



¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова

⁴ Омский клинический онкологический диспансер

⁵ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

⁶ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

⁷ Краснодарский онкологический диспансер № 2

⁸ Ленинградская областная клиническая больница

⁹ Алтайский краевой онкологический диспансер

¹⁰ АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург

¹¹ Республиканский клинический онкологический диспансер им. М.З. Сигала

¹² Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

¹³ Самарский областной клинический онкологический диспансер

¹⁴ АО «Биокад», Санкт-Петербург

Фиксированная доза пролголимаба 250 мг один раз в три недели для пациентов с метастатической меланомой. Результаты клинического исследования фазы III FLAT

Л.В. Демидов, д.м.н.¹, Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹, Н.Н. Петенко, к.м.н.¹, В.М. Моисеенко, д.м.н.², С.А. Проценко, д.м.н.³, Т.Ю. Семиглазова, д.м.н.³, А.В. Зимина⁴, Н.В. Коваленко⁵, Н.В. Фадеева, к.м.н.⁶, Д.В. Киртбая⁷, И.О. Белогорцев⁸, Д.А. Танцырев⁹, С.В. Одинцова, к.м.н.¹⁰, А.И. Нестерова, к.м.н.¹¹, К.А. Воронцова, к.м.н.¹², Ю.Ю. Макарычева¹³, Ю.Н. Линькова, к.м.н.¹⁴, А.В. Зинкина-Орихан¹⁴, А.А. Силютин, к.м.н.¹⁴, И.В. Сорокина, к.б.н.^{12, 14}, Д.О. Ляпцева, к.м.н.¹⁴, В.С. Чистяков, к.м.н.¹⁴, А.А. Луцкий, к.м.н.¹⁴

Адрес для переписки: Ирина Владимировна Сорокина, sorokinaiv@biocad.ru

Для цитирования: Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Петенко Н.Н. и др. Фиксированная доза пролголимаба 250 мг один раз в три недели для пациентов с метастатической меланомой. Результаты клинического исследования фазы III FLAT. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 100–114.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-100-114

Пролголимаб – первый российский ингибитор PD-1, одобренный для терапии пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также распространенным немелкоклеточным раком легкого. Препарат был одобрен в двух режимах дозирования, рассчитываемых на массу тела: 1 мг/кг один раз в две недели и 3 мг/кг один раз в три недели, однако применение пролголимаба в фиксированной дозе представляется более перспективным.

Материал и методы. Многоцентровое несравнительное открытое исследование фазы III эффективности, фармакокинетики и безопасности было проведено с целью оценки сопоставимости режима дозирования пролголимаба 1 мг/кг один раз в две недели и фиксированной дозы 250 мг один раз в три недели у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу неоперабельной или метастатической меланомы (BCD-100-8/FLAT, NCT05783882).

Основная цель исследования – доказательство меньшей эффективности применения пролголимаба в дозе 250 мг один раз в три недели по сравнению с пролголимабом в дозе 1 мг/кг один раз в две недели для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой по показателю частоты объективного ответа (ЧОО) согласно критериям RECIST 1.1. Пациенты из клинического исследования MIRACULUM (BCD-100-2/MIRACULUM, NCT03269565) представляли собой ретроспективную контрольную группу.

Результаты. 114 пациентов получали пролголимаб в дозе 250 мг один раз в три недели и 61 пациент получал пролголимаб (Пролго) в дозе 1 мг/кг один раз в две недели (ретроспективный контроль). ЧОО была достигнута у 33,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 24,8–42,8) пациентов в группе Пролго 250 мг по сравнению с 32,8%



(95% ДИ 21,3–46,0) пациентов в группе Пролго 1 мг/кг. Разность рисков составила 0,00 (95% ДИ -0,12 – не достигнута), $p = 0,0082$. Оба терапевтических режима обладали благоприятным и сопоставимым профилем безопасности. При применении фиксированной дозы 250 мг один раз в три недели были продемонстрированы более высокие значения фармакокинетических показателей по сравнению с режимом 1 мг/кг. Ни у одного из пациентов не было выявлено связывающих антител к пролголимабу.

Заключение. Выбранный режим дозирования пролголимаба с фиксированной дозой 250 мг один раз в три недели обладает показателями эффективности и безопасности, сопоставимыми с режимом дозирования 1 мг/кг один раз в две недели.

Ключевые слова: пролголимаб, меланома, иммунотерапия, анти-PD-1, ингибиторы контрольных точек иммунитета

Введение

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) произвела настоящую революцию в способах лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, обеспечив достижение глубоких и устойчивых ответов на лечение, что привело к значительному улучшению показателей выживаемости больных различных нозологических групп.

В настоящее время в клинической практике широко применяются ИИКТ PD-1 класса иммуноглобулинов изотипа G (IgG) (пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб, тислезумаб и др.). Результаты клинических исследований (КИ) ИИКТ, доступные на данный момент (за исключением ипилимумаба), не выявили дозозависимой токсичности или дозозависимой эффективности, при этом наблюдаются тенденции к применению доз, значительно превышающих минимальные эффективные [1]. Объем распределения этих препаратов близок к объему плазмы, при этом важную роль играют ограниченное распределение в тканях и аффинность связывания целевого антигена. Метаболизм и выведение не оказывают влияния на функцию почек и печени из-за высокой молекулярной массы и отсутствия вовлечения ферментов системы цитохрома 450. Метаболизм и выведение происходят как специфическим (мишень-опосредованным, быстрым), так и неспецифическим (FcRn-опосредованным, медленным) путями, что приводит к нелинейному и линейному выведению соответственно. Насыщение целевого пути происходит быстро, при этом неспецифический путь становится преобладающим, что объясняет длительный период полувыведения этих соединений и медленный клиренс. Помимо этого, в нескольких исследованиях описываются взаимосвязи «экспозиция – ответ», при которых только концентрации оказывается недостаточно, однако определение клиренса этих ИИКТ, включающее различные ковариаты, кажется перспективным [2–5]. Доступные на данный момент ингибиторы PD-1 представляют собой иммуноглобулины изотипа G (IgG), обладающие схожими фармакокинетическими свойствами: не имеют дозозависимого эффекта с традиционной точки зрения, так как насыщение рецепторов PD-1

происходит при низких концентрациях препарата [6, 7]. Это объясняется высокой аффинностью препарата к рецепторам PD-1. Следовательно, эффективность ингибиторов PD-1 не является зависящей от дозы, а управляется биологическими факторами и воздействием на иммунную систему. Однако доза может влиять на развитие нежелательных явлений (НЯ) и переносимость препарата, поэтому в ряде ситуаций может потребоваться подбор оптимальной дозы для каждого пациента.

В 2020 г. по результатам рандомизированного КИ фазы II/III MIRACULUM (NCT03269565) в Российской Федерации был одобрен первый российский оригинальный ингибитор PD-1 пролголимаб (Фортека®, АО «Биокад») для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы. В настоящее время показания к применению пролголимаба расширяются. В конце 2023 г. на основании КИ фазы III DOMAJOR (NCT03912389) в Российской Федерации был одобрен пролголимаб в комбинации с платиносодержащей химиотерапией в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [8]. В настоящее время проводятся два КИ фазы III: исследование эффективности и безопасности применения пролголимаба в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины с бевацизумабом и без него у пациентов с распространенным раком шейки матки в качестве терапии первой линии (FERMATA, NCT03912415) и КИ применения пролголимаба после неoadъювантной терапии нурулимабом + пролголимабом у пациентов с резектабельной меланомой III стадии и по достижении полного или почти полного патоморфологического ответа, определяемого по индексным лимфатическим узлам (NEOMIMAJOR, NCT05751928).

