

ОО «Белорусское общество онкологов»



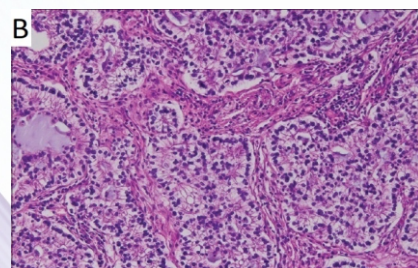
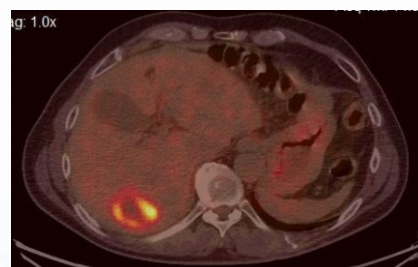
1-2 **ТОМ 19**
(73–74) **2025 г.**
ISSN 1993-9140

Онкологический ЖУРНАЛ

ОБЩЕСТВЕННОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ
«БЕЛОРУССКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОЛОГОВ»

**Oncological
JOURNAL**

Official Journal of the Belarusian Society of Oncologists





Пемброния®
пембролизумаб

Универсальный подход к терапии злокачественных опухолей:*

- Рак легкого
- Почечно-клеточный рак
- Рак шейки матки
- Рак молочной железы
- Рак головы и шеи
- Колоректальный рак
- Классическая лимфома Ходжкина
- Рак эндометрия
- Плоскоклеточный рак кожи
- Рак пищевода
- Меланома
- Уротелиальный рак
- Опухоли с MSI-H



* С полным перечнем показаний можно ознакомиться в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).

ПЕМБРОНИЯ® 25 МГ/МЛ, КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНФУЗИЙ

1. Регистрационное удостоверение в Республике Беларусь № 11303/24, выдано 02.02.2024, действительно до 02.02.2029. Международное непатентованное наименование (МНН): пембролизумаб. Фармакотерапевтическая группа: Моноклональные антитела и конъюгаты моноклональных антител. PD-1/PDL-1. Код АТХ: L01FF02. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Концентрат для приготовления раствора для инфузий. Прозрачная или слегка мутноватая от бесцветного до светло-коричневого цвета жидкость. Состав: 1 мл концентрата содержит действующее вещество – пембролизумаб – 25 мг. Полный перечень вспомогательных веществ см. в полной версии общей характеристики лекарственного препарата. Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях: важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга безопасности и соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза. Контакты для сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях: Республика Беларусь, 220037 г. Минск, Товарищеский пер. 2а, УП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» МЗ РБ. Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29; факс: + 375 (17) 242-00-29. Эл. почта: rcp@roeth.by, roeth@roeth.by. Сайт: <http://www.roeth.by>. Информацию о развитии нежелательных реакций также направлять по адресу электронной почты: safety@biocad.ru. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: По рецепту врача. Особые меры предосторожности при хранении: хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать. Полный текст общей характеристики лекарственного препарата Пемброния® для специалистов здравоохранения РБ размещен на сайте Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь: <https://roeth.by/Refbank>. Интернет-страница с инструкцией по препарату Пемброния®: URL: https://roeth.by/NDfiles/Instr/11303_24_s.pdf. Дата доступа 17.04.2024.

Производитель, держатель регистрационного удостоверения препарата Пемброния® в Республике Беларусь: ООО «ПК-137», Россия 124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проезд 5557-й, д.2

Организация-партнер, отвечающая за создание/адаптацию/переработку рекламной и маркетинговой информации в материалах о препарате Пемброния® на территории РБ: ООО «Мостмед», Республика Беларусь, 220005, г. Минск, пр. Независимости, 32А-3, пом. 75. Тел.: +375 17 224-32-07. Факс: +375 17 397 04 20. Электронная почта: office@mostmed.by

MOSTMED
ВЫБРАЙ ЛУЧШЕЕ

BIOCAD
Biotechnology Company



Информация в данном материале носит информационный характер и предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Препарат Пемброния® является лекарственным средством. Имеются противопоказания к применению и побочные реакции. Имеются особенности применения при беременности и в период грудного вскармливания. Информация о степени тяжести симптомов, синдромов или заболеваний, при лечении которых применяется препарат Пемброния®, а также о продолжительности приема препарата, размещена в общей характеристике лекарственного препарата.

РЕКЛАМА

ПРЕПАРАТ ПЕМБРОНИЯ® ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

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 OVERTON

И.В. Самойленко^{✉1}, Л.В. Демидов¹, В.М. Моисеенко^{2,3}, М.В. Дворкин⁴, С.А. Демидова⁵, С.А. Проценко², Д.Л. Строяковский⁶, В.В. Козлов^{7,8}, С.В. Одинцова^{9,10}, Д.В. Киртбая¹¹, Д.А. Танцырев¹², А.С. Мочалова¹³, Р.В. Орлова^{14,15}, Г.З. Мухаметшина¹⁶, Н.В. Фадеева¹⁷, Е.А. Фомин¹⁸, Я.С. Чапко¹⁹, А.В. Тарасова²⁰, Н.Б. Ермаков²¹, А.К. Шемеровский²², В.А. Ващенко²³, В.М. Чистяков²⁴, А.В. Зинкина-Орихан²⁶, Ю.Н. Линькова²⁶, Ф.Б. Крюков²⁶, И.В. Сорокина^{25,26}, А.А. Силютин²⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»;

⁴БУЗ «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия;

⁵УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Беларусь;

⁶ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁸ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;

¹²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

¹³АО «Группа компаний "Медси"», Москва, Россия;

¹⁴Санкт-Петербургский ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

¹⁸ГБОУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия;

¹⁹ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;

²⁰ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

²¹ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Минский район, Беларусь;

²²ООО «АВ медиал групп», Санкт-Петербург, Россия;

²³ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;

²⁴ООО «Новая клиника», Пятигорск, Россия;

²⁵ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия;

²⁶АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Самойленко Игорь Вячеславович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: i.samoylenko@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7150-5071

Демидов Лев Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8562-6082

✉ **Igor V. Samoylenko** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: i.samoylenko@ronc.ru; ORCID: 0000-0001-7150-5071

Lev V. Demidov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8562-6082

Аннотация

Обоснование. В эпоху прорывов в иммунотерапии онкологических заболеваний результаты исследования CheckMate 067 утвердили комбинацию препаратов класса ингибиторов PD-1 и CTLA-4 новым стандартом лечения пациентов с метастатической меланомой (ММ). Серьезным ограничением широкого применения комбинации ипилиумаба и ниволумаба в рутинной клинической практике является высокий риск развития тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений. Пролголимаб и нурулимаб – комбинация фиксированных доз оригинальных отечественных моноклональных антител (производства АО «Биокад», Россия) против рецептора PD-1 (пролголимаб) и рецептора CTLA-4 (нурулимаб) (соотношение 3:1). В данной статье представлены результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного клинического исследования фазы II OBERTON, проведенного с целью изучения эффективности и безопасности терапии комбинированным препаратом нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной меланомой (нРМ) или ММ (NCT03913923).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с нРМ или ММ, не получавшие ранее терапию по поводу метастатического заболевания. Пациенты рандомизированы 1:1 в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали терапию комбинированным препаратом, содержащим нурулимаб (1 мг/кг) и пролголимаб (3 мг/кг), 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 заслепленных инфузий, пациенты 2-й группы – монотерапию препаратом пролголимаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели в течение первых 4 заслепленных инфузий. Начиная с 5-й инфузии больные в обеих группах получали пролголимаб в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в открытом режиме. Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT05732805 и продолжается в настоящее время, но набор новых пациентов завершен.

Результаты. В исследование рандомизированы и получили хотя бы 1 введение исследуемой терапии 117 пациентов. При медиане наблюдения 16,79 мес медиана ВБП составила 12,2 (4,9; не достигнута) мес в группе, получавшей нурулимаб+пролголимаб, и 2,8 (1,5; 4,7) мес в группе, получавшей монотерапию пролголимабом (95% доверительный интервал 0,36–0,90, отношение рисков 0,57). ВБП за 24 мес составила 41% в группе, получавшей нурулимаб+пролголимаб, и 25,4% – в группе, получавшей монотерапию пролголимабом. В обеих группах терапия переносилась пациентами удовлетворительно. Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 15,5% пациентов, получавших нурулимаб+пролголимаб, по сравнению с 1,7%, получавших только пролголимаб. Наиболее частые нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с лечением, – повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение аспартатаминотрансферазы, астения в обеих группах терапии. В целом показан благоприятный профиль безопасности, ожидаемый для препарата класса ингибиторов иммунных контрольных точек, моноклональных антител к CTLA-4 и PD-1.

Обсуждение. Полученные результаты демонстрируют благоприятный профиль безопасности в обеих группах: как комбинированной терапии препаратом нурулимаб+пролголимаб, так и монотерапии пролголимабом в качестве 1-й линии лечения нРМ или ММ. Результатом оценки первичной конечной точки, ВБП явилось доказательство преимущества комбинированной иммунотерапии с переходом на пролголимаб по сравнению с монотерапией пролголимабом.

