

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-4-6

**Цитирование:** Федянин М. Ю., Кравчук Д. А., Моисенко Ф. В., Агранов И. Р., Борщев Г. Г., Попов Д. В. и соавт. Взаимозаменяемость анти-PD1 препаратов как инструмент реагирования на сложные условия финансирования. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 4–6.

## ВЗАИМОЗАМЕЯЕМОСТЬ АНТИ-PD1 ПРЕПАРАТОВ КАК ИНСТРУМЕНТ РЕАГИРОВАНИЯ НА СЛОЖНЫЕ УСЛОВИЯ ФИНАНСИРОВАНИЯ

М.Ю. Федянин<sup>1,2,3</sup>, Д.Г. Кравчук<sup>2</sup>, Ф.В. Моисенко<sup>4,5,6</sup>, И.Р. Агранов<sup>4</sup>, Г.Г. Борщев<sup>3</sup>, Д.В. Попов<sup>2</sup>, Е.В. Глазкова<sup>2</sup>, В.И. Евдокимов<sup>2</sup>, В.А. Чубенко<sup>4</sup>, Е.Н. Левченко<sup>4</sup>, Н.М. Волков<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ММЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: [fedianinmu@mail.ru](mailto:fedianinmu@mail.ru)

### ВВЕДЕНИЕ

Среди ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии распространенной меланомы зарегистрированы комбинация ипилимумаба с ниволумабом или монотерапия анти-PD1 антителами (ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб), комбинация атезолизумаба с таргетной терапией. В условиях лечения в рамках обязательного медицинского страхования в системе государственных медицинских учреждений не всегда удаётся проводить лечение одним и тем же препаратом. При этом в литературе отсутствуют данные по взаимозаменяемости анти-PD1 антител. Тем не менее возможно провести сравнительный анализ основных анти-PD1 антител.

Все анти-PD1 антитела объединены одним механизмом действия — блокирование связывания лигандов PD-L1/L2 с рецептором PD1. Все зарегистрированные препараты данного класса при меланоме показывают высокую аффинность и специфичность к PD1 рецептору [1–3]. Препараты относятся к Ig класса G4, который практически не способен активировать эффекторные функции, в незначительной степени индуцирует комплимент зависимую цитотоксичность и активацию клеток, за счет низкой аффинности к C1q и Fc рецепторам [15]. Так как препараты относятся к одному классу IgG4 сравнение аминокислотных последовательностей, к примеру, ниволумаба и пембролизумаба, показывают их по существу идентичные структуры, за исключением вариабельных областей, которые связываются с эпитопом антигена, — в данном

контексте — PD1 рецептором [4]. Именно это отличает одни анти-PD1 антитела друг от друга. К примеру, пролголимаб связывается с рецептором PD-1 в обширной области, которая перекрывает оба эпитопа связывания с естественным PD-L1 лигандом, что, однако, не имеет подтвержденного влияния на его эффективность при прогрессировании на фоне других препаратов [3].

Исследования I фаз также показывают сходство препаратов как по данным фармакокинетики, так и фармакодинамики. В частности, для ниволумаба показано, что после однократного введения средний пик насыщения рецепторов фиксируется через 4–24 часа после введения и составляет 85%, а через 57 дней этот показатель составляет 72%. При этом дозовой зависимости насыщения рецепторов не отмечено при изучении доз 0,3–10 мг/кг, что говорит о высокой аффинности антитела к рецепторам. Насыщение рецепторов пембролизумабом была оценена не напрямую, а через стимуляцию экспрессии IL-2. Максимальное насыщение достигалось при дозе 1 мг/кг и не менялось при увеличении дозы, что очень похоже на данные по ниволумабу. При изучении пролголимаба — насыщение рецепторов PD-1 анти-PD-1 антителом было высоким (90–100%) на всех дозовых уровнях и для всех популяций PD-1 + клеток и, по сути, также не зависело от дозы препарата [5]. Во всех исследованиях не достигнута максимально переносимая доза [6]. Непосредственная эффективность анти-PD1 антител у пациентов с метастатической меланомой в рамках II–III фаз исследований также сходная.

Таким образом предклинические и клинические исследования показывают схожесть зарегистрированных для лечения меланомы анти-PD1 антител. Однако, данные по переключению с одного анти-PD1 антитела ограничены исследованиями по реинтродукции после прекращения лечения одним антителом вследствие прогрессирования или нежелательных явлений, но не касаются клинических ситуаций по замене лекарственного препарата вне прогрессирования [7–11]. В связи с чем целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности замены анти-PD1 антител при отсутствии прогрессирования заболевания в рамках первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено ретроспективное многоцентровое исследование по изучению эффективности и переносимости замены одного анти-PD1 антитела на другое в рамках клинической практики лечения пациентов с метастатической меланомой.

