



HARMONY



MIRACULUM

Результаты клинического исследования

MIRACULUM:

применение препарата пролголимаб
у пациентов с нерезектабельной
или метастатической меланомой



HARMONY



MIRACULUM

ГЛОССАРИЙ

BTS	baseline tumor size (исходный размер опухоли)
ECOG	статус по пятибальной шкале оценки общего состояния онкологического больного, Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная онкологическая группа)
PD-1	programmed cell death receptor 1 (рецептор программируемой клеточной смерти 1)
АТ	антитело
ВБП	выживаемость без прогрессирования
ВГН	верхняя граница нормы
ИГ	иммуногенность
иоНЯ	иммуноопосредованные нежелательные явления
КЗ	контроль над заболеванием
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
НЯ	нежелательные явления
ОВ	общая выживаемость
ПО	полный ответ
ПР	прогрессирование
СНЯ	серьезные нежелательные явления
СТ	стабилизация
ХТ	химиотерапия
ЦНС	центральная нервная система
ЧО	частичный ответ
ЧОО	частота объективных ответов



Пролголимаб – первый PD-1 ингибитор изотипа IgG1 с LALA-мутацией в Fc-фрагменте

Особенности молекулы

Характеристика	пролголимаб (BIOCAD)	ниволумаб (BMS)	пембролизумаб (MSD)
Природа антитела	человеческое	человеческое	гуманизированное
Тип антитела	IgG1 с LALA-мутацией¹ (замена лейцина (L) на аланин (A) в позициях 234,235)	IgG4 без дополнительных модификаций эффекторных свойств ²	IgG4 без дополнительных модификаций эффекторных свойств ²
Режим дозирования при метастатической меланоме	1 мг/кг 1 раз в 2 недели ³	240 мг/кг 1 раз в 2 недели ⁴	200 мг/кг 1 раз в 3 недели ⁵

Наличие в Fc-фрагменте пролголимаба мутации **LALA** (Leu234Ala/Leu235Ala) минимизирует эффекторные свойства антитела^{1,2} и предохраняет PD-1 экспрессирующие лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками³

1. Tyulyandin S.A. et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.

2. Zhang, T., et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRIIIa has a profound impact on its biological functions. Cancer immunology, immunotherapy: CII 67, 1079-1090 (2018).

3. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкофорум БЕЛЫЕ НОЧИ, г. Санкт-Петербург.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опдиво. Регистрационное удостоверение ЛП-004026 от 26.02.19

5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда. Регистрационное удостоверение ЛП-003972 от 26.02.19;



HARMONY



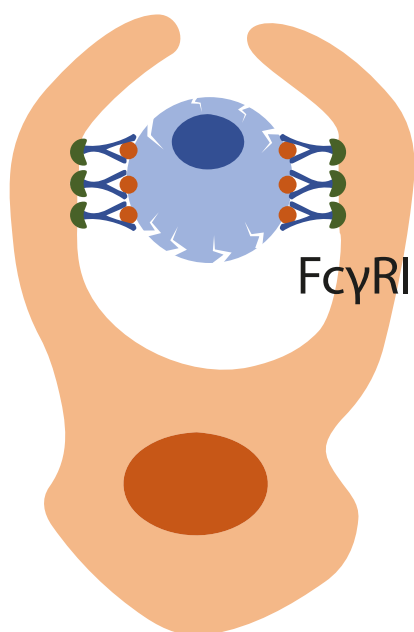
MIRACULUM

Пролголимаб – первый PD-1 ингибитор изотипа IgG1 с LALA-мутацией в Fc-фрагменте

IgG1 антитело с LALA-мутацией не связывает рецептор FcγRI, в отличие от IgG4 антител¹

- FcγRI - высокоаффинный рецептор IgG1 и IgG4
- Экспрессируется на поверхности макрофагов
- **Связывание Fc фрагмента антитела с FcγRI макрофагов вызывает антителозависимый фагоцитоз**

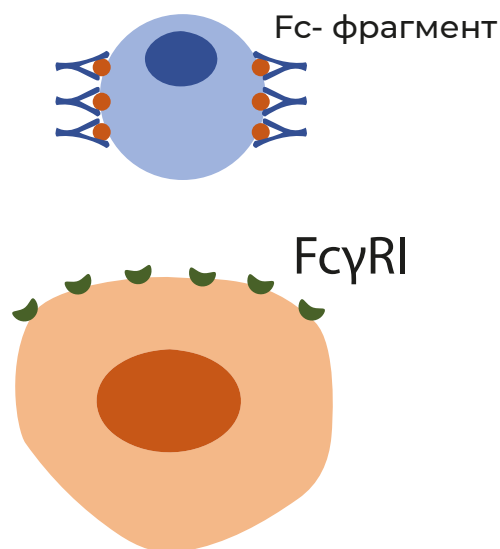
Макрофаг активирован



анти-PD-1 IgG4

Анти-PD-1 IgG4 антитело связывается с Т-клеткой и через FcγRI привлекает макрофаг, который уничтожает Т-клетку

