



Клинические исследования биологических препаратов в гематологии

Афанасьев Б.В.

Санкт-Петербург

2013

Применение биопрепаратов («таргетная» терапия) и биотерапия (иммунотерапия, терапия модификаторами биологического ответа) – новый вид терапии, при котором для борьбы со опухолью или уменьшения побочных эффектов от других видов терапии прямо или косвенно используется иммунная система пациента

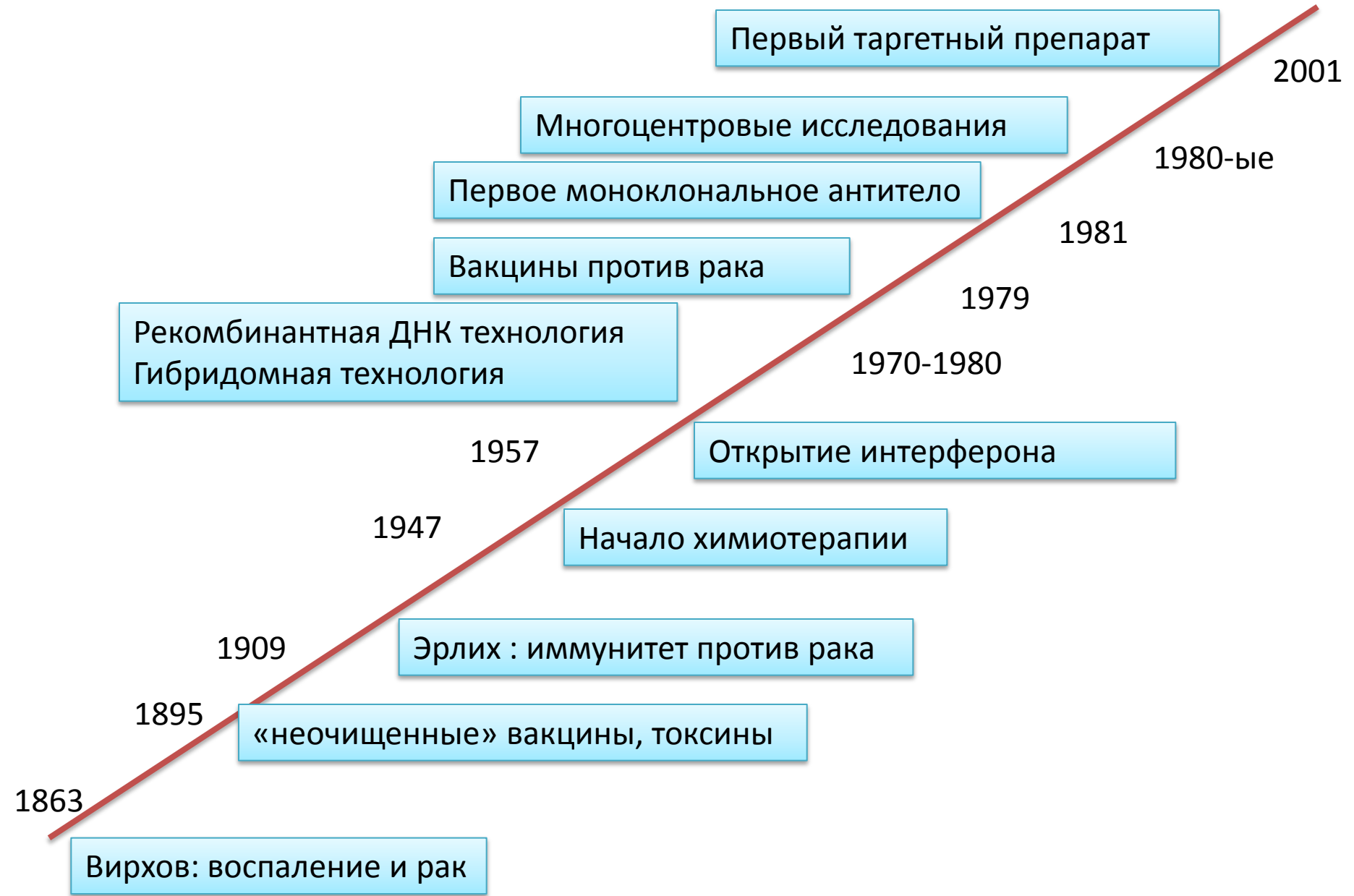
биотерапия

химиотерапия

хирургия

радиотерапия

История развития биотерапии и применения биопрепаратов



Биопрепараты и биотерапия

Препараты для биотерапии:

- Интерфероны
- Интерлейкины
- Колониестимулирующие факторы
- Противоопухолевые вакцины
- Неспецифические иммуномодулирующие агенты

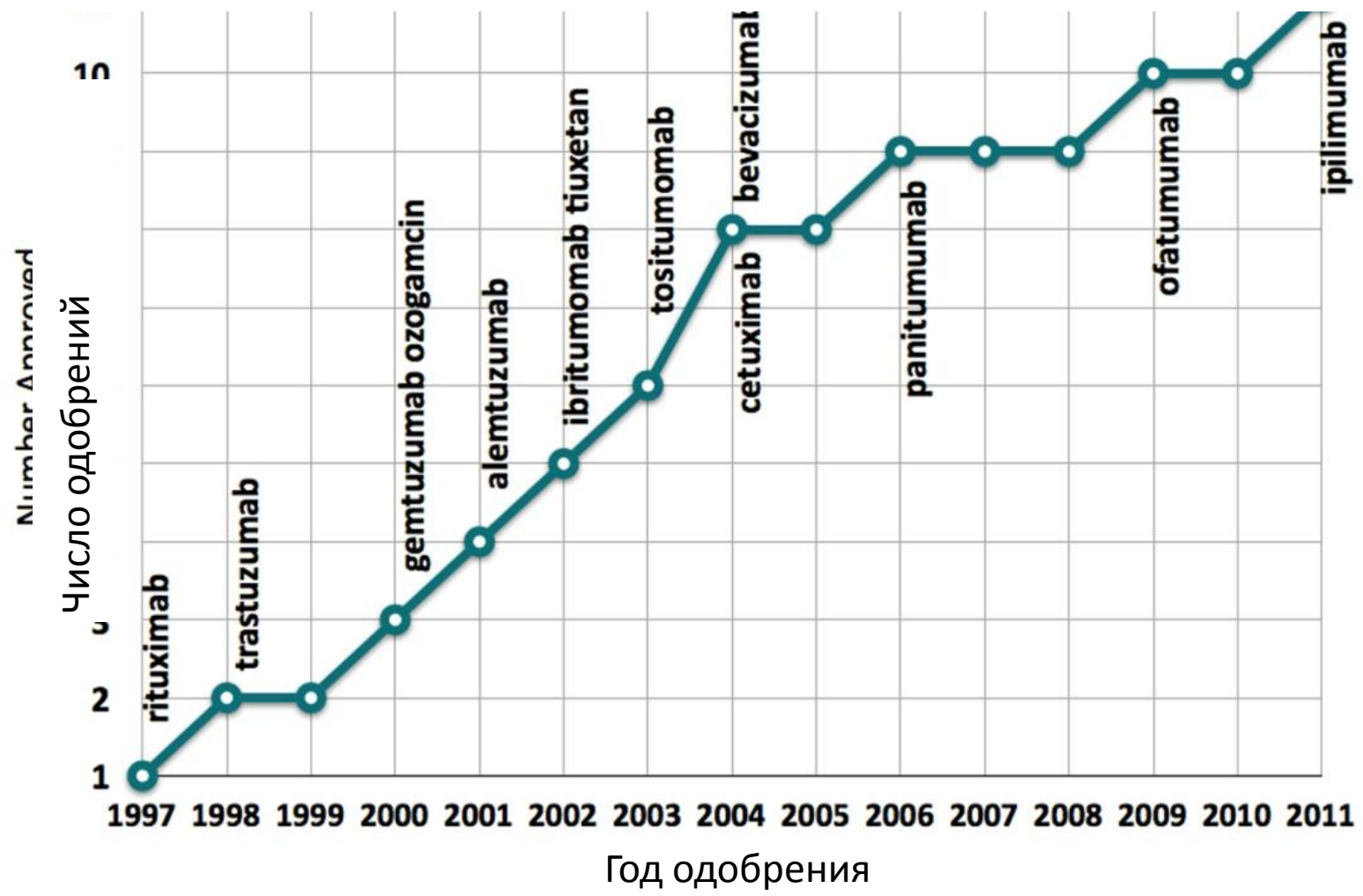
Биопрепараты:

- Ингибиторы тирозинкиназ
- Гипометилирующие препараты
- Моноклональные антитела

- Генная терапия



Одобрение FDA моноклональных антител для лечения опухолей





«Таргетная» терапия

Ученые из Dana Farber Cancer Institute в Бостоне, создавшие иматиниб



Alex Matter



Nicholas Lydon



Brian Druker

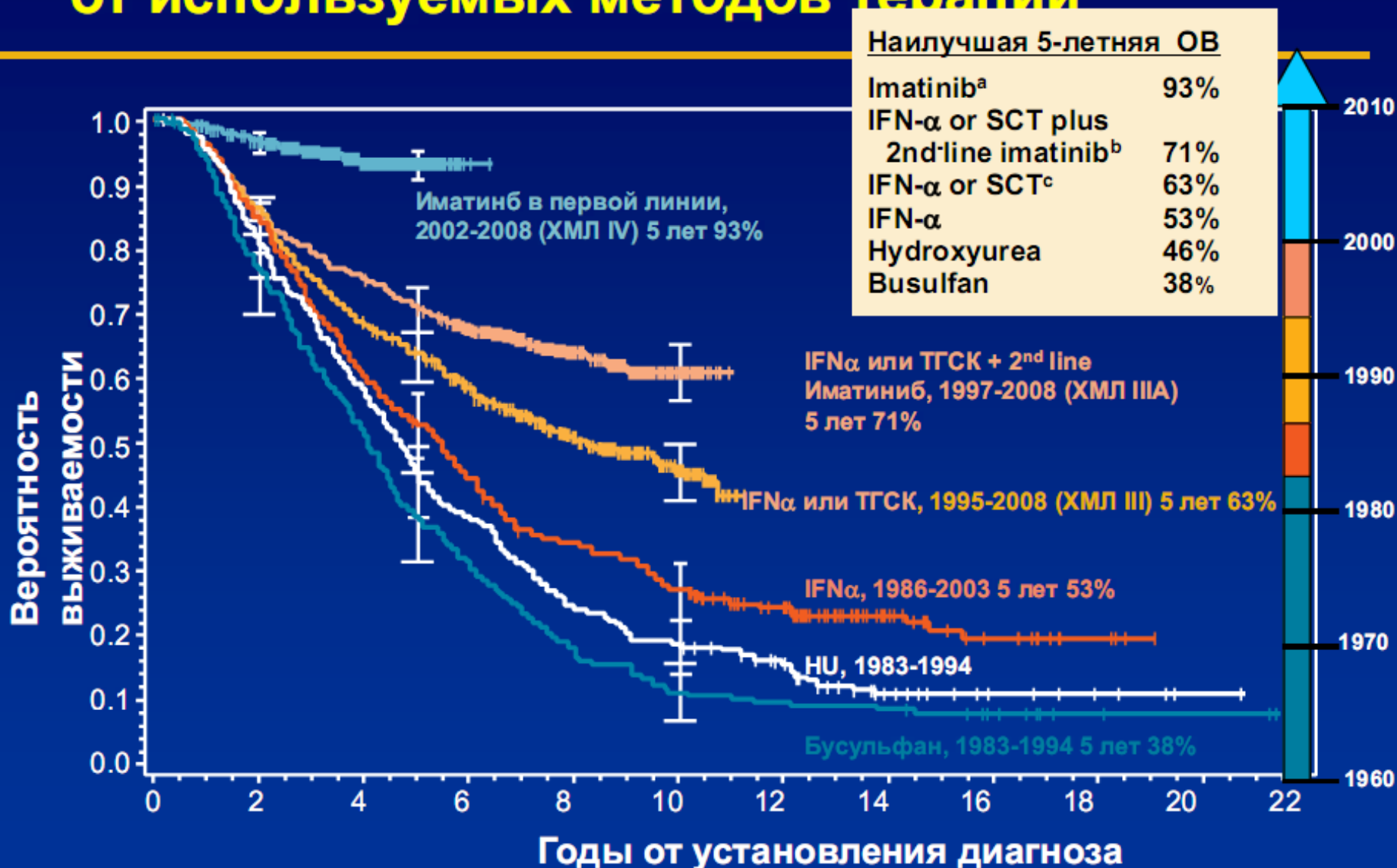


Jürg Zimmerman



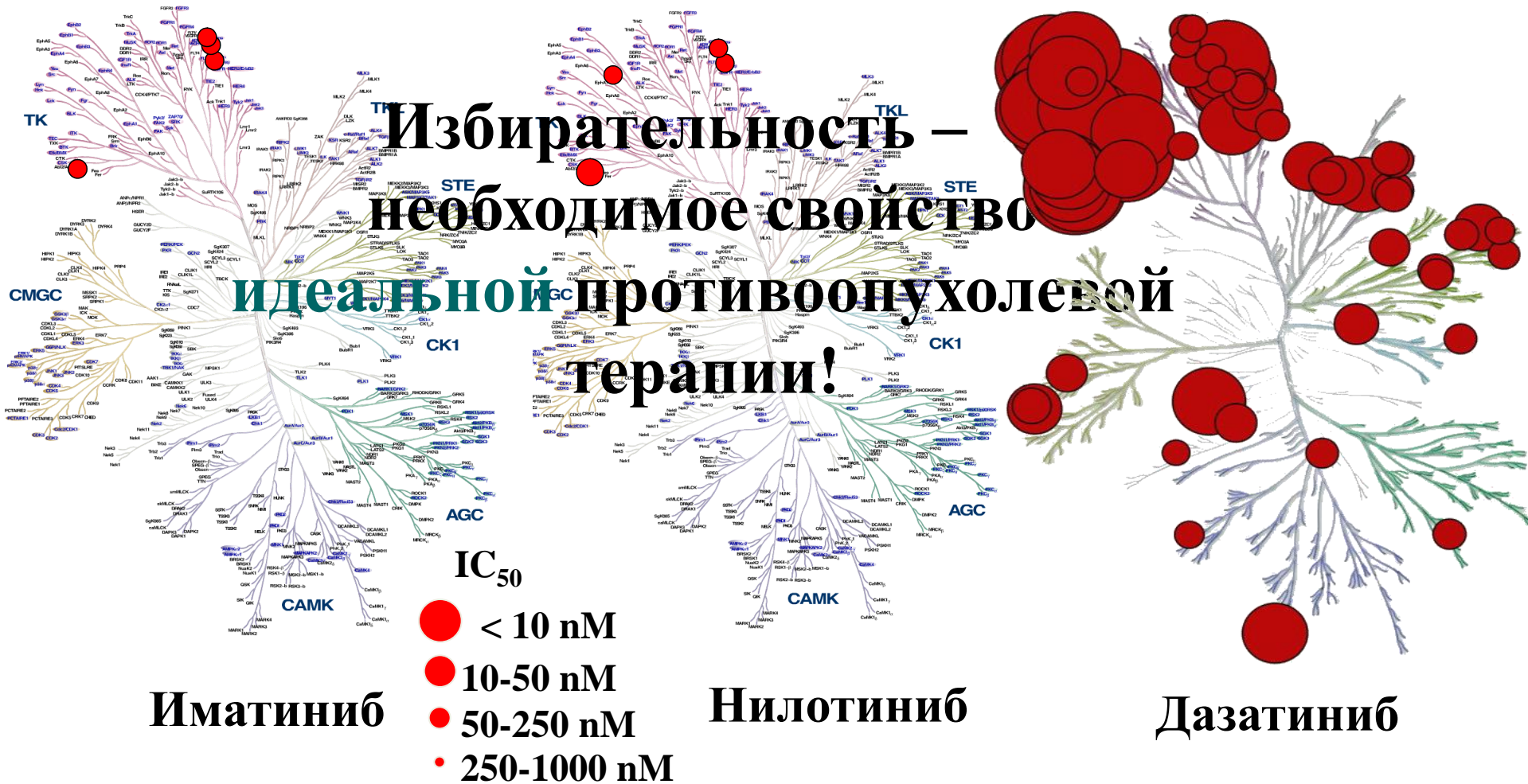
Elisabeth Buchdunger

Выживаемость больных ХМЛ в зависимости от используемых методов терапии



ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Новые ингибиторы тирозинкиназ





протокол CA180-226
«Исследование фазы II препарата
Дазатиниб при лечении детей
и подростков с впервые
выявленным хроническим миелолейкозом
в хронической фазе или лейкозом с
филадельфийской хромосомой, резистентных к
Иматинибу
или с непереносимостью Иматиниба»

Стоимость 1 года терапии Дазатинибом 54.000 евро
Пациенты получают препарат в течении 3-х лет.
Эффект : достижение и сохранение ПГО, ПЦО, ПМО

Понатиниб

- **Применение при мутации T315I**

Клиническое исследование 1 фазы:

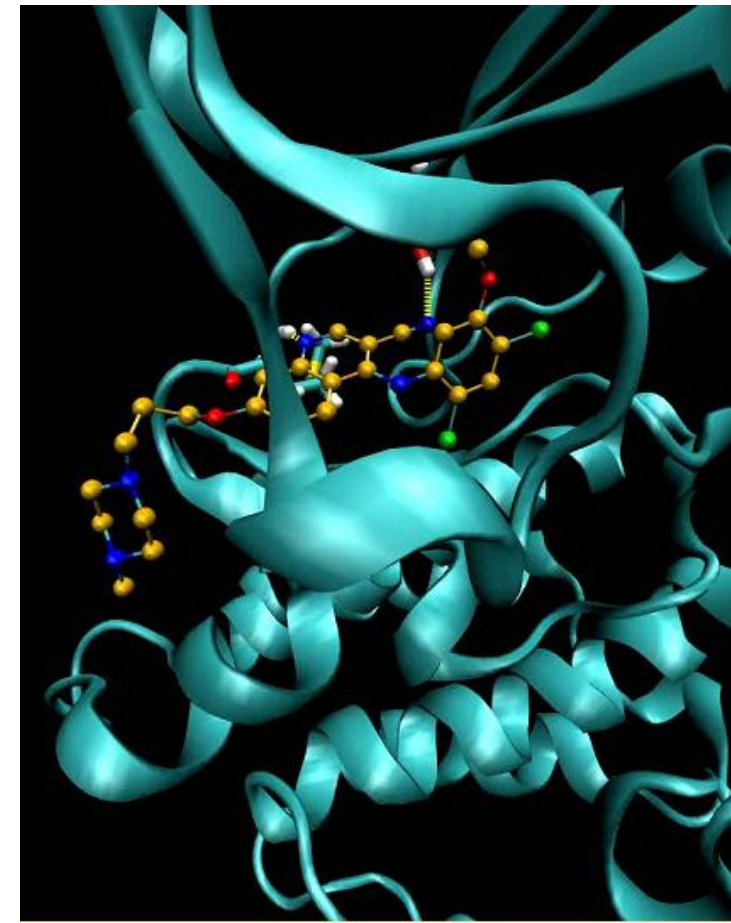
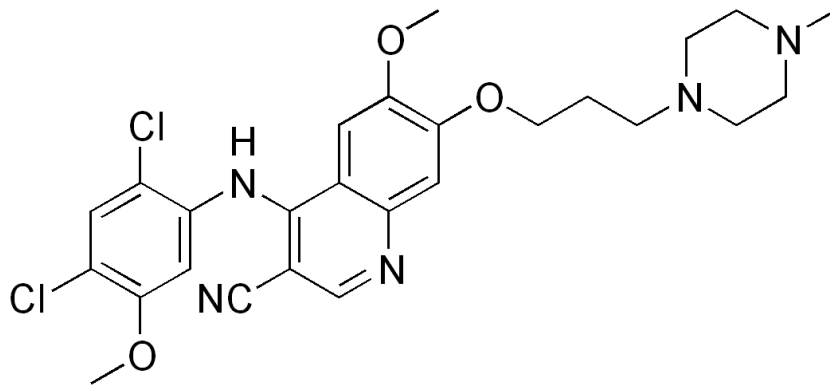
Пациенты: n=53 с **ХМЛ Ph+ ХФ**. Из них 21 T315I+

- 66% пациентов получили 3 ИТК до вступления в протокол
- 94% пациентов получили 2 ИТК до вступления в протокол

Результаты:

- **46% БЦО** у пациентов с **ХМЛ ХФ**
- **8 ПЦО** и **8 БМО** у пациентов с **ХМЛ ХФ**
- **67% БЦО** у пациентов с **ХМЛ ХФ** с мутацией **T315I**
- **5 ПЦО** и **4 БМО** у пациентов с **ХМЛ ХФ** с мутацией **T315I**

Бозутиниб: ингибитор тирозинкиназы 4го поколения



- Ингибирует ABL и SRC киназы
- Минимальная активность относительно PDGF-R, c-kit
- Активен при иматиниб-резистентных мутациях, кроме T315I

Boschelli et al. *J Med Chem.* 2005;48:3891-3902.
Golas et al. *Cancer Res.* 2003;63:375-381.
Golas et al. *Cancer Res.* 2005;65:5358-5364.

