

BCD-100 – первый российский препарат из класса ингибиторов PD-1

С.А.Тюляндин¹, М.Ю.Федянин¹, Т.Ю.Семиглазова², В.М.Моисеенко³, С.В.Одинцова⁴, Б.Я.Алексеев⁵, Р.А.Иванов⁶, М.С.Шустова[✉]

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России. 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, лит. А;

⁴ООО «БиоЭк». 197342, Россия, Санкт-Петербург, Красногвардейский пер., д. 23, лит. Ж;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4;

⁶ЗАО «БИОКАД». 198515, Россия, Санкт-Петербург, Петродворцовый р-н, п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А

✉shustova@biocad.ru

Цель. Исследование фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и иммуногенности препарата BCD-100 (ЗАО «БИОКАД», Россия) в монотерапии при внутривенном введении в возрастающих дозах.

Пациенты (материалы) и методы. Пациенты с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций без тяжелой соматической патологии последовательно включались в когорты, получавшие препарат BCD-100 в монотерапии в различных дозах (0,3, 1,0, 3,0 и 10 мг/кг) каждые 2 нед в течение как минимум 85 дней. Оценивали безопасность, фармакокинетику, фармакодинамику, иммуногенность и эффективность проводимой терапии.

Результаты. В исследование включены 15 пациентов. В подавляющем большинстве нежелательные явления были представлены отклонениями в результатах лабораторных анализов 1–2-й степени, было зарегистрировано только одно подтвержденное явление дозолimitирующей токсичности (аутоиммунный тиреодит 2-й степени тяжести). Фармакокинетические показатели были стандартными для препаратов моноклональных антител класса иммуноглобулинов G₁. Насыщенность рецепторов PD-1 BCD-100 была высокой (90–100%) на всех дозовых уровнях. Зарегистрированы 1 частичный ответ на противоопухолевую терапию и 3 случая стабилизации согласно критериям irRC.

Заключение. Препарат BCD-100 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и иммуногенности, ожидаемые фармакокинетические параметры, позволяющие вводить препарат 1 раз в 2 или 3 нед, высокие показатели фармакодинамики и наличие противоопухолевой активности.

Ключевые слова: онкологические заболевания, иммунотерапия, BCD-100, PD-1, моноклональное антитело, фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность, эффективность, иммуногенность, дозолimitирующая токсичность.

Для цитирования: Тюляндин С.А., Федянин М.Ю., Семиглазова Т.Ю. и др. BCD-100 – первый российский препарат из класса ингибиторов PD-1. Современная Онкология. 2017; 19 (3): 5–12.

Original article

BCD-100 – first russian PD-1 inhibitor

S.A.Tyulyandin¹, M.Yu.Fedyanin¹, T.Yu.Semiglazova², V.M.Moiseenko³, S.V.Odintsova⁴, B.Ya.Alekseev⁵, R.A.Ivanov⁶, M.S.Shustova[✉]

¹N.N.Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

²N.N.Petrov National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaia, d. 68;

³Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized (oncological) Care. 197758, Russian Federation, Saint Petersburg, pos. Pesochnyi, ul. Leningradskaia, d. 68 a, lit. A;

⁴Limited Liability Company “BioEq”. 197342, Russian Federation, Saint Petersburg, Krasnogvardeiskii per., d. 23, lit. Zh;

⁵National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 198515, Russian Federation, Obninsk, ul. Koroleva, d. 4;

⁶Joint-Stock Company “BIOCAD”. 198515, Saint Petersburg, Petrodvortsovyi r-n, p. Strel'na, ul. Sviazi, 34, lit. A

✉shustova@biocad.ru

Abstract

Purpose. To evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, immunogenicity and efficacy of intravenous infusions of BCD-100 (JSC “BIOCAD”, Russia) in increasing doses.

Patients (materials) and methods. Patients with advanced malignant tumors of various localizations without severe somatic pathology were consistently included in cohorts receiving the BCD-100 drug in monotherapy at different doses (0.3, 1.0, 3.0 and 10 mg/kg) every 2 weeks for at least 85 days. Safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity and efficacy of the therapy were assessed.

Results. 15 patients were included in the study. The vast majority of adverse events were represented by deviations in the results of laboratory tests of 1–2 grade, there was only one confirmed case of dose-limiting toxicity (autoimmune thyroiditis of 2 grade). Pharmaco-

kinetic parameters were standard for drug based on monoclonal antibodies of class IgG₁. The saturation of PD-1 receptors by BCD-100 was high (90–100%) at all dose levels. 1 partial response to antitumor therapy and 3 stabilization cases according to irRC criteria were registered.

Conclusion. BCD-100 demonstrated a favorable profile of safety and immunogenicity, expected pharmacokinetic parameters allowing the drug to be administered once every 2 or 3 weeks, high pharmacodynamic parameters and the presence of antitumor activity.

Key words: oncological diseases, immunotherapy, BCD-100, PD-1, monoclonal antibody, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, efficacy, immunogenicity, dose-limiting toxicity.

For citation: Tyulyandin S.A., Fedyanin M.Yu., Semiglazova T.Yu. et al. BCD-100 – first russian PD-1 inhibitor. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (3): 5–12.

