответе ( $n=7$ ). Причинами для остановки терапии являлись: развитие НЯ 3–4-й степени у 6 (13%) пациентов, окончание программы расширенного доступа у 27 (57%) пациентов, в связи с отказом продолжать терапию у 14 (30%) пациентов.

Медиана наблюдения от момента остановки терапии составила 41 (1–58) месяц. Все пациенты на момент анализа были живы. Медиана БПВ во всей группе пациентов (ПО и ЧО) составила 18,8 месяца (95% ДИ, 11,67-NA), 3-летняя БПВ — 35,8% (95% ДИ, 21,8–50,0).

Медиана БПВ в группе остановки терапии ниволумабом в ПО составила 24,1 месяца (95% ДИ 10,84–37,42), 3-летняя БПВ 41,5% (95% ДИ 28,2–61%) (рисунок 7А). Все пациенты, которым терапия ниволумабом была остановлена в ЧО, на момент анализа развили ПЗ. Медиана БПВ составила 7,8 месяца в сравнении с 24,1 месяца при отмене терапии в ПО ( $p=0,013$ ) (рисунок 7Б).

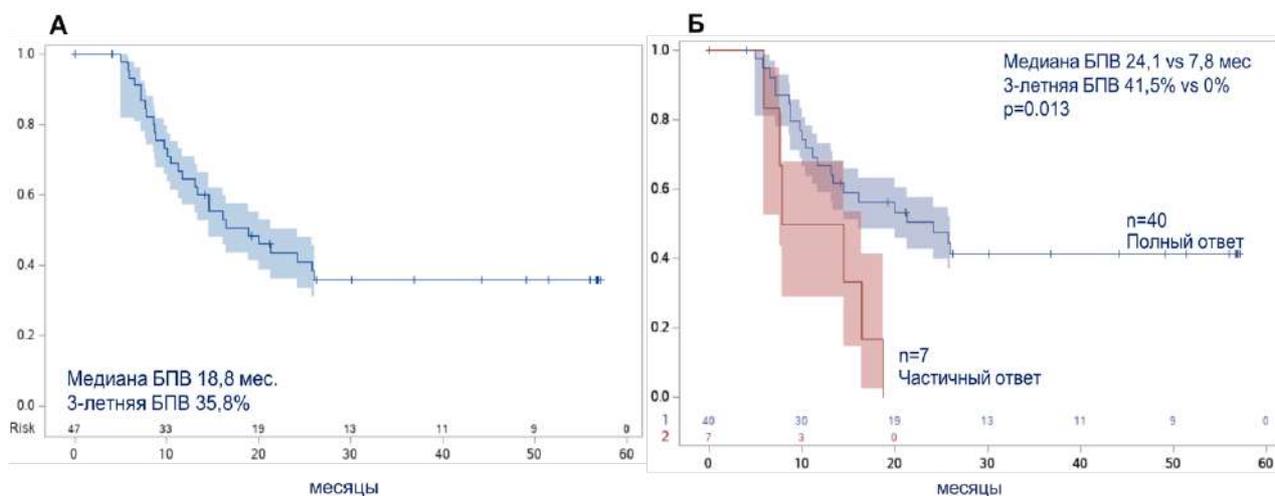


Рисунок 7 — БПВ пациентов с р/р кЛХ после остановки терапии ниволумабом во всей группе (А), а также в зависимости от статуса заболевания на момент прекращения терапии (Б)

Рецидив заболевания развился у 28 (60%) пациентов. У 27 пациентов на момент проведения анализа была начата дополнительная терапия: ниволумаб в монорежиме (n = 21, 78%), пембролизумаб в монорежиме (n = 1, 4%), комбинированная терапия ниволумабом с химио- или таргетными препаратами (n = 2, 7%), химиотерапия (n = 2, 7%), монотерапия брентуксимабом ведотином (n = 1, 4%). Одному пациенту после дополнительной консервативной терапии в ЧО была выполнена алло-ТГСК.

