

**Резолюция по итогам Стратегической сессии АОР:
«Оригинальные российские препараты для терапии онкологических пациентов:
новые возможности и перспективы».**

12 декабря 2023 года в РФ была зарегистрирована первая фиксированная комбинация моноклональных антител к ингибиторам CTLA-4 (нурулимаб) и PD-1 (пролголимаб) для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. 17 июня 2024 года ведущие эксперты-клиницисты обсудили значимость результатов клинической эффективности и безопасности препарата Нурдати® (нурулимаб+пролголимаб) для терапии пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой в разрезе текущих опций лечения данной популяции.

Эффективность и безопасность препарата Нурдати® (нурулимаб+пролголимаб) оценивалась в международном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном клиническом исследовании BCD-217-1/OBERTON (далее, OBERTON). Один из компонентов препарата BCD-217, пролголимаб (торговое название Фортека®), зарегистрирован на территории Российской Федерации в 2020 г. для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы и в 2023 году – для лечения метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого.¹

Пролголимаб - следующий в классе ингибитор PD-1, представляющий из себя полностью человеческое антитело, способное с высокой аффинностью и специфичностью связываться со своей мишенью. Препарат разрабатывался с учетом свойств других антител-блокаторов PD-1 и результатов их исследований.^{2,3} Одной из отличительных особенностей данного препарата по сравнению с имеющимися блокаторами PD-1 является принадлежность к классу иммуноглобулинов (Ig) G1. Все остальные зарегистрированные в России ингибиторы PD-1 относятся к IgG4 (пембролизумаб и ниволумаб). Преимущество использования IgG1 заключается в большей термодинамической и агрегационной стабильности антитела. Особенностью пролголимаба является наличие в Fc-фрагменте молекулы так называемой мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), которая минимизирует эффекторные свойства антитела и предохраняет, таким образом, PD-1-экспрессирующие лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками.^{2,3}

Нурулимаб – отечественный оригинальный ингибитор CTLA-4, представляющий собой моноклональное антитело изотипа IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом, исследованный в качестве монотерапии с целью оценки фармакокинетики, фармакодинамики и максимально-переносимой дозы в рамках клинического исследования фазы I (NCT03472027). Внесенные модификации отразились в повышении продуктивности и гомогенности антитела, улучшении его кислотно-щелочного профиля (КЩП) и позволили совместить препарат нурулимаб в одном флаконе с пролголимабом.⁴

Данные по эффективности и безопасности комбинированного препарата нурулимаб+пролголимаб получены в рамках международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного клинического исследования OBERTON. OBERTON - первое в российской и международной клинической практике сравнительное исследование по оценке эффективности двух подходов: комбинированной терапии препаратами анти-CTLA-4 + анти-PD-1 и монотерапии анти-PD-1 для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.⁵

Результаты КИ OVERTON

Согласно результатам исследования, применение комбинированного препарата нурулимаб+пролголимаб в режиме дозирования 0,2 мл/кг 1 раз в 3 недели в режиме 4-х внутривенных инфузий с продолжением терапии пролголимабом в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели позволило достичь медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП, по критериям RECIST 1.1) 12,2 месяца 95% ДИ (4,9; NA), а в группе, получавшей только препарат пролголимаб – 2,8 месяца 95% ДИ (1,5; 4,7). Снижение риска прогрессирования составило 43% (отношение рисков (ОР) 0,57, 95% ДИ 0,36-0,90) при применении нурулимаба+пролголимаба по сравнению с монотерапией пролголимабом. Статистическая значимость превосходства эффективности препарата нурулимаб+пролголимаб в сравнении с пролголимабом по параметру мВБП была подтверждена в соответствии с предположенной гипотезой. 24-месячная ВБП для группы комбинированной терапии нурулимаб+пролголимаб составила 41%, для группы моно-терапии пролголимабом – 25,4%. Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута для обеих групп терапии (ОР 0,71, 95% ДИ 0,33–1,53). 24-месячная ОВ для группы комбинированной терапии нурулимаб+пролголимаб составила 74,4%, для группы моно-терапии пролголимабом – 70,3%. Комбинированная терапия нурулимаб+пролголимаб показала достоверное превосходство над монотерапией пролголимабом по показателю достижения частоты контроля над заболеванием (ЧКЗ): 79,3% и 52,5% (относительный риск 1,52, 95% ДИ (1,16–2,03), $p = 0,0023$), соответственно, и численное преимущество для показателя частоты достижения объективного ответа (ЧОО): 44,8% и 33,9%, соответственно. Медианы длительности ответа на момент анализа данных в группах не достигнуты⁵.