Введение

Онкологические заболевания остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [1]. На протяжении многих лет основой лечения злокачественных опухолей являются методы, направленные на непосредственное уничтожение опухолевых клеток, такие как хирургическое лечение, радиотерапия, химиотерапия и таргетная терапия. Данные методы лечения непрерывно эволюционируют, придерживаясь основных трендов современной медицины, основанных на доказательной клинической базе и направленных на персонализацию лечебных подходов. Тем не менее, совокупность перечисленных методов не всегда оказывается эффективной, сохраняют актуальность проблемы узконаправленного действия препаратов, что приводит к необходимости молекулярно-генетической диагностики, развитию резистентности к терапии, ограниченной длительности эффекта.

В последние годы особое внимание мирового профессионального сообщества сконцентрировано на иммунотерапевтических подходах к лечению онкологических заболеваний. Особенностью подобных методов лечения является активация собственного противоопухолевого иммунитета пациента. Одними из первых в разработке, а затем и в клинической практике, появились препараты-блокаторы рецептора PD-1 или его лиганда PD-L1, которые продемонстрировали многообещающие успехи в лечении ряда заболеваний. Полученные еще на ранних фазах клинических исследований результаты иммунотерапии таких заболеваний, как меланома и рак легкого, были столь значительны, что изменили парадигму лечения злокачественных новообразований. Данный подход обладает рядом выгодных преимуществ по сравнению с другими методами, в частности он характеризуется системным воздействием на весь организм, универсальностью, пролонгированным эффектом, относительно низкой токсичностью, в связи с чем представляется перспективным дальнейшее его изучение и внедрение в клиническую практику.

На сегодняшний день в мире одобрено к медицинскому применению два препарата, блокирующих PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб), и еще три, блокирующих PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб). Также несколько блокаторов PD-1/PD-L1 находится в разработке. Моделирование противоопухолевого иммунного ответа через блокаду взаимодействия PD-1 и PD-L1 является наиболее изученным. Всего сейчас проходит более 900 клинических исследований препаратов-блокаторов PD-1/PD-L1 в монотерапии или комбинации. Несмотря на большой потенциал блокирования PD-1, возможно совершенствование существующих подходов с учетом накопленного опыта, в связи с чем разработка новых препаратов данного класса представляется актуальной [2].

Первым российским блокатором PD-1, разработанным компанией BIOCAD, является BCD-100 (МНН: не присвоено) – это 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. Одной из отличительных особенностей данного препарата в сравнении с имеющимися блокаторами PD-1 является принадлежность к классу иммуноглобулинов (Ig) G₁ (пембролизумаб и ниволумаб относятся к IgG₄). Преимущество использования IgG₁ заключается в большей термодинамической и агрегационной стабильности антитела, в

результате чего имеется возможность получения высококонцентрированной формы для подкожных инъекций. Еще одной особенностью препарата BCD-100 является наличие в Fc-фрагменте молекулы так называемой мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), которая минимизирует эффекторные свойства антитела [3, 4] и предохраняет, таким образом, PD-1-экспрессирующие лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками. Препарат продемонстрировал высокую активность по результатам экспериментов с клеточными линиями, мышами-ксенографтами, а также приемлемый профиль безопасности и достаточные фармакокинетические показатели в рамках исследований на релевантной животной модели (нечеловекообразные приматы). Логичным продолжением программы разработки инновационного анти-PD-1-моноклонального антитела стало исследование ключевых свойств препарата у человека. В настоящей статье описаны основные результаты клинического исследования I фазы «Многоцентровое открытое несравнительное мультикогортное исследование фармакокинетических, фармакодинамических свойств, безопасности и иммуногенности препарата BCD-100 (ЗАО «БИОКАД», Россия) (I фаза) у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций» (код: BCD-100-1). Исследование было зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov, идентификатор NCT03050047.

Материалы и методы Отбор участников

Исследование было проведено на базе 5 центров в крупных российских учреждениях здравоохранения. В качестве участников могли включаться больные с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций (меланома, включая меланому хориоидеи, немелкоклеточный рак легкого – НМРЛ, почечно-клеточный рак, мезотелиома, рак мочевого пузыря, тройной негативный рак молочной железы) в возрасте старше 18 лет, обоих полов, с баллом по шкале ECOG от 0 до 2. В исследование включались пациенты с меланомой, как предлеченные, так и ранее не получавшие терапии по поводу распространенного заболевания, для лечения всех остальных нозологий препарат BCD-100 мог применяться начиная со 2-й линии терапии. У пациента должен был быть хотя бы один измеримый контрольный очаг согласно критериям RECIST 1.1. В исследование не включались пациенты с тяжелой соматической патологией, быстро развивающимися осложнениями основного заболевания, включая нестабильные метастазы в головной мозг, аутоиммунными заболеваниями, необходимостью проведения терапии глюкокортикоидами и другими препаратами с иммуносупрессивным действием.

Дизайн исследования

Исследование по дизайну представляло собой многоцентровое открытое несравнительное мультикогортное исследование фармакокинетических, фармакодинамических свойств, безопасности и иммуногенности препарата BCD-100 (ЗАО «БИОКАД», Россия) (I фаза) в монотерапии у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций.

Дизайн исследования предусматривал наличие 5 когорт в зависимости от предустановленных дозовых уровней: 0,3, 1,0, 3,0, 10,0 и 30,0 мг/кг. Включенные когорт в исследование выполнялось последовательно с интервалом не менее 4 нед.