### **Прогностические факторы продолжительности ремиссии после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе**

Однофакторный анализ независимых прогностических факторов, влияющих на продолжительность ремиссии после прекращения терапии ниволумабом в ПО (n = 40), выявил статистическую значимость пола пациентов. Медиана БПВ в группе женщин составила 26 месяцев (95% ДИ, 13,3-NA) против 10,6 месяца (95% ДИ, 5,8–21,3) в группе мужчин, в то время как 3-летняя БПВ составила 49% (95% ДИ, 29,5–66,3) против 20% (95% ДИ, 3,1–47,5) соответственно (p = 0,034).

Корректная оценка влияния различных факторов на ОВ была невозможна в связи с малым числом событий.

### **Эффективность и безопасность повторной терапии PD-1 ингибиторами**

Повторная терапия ниволумабом в монорежиме была назначена 21 пациенту в связи с рецидивом/ПЗ после прекращения терапии ниволумабом в ПО или ЧО. Медиана наблюдения составила 28 (1–48) месяцев. Ниволумаб был назначен в дозе 40 мг 10 (48%) и в дозе 3 мг/кг 11 (52%) пациентам. На момент анализа ответ был оценен у 20 пациентов. Общий ответ был достигнут в 14 случаях (70%) пациентов. Структура ответа включала ПО, ЧО и НО у 9 (45%), 5 (25%) и 6 (30%) пациентов соответственно (рисунок 8).

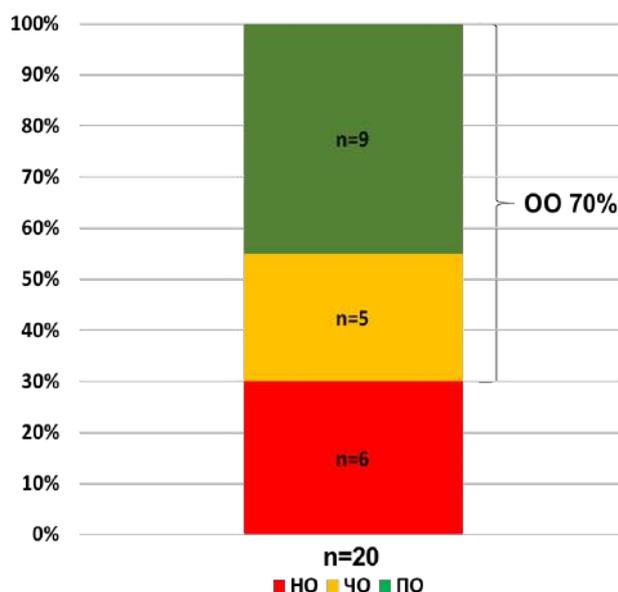


Рисунок 8 — Структура лучшего ответа на фоне повторной монотерапии ниволумабом у пациентов с р/р КЛХ

Все пациенты на момент анализа были живы. ПЗ или рецидив после повторной терапии ниволумабом документированы у 12 (57%) пациентов. В результате медиана

БПВ составила 22,7 месяца (95% ДИ, 16,5-NA), а вероятность БПВ в течение 2 лет — 45,7% (95% ДИ, 26,1–80,0) (рисунок 9).