Заключение. Комбинированная иммунотерапия блокатором CTLA-4 нурулимабом и блокатором PD-1 пролголимабом, выпускаемых в виде комбинации растворов 2 препаратов в 1 флаконе, с дальнейшим переходом на монотерапию пролголимабом может занять важную нишу в терапии пациентов с нРМ или ММ. Подтверждение полученных данных об эффективности и безопасности комбинированного режима нурулимаб+пролголимаб в сравнении с монотерапией ингибитором PD-1 ожидается по результатам продолжающегося исследования III фазы BCD-217-2 OCTAVA (NCT05732805).

Ключевые слова: комбинация нурулимаб+пролголимаб, нурулимаб, пролголимаб, нерезектабельная меланома, метастатическая меланома, исследование OBERTON, исследование MIRACULUM, иммунотерапия, комбинированная иммунотерапия, BCD-217-2 OCTAVA, анти-CTLA-4, анти-PD-1

Для цитирования: Самойленко И.В., Демидов Л.В., Моисеенко В.М., Дворкин М.В., Демидова С.А., Проценко С.А., Строяковский Д.Л., Козлов В.В., Одинцова С.В., Киртбая Д.В., Танцырев Д.А., Мочалова А.С., Орлова Р.В., Мухаметшина Г.З., Фадеева Н.В., Фомин Е.А., Чапко Я.С., Тарасова А.В., Ермаков Н.Б., Шемеровский А.К., Ващенко В.А., Чистяков В.М., Зинкина-Орихан А.В., Линькова Ю.Н., Крюков Ф.Б., Сорокина И.В., Силютин А.А. 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 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Моисеенко Федор Владимирович – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», зав. онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отд-нием №1 ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). ORCID: 0000-0003-2544-9042

Дворкин Михаил Владимирович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием БУЗ «Клинический онкологический диспансер»

Демидова Светлана Анатольевна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 УЗ МГОК

Проценко Светлана Анатольевна – зав. отд-нием химиотерапии и инновационных технологий, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОБ №62». ORCID: 0000-0003-1973-1092

Козлов Вадим Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», зав. отд-нием торакальной онкологии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер». ORCID: 0000-0003-3211-5139

Одинцова Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, врач-онколог КДЦ Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач-онколог ООО «ЕвроСитиКлиник»

Fedor V. Moiseenko – D. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology). ORCID: 0000-0003-2544-9042

Mikhail V. Dvorkin – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncological Dispensary

Svetlana A. Demidova – Department Head, Minsk City Clinical Oncology Center

Svetlana A. Protsenko – Department Head, Petrov National Medical Research Center of Oncology

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital №62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Vadim V. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary. ORCID: 0000-0003-3211-5139

Svetlana V. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, EuroCityClinic

Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study

Igor V. Samoylenko¹, Lev V. Demidov¹, Fedor V. Moiseenko^{2,3}, Mikhail V. Dvorkin⁴, Svetlana A. Demidova⁵, Svetlana A. Protsenko², Daniil L. Stroyakovskiy⁶, Vadim V. Kozlov^{7,8}, Svetlana V. Odintsova^{9,10}, Dmitry V. Kirtbaya¹¹, Denis A. Tantsyrev¹², Anastasia S. Mochalova¹³, Rashida V. Orlova^{14,15}, Guzel Z. Mukhametshina¹⁶, Natalia V. Fadeeva¹⁷, Evgeny A. Fomin¹⁸, Yana S. Chapko¹⁹, Anna V. Tarasova²⁰, Nikolay B. Ermakov²¹, Alexander K. Shemerovskiy²², Vera A. Vaschenko²³, Valery M. Chistyakov²⁴, Arina V. Zinkina-Orikhan²⁵, Yulia N. Lin'kova²⁶, Fedor B. Kryukov²⁶, Irina V. Sorokina^{25,26}, Anna A. Siliutina²⁶

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology);

⁴Clinical Oncologic Dispensary, Omsk, Russia;

⁵Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus;

⁶Moscow City Oncological Hospital №62, Moscow, Russia;

⁷Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁸Novosibirsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Novosibirsk, Russia;

⁹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰EuroCityClinic, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Oncologic Dispensary №2, Sochi, Russia;

¹²Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

¹³Meds Group of Companies, Moscow, Russia;

¹⁴City Clinical Oncologic Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

¹⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

¹⁶Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁷Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

¹⁸Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russia;

¹⁹Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary, Arkhangelsk, Russia;

²⁰Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

²¹Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Lesnoy, Minsk district, Belarus;

²²AB Medical Group, Saint Petersburg, Russia;

²³Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russia;

²⁴New Clinic, Pyatigorsk, Russia;

²⁵Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²⁶Biocad, Saint Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Киртбая Дмитрий Валикович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер №2»

Танцырев Денис Анатольевич – зав. дневным стационаром КГБУЗ АКОД

Мочалова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии АО «Группа компаний "Медси"»

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., гл. спец. по клинической онкологии, врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД, зав. каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Мухаметшина Гузель Зиннуровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ РКОД

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. E-mail: 89048082445@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3923-929X

Dmitry V. Kirtbaya – oncologist, Oncologic Dispensary №2

Denis A. Tantsyrev – Head of the Day Hospital, Altai Regional Oncological Dispensary

Anastasia S. Mochalova – Cand. Sci. (Med.), Medsi Group of Companies

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Guzel Z. Mukhametshina – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary

Natalia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: 89048082445@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3923-929X

Abstract

Background. In an era of breakthroughs in cancer immunotherapy, CheckMate 067 studies declared the combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors a new standard of care for patients with metastatic melanoma (MM). A significant limitation of the widespread use of the combination of ipilimumab and nivolumab in routine clinical practice is the high risk of severe immune-mediated adverse events. Prolgolimab and nurulimab are a combination of fixed doses of original monoclonal antibodies (manufactured by JSC "BIOCAD," Russia) to the PD-1 receptor (prolgolimab) and the CTLA-4 receptor (nurulimab) (3:1 ratio). This paper presents the results of an international, multicenter, double-blind, placebo-controlled, comparative, randomized, phase II OBERTON clinical study to investigate the efficacy and safety of nurulimab + prolgolimab combination therapy with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable melanoma (uRM) or MM (NCT03913923).

Materials and methods. The study included patients with uRM or MM who were not previously treated for metastatic disease. The patients were randomized into two groups (1:1). Patients in group 1 were treated with a nurulimab (1 mg/kg) and prolgolimab (3 mg/kg) combination at a dose of 0.2 mL/kg (equivalent to 1 mg/kg of nurulimab and 3 mg/kg of prolgolimab) once every 3 weeks during the first 4 blinded infusions. Patients in group 2 received prolgolimab monotherapy at a dose of 3 mg/kg once every 3 weeks during the first 4 blinded infusions. Starting from infusion 5, patients in both groups received open prolgolimab 1 mg/kg once every 2 weeks. The primary endpoint of the study was progression-free survival (PFS). The study is registered on ClinicalTrials.gov under the number NCT05732805 and is currently ongoing, but recruitment of new patients has been completed.

Results. One hundred seventeen patients were randomized and received at least one dose of the study therapy. At a median follow-up of 16.79 months, the median PFS was 12.2 (4.9; not achieved) months in the nurulimab + prolgolimab group and 2.8 (1.5; 4.7) months in the prolgolimab monotherapy group (95% confidence interval 0.36–0.90, hazard ratio 0.57). PFS at 24 months was 41% in the nurulimab + prolgolimab group and 25.4% in the prolgolimab monotherapy group. In both groups, the therapy was well tolerated. Grade 3–4 immune-mediated adverse events were reported in 15.5% of patients who received nurulimab + prolgolimab, compared with 1.7% of those who received prolgolimab alone. The most frequent grade 3–4 treatment-related adverse events in both treatment groups were increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase and asthenia. Overall, the safety profile was favorable, as expected for the class of immune checkpoint inhibitors, anti-CTLA-4, and anti-PD-1 monoclonal antibodies.

Discussion. The results demonstrate a favorable safety profile in both the nurulimab + prolgolimab combination and prolgolimab monotherapy groups as the first-line treatment for uRM or MM. The assessment of the primary endpoint, PFS, showed the benefit of combination immunotherapy followed by switching to prolgolimab compared to prolgolimab alone.

Conclusion. Combination immunotherapy with the CTLA-4 inhibitor nurulimab and the PD-1 inhibitor prolgolimab, available as a combination of solutions of two drugs in a single vial, with a further switch to monotherapy with prolgolimab, can fill an important niche in the treatment of patients with uRM or MM. Confirmation of the obtained data on the efficacy and safety of the combined regimen of nurulimab + prolgolimab in comparison with PD-1 inhibitor monotherapy is expected from the ongoing phase III BCD-217-2 OCTAVA study (NCT05732805).