Пролголимаб – это рекомбинантное моноклональное антитело IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом. Наличие мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala) в Fc-фрагменте пролголимаба (замена двух аминокислот лейцина на аланин) минимизирует эффекторные свойства антитела. Таким образом, пролголимаб не связывается с FcγR-рецепторами макрофагов, что усиливает защиту популяции активированных T-лимфоцитов от возможного антителозависимого



фагоцитоза макрофагами и тем самым усиливает противоопухолевый эффект. Уникальный эпитоп связывания пролголимаба обеспечивает высокую насыщенность PD-1-рецепторов при минимальной концентрации препарата. В фазе II исследования MIRACULUM объективный ответ был достигнут у 38,1% пациентов с метастатической меланомой, получавших пролголимаб в виде монотерапии, выживаемость без прогрессирования (ВБП) в течение 24 месяцев – у 33,3% и общая выживаемость (ОВ) в течение 24 месяцев – у 57,1% пациентов. НЯ всех степеней тяжести, связанные с лечением, были зарегистрированы у 55,6% пациентов, 3–4-й степени тяжести – у 12,7%, серьезные НЯ и НЯ, приведшие к отмене лечения, – у 3,2 и 3,2% пациентов соответственно. Эффективность пролголимаба сопоставима с другими препаратами класса ингибиторов PD-1, а профиль безопасности оказался при непрямом сравнении наиболее благоприятным [9, 10].

Изначально пролголимаб, как и другие анти-PD-1-препараты (ниволумаб, пембролизумаб, тислезумаб и т.д.), изучался и был одобрен для применения в дозах, зависящих от массы тела: 1 мг/кг один раз в две недели [9, 11] для пациентов с метастатической меланомой и 3 мг/кг один раз в три недели для пациентов с распространенным НМРЛ. Результаты клинического исследования фазы I продемонстрировали, что максимально переносимая доза пролголимаба не была достигнута и не было обнаружено дозозависимого ответа, что соответствует данным других ингибиторов PD-1 [12]. Принимая во внимание биологический механизм действия ИИКТ [1], специфические свойства моноклональных антител (избирательный механизм действия, значительно более широкий терапевтический индекс) [2, 13], преимущества фиксированной дозы (повышенное удобство, устранение неэффективного расходования, повышение уровня безопасности за счет уменьшения ошибок дозирования, более точное соблюдение режима дозирования) [3], накопленные данные о других анти-PD-1-препаратах [4, 14–17], результаты исследований связи экспозиции и эффективности, экспозиции и безопасности, а также фармакокинетики (ФК) пролголимаба в исследованиях ранних фаз [5, 9, 12], было проведено многоцентровое несравнительное открытое исследование эффективности, ФК и безопасности с целью доказательства не меньшей эффективности пролголимаба в дозе 250 мг один раз в три недели по сравнению с ретроспективными данными для пролголимаба в дозе 1 мг/кг один раз в две недели у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, а также для сбора данных по ФК и безопасности (BCD-100-8/FLAT, NCT05783882).

Материал и методы

Дизайн исследования и лечение

Исследование BCD-100-8/FLAT (NCT05783882) представляло собой многоцентровое открытое исследование эффективности, ФК и безопасности применения пролголимаба (Пролго) в фиксированной дозе (250 г

один раз в три недели) у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.

Фиксированная доза Пролго один раз в три недели (Q3W) была выбрана на основе популяционного фармакокинетического моделирования, а также данных об эффективности и безопасности схем лечения на основе массы тела из исследования BCD-100-2/MIRACULUM (NCT03269565). В анализ ФК были включены пациенты, получавшие Пролго в дозе 1 мг/кг один раз в две недели (Q2W) (n=63) и 3 мг/кг Q3W (n=61) в основной (фаза II) части КИ MIRACULUM. Для моделирования ФК препарата применялась двухкомпарментная модель. Анализ популяционной ФК продемонстрировал, что при применении Пролго в дозе 250 мг Q3W предполагаемые значения C_{max} , C_{av} и C_{trough} после первой и десятой инфузий были сравнимы со значениями, наблюдаемыми для дозы 3 мг/кг Q3W, однако были выше, чем значения, наблюдаемые для дозы 1 мг/кг Q2W. Моделирование эффективности и результаты завершеного исследования MIRACULUM показали отсутствие зависимости «доза – ответ». На основании вышеизложенного ожидалось, что Пролго в режиме дозирования 250 мг Q3W будет столь же эффективным, как и одобренный режим дозирования 1 мг/кг Q2W.

В КИ FLAT участвовали пациенты в возрасте ≥ 18 лет с неоперабельной или метастатической меланомой, ранее не получавшие терапию по поводу нерезектабельного или метастатического заболевания. Основные критерии включения: наличие образца опухоли для иммуногистохимического исследования перед началом терапии; общая оценка по шкале ECOG 0 или 1; наличие минимум одного измеримого таргетного очага в соответствии с критериями RECIST 1.1, подтвержденное независимым центральным пересмотром; а также предоставленное информированное согласие пациента в письменном виде. Пациенты не могли быть включены, если они ранее получали какое-либо лечение по поводу нерезектабельной (или метастатической) меланомы, или терапию анти-CTLA4- и/или анти-PD-1/PD-L1/PD-L2-препаратами, или таргетную терапию.

Пациенты получали Пролго внутривенно в дозе 250 мг Q3W до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания (в зависимости от того, что произошло раньше).

Пациенты из КИ MIRACULUM составляли ретроспективную контрольную группу. Данные по эффективности и безопасности режима дозирования с фиксированной дозой (250 мг Q3W) сравнивались с ранее не опубликованными данными, полученными для режима дозирования на основе массы тела 1 мг/кг Q2W в подтверждающей части (фаза III) КИ MIRACULUM. Данные по ФК, полученные при фиксированном режиме дозирования, сравнивались с ранее не опубликованными данными, полученными при использовании двух режимов дозирования на основе массы тела в основной части (фаза II) КИ MIRACULUM (1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W).

КИ FLAT проводилось в тех же условиях, что и подтверждающая часть КИ MIRACULUM. Критерии



включения пациентов, исследовательские центры, процедуры оценки эффективности и безопасности, разрешенная предшествующая и сопутствующая терапия по поводу основного заболевания были идентичными в обоих исследованиях. В подтверждающую часть КИ MIRACULUM вошли все пациенты из основной части исследования, получавшие Пролго в дозе 1 мг/кг Q2W в качестве терапии первой линии, а также были включены 15 дополнительных пациентов.

Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО) в соответствии с критериями RECIST 1.1 в течение 25 недель лечения. Вторичные конечные точки включали в себя ЧОО в соответствии с критериями irRECIST, частоту достижения контроля над заболеванием (ЧКЗ), время до ответа на терапию (ВДО) и длительность ответа на терапию (ДО). ЧКЗ, ВДО и ДО оценивались согласно критериям RECIST 1.1 и irRECIST.

Конечными точками для безопасности были доля пациентов с НЯ любой степени тяжести, тяжелыми НЯ (степень ≥ 3), серьезными НЯ, НЯ любой степени тяжести, связанными с исследуемым препаратом, иммуноопосредованными НЯ (иоНЯ) любой степени тяжести, тяжелыми иоНЯ (степень ≥ 3), доля пациентов, которым была произведена отмена терапии по причине НЯ, а также доля пациентов, которым была произведена отмена терапии по причине иоНЯ. Тяжесть НЯ оценивалась в соответствии с критериями СТСАЕ, версия 4.03.

