

## ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## LYMPHOID TUMORS

### Эффективность и безопасность комбинации Pola-BR при рецидивах и резистентном течении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: российское многоцентровое исследование

### Efficacy and Safety of Pola-BR Combination in Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas: A Russian Multi-Center Study

О.Г. Смыкова<sup>1</sup>, А.А. Семенова<sup>2</sup>, Ю.Б. Черных<sup>3</sup>, Т.А. Митина<sup>3</sup>, А.В. Кильдюшевский<sup>3</sup>, С.К. Кравченко<sup>4</sup>, А.Е. Мисюрина<sup>4</sup>, А.У. Магомедова<sup>4</sup>, Е.А. Барях<sup>5</sup>, С.В. Самарина<sup>6</sup>, Н.П. Волков<sup>1</sup>, В.В. Маркелов<sup>1</sup>, П.В. Коцелябина<sup>1</sup>, Л.В. Федорова<sup>1</sup>, К.В. Лепик<sup>1</sup>, Е.В. Кондакова<sup>1</sup>, Л.В. Стельмах<sup>1</sup>, В.В. Байков<sup>1</sup>, Н.Б. Михайлова<sup>1</sup>, И.С. Моисеев<sup>1</sup>, Г.С. Тумян<sup>2</sup>, Е.А. Османов<sup>2</sup>, А.Д. Кулагин<sup>1</sup>

OG Smykova<sup>1</sup>, AA Semenova<sup>2</sup>, YuB Chernykh<sup>3</sup>, TA Mitina<sup>3</sup>, AV Kildyushevskii<sup>3</sup>, SK Kravchenko<sup>4</sup>, AE Misyurina<sup>4</sup>, AU Magomedova<sup>4</sup>, EA Baryakh<sup>5</sup>, SV Samarina<sup>6</sup>, NP Volkov<sup>1</sup>, VV Markelov<sup>1</sup>, PV Kotselyabina<sup>1</sup>, LV Fedorova<sup>1</sup>, KV Lepik<sup>1</sup>, EV Kondakova<sup>1</sup>, LV Stelmakh<sup>1</sup>, VV Baykov<sup>1</sup>, NB Mikhailova<sup>1</sup>, IS Moiseev<sup>1</sup>, GS Tumyan<sup>2</sup>, EA Osmanov<sup>2</sup>, AD Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

<sup>1</sup> RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

<sup>2</sup> NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, Российская Федерация, 129110

<sup>3</sup> MF Vladimirovskii Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina ul., Moscow, Russian Federation, 129110

<sup>4</sup> ФГБУ «НИИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>4</sup> National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>5</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

<sup>5</sup> Municipal Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

<sup>6</sup> ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

<sup>6</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Анализ первого опыта использования полатузумаба ведотина в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (Pola-BR) в клинической практике профильных учреждений РФ.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное многоцентровое исследование, в которое включено 39 пациентов с рецидивами и резистентным течением агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ): 31 (79 %) пациент с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, 7 (18 %) — с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой и 1 (3 %) — с лимфомой «серой» зоны. Было 20 мужчин и 19 женщин в возрасте 19–69 лет (медиана 43 года). Все больные получали терапию по схеме Pola-BR: бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни, ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в 1-й день каждого 21-дневного цикла. 19 па-

#### ABSTRACT

**Aim.** To analyze the first experience of administering polatuzumab vedotin combined with bendamustine and rituximab (Pola-BR) in clinical practice at some specialized institutions in the Russian Federation.

**Materials & Methods.** The prospective multi-center study enrolled 39 patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas (B-NHLs): 31 (79 %) patients with diffuse large B-cell lymphoma, 7 (18 %) patients with primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, and 1 (3 %) patient with gray zone lymphoma. There were 20 men and 19 women aged 19–69 years (median 43 years). All the patients were treated with Pola-BR protocol: bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> on Days 1 and 2, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1, and polatuzumab vedotin 1.8 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle. Full treatment with 6 cycles was completed by 19 patients. PET-CT was performed prior to therapy and after

циентов получили лечение в полном объеме — 6 курсов. ПЭТ-КТ выполняли до начала терапии и после 2, 4 и 6-го циклов Pola-BR. Противоопухольевый ответ оценивался в соответствии с критериями Lugano-2014. Профиль токсичности изучался путем регистрации нежелательных явлений согласно критериям NCI CTCAE, версия 5.0.

**Результаты.** Объективный ответ на терапию, согласно критериям Lugano-2014, констатирован у 24 (61,5 %) пациентов: полный — у 19 (48,7 %), частичный — у 5 (12,8 %). Стабилизация как лучший ответ на терапию зарегистрирована у 3 (7,7 %) пациентов, у 12 (30,8 %) пациентов отмечалось прогрессирование заболевания. Ко времени анализа данных медиана наблюдения составила 16,8 мес. (диапазон 5,3–24,2 мес.). 2-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 44 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 24–62 %), медиана ОВ — 20,8 мес. 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 27 % (95% ДИ 12–43 %), медиана ВБП — 7,3 мес. Нежелательные явления III–IV степени включали анемию ( $n = 4$ ; 10,3 %), нейтропению ( $n = 15$ ; 38,5 %), тромбоцитопению ( $n = 3$ ; 7,7 %), фебрильную нейтропению ( $n = 2$ ; 5,1 %). У 2 пациентов с гепатитом В в анамнезе выявлена реактивация вируса на фоне терапии Pola-BR. Случаев периферической нейропатии не наблюдалось.