В первую когорту был включен 1 пациент, для которого была запланирована эскалация дозы на один шаг через 4 нед после 1-го введения исследуемого препарата. Таким образом, у 1-го пациента было запланировано 2 инъекции BCD-100 в дозе 0,3 мг/кг, затем он был переведен в когорту 1 мг/кг с целью повышения шанса на получение потенциально эффективной дозы препарата. Для последующих пациентов исследование имело классический дизайн «3+3», с включением в когорты от 3 до 6 пациентов на каждом дозовом уровне в зависимости от того, была ли зарегистрирована дозолimitирующая токсичность (ДЛТ). Если у 2 и более пациентов из 6 включенных в когорту на фоне введения одинаковой дозы препарата наблюдались явления ДЛТ, дальнейшее увеличение дозы и набор пациентов планировалось завершить.

Терапия каждого пациента препаратом BCD-100 на определенном дозовом уровне по плану продолжалась в течение 85 дней. По завершении основного этапа исследования при условии отсутствия ДЛТ и наличия положительного противоопухолевого эффекта в интересах пациента терапия препаратом на том же дозовом уровне могла быть продолжена до прогрессирования заболевания или развития явлений ДЛТ. В случае прекращения терапии BCD-100 пациент должен был оставаться под наблюдением в течение 126 дней.

К ДЛТ относились любые из гематологических и негематологических нежелательных явлений (НЯ), имеющих вероятность взаимосвязи с приемом исследуемого препарата (на основании оценки Комиссии по мониторингу данных и безопасности), возникшие после приема препарата BCD-100 и имеющие 3-ю и более степень тяжести по шкале СТСАЕ 4.03, а также специфические, связанные с активацией иммунной системы НЯ, имеющие 2-ю и более степень тяжести по шкале СТСАЕ 4.03.

Дизайн данного исследования соответствует классическим подходам, широко применяемым в первых фазах исследований онкологических, в частности иммунотерапевтических, препаратов, и отвечает типичным задачам по изучению характеристик препарата при первом применении у человека, а также этическим требованиям в отношении участников исследования.

Процедуры

После прохождения скрининга пациенты последовательно включались в когорты на определенный дозовый уровень и после премедикации антигистаминным препаратом получали внутривенное введение исследуемого препарата 1 раз в 2 нед в дозе, определяемой когортой. Длительность 1-й инфузии составляла 90 мин; при условии хорошей переносимости время введения могло быть сокращено до 60 мин при 2-м введении, а затем до 30 мин – при 3-м и последующих введениях препарата.

У всех больных, включенных в исследование, проводился мониторинг НЯ по данным физикального, лабораторного и инструментального обследования. В случае если НЯ приводило к смерти пациента или создавало угрозу для жизни, требовало госпитализации или ее продления, приводило к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности или представляло собой врожденную аномалию или дефект развития, регистрировалось серьезное НЯ (СНЯ). Также у всех пациентов осуществлялся забор образцов крови для исследования фармакокинетики (определения сывороточной концентрации BCD-100), фармакодинамики (процента насыщенности рецепторов PD-1 BCD-100), иммуногенности (определения связывающих и нейтрализующих антител к BCD-100) препарата.

Пилотная оценка противоопухолевого действия BCD-100 в рамках исследования проводилась каждые 85 дней после начала терапии по результатам компьютерной томографии (КТ). Оценка производилась согласно критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа при солидных опухолях) и irRC (immune-related Response Criteria – иммуноопосредованные критерии ответа). Необходимо отметить, что для иммунотерапевтических препаратов, к которым относится

Таблица 1. Характеристика пациентов-участников исследования				
Показатель	Все пациенты (n=15)	BCD-100 1 мг/кг (n=6)	BCD-100 3 мг/кг (n=6)	BCD-100 10 мг/кг (n=3)
Локализация				
Меланома	9 (60%)	4 (67%)	3 (50%)	2 (67%)
НМРЛ	4 (27%)	1 (17%)	2 (33%)	1 (33%)
Почечно-клеточный рак	1 (7%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)
Мезотелиома	1 (7%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
Стадия на момент установления диагноза				
III	4 (27%)	2 (33%)	1 (17%)	1 (33%)
IV	11 (73%)	4 (67%)	5 (83%)	2 (67%)
Предшествующая терапия				
Только хирургическое лечение	2 (13%)	0 (0%)	2 (33%)	0 (0%)
Только химиотерапия	3 (20%)	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
Хирургическое лечение и химиотерапия	2 (13%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (33%)
Хирургическое лечение/химиотерапия и другая терапия	8 (53%)	3 (50%)	3 (50%)	2 (67%)
Количество линий химиотерапии распространенного заболевания				
1 линия	6 (40%)	2 (33%)	2 (33%)	2 (67%)
2 и более линии	4 (27%)	3 (50%)	1 (17%)	0 (0%)

BCD-100, клиническую активность более точно характеризуют специальные критерии, такие как, например, irRC [5].

Конечные точки

Конечными точками для анализа фармакокинетики были стандартные фармакокинетические показатели (площадь под кривой «концентрация–время» – $AUC_{(0-336)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, максимальная концентрация – C_{max} , время наступления максимальной концентрации – T_{max} , период полувыведения – $T_{1/2}$, константа элиминации вещества – K_{el} , общий клиренс – Cl , объем распределения – V_d) препарата BCD-100 после 1-го введения, а также минимальная концентрация (C_{min}) на протяжении 6 введений.

Основным показателем для анализа фармакодинамики был процент насыщенности рецепторов PD-1 BCD-100 в популяциях CD4 и CD8-лимфоцитов цельной крови в следующих временных точках: через 4 и 336 ч после 1-го введения препарата, а также перед 6-м введением. Дополнительно проводилась оценка насыщенности рецептора на CD4 и CD8-лимфоцитах с учетом маркера активации HLA-DR, что позволило провести оценку показателя в субпопуляциях активированных T-хелперов и активированных цитотоксических T-лимфоцитов.