протокол **3160A4-3000-WW**

**“Рандомизированное, открытое исследование
3 фазы с целью оценки босутиниба в сравнении
с иматинибом у пациентов с впервые
поставленным диагнозом хронического
миелолейкоза с положительной
филадельфийской хромосомой в хронической
фазе”**

**Пациенты в течении 3-х лет получают препарат
в рамках протокола клинического исследования**

протокол 3160A4-3000-WW

“Рандомизированное, открытое исследование 3 фазы с целью оценки босутиниба в сравнении с иматинибом у пациентов с впервые поставленным диагнозом хронического миелолейкоза с положительной филадельфийской хромосомой в хронической фазе”

Пациенты в течении 3-х лет получают препарат в рамках протокола клинического исследования

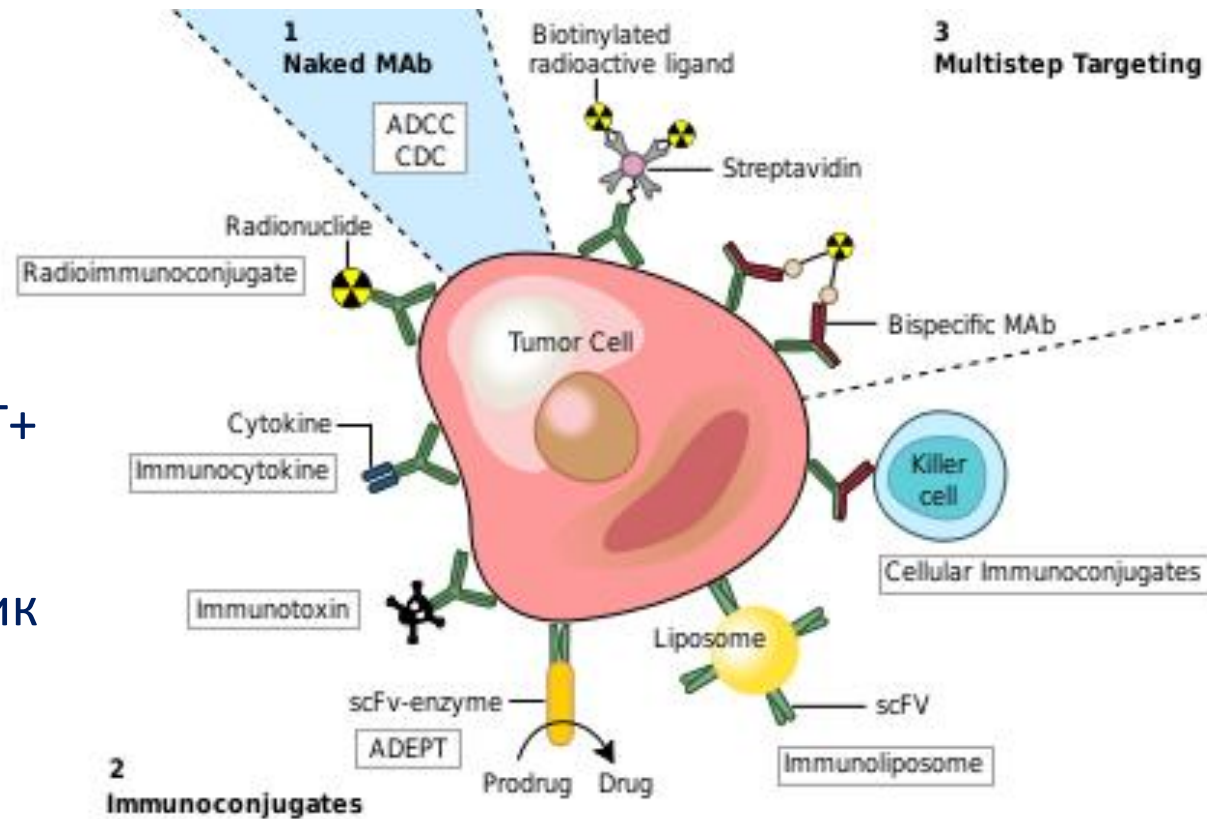


The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts

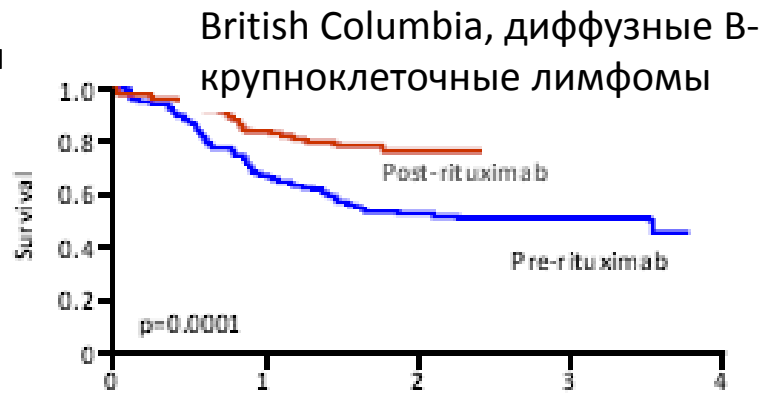
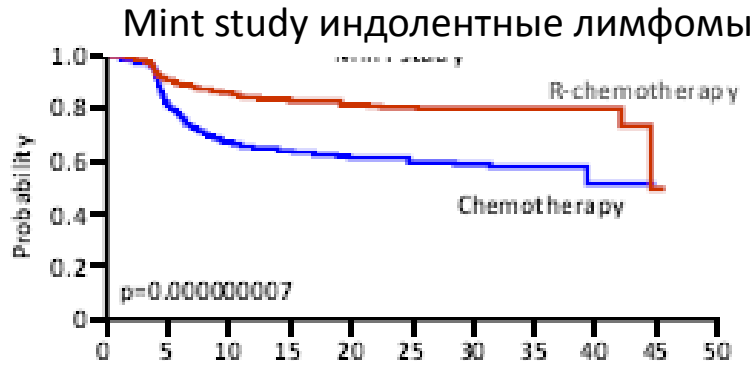
Experts in Chronic Myeloid Leukemia

Терапия моноклональными антителами

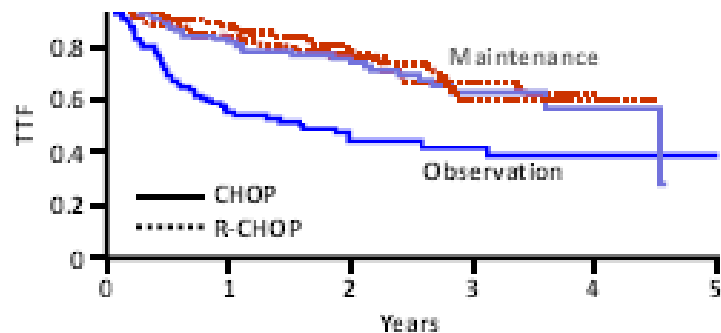
- Моноклональные антитела
- Биспецифические антитела
- Иммуноконъюгаты
 - Моноклональные АТ+ токсин
 - Моноклональные антитела + цитостатик
 - Моноклональные антитела + радиоактивный препарат



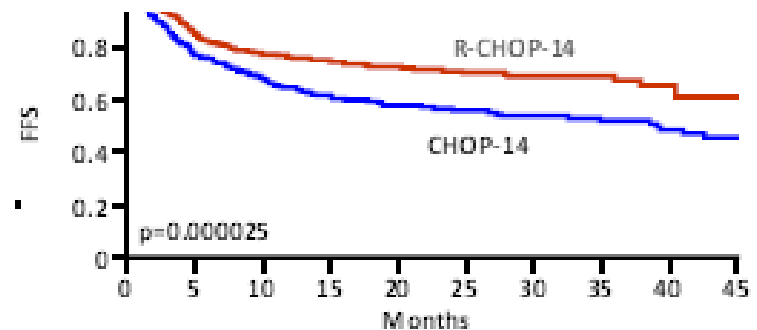
1. Клинические исследования, подтвердившие эффективность ритуксимаба



ECOG study, фолликулярная лимфома, поддерживающая терапия



RICOVER study, диффузная В-крупноклеточная лимфома, пациенты старше 60 лет



Mint = MabThera International Trial
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
TTF = time-to-treatment failure
FFS = failure-free survival

¹Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol 2006;7:379–91
²Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2005;23:5027–33
³Habermann T, et al. J Clin Oncol 2006;24:3121–7
⁴Pfreundschuh M, et al. Lancet Oncol 2008;Jan 14:Epub ahead of print

Исследования антиCD20 антител, в которых принимает участие ИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

1.Новая форма для подкожного введения мабтеры(антиCD20):
лечение фолликулярной лимфомы, лечение ХЛЛ
(компания Хоффман Ля Рош)

- 5 минутное подкожное введение против 2.5 часового внутривенного введения
- Готовая к употреблению форма
- Одинаковая концентрация в крови
- Одинаковый спектр токсичности

- Фолликулярная лимфома:
опубликованные результаты
- в/в 375 мг/м²
- п/к 1400 мг
- ORR 84.4% iv vs 90.5% sc
- CR 29.7% iv vs 46% sc

- ХЛЛ: антиCD20+ХТ
- Опубликованные рез-ты:
- Дозы 1400 мг, 1600 мг и 1870 мг
- Выбрана доза 1600 мг для ХЛЛ

2. Офатумумаб («Арзерра») моноклональное гуманизированное анти CD20 антитело

Зарегистрировано в России в марте 2012 года.

