

Ретроспективный анализ оценки безопасности и эффективности применения препарата Пемброриа® в рамках переключения с оригинального препарата Китруда® по немедицинским показаниям у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике

Л.Г. Жукова[✉], Д.А. Филоненко, Н.И. Польшина, С.А. Смолин, О.С. Пасечнюк

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Появление генно-инженерных биологических препаратов по праву считается революционным событием в медицине. В 2022 г. зарегистрирован первый биоаналог пембролизумаба – российский препарат Пемброриа®. Одним из вариантов исследований, способных убедительно продемонстрировать безопасность и эффективность биосимиляра, является его применение в рамках переключения с оригинального препарата по немедицинским показаниям (НП, или немедицинское переключение) согласно стандартным подходам реальной клинической практики и инструкции по медицинскому применению препарата.

Цель. Оценить безопасность переключения по НП пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций с оригинального препарата Китруда® на биоаналогичный препарат Пемброриа® и оценить его эффективность в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проанализированы данные 114 пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций, последней линией лечения у которых являлся препарат Китруда® в монотерапии или в комбинации с другими агентами в рамках зарегистрированных показаний, переведенных на препарат Пемброриа® по НП. После переключения на препарат Пемброриа® больные не меняли на другой ингибитор контрольных точек в рамках данной линии терапии.

Результаты. Частота возникновения иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР) любой степени выраженности на фоне лечения препаратами сравнения различалась незначительно: 57% – при приеме Китруда® и 54% – Пемброриа®. Большинство иоНР как при приеме Китруда®, так и Пемброриа® относились к 1-й степени тяжести (69 и 86% соответственно). Все серьезные НР купированы и не приводили к отмене терапии. При анализе наилучшего объективного ответа на терапию препаратом Китруда® полный, частичный ответы или стабилизация наблюдались в 9 (7,9%), 28 (24,6%), 61 (53,5%) случаях соответственно; в период лечения препаратом Пемброриа® – в 8 (7%), 24 (21%), 52 (45,6%) случаях соответственно.

Заключение. Профиль безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® приемлем и сопоставим: частота случаев иоНР при приеме препарата Пемброриа® при переключении с Китруда® не превышала таковую при применении оригинального препарата Китруда®, у большинства пациентов перевод с Китруда® на Пемброриа® не сопровождался повышением частоты и степени тяжести иоНР. Большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием при переводе на Пемброриа®.

Ключевые слова: биоаналог, биосимиляр, PD-1-ингибитор, иммуноопосредованные нежелательные реакции, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунотерапия, клинические исследования, переключение с оригинального препарата, Пемброриа, пембролизумаб

Для цитирования: Жукова Л.Г., Филоненко Д.А., Польшина Н.И., Смолин С.А., Пасечнюк О.С. Ретроспективный анализ оценки безопасности и эффективности применения препарата Пемброриа® в рамках переключения с оригинального препарата Китруда® по немедицинским показаниям у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике. Современная Онкология. 2024;26(3):296–302. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203013

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Появление генно-инженерных биологических препаратов (БП) по праву считается революционным событием в медицине. Современные биотехнологии позволили разработать

эффективные виды терапии, изменившие судьбу многих пациентов. Однако производство БП является высокотехнологичным и, следовательно, требует значимых затрат, прежде всего финансовых, что делает обеспечение данными

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: l.zhukova@mknc.ru

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Польшина Наталья Ивановна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Смолин Сергей Алексеевич – врач-онколог отд-ния противоопухолевой терапии №1 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Пасечнюк Ольга Сергеевна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

[✉]Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: l.zhukova@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Natalya I. Polshina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-5417-0425

Sergei A. Smolin – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-8887-2660

Olga S. Pasechnyuk – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0002-8509-5944

Retrospective analysis of the safety and efficacy of Pembrolia® during non-medical switching from the original drug Keytruda® in patients with advanced malignancies of various localizations in real clinical practice

Liudmila G. Zhukova[✉], Daria A. Filonenko, Natalya I. Polshina, Sergei A. Smolin, Olga S. Pasechnyuk
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The emergence of genetically engineered biological drugs is rightly considered a revolutionary event in medicine. In 2022, the first biosimilar of pembrolizumab, the Russian drug Pembrolia®, was approved. One of the study types that can convincingly demonstrate the safety and efficacy of biosimilar is its use for switching from the original drug for non-medical indications (NMS, or non-medical switching) according to standard approaches of real clinical practice and the drug label.