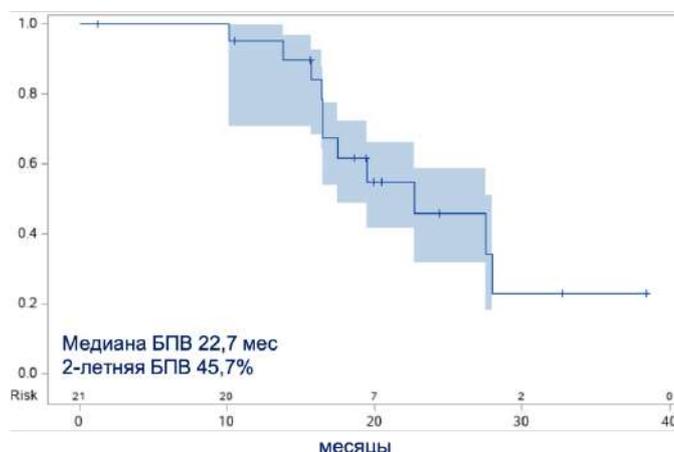


Рисунок 9 — БПВ пациентов с р/р кЛХ после повторной монотерапии ниволумабом

НЯ на фоне повторной терапии ниволумабом развились у 8 (38%) пациентов. НЯ 3–4-й степени были зарегистрированы у 3 (14%) пациентов, в том числе в 2 случаях без анамнеза тяжелых НЯ при первичном лечении. Примечательно, что в 6 из 8 случаев, несмотря на наличие тяжелых НЯ при первичной терапии, повторное лечение не сопровождалось НЯ 3–4-й степени. Все случаи НЯ 3–4-й степени разрешились на фоне проводимых мероприятий.

На момент анализа 11 из 12 пациентам, у которых произошел рецидив или ПЗ после повторной терапии ниволумабом, была назначена дополнительная терапия: монотерапия ниволумабом ( $n = 5$ , 46%), комбинированная терапия ниволумабом с химио- или таргетной терапией ( $n = 4$ , 36%), брентуксимаб ведотин в монорежиме ( $n = 2$ , 18%).

### **Эффективность и безопасность комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами**

Медиана наблюдения в 3-й группе исследования составила 34 (1–62) месяца. В качестве первой комбинации 37 (41%) пациентам была проведена терапия ниволумаб + бендамустин, 30 (33%) — ниволумаб + винбластин, 4 (4%) — ниволумаб + гемцитабин и 20 (22%) — ниволумаб + брентуксимаб ведотин.

На момент анализа оценка ответа была проведена у 89 (98%) пациентов. ОО составил 59%. В качестве лучшего ответа 24 (27%) пациента достигли ПО, 28 (32%) ЧО, 10 (11%) СЗ, 10 (11%) ПЗ и 17 (19%) НО (рисунок 10).

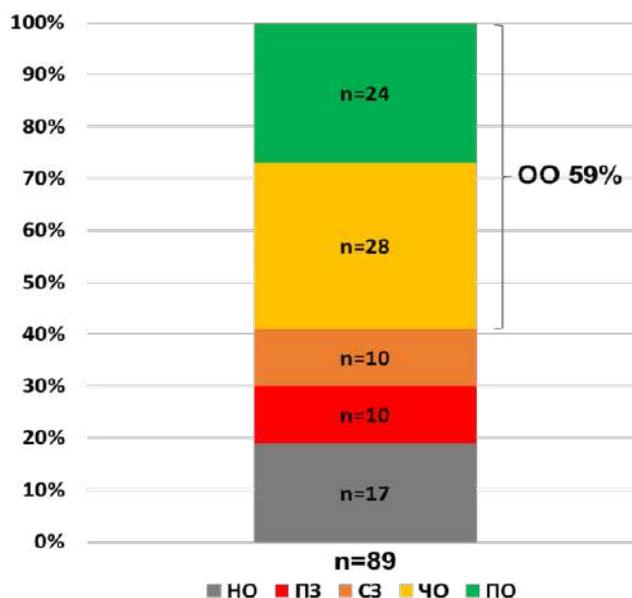


Рисунок 10 — Структура лучшего ответа на фоне первой комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами

В однофакторном анализе влияния клинических факторов на достижение ОО была выявлена значимость только варианта первой комбинации ( $p = 0,049$ ). В результате проведения попарного анализа было определено, что комбинация ниволумаб + бендамустин имеет преимущество в достижении ОО в сравнении с комбинацией ниволумаб + винбластин (69% против 38%,  $p = 0,016$ ).

При медиане наблюдения 34 (1–62) месяца оставались живы 83 (91%) пациента, умерли 8 (9%) пациентов. Причинами смерти являлись: осложнения алло-ТГСК у 3 (3%), вторичный миелодиспластический синдром у 1 (1%), ПЗ у 2 (2%), внебольничная пневмония у 1 (1%) и новая коронавирусная инфекция у 1 (1%) пациента. В результате медиана ОВ в 3-й группе исследования не была достигнута, 3-летняя ОВ составила 87,3% (95% ДИ, 75,9–93,5) (рисунок 11А).