**Заключение.** Результаты, полученные в реальной клинической практике, соответствуют опубликованным в литературе данным и демонстрируют, что лечение на основе полатузумаба ведотина (схема Pola-BR) имеет управляемый профиль токсичности и является перспективным методом противоопухольевого воздействия при рецидивах и резистентном течении агрессивных В-НХЛ.

**Ключевые слова:** полатузумаб ведотин, агрессивные В-НХЛ, рецидивы, резистентное течение, результаты лечения.

**Получено:** 13 марта 2022 г.

**Принято в печать:** 8 июня 2022 г.

*Для переписки:* Олеся Геннадьевна Смыкова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел: +7(981)144-67-95; e-mail: olesya.gen@gmail.com

*Для цитирования:* Смыкова О.Г., Семенова А.А., Черных Ю.Б. и др. Эффективность и безопасность комбинации Pola-BR при рецидивах и резистентном течении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: российское многоцентровое исследование. Клиническая онкогематология. 2022;15(3):232–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-232-239

the 2nd, 4th, and 6th Pola-BR cycles. The tumor response was evaluated according to the Lugano 2014 criteria. The toxicity profile was assessed by means of reporting adverse events according to the NCI CTCAE, version 5.0.

**Results.** Objective response to the therapy, according to the Lugano 2014 criteria, was identified in 24 (61.5 %) patients: 19 (48.7 %) of them showed the complete response, and 5 (12.8 %) of them showed the partial one. Stable disease as best response to the therapy was reported in 3 (7.7 %) patients, disease progression was observed in 12 (30.8 %) patients. By the time of data analysis, the median follow-up duration was 16.8 months (range 5.3–24.2 months). The 2-year overall survival (OS) was 44 % (95% confidence interval [95% CI] 24–62 %), the median OS was 20.8 months. The 2-year progression-free survival (PFS) was 27 % (95% CI 12–43 %), the median PFS was 7.3 months. Adverse events of grade 3/4 included anemia ( $n = 4$ ; 10.3 %), neutropenia ( $n = 15$ ; 38.5 %), thrombocytopenia ( $n = 3$ ; 7.7 %), and febrile neutropenia ( $n = 2$ ; 5.1 %). In 2 patients with history of hepatitis B, the virus reactivation was identified on Pola-BR therapy. No cases of peripheral neuropathy were observed.

**Conclusion.** Results obtained in real-world clinical practice correspond to the previously published data and demonstrate that polatuzumab vedotin therapy (Pola-BR protocol) has a controllable toxicity profile and is, therefore, a promising chemotherapy method of relapsed/refractory aggressive B-NHL treatment.

**Keywords:** polatuzumab vedotin, aggressive B-NHLs, relapsed/refractory, treatment outcomes.

**Received:** March 13, 2022

**Accepted:** June 8, 2022

*For correspondence:* Olesya Gennadevna Smykova, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(981)144-67-95; e-mail: olesya.gen@gmail.com

*For citation:* Smykova OG, Semenova AA, Chernykh YuB, et al. Efficacy and Safety of Pola-BR Combination in Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas: A Russian Multi-Center Study. Clinical oncohematology. 2022;15(3):232–9. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-3-232-239

## ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом неходжкинских лимфом (НХЛ) взрослых, на долю которой приходится 25 % всех впервые диагностированных случаев [1, 2]. В Российской Федерации ДВКЛ составляет примерно 30–56 % всех НХЛ [3, 4].

Стандартная схема терапии первой линии, включающая ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид,

винкристин и преднизолон (R-CHOP), позволяет достичь полного излечения у 60–70 % пациентов [5]. Однако у 10–25 % пациентов с ДВКЛ отмечается резистентность к проводимой терапии, а у 20–30 % — развиваются рецидивы или резистентное течение заболевания (p/p ДВКЛ) после достижения ремиссии [5]. В случае неудачи терапии первой линии применяются схемы второй линии на основе препаратов платины (R-DHAP, R-ICE, R-GDP и др.) с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

(аутоТГСК). Такой подход позволяет достичь стойких ремиссий лишь у 30–40 % пациентов [6]. Однако большинство больных не могут быть признаны кандидатами для проведения аутоТГСК по разным причинам: резистентное течение лимфомы, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, неудача афереза гемопоэтических стволовых клеток и т. д. Результаты иммунохимиотерапии при невозможности выполнения аутоТГСК или ее неэффективности остаются крайне неудовлетворительными. Медиана общей выживаемости у данной категории пациентов не превышает 6,3 мес. [7]. Резистентное течение опухоли и рецидивы при анализируемых в настоящем исследовании вариантах НХЛ определяют крайне неблагоприятный прогноз, а возможности противоопухолевого лечения изучены недостаточно [8, 9]. Таким образом, необходимо внедрение в клиническую практику новых схем для лечения пациентов с агрессивными р/р В-НХЛ.