Aim. To assess the safety of NMS switching in patients with advanced malignancies of various localizations from the original drug Keytruda® to the biosimilar Pembrolia® and to evaluate its effectiveness in real clinical practice.

Materials and methods. We analyzed the data of 114 patients with advanced malignancies of various localizations and the last line of treatment with Keytruda® as monotherapy or in combination with other agents within the approved indications and switched to Pembrolia® for NMS. After switching to Pembrolia®, patients did not change treatment for another checkpoint inhibitor within this line of therapy.

Results. The incidence of immune-mediated adverse reactions (imARs) of any severity during treatment with comparators differed slightly: 57% with Keytruda® and 54% with Pembrolia®. The majority of imARs with both Keytruda® and Pembrolia® were Grade 1 in severity (69% and 86%, respectively). All serious ARs were resolved and did not result in drug discontinuation. When analyzing the best objective response to treatment with Keytruda®, complete response, partial response, and stabilization were observed in 9 (7.9%), 28 (24.6%), and 61 (53.5%) cases, respectively, during treatment with Pembrolia® – in 8 (7%), 24 (21%), 52 (45.6%) cases, respectively.

Conclusion. The safety profile of Keytruda® and Pembrolia® is acceptable and comparable: the imAR rate with Pembrolia® when switching from Keytruda® did not exceed that with the original drug Keytruda®; in most patients, switching from Keytruda® to Pembrolia® was not associated with an increase in the imAR rate or severity. The majority of patients maintained disease control when switched to Pembrolia®.

Keywords: biosimilar, PD-1 inhibitor, immune-mediated adverse reactions, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, clinical studies, switching from the original drug, Pembrolia, pembrolizumab

For citation: Zhukova LG, Filonenko DA, Polshina NI, Smolin SA, Pasechnyuk OS. Retrospective analysis of the safety and efficacy of Pembrolia® during non-medical switching from the original drug Keytruda® in patients with advanced malignancies of various localizations in real clinical practice. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):296–302. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.203013

лекарственными препаратами (ЛП) всех нуждающихся проблематичным. Воспроизведенные оригинальные препараты (ОП) с относительно простыми химическими формулами в виде генериков прочно вошли в повседневную клиническую практику во всех областях медицины. Между тем к воспроизведенным сложным БП по-прежнему сохраняется недоверие и настороженность как в отношении равноэффективности оригинальной молекулы, так и их безопасности. Биоаналоговый ЛП (биоаналог – БА, биосимиляр, биоподобный препарат) – БП, схожий по параметрам безопасности, качества и эффективности с оригинальным биологическим лекарственным средством (ЛС) в эквивалентной лекарственной форме.

Первые одобренные БА представлены в основном относительно небольшими терапевтическими белками, такими как гормоны (например, соматотропин и инсулин гларгин) и факторы роста (например, филграстин и эпоэтин). За последние годы одобрены и поступили на рынок более сложные БА, такие как моноклональные антитела, используемые в ревматологии, гастроэнтерологии и онкологии [1]. Внедрение БА приводит к расширению доступа пациентов к биологическим методам лечения. Гарантия стабильно высокого качества, безопасности и эффективности этих препаратов является трудной задачей как для производителей, так и для регуляторных органов.

Существуют определенные особенности регистрации данных препаратов, которые обусловлены рядом причин. Международный подход к исследованию БА по сравнению с исследованиями оригинальных молекул включает следующие этапы:

- детальное сравнительное исследование физико-химических и биологических свойств;
- сравнительные доклинические исследования на релевантных животных;
- сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики;
- сравнительное исследование эффективности и безопасности;
- возможность экстраполяции данных на другие показания к применению;
- возможность уменьшения объема клинических исследований (КИ) БА в сравнении с ОП при доказанной эквивалентности свойств [2].