Выраженная токсичность терапии того же класса препаратов, что и нурулимаб + пролголимаб, а именно, комбинации препаратов ипилимумаб (3 мг/кг) и ниволумаб (1 мг/кг) является существенной проблемой для пациентов и клиницистов, что ограничивает применение данной высокоэффективной опции в рутинной клинической практике.

Анализ данных по безопасности, полученных в клиническом исследовании N^oBCD-217-1/OVERTON, показал, что в группе комбинированной терапии, получавшей препарат НУРДАТИ[®], нежелательные явления (НЯ) ≥ 3 степени тяжести были зарегистрированы у 21/58 (36,2%) пациентов, серьезные НЯ (СНЯ) наблюдались у 14/58 (24,1%) пациентов, а отмена терапии в результате развития токсичности – у 9/58 (15,5%)⁵.

Комбинация нурулимаб+пролголимаб в разрезе текущих опций комбинированной иммунотерапии пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой

Следует отметить, что при сопоставлении этих данных с таковыми, полученными в клинических исследованиях Checkmate 067 и Checkmate 511 в группе ниволумаба и ипилимумаба, частота развития СНЯ составила 74% и 47,8%, а частота отмены терапии в результате развития токсичности регистрировалась в 38% и 24% случаев, соответственно. Сопоставление данных по безопасности, полученных в ходе КИ CheckMate-067, CheckMate-511 комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом, и данных, полученных в ходе КИ OVERTON, указывает на наличие преимуществ в отношении показателей безопасности препарата нурулимаб+пролголимаб перед комбинацией ниволумаба и ипилимумаба, при сохранении высокой эффективности. Так, частота возникновения НЯ 3 и более степеней тяжести были ниже на 37,3%; на 22,6% меньше случаев отмены терапии в результате развития токсичности при применении нурулимаб+пролголимаб по сравнению с комбинацией ипилимумаб+ниволумаб, соответственно. Кроме того, в КИ CheckMate-067 в группе, получавшей ниволумаб и ипилимумаб, часть НЯ регистрировались с большей частотой (снижение аппетита, головная боль, одышка, боль в животе, колит, боль в животе,

зуд, сыпь, артралгия, пирексия), чем в КИ OBERTON в группе, получавшей препарат пролголимаб+нурулимаб. Сопоставление профиля безопасности представлено в таблице ниже (Таблица 1)⁵.

Таблица 1. Объединенный анализ данных исследований Checkmate 067, Checkmate-511 и OBERTON, профиль безопасности

	CheckMate 067						CheckMate 511				OBERTON			
	Ниво+Ипи(3:1) N=313		Ниво N=313		Ипи N=311		Ниво+Ипи (1:3) N=180		Ниво+Ипи (3:1) N=178		Пролго+Нуру N=58		Пролго N=59	
Степень тяжести	Все	3-4 ст.	Все	3-4 ст.	Все	3-4 ст.	Все	3-4 ст.	Все	3-4 ст.	Все	3-4 ст.	Все	3-4 ст.
НЯ, связанные с терапией	96%	59%	87%	23%	86%	28%	86%	48%	51%	34%	76%	36%	56%	41%
НЯ, вызвавшие прекращение терапии	42%	31%	13%	8%	15%	14%	61%		41%		15%		5%	

Результаты сопоставления исследований нурулимаба+пролголимаба (КИ OBERTON) и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (КИ Checkmate- 067, -511) демонстрируют сравнимые результаты непосредственной и долгосрочной эффективности (Таблица 2)⁵.

Таблица 2. Объединенный анализ данных исследований Checkmate 067, -511 и OVERTON, группа комбинированной терапии ингибиторами анти-PD-1 и анти-CTLA-4

КИ	Фаза (число участников в группе комбинированной терапии)	Непосредственная эффективность		Отдаленная эффективность			Безопасность	
		ЧОО	ЧКЗ	мВБП	мОВ	24-мес ОВ	НЯ 3–5 ст. тяжести	Отмена терапии по причине развития НЯ
СМ-067 (ипи 3/ниво 1)	III (313)	57.6%	70.7%	11.7 мес (ОР 0.76)	72.1 мес (ОР 0.84)	64%	55%	36.4%
СМ-511 (ипи 1/ниво 3)	IIIb/IV (180)	45.6%	57.3%	9.92 мес (ОР 1,06)	НД (ОР 1,109)	65%	34%	24%
СМ-511 (ипи 3/ниво 1)	IIIb/IV (178)	50.6%	62.4%	8.94 мес (ОР 1.06)	НД (ОР 1,09)	67%	48%	28%
OVERTON	II (58)	45%	79.3%	12.2 мес (ОР 0.57)	НД (ОР 0.71)	74.4%	36.2%	15.5%