Полатузумаб ведотин — препарат из группы иммуноконъюгатов, состоящий из гуманизованного моноклонального антитела против антигена CD79b и антимиотического агента монометилауристатина Е (ММАЕ). Моноклональное антитело обладает высокой аффинностью и селективностью к молекуле CD79b, которая является критическим компонентом сигнального пути рецептора В-клеток. Белок CD79b экспрессируется на всех нормальных В-лимфоцитах и опухолевых В-клетках (> 95 %). В связи с этим применение полатузумаба ведотина не требует предварительного тестирования или молекулярных исследований, т. к. мишень CD79b широко распространена [10, 11]. Связываясь с CD79b, препарат интернализируется в цитоплазму, затем происходит расщепление линкера лизосомальными протеазами. ММАЕ связывается с микротрубочками веретена деления и приводит к гибели пролиферирующих клеток путем подавления процесса деления и индуцирования апоптоза [12].

Полатузумаб ведотин продемонстрировал активность при р/р ДВКЛ в режиме монотерапии и в сочетании с ритуксимабом с частотой общего ответа 13–56 % [13, 14]. Тем не менее частота достижения полного ответа (ПО) была низкой и составила 0–15 % [13, 14]. Данные результаты способствовали продолжению поиска новых комбинаций полатузумаба ведотина, например, с бендамустином и ритуксимабом. Это позволило избежать риска перекрестной нейротоксичности, более угрожавшей при использовании схем на основе препаратов платины в качестве комбинаторных партнеров полатузумаба ведотина.

Рандомизированное клиническое исследование II фазы G029365, в котором сравнивалась эффективность бендамустина с ритуксимабом (BR) vs полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (Pola-BR) у пациентов с р/р ДВКЛ — не кандидатов на аутоТГСК, продемонстрировало статистически значимое преимущество Pola-BR. В группе пациентов, получавших Pola-BR, частота эффективного ответа (ОО) составила 45 % в сравнении с 18 % в группе BR. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов из группы Pola-BR была в 2,5 раза выше по сравнению с группой BR и составила 9,5 и 3,7 мес. соответственно ( $p = 0,002$ ).

Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе Pola-BR составила 12,4 vs 4,7 мес. в группе BR ( $p = 0,002$ ). При анализе подгрупп также продемонстрировано преимущество комбинации с полатузумабом ведотином у пациентов с р/р ДВКЛ вне зависимости от клеточного происхождения опухоли (GCB и ABC), наличия фенотипа «double-expressor», резистентного течения и количества предшествующих линий терапии. Уровень экспрессии CD79b не влиял на результаты терапии полатузумабом ведотином. Обновленные данные рандомизированного исследования G029365 с медианой наблюдения 48 мес. также демонстрируют улучшение показателей ОВ и ВБП в группе пациентов, получавших Pola-BR. Кроме того, у 10 (25 %) пациентов из группы Pola-BR сохранялись стойкие ответы на протяжении более 2 лет (диапазон 26–49 мес.) [15, 16]. Результаты терапии в расширенной когорте, включавшей 106 пациентов, подтвердили эффективность Pola-BR. Исходные характеристики пациентов в расширенной когорте и рандомизированном исследовании G029365 были сопоставимыми. Частота ОО и ПО составила 56 и 53 % соответственно. При медиане наблюдения 15,2 мес. медианы ОВ и ВБП были 12,5 и 6,6 мес. соответственно [17].

**Цель настоящего исследования** — анализ первого опыта использования Pola-BR в клинической практике 6 профильных учреждений РФ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее проспективное исследование проведено с целью определить эффективность и безопасность применения Pola-BR у пациентов с агрессивными р/р В-НХЛ. В исследование включено 39 взрослых пациентов (19 женщин и 20 мужчин) в возрасте 19–69 лет (медиана 43 года) из 6 центров РФ, которые получали лечение по схеме Pola-BR в период с 2019 по 2021 г. До регистрации полатузумаба ведотина в РФ в ноябре 2020 г. препарат предоставлялся в рамках программы раннего доступа. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение лечения.

Анализ данных выполняли на основании медицинской документации. Оценка ответа проводилась с учетом результатов совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) согласно критериям Lugano 2014 г. после 2, 4 и 6-го курсов терапии.

Схема Pola-BR [18]:

- бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни;
- ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;
- полатузумаб ведотин 1,8 мг/кг в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Терапия проводилась до отзыва согласия, прогрессирования опухоли или непереносимости препарата.