Только при условии демонстрации сходства БА и оригинального БП в отношении качества, функциональных характеристик, эквивалентности фармакокинетики и по возможности фармакодинамики, а также неотличающегося профиля токсичности допустимо переходить к этапу КИ. По сути КИ венчают разработку БА и, в отличие от исследований этого этапа при разработке оригинального ЛС, проводятся в ограниченном объеме [3]. Поскольку к моменту инициации КИ БА уже накоплена большая часть доказательной базы по его сходству с ОП, следует понимать, что КИ БА направлены только на доказательство его терапевтической эквивалентности ОП. С этой целью исследования должны проводиться в популяции пациентов, наиболее чувствительной с точки зрения эффектов исследуемого препарата, по возможности – максимально гомогенной (однородной по своим исходным клинико-демографическим характеристикам) [4]. Для БА не требуется проведения исследований по подбору дозы или исследований

оптимального режима применения, поскольку все эти данные уже известны для ОП. Для доказательства отсутствия различий в эффективности и безопасности БА и оригинального ЛС используются первичные конечные точки, отражающие непосредственную «активность» препарата, наименее подверженные влиянию внешних факторов. Так, при исследовании БА, применяемого в онкологии, предпочтительно сравнение эффективности с ОП по общей частоте ответа, а не по привычным для противоопухолевых препаратов показателям выживаемости (общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и др.). Это обусловлено тем, что на показатели выживаемости могут влиять различные факторы (распространенность опухоли при включении в исследование, предшествующее лечение, сопутствующая общесоматическая отягощенность, выбор последующего лечения и многое другое) [5]. Главное отличие сравнительного исследования эффективности БА и ОП от КИ III фазы для оригинального ЛС состоит в том, что его целью является не доказательство преимуществ БА по отношению к плацебо или стандартной терапии, а доказательство отсутствия различий по эффективности при сравнении с ОП, поскольку ранее его превосходство над стандартной терапией уже доказано [6].

Отдельной сложной проблемой в клинической разработке БА является доказательство отсутствия различий в их иммуногенности и безопасности с ОП. Оба параметра должны исследоваться не только в рамках регистрационных исследований, чувствительность которых в отношении, например, иммуногенности могла быть ограничена (например, в случае онкобольных на фоне сопутствующей химиотерапии), но и на этапе пострегистрационного исследования, поскольку КИ все же являются упрощенной экспериментальной моделью, далеко не всегда соответствующей реальной клинической картине [7].

Утвержденный биосимиляр аналогичен референтному (оригинальному) препарату по эффективности, безопасности и качеству, и любые наблюдаемые различия считаются клинически незначимыми [8]. Следовательно, биологическое лечение бионаивного пациента (т.е. пациента, ранее не лечившегося определенным БП) может быть начато соответствующим БА без каких-либо проблем с эффективностью или безопасностью, кроме тех, которые заявлены для референтного препарата. Однако вопрос о переводе пациентов, получающих лечение ОП, на его БА ставится под сомнение [9, 10]. Высказывались опасения, что переключение между очень похожими, но не идентичными версиями БП может привести к увеличению иммуногенности из-за последующего воздействия потенциально разных наборов эпитопов (например, из-за различий в гликозилировании между продуктами), хотя в КИ этого никогда не наблюдалось. Еще одним опасением являлась вероятность образования антител к используемому биологическому агенту, способных привести к проблемам с безопасностью или потере эффективности лечения [11, 12].

Чтобы свести к минимуму связанные с этим риски, необходимы доклинические исследования, сравнивающие биосимиляры и референтные препараты, а также постмаркетинговые наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и профиль безопасности биосимиляра в реальных условиях, и мониторинг долгосрочной иммуногенности. Более того, постмаркетинговые данные фармаконадзора важны для обеспечения безопасности и эффективности в долгосрочной перспективе [13].

Одним из вариантов исследований, способных убедительно продемонстрировать безопасность и эффективность биосимиляра, является его применение в рамках переключения с ОП по немедицинским показаниям (немедицинское переключение – НП) согласно стандартным подходам реальной клинической практики и инструкции по медицинскому применению препарата.

НП обычно считают изменение назначенного стабильному пациенту ЛС на другое ЛС по причинам, отличным от отсутствия клинического ответа, побочных эффектов или плохой приверженности. НП происходит, когда клинически

стабильный пациент, чья текущая терапия эффективна и хорошо переносится, переводится решением врача на другую терапевтическую альтернативу. Данный тип переключения не связан с повышением эффективности, безопасности и/или удобства, а, как правило, инициирован организационно-техническими причинами и проводится с целью снижения затрат или обеспечения бесперебойного/постоянного доступа к тому же классу препаратов.