Макрофаг не активирован



анти-PD-1 IgG1 с LALA-мутацией

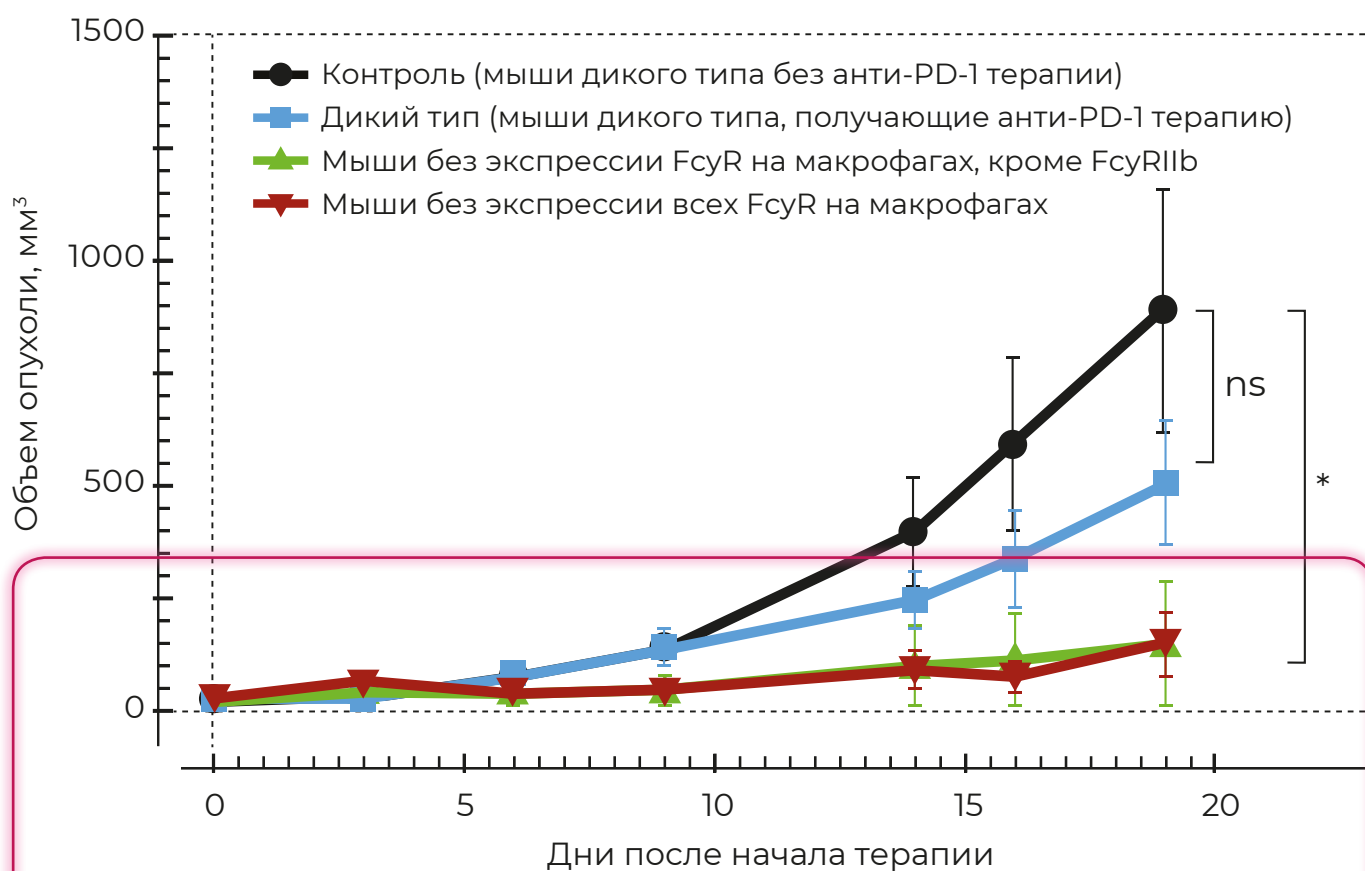
Анти-PD-1 IgG1 антитело с LALA- мутацией **не связывается** с FcγRI макрофага, сохраняя активированные Т-клетки

1. Zhang, T., et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. Cancer immunology, immunotherapy : CII 67, 1079-1090 (2018).



Связывание анти-PD-1 антител с Fc γ R1 приводит к снижению их противоопухолевой активности¹

На графике представлено моделирование действия анти-PD-1 антитела со связыванием Fc γ R, и без связывания Fc γ R, как у пролголимаба. Из графика видно, что при отсутствии связывания Fc γ R, противоопухолевая активность анти-PD-1 антитела возрастает



ns - non-significant - статистически незначимая разница
* - значимая разница, $p < 0.05$

Моделирование взаимодействия АТ без связывания с Fc γ R1, как у пролголимаба

1. Dahan, R., et al. Fc gamma Rs Modulate the Anti-tumor Activity of Antibodies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis. Cancer cell 28, 285-295 (2015).



HARMONY



MIRACULUM

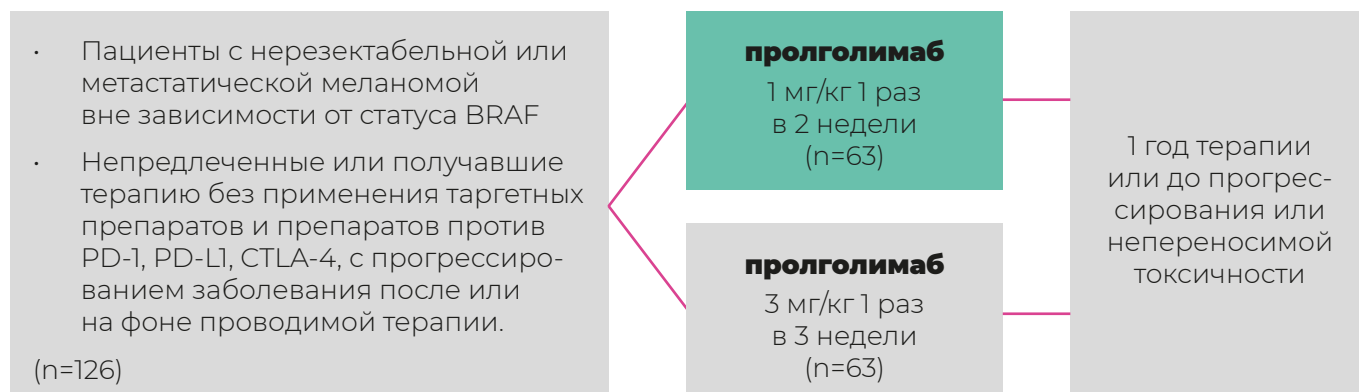
Пролголимаб – это высокоэффективная опция терапии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой

Дизайн клинического исследования

MIRACULUM¹:

- Исследование эффективности, безопасности, иммуногенности и фармакокинетических свойств препарата пролголимаб, (ЗАО «БИОКАД», Россия) в 2-х режимах дозирования (1 мг/кг 1 раз в 2 недели и 3 мг/кг 1 раз в 3 недели) в монотерапии у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой

Гипотеза: пролголимаб обладает значимым противоопухолевым эффектом, если по частоте объективных ответов вдвое превышает стандартную химиотерапию первой линии (дакарбазин, ЧОО = 14% по результатам КИ CheckMate 066 [Caroline et al., 2014]). Таким образом, для достижения первичной конечной точки, ЧОО должна быть не менее, чем 28%



Факторы стратификации:

- ECOG 0 или 1
- ЛДГ (норма/выше нормы)
- Наличие предшествующей терапии (да/нет)

Первичная конечная точка:

- Частота объективных ответов по независимой оценке (irRECIST)

Вторичные конечные точки:

- ВБП и ОВ, частота достижения контроля над заболеванием, длительность ответа
- Доля пациентов с нежелательными явлениями (с учетом степени тяжести по СТСАЕ v.4.03), иоНЯ, СНЯ, отменой терапии по причине НЯ, ИГ
- Фармакокинетические показатели (C_{min}, AUC_{0-t}, C_{max}, T_{1/2} и др.)