Конечной точкой для оценки безопасности были количество и тяжесть связанных с исследуемым препаратом НЯ. Иммуногенность оценивалась по частоте образования связывающих и нейтрализующих антител к BCD-100.

Пилотная оценка эффективности препарата BCD-100 не входила в основные цели исследования BCD-100 и проводилась по суррогатным конечным точкам, характеризующим прямой противоопухолевый эффект препарата: по общей частоте ответа (частота достижения частичного ответа + полного ответа через 85 дней терапии препаратом BCD-100) и частоте достижения контроля над заболеванием (частота достижения стабилизации + частичного ответа + полного ответа через 85 дней терапии препаратом BCD-100) согласно критериям RECIST 1.1 и irRC.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного пакета Statistica 10.0.

Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных и видом распределения. Для нормально распределенных данных применялись двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, использовались критерий Манна–Уитни и непараметрический дисперсионный анализ. Обработка категориаль-

ных данных проводилась с использованием точного теста Фишера и критерия χ^2 Пирсона.

В статистический анализ фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и иммуногенности были включены все 15 пациентов, рандомизированных и получивших как минимум 1 введение препарата. В анализ эффективности вошли данные 14 из 15 больных в связи с тем, что у одного из них не была проведена КТ в динамике.

**Результаты
Распределение пациентов
и их исходные характеристики**

Всего в исследование были включены 15 пациентов: 1 – в когорту с дозой BCD-100 0,3 мг/кг; 6 (включая пациента из когорты 0,3 мг/кг) – в когорту с дозой 1,0 мг/кг; 6 – в когорту 3,0 мг/кг и еще 3 – в когорту 10,0 мг/кг. Полученные результаты применения препарата в данных когортах свидетельствовали о том, что максимальный фармакодинамический эффект (насыщенность антителом рецепторов PD-1) реализуется уже при использовании низких и средних доз BCD-100. С учетом этих данных проведение дальнейшей эскалации доз и включение пациентов в исследование на более высокие дозовые уровни (30 мг/кг) было признано нецелесообразным.

Одиннадцать из 15 пациентов получили все 6 введений препарата BCD-100 в рамках основного этапа исследования (85 дней). Четыре пациента завершили исследование досрочно: 3 – в связи с прогрессированием заболевания, 1 – по причине развития СНЯ (последнему пациенту не была выполнена КТ в динамике, вследствие чего он не вошел в анализ эффективности).

Когорты пациентов были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Все пациенты были европеоидной расы; распределение всех пациентов по половой принадлежности было равномерным: женщины – 53% (8 человек), мужчины – 47% (7 человек). Медиана возраста пациентов в исследовании составила 56 лет (минимум – 35 лет, максимум – 77 лет), медиана массы тела – 73 кг (минимум – 59 кг, максимум – 94 кг).

По характеристикам основного заболевания в популяции преобладали пациенты с меланомой (9 из 15 пациентов), также были включены 4 пациента с НМРЛ, 1 пациент – с мезотелиомой плевры и 1 – почечно-клеточным раком. У всех пациентов на момент включения в исследование было проведено какое-либо предшествующее лечение основного заболевания, у большинства больных оно включало терапию по поводу распространенного заболевания. В исследование включались пациенты независимо от молекулярно-биоло-

Таблица 2. Обобщенные показатели безопасности препарата BCD-100

Доля пациентов	Все пациенты (n=15)	Когорты		
		BCD-100, 1 мг/кг (n=6)	BCD-100, 3 мг/кг (n=6)	BCD-100, 10 мг/кг (n=3)
С любыми НЯ/СНЯ	15 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (100%)
– из них связаны с терапией	11 (73%)	4 (67%)	5 (83%)	2 (67%)
С НЯ 3–5-й степени	6 (40%)	2 (33%)	2 (33%)	2 (67%)
– из них связаны с терапией	4 (27%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (67%)
С СНЯ	3 (20%)	2 (33%)	1 (17%)	0 (0%)
– из них связаны с терапией	1 (7%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)
С ДЛТ	1 (7%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)
С иммуноассоциированными НЯ	5 (33%)	2 (33%)	3 (50%)	0 (0%)
Все случаи досрочного прекращения исследования, связанные с НЯ/СНЯ	1 (7%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)
Отсрочка терапии вследствие НЯ/СНЯ	3 (25%)	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)

гических опухолевых маркеров, таких как PD-L1, наличия мутаций BRAF и EGFR. Более подробное описание характеристик заболевания в общей популяции и по когортам представлено в табл. 1.

Профиль безопасности и иммуногенность

Учитывая тяжесть основного заболевания, а также то, что в исследовании регистрировались любые симптомы и отклонения в лабораторных показателях начиная с 1-й степени тяжести, доля пациентов с НЯ ожидаемо составила 100%. В целом у всех 15 пациентов за анализируемый период клинического исследования было зарегистрировано хотя бы одно НЯ. Из них у 11 больных было отмечено наличие причинно-следственной связи НЯ с проводимой терапией препаратом BCD-100.

В подавляющем большинстве случаев НЯ были представлены отклонениями в клиническом, биохимическом анализе крови и коагулограмме 1–2-й степени тяжести. Анемия любой степени тяжести была отмечена у 7 (47%) пациентов из 15. В большинстве случаев изменения показателей биохимического анализа крови и коагулограммы (повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня билирубина, изменение показателей гемостаза и др.) являлись характерными с учетом исследуемой популяции с распространенными формами злокачественных новообразований, были ожидаемыми, носили транзиторный характер и разрешались без последствий без назначения дополнительной медикаментозной терапии.

