

Современные подходы к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей нейробластомой группы высокого риска: итоги Совета экспертов

М.Б. Белогурова¹, С.Р. Варфоломеева², А.П. Казанцев², И.В. Казанцев³, Д.Ю. Качанов⁴, С.А. Кулева⁵, Э.В. Кумирова⁶, Д.В. Литвинов⁴, Г.Б. Сагоян², Т.В. Шаманская⁴

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23; ³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁶ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/98

Нейробластома (НБ) — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте 0–14 лет. Современные программы лечения основаны на стратификации пациентов на 3 группы риска. Несмотря на применение мультимодальной терапии, прогноз у пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным. Опухолевые клетки при НБ в большинстве случаев экспрессируют гликолипид дисialogанглиозид (GD2), который рассматривается как мишень для проведения иммунотерапии (ИТ). К одному из современных препаратов для ИТ, широко применяющемся во всем мире, относится Накситамаб, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1 против GD2. В условиях *in vitro* он продемонстрировал более высокую степень сродства с GD2-клеточной поверхностью.

9 сентября 2022 г. в Москве прошел Совет экспертов с участием ведущих специалистов российских федеральных и региональных онкологических центров и приглашенного международного эксперта Хауме Мора — руководителя Детского онкологического центра Детской больницы Sant Joan de Déu в Барселоне. Целью Совета было обсуждение подходов к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в Европе и Российской Федерации и места ИТ в данном лечении. Ведущими федеральными центрами представлен опыт применения Накситамаба в России благодаря расширенному доступу к терапии. В завершении участниками Совета экспертов были высказаны рекомендации по дальнейшим шагам и перспективам применения ИТ и химиоиммунотерапии в России.

Modern approaches to the therapy of patients with refractory/recurrent high-risk neuroblastoma: results of the expert council

M.B. Belogurova¹, S.R. Varfolomeeva², A.P. Kazantsev², I.V. Kazantsev³, D.Yu. Kachanov⁴, S.A. Kuleva⁵, E.V. Kumirova⁶, D.V. Litvinov⁴, G.B. Sagoyan², T.V. Shamanskaya⁴

¹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); let. A, 68A Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; ⁶Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial tumor in children aged 0–14 years. Modern approaches to the treatment are based on the stratification of patients into 3 risk groups. Despite the use of multimodal therapy, the prognosis for high-risk patients remains unfavorable. Tumor cells in NB in most cases express the glycolipid disialoganglioside GD2, which is considered as a target for immunotherapy. Naxitamab, a humanized anti-GD2 antibody of the IgG1 class, is one of the modern drugs widely used for immunotherapy throughout the world. Naxitamab has shown higher affinity to GD2 *in vitro*.

On September 9, 2022 Advisory Board was held in Moscow with the participation of experts from leading Russian federal and regional centers of oncology and an invited international expert Jaume Mora — Head of the Children's Oncology Center of the Sant Joan de Du Children's Hospital in Barcelona. The purpose of Advisory Board was to discuss approaches to the treatment of patients with refractory/recurrent high-risk NB in Europe and the Russian Federation and the place of immunotherapy in this treatment. Leading federal centers presented the experience of using Naxitamab due to the Expanded Access. The experts of Advisory Board made recommendations on further steps and prospects for the use of immunotherapy and chemoimmunotherapy in Russia.

Нейробластома (НБ) — наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей в возрасте 0–14 лет. Современные программы лечения основаны на стратификации пациентов на 3 группы риска. В группу высокого риска стратифицируются около 40–50 % больных. Несмотря на применение мультимодальной терапии, прогноз у пациентов группы высокого риска остается неблагоприятным (вероятность долгосрочной общей выживаемости составляет менее 50 %). Опухолевые клетки при НБ в большинстве случаев экспрессируют гликолипид дисиагоганглиозид (GD2), который рассматривается как мишень для проведения иммунотерапии (ИТ) [1].

К одному из современных препаратов для ИТ, широко применяющемуся во всем мире, относится Накситамаб.

Накситамаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1 против GD2. В условиях *in vitro* он продемонстрировал более высокую степень сродства с GD2-клеточной поверхностью и способность вызывать антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксическую реакцию (ADCC) и комплимент-опосредованную цитотоксическую реакцию (CDC) [2–4].

Накситамаб одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для применения в комбинации с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) для лечения детей старше 1 года и взрослых с рецидивирующей или рефрактерной НБ группы высокого риска с поражением костей и/или костного мозга при достижении частичного ответа, минимального ответа или стабилизации заболевания на предшествующую терапию [5]. Безопасность и эффективность Накситамаба в сочетании с ГМ-КСФ была подтверждена в группе пациентов от 1 года с рефрактерной или рецидивирующей НБ высокого риска с поражением костей и/или костного мозга после терапии 1-й линии или последующей терапии, а также у пациентов, которые находились в состоянии 2-й полной ремиссии по результатам 2 открытых несравнительных исследований, исследования 201 ($n = 25$) и исследования 12-230 ($n = 72$) [5–10].

9 сентября 2022 г. в Москве прошел Совет экспертов с участием ведущих специалистов российских федеральных и региональных онкологических центров и приглашенного международного эксперта Хауме Мора — руководителя Детского онкологического центра Детской больницы Sant Joan de Déu в Барселоне. Целью Совета было обсуждение подходов к терапии пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в Европе и Российской Федерации и места ИТ в данном лечении. Были поставлены 3 задачи: обсудить текущую ситуацию и современный взгляд на место ИТ в лечении пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в Европе и Российской Федерации; определить основные вопросы при выборе тактики ведения (в том числе с применением ИТ) больных рефрактерной/

рецидивирующей НБ группы высокого риска в зависимости от статуса заболевания и достигнутого ответа на предшествующую терапию; выработать возможные схемы применения ИТ у пациентов при достижении различного ответа на предшествующую терапию.