офатумумаб ритуксимаб

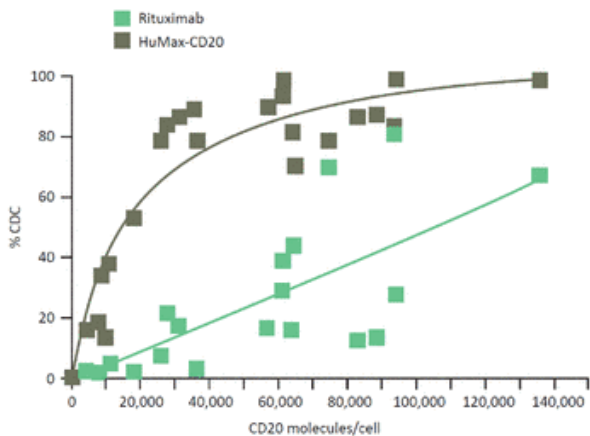
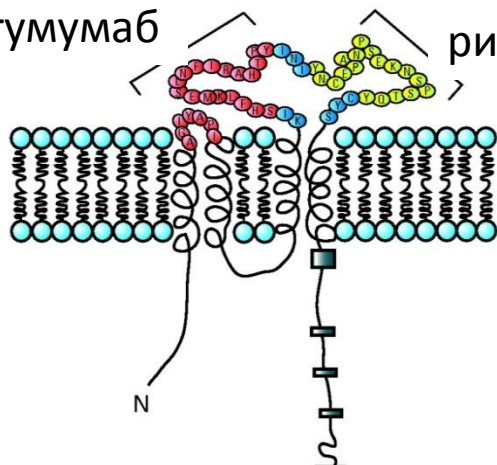
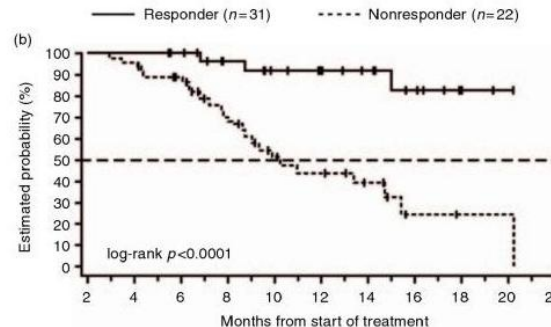
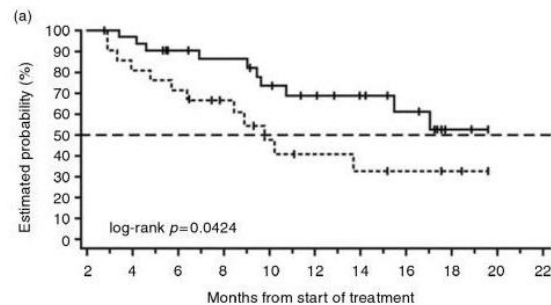


Figure 1: Ofatumumab induces effective killing of targets expressing low CD20 levels²⁹

Результаты исследования II фазы
Общая выживаемость у
пациентов с ХЛЛ резистентных к
флюдарабину/алемтузумабу (а), с
большой опухолевой массой



Beum T, et al, J Immunol. 2008; 181:822–32.

Teeling J., Blood. 2004; 104:1793–1800

A. Schnaiter et al, Ther Adv Hem. 2011; 2(4):249-265.

В настоящее время в СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова проходит 5 клинических исследований препарата офатумумаб

- 1 исследование: пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой
- 4 исследования : пациенты с ХЛЛ (первичные, с рецидивами, в сочетании с различными химиопрепаратами)
- Пролечено 25 пациентов (более 200 курсов лечения)
- Пациенты получили офатумумаб на сумму более 800 тыс. \$ + спонсором предоставлены химиопрепараты



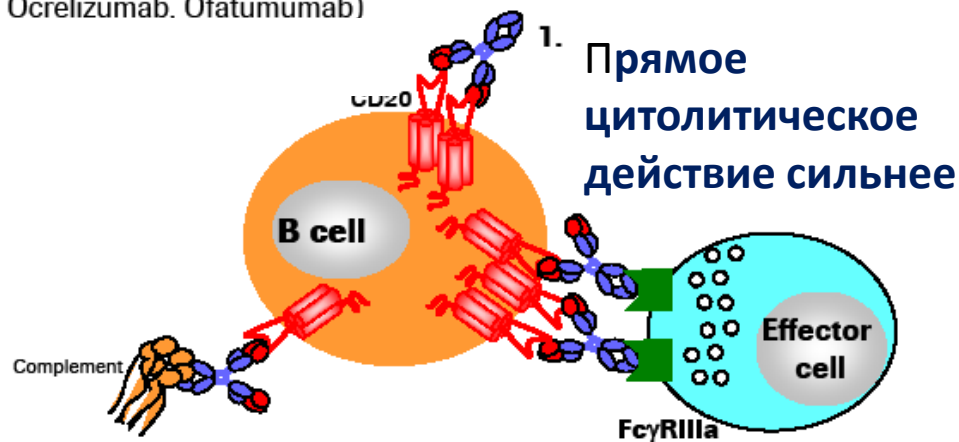
Препарат зарегистрирован в России в марте
2012 года под названием «Арзерра»
Компания производитель Глаксо Смит Кляйн

3. Моноклональное антитело нового поколения (гуманизированное, гликозилированное) анти CD 20

Механизм действия **GA-101** по сравнению с известными антиCD20 антителами (ритуксимаб, алемтузумаб, офатумумаб)

Предварительные опубликованные результаты:

(Rituximab. Ocrelizumab. Ofatumumab)



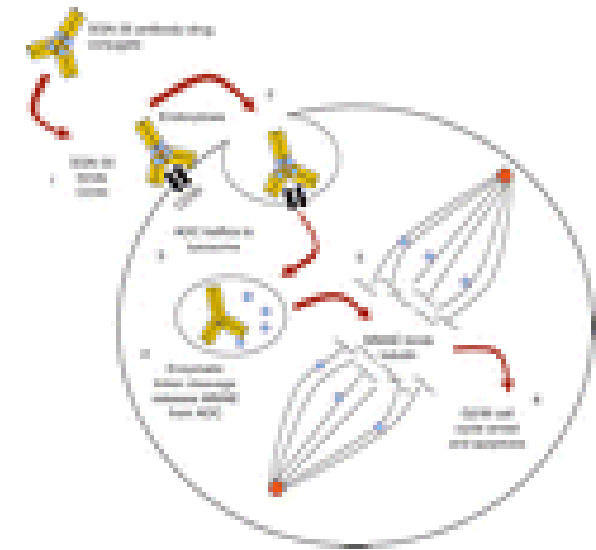
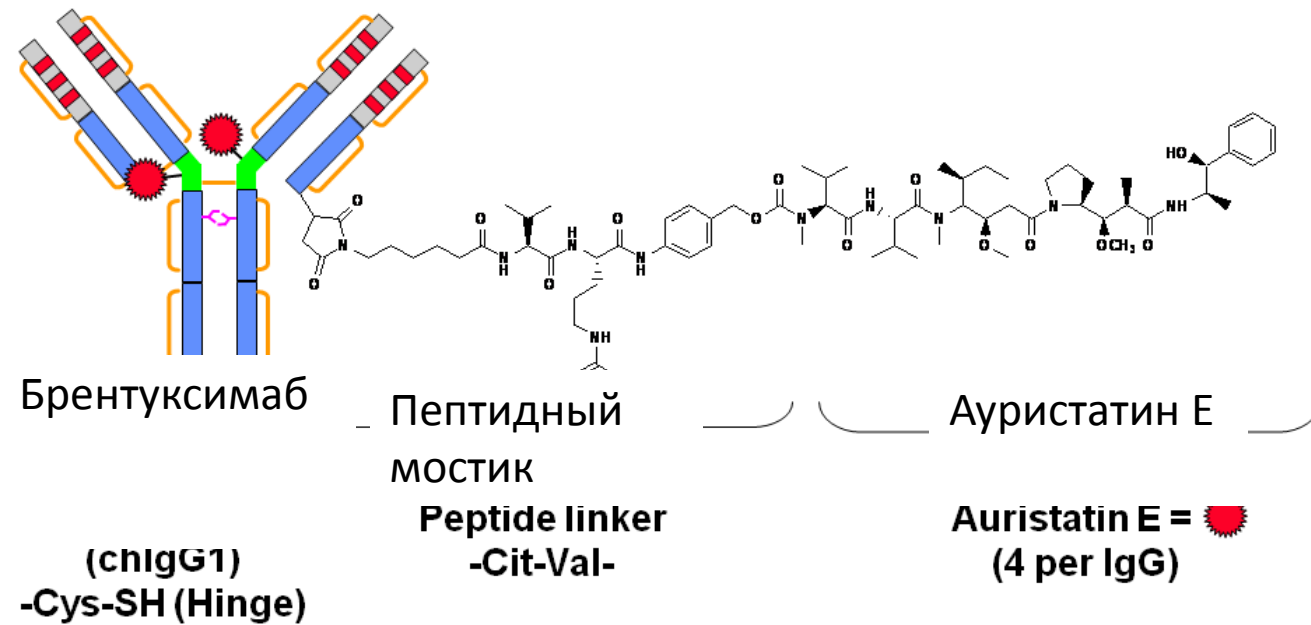
Через 2 года наблюдения количество ПР при лечении GA101 12.2% по сравнению с 5.5% при лечении мабтерой

Действие через систему комплимента слабое

Привлекает цитотоксические клетки

4. Клиническое исследование Brentuxимаба ведотина (анти CD30 иммуноконъюгат)

Лечение лимфомы Ходжкина и Т-клеточной анапластической лимфомы



Исследование II фазы препарата брентуксимаб у пациентов с рецидивом или резистентностью после аутоТГСК. По результатам исследования препарат был зарегистрирован в США

- 102 пациента
- Средний возраст 31 год (18-39)
- 1.8 мг/кг 1 раз в 3 недели, 16 введений
- Медиана наблюдения 9 месяцев
общий ответ 75%
- ПР- 34%
- Побочные эффекты: периферическая нейропатия, общая утомляемость, нейтропения (слабо выражены)



ИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова участвует в 2-х исследованиях: поддержка ремиссии после аутоТГСК

- В рамках КИ пролечено или продолжает лечение 11 пациентов
- У всех пациентов – полная ремиссия заболевания.
- Суммарно проведено 157 курсов лечения.
- Стоимость введенного пациентам брентуксимаба составила 56.5 млн рублей (1.8 млн \$)

Вне протокола в ИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой СПбГГМУ им. акад. И.П.Павлова:

Пролечено **18** пациентов (после получения индивидуального разрешения на лечение из Минздрава)