### Статистический анализ

Основным оцениваемым показателем в исследовании была частота ОО, вторичными — ОВ, ВБП и безопасность терапии. Анализ ОВ и ВБП проводили по методу Каплана—Мейера с использованием логрангового теста для оценки статистической значимости различий. Статистически значимыми считались

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование ( $n = 39$ )

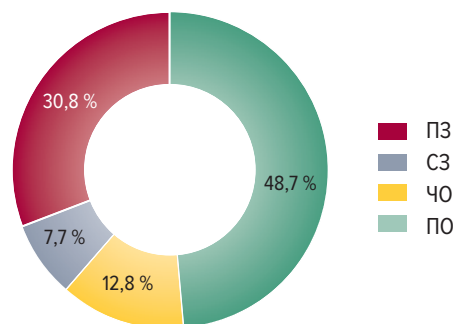
Показатель	Число пациентов, $n$ (%)
Пол	
Женщины	19 (48,7)
Мужчины	20 (51,3)
Стадия по результатам первичной диагностики	
II	4 (10,3)
III	6 (15,4)
IV	29 (74,3)
Медиана (диапазон) возраста, лет	43 (19–69)
Медиана (диапазон) числа линий предшествующей терапии	3 (2–10)
Первичная резистентность	29 (74,4)
Рецидивы	10 (25,6)
В-симптомы к началу терапии Pola-BR	10 (25,6)
Статус по шкале ECOG ко времени назначения Pola-BR	
0–1 балл	24 (56,4)
2–3 балла	17 (43,6)
Массивные очаги поражения («bulky») к началу терапии Pola-BR	12 (30,8)
АутоТГСК до Pola-BR	6 (15,4)
АллоТГСК до Pola-BR	1 (2,6)
CAR T-терапия до Pola-BR	4 (10,3)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; Pola-BR — полатумаб ведотин, бендамустин, ритуксимаб; ауто(алло)ТГСК — трансплантация аутологичных (аллогенных) гемопоэтических стволовых клеток.

различия при  $p < 0,05$ . Для построения кривой ОВ продолжительность жизни пациентов рассчитывалась от даты начала терапии до смерти по любой причине или даты последнего контакта. Для построения кривой ВВП продолжительность жизни пациентов рассчитывалась от даты начала терапии до прогрессирования опухоли, развития рецидива или смерти по любой причине и даты последнего контакта. Для сравнения количественных данных использовался тест Манна—Уитни. Для анализа данных применялось открытое программное обеспечение R версии 4.0.2. Токсичность оценивалась в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 39 пациентов с p/p В-НХЛ: у 31 (79,5 %) пациента была верифицирована ДВКЛ, у 7 (17,9 %) — первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) и у 1 (2,6 %) — лимфома «серой» зоны (ЛСЗ; В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными признаками между ДВКЛ и лимфомой Ходжкина). Медиана возраста составила 43 года (диапазон 19–69 лет). Медиана числа линий предшествующей терапии — 3 (диапазон 2–10). К началу терапии Pola-BR у 6 (15,4 %) пациентов была II стадия заболевания, у 33 (84,6 %) — III–IV. Первичная резистентность после первой линии терапии констатирована у 29 (74,4 %) пациентов, рецидив — у 10 (25,6 %). Предшествующее

**Рис. 1.** Лучший ответ на терапию Pola-BR у пациентов с рецидивами и резистентным течением В-НХЛ ( $n = 39$ )

ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

**Fig. 1.** Best response to Pola-BR therapy in patients with relapsed/refractory B-NHL ( $n = 39$ )

ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

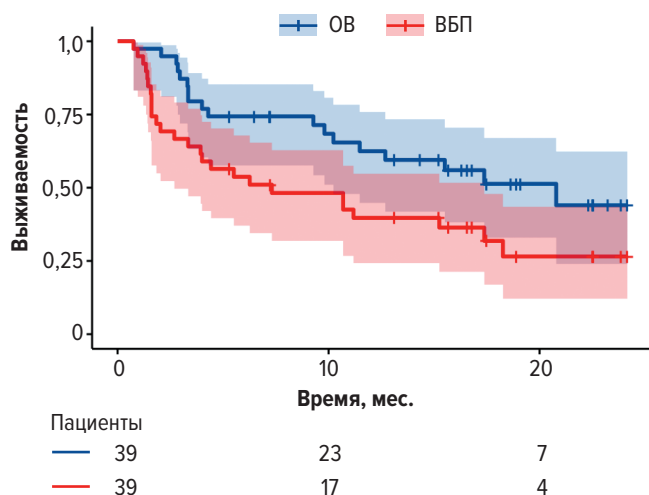
лечение включало аутоТГСК у 6 (15,4 %) больных, аллоТГСК — у 1 (2,6 %), CAR T-терапию — у 4 (10,3 %). К началу терапии Pola-BR у 10 (25,6 %) пациентов имелись В-симптомы, у 12 (30,8 %) — массивные очаги поражения («bulky»). В исследуемой группе 17 (43,6 %) больных имели отягощенный соматический статус (2–3 балла по шкале ECOG). Таким образом, в исследование были включены пациенты с неблагоприятным прогнозом. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

ОО составил 61,5 % ( $n = 24$ ). ПО констатирован у 19 (48,7 %) пациентов, частичный ответ — у 5 (12,8 %). Стабилизация как лучший ответ на терапию зарегистрирована у 3 (7,7 %) пациентов, прогрессирование заболевания — у 12 (30,8 %) (рис. 1).