Критерии включения:

- пациенты с метастатической кожной меланомой;
- первая линия лечения;
- ECOG 0–2;
- замена анти-PD1 антитела в отсутствии данных за прогрессирования или токсичности.

Основной критерий эффективности — 3-месячная выживаемость без прогрессирования, которая рассчитывалась, как процент пациентов, которые не имели прогрессирования через 3 месяца наблюдения с даты замены препаратов.

**Таблица 1. Характеристика пациентов.**

| Признак                      | n = 92 (100%) |
|------------------------------|---------------|
| Женский пол                  | 48 (52%)      |
| Средний возраст (мин-макс)   | 65 (28–95)    |
| Число органов с метастазами: |               |
| 1                            | 62 (67%)      |
| 2                            | 19 (21%)      |
| 3 и более                    | 11 (12%)      |
| Метастазы в печени           | 11%           |
| Функциональный статус ECOG:  |               |
| 0                            | 31 (34%)      |
| 1                            | 58 (63%)      |
| 2                            | 3 (3,2%)      |
| Первоначальный препарат:     |               |
| Ниволумаб                    | 56 (61%)      |
| Пембролизумаб                | 18 (20%)      |
| Пролголимаб                  | 16 (17%)      |
| Атезолизумаб                 | 2 (2%)        |
| Препарат переключения:       |               |
| Ниволумаб                    | 19 (20,6%)    |
| Пембролизумаб                | 18 (19,5%)    |
| Пролголимаб                  | 57 (61,9%)    |
| Атезолизумаб                 | 2 (2%)        |

Дополнительные: частота нежелательных явлений и нежелательных явлений 3–4 степени, выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов.

Была сформирована статистическая гипотеза исходя из предположения, что на монотерапии анти-PD1 антителами при метастатической меланоме в первой линии в отсутствии прогрессирования в первые месяцы лечения, 3-месячная выживаемость без прогрессирования будет находиться на уровне 60%, дальнейшая терапия альтернативным антителом будет показывать эквивалентную выживаемость без прогрессирования в пределах  $\pm 15\%$ , при  $\alpha = 0,05$ , мощности 80%, что потребовало собрать данные 87 пациентов.

Применялись методы описательной статистики, выживаемость рассчитывалась по методу Каплана–Майера. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами всего было оценено 92 пациента, из них женщин 52%. Средний возраст на момент начала иммунотерапии составил 65,4 года. Функциональный статус ECOG 0 — 31 (34%) человек, 1 — 58 (63%) человек, 2 — 3 (3%) человека. Число органов с метастазами: 1 — у 59 (64%) пациентов, 2 — у 19 (20,6%) пациентов, 3 и более — у 10 (10,8%) пациентов.

В первой линии терапии первым препаратом был ниволумаб у 56 (61%) пациентов, пембролизумаб — 18 (20%), пролголимаб — 16 (17%), атезолизумаб — 2 (2%). При смене на второй препарат ниволумаб получили 19 (20,6%) человек, пролголимаб — 57 (61,9%), пембролизумаб — 18 (19,5%), атезолизумаб — 2 (2%). Количество пациентов получивших 3 препарата — 34 (36%). Средняя длительность терапии 1 препаратом составила 8,5 мес. (1–58 мес.), вторым антителом — 4,2 мес. (1–19 мес.), 3 антителом — 2,8 мес. (1–10 мес.).

В течение 3 месяцев после замены препарата без прогрессирования находилось 82 пациента (89,1%). Эффективность терапии при переключении не зависела от типа антитела, на которое переводили пациента.

Во время терапии первым антителом нежелательные явления любой степени зарегистрированы у 15 пациентов (16,3%), а 3–4 степени — у 1 пациента (1,1%), при переключении на второе антитело — у 10 (10,8%) и 0% пациентов, соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на некоторые отличия на молекулярном уровне, патофизиологические аспекты эффективности показывают возможную взаимозаменяемость анти-PD1 антител при меланоме. В то же время данные по клинической валидации данного постулата в литературе отсутствовали. В литературе замена одного антитела на другое при меланоме ограничена исследованиями по реинтродукции анти-

тел, как после окончания адъювантной иммунотерапии, так и при прекращении терапии в связи с прогрессированием или осложнениями терапии. Так в исследовании Zaremba с соавторами в рамках концепции повторного назначения иммунотерапии 3-месячная выживаемость без прогрессирования составила порядка 60% при применении комбинации анти-PD1 антител с другими препаратами [12]. В случае же прекращения терапии по поводу нежелательных явлений при применении анти-PD1 антител частота осложнений 1–2 степени при реинтродукции в монорежиме ингибитора иммунных контрольных точек составила 40%, а 3–4 ст. — 26,6% [13].