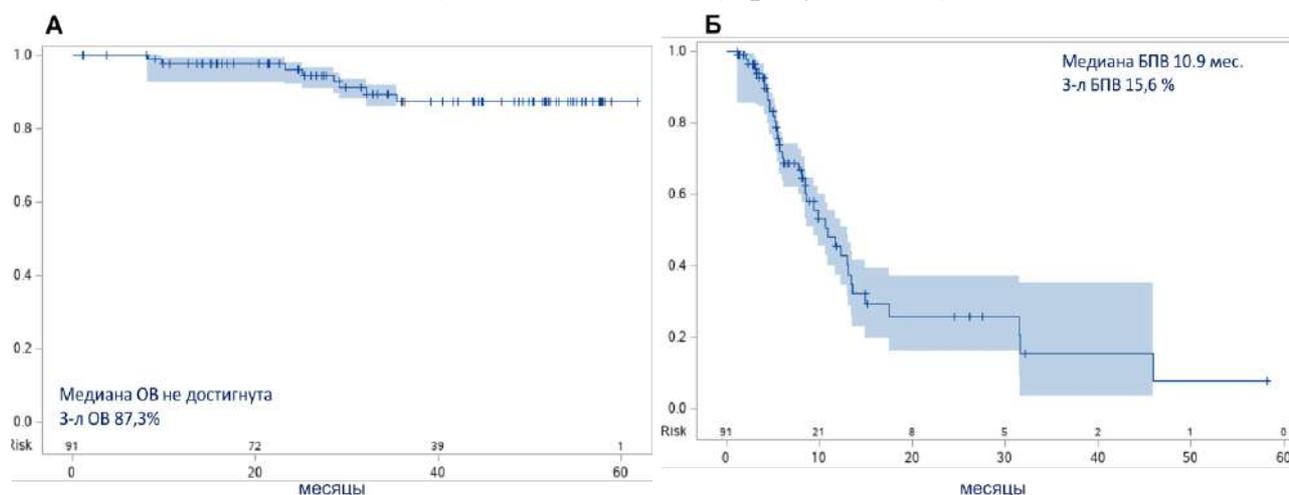


Рисунок 11 — ОВ (А) и БПВ (Б) на фоне первой комбинированной терапии с ниволумабом и химио- или таргетными препаратами

Прогрессирование или рецидив заболевания развились у 64 (70%) пациентов. Медиана БПВ составила 10,9 месяца (95% ДИ, 7,8–13,9), 3-летняя БПВ — 15,6% (95% ДИ, 6,4–37,9%) (рисунок 11Б).

Несмотря на лучший ОО на комбинацию ниволумаб + бендамустин, не было выявлено статистически значимых различий при сравнении БПВ после первой комбинированной терапии в зависимости от варианта комбинации ( $p = 0,94$ ) и включения препарата из предшествующих линий ( $p = 0,552$ ). Однофакторный анализ не выявил значимости других клинических факторов в отношении БПВ после первой комбинированной терапии.

НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у 63 (69%) пациентов, в том числе НЯ 3–4-й степени у 16 (18%) пациентов. Вариант первой комбинированной терапии статистически значимо влиял на частоту НЯ любой степени ( $p = 0,003$ ), но не на частоту НЯ 3–4-й степени ( $p = 0,5$ ). По данным попарного анализа была выявлена более высокая частота возникновения любых НЯ при использовании комбинации ниволумаб + бендамустин по сравнению с комбинацией ниволумаб + винбластин (86% против 52%,  $p = 0,002$ ).

### **Прогноз пациентов после комбинированной терапии ниволумабом с химио- или таргетными препаратами в зависимости от дальнейшей терапевтической тактики**

После первой комбинированной терапии 83 (91%) пациентам была начата дополнительная терапия, в том числе в 58 (64%) случаях проведены 2 и более комбинированные терапии с ниволумабом и химио- или таргетной терапией.