В группе из 31 пациента с ДВКЛ ОО составил 61,3 % ( $n = 19$ ), в т. ч. 48,4 % ПО. Из 7 пациентов с ПМВКЛ ОО был у 4 (57,1 %), в т. ч. ПО у 2 (42,8 %). У 1 пациента с ЛСЗ получен ПО. У пациентов с GCB-подтипом ДВКЛ ОО составил 40 % (ПО 20 %), с non-GCB-подтипом — 68,8 % (ПО 62,5 %) ( $p = 0,2$ ). Статистически значимые различия получены в подгруппах с оценкой по ECOG 0–1 балл в сравнении с ECOG 2–3 балла: ОО 81,8 (ПО 68,8 %) vs 35,3 % (ПО 23,5 %) ( $p = 0,013$ ). Кроме того, в настоящем исследовании продемонстрировано, что наличие или отсутствие массивных опухолевых поражений («bulky») влияло на показатель ОО: 16,7 (ПО 8,3 %) vs 81,5 % (ПО 66,7 %) ( $p = 0,001$ ). Статистически значимых различий по показателю ОО не получено при сравнении пациентов с резистентностью и рецидивами ( $p = 0,2$ ), а также в группах Pola-BR после 2–3 и более линий предшествующей противоопухолевой терапии ( $p = 0,6$ ). Следует отметить, что у 2 (50 %) пациентов с неудачей предшествующей CAR T-терапии был достигнут ПО. У всех 6 пациентов с рецидивами после ауто- или аллоТГСК также зарегистрирован ПО.

Медиана длительности ответа составила 11,9 мес. (диапазон 1,4–23,1 мес.). У 11 из 19 пациентов, у которых был достигнут ПО, длительность ответа была более 12 мес. (диапазон 12,1–23,1 мес.). У 1 пациента, который получал Pola-BR после неудачи CAR T-терапии, длительность ПО составила 21,4 мес.





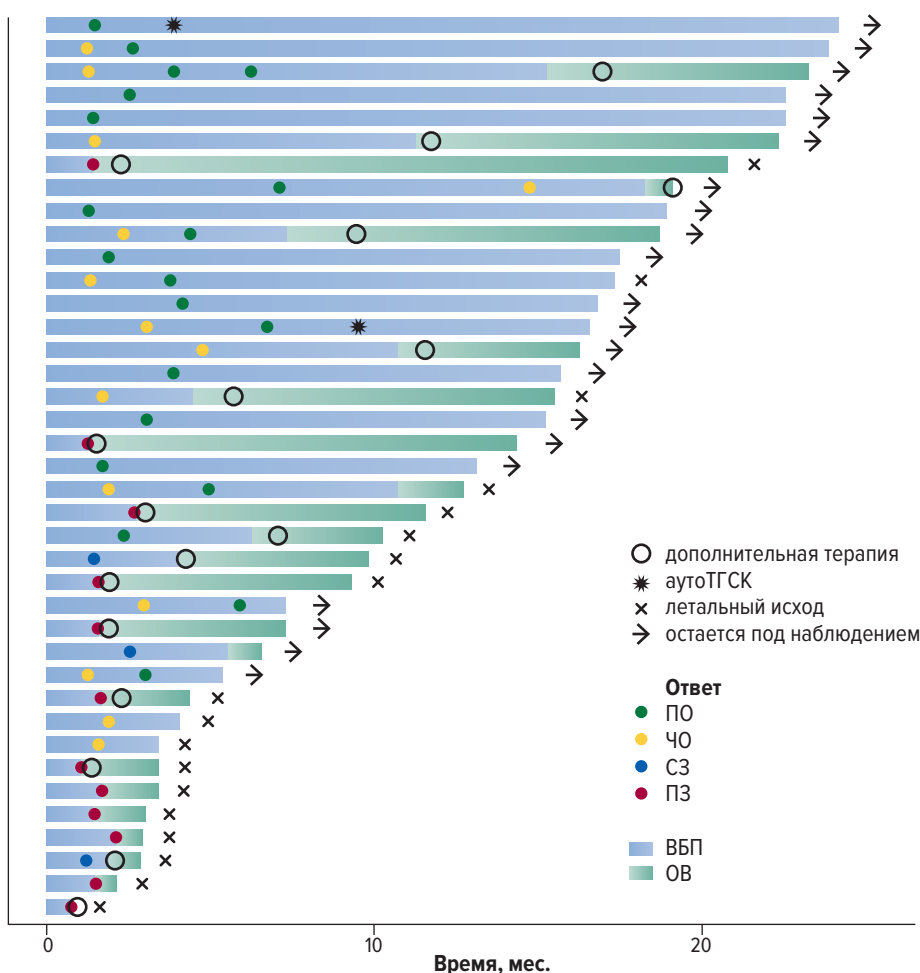
**Рис. 2.** Общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с рецидивами и резистентным течением В-НХЛ, получавших лечение по схеме Pola-BR ( $n = 39$ )

**Fig. 2.** Overall survival (OV) and progression-free survival (ВБП) of patients with relapsed/refractory B-NHL on Pola-BR therapy ( $n = 39$ )

С целью консолидации достигнутого ПО у 2 (10,5 %) из 19 пациентов выполнена аутоТГСК. У 7 (36,8 %) больных предшествующая терапия включала ауто- или аллоТГСК. Остальным 10 (52,6 %) пациентам трансплантация не проводилась по разным причинам (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие донора, отказ пациента от ТГСК).