Однако перечисленные подходы описывают совсем другую популяцию пациентов, у которых или было зарегистрировано прогрессирование или были осложнения. Нами же показано, что при замене одного анти-PD1 антитела на другое в отсутствие прогрессирования и без перерывов в лечении 3-месячная выживаемость без прогрессирования превысила 80%, что на 20% выше ожидаемого. Вероятно, это связано с тем, что происходит искусственный отбор пациентов, ведь замена препарата происходила в отсутствие прогрессирования заболевания. Это подтверждается тем, что средняя длительность терапии на 1 антителе составила 8,5 месяцев. Низкий процент нежелательных явлений также можно объяснить отбором пациентов, так как у включенных в работу больных, не отмечалось значимой токсичности при применении первого антитела в течение в среднем 8,5 мес. Так в объединенном анализе данных из различных исследований по применению ниволумаба при меланоме среднее время развития аутоиммунных гепатитов составила 7,7 мес., пневмонитов — 8,9 мес., гастроинтестинальной токсичности — 7,3 мес [14].

Недостатками исследования является ретроспективный характер работы, отсутствие рандомизации с группой пациентов, которым проводилась терапия антителом без замены, небольшое время наблюдения, ограничение критериев включения только одной нозологией. Чтобы преодолеть перечисленные недостатки следующим этапом запланировано проведение дополнительного ретроспективного сравнения с пациентами без замены препаратов по типу псевдорандомизации при более длительных сроках наблюдения. Аналогичное исследование проводится для пациентов с НМРЛ. Оптимально проведение проспективного рандомизированного исследования по изучению взаимозаменяемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные данные показывают, что в ограниченных условиях доступа к одному анти-PD1 антителу в первой линии терапии больных с распространенной меланомой можно переключаться с одного анти-PD1 антитела на другое. Однако это требует дальнейшего изучения в рамках рандомизированного исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Assessment report OPDIVO International non-proprietary name : Nivolumab. London : European Medicines Agency 2015.
2. EMA. Assessment report Keytruda International non-proprietary name : pembrolizumab 2015.
3. Имянитов ЕН., «Отличия пролголимаба от других ингибиторов контрольных точек иммунного ответа». VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25–28 июня 2020.
4. Zak KM, Kite R, Przeworski S, et al. Structure of the complex of human programmed death 1, PD-1, and its ligand PD-L1. *Structure* 2015 ; 23 : 2341–8.
5. Tyulyandin SA, Fedyanin MYu, Semiglazova TYu, et al. BCD-100—first Russian PD-1 inhibitor. *Journal of Modern Oncology*. 2017 ; 19 (3) : 5–12.
6. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Jul ; 58 (7) : 835–857.
7. Liu S-Y, Huang W-C, Yeh H-I, et al. Sequential blockade of PD-1 and PD-L1 causes fulminant cardiotoxicity — from case report to mouse model validation. *Cancers* 2019, 11 (4), 580.
8. Liang X, Guan Y, Zhang B, et al. Severe immune-related pneumonitis with PD-1 inhibitor after progression on previous PD-L1 inhibitor in small cell lung cancer: A case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2019 ; 9 : 1437.
9. Lepir T, Zaghouani M, Roche SP, et al. Nivolumab to pembrolizumab switch induced a durable melanoma response : A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan ; 98 (2) : e13804.
10. Martini DJ, Lalani A-KA, Bossé D, et al. Response to single agent PD-1 inhibitor after progression on previous PD-1 / PD-L1 inhibitors : a case series. *J Immunother Cancer*. 2017 Aug 15 ; 5 (1) : 66.
11. Kitagawa S, Hakoziaki T, Kitadai R, Hosomi Y. Switching administration of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies as immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with advanced non-small cell lung cancer : Case series and literature review. *Thorac Cancer*. 2020 Jul ; 11 (7) : 1927–1933.
12. Zaremba A, Eggermont A, Robert C, Dummer RR, et al. The concepts of rechallenge and retreatment with immune checkpoint blockade in melanoma patients, *European Journal of Cancer*, Volume 155, 2021, Pages 268–280.
13. Abou AS et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020 Feb ; 8 (1) : e000144.
14. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy : a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017 Mar ; 35 (7) : 785–792.
15. Scapin G, Yang X, Prosise WW, et al. Structure of full-length human anti-PD1 therapeutic IgG4 antibody pembrolizumab. *Nat Struct Mol Biol* 2015;22 (12): 953–8.