НЯ 3-й и более степени тяжести по СТСАЕ 4.03 были отмечены всего у 6 (40%) из 15 пациентов в общей популяции: в каждой из когорт у 2 участников ($p=0,640$, двусторонний точный критерий Фишера). Связанные, по мнению исследователя, с терапией НЯ 3–4-й степени были представлены лимфопенией, кровоизлиянием в головной мозг, лихорадкой, анемией и повышением артериального давления (каждое из указанных НЯ встречалось за время исследования однократно).

Развитие СНЯ было отмечено у 2 пациентов в когорте с дозовым уровнем 1 мг/кг и у 1 участника в когорте с дозовым уровнем 3 мг/кг ($p=0,565$, двусторонний точный критерий Фишера). СНЯ в когорте с дозовым уровнем 1 мг/кг были представлены случаем вегетососудистой дистонии с паническими атаками и синкопальным состоянием 4-й степени тяжести и случаем постгеморрагической анемии 4-й степени тяжести. СНЯ в когорте с дозовым уровнем 3 мг/кг было представлено серьезной непредвиденной нежелательной реакцией с летальным исходом: кровоизлиянием в правое полушарие головного мозга 5-й степени тяжести. Согласно оценке исследователей, степень причинно-следственной связи между применением исследуемого продукта и развитием НЯ – «возможная», при этом в качестве одного из механизмов развития данного НЯ, по мнению исследователей, может выступать распад метастаза в головном мозге. По мнению исследователя, НЯ не являлось ДЛТ.

За исследуемый период было зарегистрировано только одно подтвержденное заключением Комиссии по мониторингу данных и безопасности явление ДЛТ (аутоиммунный тиреоидит 2-й степени тяжести по СТСАЕ 4.03) у пациента, получавшего терапию препаратом BCD-100 в дозе 3 мг/кг.

Иммуноассоциированные НЯ были идентифицированы у 5 (33%) из 15 пациентов: у 2 (33%) – в когорте 1 мг/кг и 3 (50%) – в когорте 3 мг/кг, при этом в когорте 10 мг/кг не отмечено ни одного случая иммуноопосредованных НЯ ($p=0,436$, двусторонний точный критерий Фишера). Все указанные явления были представлены патологией со стороны щитовидной железы, развившейся через 1–3 мес терапии: у 3 пациентов зарегистрирован тиреотоксикоз без клинических проявлений (у 2 из них через 2 мес после дебюта он сменился гипотиреозом), у других 2 пациентов имел место тиреотоксикоз с умеренными или неспецифичными клиническими симптомами.

В большинстве случаев доля пациентов с теми или иными НЯ или СНЯ по классам систем органов была сопоставима во всех когортах исследуемого препарата BCD-100. При парном сравнении между когортами статистически значимой разницы между числом пациентов с НЯ/СНЯ обнаружено не было, за исключением различия между когортами с дозовыми уровнями 1 и 3 мг/кг по числу пациентов с повышением щелочной фосфатазы 1-й степени тяжести.

Из 89 зарегистрированных НЯ, которые, по мнению исследователей, были связаны с проводимой терапией, 49 были ожидаемыми, так как их развитие часто ассоциировалось с применением других препаратов моноклональных антител к рецептору PD-1 – ниволумаба или пембролизумаба. Другие НЯ, зарегистрированные в данном клиническом исследовании, связанные, по мнению исследователей, с приемом исследуемого препарата, в большинстве случаев были представлены отклонениями лабораторных показателей, расценены как 1–2-я степень тяжести, не имели клинических проявлений, разрешились без последствий, не потребовали назначения дополнительного медикаментозного лечения и носили транзиторный кратковременный характер.

Сводные данные о безопасности препарата BCD-100 по когортам представлены в табл. 2.

Исследование иммуногенности в течение 85 дней терапии не выявило образования связывающих антител к препарату BCD-100 ни у одного из пациентов. В связи с отсутствием связывающих антител анализ для определения нейтрализующих антител не проводился.

Фармакокинетика

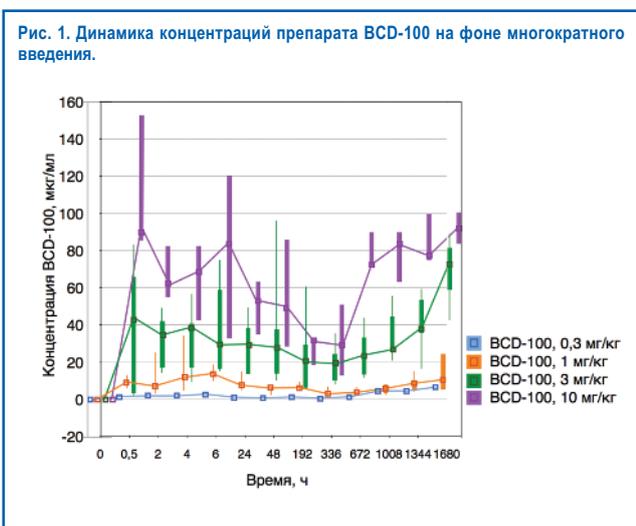
Исследование фармакокинетики препарата BCD-100 после его однократного и многократного внутривенного введения продемонстрировало линейный характер фармакокинетики: концентрация препарата BCD-100 нарастает прямо пропорционально введенной дозе, достигая своего максимума в интервале от 30 мин до 6 ч, и затем постепенно снижается, при этом период полувыведения препарата из