Показатели ФК включали C_{av} , AUC_{0-1} , C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$, K_{el} , Cl , C_{trough} после однократного применения; $AUC_{\tau,ss}$, $C_{av,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{trough,ss}$ после многократного применения. Протокол исследования и поправки к нему были рассмотрены комитетами по этике в каждом исследовательском центре. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и рекомендациями надлежащей клинической практики. Перед включением в исследование все пациенты предоставили информированное согласие в письменном виде.

Оценка

Оценку размера опухоли проводили с помощью компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии в ходе скрининга в 57-й, 113-й и 169-й дни исследования независимо от приостановки исследуемой терапии. Ответ опухоли на лечение оценивался в соответствии с критериями RECIST 1.1 и irRECIST, все конечные точки эффективности были основаны на оценках, выполненных независимым центральным наблюдательным комитетом в режиме работы с обезличенными данными.

В анализы для оценки безопасности входили оценка показателей жизненно важных функций, физикальное обследование, электрокардиограмма, эхокардиограмма, забор крови для биохимического анализа сыворотки крови, общего анализа крови, коагулограммы и анализа функции щитовидной железы, анализ мочи, а также оценка нежелательных явлений. НЯ классифицировались с использованием общих терминологических критериев СТСАЕ, версия 4.03.

График визитов и проведения процедур в КИ FLAT соответствовал графику в КИ MIRACULUM.

Статистический анализ

Первичным эстимандом в исследовании является средний популяционный эффект терапии BCD-100 в режиме 250 мг один раз в три недели, оцениваемый с помощью ЧОО за 25 недель лечения, относительно эффекта терапии BCD-100 в режиме 1 мг/кг один раз в две недели в предположении, что отсутствие данных об ответе по любой причине, а также прием запрещенной терапии являются признаком недостаточного эффекта терапии (такие субъекты расценены как неотвечники). Таким образом, в настоящем исследовании была предусмотрена композитная стратегия учета следующих интеркуррентных событий для первичного эстиманда: выбывание из исследования по любой причине, прием запрещенной терапии.

В подтверждающей части КИ MIRACULUM наблюдалась ЧОО 20/58 (34,48%) в популяции PP (per protocol, пациенты, прошедшие как минимум одно плановое контрольное исследование компьютерной томографии) и 20/61 (32,79%) в популяции mITT.

Для доказательства гипотезы неменьшей эффективности требовалось, чтобы минимум 91 пациент продемонстрировал неменьшую эффективность с границей неменьшей эффективности -0,2 для нижнего предела доверительного интервала (ДИ) при разности рисков с 80%-ной мощностью и односторонним уровнем значимости 0,05 (с использованием частоты ответа для популяции PP из подтверждающей части исследования MIRACULUM как ожидаемой ЧОО при расчете размера выборки). Принимая во внимание возможный процент выбывания пациентов 17%, в исследование запланировано включить не менее 110 участников.

Первичный анализ проводился с использованием программы SAS PROC GENMOD. Односторонний стратифицированный 95%-ный ДИ правдоподобной вероятности для разницы рисков, определяемый как доля пациентов с объективным ответом между сравниваемыми схемами терапии, был получен с использованием оценки параметров терапии на основе модели, подходящей для альтернативной гипотезы. Значение p для неменьшей эффективности было рассчитано с использованием статистики отклонений, которая представляет собой удвоенную разницу в значениях логарифмического правдоподобия между двумя моделями. Отсутствующие по какой-либо причине данные для первичной конечной точки были учтены в анализе с использованием подстановки недостающих данных при отсутствии ответа.

Основной анализ эффективности и безопасности проводился для популяции mITT (пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата). В популяцию для оценки ФК после однократного введения вошли все получившие инфузию препарата пациенты, у которых отсутствовали не более трех доступных образцов крови после первого введения. Популяция для анализа ФК после многократного введения включала всех пациентов, у которых отсутствовали не более трех образцов



крови после пятого введения препарата. Популяция для анализа C_{trough} включала пациентов, которые получили хотя бы одно введение, у них имелись хотя бы одно доступное значение концентрации перед первым введением и хотя бы одно значение концентрации перед любым последующим введением. В популяцию для оценки иммуногенности вошли все включенные в исследование пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата, с доступными (поддающимися оценке) образцами сыворотки крови, взятыми до введения исследуемого препарата и хотя бы при одном последующем визите.

Статистический анализ проводился с помощью SAS версии 9.4 (SAS Institute Inc, Кэри, Северная Каролина).

Результаты

Исследуемая популяция

КИ FLAT было начато 13 мая 2022 г., 114 пациентов из 14 центров РФ получали Пролго 250 мг Q3W (группа Пролго 250 мг, рис. 1). 61 пациент из КИ

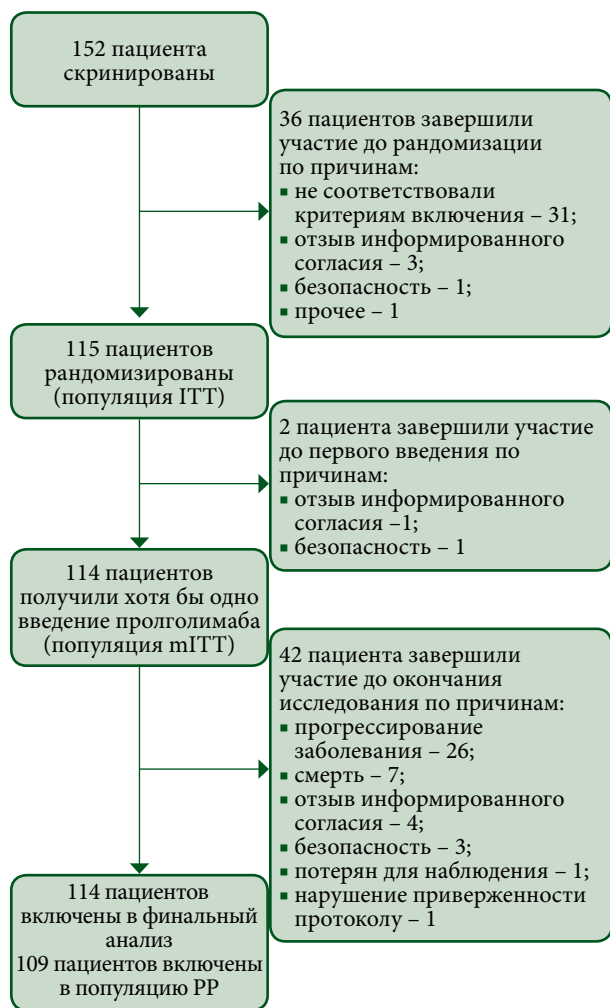


Рис. 1. CONSORT-диаграмма клинического исследования FLAT

MIRACULUM, получавший Пролго 1 мг/кг Q2W, составил контрольную группу (популяция mITT в фазе III, группа Пролго 1 мг/кг).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в целом были сбалансированы между группами (табл. 1). Все пациенты в обеих группах получали Пролго в качестве терапии первой линии. Количество пациентов с меланомой нежных локализаций (меланомой слизистых оболочек или увеальной меланомой) в группе Пролго 250 мг – 4/114 (3,5%), в группе Пролго 1 мг/кг – 1/61 (1,6%). Медиана наблюдения – 5,6 месяца в группе Пролго 250 мг, 4,6 месяца в группе Пролго 1 мг/кг для анализа безопасности и 12,9 месяца для анализа эффективности.

