НОВОСТИ

Новые возможности и решения в лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями (резолюция совета экспертов)

NEWS

New Prospects and Treatment Decisions for Oncohematological Patients (Resolution of Expert Panel)

5 июля 2025 г. состоялось заседание экспертного совета, посвященное обсуждению результатов клинических исследований I и III фаз, а также фармакоэкономических аспектов первого российского биоаналога даратумумаба. Совет проходил под председательством д-ра мед. наук, проф. Ларисы Павловны Менделеевой и канд. мед. наук Максима Валерьевича Соловьева.

УЧАСТНИКИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ:

- **Лариса Павловна Менделеева,** д-р мед. наук, проф., заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, врач-гематолог высшей квалификационной категории, заслуженный работник здравоохранения РФ
- **Максим Валерьевич Соловьев,** канд. мед. наук, заведующий отделением высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
- **Наталья Александровна Фалалеева,** д-р мед. наук, заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
- **Николай Владимирович Жуков,** д-р мед. наук, проф., руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член правления RUSSCO
- **Владислав Олегович Саржевский,** д-р мед. наук, проф., заместитель главного врача по онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
- **Сергей Кенсаринович Зырянов,** д-р мед. наук, проф., главный внештатный специалист по клиническим исследованиям ДЗМ, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
- **Наталья Геннадьевна Ипатова,** заведующая отделением гематологии «Первой республиканской клинической больницы», Ижевск
- **Елена Юрьевна Комарцева,** канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»

- **Михаил Федорович Конорев,** врач-гематолог отделения гематологии ОБУЗ «Курская областная многопрофильная больница», главный внештатный специалист Минздрава Курской области
- **Галина Николаевна Салогуб,** д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с клиникой, директор института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
- **Ольга Сергеевна Самойлова,** канд. мед. наук, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
- **Анастасия Александровна Семенова,** канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

За последние десятилетия показатели выживаемости у больных множественной миеломой (ММ) демонстрируют практически двукратный рост, обусловленный в основном созданием таких классов препаратов, как ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб) и иммуномодуляторы (талидомид, леналидомид, помалидомид). Однако утрата клинического ответа на лечение ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами требовала разработки новых классов препаратов для терапии рецидивов ММ. Таким препаратом стал даратумумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, специфичное к антигену CD38, трансмембранному гликопротеиду, экспрессируемому на клетках ММ. Доклинические исследования показали, что даратумумаб вызывает гибель опухолевых клеток с помощью различных механизмов, включая комплементзависимую цитотоксичность, антителозависимую цитотоксичность, антителозависимый клеточный фагоцитоз и апоптоз.

Даратумумаб показал высокую эффективность в лечении ММ как в составе комбинированных схем, так и в монотерапии, прочно заняв лидирующие позиции в клинических рекомендациях всех ведущих мировых медицинских сообществ, вне зависимости от предшествующих линий терапии и статуса пациента. Так, в исследовании III фазы MAIA у пациентов с впервые диагностированной ММ, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, добавление даратумумаба к леналидомиду с дексаметазоном позволило существенно увеличить показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 29,6 до 52,1 %, общей выживаемости (ОВ) — с 53,7 до 66,7 %. У пациентов с МОБ-отрицательным статусом 5-летняя ОВ составила 88,9 %.

Высокая стоимость препарата может ограничивать широкое внедрение инновационной терапии в клиническую практику. Основным стимулом для разработки биоаналогов стала возможность снижения затрат на биологические препараты, которые вносят значительный вклад в общую высокую стоимость лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

Учитывая постоянный рост затрат на медицинскую помощь, возможность экономии средств, затрачиваемых на лекарственные препараты без потерь в эффективности или безопасности, вносит существенный вклад в обеспечение доступности терапии. Например, по данным Ассоциации доступных лекарственных средств США, благодаря применению дженериков в 2019 г. в США удалось сэкономить около 300 млрд долларов, в Европейском союзе в 2016 г. общая сумма сэкономленных средств составила около 100 млрд евро. Для биоаналогов наблюдаются несколько менее высокие цифры в экономии бюджета, что связано в первую очередь с их более поздним появлением на рынке, а также с бóльшими инвестициями в разработку и ольшей себестоимостью производства.

При разработке биоаналогичных препаратов основной целью является подтверждение сопоставимости биологической активности, фармакокинетических, фармакодинамических и иммунологических свойств оригинальному препарату. Для экстраполяции на биоаналогичный продукт профиля безопасности и эффективности оригинального препарата в соответствии с рекомендациями Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейского медицинского агентства (EMA) достаточно доказательства терапевтической эквивалентности в наиболее чувствительном показании.