Keywords: nurulimab+prolgolimab combination, nurulimab, prolgolimab, unresectable melanoma, metastatic melanoma, OBERTON study, MIRACULUM study, immunotherapy, combination immunotherapy, BCD-217-2 OCTAVA, anti-CTLA-4, anti-PD-1

For citation: Samoylenko IV, Demidov LV, Moiseenko FV, Dvorkin MV, Demidova SA, Protchenko SA, Stroyakovskiy DL, Kozlov VV, Odintsova SV, Kirtbaya DV, Tantsyrev DA, Mochalova AS, Orlova RV, Mukhametshina GZ, Fadeeva NV, Fomin EA, Chapko YaS, Tarasova AV, Ermakov NB, Shemerovskiy AK, Vaschenko VA, Chistyakov VM, Zinkina-Orikhan AV, Lin'kova YaN, Kryukov FB, Sorokina IV, Siliutina AA. Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):313–324. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202463

Введение

Разработка ингибиторов контрольных точек иммунитета произвела фундаментальную революцию в терапии широкого спектра злокачественных новообразований и привела к значимому улучшению выживаемости пациентов с нерезектабельной (нРМ) или метастатической (ММ) меланомой, обеспечив глубокие и устойчивые ответы [1]. На основании результатов двух рандомизированных двойных слепых клинических исследований (CheckMate 069, CheckMate 067) [2, 3] комбинированная иммунотерапия (КИТ) с применением антитела к цитотоксическому антигену Т-лимфоцитов-4 (анти-CTLA-4) – ипилимумаба и антитела к белку запрограммированной клеточной гибели-1 (анти-PD-1) –

ниволумаба стала первой в мире комбинацией двойной блокады иммунных контрольных точек, одобренной для лечения ММ. КИТ демонстрирует достоверные преимущества над монотерапией препаратами класса анти-CTLA-4 как по выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и по общей выживаемости (ОВ), и в настоящее время представляет собой стандарт лечения 1-й линии ММ или нРМ [4].

Результаты ОВ, продемонстрированные в группе КИТ в регистрационном исследовании CheckMate 067, по-прежнему остаются непревзойденными среди терапевтических опций, зарегистрированных в настоящее время. Несмотря на то, что данное исследование было недостаточно мощным для подтверждения большей эффективности КИТ над мо-

Информация об авторах / Information about the authors

Фомин Евгений Александрович – зам. глав. врача по хирургической помощи ГОБУЗ «МОКБ им. П.А. Баяндина»

Чапко Яна Станиславовна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

Тарасова Анна Владимировна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №1 ГБУЗ СОКОД

Ермаков Николай Борисович – канд. мед. наук, нач. отд. клинических испытаний ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова»

Шемеровский Александр Константинович – канд. мед. наук, врач-онколог ООО «АВ медикал групп»

Вашенко Вера Александровна – врач-онколог ОГБУЗ КОД

Чистяков Валерий Михайлович – канд. мед. наук, ООО «Новая клиника»

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна – дир. деп. клинической разработки АО «Биокад». ORCID: 0000-0002-8499-2232

Evgeny A. Fomin – Deputy Chief doctor, Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital

Yana S. Chapko – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncologic Dispensary

Anna V. Tarasova – Department Head, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

Nikolay B. Ermakov – Cand. Sci. (Med.), Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology

Alexander K. Shemerovskiy – Cand. Sci. (Med.), AB Medical Group

Vera A. Vaschenko – oncologist, Kostroma Oncological Dispensary

Valery M. Chistyakov – Cand. Sci. (Med.), New Clinic

Arina V. Zinkina-Orikhan – Director, Biocad. ORCID: 0000-0002-8499-2232

нотерапией ингибиторами анти-PD-1, устойчивый тренд, длящийся сквозь многие годы наблюдений, не оставляет сомнений в том, что КИТ обладает явными преимуществами. Одним из серьезных ограничений широкого применения комбинации ипилиумаба+ниволумаба в рутинной клинической практике является высокий риск развития тяжелых иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ и НЯ соответственно), и $\approx 40\%$ пациентов преждевременно прекращают лечение по причине развития токсичности еще в условиях участия в клиническом исследовании [5].

В 2021 г. в Российской Федерации на основании результатов рандомизированного клинического исследования (КИ) фаз II/III MIRACULUM (NCT03269565) для лечения ММ или нРМ зарегистрирован первый отечественный оригинальный ингибитор PD-1 пролголимаб (Фортека®, АО «Биокад») [6], представляющий собой моноклональное антитело изотипа иммуноглобулина – IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом. Наличие в Fc-фрагменте пролголимаба мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), а именно замены двух аминокислот лейцина на аланин, минимизирует эффекторные свойства антитела. Благодаря LALA-мутации пролголимаб не связывается с Fc γ R-рецепторами макрофагов, что позволяет защитить популяцию активированных Т-лимфоцитов от возможного антителозависимого фагоцитоза макрофагами и тем самым усилить противоопухолевый эффект. Уникальный эпитоп связывания пролголимаба обеспечивает высокую насыщенность PD-1 рецепторов в минимальной концентрации. Применение пролголимаба в монотерапии у пациентов с ММ, согласно данным регистрационного клинического исследования MIRACULUM, позволило достигнуть объективного ответа у 38,1% больных, 24-месячной ВБП – у 33,3% и 24-месячной ОВ – у 57,1% на момент проведения анализа. НЯ всех степеней тяжести, связанные с терапией, зарегистрированы у 55,6% пациентов, 3–4-й степени тяжести – у 12,7%, серьезные НЯ и НЯ, вызвавшие отмену терапии, – у 3,2 и 3,2% участников соответственно. Эффективность пролголимаба сопоставима с данными других препаратов класса ингибиторов PD-1, а профиль безопасности оказался наиболее благоприятным при наивном непрямом сравнении [6].

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).

Принимая во внимание синергизм действия ингибиторов PD-1 и CTLA-4 за счет регуляции функции цитотоксических Т-лимфоцитов на разных стадиях развития иммунного ответа [7], наибольшую эффективность КИТ ингибиторами PD-1 и CTLA-4 для лечения нРМ или ММ в текущем терапевтическом ландшафте, ограничивающие клинические факторы применения комбинации ниволумаба и ипилиумаба в рутинной клинической практике, эффективность и благоприятный профиль безопасности пролголимаба, было проведено международное многоцентровое

рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное КИ фазы II BCD-217-1/OBERTON (далее – OBERTON).

Целью исследования OBERTON стало изучение эффективности и безопасности терапии комбинированным препаратом нурулимаб+пролголимаб (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) с продолжением терапии пролголимабом (анти-PD-1) по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нРМ или ММ (NCT03913923).

Материалы и методы

Пациенты. В исследование включали пациентов старше 18 лет с подтвержденной (по результатам патоморфологического исследования) нРМ (III стадии) или ММ (IV стадии) кожи, ранее не получавших терапию по поводу распространенного или метастатического заболевания. Ожидаемая продолжительность жизни пациента должна быть не менее 12 нед (оценивалась как сумма наибольших диаметров всех измеримых очагов ≤ 200 мм), а общее состояние соответствовало 0–1 баллам по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Необходимо было также наличие измеримых контрольных опухолевых очагов (как минимум 1 очаг), согласно критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1), подтвержденных заключением независимого специалиста при централизованной оценке изображений.

Дизайн и исследуемая терапия. По дизайну это рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с активным контролем исследование II фазы. Пациенты рандомизированы 1:1 в 2 исследуемые группы.

Группа нурулимаб+пролголимаб (BCD-217) получала КИТ комбинированным препаратом нурулимаб+пролголимаб в дозе 0,2 мл/кг (соответствует 1 мг/кг нурулимаба и 3 мг/кг пролголимаба) + плацебо (для пролголимаба) 1 раз в 3 недели в течение первых 4 заслепленных инфузий. Группа пролголимаб (BCD-100) получала терапию препаратом пролголимаб в дозе 3 мг/кг + плацебо (для препарата нурулимаб+пролголимаб) 1 раз в 3 недели в течение первых 4 заслепленных инфузий. Начиная с 5-й инфузии обе группы получали препарат пролголимаб в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 недели в открытом режиме.

Перед проведением рандомизации осуществлялась стратификация по следующим признакам: общее физическое состояние (ECOG 0 или 1), стадия основного заболевания при рестадировании на скрининге (III или IV), PD-L1 статус (TPS $\geq 5\%$ или TPS $< 5\%$) и статус мутации *BRAF* V600 (*BRAF* мутантный или *BRAF* диккий тип). Статус PD-L1 и *BRAF* определяли в центральной лаборатории.