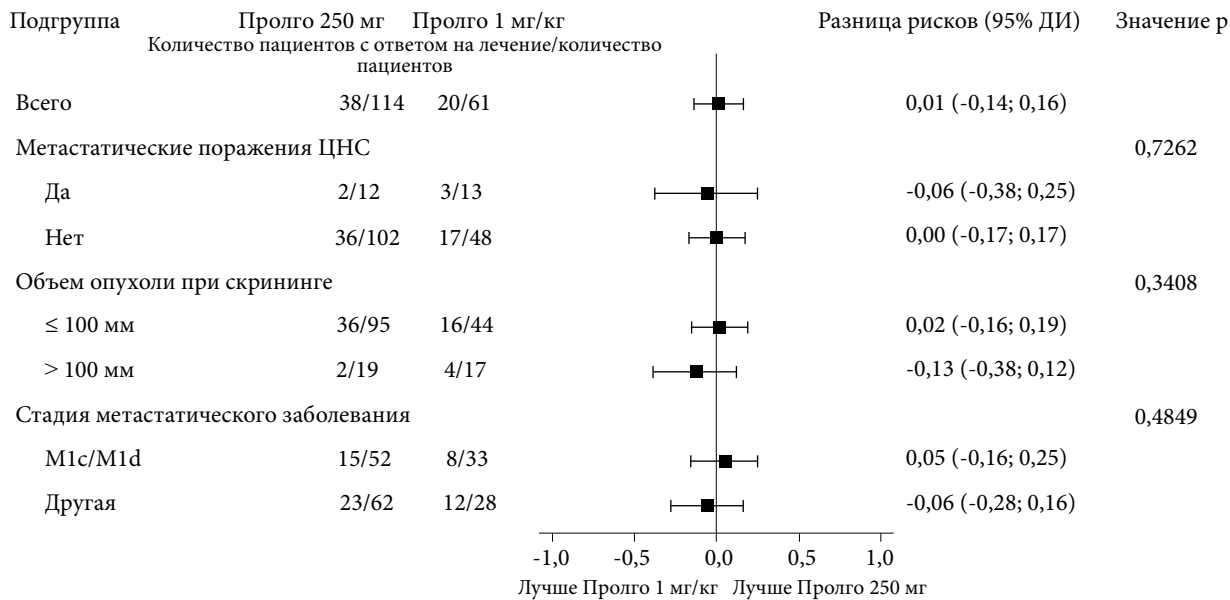
Эффективность

По данным независимой централизованной оценки, у 38 из 114 (33,3%) пациентов в группе Пролго 250 мг наблюдался ответ на лечение в соответствии с критериями RECIST 1.1 по сравнению с 20 из 61 (32,8%) в группе Пролго 1 мг/кг (разница рисков (RR) 0,00,

Таблица 1. Демографические характеристики и характеристики заболевания пациентов на исходном уровне (популяция mITT)

Показатель	Пролго 250 мг (n = 114)	Пролго 1 мг/кг (n = 61)
Средний возраст (диапазон), лет	63 (32–89)	58 (29–83)
Мужской пол, n (%)	53 (46,5)	24 (39,3)
Стадия метастазирования, классификация AJCC ¹ , 8-е издание, n (%):		
M0 ²	6 (5,3)	0
M1 ³	2 (1,8)	0
M1a	37 (32,5)	11 (18,0)
M1b	17 (14,9)	17 (27,9)
M1c	39 (34,2)	20 (32,8)
M1d	13 (11,4)	13 (21,3)
Метастазы в головной мозг, n (%)	12 (10,5)	13 (21,3)
Исходно повышенный уровень ЛДГ ⁴ , n (%)	26 (22,8)	18 (29,5)
Объем опухоли при скрининге, n (%): ⁵		
≤ 100 мм	95 (83,3)	44 (72,1)
> 100 мм	19 (16,7)	17 (27,9)
Статус гена BRAF, n (%):		
BRAF дикого типа	48 (42,1)	9 (14,8)
мутация BRAF	31 (27,2)	18 (29,5)
анализ не проводился	35 (30,7)	34 (55,7)

Примечание. ¹ American Joint Commission on Cancer – Американский объединенный комитет по злокачественным опухолям, ² нерезектабельная стадия III, ³ дальнейшая классификация стадии метастазирования не предусмотрена (меланома слизистых оболочек), ⁴ лактатдегидрогеназа, ⁵ сумма диаметров таргетных очагов.



Примечание. ЦНС – центральная нервная система; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Лесовидная диаграмма с указанием частоты объективного ответа согласно критериям RECIST 1.1. Анализ по подгруппам. Популяция mITT

95% ДИ 0,12 – не достигнута (НД), $p = 0,0082$) (табл. 2), что отвечало критерию наименьшей эффективности. Результаты для ЧОО были одинаковыми в заранее определенных подгруппах (рис. 2).

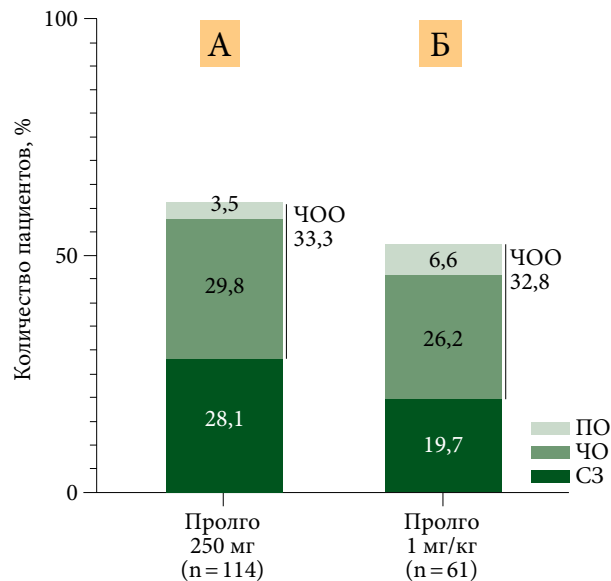
Среднее время достижения объективного ответа в группе Пролго 250 мг (PP 1,906, 95% ДИ 1,873–2,103) и группе Пролго 1 мг/кг (PP 2,070, 95% ДИ 1,873–3,680) было одинаковым. Медиана продолжительности ответа на терапию не была достигнута в группе Пролго 250 мг (95% ДИ 3,745–НД) и составила 9,429 месяца (95% ДИ 4,862–НД) для группы Пролго 1 мг/кг. Глубина ответа на лечение определялась как изменение размера таргетных очагов по сравнению с исходным уровнем на момент наилучшего общего ответа (рис. 3).

Ответ на терапию в соответствии с критериями irRECIST был зарегистрирован у 41 из 114 (36,0%) пациентов в группе Пролго 250 мг и у 26 из 61 (42,6%) пациентов в группе Пролго 1 мг/кг (табл. 2).

Фармакокинетика и иммуногенность

В настоящем анализе фармакокинетические данные, полученные при режиме дозирования с фиксированной дозой, сравнивались с ранее не опубликованными данными, полученными при использовании двух режимов дозирования на основе массы тела в КИ MIRACULUM (1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W).

На рис. 4 показано, что в общей популяции для оценки C_{trough} значения C_{trough} при применении фиксированной дозы были стабильно выше, чем при режиме дозирования на основе массы тела. При фиксированной дозе определялась адекватная экспозиция для всех подгрупп по массе тела, так как максимальное и минимальное средние геометрические значения



Примечание. ЧОО – частота объективного ответа; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; С3 – стабилизация заболевания.

Рис. 3. Изменение размера таргетных очагов по сравнению с исходным уровнем на момент наилучшего общего ответа. А – результаты исследования FLAT; Б – результаты исследования MIRACULUM. Популяция mITT

C_{trough} для Пролго в дозе 250 мг были выше, чем для Пролго в дозе 1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W (дополнительный материал, табл. S1).

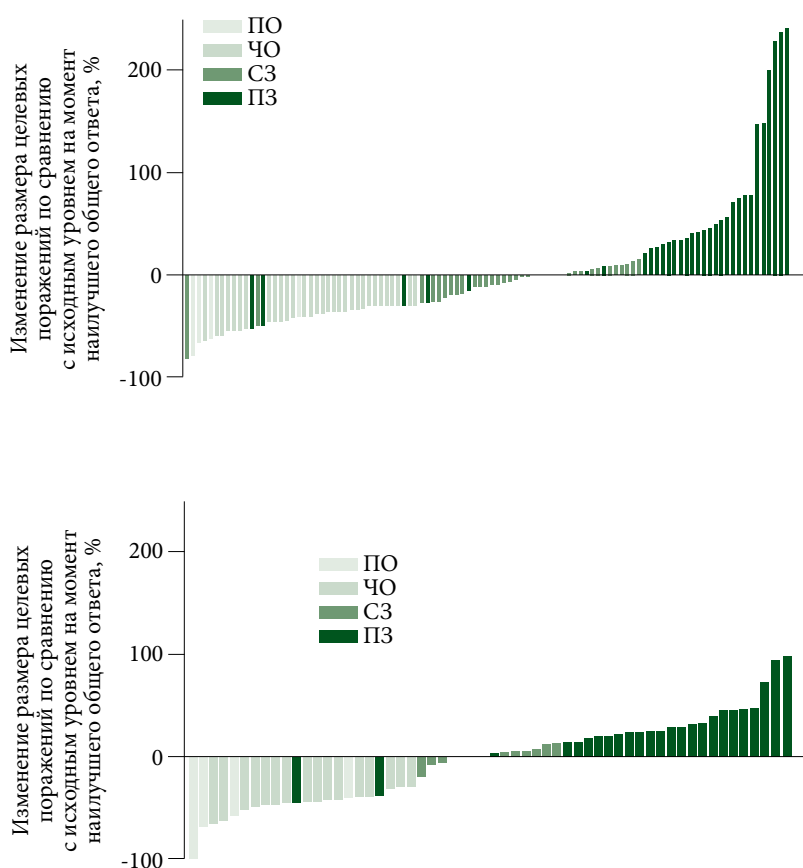
Ни у одного из пациентов, вошедших в популяцию оценки иммуногенности ($n = 95$), не было выявлено связывающих антител к пролголимабу.



Таблица 2. Наилучший ответ в популяции mITT согласно критериям RECIST 1.1 по данным независимого центрального пересмотра

Показатель	Пролго 250 мг (n = 114) n (%)	Пролго 1 мг/кг (n = 61) n (%)	Разница рисков (95% ДИ) ³
Полный ответ	4 (3,5)	4 (6,6)	
Частичный ответ	34 (29,8)	16 (26,2)	
Стабилизация заболевания	32 (28,1)	12 (19,7)	
Прогрессия заболевания	33 (28,9)	26 (42,6)	
Не подлежит оценке	11 (9,6)	3 (4,9)	
Частота достижения контроля над заболеванием ¹ (95% ДИ) ²	64 (56,1) (46,5–65,4)	32 (52,5) (39,3–65,4)	0,03 (-0,10–НД) ⁷ , p = 0,0033 ⁴
Частота объективного ответа (95% ДИ) ²	38 (33,3) (24,8–42,8)	20 (32,8) (21,3–46,0)	0,00 (-0,12–НД), p = 0,0082 ⁴
Медиана времени до достижения объективного ответа, месяцы (95% ДИ) ⁵	1,906 (1,873– 2,103)	2,070 (1,873–3,680)	
Медиана длительности ответа, месяцы (95% ДИ) ^{5,6}	НД (3,745–НД)	9,429 (4,862–НД)	

Примечание. ¹ Определяется как стабилизация заболевания в течение пяти или более недель плюс частота объективного ответа; ² доверительный интервал согласно методу Клоппера – Пирсона; ³ односторонний стратифицированный доверительный интервал по модели с фиксированными эффектами (статистика отклонений); ⁴ тестовая статистика оценена через логарифмическую функцию правдоподобия; ⁵ оценка по методу Каплана – Мейера, n = 38 для группы Пролго 250 мг, n = 20 для группы Пролго 1 мг/кг; ⁶ количество пациентов с явлением: n = 5 для группы Пролго 250 мг, n = 6 для группы Пролго 1 мг/кг; ⁷ НД – не достигнута.



Примечание. Прямая линия посередине представляет собой медиану, края – 25-й и 75-й процентиля, а усы – самые крайние точки. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания.

Рис. 4. Минимальная концентрация прололимаба (мкг/мл). Популяция для ФК-анализа C_{trough}

Безопасность

Режим дозирования Пролго с фиксированной дозой имел благоприятный профиль безопасности: не было зафиксировано ни одного связанного с терапией летального исхода. НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у 85/114 (74,6%) пациентов, у 21 из 114 (18,4%) пациентов наблюдалось минимум одно НЯ ≥ 3 -й степени, у 60 из 114 пациентов (52,6%) наблюдалось минимум одно НЯ, связанное с исследуемой терапией. Профили безопасности для режимов Пролго 250 мг Q3W и Пролго 1 мг/кг Q2W были сопоставимы (табл. 3). НЯ, связанные с терапией, возникали с одинаковой частотой при применении фиксированной дозы и при режиме 1 мг/кг, однако частота иоНЯ была ниже в группе Пролго 250 мг. Прекращение терапии по причине НЯ потребовалось двум пациентам из 114 (1,8%) в группе Пролго 250 мг и трем пациентам из 61 (4,9%) в группе Пролго 1 мг/кг. Частота и профиль НЯ были сопоставимыми в обеих группах (дополнительный материал, табл. S2 и S3). Наиболее частые НЯ ($> 5\%$ пациентов в обеих группах) указаны в приложении.

Обсуждение

В настоящее исследование были включены пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой, которые ранее не получали терапию по поводу данного заболевания, а также терапию анти-CTLA4- и/или анти-PD-1/PD-L1/PDL-2-препаратами или таргетную терапию. Популяция пациентов была подобрана так, что она полностью соответствовала третьему этапу исследования BCD-100-2/MIRACULUM (ретроспективный контроль).

Использование ретроспективного контроля для демонстрации меньшей эффективности обусловлено возможностью объективной оценки и контроля показателей, влияющих на количество пациентов



Таблица 3. Параметры безопасности. Популяция mITT

Показатель	Пролго 250 мг (n = 114) n (%)	Пролго 1 мг/кг (n = 61) n (%)
Доля пациентов с НЯ	85 (74,6)	47 (77,0)
Доля пациентов с тяжелыми НЯ (степень ≥ 3)	21 (18,4)	14 (23,0)
Доля пациентов с серьезными НЯ	6 (5,3)	6 (9,8)
Доля пациентов с НЯ любой степени тяжести	60 (52,6)	34 (55,7)
Доля пациентов с иоНЯ	25 (21,9)	20 (32,8)
Доля пациентов с тяжелыми иоНЯ (степень ≥ 3)	0	4 (6,6)
Доля пациентов, которым потребовалось прекращение терапии по причине НЯ	2 (1,8)	3 (4,9)
Доля пациентов, которым потребовалось прекращение терапии по причине иоНЯ	0	1 (1,6)

с ответом на лечение, которые не зависят непосредственно от эффективности препарата. Такими факторами являются популяция пациентов, определяемая критериями включения, предшествующая и сопутствующая терапия, методы и сроки оценки эффективности, место проведения исследования, а также такие показатели, как исходный размер опухоли, общее состояние пациента, сопутствующие заболевания и наличие метастазов в центральную нервную систему.