В мировой литературе уже имеются публикации по исследованию переключения (с ОП на БА, а также между различными БА), но только для некоторых отдельных препаратов. Так, в 5 исследованиях изучали переход с филграстима (референтного препарата) на БА филграстима: А. Engert и соавт. (2009 г.) – Filgrastim – XM02 [14], U. Gatzemeier и соавт. (2009 г.) – Filgrastim – XM02 [15], K. Verpoort и соавт. (2012 г.) – Filgrastim – Zarzio®/Filgrastim Hexal® [16], K. Blackwell и соавт. (2015 г.) – Filgrastim – EP2006 [17], T. Kobayashi и соавт. (2017 г.) – Filgrastim – Filgrastim BS [18]. Три из них представляли собой рандомизированные исследования III фазы, из которых одно исследование включало множественный переход. Два других исследования представляли собой ретроспективный анализ доступных баз данных. В целом ни одно из этих исследований не выявило проблем с безопасностью или эффективностью, связанных с переходом с одного варианта БП на другой биосимиляр [14–18].

Для одного БА трастузумаба – Канджинти – переключение осуществлялось во время исследования III фазы при раннем раке молочной железы. При анализе данных выявили, что иммуногенность сопоставима между группой терапии референтным ЛП и группой, у которой осуществлен переход на биосимиляр. Дополнительных нежелательных явлений (НЯ) не обнаружено [1].

В 2023 г. также опубликован метаанализ исследований по оценке безопасности НП для различных препаратов [19]. Всего включены 5252 пациента (31 исследование для 21 биосимиляра), которые переведены на БА или с такового и его референтного БП. Включались исследования по одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США биосимилярам таких препаратов, как адалимумаб (11 исследований), эпоэтин альфа (2 исследования), этанерцепт (3 исследования), филграстим (1 исследование), инфликсимаб (7 исследований), инсулин гларгин (1 исследование), ритуксимаб (5 исследований) и трастузумаб (1 исследование).

На основании данных КИ в этом систематическом обзоре не наблюдалось никаких различий с точки зрения основных параметров безопасности, таких как смертность, серьезные нежелательные реакции (СНР) и прекращение лечения, при переводе пациентов (на БА или с такового и его референтного БП). Результат был одинаков для всех вариантов переключения и не зависел от группы ЛП, направления переключения или количества эпизодов переключения. Данные по иммуногенности показали одинаковую частоту появления антилекарственных антител и нейтрализующих антител у пациентов в рамках переключения, которые были переведены на БА или с такового и его референтного БП, и у пациентов, которые не были переведены. НЯ, такие как анафилаксия, реакции гиперчувствительности и реакции в месте инъекции, были сходными у пациентов во всех группах [19].

В текущей общественно-политической ситуации аспект бесперебойного доступа к терапии становится все более актуальным: в этом случае НП осуществляется ввиду дефектуры оригинального ЛП иностранного производства, не позволяющей продолжить проведение лечения. В данной ситуации оптимальным решением является НП на БА отечественного производства, для которого отсутствуют проблемы, связанные с его доступностью. Широкое внедрение в клиническую практику онколога БА ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, таких как, например, Пембролика®, позволило значительно увеличить доступность для пациентов данного вида терапии онкологических заболеваний.

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с декабря 2022 г. большое количество пациентов по немедицинским показаниям

переключены с ОП Китруда® на БА Пемброриа®, в связи с чем принято решение провести ретроспективный анализ оценки безопасности и эффективности БП у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить безопасность переключения по немедицинским показаниям пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций с ОП Китруда® на БА Пемброриа® в реальной клинической практике; оценить эффективность препарата Пемброриа® (назначенного в рамках переключения с ОП Китруда® по немедицинским показаниям) у получавших БА Пемброриа® в течение 6 мес и более.

Материалы и методы

Проанализированы данные 114 пациентов (36 женщин и 78 мужчин) с распространенными формами ЗНО различных локализаций (рис. 1), получавших любые предшествующие схемы цитотоксической терапии (в том числе таргетные и иммуноонкологические препараты), последней линией лечения у которых являлся препарат Китруда® в монотерапии или в комбинации с другими агентами в рамках зарегистрированных показаний (получили не менее 1 введения), и переведенных на препарат Пемброриа® (получили не менее 1 введения) по немедицинским показаниям. После НП на препарат Пемброриа® пациенты не меняли терапию БП на другой ИКТ в рамках данной линии терапии.

Средний возраст пациентов составил 65 лет (от 36 до 88).

Другие ИКТ в предшествующих линиях лечения получал 21 (18,4%) пациент; 90 (79%) больных продолжали лечение на момент сбора данных. Пациенты получили в среднем 8 введений Пемброриа® (минимум 3 введения, максимум – 11 введений).