Ко времени анализа данных медиана наблюдения составила 16,8 мес. (диапазон 5,3–24,2 мес.), остаются под наблюдением 53,9 % пациентов. Причины летальных исходов: прогрессирование заболевания у 21 (77,8 %) пациента, новая коронавирусная инфекция COVID-19 — у 4 (22,2 %), в т. ч. у 2 пациентов на фоне терапии Pola-BR и у 2 — после окончания терапии. 2-летняя ОВ составила 44 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 24–62 %), медиана ОВ — 20,8 мес.; 2-летняя ВБП — 27 % (95% ДИ 12–43 %), медиана ВБП — 7,3 мес. (рис. 2). В группе пациентов с уровнем ОО 61,5 % ( $n = 24$ ) 2-летние ОВ и ВБП составили 70 % (95% ДИ 44–86 %) и 43 % (95% ДИ 19–65 %) соответственно. Характеристика ответов и клинических исходов у больных с р/р В-НХЛ, получавших терапию Pola-BR, представлена на рис. 3.

При анализе факторов, влияющих на показатели ВБП, выявлены статистически значимые различия у пациентов с оценкой по ECOG 0–1 балл в сравнении с ECOG 2–3 балла: 2-летняя ВБП составила 39 % (95% ДИ 15–63 %) и 7,8 % (95% ДИ 0,6–29 %) соответственно ( $p = 0,00026$ ) (рис. 4). Кроме того, значимым фактором, влияющим на показатели ВБП, оказалось наличие или отсутствие массивных опухолевых очагов («bulky»): 2-летняя ВБП 8,3 % (95% ДИ 0,5–31 %) и 34 % (95% ДИ 13–55 %) соответственно ( $p = 0,0032$ ) (рис. 5). Однако такие факторы, как наличие или отсутствие В-симптомов ( $p = 0,49$ ), стадия заболевания ( $p = 0,18$ ), количество линий терапии ( $p = 0,63$ ), не имели значимого влияния на показатели ВБП в исследуемой популяции пациентов.

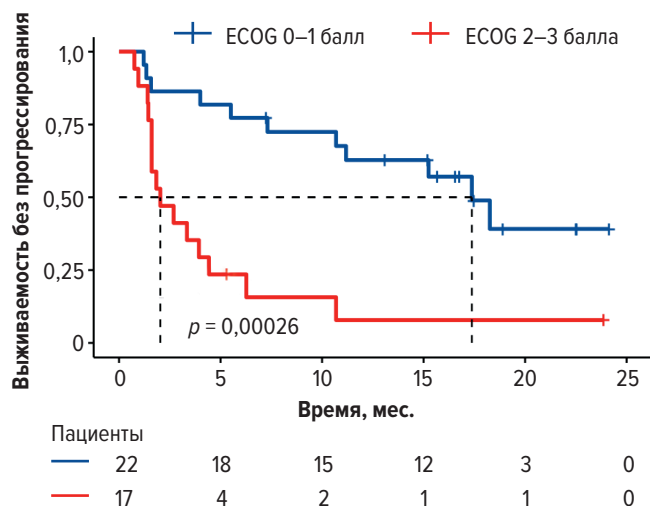


**Рис. 3.** Варианты ответов и клинических исходов у пациентов с рецидивами и резистентным течением В-НХЛ, получавших лечение по схеме Pola-BR ( $n = 39$ )

аутоТГСК — трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

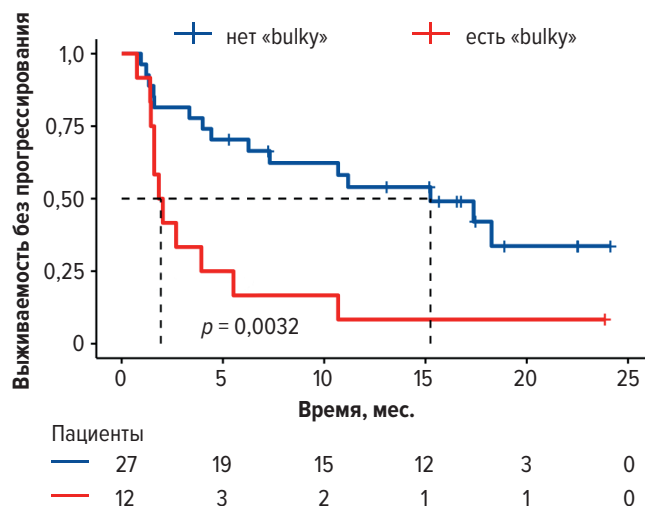
**Fig. 3.** Responses and clinical outcomes in patients with relapsed/refractory B-NHL on Pola-BR therapy ( $n = 39$ )

аутоТГСК — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ВБП — progression-free survival; ОВ — overall survival; ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.