Алло-ТГСК после комбинированной терапии была выполнена у 23 (25%) пациентов, в том числе у 6 (7%) непосредственно после первой комбинированной терапии и у 17 (19%) — после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами и нескольких линий консервативной терапии. На момент алло-ТГСК ПО был достигнут у 3 (13%), ЧО у 7 (31%), СЗ у 1 (4%), НО у 3 (13%) пациентов, тогда как у 9 (39%) пациентов сохранялось ПЗ. Причинами невыполнения алло-ТГСК были: отсутствие донора ( $n = 2$ , 2%), отсутствие ремиссии ( $n = 18$ , 20%), наличие противопоказаний ( $n = 13$ , 14%), отказ пациента ( $n = 28$ , 31%), несколько причин ( $n = 2$ , 2%), выбыл из-под наблюдения ( $n = 2$ , 2%), этап подготовки к алло-ТГСК ( $n = 1$ , 1%). Алло-ТГСК уже была выполнена в анамнезе у 2 (2%) пациентов.

У пациентов ( $n = 85$ ), продолжавших консервативную терапию после первой комбинированной терапии, медиана БПВ составила 13 месяцев (95% ДИ, 10,6–16,0), 3-летняя БПВ — 20,9% (95% ДИ, 11,5–32,3), медиана ОВ не была достигнута, 3-летняя ОВ составила 85,9% (95% ДИ, 73,3–92,8) (рисунок 12).

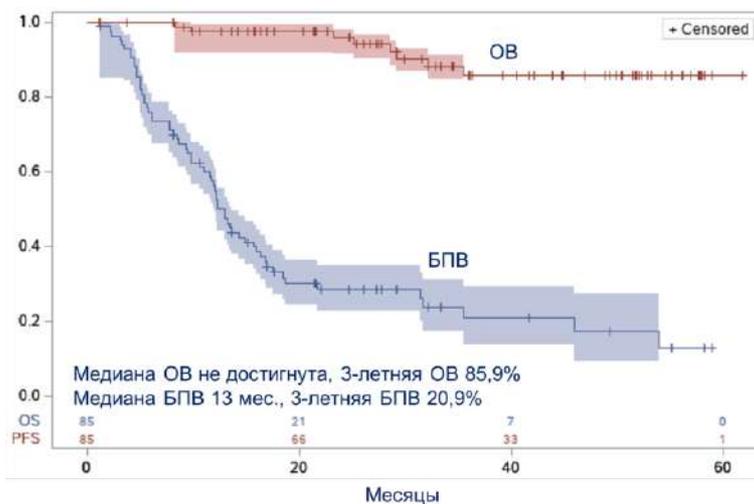


Рисунок 12 — ОВ и БПВ при продолжении другой консервативной терапии

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность модифицированных режимов монотерапии и комбинаций с включением ингибитора PD-1 ниволумаба и обосновывает алгоритм их этапного использования у больных с р/р кЛХ (рисунок 13).



Рисунок 13 — Алгоритм применения модифицированных режимов иммунотерапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ

## ВЫВОДЫ

1. Терапия ниволумабом в дозе 40 мг является эффективной и безопасной у пациентов с р/р кЛХ (общий ответ 66%, 3-летняя ОВ 97,8%, 3-летняя БПВ 25,6%, НЯ любой степени — 66%, НЯ 3–4-й степени — 10%). Частота общего ответа, вероятность БПВ и ОВ статистически значимо не различаются при сравнении дозовых режимов ниволумаба 40 мг и 3 мг/кг.
2. Прекращение терапии ниволумабом у пациентов с р/р кЛХ в полном ответе сопряжена с более длительной БПВ по сравнению с пациентами в частичном ответе (медиана БПВ 24,1 против 7,8 месяца,  $p = 0,013$ ). Женщины имеют лучший прогноз после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе с 3-летней БПВ 49% (95% ДИ, 29,5–66,3) против 20% (95% ДИ, 3,1–47,5) у мужчин ( $p = 0,034$ ).
3. Повторное назначение ниволумаба в монорежиме является эффективным и безопасным методом лечения больных с кЛХ, утративших ответ на первичное лечение, обеспечивающим общий ответ в 70% случаев, медиану БПВ 23 месяца. Повторное использование ниволумаба обладает приемлемой токсичностью с развитием НЯ любой степени в 38% и НЯ 3–4-й степени в 14% случаев.
4. Комбинированная терапия с включением ниволумаба, химиотерапии или таргетного агента является эффективной стратегией лечения в группе пациентов с р/р кЛХ после неудачи монотерапии ниволумабом (общий ответ 59%, 3-летняя ОВ 87,3%, 3-летняя БПВ 15,6%) и имеет приемлемый профиль токсичности (НЯ любой степени — 69%, НЯ 3–4-й степени — 18%).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать новый дозовый режим ниволумаба (40 мг) в терапии пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.
2. Рассматривать возможность прекращения терапии ниволумабом у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина в случае достижения полного ответа на предшествующую терапию. При планировании прекращения терапии ниволумабом учитывать влияние пола на продолжительность ремиссии пациентов.
3. В случае рецидива/прогрессирования заболевания после прекращения терапии ниволумабом рассмотреть возможность назначения повторной монотерапии PD-1 ингибиторами у тех пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, кто ранее достиг объективного ответа на терапию PD-1 ингибиторами.
4. В случае неэффективности монотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина рассмотреть назначение комбинированной терапии с использованием PD-1 ингибиторов и химио- или таргетных агентов в качестве противорецидивной терапии.
5. При выборе протокола комбинированной терапии учитывать более высокую частоту общего ответа при одновременно более высокой токсичности комбинации ниволумаб + бендамустин по сравнению с комбинацией ниволумаб + винбластин.
6. В случае достижения ответа на комбинированную терапию с использованием PD-1 ингибиторов и химио- или таргетных агентов у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина необходимо рассмотреть возможность выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в рамках настоящей работы, могут являться основой для продолжения изучения вопросов оптимизации терапии с использованием PD-1 ингибиторов у пациентов с р/р кЛХ. Актуальными темами для дальнейшего изучения являются:

1. Использование PD-1 ингибиторов на более ранних этапах лечения пациентов с р/р кЛХ, в частности в 1-й и 2-й линиях терапии в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией или таргетной терапией.
2. Изучение эффективности терапии с использованием других вариантов PD-1 ингибиторов, а также вопросов оптимизации терапии (низкие дозы, прекращение терапии, повторное использование и комбинированные режимы).
3. Сравнение эффективности и безопасности различных вариантов PD-1 ингибиторов у пациентов с р/р кЛХ.
4. Изучение вопроса наиболее оптимальной стратегии подготовки пациентов с р/р кЛХ к алло-ТГСК, а также места для алло-ТГСК в эпоху использования новых препаратов у пациентов с ЛХ.
5. Сравнительный анализ использования различных критериев ответа (LYRIC и Lugano) для оценки отдаленных результатов эффективности терапии при помощи ингибиторов иммунных контрольных точек.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Fedorova, L.V. Retreatment with nivolumab in patients with r/r classical Hodgkin lymphoma after discontinuation of the therapy with immune checkpoint inhibitors / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, Y.R. Zalyalov, V.V. Baykov, E.V. Babenko, E.S. Borzenkova, L.A. Tsvetkova, L.V. Stelmakh, B.V. Afanasyev // *Hematological Oncology*. — 2019. — Vol. 37, S. 2. — P. 496–497. [https://doi.org/10.1002/hon.176\\_2631](https://doi.org/10.1002/hon.176_2631).

2. Fedorova, L.V. Combination of nivolumab with brentuximab vedotin in therapy of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, P.V. Kotselyabina, D.I. Shmidt, A.V. Kozlov, Y.R. Zalyalov, E.S. Borzenkova, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin // *Annals of Oncology*. — 2020. — Vol. 31, S. 4. — P. S655. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.021>.

3. Fedorova, L.V. Discontinuation of immune checkpoint inhibitors in patients with relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, P.V. Kotselyabina, E.V. Kondakova, M.O. Popova, E.S. Borzenkova, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin // *Annals of Oncology*. — 2020. — Vol. 31, S. 7. — P. S1435. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.536>.

4. Fedorova, L.V. The outcomes of nivolumab fixed dose 40 mg therapy in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, P.V. Kotselyabina, E.V. Kondakova, Y.R. Zalyalov, E.S. Borzenkova, V.V. Baykov, O.A. Epifanovskaya, E.V. Babenko, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin, N.B. Mikhailova, B.V. Afanasyev // *Blood*. — 2020. — Vol. 136, S.1. — P. 6.

5. Fedorova, L.V. Nivolumab in combination with chemotherapy or targeted therapy in the treatment of patients with relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, P.V. Kotselyabina, D.I. Shmidt, A.V. Kozlov, Y.R. Zalyalov, E.S. Borzenkova, V.V. Baykov, B.V. Afanasyev // *HemaSphere*. — 2020. — Vol. 4, S. 1. — P. 524–525. <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000404>.

6. **Лепик, К.В. Отдаленные результаты терапии ниволумабом у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических**

стволовых клеток в реальной клинической практике / К.В. Лепик, Н.П. Волков, Н.Б. Михайлова, Е.В. Кондакова, Л.А. Цветкова, Ю.Р. Залялов, Е.Е. Лепик, Л.В. Федорова, А.В. Бейнарлович, М.В. Демченкова, О.Г. Смыкова П.В. Коцелябина, И.С. Моисеев, В.В. Байков, Б.В. Афанасьев // *Клиническая онкогематология*. — 2020. — Т. 13, № 3. — С. 280–288. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-3-280-288>.

7. Lepik, K.V. A Study of Safety and Efficacy of Nivolumab and Bendamustine (NB) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma After Nivolumab Monotherapy Failure / K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, Y.R. Zalyalov, L.V. Fedorova, L.A. Tsvetkova, P.V. Kotselyabina, E.S. Borzenkova, E.V. Babenko, M.O. Popova, E.I. Darskaya, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, B.V. Afanasyev // *Hemasphere*. — 2020. — Vol. 4, N 3. — P. e401. <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000401>.

8. Lepik, K.V. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma / K.V. Lepik, L.V. Fedorova, E.V. Kondakova, Y.R. Zalyalov, E.V. Babenko, E.E. Lepik, P.V. Kotselyabina, A.V. Beynarovich, M.O. Popova, N.P. Volkov, L.V. Stelmakh, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin, B.V. Afanasyev // *Hemasphere*. — 2020. — Vol. 4, N 5. — P. e480. <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000480>.

9. Fedorova, L.V. Treatment strategy for patients with relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after PD-1 inhibitors failure: an experience of Pavlov University / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, E.V. Kondakova, E.S. Borzenkova, A.V. Beynarovich, P.V. Kotselyabina, M.O. Popova, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin // *Cellular therapy and transplantation*. — 2021. — Vol. 10, S. 3. — P. 12–13. . <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-3-1-148>.

10. Fedorova, L.V. Outcomes of patients with indeterminate response during PD-1 inhibitor therapy for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, D.I. Shmidt, K.V. Lepik, E.V. Kondakova, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin // *HemaSphere*. — 2021. — Vol. 5, S. 2. — P. 352–353. <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000566>.

11. Fedorova, L.V. Nivolumab 40 Mg Therapy in Relapsed And Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of A Single Center Matched Case-Control Study / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, P.V. Kotselyabina, E.V. Kondakova, E.S. Borzenkova, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin. Bone Marrow Transplantation. — 2021. — Vol. 56. — P. 276–278. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01343-5>.

12. Fedorova, L.V. Nivolumab discontinuation and retreatment in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, Y.R. Zalyalov, V.V. Baykov, E.V. Babenko, A.V. Koslov, I.S. Moiseev, B.V. Afanasyev // *Annals of Hematology*. — 2021. — Vol. 100, N 3. — P. 691–698. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04429-8>.