Таблица 3. Основные фармакокинетические показатели препарата BCD-100

Показатель	BCD-100 1 мг/кг (n=6)	BCD-100 3 мг/кг (n=6)	BCD-100 10 мг/кг (n=3)
C _{max} , мкг/мл (Me [LQ; UQ])	13,9 [13,1; 15,4]	49,4 [17,4; 74,7]	93,1 [85,8; 152,5]
AUC ₍₀₋₃₃₆₎ , (мкг/мл)·ч (Me [LQ; UQ])	2202 [1577; 2361]	8483 [3397; 14255]	13441 [7383; 17958]
C _{min} , мкг/мл (Me [LQ; UQ])	2,6 [1,8; 3,6]	14,1 [10,3; 21,8]	28,7 [12,9; 50,9]
T _{1/2} , ч (Me [LQ; UQ])	289 [248; 319]	447 [305; 598]	336 [248; 361]

Таблица 4. Сводные данные по фармакодинамике препарата BCD-100

Когорта	Медиана насыщенности рецептора, %					
	4 ч после 1-го введения		336 ч после 1-го введения		непосредственно перед 6-м введением	
	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+
BCD-100, 1 мг/кг	95,2	96,6	97,7	98,4	95,4	97,1
BCD-100, 3 мг/кг	99,9	100,0	95,8	96,3	100,0	100,0
BCD-100, 10 мг/кг	97,5	98,1	99,3	100,0	98,7	97,8



организма не зависит от количества введенного вещества и является стандартным для препаратов моноклональных антител, составляя 12–18 дней.

Основные фармакокинетические показатели препарата BCD-100 по результатам исследования приведены в табл. 3.

Стоит отметить, что у всех пациентов после 1-го введения и перед каждым последующим введением сохранялись достаточно высокие минимальные концентрации. При этом отмечалась явная тенденция к увеличению минимальных концентраций перед каждым последующим введением в динамике, которая была наиболее выражена в когортах доз 3 и 10 мг/кг.

На рис. 1 представлена динамика концентраций препарата BCD-100 после 1-го введения (до 336 ч) и на фоне многократного введения препарата вплоть до 1680 ч.

Фармакодинамика

По результатам проведенного исследования установлено, что насыщенность рецепторов PD-1 BCD-100 была высокой (90–100%) на всех дозовых уровнях и во всех популяциях PD-1-положительных клеток. Даже у 1-го пациента на фоне терапии препаратом в дозе 0,3 мг/кг отмечалась насыщенность рецепторов более 90% как через 4 ч после введения препарата, так и перед следующим введением.

Сводные данные по фармакодинамике BCD-100 в основных популяциях PD-1-положительных клеток представлены в табл. 4.

Статистически значимая разница в динамике показателей выявлялась только в когорте с дозовым уровнем 3 мг/кг по показателю CD8+ лимфоцитов (p=0,0147, критерий Фридмана), однако все значения насыщенности рецепторов во всех точках превышали 90%, в связи с чем выявленная динамика не является существенной.

По всем остальным значениям насыщенности рецепторов статистически значимой разницы не было выявлено ни в динамике данных показателей внутри каждой когорты, ни при сравнении между когортами.

Пилотная оценка эффективности

Изучение эффективности BCD-100 не являлось основной целью исследования в связи с тем, что размер популяции был ограничен, а включенные участники исследования имели разные нозологии с различными характеристиками заболеваний.

В анализ эффективности были включены 14 из 15 пациентов, так как 1 пациент выбыл из исследования в связи с СНЯ досрочно (оценка КТ в динамике не проводилась). Наиболее частым ответом являлось прогрессирование заболевания: по критериям RECIST 1.1 оно было зарегистрировано у 11 пациентов из 14, по критериям irRC – у 9 пациентов из 14. Прогрессирование заболевания в данной популяции больных является закономерным и ожидаемым явлением. При этом у 2 пациентов прогрессирование отмечалось по критериям RECIST 1.1 и не было подтверждено по критериям irRC.

Стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 наблюдалась у 2 из 14 пациентов, истинная стабилизация по критериям irRC (с учетом клинической картины) наблюдалась у 3 из 14 пациентов.

Частичный ответ согласно критериям RECIST 1.1 и irRC был зарегистрирован у 1 пациента с метастатической меланомой, который получил 2 введения препарата BCD-100 в дозе 0,3 мг/кг, затем получал терапию в дозе 1 мг/кг. При этом важно отметить, что был достигнут длительный ответ, который сохранялся при контрольном обследовании через 6, 9 и 12 мес терапии. В настоящее время клинический эффект препарата сохраняется: у пациента отсутствуют признаки прогрессирования заболевания и нет признаков токсичности. В качестве иллюстрирующего примера на рис. 2, 3 приведены КТ-снимки пациента до лечения и через 3 мес после его начала.

Таким образом, по совокупности оценки ответа на терапию согласно критериям irRC (наиболее релевантная система оценки ответа на иммунотерапию), контроль над заболеванием был достигнут у 4 (29%) из 14 больных, общая частота ответа составила 7% (ответ зарегистрирован у 1 пациента из 14).