**Рис. 4.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с рецидивами и резистентным течением В-НХЛ, получавших лечение по схеме Рол-ВР. Сравнительные данные в группах с ECOG 0–1 ( $n = 22$ ) vs 2–3 балла ( $n = 17$ ) ECOG — Восточная объединенная группа онкологов.

**Fig. 4.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory B-NHL on Pola-BR therapy. Comparison of ECOG 0–1 ( $n = 22$ ) vs. ECOG 2–3 ( $n = 17$ ) groups ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group.



**Рис. 5.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с рецидивами и резистентным течением В-НХЛ, получавших лечение по схеме Рол-ВР. Сравнительная оценка в группах с массивными очагами поражения («bulky») ( $n = 12$ ) и без таковых ( $n = 27$ )

**Fig. 5.** Progression-free survival of patients with relapsed/refractory B-NHL on Pola-BR therapy. Comparison of groups with ( $n = 12$ ) and without ( $n = 27$ ) bulky lesions

### Анализ безопасности

Основная часть нежелательных явлений (НЯ) была легкой (I–II) степени тяжести согласно критериям NCI CTCAE v 5.0. Наиболее частыми НЯ были слабость, тошнота и нейтропения. НЯ III–IV степени включали анемию ( $n = 4$ ; 10,3 %), нейтропению ( $n = 15$ ; 38,5 %), тромбоцитопению ( $n = 3$ ; 7,7 %), фебрильную нейтропению ( $n = 2$ ; 5,1 %). У 2 пациентов, имеющих в анамнезе гепатит В, после 5-го и 6-го циклов Рол-ВР выявлена реактивация вируса. У 2 пациентов после 2-го и 4-го циклов Рол-ВР установлена новая коронавирусная инфекция COVID-19, что стало причиной летального исхода у них; другие 2 пациента умерли от COVID-19 после окончания терапии. Общая характеристика НЯ отражена в табл. 2.

**Таблица 2.** Нежелательные явления у пациентов с р/р В-НХЛ, получавших лечение по схеме Рол-ВР ( $n = 39$ )

Нежелательное явление	Все, $n$ (%)	III–IV степени, $n$ (%)
Анемия	10 (25,6)	4 (10,3)
Нейтропения	18 (46,2)	15 (38,5)
Тромбоцитопения	4 (10,3)	3 (7,7)
Фебрильная нейтропения	2 (5,1)	2 (5,1)
Тошнота	18 (46,2)	0 (0)
Диарея	8 (20,5)	0 (0)
Запор	6 (15,4)	0 (0)
Слабость	21 (53)	0 (0)
Сыпь	3 (7,7)	0 (0)
Зуд	3 (7,7)	0 (0)
Периферическая нейропатия	0 (0)	0 (0)
Реактивация вируса гепатита В		2 (5,1)
Новая коронавирусная инфекция COVID-19		2 (5,1)

### ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивы и резистентное течение В-НХЛ остаются областью, в которой необходим поиск более эффективных и менее токсичных методов противоопухолевой лекарственной терапии, особенно в группе пациентов, которые не могут быть признаны кандидатами на аутоТГСК. В рандомизированном исследовании II фазы G029365 комбинация Рол-ВР показала значительное преимущество в выживаемости по сравнению с ВР.

В настоящем исследовании оценивалась достаточно гетерогенная группа пациентов с р/р В-НХЛ. Тем не менее наблюдаемые непосредственные результаты терапии и исходы сравнимы с опубликованными в литературе данными [16, 17]. ОО составил 61,5 %, при этом 2-летняя ОВ пациентов была 44 %, что служит демонстрацией значительного улучшения результатов лечения [7]. Полученные данные подтверждают большую клиническую эффективность комбинации Рол-ВР. В настоящее исследование

включены пациенты с ДВКЛ ( $n = 31$ ), ПМВКЛ ( $n = 7$ ) и ЛСЗ ( $n = 1$ ). Терапия Рол-ВР оказалась эффективной при всех вариантах В-НХЛ. Так, ОО при ДВКЛ составил 61,3 %, при ПМВКЛ — 57,1 %, при ЛСЗ — 100 %. Кроме того, Рол-ВР продемонстрировала эффективность вне зависимости от клеточного происхождения ДВКЛ. У пациентов с GCB-подтипом ОО составил 40 %, с non-GCB-подтипом — 68,8 % ( $p = 0,2$ ).

У части пациентов получен устойчивый контроль над заболеванием, у 11 больных длительность ответа сохранялась более 12 мес. (диапазон 12,1–23,1 мес.), в т. ч. у 1 пациента, который получал Рол-ВР после неудачи CAR Т-терапии (длительность ответа 21,4 мес.). При этом аутоТГСК с целью консолидации ПО проведена лишь у 2 (10,5 %) из 19 участников. У остальных больных выполнение ауто- или аллоТГСК было невозможно из-за пожилого возраста, количества линий

предшествующей терапии, отсутствия донора для аллоТГСК, отказа пациента от ТГСК. Таким образом, у большинства пациентов длительный ответ на Pola-BR сохранялся без дополнительной поддерживающей или консолидирующей терапии.