Формат сбора данных – систематический сбор данных по каждому пациенту. Метод сбора данных – опрос.

Сроки наблюдения за пациентами: декабрь 2022 – сентябрь 2023 г.

Результаты

Оценка безопасности

Важно отметить, что суммарное число введений препаратов отличалось: при применении ОП Китруда® оно составило 1507 введений (в среднем 13), при использовании БА Пемброриа® – 871 введение препарата (в среднем 8).

Инфузионная реакция (ИР) зафиксирована у 1 пациента (0,9%), находившегося на терапии препаратом Китруда® (максимальная степень тяжести 1, возникла на 6-м введении). ИР при применении препарата Пемброриа® не отмечено.

Частота возникновения иммуноопосредованных НР (иоНР) любой степени выраженности на фоне лечения препаратами сравнения различалась незначительно: 57% при приеме препарата Китруда® и 54% – при приеме препарата Пемброриа®.

У 25 (25,4%) пациентов не зафиксировано никаких иоНР в течение всего периода лечения. Наиболее частыми из развившихся на фоне терапии препаратами Китруда® и Пемброриа® иоНР являлись повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня креатинина, астения и гипотиреоз (рис. 2).

При переходе с препарата Китруда® на препарат Пемброриа® у 51 (44,7%) пациента не отмечено повышения частоты и степени тяжести иоНР, у 3 (2,6%) зафиксировано повышение степени тяжести иоНР, а у 31 (27,3%) больного – появление дополнительного/дополнительных иоНР (табл. 1).

Большинство иоНР как при приеме ОП Китруда®, так и приеме БА Пемброриа® относились к 1-й степени тяжести (69 и 86% соответственно). У 4 пациентов при приеме препарата Китруда® зарегистрированы иоНР 3-й степени тяжести: у 1 пациента – гипотиреоз и у 3 больных – повышение уровня печеночных ферментов. При лечении препаратом Пемброриа® зафиксирована 1 НР 3-й степени тяжести – повышение уровня печеночных ферментов.

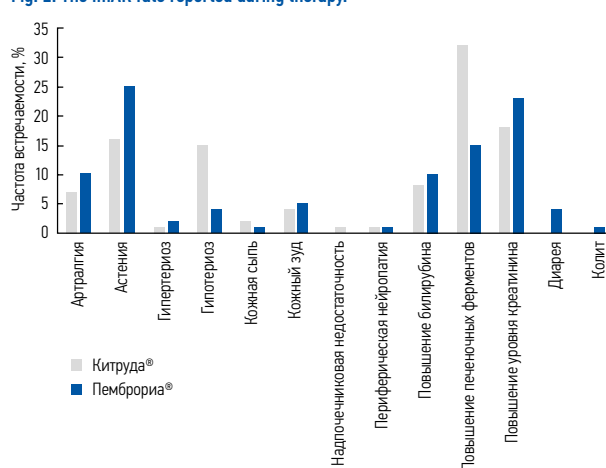
Все СНР купированы и не приводили к отмене терапии.

Рис. 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по нозологиям.
Fig. 1. Distribution of patients included in the study by nosology entities.



Примечание. CPS (Combined Positive Score) – комбинированный положительный показатель, PD-L1 (programmed death ligand 1) – лиганд запрограммированной клеточной гибели-1.

Рис. 2. Частота зафиксированных на фоне терапии иоНР.
Fig. 2. The imAR rate reported during therapy.



Ни у одного из 114 пациентов при переводе с Китруда® на Пемброриа® не зарегистрировано иоНР, не указанных в инструкции по медицинскому применению препаратов, а также не отмечено ни одного случая последующей отмены препарата Пемброриа® по разным причинам, в том числе из-за иоНР.

В рамках данного анализа зафиксировано 4 летальных исхода (3,5%). Причины летальных исходов: инфаркт головного мозга, прогрессирование процесса в головном мозге с последующим отеком мозга, причины 2 летальных случаев остались неизвестны. Летальных исходов, связанных с развитием иоНР и ИОСНР, не зарегистрировано.

Таким образом, на основании представленных данных можно заключить, что профиль безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® является приемлемым и сопоставимым. Переход с терапии препаратом Китруда® на препарат Пемброриа® у большинства пациентов не сопровождался увеличением частоты или степени тяжести иоНР.

Оценка эффективности

В период лечения препаратами Китруда® и Пемброриа® оценку эффективности терапии проводили у 98 (86%) и 108 (94%) пациентов соответственно.

