**Результаты Двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом BCD-217 (нурулимаб + пролголимаб, Нурдати®) с продолжением терапии препаратом анти-PD-1 в сравнении с монотерапией препаратом анти-PD-1 в качестве первой линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой BCD-217-2/OCTAVA. Резолюция Совета экспертов.**

А.А. Феденко, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ имени

П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н. профессор

Л.В. Демидов, заведующий отделением опухолей кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор

И.В. Самойленко, врач-онколог, старший научный сотрудник отделения опухолей кожи НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.

К.В. Орлова, старший научный сотрудник отделения опухолей кожи НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.

Л.Г. Жукова, заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», член правления RUSSCO, д.м.н., член-корр. РАН

Д.Л. Строяковский, заведующий химиотерапевтическим отделением ГБУЗ МГОБ №62 ДЗМ, к.м.н.

И.А. Покатаев, врач-онколог, руководитель службы химиотерапевтического лечения в Онкологическом центре № 1 ГКБ имени С. С. Юдина, д.м.н.

М.Ю. Федянин, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова”, руководитель Службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ „Коммунарка“» ДЗМ, руководитель департамента науки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор

Н.А. Фалалеева, заведующая отделением противоопухолевого

лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н.

Е.А Михайлова, эксперт отдела поздней клинической разработки АО«БИОКАД»

Т.В. Химич, менеджер по оценке технологий здравоохранения АО«БИОКАД»

**Преамбула**

В 2023 г. в Российской Федерации на основании результатов рандомизированного клинического исследования (КИ) фазы II BCD-217-1/OBERTON (NCT03913923) для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы зарегистрирован первый отечественный комбинированный оригинальный препарат нурулимаб+пролголимаб (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) (Нурдати®, АО «Биокад»). Основными этапами клинической разработки препарата нурулимаб+пролголимаб являются доклинические исследования, клинические исследования (КИ) фазы I препаратов BCD-100 (пролголимаб) и BCD-145 (нурулимаб), КИ ф. II (BCD-217-1/OBERTON) и КИ фазы III (BCD-217-2/OCTAVA)1-4. BCD-217-1/OBERTON на данный момент полностью завершено (все субъекты завершили основной период и период наблюдения). Все субъекты BCD-217-2/OCTAVA завершили основной период исследования (12 месяцев). Продолжается набор в КИ ф. III BCD-217-3/NEOMIMAJOR (стартовало в 2017 г), в котором нурулимаб+пролголимаб изучается в неоадъювантном режиме терапии резектабельной меланомы. КИ BCD-217-1/OBERTON и КИ BCD-217-2/OCTAVA изначально планировались как исследование II/III фазы с бесшовным дизайном, который учитывался при расчете выборки и планировании статистической гипотезы. По согласованию с регулятором было проведено 2 полноценных клинических исследования. При этом график визитов, лабораторных и инструментальных исследований, равно как и подход к анализу результатов были идентичными в обоих КИ для обеспечения сопоставимости данных («patient-by-patient pooling»). Исследования велись в полном соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации (ICH).

Целью настоящей Стратегической сессии явилась оценка результатов КИ III фазы BCD-217-2/OCTAVA препарата нурулимаб+пролголимаб в лечении пациентов с меланомой.

**Материалы и методы исследования III фазы BCD-217-2/OCTAVA**

**Критерии включения/невключения исследование.** В исследование включали пациентов 18 лет и старше с гистологически подтвержденной нерезектабельной (нрМ) III стадии или метастатической меланомой кожи, ранее не получавших терапию по поводу распространенного или метастатического заболевания, а также ранее не получавших лечение ингибиторами BRAF/MEK и ингибиторами контрольных точек иммунитета (напр. анти-CTLA-4 и/или анти-PD-1/PD-L1/PD-L2 препаратами).

**Дизайн исследования и характеристика групп**. Дизайн исследования – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное. В рамках исследования пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в 2 группы:

• Группа 1. (группа BCD-217): Препарат BCD-217 (пролголимаб+нурулимаб) + Плацебо (4 введения в заслепленном режиме) → пролголимаб (в открытом режиме);

• Группа 2 (группа BCD-100): Пролголимаб + Плацебо (4 введения в заслепленном режиме) → пролголимаб (в открытом режиме).

В группе 1 препарат BCD-217 (пролголимаб+нурулимаб) назначался по схеме: в дозе 0,2 мл/кг (соответствует 1 мг/кг нурулимаба и 3 мг/кг пролголимаба) 1 раз в 3 недели в течение первых 4 инфузий. В группе 2 препарат пролголимаб назначался в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели в течение первых 4 инфузий. По завершении первых 4-х заслепленных инфузий пациенты в обеих группах получали пролголимаб в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в открытом режиме.

**Конечные точки исследования.** Первичной конечной точкой (ПКТ) исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцениваемая по шкалам RECIST 1.1 и iRECIST. Последней отдавалось предпочтение в случае получения различных данных. Вторичными конечными точками явились общая выживаемость (ОВ); частота объективных ответов (частота достижения частичного ответа + полного ответа) на фоне исследуемой терапии (ЧОО); частота достижения контроля над заболеванием (частота достижения стабилизации + частичного ответа + полного ответа) на фоне исследуемой терапии; время достижения ответа на терапию длительность ответа на терапию, безопасность. Расчет выборки был основан на вероятности регистрации заданного числа событий (случаев прогрессирования): заложена выборка 270 человек для получения 122 событий, необходимых для доказательства гипотезы исследования в период наблюдения 12 месяцев.

**Результаты исследования III фазы BCD-217-2/OCTAVA**

Данные представлены на основании отчета №1 исследования BCD-217-2/OCTAVA, подготовленным по результатам анализа среза данных пациентов, прошедших основной период исследования (12 месяцев от начала терапии).

**Характеристики пациентов и группы лечения.** В исследование включен 271 пациент с нерезектабельной или метастатической меланомой: в группу 1 - 135 и в группу 2 – 136 человек. Исследуемые группы были сбалансированы по стратификационным характеристикам: стадии заболевания, уровню экспрессии PD-L1, статусу BRAF мутации и ECOG.

**Эффективность.** Медиана наблюдения за пациентами по iRECIST в группах 1 и 2 составила, соответственно, 15,3 и 15,8 мес. Медиана наблюдения за пациентами по RECIST 1.1 в группах 1 и 2 составила, соответственно, 16,6 и 17,3 мес. Данные по ВБП в исследуемых группах, в зависимости от метода оценки ответа, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные по ВБП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Группа 1 (нурулимаб+пролголимаб) | Группа 2(пролголимаб) | ОР (95% ДИ) |
| мВБП, мес. (95% ДИ) iRECIST (центральный пересмотр) | 15,4 (8,4- NA) | 7,4 (4,2-14,8) | 0,665(0,474- 0,933) |
| мВБП, мес. (95% ДИ) RECIST 1.1 (локальная оценка) | 9,9 (4,7- 12,4) | 2,8 (1,6-4,8) | 0,723(0,632- 0,984) |
| 12 мес. ВБП, %iRECIST (центральный пересмотр) | 55,6 | 45,9 | - |
| 12 мес. ВБП, % iRECIST 1.1 (локальная оценка) | 47,1 | 34,9 | - |

Анализ первичной конечной точки показал превосходство эффективности комбинированной терапии препаратом нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом, по сравнению с эффективностью монотерапии пролголимабом по показателю БПВ, как по критериям iRECISТ, так и по RECIST 1.1. Гипотеза превосходства эффективности комбинированной терапии по сравнению с эффективностью монотерапии является доказанной.

Оценка вторичных конечных точек эффективности проведена в соответствии с критериями iRECIST и RECIST 1.1. По результатам исследования показано статистически значимое преимущество препарата нурулимаба+пролголимаба с переходом на пролголимаб над пролголимабом в монорежиме в отношении ЧКЗ, а также нумерическое преимущество комбинированной иммунотерапии по показателям частоты и глубины объективного ответа на лечение.

**Безопасность.** Хотя количественно частота нежелательных явлений (НЯ), иммуноопосредованных НЯ (иНЯ) и нежелательных реакций (НР) была закономерно несколько выше у пациентов группы нурулимаба + пролголимаба, чем в группе пролголимаба, частота вынужденной отмены лечения препаратом нурулимаб + пролголимаб по причине НЯ не превысила 9,6%. Наиболее частыми иоНЯ в обеих группах были эндокринные (в основном гипер- и гипотиреоз) и кожные нарушения (в основном сыпь и зуд), а также изменения лабораторных показателей. Таким образом, профиль токсичности препарата нурулимаб + пролголимаб в КИ BCD-217-2/OCTAVA оказался приемлемым.

**Сравнительные данные с другими опциями комбинированной иммунотерапии.** Результаты непрямого сравнения КИ BCD-217-2/OCTAVA c CheckMate-067, CheckMate-511 (IPI3+Nivo1), CheckMate-511 (IPI1+Nivo3) и Relativity-047 демонстрируют сопоставимую эффективность нурулимаба + пролголимаба по ЧОО, ЧКЗ, ВБП с режимами, содержащими низкую дозу ипилимумаба, нумерически более низкий показатель ЧОО, по сравнению с режимами, содержащими стандартную дозу ипилимумаба, а также лучший профиль безопасности препарата.

**Фармакоэкономические аспекты применения комбинации нурулимаб+пролголимаб для терапии взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой в условиях здравоохранения Российской Федерации.**

Представленырезультаты проведенного фармакоэкономического анализа (ФЭА) 1 линии лечения пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой препаратом Нурдати®, в сравнении с конкурентной схемой комбинированной иммунотерапии Ипилимумаб+Ниволумаб. По итогам скорректированного непрямого сравнения с комбинацией Ниво1+Ипи3 (исследование CheckMate-067) показано преимущество по общей выживаемости (HR=0,42 [0,25; 0,72]; p=0,002, пропорциональные риски); статистически значимых отличий по выживаемости без прогрессирования не было выявлено. По итогам скорректированного непрямого сравнения с комбинацией Ниво3+Ипи1 (исследование CheckMate-511) показано преимущество по общей выживаемости (HR=0,51 [0,29; 0,88]; p=0,016, пропорциональные риски); статистически значимых отличий по выживаемости без прогрессирования не было выявлено. Применение комбинации нурулимаб+пролголимаб и дальнейшей поддержкой пролголимабом оказалось сопоставимым с применением комбинации ниволумаб 1мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг.

К консенсусу в отношении интерпретации результатов проведенного ФЭА эксперты не пришли, высказав многочисленные сомнения в корректности проводимых сравнений, особенно в части ОВ, данные по которой для препарата нурлимаб+пролголимаб к текущему моменту времени остаются незрелыми.

**По результатам проведенных в ходе обсуждения научных докладов и дискуссий было согласовано:**

1.Дизайн исследования OCTAVA адекватен для ответа на вопрос о превосходстве комбинированной иммунотерапии нурулимаб+пролголимаб с поддержкой пролголимабом над моноиммунотерапией пролголимабом. Коррекции α с учетом пулирования данных с КИ OBERTON не требуется**.**

2. Анализ первичной конечной точки показал статистически значимое превосходство эффективности комбинированной терапии препаратом нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с эффективностью монотерапии препаратом пролголимабом. Результаты анализа вторичных конечных точек эффективности в основном подтверждают результаты анализа по первичной конечной точке и не противоречат ей.

3.Представленные результаты, подтверждают приемлемый профиль безопасности комбинированной иммунотерапии нурулимаб+пролголимаб, в сравнении с монотерапией пролголимабом у пациентов с метастатической меланомой кожи.

4. Учитывая отсутствие в исследовании OCTAVA пациентов с метастазами в головной мозг и меланомы слизистых оболочек , а также малой прослеженности общей выживаемости требуется дополнительное моделирование для уточнения результатов фармакоэкономического исследования.

5. На сегодняшний день профиль пациента для препарата нурулимаб + пролголимаб соответствует критериям включения в КИ с перспективой расширения профиля по мере получения данных реальной клинической практики.

6. Обсудили возможность замещения монотерапии ингибиторами PD-1 метастатической или нерезектабельной меланомы в первой линии препаратом Нурдати® при условии повышения доступности препарата, снижения его стоимости и компенсации затрат на его применение в рамках системы госгарантий.

7. С учетом возникновения новых данных и регистрации лекарственного препарата Нурдати® (нурулимаб+пролголимаб) для лечения пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой, рабочая группа по меланоме и опухолям кожи планирует рассмотреть актуализацию соответствующей Клинической рекомендации в предусмотренном порядке актуализации.

Список литературы:

1. Gordeev, A., Vaal, A., Puchkova, M. et al. Preclinical comparison of prolgolimab, pembrolizumab and nivolumab. Sci Rep 14, 23136 (2024). https://doi.org/10.1038/s41598-024-72118-3
2. Тюляндин С.А., Федянин М.Ю., Семиглазова Т.Ю., Моисеенко В.М., Одинцова С.В., Алексеев Б.Я., Иванов Р.А., Шустова М.С. BCD-100 - первый российский препарат из класса ингибиторов PD-1 // Современная онкология. - 2017. - Т. 19. - №3. - C. 5-12;
3. Fedor Kryukov et al., A phase I dose escalation trial of BCD-145 in patients with unresectable or metastatic melanoma.. JCO 42, 9526-9526(2024).DOI:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.9526;
4. Samoylenko IV et al., Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):313–324. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202463