1. Fogt et al., Phase II trial (BCD-100-2/MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor (BCD-100) in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9549)



В КИ MIRACULUM группы пациентов были сопоставимы

Характеристика пациентов¹

	Группа 1 пролголимаб, 1 мг/кг раз в 2 недели	Группа 2 пролголимаб, 3 мг/кг раз в 3 недели
Медиана возраста	57 лет	
Женщин	54%	56%
IV стадия заболевания	94%	97%
Медиана длительности заболевания	18,6 месяца (от 4-х дней до 26,3 лет)	
Хирургическое лечение в анамнезе	93%	78%
Адьювантная терапия в анамнезе	36%	38%
Допускалось включение пациентов с бессимптомными метастазами в ЦНС		

Показатель	пролголимаб, 1 мг/кг раз в 2 недели		пролголимаб, 3 мг/кг раз в 3 недели		P
	n = 63		n = 63		
	n	%	n	%	
Балл по шкале ECOG					
0	34	54%	36	57%	0,862 ¹
1	29	46%	27	43%	0,862 ¹
ЛДГ					
ЛДГ норма	42	67%	41	65%	1,000 ¹
ЛДГ > ВГН	21	33%	22	35%	1,000 ¹
Нетипичные локализации меланомы					
Увеальная меланома	3	5%	5	8%	0,717 ²

Примечание: ¹ двусторонний критерий с поправкой Йетса, ² точный тест Фишера, ³ критерий Манна-Уитни



В КИ MIRACULUM исследуемые группы пациентов были сопоставимы по BRAF статусу и экспрессии PD-L1, но имели разную опухолевую нагрузку

Статус	пролголимаб, 1 мг/кг 1 р/2 нед		пролголимаб, 3 мг/кг 1 р/3 нед		P
	n = 63		n = 63		
	n	%	n	%	
BRAF статус					
Позитивный	21	36%	20	36%	1,000 ¹
Негативный	22	37%	18	33%	0,754 ¹
Исследование не проводилось	16	27%	17	31%	0,811 ¹
PD-L1 статус					
Позитивный	30	51%	25	46%	0,698 ¹
Негативный	12	20%	12	22%	1,000 ¹
Исследование не проводилось	17	29%	18	33%	0,803 ¹

Показатель	пролголимаб, 1 мг/кг		пролголимаб, 3 мг/кг		P
	n = 63		n = 63		
	n	%	n	%	

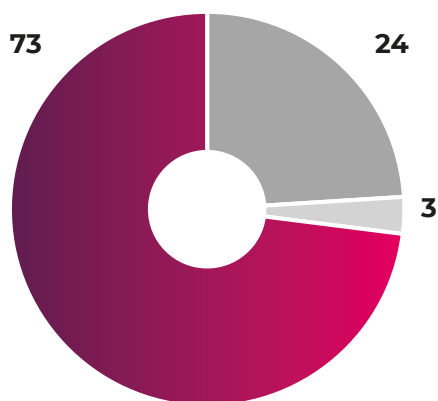
Опухолевая нагрузка (исходный размер опухоли, BTS)

< 100 мм	42	67%	32	51%	0,133 ¹
> 100 мм	21	33%	31	49%	0,133 ¹
Медиана	71 мм		97 мм		0,041 ³
Бессимптомные метастазы в ЦНС					
С метастазами в ЦНС	17	27%	9	14%	0,124 ¹
Без метастазов в ЦНС	46	73%	54	86%	0,124 ¹

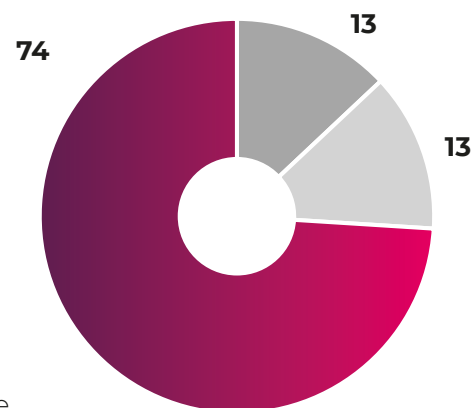
1. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.



Предшествующая терапия по поводу поздних стадий заболевания



1 мг/кг 1 раз в 2 недели, (%)



3 мг/кг 1 раз в 3 недели, (%)

Популяция пациентов в MIRACULUM была прогностически более неблагоприятной, чем в исследованиях 3 фазы других анти-PD-1 препаратов

Показатель	MIRACULUM ¹ (пролголимаб)	KEYNOTE-006 ² (пембролизумаб)	CheckMate 067 ^{3,4} (ниволумаб)
ECOG > 0	44.4%	31%	24.7%
ЛДГ > ВГН	39.7%	32.3%	35.4%
>1 линии предшествующей терапии	8%	<1%	0%
Пациенты с метастазами в ЦНС	19%	10%	2.5%
Меланома не кожной локализации	7%	0%	0%
Исходный размер опухоли (BTS)	Медиана 84 мм У 41% > 100 мм	Медиана 61 мм	Медиана 54 мм У 25% > 97 мм
≥3 сайтов метастазирования	52.3%	Данных нет	18.7%

*Данные приведены не для прямого сравнения

1. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.
2. Schachter, J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet 390, 1853-1862 (2017);
3. Wolchok, J.D., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England journal of medicine 377, 1345-1356 (2017).
4. Robert, C., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. The New England journal of medicine 372, 320-330 (2015).