13. Gusak, A.A. Immunosuppressive Microenvironment and Efficacy of PD-1 Inhibitors in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Checkpoint Molecules Landscape and Macrophage Populations / A.A. Gusak, L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.P. Volkov, M.O. Popova, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, V.V. Baykov, A.D. Kulagin // *Cancers*. — 2021. — Vol. 13, N 22. — P. 5676. <https://doi.org/doi/10.3390/cancers13225676>.

14. Fedorova, L.V. Efficacy and safety of nivolumab combined with brentuximab vedotin after nivolumab monotherapy failure in patients with relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.P. Volkov, P.V. Kotselyabina, E.S. Borzenkova, M.O. Popova, A.V. Beynarovich, V.V. Baykov, A.V. Kozlov, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin. // *International Journal of Clinical Oncology*. — 2022. — Vol. 27. — P. 626–632. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02085-6>.

15. Козлов, А.В. Лечение рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей с использованием аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых

клеток / А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Е.В. Морозова, Т.В. Юхта, И.Ю. Николаев, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, А.Н. Швецов, А.А. Потанин, Л.В. Федорова, А.В. Ботина, В.В. Байков, Ю.А. Пунанов, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2022. — Т. 21, № 2. — С. 13–21. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-2-13-21>.

16. Федорова, Л.В. Прогноз у пациентов после остановки терапии ниволумабом и эффективность повторной терапии у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина / Л.В. Федорова, К.В. Лепик, Е.В. Кондакова, М.О. Попова, Е.С. Борзенкова, И.С. Моисеев, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2022. — Т. 15, 1 (Приложение). — С. 27–28.

17. Fedorova, L.V. High response rate with limited duration of remission after anti-PD-1-based combinations in patients with r/r cHL after nivolumab monotherapy failure: the role and optimal timing of allo-HSCT / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, A.V. Beynarovich, E.V. Kondakova, E.S. Borzenkova, P.V. Kotselyabina, M.O. Popova, I.S. Moiseev, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin // Bone Marrow Transplantation. — 2022. — Vol. 57, S. 1. — P. 451–457. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01804-5>.

18. Fedorova, L.V. Comparison of nivolumab 40 mg efficacy versus 3 mg/kg in patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, Y.V. Komarova, P.V. Kotselyabina, E.S. Borzenkova, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin // HemaSphere. — 2022. — Vol. 6 — P. 970–971. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000847188.87255.f7>.

19. Fedorova, L.V. Prognosis of patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma after nivolumab discontinuation and efficacy of nivolumab retreatment / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, Y.V. Komarova, P.V. Kotselyabina, E.S. Borzenkova, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin // HemaSphere. — 2022. — Vol. 6, S. 5. — P. 27–28. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000890808.16883.81>

20. Fedorova, L.V. The efficacy and safety of nivolumab 40 mg therapy versus 3 mg/kg in patients with relapsed and refractory classic Hodgkin lymphoma / L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, E.V. Kondakova, Y.V. Komarova, P.V. Kotselyabina, E.S. Borzenkova, V.V. Baykov, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin // HemaSphere. — 2022. — Vol. 6, S. 5. — P. 28–29. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000890816.89900.95>.

### Список сокращений

Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БВ — брентуксимаб ведотин

БПВ — беспрогрессивная выживаемость

ДИ — доверительный интервал

иИКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек

кЛХ — классическая Лимфома Ходжкина

ЛХ — лимфома Ходжкина

НО — неопределенный ответ

НЯ — нежелательные явления

ОВ — общая выживаемость

ОО — общий ответ

ОР — отношение рисков

ПЗ — прогрессирование заболевания

ПО — полный ответ

ПЭТ-КТ — совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография

р/р кЛХ — рефрактерная и рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина

СЗ — стабилизация

ЧО — частичный ответ

CD — кластер дифференцировки

PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1