Обсуждение

Популяция в исследовании представлена в основном предлеченными пациентами с распространенными и метастатическими злокачественными новообразованиями различных локализаций. Данная категория пациентов является типичной популяцией для исследования I фазы онкологических препаратов [3, 4], позволяет изучить ключевые показатели фармакокинетики и фармакодинамики, оценить безопасность препарата в целевой популяции пациентов, провести пилотную оценку эффективности исследуемой тера-

пии и определить максимально переносимую дозу препарата или дозу, рекомендуемую для дальнейшего изучения.

Одной из основных целей исследования было выявление случаев ДЛТ на фоне применения различных доз BCD-100. Стоит отметить, что критерии ДЛТ в исследовании были более строгими, чем в классических онкологических исследованиях I фазы и аналогичных исследованиях других препаратов анти-PD-1, например пембролизумаба [6] и ниволумаба [7].

В исследовании BCD-100 за исследуемый период зарегистрировано только одно подтвержденное заключением Комиссии по мониторингу данных и безопасности явление ДЛТ (аутоиммунный тиреоидит 2-й степени) у пациента, получающего терапию исследуемым препаратом в дозе 3 мг/кг на введение.

СНЯ были зарегистрированы у 3 из 15 пациентов, при этом 2 из 3 случаев, согласно оценке исследователей, не были связаны с проводимой терапией. Таким образом, частота СНЯ в исследовании оказалась ожидаемо низкой.

Иммуноопосредованные НЯ встретились у 5 из 15 пациентов, они были представлены нарушением функции щитовидной железы. Частота тиреоидной патологии может быть несколько выше в сравнении с аналогичным показателем для других антител к PD-1. Так, например, при прицельном исследовании состояния щитовидной железы у пациентов с НМРЛ, получавших пембролизумаб, у 10 (21%) из 48 пациентов (95% доверительный интервал 10–35%) выявлена дисфункция органа [8].

В целом результаты исследования позволяют прогнозировать хороший профиль безопасности разработанного лекарственного средства при его использовании у пациентов в диапазоне доз 1–10 мг/кг. Полученные в ходе исследования результаты в основном соответствуют известной информации о профилях безопасности других препаратов моноклональных антител к PD-1 в данной популяции пациентов.

Анализ фармакокинетики препарата BCD-100 проводился с использованием валидированного иммуноферментного метода. Результаты анализа свидетельствовали о линейном характере фармакокинетики, при этом характеристики выведения препарата не имели признаков дозозависимости и являлись типичными для препаратов на основе моноклональных антител. Период полувыведения составил 12–18 дней, что аналогично показателям, зарегистрированным для других препаратов моноклональных антител против PD-1 [9].

При анализе минимальных концентраций было отмечено, что минимальные концентрации препарата в дозе 1 мг/кг на протяжении 6 введений достигали плато, а значения показателя при дозах 3 и 10 мг/кг нарастали в динамике.

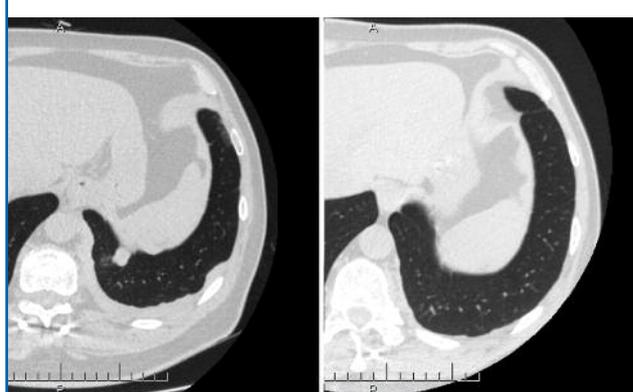
Анализ фармакодинамики в исследовании выполнен на основании одного из наиболее важных фармакодинамических маркеров – данных по насыщенности PD-1-рецепторов BCD-100. По полученным результатам можно судить о высокой активности препарата в отношении взаимодействия с мишенью (рецепторами PD-1). Насыщенность рецепторов PD-1 BCD-100 достигала 90–100%, начиная с минимального дозового уровня, и сохранялась на стабильном уровне на фоне многократных введений, следовательно, даже на невысоких дозах реализовывался максимальный фармакодинамический эффект препарата. Показатель насыщенности PD-1 антителом изучался и для других препаратов анти-PD-1, однако прямое сравнение провести затруднительно ввиду различий в методах исследования в разных протоколах. Так, в нескольких исследованиях ниволумаба 100% показатель за время исследования не был достигнут [10, 11]. Показатель насыщенности рецептора может оказаться очень низким для некоторых других препаратов анти-PD-1 (11–37% для пидилизумаба) [12].

В анализ эффективности были включены 14 из 15 пациентов. По совокупности оценки ответа на терапию согласно критериям irRC контроль над заболеванием был достигнут у 4 (29%) из 14 больных, общая частота ответа составила 7% (1/14). В исследованиях I фазы ниволумаба и пембролизумаба,

Рис. 2. Динамика размеров очага в подкожной клетчатке подмышечной области справа.



Рис. 3. Динамика размеров очага в S10 левого легкого.



маба, в число участников которых включались пациенты с различными солидными опухолями, результаты пилотной оценки эффективности колеблются в очень широких пределах [6, 10, 11].