HARMONY

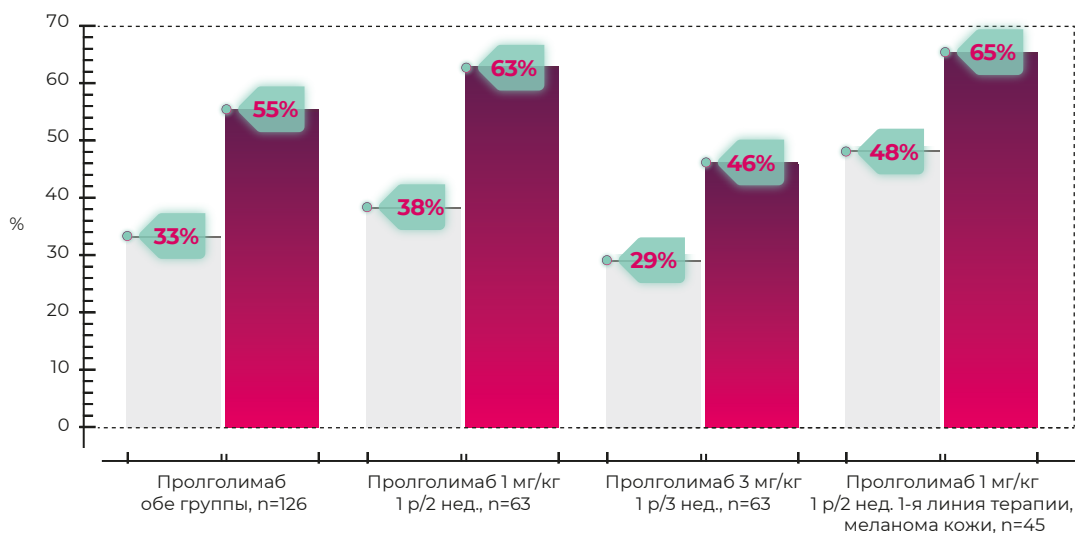


MIRACULUM

Пролголимаб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой

Эффективность

В общей популяции 55%* пациентов достигли контроля над заболеванием



■ Частота объективных ответов ■ Частота достижения контроля над заболеванием

Наибольшая частота объективных ответов наблюдалась в группе 1 мг/кг 1 р/2 нед. у нелеченных пациентов¹

	пролголимаб, обе группы (n=126)	пролголимаб, 1 мг/кг 1 раз/2 нед. (n=63)	пролголимаб, 3 мг/кг 1 раз/3 нед. (n=63)	пролголимаб 1 мг/кг 1 раз/2 нед. 1 линия терапии, меланома кожи (n=45)
Частичный ответ (ЧО)	28%	30%	25%	37%
Полный ответ (ПО)	6%	8%	3%	11%
Стабилизация (СТ)	21%	25%	17%	17%
Прогрессирование (ПР)	42%	35%	49%	35%
Контроль над заболеванием (КЗ)	55%	63%	46%	65%
Частота объективных ответов (ЧОО)	33%	38%	29%	48%

* 2 пациента не проходили оценку ответа

1. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.

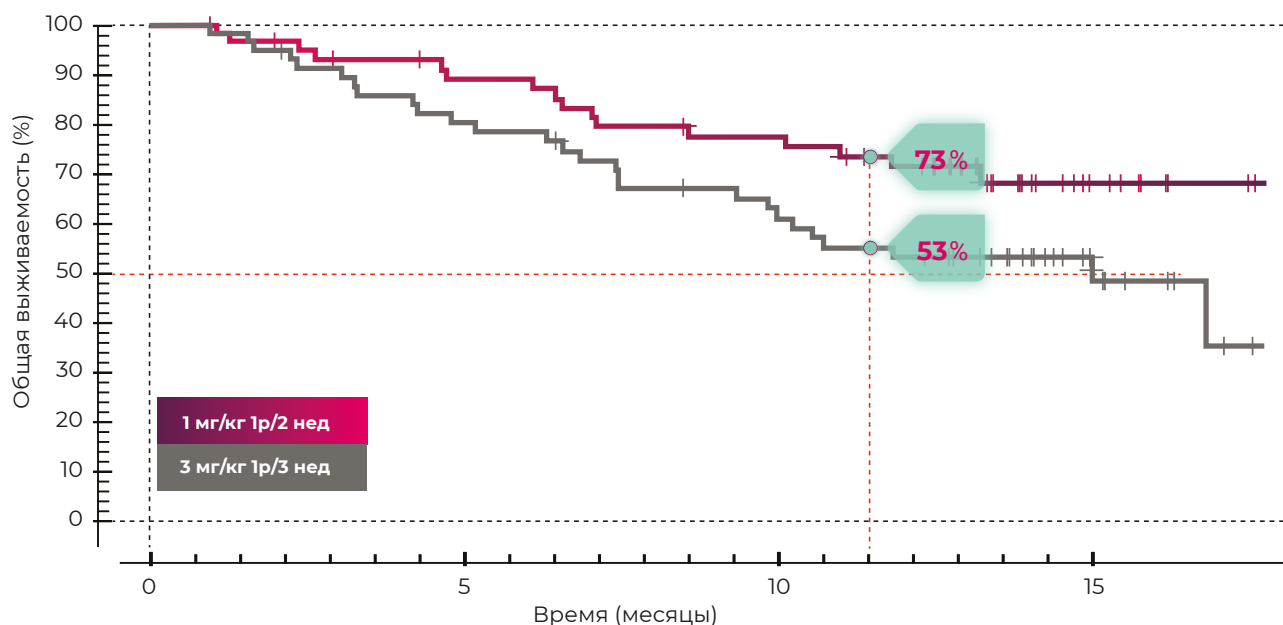


HARMONY

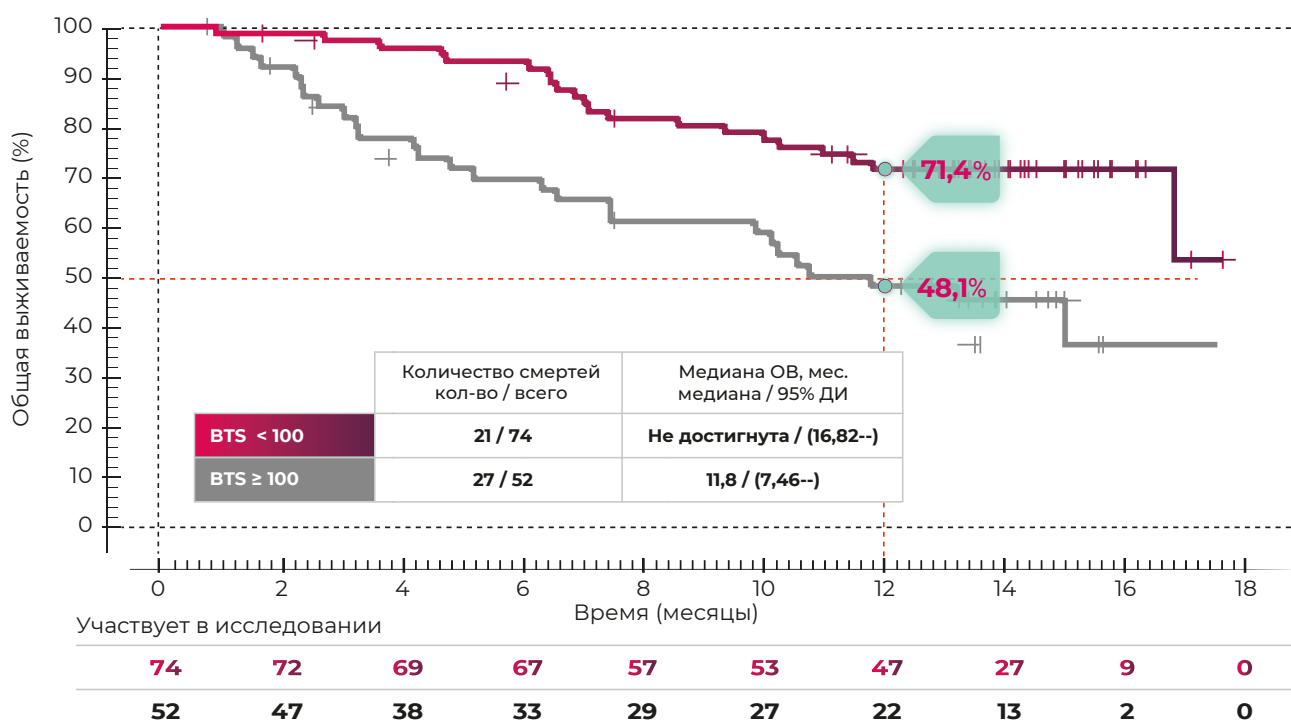


MIRACULUM

Пролголимаб продемонстрировал тенденцию к большей эффективности в режиме дозирования 1 мг/кг 1 раз/2 нед



Разница в исходном размере опухоли – независимый прогностический фактор выживаемости в КИ MIRACULUM¹



1. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.



HARMONY



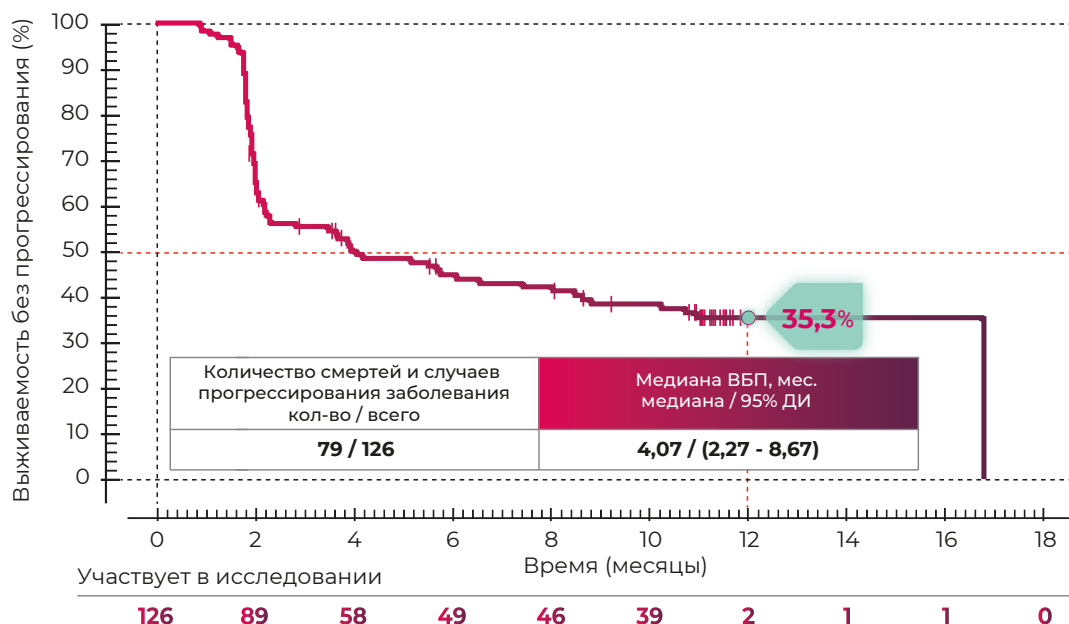
MIRACULUM

Режим дозирования не являлся прогностическим фактором общей выживаемости

Многофакторный регрессионный анализ КИ MIRACULUM¹

Фактор	Общая выживаемость	
	HR	P
ECOG	0.3083	0.0116
BTS	0.4271	0.0433
PD-L1	0.3971	0.0233
Режим дозирования (группа)	0.4924	0.0944

Выживаемость без прогрессирования, общая популяция. n=126

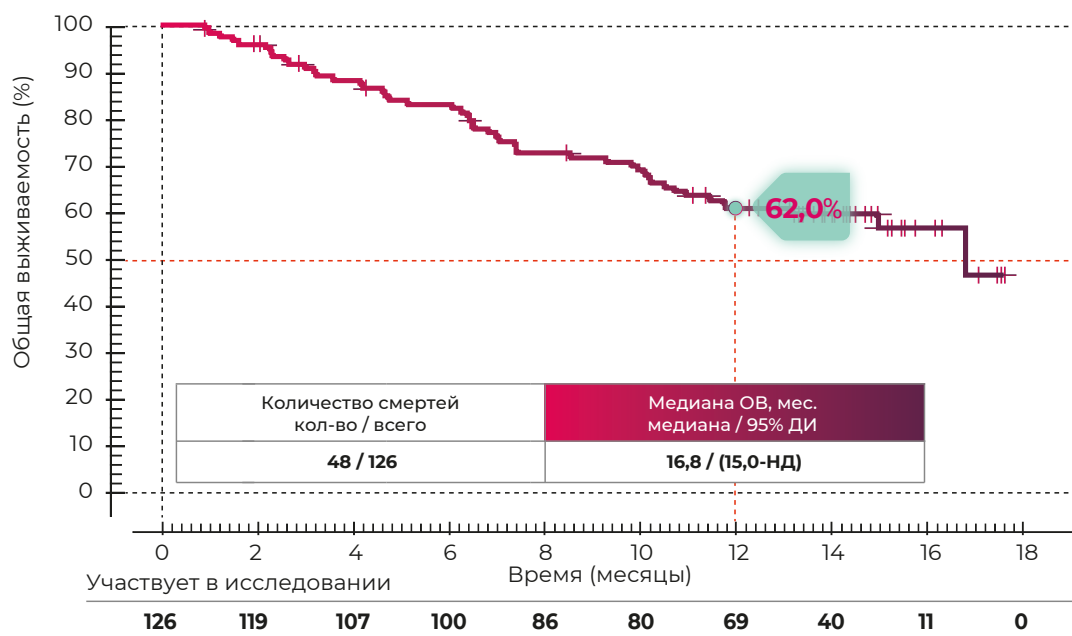


1. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.