Оценку ответа не проводили у 15 пациентов, принимающих препарат Китруда®, по причине малого числа введений, у 1 больного – по другим причинам; 6 пациентов,

Таблица 1. Динамика частоты и степени тяжести иоНР при переключении с препарата Китруда® на препарат Пемброриа®
Table 1. Time course of the imAR rate and severity during switching from Keytruda® to Pembrolorria®

Изменение числа и степени тяжести иоНР	Число пациентов	
	абс.	%
иоНР не зафиксированы	29	25,4
Без изменений	51	44,7
Повышение максимальной степени тяжести иоНР	3	2,6
Появление дополнительного/дополнительных иоНР	31	27,3
Всего	114	100

принимающих препарат Пемброриа®, также не подлежали оценке по причине потери контакта с ними.

При анализе наилучшего объективного ответа (ОО) на терапию препаратом Китруда® полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО) или стабилизацию течения заболевания (СЗ) наблюдали в 9 (7,9%), 28 (24,6%), 61 (53,5 %) случаях соответственно; в период лечения препаратом Пемброриа® – в 8 (7%), 24 (21%), 52 (45,6%) случаях соответственно.

Из 16 пациентов, не подлежащих оценке при приеме препарата Китруда®, при переводе и последующей оценке ответа при приеме препарата Пемброриа® у 7 (43%) зарегистрирована СЗ, у 4 (25%) – ЧО, у 4 (25%) – прогрессирование заболевания (ПЗ), у 1 пациента ОО не оценен.

Из 9 пациентов, достигших ПО при приеме препарата Китруда®, 7 (77,8%) больных сохранили его при переводе на терапию препаратом Пемброриа®, у 1 (11,1%) пациента зафиксировано ПЗ и у 1 (11,1%) пациента не произведена оценка ответа.

Среди 28 пациентов с ЧО на Китруда® 20 (71,4%) сохранили ЧО, у 1 (3,5%) пациента ЧО перешел в ПО, и у 7 (25%) пациентов зафиксировано ПЗ.

Отмечено, что 45 (73,7%) пациентов с СЗ, достигнутой на Китруда®, сохранили ее при переводе на Пемброриа®, у 12 (19,7%) пациентов с СЗ наступило последующее ПЗ, у 4 (6,5%) ОО не оценен (рис. 3).

Большинство (74%) пациентов на момент сбора данных продолжают лечение препаратом Пемброриа®, ПЗ зафиксировано у 24 из 114 (21%) пациентов.

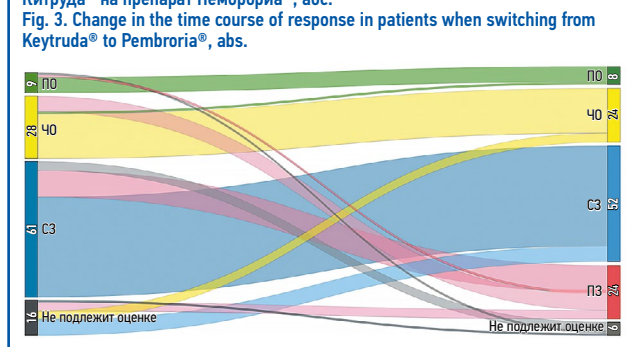
Таким образом, при переводе пациентов Китруда® и Пемброриа® большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием.

Заключение

Проведенный анализ не выявил никаких данных, указывающих на небезопасность переключения с ОП на его БА. Результаты показали, что ни у одного пациента не развилось серьезных иоНР, ИР или НЯ, не отраженных в инструкции по медицинскому применению.

Важно учитывать, что наблюдаемая «потеря эффекта», скорее всего, обусловлена не процессом переключения, а «нормальным» снижением ответа на терапию с течением времени. Именно поэтому дополнительные долгосрочные исследования, включая длительное наблюдение пациентов после переключения на БА ЛП, могут предоставить более детальную информацию о том, как изменяется эффективность лечения с течением времени. Такие исследования могут помочь отделить эффект переключения от общего снижения ответа на терапию и оценить реальное воздействие БА на пациентов. При анализе результатов исследования необходимо учитывать еще один важный аспект: 87% пациентов получали лечение по поводу метастатической болезни (в том числе метастатические: рак пищевода-желудочного перехода, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи), что само по себе определяет неблагоприятный прогноз и может оказывать существенное влияние на эффективность терапии в целом. Дополнительные анализы данных в подгруппах на более обширных когортах пациентов могут

Рис. 3. Изменение динамики ответа у пациентов при переводе с препарата Китруда® на препарат Пемброриа®, абс.
Fig. 3. Change in the time course of response in patients when switching from Keytruda® to Pembrolorria®, abs.