Совет экспертов был открыт его председателями — С.Р. Варфоломеевой и Д.В. Литвиновым.

Х. Мора представил собственный опыт применения ИТ в течение последних 5 лет для лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска с применением Накситамаба в комбинации с ГМ-КСФ, режима HITS (темозоломид + иринотекан + Накситамаб + ГМ-КСФ) и омбуртамаба.

Далее в ходе заседания был представлен опыт лечения пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска, в том числе с применением ИТ в ведущих российских федеральных и региональных онкологических центрах. Освещены основные подходы к выбору тактики ведения больных в зависимости от статуса заболевания и достигнутого ответа на предшествующую терапию.

Подчеркнуто, что в рамках зарегистрированных FDA показаний Накситамаб рекомендован к применению при сохранении остеомиелитных метастазов у пациентов с первично-рефрактерной НБ.

Ведущими федеральными центрами представлен опыт применения Накситамаба в России. Благодаря расширенному доступу к терапии по жизненным показаниям Накситамаб назначен более чем 20 пациентам, 6 завершили терапию с положительным результатом, 2 прекратили терапию в связи с развитием нежелательных явлений, остальные находятся в процессе лечения в ведущих онкологических центрах страны.

В качестве иллюстрации возможностей применения Накситамаба Т.В. Шаманская, И.В. Казанцев и Г.Б. Сагоян представили сложные клинические случаи.

Во второй части мероприятия все участники Совета экспертов высказали свое мнение и предложения по дальнейшим шагам и перспективам применения ИТ и химиоиммунотерапии в России. Были получены следующие рекомендации:

1. Основываясь на доказательной базе, международной практике и опыте применения Накситамаба в России, препарат может применяться в 2 схемах: Накситамаб + ГМ-КСФ и Накситамаб + темозоломид + иринотекан + ГМ-КСФ (HITS).

2. Лечение в режиме Накситамаб + ГМ-КСФ наиболее целесообразно применять у пациентов старше 1 года с подтвержденным диагнозом НБ группы высокого риска:

- при первично-рефрактерном заболевании с поражением костей и/или костного мозга, достигшие стабилизации, смешанного ответа или частичного ответа (с персистенцией более 3 MIBG-позитивных очагов в костях и/или с поражением костного мозга) на предшествующую индукционную терапию;

• при достижении неполного ответа (стабилизация, смешанный ответ или частичный ответ, за исключением очень хорошего частичного ответа/полного ответа) в костях и/или костном мозге на терапию рецидива или прогрессии (в том числе после ранее проведенной ИТ).

3. Лечение в режиме НИТС (Накситамаб + темозоломид + иринотекан + ГМ-КСФ) наиболее целесообразно применять у пациентов старше 1 года с подтвержденным диагнозом рецидива/прогрессии НБ группы высокого риска при неудовлетворительном

ответе на противорецидивную терапию (за исключением прогрессирования), в особенности при сохранении мягкотканых очагов.

4. Проводить тщательный мониторинг безопасности с контролем рекомендованной схемы премедикации и введения, нежелательных явлений во время и после инфузии.

5. Рекомендовать включение препарата Накситамаб в список для фонда «Круг Добра» с учетом вырабатываемых критериев для назначения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14. 18. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(3):173–8. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188. [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. GD2-targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma using chimeric ch14.18 antibodies. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
2. Sait S., Modak S. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(10):889–904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
3. Cheung N.K.V., Guo H., Hu J., Tassev D.V., Cheung I.Y. Humanizing murine IgG3 anti-GD2 antibody m3F8 substantially improves antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity while retaining targeting *in vivo*. *Oncoimmunology*. 2012;1(4):477–86. doi: 10.4161/onci.19864.
4. Lisby S., Liebenberg N., Bukrinski J., Sonderby P., Lund-Hansen T. Naxitamab, An Antibody with Distinct Complementary Determining Regions and High Binding Affinity to Disialoganglioside GD2. *Pediatric Blood Cancer*. 2020;67:281–2.
5. Danyelza (naxitamab-gqgk). Prescribing Information: 14. Clinical studies. Y-mAbs Therapeutics, Inc.; 25 Nov 2020.
6. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363373>. Accessed 30 July 2021.
7. Morgenstern D.A., Mora J., Chan G.C., Nysom K., Bear M., Dalby L.W., Kushner B.H. Pivotal Trial 201 data on outpatient administration of naxitamab (Hu3F8), a humanized GD2 targeted immunotherapy for the treatment of refractory/relapsed (R/R) high-risk (HR) neuroblastoma (NB). *Ann Oncol*. 2020;31:1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.562.
8. Mora J., Chan G.C., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M., Dalby L.W., Kushner B.H. Efficacy and updated safety results from pivotal phase II trial 201 of naxitamab (Hu3F8): A humanized GD2-targeted immunotherapy for the treatment of refractory/relapsed (R/R) high-risk (HR) neuroblastoma (NB). *Ann Oncol*. 2020;31:1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.563.
9. Kushner B.H., Cheung I.Y., Modak S., Basu E.M., Roberts S.S., Cheung N.K. Humanized 3F8 anti-GD2 monoclonal antibody dosing with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with resistant neuroblastoma: a phase 1 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1729–35. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4005.
10. Mora J., Chan G.C., Morgenstern D.A., Nysom K., Bear M.K., Tornøe K., Kushner B.H. Outpatient administration of naxitamab in combination with granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in patients with refractory and/or relapsed high-risk neuroblastoma: Management of adverse events. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;e1627. doi: 10.1002/cnr2.1627.