Каждый пациент **получил от 2 до 12 курсов** лечения на сумму 40 млн. рублей (за счет благотворительных организаций)

Цель лечения : подготовка к аллоТГСК

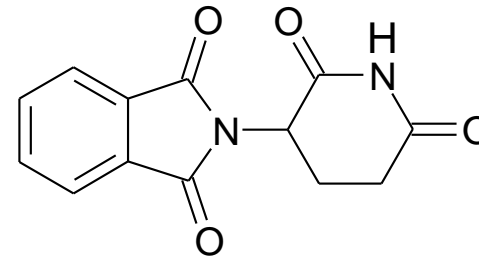
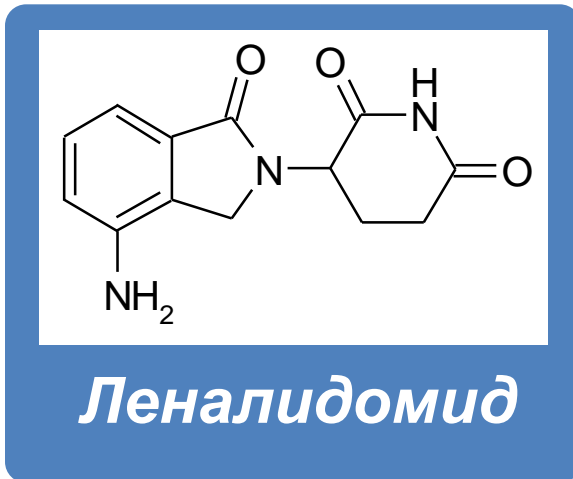
6 пациентам аллоТГСК уже выполнена, у 2 пациентов нет совместимого донора, 2 пациента готовятся к аллоТГСК (есть родственные доноры), 2 пациента отказались от аллоТГСК, 1 пациентка погибла от прогрессирования, у 5 пациентов идет поиск донора

Перспективное применение брентуксимаба

- **1-ая линия терапии: брентуксимаб +ABVD**
- **Поддержка после ауто ТГСК**
- **Подготовка к аллоТГСК**
- **Поддержка после аллоТГСК**

Иммуномодуляторы

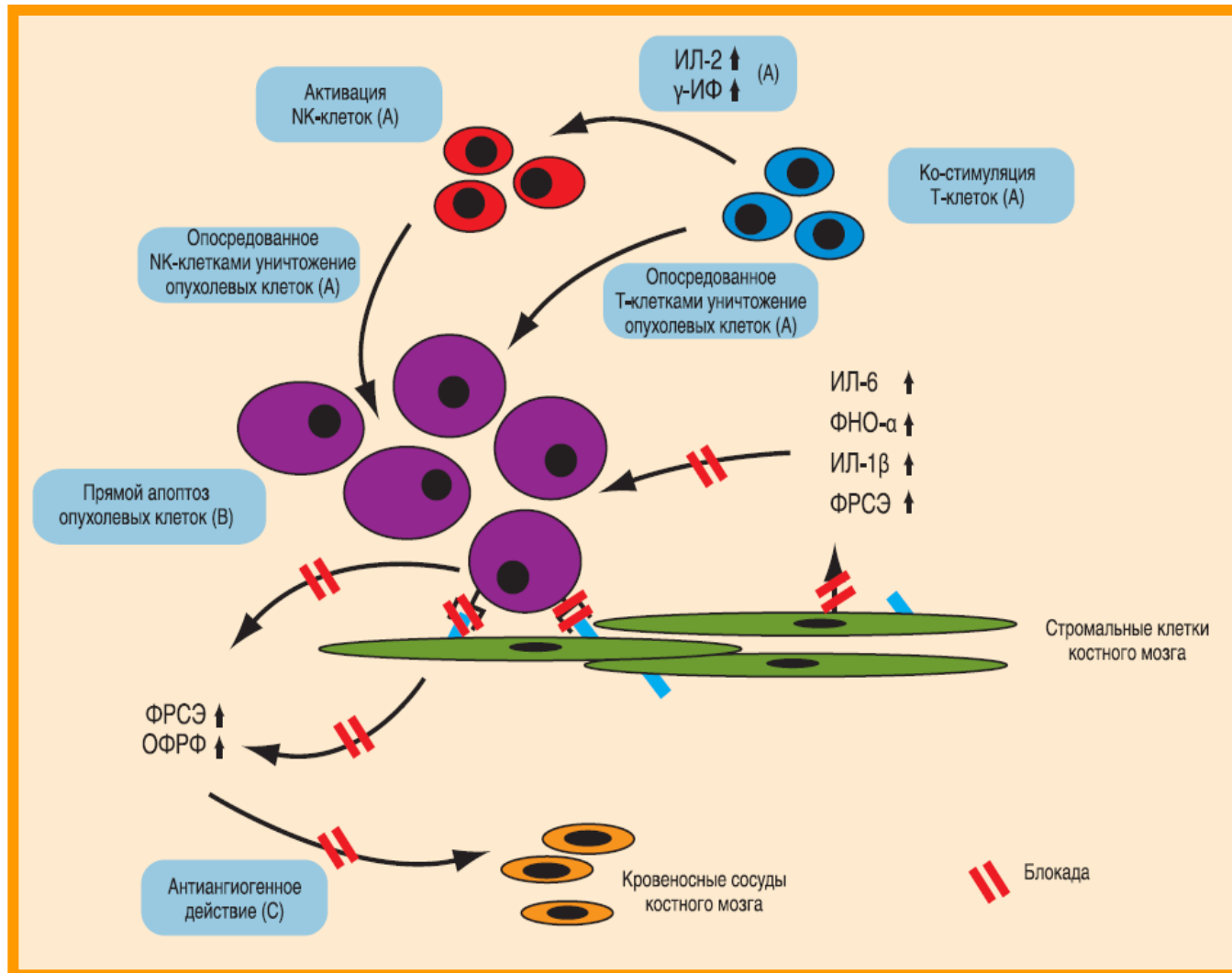
Молекулярный и доклинический профиль:
Леналидомид отличается от Талидомида



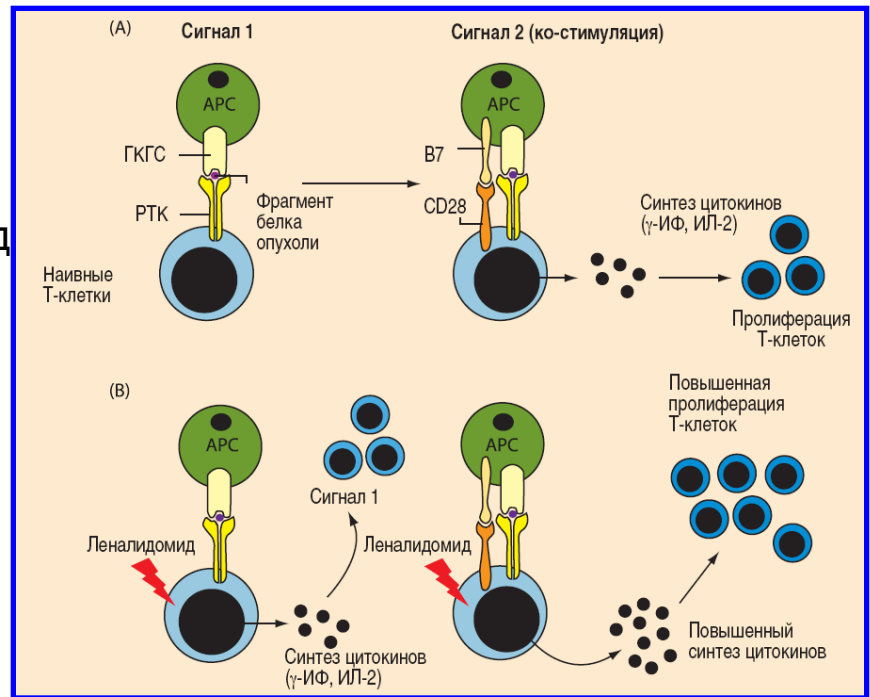
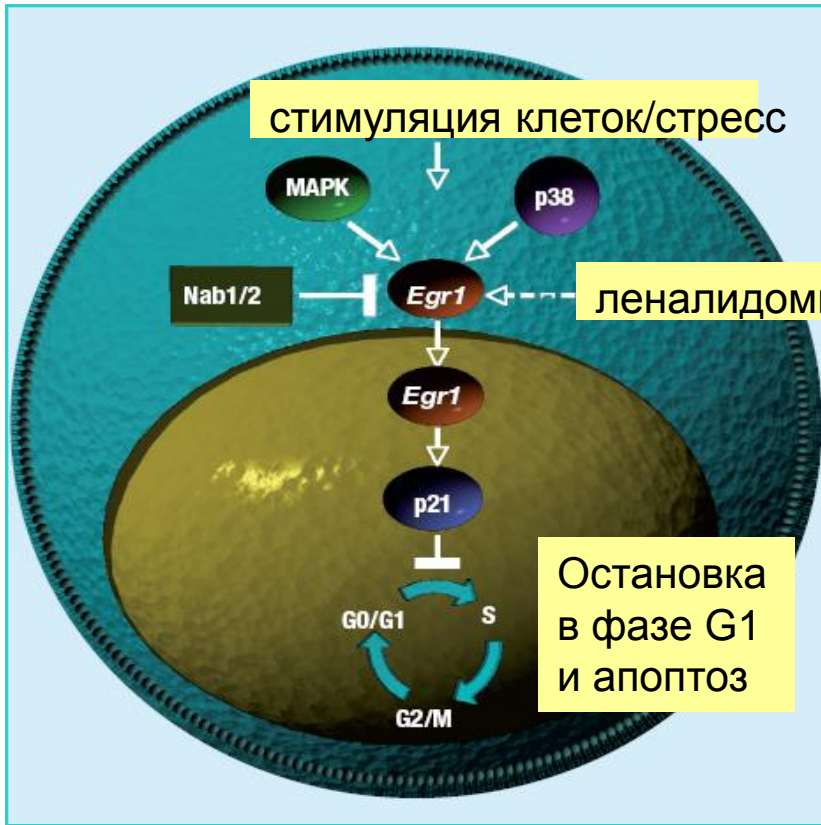
Талидомид