предоставить больше данных об эффективности и безопасности переключения на БА.

В свою очередь, увеличение частоты иоНР может быть связано с продолжительностью иммунотерапии. В мировой литературе накоплено немало данных о том, что частота и степень тяжести НР могут изменяться в зависимости от длительности приема ЛП. Это также должно быть учтено при оценке безопасности переключения на биоподобные препараты.

По результатам финальной оценки безопасности и эффективности лечения препаратами Китруда® и Пемброриа® можно заключить следующее:

- профиль безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® является приемлемым и сопоставимым: частота случаев иоНР при приеме препарата Пемброриа® при переключении с ОП Китруда® не превышала таковую при применении последнего;
- у большинства больных перевод с препарата Китруда® на препарат Пемброриа® не сопровождался повышением частоты и степени тяжести иоНР;
- большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием при переводе на прием препарата Пемброриа®.

Тем не менее необходимо наблюдать за пациентами в долгосрочной перспективе, чтобы убедиться в безопасности и эффективности этого переключения на протяжении продолжительного периода.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источники финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barbier L, Ebberts HC, Declerck P, et al. The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: A systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):734–55. DOI:10.1002/cpt.1836
- Kirchhoff CF, Wang XM, Conlon HD, et al. Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnol Bioeng*. 2017;114(12):2696–705. DOI:10.1002/bit.26438
- Triplitt C, Hinnen D, Valentine V. How similar are biosimilars? What do clinicians need to know about biosimilar and follow-on insulins? *Clin Diabetes*. 2017;35(4):209–16. DOI:10.2337/cd16-0072
- García JJ, Raez LE, Rosas D. A narrative review of biosimilars: A continued journey from the scientific evidence to practice implementation. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(5):2113–9. DOI:10.21037/tlcr-20-601
- Markus R, Liu J, Ramchandani M, et al. Developing the totality of evidence for biosimilars: Regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs*. 2017;31(3):175–87. DOI:10.1007/s40259-017-0218-5
- Niazi S. Scientific rationale for waiving clinical efficacy testing of biosimilars. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:2803–15. DOI:10.2147/DDDT.S378813
- Joshi D, Khurshed R, Gupta S, et al. Biosimilars in oncology: Latest trends and regulatory status. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2721. DOI:10.3390/pharmaceutics14122721
- van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, et al. Perception of originator biologics and biosimilars: A survey among belgian rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *BioDrugs*. 2017;31(5):447–59. DOI:10.1007/s40259-017-0244-3
- Dylst P, Vulto A, Simoons S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: A Belgian case study. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(7):681–91. DOI:10.1007/s40273-014-0163-9
- Ruiz-Argüello MB, Maguregui A, Ruiz Del Agua A, et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1693–6. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208684
- Faccin F, Tebbey P, Alexander E, et al. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(12):1445–53. DOI:10.1080/14712598.2017.1238454
- Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: Clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002;24(11):1720–40; discussion 1719. DOI:10.1016/s0149-2918(02)80075-3
- Konstantinidou S, Papaspiliou A, Kokkoto E. Current and future roles of biosimilars in oncology practice. *Oncol Lett*. 2020;19(1):45–51. DOI:10.3892/ol.2019.11105
- Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(3):374–9. DOI:10.1080/10428190902756081
- Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2009;4(6):736–40. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181a52964
- Verpoort K, Möhler TM. A non-interventional study of biosimilar granulocyte colony-stimulating factor as prophylaxis for chemotherapy-induced neutropenia in a community oncology centre. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(6):289–93. DOI:10.1177/1758834012461330
- Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: A phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1948–53. DOI:10.1093/annonc/mdv281
- Kobayashi T, Kamada I, Komura J, et al. Comparative study of the number of report and time-to-onset of the reported adverse event between the biosimilars and the originator of filgrastim. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2017;26(8):917–24. DOI:10.1002/pds.4218
- Herndon TM, Ausin C, Brahme NN, et al. Safety outcomes when switching between biosimilars and reference biologics: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(10):e0292231. DOI:10.1371/journal.pone.0292231

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU