

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В ТРЕТЬЕЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ Фолликулярной Лимфомы (РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЗАСЕДАНИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ)**

PERSPECTIVES FOR THE USE OF BISPECIFIC ANTIBODIES  
IN THE THIRD- AND SUBSEQUENT-LINE THERAPIES OF FOLLICULAR LYMPHOMA  
(RESOLUTION OF EXPERT PANEL)

17 декабря 2022 г. состоялся совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили современные проблемы терапии рецидивов фолликулярной лимфомы, а также возможности, которые открывает новый класс препаратов в лечении данной нозологии — биспецифические анти-CD20хCD3-антитела.

В совете приняли участие Лали Галимовна Бабичева (Москва), Елена Александровна Барях (Москва), Чулпан Хусановна Валиахметова (Уфа), Владимир Иванович Воробьев (Санкт-Петербург), Камиль Даниялович Капланов (Москва), Татьяна Семеновна Константинова (Екатеринбург), Наталья Борисовна Михайлова (Санкт-Петербург), Евгений Александрович Османов (Москва), Вадим Вадимович Птушкин (Москва), Гаяне Сергеевна Тумян (Москва), Гульнара Наилевна Хусаинова (Казань).

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает 2-е место по распространенности среди всех неходжкинских лимфом (НХЛ), уступая только диффузной В-крупноклеточной лимфоме [1]. В Российской Федерации, согласно разным источникам, на долю ФЛ приходится до 20 % всех НХЛ, что по расчетам составляет около 2000 новых случаев в год [2]. Реальные статистические данные по ФЛ в России отсутствуют, что затрудняет точную количественную оценку.

ФЛ относится к индолентным НХЛ, при этом отличительной особенностью данной нозологии является высокая склонность к развитию рецидивов. Продолжительность ремиссии резко сокращается после развития рецидива и не превышает 1,5–2,4 года во второй ремиссии и 0,83–2 года — в третьей [3–5].

По экспертной оценке, в РФ в среднем пациенты с ФЛ получают 3–4 линии противоопухолевой терапии. Основной проблемой терапии ФЛ в третьей и последующих линиях является крайне низкая эффективность большинства существующих лечебных опций и отсутствие оптимальной последовательности их применения. В отличие от первой линии, когда полный ответ удается достичь у 80–90 % пациентов, в третьей линии такой сценарий возможен лишь у 1–36 % больных [6–8].

Помимо низкой эффективности у пациентов с предшествующим лечением ФЛ остается проблема кумулятивной токсичности, накопленной на предыдущих линиях противоопухолевой терапии. Несмотря на то что за последние несколько десятилетий с появлением новых лечебных опций летальность пациентов с ФЛ по причине прогрессирования снизилась, осложнения терапии пока еще остаются среди причин смерти [9].

В популяции нуждающихся в третьей и последующих линиях терапии ФЛ преобладают пациенты с неблагоприятным прогнозом, под которым подразумевается развитие раннего рецидива/прогрессирования (POD24) и наличие двойной рефрактерности к ритуксимабу и алкилирующему препарату.

Раннее прогрессирование заболевания (POD24) определяется как прогрессирование в первые 2 года от начала первой линии иммунохимиотерапии. 5-летняя выживаемость пациентов с POD24 не превышает 50 % в сравнении с 90 % в группе без POD24 [10]. По разным данным, среди пациентов с ФЛ, которые получили 3 или более линий терапии, доля больных с POD24 в анамнезе значительно увеличивается и достигает 68–75 % [11, 12].

По результатам экспертной оценки в 30–50 % случаев ФЛ к началу третьей линии терапии уже формируется двойная рефрактерность к ритуксимабу и алкилирующему агенту. Стандартный подход к противоопухолевой терапии у пациентов с двойной рефрактерностью отсутствует, а современные методы лечения ограничены и, как правило, не позволяют достигать глубоких и стойких ремиссий [13].

Таким образом, в настоящее время в лечении третьей и последующих линий ФЛ остаются серьезные нерешенные проблемы: ограниченное количество и низкая эффективность существующих лечебных опций, а также накопленная кумулятивная токсичность терапии.

Перспективным направлением в терапии рецидивов ФЛ считается использование собственных Т-лимфоцитов для элиминации опухолевых В-клеток. Разновидностями такого подхода является CAR Т-клеточная терапия и терапия готовым лекарственным препаратом на основе биспецифи-

ческих моноклональных антител. Цитотоксическое действие биспецифических антител реализуется в результате одновременного связывания опухоль-ассоциированного антигена на поверхности В-клетки и рецептора на поверхности цитотоксического Т-лимфоцита, что приводит к активации последнего с высвобождением гранзимов, перфорина и к гибели опухолевых В-клеток [14].

Мосунетузаб стал первым и к настоящему времени единственным биспецифическим анти-CD20хCD3-антителом, одобренным к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в третьей и последующих линиях терапии ФЛ. Препарат включен в клинические рекомендации NCCN по ФЛ с категорией доказательности 2A [15–17].