Терапия продолжалась либо до установленного по RECIST 1.1 и подтвержденного прогрессирования по критериям iRECIST (классификация оценок ответов патологического процесса на иммунотерапию), либо до возникновения явлений непереносимой токсичности, либо до отзыва информированного согласия, либо до 12 мес с момента 1-й инфузии (в зависимости от того, что наступало ранее). В случае отсутствия критериев для прекращения лечения после

Информация об авторах / Information about the authors

Линькова Юлия Николаевна – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по клинической разработке и исследованиям АО «Биокад». ORCID: 0000-0002-5463-1022

Крюков Федор Борисович – PhD, вед. мед. эксперт АО «Биокад». ORCID: 0000-0003-0549-7274

Сорокина Ирина Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ст. мед. советник АО «Биокад». E-mail: sorokinaiv@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-9404-3698

Силиутина Анна Александровна – канд. мед. наук, мед. эксперт АО «Биокад». E-mail: siljutina@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-4694-4504

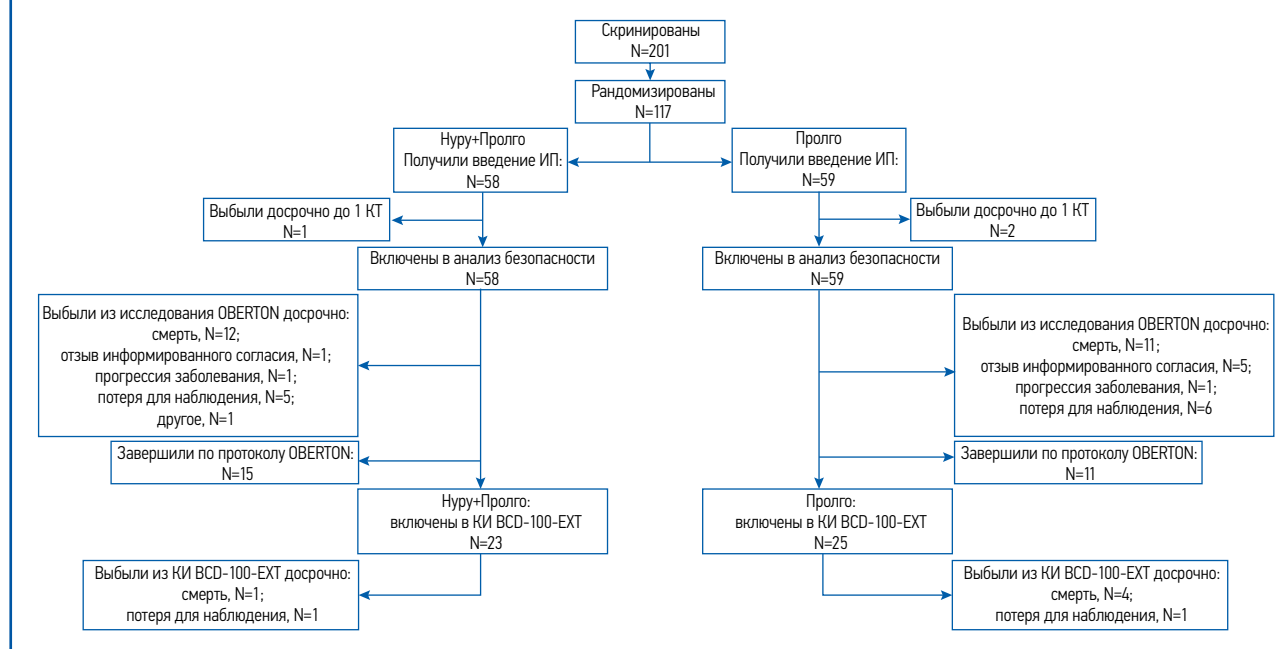
Yulia N. Lin'kova – Cand. Sci. (Med.), Biocad. ORCID: 0000-0002-5463-1022

Fedor B. Kryukov – PhD, Biocad. ORCID: 0000-0003-0549-7274

Irina V. Sorokina – Cand. Sci. (Biol.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Biocad. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-9404-3698

Anna A. Siljutina – Cand. Sci. (Med.), Biocad. E-mail: siljutina@biocad.ru; ORCID: 0000-0002-4694-4504

Рис. 1. Распределение субъектов по группам в ходе исследования (N=117).
Fig. 1. Distribution of subjects by groups in the study (N=117).



12 мес терапии пациенту предлагали продолжить монотерапию пролголимабом в исследовании BCD-100-EXT, при этом пациент оставался в периоде наблюдения исследования OVERTON. Данные по эффективности и безопасности от момента включения в исследование BCD-100-EXT фиксировали в базе данных BCD-100-EXT.

Приведенный анализ является сводным анализом данных, полученных в ходе исследования OVERTON (основной период и период наблюдения для пациентов, не включенных в исследование BCD-100-EXT) и BCD-100-EXT (только для пациентов, продолжавших участие в OVERTON до 24 мес от рандомизации).

В качестве первичной конечной точки оценивалась ВБП. Гипотеза исследования состояла в том, что эффективность терапии комбинацией нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом превосходит эффективность монотерапии пролголимабом в 1-й линии терапии пациентов с нРМ или ММ по показателю медианы ВБП.

Вторичные конечные точки включали ОВ, частоту объективного ответа (ЧОО), частоту достижения контроля над заболеванием (ЧКЗ), время достижения ответа на терапию и длительность ответа на терапию.

Биомаркеры. Определение статуса PD-L1 проводили с использованием тест-системы Dako 22C3 либо VENTANA PD-L1 (SP142). Определение мутации гена *BRAF* проводилось по стандартам лаборатории.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли в локальных лабораториях в исследовательских центрах.

Статистический анализ. Оценка эффективности проводилась в популяции всех пациентов, рандомизированных в исследование (intention-to-treat – ITT).

В исследовании тестировалась нулевая гипотеза об отсутствии превосходства по эффективности группы нурулимаб + пролголимаб относительно группы пролголимаб против альтернативы о превосходстве группы нурулимаб + пролголимаб. Тестирование гипотезы основано на использовании доверительного интервала (ДИ) для отношения рисков (ОР, HR). Предполагая отношение рисков $HR=0,6$ в исследовании необходимо получить примерно 66 событий в обеих группах для достижения статистической мощности 80% при тестировании нулевой гипотезы на допустимом уровне односторонней ошибки I рода 0,025. Для признания исследуемой терапии статистически значимо превосходящей контроль необходимо чтобы верхняя граница для дву-

стороннего 95% доверительного интервала для HR, полученного по результатам исследования, была ниже 1,0.

Расчет отношения рисков (ОР, HR) [8, 9] прогрессирования заболевания в группе нурулимаб + пролголимаб к группе пролголимаб и соответствующий двусторонний 95% ДИ выполнен в рамках нестратифицированной регрессионной модели Кокса с группой терапии в качестве ковариаты.

Дополнительно для оценки отношения рисков применена стратифицированная регрессионная модель Кокса с группой терапии в качестве ковариаты. В анализе использованы те же стратификационные факторы, что и при рандомизации [общее состояние по шкале ECOG (0 или 1), стадия основного заболевания (III или IV), уровень экспрессии PD-L1 (TPS $\geq$ 5% или TPS<5%), *BRAF* wt (wild type, дикий тип) или *BRAF* V600 mut (mutation, мутированный)].

По конечным точкам, характеризующим время до события (кроме ВБП и времени достижения ответа), проведено сравнение групп с использованием стратифицированного лог-рангового критерия, по результатам которого представлены *p*-значения.

Для времени достижения ответа проведено сравнение с помощью дисперсионного анализа с учетом тех же стратификационных факторов, что и при рандомизации. Параметры ЧОО и ЧКЗ проанализированы с использованием стратифицированного теста Кохрана-Мантеля-Хайнцеля. Представлены *p*-значения, оценка относительного риска между группами терапии вместе с 95% ДИ. В анализе использованы те же стратификационные факторы, что и при рандомизации.

Результаты

Характеристики пациентов и группы лечения. Исследование проведено в период со 2 августа 2019 г. по 14 января 2023 г. при участии 22 исследовательских центров. Время от включения 1-го пациента (подписание информированного согласия) до рандомизации последнего включенного пациента составило ≈ 17 мес. Всего 117 пациентов рандомизированы в исследование и получили хотя бы одно введение исследуемой терапии.

В группу нурулимаб+пролголимаб (КИТ нурулимаб+пролголимаб с переходом на монотерапию препаратом пролголимаб) включены 58 пациентов, в группу монотерапии пролголимабом – 59 пациентов (рис. 1). На блок-схеме представлены только категории, имеющиеся или отсутствующие у субъектов обеих групп.

Таблица 1. Характеристики основного заболевания и основные демографические характеристики пациентов на скрининге Table 1. Characteristics of the underlying disease and main demographic parameters of patients at screening		
Параметр	Нуру+Пролго, N=58, абс. (%)	Пролго, N=59, абс. (%)
Возраст, лет, среднее ± СО	64,8±10,58	62,4±12,01
Мужчины	23 (40)	22 (37)
Женщины	35 (60)	37 (63)
ECOG		
1	27 (47)	30 (51)
0	31 (53)	29 (49)
ЛДГ		
>ВГН	15 (26)	11 (19)
≤ВГН	43 (74)	48 (81)
Эквивалент стадии, AJCC		
III	11 (19,0)	9 (15,3)
IV	47 (81,0)	50 (84,7)
M1a*	8 (13,8)	12 (20,3)
M1b	14 (24,1)	17 (28,8)
M1c*	25 (43,1)	21 (36)
Биомаркеры		
PD-L1 (TPS<5%)	39 (67)	44 (75)
PD-L1 (TPS≥5%)	19 (33)	15 (25)
BRAF V600 mut	28 (48)	31 (53)
BRAF дикий тип	30 (52)	28 (47)
Примечание. AJCC – классификация стадий меланомы, 8-е издание (2017 г.), TPS – доля (%) PD-L1-позитивных опухолевых/жизнеспособных опухолевых клеток по данным иммуногистохимического исследования, ВГН – верхняя граница нормы, BRAF – серин/треонинкиназа B-raf; * – 1 пациент не был классифицирован исследователем.		

Обе группы сбалансированы по основным демографическим характеристикам, а также по характеристикам основного заболевания на скрининге (табл. 1).

Эффективность. Оценка параметров эффективности проведена в соответствии с критериями RECIST 1.1. В качестве визуализирующего метода могла использоваться компьютерная или магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастным усилением. Оценка ответа производилась как в исследовательском центре, так и централизованно.

Дата закрытия базы данных – 14 января 2023 г. (последний визит последнего рандомизированного пациента).

Медиана периода наблюдения составила 16,79 мес в обеих группах (18 мес в группе нурулимаб+пролголимаб и 15,8 мес – в группе пролголимаб).

Первичная конечная точка исследования – ВБП, в соответствии с общепринятыми стандартами определялась как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Результаты анализа первичной конечной точки представлены на рис. 2.

ВБП за 6 и 12 мес составила 60,9 и 53,4% соответственно в группе нурулимаб+пролголимаб и 35,2 и 31,5% соответственно – в группе пролголимаб. ОР составило 0,57, 95% ДИ 0,36–0,90.

Таким образом, верхняя граница ДИ ОР в популяции ИТТ при оценке по критериям RECIST 1.1 меньше 1, и превосходство группы нурулимаб+пролголимаб над группой пролголимаб является доказанным.

Результаты оценки эффективности по вторичным конечным точкам представлены в табл. 2.

Группы нурулимаб+пролголимаб и пролголимаб были сопоставимы по параметру ОВ, однако результаты анализа ОВ

Рис. 2. ВБП: оценка по критериям RECIST 1.1.
Fig. 2. Progression-free survival: evaluation using RECIST 1.1 criteria.

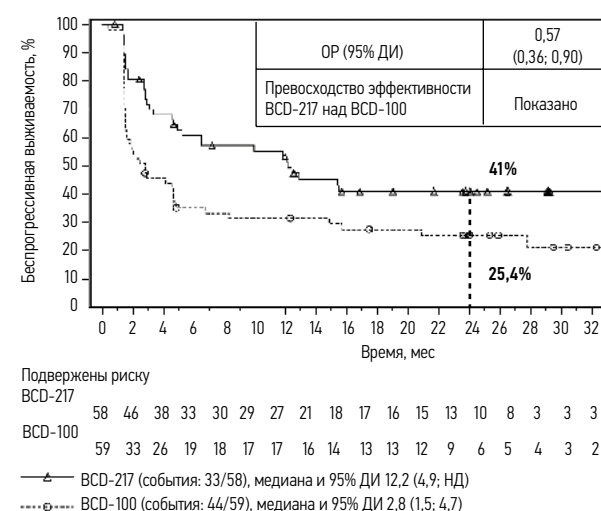


Таблица 2. Основные результаты оценки эффективности по вторичным конечным точкам. Оценка по критериям RECIST 1.1
Table 2. Main efficacy results for secondary endpoints: evaluation using RECIST 1.1 criteria

Параметр	Нуру+Пролго (N=58)	Пролго (N=59)
ПО	8 (13,8)	4 (6,8)
ЧО	18 (31,0)	16 (27,1)
СТ	20 (34,5)	11 (18,6)
Прогрессия	11 (19,0)	26 (44,1)
Не оценено/нет данных	1	2
ЧОО		
ЧОО (ПО+ЧО), абс. (%) (95% ДИ) ¹	26 (44,8) (31,7; 58,5)	20 (33,9) (22,1; 47,4)
Относительный риск (95% ДИ) ²	1,32 (0,84; 2,10)	
p-значение ²	0,2262	
ЧКЗ		
ЧКЗ (ПО+ЧО+СТ) (95% ДИ) ¹	46 (79,3) (66,6; 88,8)	31 (52,5) (39,1; 65,7)
Относительный риск (95% ДИ) ²	1,51 (1,16; 2,03)	
p-значение ²	0,0023	
Время до достижения ответа на терапию		
Время достижения ответа (месяцы, среднее ± СО)	4,14±3,408	3,28±1,601
p-значение ³	0,1414	
Длительность ответа на терапию		
Число событий / число ответивших, %	5/26 (19,2)	9/20 (45,0)
Медиана длительности ответа, мес (95% ДИ) ⁴	НД (31,8; НД)	НД (3,3; НД)
Отношение рисков (95% ДИ) ⁵	0,41 (0,11; 1,62)	
p-значение ⁴	0,1857	
Примечание. Примечание. ¹ Метод Клоппера–Пирсона, ² стратифицированный тест Кохрана–Мантеля–Хайнцеля, ³ дисперсионный анализ с учетом рандомизационных стратификационных факторов, ⁴ стратифицированный лог-ранговый критерий, ⁵ стратифицированная регрессионная модель Кокса. ОР группы Нуру+Пролго к группе Пролго, ДИ – двусторонний доверительный интервал, НД – не достигнуто, ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СТ – стабилизация заболевания.		

сложно интерпретировать ввиду малого количества произошедших событий – 13/58 (22,4%) в группе нурулимаб+пролголимаб и 15/59 (25,4%) – в группе пролголимаб. Медиана не достигнута в обеих группах. ОР составило 0,71, 95% ДИ 0,33–1,53.

Результаты оценки эффективности по параметрам ЧОО, ЧКЗ, времени до достижения ответа и длительности ответа были численно выше в группе нурулимаб+пролголимаб.

Таким образом, результаты анализа эффективности по вторичным конечным точкам подтвердили результаты первичного анализа эффективности – превосходство терапии препаратом нурулимаб+пролголимаб с переходом на монотерапию препаратом пролголимаб над монотерапией препаратом пролголимаб.

При анализе ВБП в подгруппах в зависимости от таких факторов, как общее физическое состояние (ECOG 0 или 1), стадия основного заболевания при рестадировании на скрининге (III или IV), PD-L1 статус (TPS $\geq$ 5% или TPS<5%) и статус мутации *BRAF V600* (*BRAF* мутантный или *BRAF* дикий типы) показатели также были выше в группе нурулимаб+пролголимаб по сравнению с группой пролголимаб. Во всех подгруппах ДИ ОР группы нурулимаб+пролголимаб к группе пролголимаб пересекается с ДИ ОР в общей популяции, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния данных факторов на эффективность исследуемого препарата. Результаты оценки ВБП в подгруппах представлены на рис. 3.

Безопасность. На протяжении исследования препараты нурулимаб+пролголимаб и пролголимаб переносились пациентами удовлетворительно и в целом показали благоприятный профиль безопасности, ожидаемый для препаратов класса ингибиторов иммунных контрольных точек. Значения основных параметров безопасности препаратов представлены в табл. 3.

Все НЯ закодированы с использованием предпочтительных терминов (ПТ) по MedDRA версии 25.1. Все НЯ регистрировали в соответствии с суждением врача-исследователя с предпочтением синдромальной регистрации над симптоматической.

Наиболее частыми (встречались более чем у 10% субъектов) НЯ, связанными по мнению врача-исследователя с исследуемой терапией, были изолированное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или изолированное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), астения, лимфопения, повышение уровня конъюгированного билирубина, уровня ЛДГ, тошнота, усталость, анемия, повышение уровня мочевины, мочевой кислоты и тромбоцитопения (табл. 4).

За весь период наблюдения иоНЯ как любой степени тяжести, так и 3-й степени и выше по СТСАЕ статистически значимо чаще встречались в группе нурулимаб+пролголимаб. Наиболее часто встречались гипо- и гипертиреоз, изолированное повышение уровня АСТ, АЛТ, астения, зуд, тиреоидит, пневмонит и макулопапулезная сыпь. Прочие иоНЯ

Таблица 3. Основные параметры оценки безопасности препаратов
Table 3. Key parameters for assessing drug safety

Параметр	Нуру+Пролго (N=58), абс. (%)	Пролго (N=59), абс. (%)	Всего (N=117), абс. (%)	p
Доля субъектов с НЯ	57 (98,3)	49 (83,1)	106 (90,6)	0,0048 ¹
Доля субъектов с нежелательной реакцией	44 (75,9)	33 (55,9)	77 (65,8)	0,0231 ¹
Доля субъектов с тяжелыми НЯ (3-й степени и выше по СТСАЕ)	21 (36,2)	24 (40,7)	45 (38,5)	0,6192 ¹
Доля субъектов со СНЯ	14 (24,1)	17 (28,8)	31 (26,5)	0,5667 ¹
Доля субъектов с иоНЯ любой степени тяжести	24 (41,4)	11 (18,6)	35 (29,9)	0,0072 ¹
Доля субъектов с развитием тяжелых иоНЯ (3-й степени и выше по СТСАЕ)	9 (15,5)	1 (1,7)	10 (8,5)	0,0083 ²
Доля субъектов, которым потребовалась отмена терапии по причине развития НЯ	9 (15,5)	3 (5,1)	12 (10,3)	0,0629 ¹

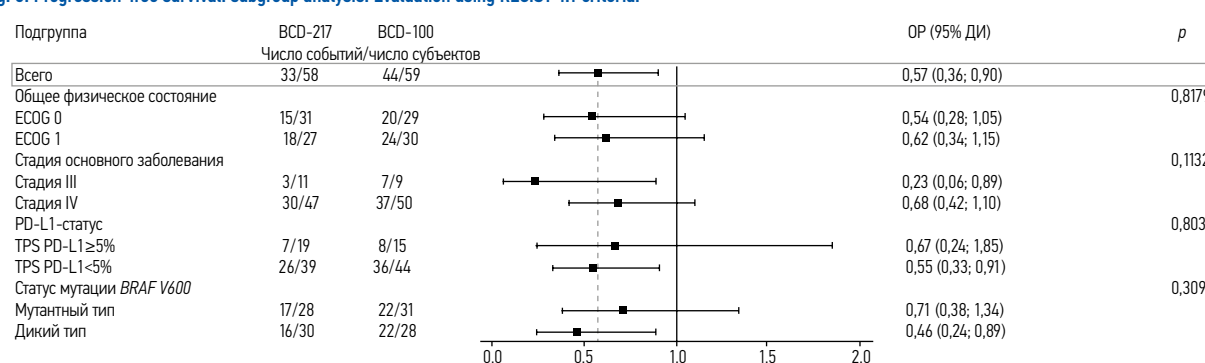
Примечание. ¹Критерий хи-квадрат Пирсона, ²точный тест Фишера. Степень тяжести НЯ оценена по СТСАЕ 5.0 для исследования OBERTON и по СТСАЕ 4.03 – для исследования BCD-100-EXT.

встречались в виде единичных событий, в том числе по 1 случаю гепатита и колита. Гипотиреоз, изолированное повышение уровня АЛТ, АСТ, астения, зуд чаще встречались в группе нурулимаб+пролголимаб, пневмонит, тиреоидит и макулопапулезная сыпь встречались в группах с одинаковой частотой (по 1 случаю в каждой группе). ИоНЯ 3-й степени тяжести и выше представлены повышением уровня АСТ или АЛТ (по 1 случаю в каждой из групп), 2 случаями астении в группе нурулимаб+пролголимаб, а также единичными случаями аутоиммунного миокардита, вторичной недостаточности коры надпочечников, нейтропении, сахарного диабета, сердечной недостаточности, токсического гепатита и увеита.

В ходе исследования зарегистрировано 30 летальных случаев (включая 1 случай до рандомизации субъекта в исследовании). Из них 21 случай является следствием прогрессирования основного заболевания, и согласно протоколу исследования эти случаи не подлежали регистрации в качестве серьезных НЯ (СНЯ). Не связанный с прогрессиру-

Рис. 3. ВБП: анализ в подгруппах. Оценка по критериям RECIST 1.1.

Fig. 3. Progression-free survival: subgroup analysis. Evaluation using RECIST 1.1 criteria.



Примечание: ДИ – двусторонний доверительный интервал. Сравнение групп BCD-217 и BCD-100 проведено с использованием лог-рангового критерия (приведены p-значения согласно стратификационным рискам). Оценка отношения рисков проведена с использованием нестратифицированной модели Кокса. Пунктирная линия отражает отношение рисков в общей популяции.

Таблица 4. Доля субъектов с зарегистрированными на протяжении анализируемого периода НЯ, связанными с исследуемой терапией, с частотой встречаемости в группах пациентов $\geq 10\%$
Table 4. Proportion of subjects reporting adverse events related to study treatment during the analysis period with an incidence $\geq 10\%$ in the patient groups

НЯ (РТ)	Нуру+Пролго (N=58), абс. (%)		Пролго (N=59), абс. (%)	
	Всего	3–5-я степень	Всего	3–5-я степень
Повышение уровня АЛТ	14 (24,1)	1 (1,7)	5 (8,5)	1 (1,7)
Повышение уровня АСТ	13 (22,4)	1 (1,7)	4 (6,8)	1 (1,7)
Астения	13 (22,4)	2 (3,4)	3 (5,1)	1 (1,7)
Лимфопения	7 (12,1)	0	7 (11,9)	0
Повышение уровня конъюгированного билирубина	8 (13,8)	0	6 (10,2)	0
Повышение уровня ЛДГ в крови	9 (15,5)	0	5 (8,5)	0
Тошнота	7 (12,1)	0	7 (11,9)	0
Усталость	8 (13,8)	0	6 (10,2)	0
Анемия	8 (13,8)	0	4 (6,8)	0
Повышение уровня мочевины в крови	8 (13,8)	0	4 (6,8)	0
Повышение уровня мочевой кислоты в крови	6 (10,3)	0	6 (10,2)	0
Тромбоцитопения	6 (10,3)	0	6 (10,2)	0

Примечание. Если у субъекта зарегистрировано несколько случаев НЯ разной степени тяжести, то учитывалась только максимальная степень тяжести. Степень тяжести НЯ оценена по CTCAE 5.0 для исследования OBERTON и по CTCAE 4.03 – для исследования BCD-100-EXT. НЯ представлены в порядке убывания частоты регистрации в группе «Всего». РТ закодированы согласно международному справочнику MedDRA версии 25.1. В таблице представлены НЯ, возникшие в обеих группах терапии.

ванием единственный летальный исход произошел после окончания периода обязательного репортирования событий, связанных с безопасностью (12 нед после последней инфузии исследуемого препарата), в связи с чем он не зарегистрирован как СНЯ.

Как СНЯ фиксировано 8 летальных случаев: 2 случая тромбоэмболии легочной артерии (1 – до рандомизации в исследовании), смерть по неизвестной причине, смерть в результате ДТП, сердечная недостаточность, коронавирусная инфекция, COVID-ассоциированная пневмония, острое нарушение мозгового кровообращения. Ни одно из летальных СНЯ не связано с исследуемой терапией, по мнению исследователя.

Обсуждение

Биологические особенности меланомы кожи, ее высокая иммуногенность вследствие высокой мутационной нагрузки вне зависимости от статуса драйверных мутаций позволяют получить отличные долгосрочные результаты от применения современной иммунотерапии блокаторами контрольных точек иммунитета. Непревзойденные данные об ОВ пациентов, получивших КИТ анти-PD-1+ анти-CTLA-4 (CM-067) [10], которые прослежены на протяжении более 7 лет, позволяют всерьез рассчитывать на долгосрочную ремиссию у значительной части пациентов, ранее практически не излечимых. Пациенты с большой распространенностью заболевания и наличием драйверных мутаций в гене *BRAF* в первую очередь остаются кандидатами для применения комбинированной таргетной или иммунотаргетной терапии [4, 11–13].

Наличие обильного иммунного инфильтрата в большинстве образцов как первичных меланом, так и ММ (TILs – tumor-infiltrating lymphocytes) оставляет широкое поле для воздействия на сигнальные молекулы иммунной системы, которые могут изменить баланс взаимодействия опухоли и иммунных клеток в пользу последних. В рамках этой негативной регуляции со стороны опухоли молекулы иммунных контрольных точек экспрессируются на активированных TILs и, как обнаружено, представляют собой эффективные иммунотерапевтические мишени при меланоме. CTLA-4 стал первой идентифицированной иммунной контрольной точкой, которая вошла в клиническую практику [14, 15]. Первый ингибитор CTLA-4 ипилимумаб получил первое показание при ММ в 2011 г. [16, 17].

Молекула PD-1 стала второй контрольной точкой иммунитета, вошедшей в клиническую практику [18–27]. Первые ингибиторы PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб) одобрены для лечения ММ в 2014 г. [24–27]. Учитывая различные и потенциально дополняющие друг друга эффекты блокады CTLA-4 и PD-1 [28], эти методы лечения впоследствии протестировали в комбинированном режиме, и они продемонстрировали более высокую долгосрочную эффективность, чем каждый препарат в отдельности при ММ: 49% пациентов живы более 7 лет, хотя и ценой большей токсичности [29].