Первичной конечной точкой исследования является ЧОО, определяемая как полный или частичный ответ в соответствии с критериями RECIST 1.1 на 25-й неделе лечения согласно оценке независимого центрального пересмотра. Для данного исследования была выбрана эта конечная точка в силу объективности оценки эффективности противоопухолевых препаратов. ЧОО является наиболее чувствительным параметром, который используется в исследованиях эффективности противоопухолевых препаратов. В отличие от других стандартных параметров для клинических исследований в онкологии, таких как ВВП и ОБ, ЧОО характеризует прямое воздействие препарата на опухоль. В качестве вторичных конечных точек эффективности, включающих ЧОО в соответствии с критериями irRECIST, анализировались параметры выживаемости. Факторы риска, влияющие на развитие объективного ответа на лечение пролголимабом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, могут быть определены по результатам уже завершившегося клинического исследования MIRACULUM и учтены при статистическом анализе данных для сравнения эффективности лечения по результатам настоящего исследования с эффективностью лечения в КИ MIRACULUM. Таким образом, хотя в КИ FLAT применялся ретроспективный контроль, доступность результатов КИ MIRACULUM в сочетании с объективностью оценки первичной конечной точки позволяет полноценно сравнить эффективность двух схем лечения пролголимабом: 250 мг Q3W по сравнению с 1 мг/кг Q2W.

С этой же целью КИ FLAT проводилось только в тех исследовательских центрах, которые участвовали в КИ MIRACULUM. Критерии отбора в КИ FLAT были такими же, как и в исследовании

MIRACULUM. Таким образом, результаты исследования BCD-100-2/MIRACULUM можно было использовать в качестве ретроспективного контроля, чтобы продемонстрировать неменьшую эффективность применения пролголимаба в дозе 250 мг Q3W по сравнению с дозой 1 мг/кг Q2W с точки зрения общего ответа на лечение.

Популяция III фазы в КИ MIRACULUM включала 1/61 (1,6%) пациента с меланомой нежных локализаций (меланомы слизистых оболочек или увеальная меланомы). Пациенты с меланомой нежных локализаций менее чувствительны к анти-PD-1-препаратам, таким как пролголимаб. В связи с этим и для обеспечения адекватного сравнения режимов дозирования пролголимаба 1 мг/кг Q2W и 250 мг Q3W в исследовании BCD-100-8/FLAT набор пациентов с меланомой нежных локализаций был ограничен с целью обеспечения сопоставимого количества таких пациентов: 4/114 пациентов (3,5%).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что дизайн КИ FLAT дает возможность объективно сравнить эффективность двух схем лечения пролголимабом.

Данные о ФК препарата, представленные в этой статье, демонстрируют несколько более высокие значения фармакокинетических параметров при применении пролголимаба в фиксированной дозе 250 мг Q3W по сравнению с дозой 1 мг/кг один раз в две недели (первоначально одобренная доза для пролголимаба) и сопоставимые значения с режимом 3 мг/кг Q3W.

Результаты математического моделирования эффективности пролголимаба по показателю ЧОО в соответствии с критериями RECIST 1.1 для указанных режимов применения пролголимаба 1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W показали, что эффективность лечения пролголимабом не является дозозависимой. Результаты, полученные в настоящем исследовании, указывают на сопоставимую эффективность при дозировании в зависимости от массы тела и при применении фиксированной дозы (см. табл. 2, рис. 2) независимо от демографических характеристик и характеристик заболевания пациента (см. табл. 1). Все пациенты, включая пациентов с высокой/низкой массой тела, достигли одинакового C_{trough} независимо от режима терапии (дополнительный материал, табл. S1).



Профиль безопасности соответствовал данным, полученным в ходе других исследований пролголимаба. Частота и тяжесть НЯ были сопоставимы при обоих режимах дозирования (дополнительный материал, табл. S2, S3). Более низкая частота возникновения иоНЯ, которая наблюдалась в группе, получавшей дозу 250 мг, может быть объяснена улучшением навыков ведения пациентов, получающих иммунотерапию, с учетом времени, прошедшего между двумя исследованиями (MIRACULUM и FLAT).

Таким образом, несмотря на то что параметры ФК пролголимаба при применении дозы 250 мг Q3W были несколько выше, чем при дозе 1 мг/кг Q2W, это не оказало влияния ни на эффективность, ни на безопасность.

По сравнению с одобренными режимами лечения пролголимабом в дозе 1 мг/кг Q2W и 3 мг/кг Q3W у фиксированной дозы есть определенные преимущества: на данный момент пролголимаб доступен во флаконах 50 или 200 мг. При применении режима дозирования на основе массы тела содержимое флакона обычно вводят не полностью, а оставшийся лекарственный продукт утилизируют в соответствии с инструкциями на этикетке. В обычной клинической практике его технически возможно использовать для другого пациента, что создает проблемы с качеством и, следовательно, потенциальные проблемы в отношении безопасности,

так как лекарственный препарат представляет собой источник инфекции при использовании его ненадлежащим образом вне КИ. Таким образом, при режиме дозирования пролголимаба с фиксированной дозой эффективно используется весь флакон препарата целиком и устраняется необходимость утилизировать неиспользованный препарат. Кроме того, снижается риск непреднамеренного введения неправильной дозы.

Снижение частоты введений пролголимаба удобно для врачей и пациентов, что снижает нагрузку на систему здравоохранения: сокращается частота обращений в медицинское учреждение для проведения инфузий. Например, при введении препарата один раз в две недели пациентам приходится посещать медицинское учреждение 26 раз в год, а при введении препарата один раз в три недели – всего 17 раз. Это, в свою очередь, приводит к сокращению расходов учреждений здравоохранения.

В настоящее время применение пролголимаба в дозе 250 мг Q3W одобрено для пациентов с меланомой и НМРЛ в Российской Федерации, а клинические результаты демонстрируют одинаковую эффективность и безопасность применения при этих показателях доз 1 мг/кг Q2W, 250 мг Q3W, 3 мг/кг Q3W, проанализированных в исследованиях эффективности и безопасности пролголимаба [8, 11]. ☺

Финансирование

Клиническое исследование компании АО «Биокад».