Примечание: СМ-CheckMate, ЧОО - частота объективного ответа (полный ответ+частичный ответ), НД - не достигнута, ОР - соотношение рисков, ЧКЗ - частота контроля над заболеванием (полный ответ+частичный ответ+стабилизация)
 Результаты по безопасности и непосредственной эффективности для исследований Checkmate-067, Checkmate-511 проанализированы за период наблюдения, наиболее приближенный к медиане периода наблюдения КИ OVERTON. Результаты долгосрочной эффективности исследований комбинации ниволумаба и ипилимумаба отражают последние опубликованные данные на настоящий день.

Профиль пациента

При обсуждении профиля пациентов, кому фиксированная комбинация нурулимаб+пролголимаб может быть назначена, эксперты выделили пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи сохранного соматического статуса (ECOG 0-1), вне зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*, *c-KIT* и других, вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Отдельно обсуждалась группа больных молодого возраста, кого назначение комбинированной иммунотерапии в 1 линии потенциально может ввести в ремиссию на долгие годы, и с учетом благоприятного профиля безопасности Нурдати® без развития тяжелых нежелательных явлений.

Особые группы пациентов

Для пациентов с наличием аутоиммунных заболеваний было отмечено, что каждый случай должен рассматриваться индивидуально с учетом оценки риск/польза. Больным, которые имеют клинически значимые аутоиммунные заболевания, находящимся на лечении, возможно, предпочтение следует отдать моно-терапии ингибитором PD-1.

Пациентам с наличием метастазов в головной мозг или меланомой редких локализаций следует рассмотреть вопрос о назначении комбинированной иммунотерапии ниволумаб (1 мг/кг) +ипилимумаб (3 мг/кг) до получения клинических данных о результатах эффективности и безопасности препарата Нурдати® в данной популяции.

Для больных с мутацией в гене *BRAF* в состоянии висцерального криза предпочтение следует отдать ингибиторам *BRAF/MEK*. Для пациентов без мутации в гене *BRAF* и находящимся в состоянии висцерального криза оптимальным выбором будет комбинация ингибиторов аCTLA-4 и аPD-1: нурулимаб+пролголимаб или ипилимумаб+ниволумаб.

Заключение

С учетом имеющихся доказательств препарат НУРДАТИ® (МНН: нурулимаб+пролголимаб) является высокоэффективной опцией для пациентов с метастатической и нерезектабельной меланомой наряду с другими зарегистрированными на территории РФ препаратами как моно-иммунотерапии (пролголимаб, ниволумаб), так и комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб+ниволумаб). Вместе с тем результаты, полученные в КИ OBERTON, указывают на наличие значимых преимуществ в отношении профиля безопасности препарата НУРДАТИ® по сравнению с комбинацией препаратов ниволумаб и ипилимумаб на основании непрямого сопоставления данных.

Комбинация нурулимаба и пролголимаба - единственная в мире комбинация ингибиторов CTLA-4 и PD-1 в одном флаконе - обеспечивает удобство применения: экономит время медицинского персонала на введение, а также исключает риски отсутствия одного из компонентов при проведении комбинированной терапии.

На основании вышеизложенного, эксперты рекомендовали включить фиксированную комбинацию нурулимаб+пролголимаб в клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению меланомы.

Список литературы

1. ИМП препарата Фортека® (МНН: пролголимаб) ЛП-006173-161123, https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c97fa056-d2c4-4288-b236-a80892c569e6
2. Villaruz LC, Blumenschein GR Jr, Otterson GA, Leal TA. Emerging therapeutic strategies for enhancing sensitivity and countering resistance to programmed cell death protein 1 or programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2023 May 1;129(9):1319-1350. doi: 10.1002/cncr.34683. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36848319
3. Tjulandin S. et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice //European Journal of Cancer. – 2021. – Т. 149. – С. 222-232.
4. Kriukov F. et al., A phase I dose escalation trial of BCD-145 in patients with unresectable or metastatic melanoma. 2024
5. Самойленко И.В., Демидов Л.В., Моисеенко В.М., и др. Эффективность и безопасность препарата нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные результаты фазы II клинического исследования OBERTON. *Современная Онкология*. 2023;25(3):313–324. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202463