Доказательная база применения мосунетузаба при ФЛ основана на результатах исследования II фазы GO29781, в которое было включено 90 пациентов с ФЛ, получивших как минимум 2 линии предшествующей терапии. Лечение фиксированной длительности (8 циклов при достижении полного ответа либо 17 циклов в случае частичного ответа/стабилизации заболевания) позволило достичь высоких показателей эффективности у пациентов с предшествующей терапией ФЛ. Частота полных ответов составила 60 %, объективного ответа — 80 %, медиана выживаемости без прогрессирования — 24 мес.; медианы длительности ответа, времени до следующей терапии и общей выживаемости при сроке наблюдения 28,3 мес. не достигнуты. Медиана времени до развития ответа составила 1,4 мес., а длительность ремиссии превысила 2 года у более 50 % пациентов [18]. Кроме того, по данным подгруппового анализа, высокая эффективность мосунетузаба сохранялась в группе пациентов с ранним прогрессированием (POD24) и при наличии двойной рефрактерности к ритуксимабу и алкилирующему агенту [19]. Высокая эффективность мосунетузаба сочетается с управляемым профилем безопасности, в т. ч. в отношении характерного для класса биспецифических антител нежелательного явления — синдрома выброса цитокинов (СВЦ). При использовании мосунетузаба СВЦ регистрировался у 44 % пациентов, практически всегда I–II степени тяжести (42 %) и в основном в течение 1-го цикла терапии. Тоцилизумаб для купирования СВЦ потребовался 8 % пациентов [19].

По итогам обсуждения перспектив применения биспецифических антител в рутинной клинической практике эксперты заключили, что появление мосунетузаба может стать новой вехой в лечении рецидивов ФЛ с существенным улучшением результатов терапии в третьей и последующих линиях, включая прогностически неблагоприятные группы пациентов с двойной рефрактерностью и ранним прогрессированием после первой линии иммунохимиотерапии (POD24). Вероятность развития СВЦ требует предварительного обучения медицинского персонала и его ознакомления с алгоритмом своевременного выявления и коррекции данного нежелательного явления. СВЦ не должен рассматриваться как фактор, ограничивающий применение мосунетузаба. Готовый к применению метод лекарственной противоопухолевой терапии с фиксированным по времени курсом, возмож-

ность амбулаторного введения, высокая частота достижения полных и длительных ремиссий делают мосунетузаб реальной перспективой для лечения рецидивов ФЛ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hanel W, Epperla N. Evolving therapeutic landscape in follicular lymphoma: a look at emerging and investigational therapies. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):104. doi: 10.1186/s13045-021-01113-2.
- Клинические рекомендации по лечению фолликулярной лимфомы. Проект 2021-2022. (электронный документ) Доступно по: [https://rusoncohem.ru/klinrec/folikulyarnaya-limfoma-proekt-2022/#\\_\\_RefHeading\\_\\_Toc91511269](https://rusoncohem.ru/klinrec/folikulyarnaya-limfoma-proekt-2022/#__RefHeading__Toc91511269). Ссылка активна на 21.02.2023.
- Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velazquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2018;184(5):753–9. doi: 10.1111/bjh.15708.
- Batlevi L, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):74. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z.
- Link K, Day B-M, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019;184(4):660–3. doi: 10.1111/bjh.15149.
- Pongas G, Cheson B. Recent Advances in the Management of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. *Blood Lymphat Cancer.* 2021;11:55–66. doi: 10.2147/BLCTT.S267569.
- Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1081–93. doi: 10.1016/S1473-045(16)30097-3.
- Andorsky D, Coleman M, Yacoub A, et al. Response rate to lenalidomide plus rituximab (R2) as independent of number of prior lines of therapy: Interim analysis of initial phase of MAGNIFY phase IIIb study of R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL. *J Clin Oncol.* 2018;36(15\_suppl):7516. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.7516.
- Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J.* 2020;10(3):31. doi: 10.1038/s41408-020-0299-0.
- Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2516–22. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- Ta JT, Arndorfer S, Julian C, et al. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated in Routine Clinical Practice in the US with Three or More Lines of Therapy. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):4080.
- Fuji S, Tada Y, Nozaki K, et al. A multi-center retrospective analysis of patients with relapsed/refractory follicular lymphoma after third-line chemotherapy. *Ann Hematol.* 2020;99(9):2133–9. doi: 10.1007/s00277-020-04126-y.
- Kahl BS, Patel AR, Omer Z, et al. Efficacy Outcomes of Treatments for Double Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (R/R FL): A Systematic Literature Review. *Blood* 2020;136(Suppl 1):42–3. doi: 10.1182/blood-2020-136228.
- Bartlett NL. Bispecific Antibodies in Lymphoma – Another Win for T Cells. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2285–6. doi: 10.1056/NEJMe2212732.
- EMA approval. (Internet) Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio> (accessed 21.02.2023).
- FDA approval. (Internet) Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-lunsumio-mosunetuzumab-axgb-adult-patients-relapsed> (accessed 21.02.2023).
- NCCN Guidelines. Version 1.2023/ (Internet) Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) (accessed 21.02.2023).
- Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥2 prior therapies: updated results from a pivotal phase II study. Presented at: 64th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition; December 9–13, 2022; New Orleans, Louisiana. Abstract 610. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2022/web-program/Paper157691.html> (accessed 21.02.2023).
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055–65. doi: 10.1016/S1473-045(22)00335-7.