Литература

1. Maritz C., Broutin S., Chaput N., et al. Immune checkpoint-targeted antibodies: a room for dose and schedule optimization? *J. Hematol. Oncol.* 2022; 15 (1): 6.
2. Hendrikx J., Haanen J., Voest E.E., et al. Fixed dosing of monoclonal antibodies in oncology. *Oncologist.* 2017; 22 (10): 1212–1221.
3. Chatelut E., Le Louedec F., Milano G., et al. Setting the dose of checkpoint inhibitors: the role of clinical pharmacology. *Clin. Pharmacokinet.* 2020; 59 (3): 287–296.
4. Sheng J., Srivastava S., Sanghavi K., et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Pharmacol.* 2017; 57 (Suppl 10): S26–S42.
5. Centanni M., Moes D., Troconiz I.F., et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 2019; 58 (7): 835–857.
6. Zak K.M., Grudnik P., Magiera K., et al. Structural biology of the immune checkpoint receptor PD-1 and its ligands PD-L1/PD-L2. *Structure.* 2017; 25 (8): 1163–1174.
7. Fu J., Wang F., Dong L.H., et al. Receptor occupancy measurement of anti-PD-1 antibody drugs in support of clinical trials. *Bioanalysis.* 2019; 11 (14): 1347–1358.
8. Laktionov K.K., Smolin A.V., Dvorkin M.V., et al. Efficacy and safety of prolgolimab in the 1st line of combination therapy for non-squamous NSCLC according to the results of the phase 3 clinical trial BCD-100-3/DOMAJOR. XXVII Russian Oncological Congress. Abstracts of poster reports and accepted for publication, series Journal "Malignant Tumors" 2023; Special issue:131–132.
9. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur. J. Cancer.* 2021; 149: 222–232.
10. Samoylenko I.V., Demidov L.V., Moiseenko F.V., 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. *J. Mod. Oncol.* 2023; 25 (3): 313–324.
11. Tjulandin S., Fedyanin M., Demidov L., et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma. *Ann. Oncol.* 2019; 30: xi44.
12. Tyulyandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. BCD-100-first Russian PD-1 inhibitor. *J. Mod. Oncol.* 2017; 19 (3): 5–12.



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



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

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%,
24-месячной ВБП 42%
и 24-месячной ОВ 64%**

в 1 линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи^{2,3}

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели⁴

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. Строяковский 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 prolgochimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 149, P222-232, MAY 01, 2021.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

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

RU-FOR-00008.10.03.2021

Реклама

FORTECA — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) — для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

BIOCAD



13. Lala M., Li T.R., de Alwis D.P., et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur. J. Cancer.* 2020; 131: 68–75.
14. Freshwater T., de Greef R., Kondic A., et al. Assessment of pembrolizumab (MK-3475) dosing strategy based on population pharmacokinetics and exposure-response models. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2015; 42: 233.
15. Long G.V., Tykodi S.S., Schneider J.G., et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (11): 2208–13.
16. Budha N., Wu C.Y., Tang Z., et al. Model-based population pharmacokinetic analysis of tislelizumab in patients with advanced tumors. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2023; 12 (1): 95–109.
17. Migden M.R., Paccaly A.J., Papadopoulos K.P., et al. Pharmacokinetic (PK) analysis of weight-based and fixed dose cemiplimab in patients (pts) with advanced malignancies. *Ann. Oncol.* 2019.

A Fixed Dose of Prolgolimab 250 mg Once Every 3 Weeks for Patients with Metastatic Melanoma. Results of the Phase III FLAT Clinical Trial

L.V. Demidov, PhD¹, G.Yu. Harkevich, PhD¹, N.N. Petenko, PhD¹, V.M. Moiseenko, PhD², S.A. Protsenko, PhD³, T.Yu. Semiglazova, PhD³, A.V. Zimina⁴, N.V. Kovalenko⁵, N.V. Fadeeva, PhD⁶, D.V. Kirtbaya⁷, I.O. Belogortsev⁸, D.A. Tantsyrev⁹, S.V. Odintsova, PhD¹⁰, A.I. Nesterova, PhD¹¹, K.A. Vorontsova, PhD¹², Yu.Yu. Makarycheva¹³, Yu.N. Linkova, PhD¹⁴, A.V. Zinkina-Orikhan¹⁴, A.A. Silyutina, PhD¹⁴, I.V. Sorokina, PhD^{12,14}, D.O. Lyaptseva, PhD¹⁴, V.S. Chistyakov, PhD¹⁴, A.A. Lutsky, PhD¹⁴

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

² St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)

³ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

⁴ Omsk Clinical Oncological Dispensary

⁵ Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

⁶ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

⁷ Krasnodar Oncological dispensary No. 2

⁸ Leningrad Regional Clinical Hospital

⁹ Altai Regional Oncological Dispensary

¹⁰ JSC Modern Medical Technologies, St. Petersburg

¹¹ M.Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary

¹² A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

¹³ Samara Regional Clinical Oncological Dispensary

¹⁴ JSC BIOCAD, St. Petersburg

Contact person: Irina V. Sorokina, sorokinaiv@biocad.ru

Prolgolimab is the first Russian PD-1 inhibitor approved for the treatment of patients with inoperable or metastatic melanoma, as well as advanced non-squamous cell lung cancer. The drug was approved in two dosage regimens calculated for body weight: 1 mg/kg once every 2 weeks and 3 mg/kg once every 3 weeks, however, the use of prolgolimab in a fixed dose seems more promising.

Methods. A multicenter, incomparable, open-label phase III study of efficacy, pharmacokinetics and safety was conducted to assess the comparability of the dosage regimen of prolgolimab 1 mg/kg once every 2 weeks and a fixed dose of 250 mg once every 3 weeks in patients who had not previously received treatment for inoperable or metastatic melanoma (BCD-100-8/FLAT, NCT05783882). The main purpose of the study: to prove the equally effective use of prolgolimab at a dose of 250 mg once every 3 weeks compared with prolgolimab at a dose of 1 mg/kg once every 2 weeks for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma in terms of the frequency of objective response according to the criteria RECIST 1.1. Patients from the clinical study MIRACULUM (BCD-100-2/ MIRACULUM, NCT03269565) was a retrospective control group.

Results. 114 patients received prolgolimab at a dose of 250 mg once every 3 weeks and 61 patients received prolgolimab (Prolgo) at a dose of 1 mg/kg once every 2 weeks (retrospective control). CSR was achieved in 33.3% (95% confidence interval (CI) 24.8–42.8) of patients in the 250 mg Prolgo group compared with 32.8% (95% CI 21.3–46.0) of patients in the 1 mg/kg Prolgo group. The risk difference was 0.00, 95% CI (-0.12 – not achieved (ND)), $p = 0.0082$. Both therapeutic regimens had a favorable and comparable safety profile. When using a fixed dose of 250 mg once every 3 weeks, higher values of pharmacokinetic parameters were demonstrated compared to the 1 mg/kg regimen. None of the patients were found to have binding antibodies to prolgolimab.

Conclusion. The selected dosage regimen of prolgolimab with a fixed dose of 250 mg once every 3 weeks has efficacy and safety indicators comparable to the dosage regimen of 1 mg/kg once every 2 weeks.

Keywords: prolgolimab, melanoma, immunotherapy, anti-PD-1, immune response checkpoint inhibitors



Дополнительный материал

Таблица S1. C_{trough} на 13-й и 25-й неделях в группах с разной массой тела. Описательная статистика (мкг/мл).
Популяция для ФК анализа C_{trough}