По данным литературы, эффективность Pola-BR зависела от числа предшествующих линий противоопухолевой терапии [16]. В настоящем исследовании статистически значимых различий в группах с разным количеством линий терапии не получено. Однако следует отметить, что в рандомизированном исследовании G029365 проводился анализ эффективности Pola-BR во второй линии против трех линий терапии и более. В нашей работе все пациенты получали полатузумаб ведотин начиная с третьей линии терапии. Кроме того, в опубликованном исследовании G029365 у пациентов с первичной резистентностью отмечался более неблагоприятный прогноз, чем при рецидивах. В настоящей работе из-за малого числа наблюдений в сравниваемых группах статистически значимых различий не получено. Однако было показано, что отягощенный соматический статус (ECOG 2–3 балла) и наличие массивных опухолевых поражений («bulky») негативно влияли на результаты противоопухолевой терапии.

В проведенном исследовании полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом продемонстрировал управляемый профиль безопасности, частота и спектр НЯ сравнимы с опубликованными в литературе данными. Однако обращают на себя внимание 2 наблюдения реактивации вируса гепатита В, а также 2 летальных исхода от новой коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне терапии Pola-BR, что может свидетельствовать о глубокой деплеции В-лимфоцитов. Эти данные необходимо учитывать для более тщательного контроля за пациентами в плане риска инфекционных осложнений, в т. ч. вирусных.

С учетом критериев включения в программу раннего доступа к препарату все пациенты получали полатузумаб ведотин начиная с третьей и последующих линий терапии. Однако признается перспективной стратегия применения противоопухолевого лечения на основе полатузумаба ведотина на более ранних этапах, например во вторую линию терапии в качестве более эффективной альтернативы стандартным режимам химиотерапии у пациентов, не являющихся кандидатами на аутоТГСК. Кроме того, Pola-BR может служить «мостом» к аутоТГСК или CAR Т-клеточной терапии. В исследовании III фазы POLARIX (NCT03274492) продемонстрировано преимущество схемы с полатузумабом ведотином Pola-R-CHP в первой линии терапии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. Кроме того, в настоящее время проводятся и другие исследования по оценке эффективности и безопасности различных комбинаций полатузумаба ведотина, например исследование III фазы POLARGO (NCT04182204) — полатузумаб ведотин в сочетании с R-GemOx, исследование II фазы Pola-R-ICE (NCT04665765).

сопоставимую с опубликованными в литературе данными, и приемлемый профиль токсичности. Полученные результаты позволяют рассматривать схему Pola-BR как перспективный метод противоопухолевой терапии у пациентов с р/р В-НХЛ (ДВКЛ, ПМВКЛ, ЛСЗ и др.).

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.А. Османов и Г.С. Тумян, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** О.Г. Смыкова, К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова.

**Сбор и обработка данных:** О.Г. Смыкова, В.В. Маркелов, П.В. Коцелябина, К.В. Лепик, Н.П. Волков.

**Предоставление материалов исследования:** А.А. Семенова, Ю.Б. Черных, Т.А. Митина, С.К. Кравченко, А.Е. Мисюрина, А.У. Магомедова, Е.А. Барях, С.В. Самарина, Г.С. Тумян, А.В. Кильдюшевский, В.В. Байков, Л.В. Федорова, Е.В. Кондакова.

**Анализ и интерпретация данных:** О.Г. Смыкова, Н.П. Волков, И.С. Моисеев, Н.Б. Михайлова.

**Подготовка рукописи:** О.Г. Смыкова, В.В. Маркелов, К.В. Лепик, Н.П. Волков, Н.Б. Михайлова.

**Окончательное одобрение рукописи:** Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин, Л.В. Стельмах, Е.А. Османов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2780–95. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2018. [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. (Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2018. (In Russ)]
4. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM. *Онкогематология.* 2020;15(2):10–8. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-10-18. [Babicheva LG, Poddubnaya IV. The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in Russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study. *Oncohematology.* 2020;15(2):10–8. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-10-18. (In Russ)]
5. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040–5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Pola-BR в реальной клинической практике продемонстрировало высокую эффективность,

6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184–90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
7. 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.
8. Vardhana S, Hamlin PA, Yang J, et al. Outcomes of Relapsed and Refractory Primary Mediastinal (Thymic) Large B Cell Lymphoma Treated with Second-Line Therapy and Intent to Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(10):2133–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.009.
9. Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood.* 2015;125(1):33–9. doi: 10.1182/blood-2014-05-575092.
10. Dornan D, Bennett F, Chen Y, et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2009;114(13):2721–9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500.
11. Pfeifer M, Zheng B, Erdmann T, et al. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia.* 2015;29(7):1578–86. doi: 10.1038/leu.2015.48.
12. Polivy® (Polatuzumab vedotin-piiq) for injection, for intravenous use. Available from: [https://www.gene.com/download/pdf/polivy\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/polivy_prescribing.pdf) (accessed 24.03.2022).
13. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):704–15. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70128-2.
14. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol.* 2019;6(5):e254–e265. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30026-2.
15. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(3):403–9. doi: 10.1007/s00277-013-1879-x.
16. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155–65. doi: 10.1200/JCO.19.00172.
17. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6(2):533–43. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
19. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351–63. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.