Структурно аналогичные, но функционально разные

Механизмы действия иммуномодуляторов



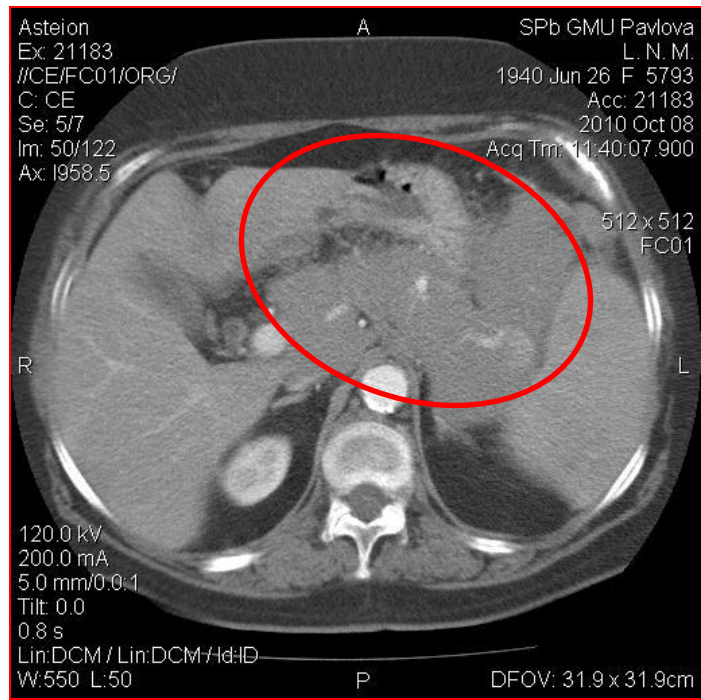
Леналидомид влияет на G1 фазу митоза клеток, тем самым блокирует пролиферацию опухоли



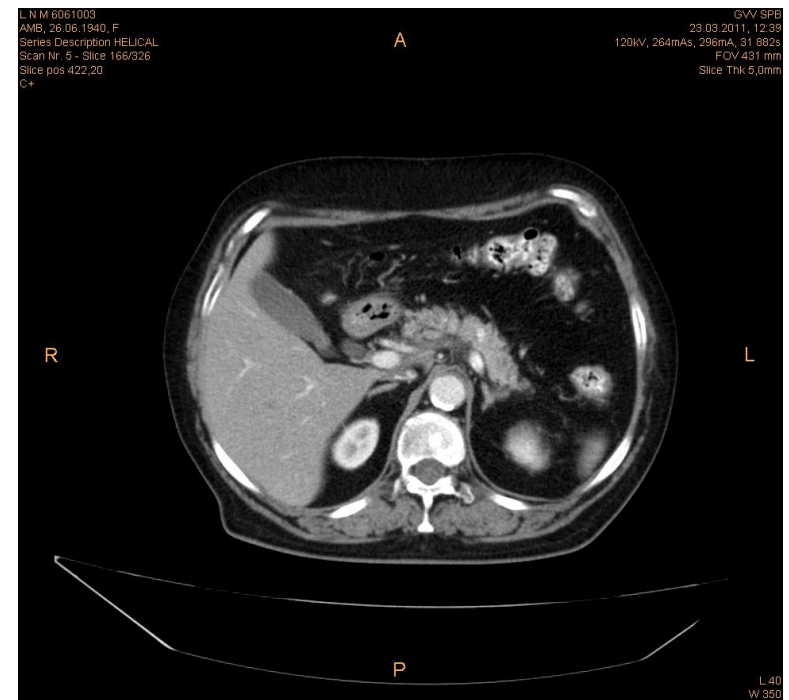
Многоцентровое исследование II фазы по оценке эффективности леналидомида у пациентов с рецидивами/резистентностью лимфомы из зоны мантии

- 11 пациентов в ИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой с рецидивом ЛЗМ
- Получили суммарно 65 курсов лечения (2-33) = 13 млн. руб (более 400 тыс. \$)

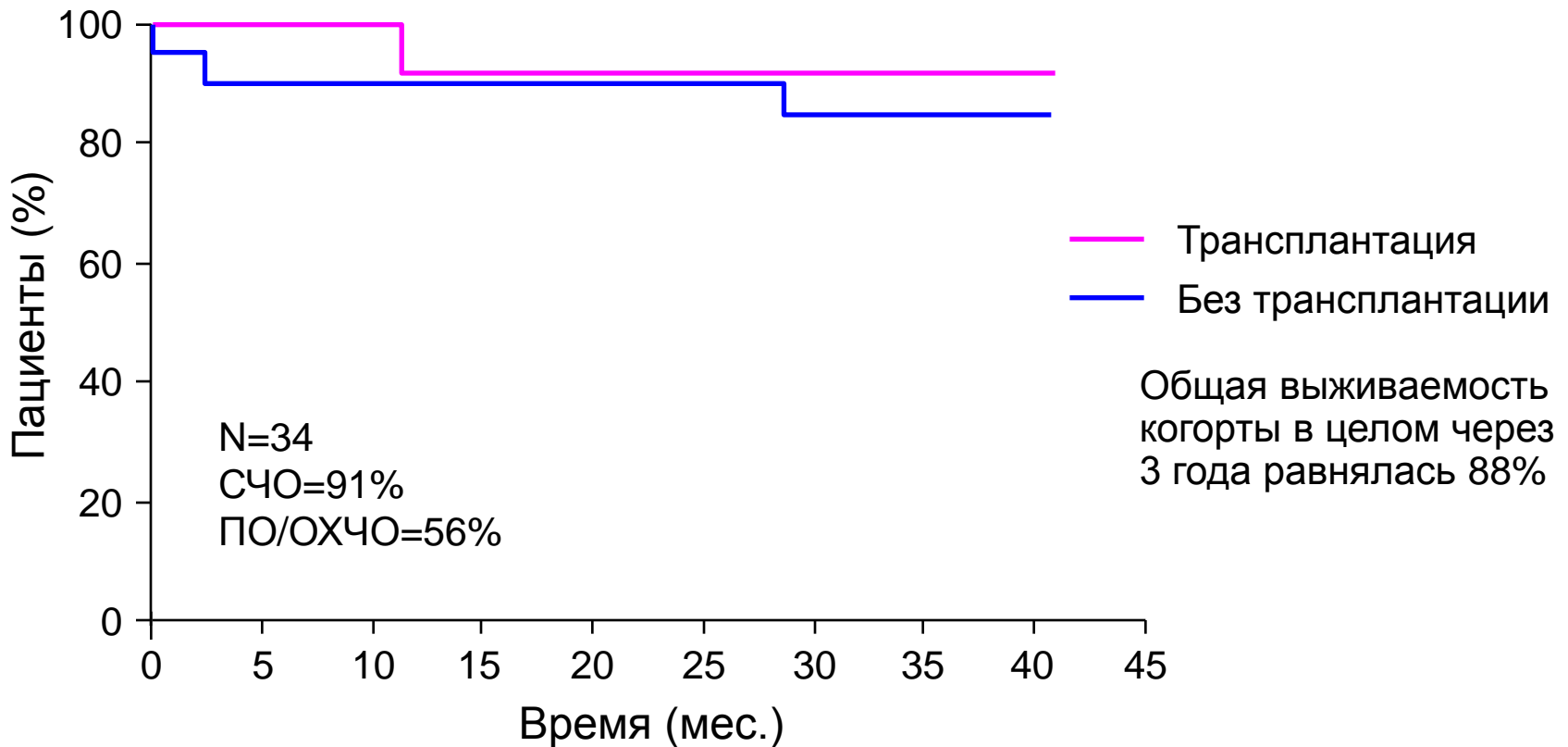
До лечения



Через 3 месяца после лечения

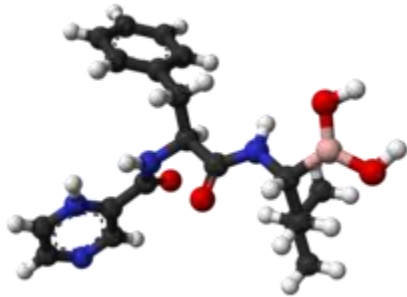
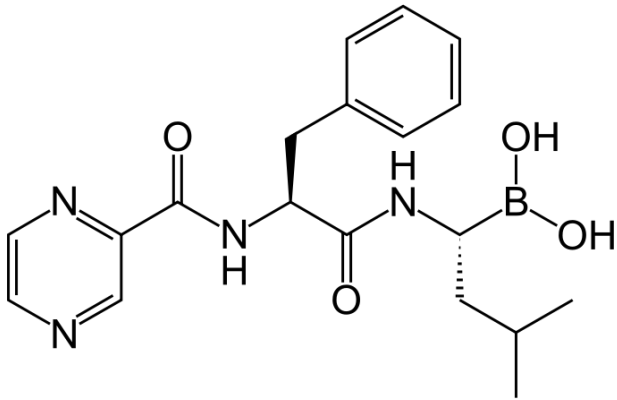


Исследование II фазы по применению Леналидомида + Дексаметазона: трехлетняя выживаемость больных множественной миеломой