Группа Статистика	1 мг/кг один раз в 2 недели (n = 52)	3 мг/кг один раз в 3 недели (n = 42)	250 мг один раз в 3 недели (n = 107)
C_{trough} , 13-я неделя			
≤ 65 кг			
n	18	6	11
Среднее значение	23,70	38,31	83,41
Геом. среднее	15,27	26,77	72,98
Медиана	18,03	23,00	76,69
Минимум	0,0	10,1	38,6
Максимум	74,1	114,3	159,4
Q1	10,69	15,35	44,54
Q3	32,66	40,73	118,71
CO	19,12	39,29	44,92
КВ (%)	80,7	102,6	53,9
> 65 кг, < 85 кг			
n	20	16	47
Среднее значение	21,76	30,29	79,09
Геом. среднее	18,91	23,80	54,51
Медиана	19,06	26,81	53,72
Минимум	7,2	7,6	0,0
Максимум	59,9	83,3	385,5
Q1	12,98	14,89	38,65
Q3	25,58	41,16	93,58
CO	12,86	21,89	71,37
КВ (%)	59,1	72,3	90,2
≥ 85 кг			
n	6	20	36
Среднее значение	32,47	36,06	80,19
Геом. среднее	21,22	27,88	57,28
Медиана	17,56	28,40	55,12
Минимум	6,8	6,4	6,8
Максимум	86,1	129,8	421,0
Q1	10,34	14,83	34,78
Q3	48,50	38,00	92,75
CO	32,15	30,18	82,75
КВ (%)	99,0	83,7	103,2
C_{trough} , 25-я неделя			
≤ 65 кг			
n	12	2	9
Среднее значение	36,40	54,59	117,15
Геом. среднее	33,47	52,58	86,92
Медиана	42,39	54,59	62,06
Минимум	11,4	39,9	22,6
Максимум	52,0	69,3	301,3
Q1	24,20	47,26	52,22
Q3	46,82	61,92	152,77
CO	13,59	20,74	95,65
КВ (%)	37,3	38,0	81,6
> 65 кг, < 85 кг			
n	13	10	35
Среднее значение	26,57	27,19	121,30
Геом. среднее	16,69	20,11	86,84
Медиана	19,13	19,62	95,21
Минимум	0,0	4,6	8,1
Максимум	64,5	57,9	444,3
Q1	13,63	11,82	46,77
Q3	39,35	44,69	158,30
CO	20,03	19,47	97,60
КВ (%)	75,4	71,6	80,5
≥ 85 кг			
n	3	13	30
Среднее значение	38,90	49,42	125,67
Геом. среднее	32,14	37,82	89,19
Медиана	46,12	51,98	82,19
Минимум	12,4	7,3	16,0
Максимум	58,2	111,1	374,4
Q1	29,25	23,91	48,45
Q3	52,17	72,08	164,52
CO	23,76	32,02	110,28
КВ (%)	61,1	64,8	87,7



Таблица S2. Доля пациентов с нежелательными явлениями любой степени тяжести, зарегистрированными у более чем 5% пациентов в группе Пролго 250 мг. Популяция mITT (начало)

КСО ПТ Степень тяжести	Пролго 250 мг/кг (n = 114) n (%)
Лабораторные и инструментальные данные	40 (35,1)
Степень 1	18 (15,8)
Степень 2	16 (14,0)
Степень 3	5 (4,4)
Степень 4	1 (0,9)
Повышенная аспаратаминотрансфераза	14 (12,3)
Степень 1	8 (7,0)
Степень 2	5 (4,4)
Степень 4	1 (0,9)
Повышенная аланинаминотрансфераза	13 (11,4)
Степень 1	6 (5,3)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	3 (2,6)
Повышенная щелочная фосфатаза крови	12 (10,5)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	2 (1,8)
Степень 3	1 (0,9)
Повышенная амилаза	10 (8,8)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	1 (0,9)
Повышенная мочевины крови	10 (8,8)
Степень 1	10 (8,8)
Снижение массы тела	10 (8,8)
Степень 1	7 (6,1)
Степень 2	3 (2,6)
Повышенная лактатдегидрогеназа крови	8 (7,0)
Степень 1	8 (7,0)
Повышенный креатинин крови	6 (5,3)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	1 (0,9)
Повышенная мочевая кислота крови	6 (5,3)
Степень 1	6 (5,3)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	33 (28,9)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	20 (17,5)
Степень 3	3 (2,6)
Степень 4	1 (0,9)
Анемия	17 (14,9)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	11 (9,6)
Степень 3	1 (0,9)
Лимфопения	8 (7,0)
Степень 1	1 (0,9)
Степень 2	6 (5,3)
Степень 3	1 (0,9)
Тромбоцитопения	6 (5,3)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	1 (0,9)
Степень 3	1 (0,9)



Таблица S2. Доля пациентов с нежелательными явлениями любой степени тяжести, зарегистрированными у более чем 5% пациентов в группе Пролго 250 мг. Популяция mITT (окончание)

КСО ПТ Степень тяжести	Пролго 250 мг/кг (n = 114) n (%)
Нарушения питания и обмена веществ	25 (21,9)
Степень 1	15 (13,2)
Степень 2	8 (7,0)
Степень 3	1 (0,9)
Степень 4	1 (0,9)
Гипергликемия	12 (10,5)
Степень 1	7 (6,1)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	1 (0,9)
Снижение аппетита	12 (10,5)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	3 (2,6)
Нарушения со стороны эндокринной системы	25 (21,9)
Степень 1	9 (7,9)
Степень 2	16 (14,0)
Гипотиреоз	7 (6,1)
Степень 1	3 (2,6)
Степень 2	4 (3,5)
Системные нарушения и осложнения в месте введения	16 (14,0)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	4 (3,5)
Степень 3	6 (5,3)
Степень 5	1 (0,9)
Астения	13 (11,4)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 3	6 (5,3)
Нарушения со стороны сердца	12 (10,5)
Степень 1	11 (9,6)
Степень 2	1 (0,9)
Инфекции и инвазии	11 (9,6)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	6 (5,3)
Степень 3	1 (0,9)
Нарушения со стороны пищеварительной системы	10 (8,8)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 3	1 (0,9)
Степень 4	1 (0,9)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	9 (7,9)
Степень 1	4 (3,5)
Степень 2	5 (4,4)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	7 (6,1)
Степень 1	3 (2,6)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 3	1 (0,9)
Нарушения со стороны нервной системы	7 (6,1)
Степень 1	3 (2,6)
Степень 2	3 (2,6)
Степень 5	1 (0,9)
Головокружение	6 (5,3)
Степень 1	5 (4,4)
Степень 2	1 (0,9)

Примечание. ПТ – предпочтительный термин; КСО – класс систем органов. ПТ и КСО кодируются с использованием MedDRA версии 25.1.



Таблица S3. Доля пациентов с нежелательными явлениями любой степени тяжести, зарегистрированными у более чем 5% пациентов в группе Пролго 1 мг/кг. Популяция mITT

КСО ПТ Степень тяжести	BCD-100 1 мг/кг (n = 61) n (%)
Лабораторные и инструментальные данные	15 (24,59)
Степень 1	12 (19,67)
Степень 2	4 (6,56)
Повышенная температура тела	5 (8,20)
Степень 1	3 (4,92)
Степень 2	2 (3,28)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	12 (19,67)
Степень 1	6 (9,84)
Степень 2	5 (8,20)
Степень 3	1 (1,64)
Анемия	7 (11,48)
Степень 1	3 (4,92)
Степень 2	4 (6,56)
Нарушения со стороны эндокринной системы	9 (14,75)
Степень 1	5 (8,20)
Степень 2	4 (6,56)
Гипертиреоз	7 (11,48)
Степень 1	4 (6,56)
Степень 2	3 (4,92)
Нарушения со стороны сосудистой системы	7 (11,48)
Степень 2	5 (8,20)
Степень 3	2 (3,28)
Гипертония	4 (6,56)
Степень 2	2 (3,28)
Степень 3	2 (3,28)
Системные нарушения и осложнения в месте введения	6 (9,84)
Степень 1	4 (6,56)
Степень 2	1 (1,64)
Степень 3	1 (1,64)
Степень 5	1 (1,64)
Астения	4 (6,56)
Степень 1	3 (4,92)
Степень 3	1 (1,64)

Примечание. ПТ – предпочтительный термин; КСО – класс систем органов. ПТ и КСО кодируются с использованием MedDRA версии 25.1.