В связи с тем, что оценка эффективности не являлась основной целью данного исследования, допускалось участие тяжело предлеченных пациентов без строгого отбора по гистологическому типу опухоли и наличию/отсутствию определенных мутаций (меланома с мутацией BRAF V600E, НМРЛ с мутациями EGFR и ALK). Известно, что некоторые факторы, такие как, например, наличие мутаций EGFR у пациентов с НМРЛ, приводят к значительному ухудшению результативности применения препаратов-блокаторов PD-1 [13]. Такая популяция пациентов не является оптимальной для демонстрации эффективности терапии, однако, учитывая, что препарат BCD-100 использовался в монотерапии, наличие у пациентов одного частичного ответа, который сохранялся в течение длительного времени, и нескольких случаев стабилизации заболевания на фоне терапии однозначно демонстрируют противоопухолевую активность исследуемого препарата, что является хорошей предпосылкой для последующего изучения эффективности BCD-100 в рамках исследований II и III фазы.

Рассматривая вопрос о том, какой режим применения BCD-100 является оптимальным для последующего изучения, следует отметить отдельные аспекты в результатах исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и противоопухолевой активности:

- По результатам исследования не было выявлено существенных различий в профиле безопасности препарата BCD-100 в разных дозовых когортах, следовательно, с позиции безопасности возможно продолжение изучения препарата в диапазоне доз 1–10 мг/кг;
- Принимая во внимание отмеченный при изучении фармакокинетики тренд нарастания минимальных концентраций на дозовом уровне препарата 3 и 10 мг/кг при введении 1 раз в 2 нед, представляется обоснованным увеличение временного интервала между введениями препарата при использовании этих доз с 14 до 21 дня. Увеличение интервала между введениями препарата не может привести к ухудшению профиля безопасности.

- Согласно оценке фармакодинамики представляется важным отметить, что на всех дозовых уровнях, начиная с дозы 0,3 мг/кг, насыщенность рецепторов PD-1 уже после 1-го введения сохранялась высокой вплоть до последующего введения препарата, что в совокупности с показателями фармакокинетики не противоречит увеличению временного интервала между введениями препарата BCD-100 до 3 нед при использовании дозы 3 мг/кг.
- Частичный ответ на противоопухолевую терапию был зарегистрирован у пациента, получавшего BCD-100 на минимальных дозовых уровнях, что свидетельствует в пользу отсутствия дозозависимости параметров противоопухолевой активности. Таким образом, пилотные данные по эффективности поддерживают использование низких и средних доз препарата для последующего изучения.

Принимая во внимание совокупность полученных данных, оптимальными для дальнейшего клинического изучения представляются низкие и средние дозы BCD-100, т.е. 1 и 3 мг/кг. Для дозы 1 мг/кг целесообразно вводить препарат 1 раз в 2 нед, тогда как для дозы 3 мг/кг целесообразно увеличить интервал между введениями до 3 нед.

Заключение

В рамках исследования BCD-100-1 были оценены различные параметры безопасности, включая иммуногенность, а также фармакокинетика, фармакодинамика препарата BCD-100 (моноклональное антитело против PD-1, ЗАО «БИОКАД», Россия) при его многократном внутривенном введении пациентам в возрастающих дозах. Наряду с этим была проведена пилотная оценка эффективности.

Препарат BCD-100 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и иммуногенности, ожидаемые фармакокинетические параметры, позволяющие вводить препарат 1 раз в 2 или 3 нед, высокие показатели фармакодинамики и наличие противоопухолевой активности.

На основании полученных данных определен диапазон терапевтических доз и разработаны режимы применения BCD-100 для последующего изучения препарата в рамках клинических исследований II–III фаз: BCD-100 может вводиться пациентам по 1 мг/кг 1 раз в 2 нед или по 3 мг/кг 1 раз в 3 нед.

В целом соотношение риск/польза при использовании препарата BCD-100 на данном этапе клинической разработки представляется благоприятным, в связи с чем запланировано последующее изучение свойств препарата BCD-100 в рамках клинических исследований.

Литература/References

1. World Health Organization. Cancer Fact sheet, February 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> Assessed: 26.09.2017.
2. Li Y, Li F, Jiang F et al. A Mini-Review for Cancer Immunotherapy: Molecular Understanding of PD-1/PD-L1 Pathway & Translational Blockade of Immune Checkpoints. *Cbo WC, ed. Int J Mol Sci* 2016; 17 (7): 1151.
3. Hessel AJ, Hangartner L, Hunter M et al. Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. *Nature* 2007; 449: 101–4.
4. Hezareh M, Hessel AJ, Jensen RC et al. Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2001; 75: 12161–8.
5. Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016; 34 (13): 1510–7.
6. Patnaik A, Kang SP, Rasco D et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (19): 4286–93.
7. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies (MDX1106-01). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00441337* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441337> Assessed: 09.10.2017.
8. Osorio JC, Ni A, Chafit JE et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2017; 28 (3): 583–9.
9. Metcalfe W, Anderson J, Trinh VA, Hwu WJ. Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoclonal antibodies in treating advanced melanoma. *Discov Med* 2015; 19 (106): 393–401.
10. Brabner JR, Drake CG, Wollner I et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28 (19): 3167–75.
11. Topalian SL, Hodi FS, Brabner JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (26): 2443–54.
12. Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3044–305.
13. Lee CK, Man J, Lord S et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer—a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (2): 403–7.

Сведения об авторах

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир., зав. отд-нием клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Федянин Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»;

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. отд. инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»

Моисеенко Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о)»

Одинцова Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, врач-онколог ООО «БиоЭк»

Алексеев Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. Института по научной работе ФГБУ НМИРЦ

Иванов Роман Алексеевич – PhD, вице-президент по разработкам и исследованиям ЗАО «БИОКАД»

Шустова Мария Станиславовна – дир. клинической разработки по направлению «Онкология» ЗАО «БИОКАД». E-mail: shustova@biocad.ru