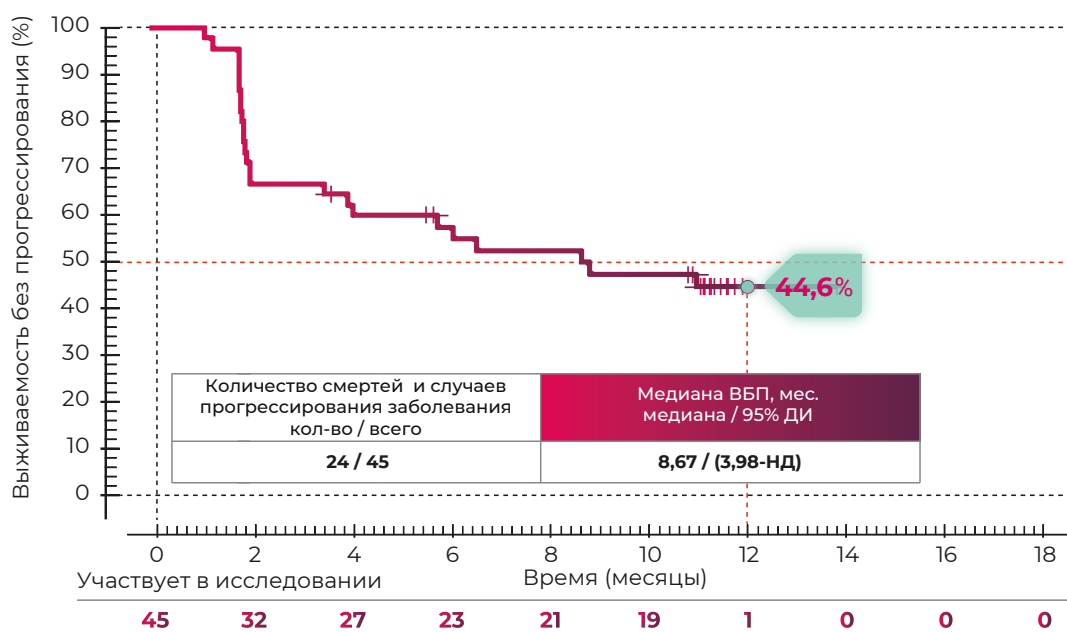
Пролголимаб – это высокоэффективная опция терапии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой

Общая выживаемость¹, общая популяция. n=126



Почти каждый второй пациент оставался жив без прогрессирования заболевания на протяжении 12 месяцев от начала терапии пролголимабом

Выживаемость без прогрессирования, группа 1 мг/кг, 1 линия, меланома кожи. n=45



1. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.



HARMONY

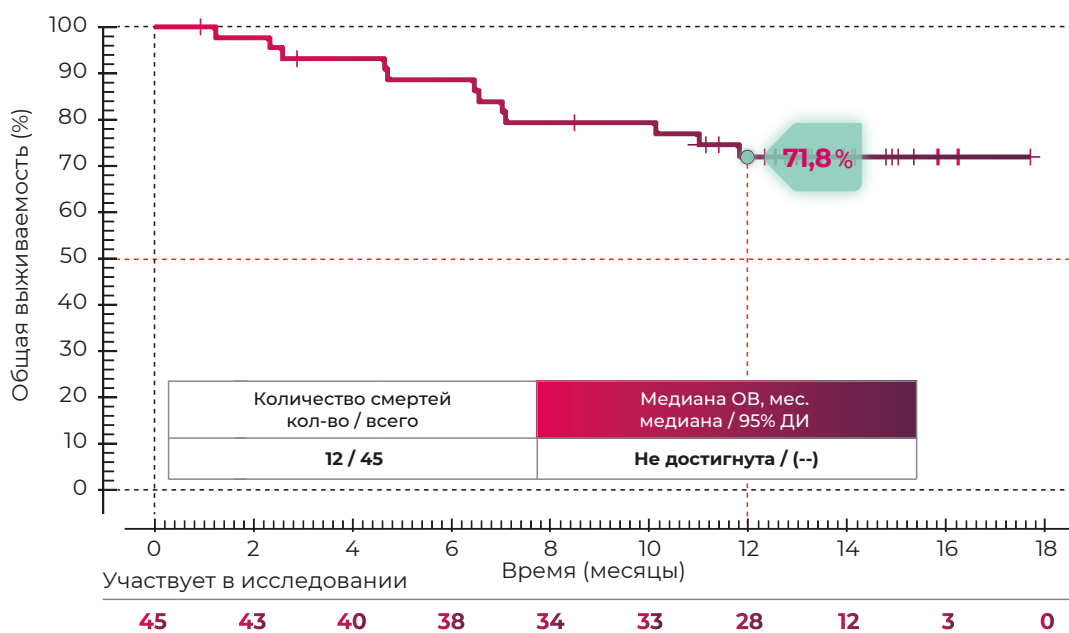


MIRACULUM

Пролголимаб – это высокоэффективная опция терапии у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой

Более, чем 7 из 10 пациентов оставались живы на протяжении 12 месяцев от начала терапии пролголимабом

Общая выживаемость¹, группа 1 мг/кг, 1 линия, меланома кожи. n=45



Показатель	пролголимаб 1 мг/кг 1 р/2 нед в 1 линии терапии у пациентов с меланомой кожи
Частота объективных ответов	48% (11% ПО + 37% ЧО)

1. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.



Пролголимаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой

Безопасность

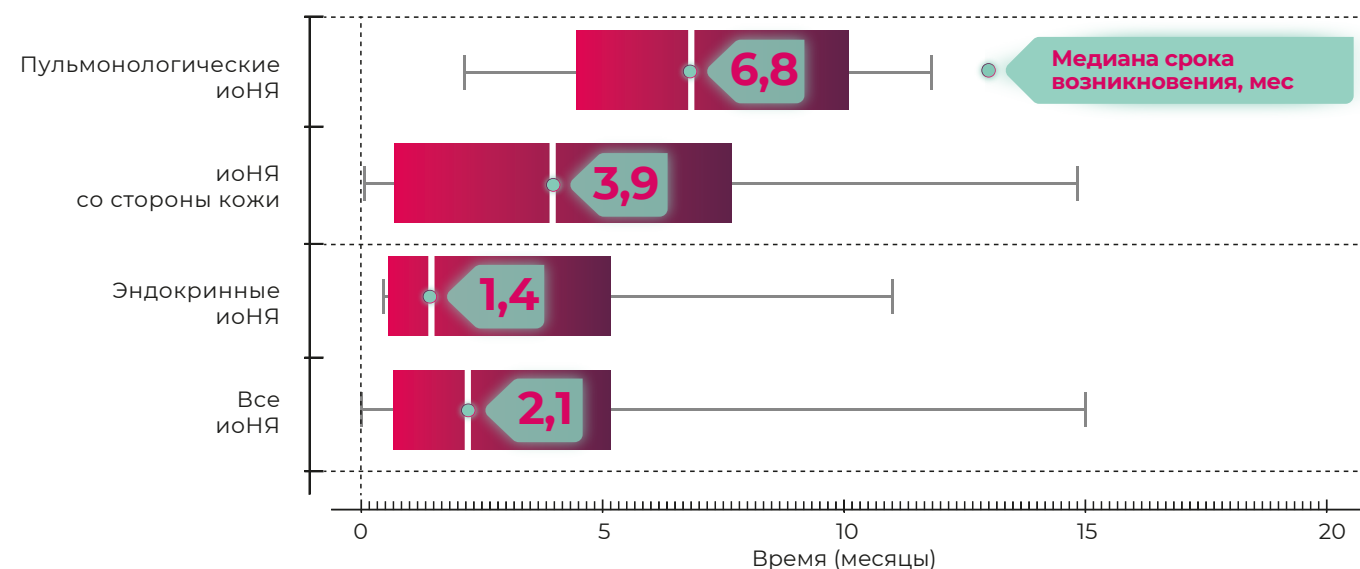
Частота нежелательных явлений, связанных с терапией*

НЯ связанные с терапией	пролголимаб ¹ (MIRACULUM) n(%)	ниволумаб ^{2,3} (Checkmate 067)	пембролизумаб ⁴ (Keynote-006)
НЯ любой степени	67 (53.2%)	74%	79%
НЯ 3-4 ст.	10 (7.9%)	12%	17%
СНЯ любой степени	2 (1.6%)	9%	12%
СНЯ 3-4 ст.	2 (1.6%)	5%	-
Частота прекращения терапии из-за развития НЯ	4 (3.2%)	9%	12%
Длительность наблюдения, медиана	14,2 мес	16,7 мес	22,9 мес

* Данные приведены не для прямого сравнения

Исследование иммуногенности **не выявило** образования связывающих антител к пролголимабу **ни у одного из пациентов** (n=121)

Подавляющее большинство (94%) иоНЯ в КИ MIRACULUM было зарегистрировано в первые 6 месяцев¹



- 1 Проценко С.А. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.
2. Robert, C., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. The New England journal of medicine 372, 320-330 (2015).
3. Wolchok, J.D., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England journal of medicine 377, 1345-1356 (2017)
4. Schachter, J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet 390, 1853-1862 (2017)



HARMONY



MIRACULUM

В MIRACULUM наиболее часто встречались эндокринные иоНЯ, в большинстве случаев 1-2 степени¹

Иммуно-опосредованные нежелательные явления

иоНЯ в КИ MIRACULUM	Любой степени, n (%)	3-4 ст., n (%)
Все	44 (34.9%)	6 (4.8%)
Серьезные	2 (1.6%)	2 (1.6%)

Перечень иоНЯ	Любой степени, n (%)	3-4 ст., n (%)
Нарушения со стороны эндокринной системы		
Всего	29 (23.0%)	1 (0.8%)
<i>Из них:</i>		
Тиреоидит	4 (3.2%)	1 (0.8%)
Гипотиреоз	16 (12.7%)	-
Гипертиреоз	16 (12.7%)	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Сыпь	6 (4.8%)	2 (1.6%)
Кожный зуд	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Нарушения со стороны органов дыхательной системы		
Пневмонит	6 (4.8%)	2 (1.6%)

1. Проценко С.А. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?»
Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.



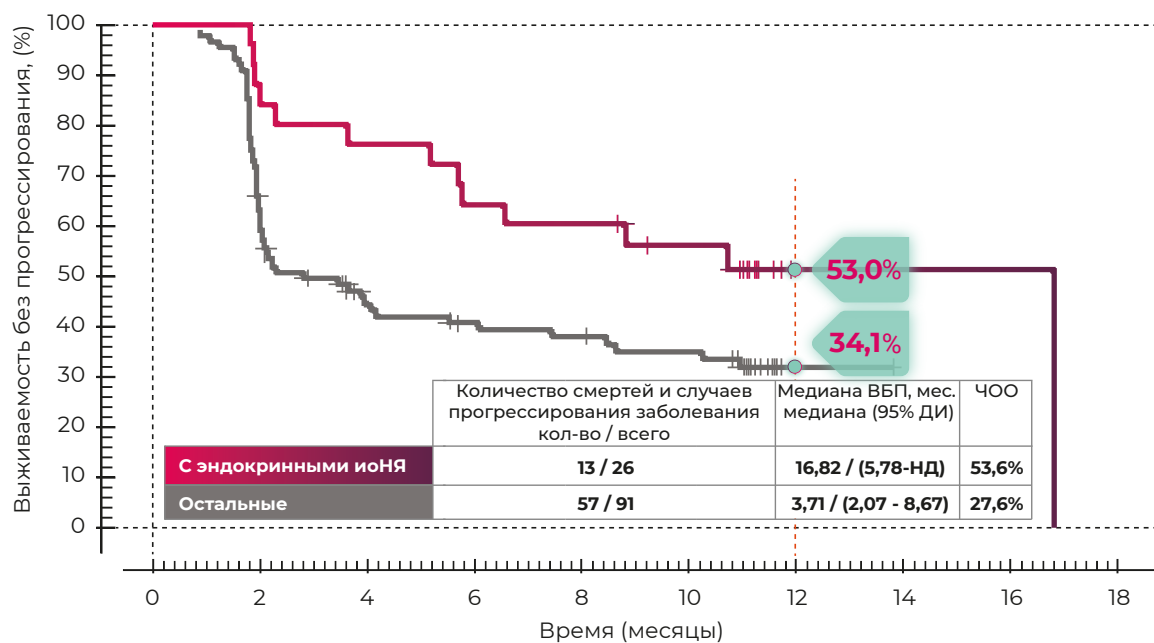
HARMONY



MIRACULUM

Возникновение эндокринных иоНЯ на фоне терапии препаратом пролголимаб ассоциировано с эффективностью¹

Выживаемость без прогрессирования. Меланома кожи (n=117)



Участствует в исследовании

26	23	20	17	16	13	1	1	1	0
91	60	37	31	29	26	1	0	0	0

1. Проценко С.А. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» Онкологический форум БЕЛЫЕ НОЧИ 2019, г. Санкт-Петербург.