Принимая во внимание вышеизложенное, внедрение в клиническую практику биоаналога даратумумаба позволит расширить пул пациентов, получающих наиболее эффективную опцию в первой и второй линиях терапии, и более эффективно использовать ограниченный бюджет системы здравоохранения.

На данном этапе компания «БИОКАД» завершила I фазу клинического исследования препарата BCD-264 (даратумумаб) и проводит III фазу сравнительного исследования с оригинальным даратумумабом.

I фаза исследования: оценка фармакокинетики, фармакодинамики, иммуногенности и безопасности препаратов BCD-264 и Дарзалекс®.

Всего в исследование было рандомизировано 146 субъектов, из которых 143 получили исследуемые препараты. BCD-264 и Дарзалекс® показали сопоставимый профиль фармакодинамики, отмечалось выраженное снижение числа клеток CD38+ в крови ко 2-му дню после введения препарата, максимальное снижение к 8-му дню, после чего наблюдалось постепенное восстановление их количества. Продемонстрированы сопоставимые профили фармакокинетики и безопасности препаратов BCD-264 и Дарзалекс®, а также низкая иммуногенность биоаналога.

BCD-264-2/DARVIVA: двойное слепое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препаратов BCD-264 и Дарзалекс® в монотерапии у субъектов с рецидивирующей и рефрактерной ММ.

Большинство субъектов в настоящее время продолжают участвовать в исследовании; с целью минимизации систематических ошибок и сохранения объективной оценки параметров безопасности и эффективности раскрытия кодов терапии (разослепления) не проводилось. Анализ выполнялся в популяции ITT (n = 252), данные приведены в ослепленном виде для группы 1 (n = 127) и группы 2 (n = 125).

Оценка эффективности проводилась согласно критериям Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG). Основной анализ эффективности был проведен по оценкам подтвержденного ответа, рассчитанным на этапе статистического анализа с помощью компьютерного алгоритма с использованием данных центральной лаборатории. Была доказана гипотеза не меньшей эффективности препарата BCD-264 по первичной конечной точке в сравнении с препаратом Дарзалекс®. Поскольку не меньшая эффективность была подтверждена, в качестве дополнительного анализа, согласно протоколу, была проведена проверка статистической гипотезы эквивалентности препарата BCD-264 в сравнении с препаратом Дарзалекс® по первичной конечной точке. Частота достижения общего ответа составила 36,2 и 32,2 %, очень хорошего частичного ответа — 15,0 и 11,2 %, частичного ответа — 21,3 и 20,8 %, стабилизации — 29,1 и 26,4 % в группе 1 и группе 2 соответственно, что не имело статистически значимых различий ни по одному из показателей. Гипотеза эквивалентности также была доказана.

Анализ вторичных конечных точек эффективности выполнялся в популяции ITT (n = 252). Была продемонстрирована сопоставимость эффективности препаратов BCD-264 и Дарзалекс® по всем вторичным конечным точкам: частоте очень хорошего частичного ответа, длительности ответа на терапию, ВБП, времени до прогрессирования, времени до развития ответа и ОВ. За 24 нед. терапии ни у кого из субъектов не достигнут полный ответ, поэтому частота полного и строгого полного ответов была равна нулю в обеих группах. Медиана ВБП не достигнута ни в одной из групп. ВБП на период 24 нед. составляет 64 и 66 %, ОВ — 88 и 92 % при медиане наблюдения 5 мес. в группе 1 и группе 2 соответственно.

Доля субъектов с нежелательными явлениями (НЯ) составила 79,5 и 83,2 % в группе 1 и группе 2 соответственно, с нежелательными реакциями (НР) — 57,5 и 53,6 %. НЯ ≥ III степени тяжести зафиксированы у 40,9 и 44,8 % пациентов, НР ≥ III степени — у 26,0 и 29,6 % соответственно. НЯ, которые привели к отмене препарата, составили 3,1 и 4,0 %, НР V степени — 2,4 и 3,2 %, инфузионные реакции развились у 22,8 и 20,0 % пациентов в группе 1 и группе 2 соответственно. Группы терапии были сопоставимы по экспозиции и профилю безопасности, включая частоту НЯ и НР. Среди тяжелых НЯ и НР (≥ III степени тяжести по критериям CTCAE v.5.0) большинство событий было представлено НЯ и НР III степени тяжести. В целом профиль зарегистрированных в рамках настоящего клинического исследования НР соответствовал профилю НР оригинального препарата, представленному в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) Дарзалекс®.