Позднее в целях снижения токсичности исследованы альтернативные режимы КИТ анти-PD-1 + анти-CTLA-4 [30]. В КИ CheckMate 511, цель которого – оценка эффективности и безопасности низкой дозы ипилимумаба (1 мг/кг 1 раз в 3 недели) и ниволумаба (3 мг/кг 1 раз в 3 недели) по сравнению со стандартной дозой ипилимумаба (3 мг/кг 1 раз в 3 недели) и ниволумаба (1 мг/кг 1 раз в 3 недели) для пациентов с нРМ или ММ, показано снижение развития НЯ 3–5-й степени тяжести с 48 на 34% и частоты отмены терапии по причине развития НЯ с 28 на 24% при сопоставимой, хотя и численно сниженной непосредственной эффективности (табл. 5).

В КИ OBERTON комбинация пролголимаб+нурулимаб, которая содержит в составе в 3 раза больше ингибитора PD-1, чем ингибитора CTLA-4, доказала статистически значимое преимущество над монотерапией пролголимабом: медиана ВБП 12,2 (4,9–НД) мес группы терапии нурулимаб+пролголимаб по сравнению с 2,8 (1,5–4,7) мес группы пролголимаб (95% доверительный интервал – ДИ 0,36–0,90, ОР 0,57).

Результаты непрямого сравнения КИ Checkmate-067, -511 и OBERTON демонстрируют сопоставимые результаты непосредственной и долгосрочной эффективности (см. табл. 5) [5, 30]. Анализ данных 24-месячной ОВ показал схожие результаты у пациентов, получавших комбинацию ипилимумаб+ниволумаб и нурулимаб+пролголимаб: 64–67 и 74% соответственно.

В рамках КИ OBERTON медиана ВБП группы монотерапии пролголимаба составила 2,8 мес (95% ДИ 1,5–4,7), что отличается от данных, полученных в рамках регистрационного исследования MIRACULUM и крупного исследования реальной клинической практики FORA: 6,6 мес (95% ДИ 3,9–13,9) и 10 мес (95% ДИ 7,35–12,64) соответственно. Наблюдаемые расхождения, по-видимому, могут быть обусловлены тем, что период активного проведения КИ OBERTON пришелся на пиковые месяцы заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Это привело к достаточно высокой доле пациентов с НЯ, связанными с COVID-19, в том числе с НЯ, отвечающими критериям серьезности, НЯ с летальным исходом (2 случая) или потребовавшими длительной отмены терапии [31, 32]. Так, частота пневмоний на фоне развития COVID-19 3–5-й степени тяжести встречалась ≈ 10 раз чаще в группе терапии пролголимаба по сравнению с группой терапии нурулимаб+пролголимаб – 6 (10,2%) и 1 (1,7%) соответственно.

Результаты по безопасности и непосредственной эффективности для исследований Checkmate-067, -511 проанализированы за период наблюдения, наиболее приближенный к медиане периода наблюдения КИ OBERTON [2, 30, 33]. Результаты долгосрочной эффективности исследований ком-

Таблица 5. Сравнительный анализ данных исследований Checkmate 067, -511 и OBERTON: группа КИТ ингибиторами анти-PD-1 и анти-CTLA-4
Table 5. Comparative analysis of data from the Checkmate 067, -511, and OBERTON studies: the group of combined immunotherapy with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 inhibitors

Параметр	Фаза (число участников в группе КИТ, абс.)	Непосредственная эффективность, %		Отдаленная эффективность			Безопасность, %	
КИ		Ч00	ЧКЗ	Медиана ВБП	Медиана ОВ	24-месячная ОВ, %	НЯ 3–5-й степени 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 1,09)	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
OBERTON	II (58)	45	79,3	12,2 мес (ОР 0,57)	НД (ОР 0,71)	74,4	36,2	15,5

Примечание: СМ – CheckMate, Ч00 включает полный ответ и частичный ответ, НД – не достигнута, ЧКЗ включает полный ответ, частичный ответ и стабилизацию.

Таблица 6. Объединенный анализ данных исследований CheckMate 067, -511 [5, 30] и OBERTON: профиль безопасности
Table 6. Pooled analysis of CheckMate 067, -511 [5, 30] and OBERTON studies: safety profile

Параметр	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-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я	Все	3–4-я
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	
Смерть, связанная с терапией, %	2 (1) ¹		1 (<1) ²		1 (<1) ³		0		1 (0,6) ⁴		1 (1) ⁵			

¹Кардиомиопатия (n=1) и некроз печени (n=1) через >100 дней после последней дозы. ²Нейтропения в течение 100 дней после последней дозы. ³Перфорация толстой кишки в течение 100 дней после последней дозы. ⁴Рабдомиолиз и аутоиммунный миокардит. ⁵Сердечная недостаточность, связь с Нуру+Пролго/Пролго; плацебо – вероятная – по мнению исследователя, и возможная – по мнению спонсора.

бинации ниволумаба и ипилимумаба отражают последние опубликованные на настоящий день данные [29, 34].

Особый интерес вызывает профиль безопасности комбинации нурулимаб+пролголимаб. Зарегистрированные в ходе анализируемого периода исследования OBERTON НЯ, связанные с терапией, были характерными и известными для ингибиторов иммунных контрольных точек, а частота случаев досрочного выбывания по причинам развития нежелательных явлений составлял менее 16% в группе нурулимаб+пролголимаб и менее 6% – в группе пролголимаб.

Отношение частот встречаемости НЯ, связанных с терапией в группах нурулимаб+пролголимаб/пролголимаб, ниже по сравнению со значениями, описанными в литературе при применении препаратов классов анти-CTLA-4 и анти-PD-1 у пациентов с нРМ или ММ как в монотерапии, так и в комбинации:

- 96% при применении комбинации ниволумаб+ипилимумаб, из них 3–5-й степени тяжести – 59% [3];
- 87% – ипилимумаб+пембролизумаб, из них 3–4-й степени тяжести – 27% [35];
- 87% – монотерапия ниволумабом, из них 3-й степени тяжести и выше – 23% [3];
- 77% – монотерапия пембролизумабом, из них 3-й степени тяжести и выше – 17% [36, 37].

При этом доля пациентов с развитием иоНЯ в группах нурулимаб+пролголимаб и пролголимаб ниже по сравнению с аналогичными режимами, как следует из литературных данных (см. табл. 3).

Сопоставление литературных данных по безопасности, полученных в ходе КИ CheckMate-067, -511 КИТ ниволума-

бом и ипилимумабом [5, 30], и данных, полученных в ходе КИ OBERTON, указывает на наличие преимуществ в показателях безопасности препарата нурулимаб+пролголимаб перед комбинацией ниволумаб+ипилимумаб при сохранении высокой эффективности. Значимое преимущество может быть обнаружено по показателю безопасности препарата нурулимаб+пролголимаб над комбинацией ниволумаб+ипилимумаб: на 37,3% меньше НЯ 3-й степени тяжести и выше; на 22,6% меньше случаев отмены терапии в результате развития токсичности. Кроме того, в КИ CheckMate-067 в группе, получавшей препарат ниволумаб+ипилимумаб, часть НЯ регистрировалась с большей частотой (снижение аппетита, головная боль, одышка, боль в животе, колит, зуд, сыпь, артралгия, пирексия), чем в КИ OBERTON в группе, получавшей препарат нурулимаб+пролголимаб [2, 3]. Непрямое сравнение профиля безопасности представлено в табл. 6.

Снижение дозы анти-CTLA-4-компонента значительно отразилось на снижении иммуноопосредованной токсичности со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, регистрируемые иммуноопосредованные колиты 3–4-й степени тяжести на фоне КИТ ипилимумабом и ниволумабом (3:1) составили 14,7%, а при инвертированной дозе ипилимумаба и ниволумаба (1:3) – 4%.

В другом нерандомизированном проспективном КИ, в котором изучались эффективность и безопасность КИТ пембролизумабом 200 мг и ипилимумабом 1 мг/кг 1 раз в 3 недели с последующим продолжением пембролизумабом у 70 пациентов с нРМ или ММ, предлеченных препаратами классов анти-PD(L)-1 и/или анти-CTLA-4, наблюдался схожий профиль безопасности. Сниженная доза ипилимумаба отразилась в

приемлемом профиле токсичности: частота НЯ 3–4-й степени тяжести, связанных с терапией, зарегистрирована у 27% участников. Характерные для анти-CTLA-4-содержащей терапии иоНЯ со стороны ЖКТ тяжелых степеней тяжести отмечены у 9 (6,3%) человек.

В КИ OVERTON при применении комбинированного препарата нурулимаб+пролголимаб зарегистрирован единственный случай развития иоНЯ со стороны ЖКТ: колита 1–2-й степени тяжести.

Таким образом, по результатам проведенного исследования II фазы показано преимущество КИТ нурулимаб+пролголимаб с переходом на пролголимаб над пролголимабом в монорежиме в отношении ВБП, ЧОО и ЧКЗ при благоприятном профиле безопасности, что в целом согласуется с ранее полученными данными как для пролголимаба, так и для других препаратов из класса блокаторов CTLA-4 и PD-1 [31, 32].