HARMONY



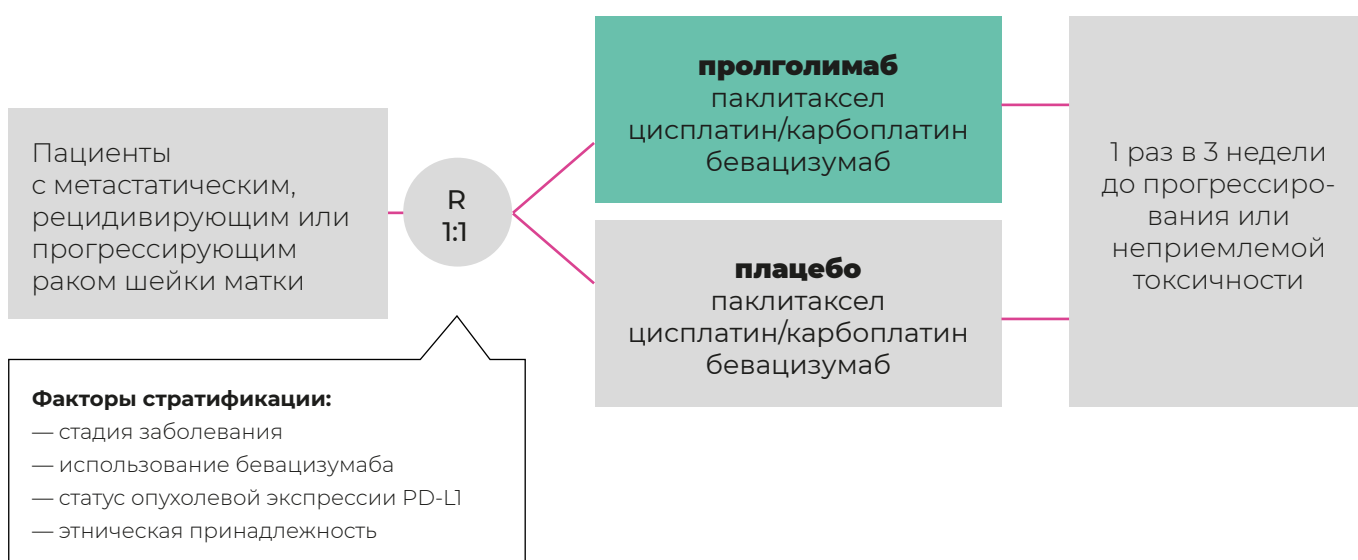
FERMATA
Lifelong pause

FERMATA

Международное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование BCD-100 в комбинации с платиносодержащей химиотерапией с бевацизумабом или без него в сравнении с плацебо в комбинации с платиносодержащей химиотерапией с бевацизумабом или без него у пациенток с распространенным раком шейки матки

Место проведения: **ЕС, Россия, Китай, Турция**
Количество участников: **316**

Фаза: **III**
Период проведения: **2019-2024**



Первичная конечная точка:

- общая выживаемость

Вторичные конечные точки:

- выживаемость без прогрессирования согласно критериям RECIST 1.1
- общая частота ответа согласно критериям RECIST 1.1
- частота достижения контроля над заболеванием
- время достижения ответа на терапию
- продолжительность ответа на терапию

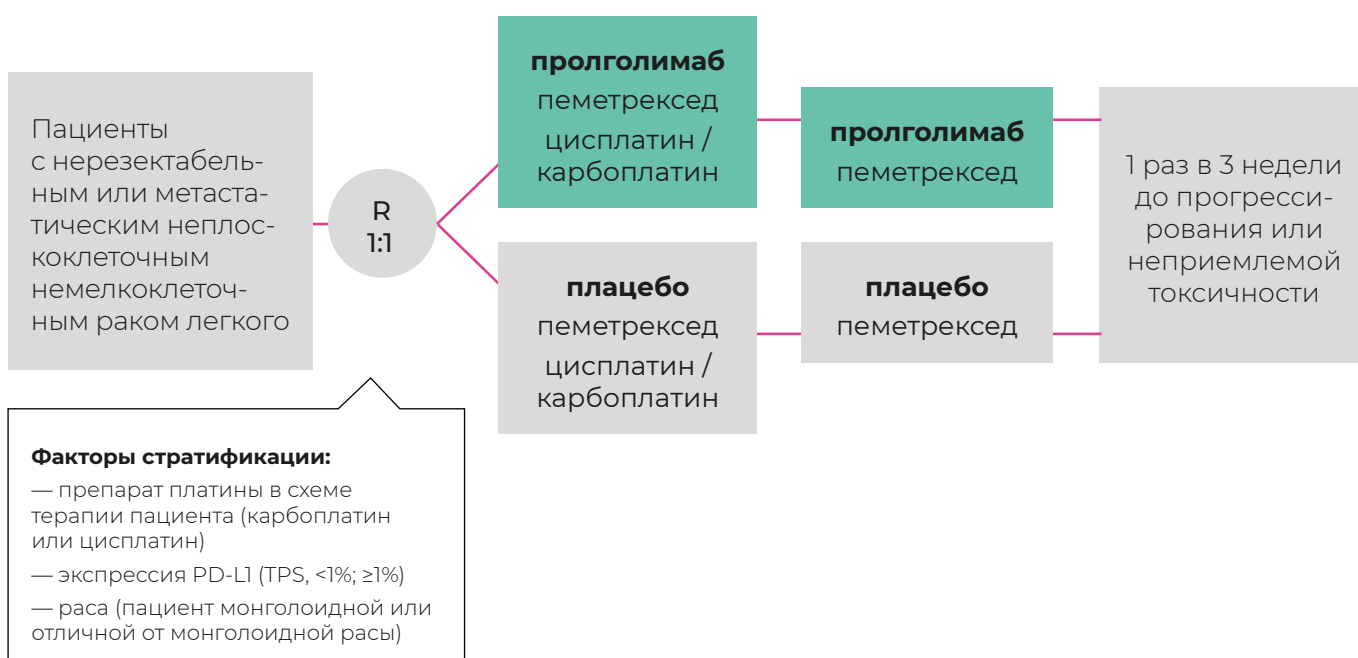


DOMAJOR

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности VCD-100 в комбинации с пеметрекседом + цисплатином/карбоплатином в сравнении с плацебо в комбинации с пеметрекседом + цисплатином/карбоплатином в качестве первой линии терапии у пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ)

Место проведения: **ЕС, Россия, Китай, Турция**
Количество участников: **292**

Фаза: **III**
Период проведения: **2019-2021**



Первичная конечная точка:

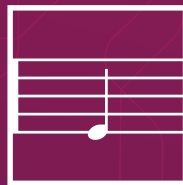
- общая выживаемость

Вторичные конечные точки:

- выживаемость без прогрессирования согласно критериям RECIST 1.1
- общая частота ответа согласно критериям RECIST 1.1
- частота достижения контроля над заболеванием
- время достижения ответа на терапию
- продолжительность ответа на терапию



HARMONY



MIRACULUM

BIOCAD
Biotechnology Company

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34А

+7 (812) 380-49-33 | biocad@biocad.ru

RU.FOR.002249.25.10.2019