В рамках дальнейшего обсуждения были представлены данные о месте даратумумаба в терапии ММ, клинических и практических аспектах подкожной и внутривенной форм его введения, а также фармакоэкономические особенности применения биоаналогов.

Исследование MAIA, в котором даратумумаб добавлялся к первой линии терапии с леналидомидом и дексаметазоном, показало не только значимое преимущество по ВБП в группе даратумумаба, но и по ОВ. Аналогичное преимущество по ОВ и ВБП было продемонстрировано в исследовании PERSEUS у пациентов, которым была показана аутологичная трансплантация костного мозга. При рецидивирующей и резистентной ММ добавление даратумумаба к стандартным схемам демонстрирует лучшую эффективность по ВБП, чем в группах сравнения.

Данные по эффективности и безопасности даратумумаба, полученные в реальной клинической практике, полностью подтверждают результаты международных рандомизированных клинических исследований. Таким образом, применение даратумумаба — один из краеугольных камней терапии ММ сегодня.

В исследовании COLUMBA, в которое включались пациенты с р/р ММ, получившие три и более линий те-

рапии, даратумумаб назначался в виде монотерапии, но с разными путями введения: фиксированная доза 1800 мг в виде подкожной формы и внутривенная форма в дозе 16 мг/кг. Первичными конечными точками были частота объективных ответов и показатель C_{trough} (концентрация препарата перед непосредственным введением очередной дозы). Различий по частоте объективных ответов между подкожным и внутривенным введением не зарегистрировано. Показатель C_{trough} в общей группе не различался, а в подгруппе пациентов с массой тела менее 65 кг концентрация препарата в подкожной форме перед очередным введением была значимо выше, чем концентрация при внутривенном использовании. В данной подгруппе пациентов частота нейтропении III–IV степени была значимо выше при подкожном введении (20,4 %), чем при внутривенном (8,7 %). Это обстоятельство обусловило увеличение частоты инфекционных осложнений, которая была практически в 3 раза выше в группе подкожной формы. Подкожная форма продемонстрировала меньшую частоту инфузионных реакций, однако они легко контролировались и возникали, как правило, на первом введении. Удовлетворенность пациентов терапией не различалась в обеих группах. Подкожная форма ассоциировалась с увеличением местных реакций.

В соответствии с приложением N 9 к методике расчета предельных отпускных цен (ПОЦ) производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов постановления Правительства РФ от 15.09.2015 г. N 979 (редакция от 31.10.2020 г.), цена биоаналога не должна превышать рассчитанную по формуле ПОЦ, но может быть ниже. Биоаналог является первым орфанным лекарственным препаратом отечественного производства, поэтому понижающий коэффициент составляет 16,07. С учетом зарегистрированной в РФ цены на подкожную форму даратумумаба обеспечение пациентов внутривенной формой первого биоаналога будет потенциально экономически более выгодно, чем применение препарата с подкожным введением, у всех пациентов с массой тела до 85 кг включительно. Применение биосимиляра даратумумаба расширит пул пациентов, получающих таргетные препараты, в т. ч. в ранних линиях терапии ММ, что, в свою очередь, позволит значимо улучшить показатели выживаемости без увеличения общей суммы затрат в пересчете на 1 год терапии.

НА ОСНОВАНИИ ПРОВЕДЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧЕТОМ ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА СОВЕТЕ ЭКСПЕРТОВ РЕЗУЛЬТАТОВ БЫЛИ СДЕЛАНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ВЫВОДЫ:

- По результатам I фазы клинического исследования препарат BCD-264 показал полную сопоставимость профилей фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и иммуногенности с оригинальным даратумумабом.
- На основании представленных результатов III фазы клинического исследования препарат BCD-264 показывает полную сопоставимость с оригинальным даратумумабом.
  - На период 24 нед. медианы ОВ и ВБП не были достигнуты в обеих группах. ВБП на период 24 нед. составляет 64 и 66 %, ОВ — 88 и 92 % соответственно.
  - Обе группы продемонстрировали сопоставимый по НР управляемый профиль безопасности, соответствующий хорошо изученному ранее профилю безопасности оригинального даратумумаба с низкой иммуногенностью.
- Внедрение в клиническую практику биоаналога даратумумаба позволит расширить пул пациентов, получающих высокоэффективную терапию, в т. ч. и в ранних линиях лечения ММ, а также более эффективно использовать бюджет системы здравоохранения.