Заключение

КИТ блокатором CTLA-4 нурулимабом и блокатором PD-1 пролголимабом, выпускаемыми в виде комбинации растворов 2 препаратов в 1 флаконе, с дальнейшим переходом на монотерапию пролголимабом может занять важную нишу в терапии пациентов с нРМ и ММ. Подтверждение полученных данных об эффективности и безопасности комбинированного режима нурулимаб+пролголимаб в сравнении с монотерапией ингибитором PD-1 ожидаются по результатам продолжающегося исследования III фазы BCD-217-2 OSTAFA (NCT05732805).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Минздравом России (№4081163-20-1/ЭС-2 от 12 февраля 2019 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (№4081163-20-1/ES-2 dated February 12, 2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

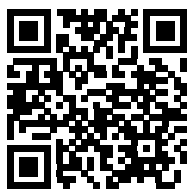
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Curti BD, Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2229–40. DOI:10.1056/NEJMra2034861
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous March 10, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf. Accessed: 23.08.2023.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–56. DOI:10.1056/NEJMoa1709684
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgoilimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
- Willmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):544–56. DOI:10.1002/eji.202048747
- ICH Topic E 9. Statistical Principles for Clinical Trials.
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03 ноября 2020 г №19 «О Руководстве по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов» [Rekomendatsiia Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03 noiabria 2020 g №19 "O Rukovodstve po primeneniiu printsipov biostatistiki v klinicheskikh issledovaniyakh lekarstvennykh preparatov" (in Russian)].
- Hodi FS, Chiarion-Sileni VC, Lewis KD, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):9522. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9522
- Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации (утв. Минздравом России). 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf. Ссылка активна на 20.08.2023 [Melanoma kozhi i slizistyykh obolochek: klinicheskie rekomendatsii (utv. Minzdravom Rossii). 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf. Accessed: 20.08.2023 (in Russian)].
- Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186–97. DOI:10.1200/JCO.22.01763
- Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, et al. Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): A randomized, three-arm, open-label phase ii trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):212–21. DOI:10.1200/JCO.21.02961
- Esensten JH, Helou YA, Chopra G, et al. CD28 costimulation: From mechanism to therapy. *Immunity*. 2016;44(5):973–88. DOI:10.1016/j.immuni.2016.04.020
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734–6. DOI:10.1126/science.271.5256.1734
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–26. DOI:10.1056/NEJMoa1104621
- Pauken KE, Torchia JA, Chaudhri A, et al. Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology. *Semin Immunol*. 2021;52:101480. DOI:10.1016/j.smim.2021.101480
- Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682–7. DOI:10.1038/nature04444
- Blackburn SD, Shin H, Haining WN, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol*. 2009;10(1):29–37. DOI:10.1038/ni.1679
- Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med*. 2019;25(3):454–61. DOI:10.1038/s41591-019-0357-y
- Huang AC, Postow MA, Orlowski RJ, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response. *Nature*. 2017;545(7652):60–5. DOI:10.1038/nature22079

23. Kamphorst AO, Pillai RN, Yang S, et al. Proliferation of PD-1+ CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(19):4993-8. DOI:10.1073/pnas.1705327114
24. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32.
25. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): Post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239-51. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30388-2
26. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):187-94. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4514
27. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-30. DOI:10.1056/NEJMoa1412082
28. Zappasodi R, Merghoub T, Wolchok JD. Emerging concepts for immune checkpoint blockade-based combination therapies. *Cancer Cell*. 2018;33(4):581-98. DOI:10.1016/j.ccell.2018.03.005
29. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-37. DOI:10.1200/JCO.21.02229
30. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: Results from the phase IIIb/IV CheckMate 511 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867-75. DOI:10.1200/JCO.18.01998
31. Tjulandin S, Fedyanin M, Demidov L, et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolglolimab in patients with advanced melanoma. *Ann Oncol*. 2019;30:xi44. DOI:10.1093/annonc/mdz451.027
32. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная Онкология*. 2022;24(4):413-25 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenko KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolglolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035
33. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Abstract CT075: Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). *Cancer Research*. 2017;77(13 Suppl.):CT075. DOI:10.1158/1538-7445.AM2017-CT075
34. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, et al. Two dosing regimens of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for advanced (adv) melanoma: Three-year results of CheckMate 511. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):9516. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9516
35. Olson DJ, Eroglu Z, Brockstein B, et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(24):2647-55. DOI:10.1200/JCO.21.00079
36. Prescribing information for YERVOY. 2021. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf. Accessed: 20.08.2023.
37. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31601-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU



ПРОЛГОЛИМАБ

Возможность победить

**Пролголимаб —
новая парадигма 1-й линии
терапии нерезектабельной
или метастатической
меланомы, вне зависимости
от BRAF-статуса⁵**

49% частота объективного
ответа^{1,2}

55% 3-летняя ОВ у пациентов вне
зависимости от мутации BRAF^{3,4}

70% 3-летняя ОВ у пациентов
без мутации BRAF^{3,4}

Первый* PD-1 ингибитор класса
IgG1 с модифицированным
Fc-фрагментом¹



ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.
* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели
1. S.A. Tjulandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12
2. Стряковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб — что нам известно?».
VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Tjulandin S, Demidov L et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/
metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 149, P222-232,
MAY 01, 2021.
4. Стряковский Д.Л., «Клиническое исследование MIRACULUM: результаты эффективности
пролголимаба при метастатической меланоме на протяжении 3 лет наблюдения».
Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 2021
5. Общая характеристика лекарственного препарата Пролголимаб
Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических
работников. РУ П196/22 от 07.12.2022г., срок действия до 07.12.2027г.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Реклама

Производитель, держатель регистрационного удостоверения препарата
Пролголимаб в Республике Беларусь: АО «БИОКАД».

Адрес: АО «Биокад», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна,
ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.Тел.: +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34,
email: biocad@biocad.ru.

Информация в данном материале носит рекламный характер и предназначена
для медицинских и фармацевтических работников. Препарат Пролголимаб является
лекарственным средством.

Имеются противопоказания к применению и побочные реакции. Имеются особенности
применения при беременности и в период грудного вскармливания. Информация
о степени тяжести симптомов, синдромов или заболеваний, при лечении которых
применяется препарат Пролголимаб, а также о продолжительности приема препарата,
размещена в общей характеристике лекарственного препарата.

Организация-партнер, отвечающая за создание/адаптацию/переработку
рекламной и маркетинговой информации в материалах о препарате Пролголимаб
на территории РБ: ООО «Мостмед», Республика Беларусь, 220005, г. Минск,
пр. Независимости, 32А-3, пом. 75. Тел.: +375 17 224-32-07. Факс: +375 17 397 04 20.
Электронная почта: office@mostmed.by

MOSTMED
ВЫБРАЙ ЛУЧШЕЕ

BIOCAD
Biotechnology Company

ПРЕПАРАТ ПРОЛГОЛИМАБ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Нурдати®
нурулимаб+пролголимаб



Победная комбинация

Нурдати® — первая фиксированная комбинация* иммуноонкологических препаратов нурулимаб и пролголимаб

43%

На 43% обеспечивает снижение риска прогрессирования у пациентов с метастатической меланомой в 1 линии терапии по сравнению с монотерапией aPD-1

84,5%

84,5% — доля пациентов без отмены терапии по причине НЯ. Не повышается риск развития тяжелых НЯ и СНЯ** по сравнению с монотерапией aPD-1

74%

У 74% пациентов позволяет преодолеть порог двухлетней выживаемости

* Фиксированная aCTLA-4+aPD-1 комбинация, зарегистрированная в Республике Беларусь

** Серьезное нежелательное явление (СНЯ) — любое неблагоприятное медицинское событие, которое возникает после введения исследуемого препарата и вне зависимости от дозы лекарственного средства, приводит к смерти, создает угрозу для жизни, требует госпитализации или ее продления, приводит к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности; представляет собой врожденную аномалию или дефект развития; требует медицинского вмешательства для предотвращения развития перечисленных выше состояний. Тяжелые НЯ — НЯ 3 и более степеней тяжести.

- Samoylenko IV, et al. Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study // Journal of Modern Oncology. - 2023. - Vol. 25. - N. 3. - P. 313-324. doi: 10.26442/18151434.2023.3.202463
- Инструкция по медицинскому применению по препарату Нурдати®. Регистрационное удостоверение в Республике Беларусь № П388/25, выдано 13.03.2025, действительно до 13.03.2026г.

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением обязательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

MOSTMED
ВЫБРАЙ ЛУЧШЕЕ

Организация-партнер, отвечающая за создание/адаптацию/переработку рекламной и маркетинговой информации в материалах о препарате Нурдати на территории РБ: ООО «Мостмед»: Республика Беларусь, 220005, г. Минск, пр. Независимости, 32А-3, пом. 75. Тел: +375 17 224-32-07. Факс: +375 17 397 04 20. Электронная почта: office@mostmed.by

BIOSCAD
Biotechnology Company

Производитель, держатель регистрационного удостоверения препарата Нурдати в Республике Беларусь: АО «БИОКАД». Адрес: АО «Биокад», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89. Тел +7 (812) 380 49 33, факс: +7 (812) 380 49 34 email: biocad@biocad.ru

ПРЕПАРАТ НУРДАТИ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