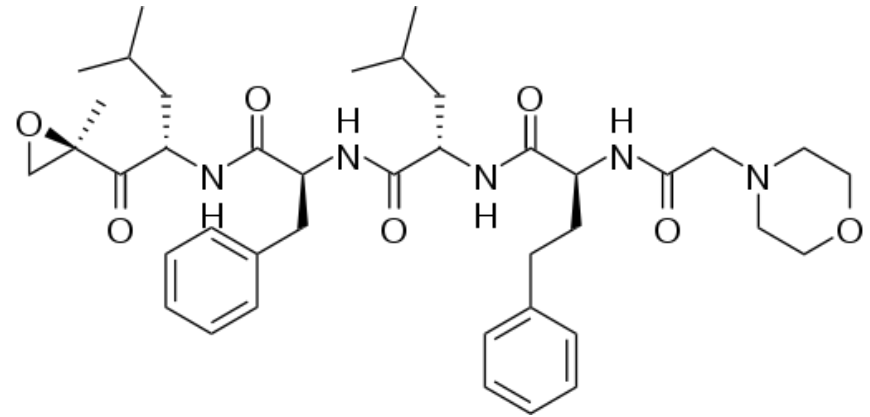


Ингибиторы протеосом

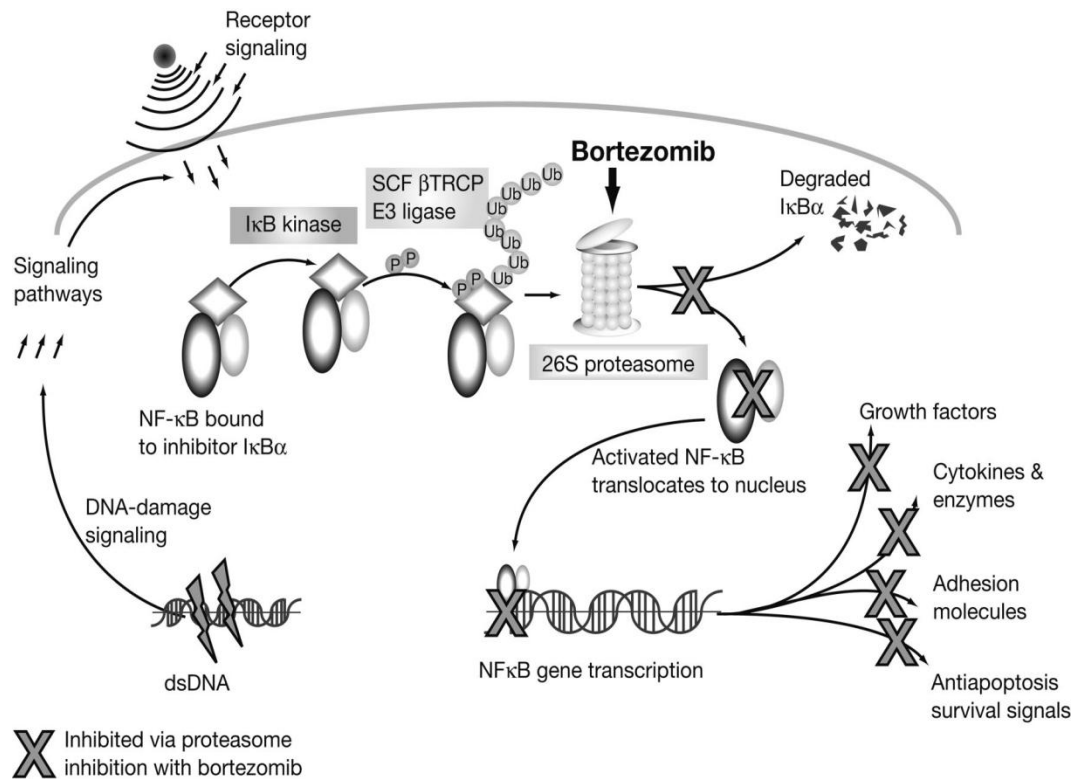
- Бортезомиб



Калфилзомиб



Механизм действия ингибиторов протеосом



**Thal-MM-003 –талидомид/дексаметазон у больных с вновь диагностируемой ММ. С 2003 года по н.вр.
стоимость 50 000 руб/год на 1-го пациента**

**Протокол REV01: многоцентровое открытое исследование эффективности леналидомида в сочетании с дексаметазоном у больных множественной миеломой
стоимость 4 800 000 руб/год на 1-го пациента.**

PX-171-009

многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование 3 фазы по оценке терапии карфилзомибом, леналидомидом и дексаметазоном (CRd), проводимых больным рецидивирующей множественной миеломой .

CA204006 « Открытое рандомизированное исследование фазы 3 препарата Леналидомид/дексаметазон с применением Элотузумаба или без него у пациентов с ранее нелеченной множественной миеломой»

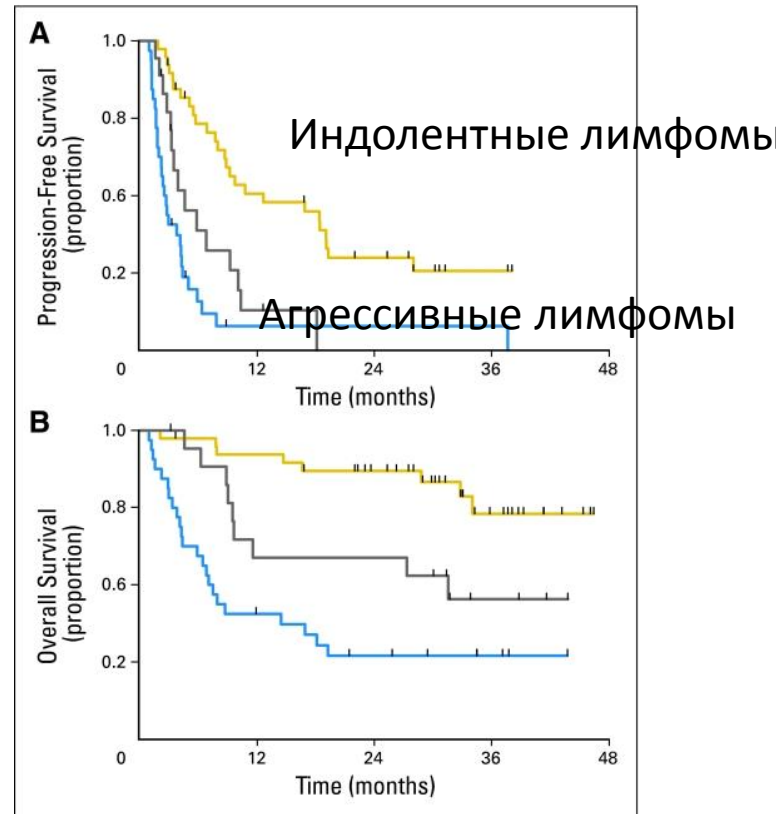
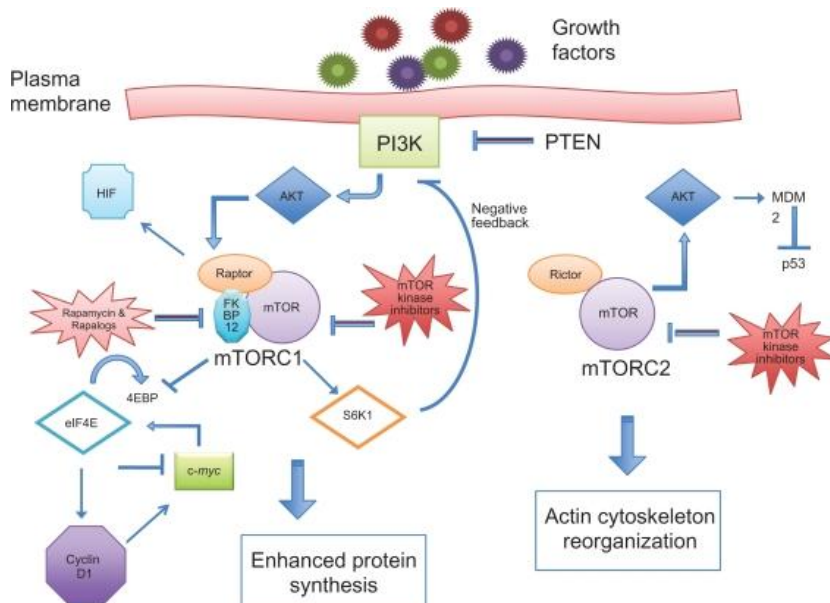
Темсиролимус (Wyeth, Pfizer)

Зарегистрирован в FDA в 2007 году для лечения метастатического рака почки, в России в феврале 2010 года.

Активно изучается для лечения лимфом

Результаты клинических исследований при лимфомах

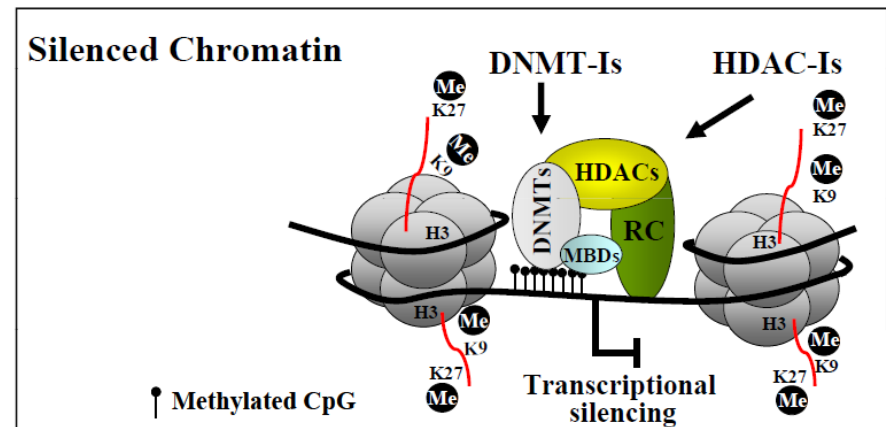
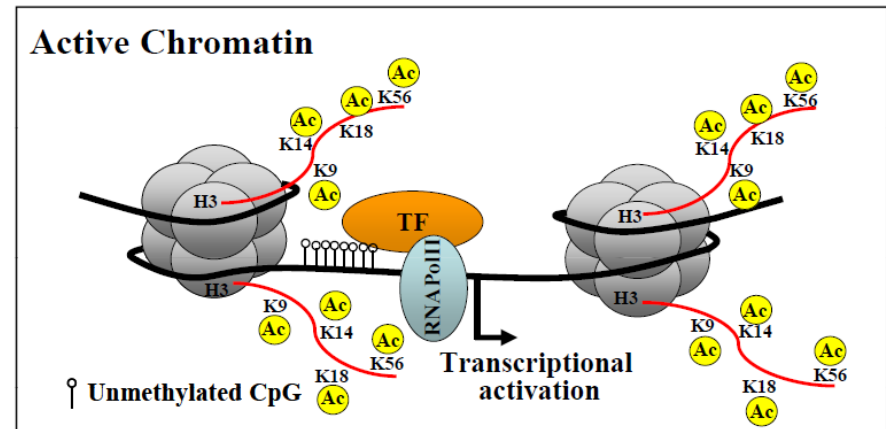
Точка приложения mTOR- ингибиторов



Участие ИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой: рандомизированное исследование IV фазы для сравнения двух режимов внутривенного исследования темсиролимуса у пациентов с рецидивами лимфомы из клеток зоны мантии

Уровни эпигенетической регуляции действия генов

- Претранскрипционный
 - Метилирование ЦГ-сайтов
 - Ацетилирование гистонов
 - Фосфорилирование гистонов
- Транскрипционный
 - Белки-регуляторы транскрипции
 - Модуляторы транскрипции
- Посттранскрипционный
 - РНК-интерференция
 - Альтернативный сплайсинг
- Трансляционный
 - Регуляторы трансляции
- Посстраницационный
 - Альтернативный процессинг
 - Регуляция деградации белка



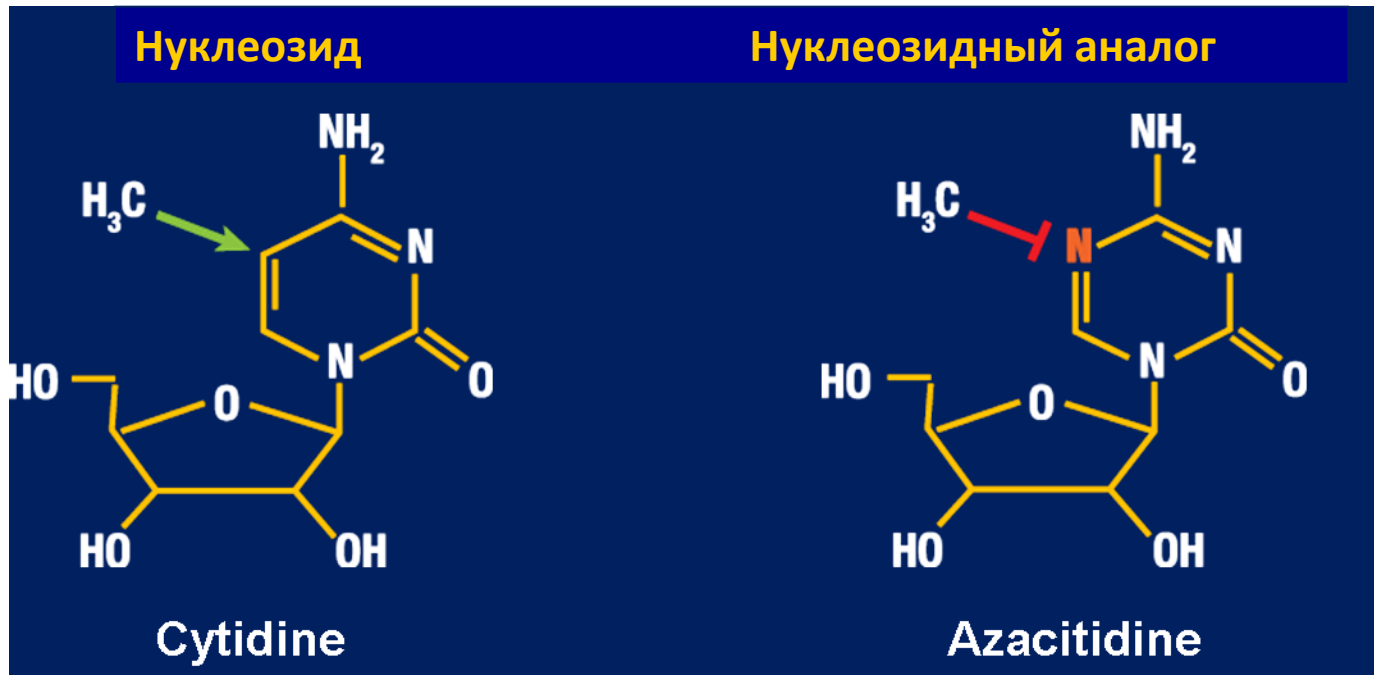
Применения азацитидина при ОМЛ

	AZA-001 Fenaux P, J Clin Oncol 2010	ATU (Франция) Thépot S, Blood 2009	SAKK 30/07 (Швейцария) Passweg J, Hematologica, 2011
n	55 (первичные ОМЛ ≥ 60 лет)	137 (первичные ОМЛ ≥ 60 лет)	45 (первичные ОМЛ ≥ 55 лет)
Общий ответ	-	21%	31%
Ремиссия (CR,Cri,PR)	18%	14%	18%
Медиана ОВ	24,5 мес	9,4 мес	6 мес
ОВ	2-летняя ОВ - 50%	1-летняя ОВ - 40%, 2-летняя ОВ - 18%	-

Строение азацитидина

5-азацитидин – аналог цитидина¹

Замена атома углерода (C) в положении 5 на азот (N) позволяет ковалентно связываться с ДНМТ и препятствовать метилированию ДНК²



Цитидин

Азацитидин

1. Вайдаза [инструкция к применению]. Summit, NJ: Celgene Corp; 2008.

2. Raj K, Mufti GJ. Ther Clin Risk Manag 2006;2:366–88.

- AZA-AML-001
- Название протокола: Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование 3-й фазы по сравнению азацитидина (Видаза[®]) со схемами стандартной терапии при лечении пожилых пациентов с впервые диагностированным острым миелоидным лейкозом

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОБИЛИЗАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ЛЕЙКОСТИМ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Л.С. Зубаровская¹, Е.В. Семенова¹, Е.В. Бабенко¹, А.А. Головачева¹, Б.В. Афанасьев¹, В.Б. Ларионова², К.Н. Мелкова², О.А. Рукавицын³, С.В. Шаманский³, В.Г. Савченко⁴, Л.П. Менделеева⁴, Н.Г. Тюрина⁵, И.А. Лисуков⁶, Т.С. Константинова⁷, В.В. Птушкин⁸, Р.А. Иванов⁹, А.В. Солодахин⁹

Таблица 1. Количество ядросодержащих и CD34+-клеток в трансплантате в зависимости от возраста и диагноза пациента

Параметры сравнения	Ядросодержащие клетки в трансплантате (× 10 ⁶ /л)	CD34+-клетки в трансплантате (× 10 ⁶ /кг веса пациента)
Всего (n=27)	63,4 (11,7–184,49)	4,9 (0,5–30,8)
Возраст:		
до 40 лет (n=19)	63,2 (11,7–184,49)	3,44 (0,5–23,7)
40 лет и старше (n=8)	63,8 (23,0–98,2)	5,4 (0,95–11,97)
Диагноз:		
лимфома Ходжкина (n=9)	60,86 (20,9–123,6)	1,69 (0,5–2,35)
Неходжкинские лимфомы (n=9)	71,39 (11,7–184,49)	6,27 (0,82–23,7)
Множественная миелома (n=5)	58,66 (23,0–85,7)	5,71 (3,2–7,36)
ОЛЛ (n=2)	67,7 (34,4–10)	1,28 (0,61–1,95)
Нейрозктодермальная опухоль (n=1)	47,5	2,37
Саркома Юинга (n=1)	45,1	3,23

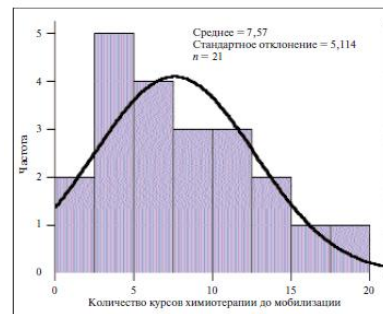


Рис.1. Количество курсов химиотерапии до назначения Лейкостима с целью мобилизации ПСКК

Таблица 2. Эффективность мобилизации ПСКК Лейкостимом в зависимости от количества курсов предшествующей химиотерапии

Параметры сравнения	Количество курсов химиотерапии		
	< 3 (n=7)	3-10 (n=9)	> 10 (n=5)
Длительность стимуляции, дни	4,5–6,5	3,0–6,5	2,5–7,0
Количество цитаферезов	2–3	1–4	2–4
Количество ядросодержащих клеток в трансплантате (× 10 ⁶ /л)	51,62 (23,0–71,7)	69,84 (34,4–184,49)	39,6 (31,2–74,7)
Количество CD34+/кг веса пациента в момент цитафереза (× 10 ⁶ /л)	7,66 (1,58–30,8)	3,63 (0,61–10,5)	2,2 (0,76–4,07)
Количество CD34+/кг веса пациента в момент трансплантации (× 10 ⁶ /л)	8,5 (1,58–30,8)	3,92 (0,61–10,5)	2,2 (0,76–4,07)

Таблица 3. Сроки восстановления нейтрофилов и тромбоцитов после ауто-ТГСК

Параметры сравнения	Результаты
Количество CD34+(× 10 ⁶ /кг веса пациента)	2,98 (0,76–11,97)
Восстановление нейтрофилов > 0,5 × 10 ⁹ /кг (день)	12,61 (8–17)
Восстановление тромбоцитов > 20 × 10 ⁹ /кг (день)	15,5 (10–30)

Таблица 4. Осложнения после ауто-ТГСК

Осложнения после аутоТГСК (n=21)	n (%)
Инфекционные:	
фебрильная нейтропения	13 (61,9%)
фебрильная нейтропения + мукозит	6 (28,4%)
фебрильная нейтропения + пневмония	1 (4,8%)
мукозит I–II ст.	1 (4,8%)
кандидоз слизистой рта	1 (4,8%)
герпетическая инфекция	2 (9,5%)
сепсис + мукозит III ст.	1 (4,8%)
Геморрагические:	
кожно-геморрагический синдром	7 (33,3%)
кожно-геморрагический синдром + кровохарканье	4 (19%)
мажочное кровотечение	1 (4,8%)
желудочно-кишечное кровотечение	1 (4,8%)

Исследования биопрепаратов, в которых планируется участие ИДОГиТ им. Р.М.Горбачевой в 2013 - 2014 годах

- Лечение Т-клеточных лимфом: III фаза: ализертиб (ингибитор авророкиназы) фармкомпания Миллениум, США (исследование началось – включен первый пациент)
- ? Лечение рефрактерного хронического лимфолейкоза: III фаза, динациклиб (ингибитор циклинзависимой киназы), пока не одобрен Минздравом
- Лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы, II фаза, MEDI-551 (антиCD19- антитело), Медиммун, США
- Лечение лимфомы зоны мантии : ибрутиниб (ингибитор брутоновской киназы), Янсен Силаг
- Лечение рецидивов индолентных лимфом , III фаза: Иделалисиб (GS-1101) , малая молекула, ингибитор фосфоиноситид-3-киназы, Gilead – 2 исследования с разным дизайном
- Лечение рецидивов индолентных и агрессивных лимфом, BAY 80-6946, малая молекула, ингибитор фосфоиноситид-3-киназы, Bayer Health Care

Заключение

- **Биопрепараты – наиболее перспективный метод лечения пациентов с злокачественными заболеваниями системы крови (хорошая переносимость, нет перекрестной резистентности с химиопрепаратами)**
- **Недостаток: высокая стоимость**
- **Участие в крупных международных исследованиях дает пациентам и врачам уникальную возможность получить и назначить самое современное лечение**
- **Исследуемые препараты, как правило, имеют такую же или большую эффективность, чем уже зарегистрированные широко применяемые препараты**