

Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого

К.К. Лактионов^{1,2}, М.Ю. Федянин^{1,3,4}, Д.Л. Строяковский⁵, А.С. Мочалова⁶, А.Р. Ясиева⁷, Н.В. Фадеева⁸, Ю.С. Шаповалова⁹, О.В. Миронов¹⁰, А.С. Дергунов¹¹, С.В. Орлов¹², Л.А. Васильев^{13,14}, Э.А. Боброва¹⁵, С.А. Орлова¹⁶, А.А. Косухина¹⁷, Н.И. Польшина¹⁵, С.Г. Варданян⁴, А.Ю. Федосеев⁴, К.Ш. Тумасян¹⁷, А.Е. Данилова¹⁸, Т.В. Крашихина¹⁹, Е.И. Цыганкова²⁰, Д.Е. Старицын²¹, О.В. Топоркова¹⁰, М.В. Босхомджиева²², А.В. Султанбаев^{23,24}, М.В. Едаменко¹⁷, В.Н. Дмитриев¹⁷, А.В. Шкрадюк²⁵, К.А. Шкрет²⁶, О.Н. Просяникова²⁷, Е.В. Свечников²⁷, С.Ю. Григорчук²⁷

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶АО «Группа компаний "Медси"», Москва, Россия;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

⁹ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Челябинск», Челябинск, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

¹¹ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹³АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁴АНО ВО «Институт современных медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁶БУ Чувашской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹⁷ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹⁸Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №106», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁹ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия;

²⁰ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская больница №2», Сергиев Посад, Россия;

²¹ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская клиническая больница №2 скорой медицинской помощи», Северодвинск, Россия;

²²БУ Республики Калмыкия «Республиканский онкологический диспансер им. Э.С. Тимошкаевой», Элиста, Россия;

²³ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²⁵ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

²⁶ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская клиническая больница №24», Екатеринбург, Россия;

²⁷АО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №3 отд. лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», и.о. зав. каф., проф. каф. онкологии и лучевой терапии Института хирургии, каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский университет). E-mail: lkoskos@mail.ru

✉ Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и провести мониторинг безопасности применения биоаналога пембролизумаба (препарата Пемброриа) у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике в рамках многоцентрового мультикогортного постмаркетингового проспективного неинтервенционного исследования.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с наличием показаний и отсутствием противопоказаний к применению пембролизумаба в рутинной клинической практике. Первичной переменной эффективности являлась частота наилучшего объективного ответа по данным оценки в течение 6 мес после начала лечения. В статье представлены результаты предварительной оценки эффективности для пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (нпНМРЛ) и плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (пНМРЛ) на основе последовательного дизайна Флеминга для однокрупных исследований с 2 стадиями: первой – g1, второй – g2. На основании литературных данных установлены граничные значения для проверки гипотезы, по которым определен размер выборки для каждой стадии.

Результаты

нпНМРЛ. На стадии g1 включены 20 пациентов с медианой возраста 64 года. Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа составила 2,57 мес. У 11 (55%) из 20 пациентов зарегистрирован объективный ответ опухоли на терапию, что позволило доказать эффективность препарата Пемброриа по результатам стадии g1 анализа.

пНМРЛ. На стадии g1 включены 23 пациента, к стадии g2 – еще 23. Медиана возраста всех включенных пациентов составила 66 лет. По результатам стадии g1 анализа принято решение о продолжении набора пациентов для анализа эффективности по первичной конечной точке. На стадии g2 анализа у 22 (47,8%) из 46 пациентов зарегистрирован объективный ответ, что позволило доказать эффективность препарата Пемброриа по результатам стадии g2 анализа. Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа составила 2,88 мес. За 6-месячный период наблюдения в группе пациентов с НМРЛ зарегистрировано 9 нежелательных явлений (НЯ) у 7 (8,4%) пациентов. Связь с исследуемой терапией имели 4 НЯ, которые соответствовали 2-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0. Серьезных НЯ не зарегистрировано.

Заключение. В когорте пациентов с НМРЛ эффективность препарата Пемброриа по показателю частоты объективного ответа в настоящем исследовании была сопоставима с эффективностью оригинального пембролизумаба по результатам клинических исследований как у пациентов с нпНМРЛ, так и с пНМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и применяемой схемы терапии пембролизумабом.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак легкого, пембролизумаб, немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Лактионов К.К., Федянин М.Ю., Строяковский Д.Л., Мочалова А.С., Ясиева А.Р., Фадеева Н.В., Шаповалова Ю.С., Миронов О.В., Дергунов А.С., Орлов С.В., Васильев Л.А., Боброва Э.А., Орлова С.А., Косухина А.А., Польшина Н.И., Варданян С.Г., Федосеев А.Ю., Тумасян К.Ш., Данилова А.Е., Крашихина Т.В., Цыганкова Е.И., Старицын Д.Е., Топоркова О.В., Босхомджиева М.В., Султанбаев А.В., Едаменко М.В., Дмитриев В.Н., Шкрадюк А.В., Шкрет К.А., Просяникова О.Н., Свечников Е.В., Григорчук С.Ю. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Современная Онкология. 2024;26(4):454–466. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203109

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка». SPIN-код: 4381-5628

Строяковский Даниил Львович – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОБ №62»

Мочалова Анастасия Сергеевна – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии АО «ГК «Медси»

Ясиева Айшат Расуловна – врач-онколог дневного стационара противоопухолевой и лекарственной терапии (химиотерапии) Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Фадеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ, гл. внештатный химиотерапевт Минздрава Челябинской области

Шаповалова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, врач – клинический фармаколог ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Челябинск»

Миронов Олег Вячеславович – врач-онколог, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ТООКД

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ ТОКОД

Орлов Сергей Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-онколог ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». SPIN-код: 7517-4104

Васильев Леонид Анатольевич – д-р мед. наук, гл. врач АО «Современные медицинские технологии», ректор, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины АНО ВО ИСМТ

Mikhail Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka". ORCID: 0000-0001-5615-7806

Daniil L. Stroyakovskiy – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital No. 62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

Anastasiia S. Mochalova – D. Sci. (Med.), Medsi group JSC (Moscow)

Aishat R. Iasieva – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department"

Natal'ia V. Fadeeva – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

Iuliia S. Shapovalova – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Chelyabinsk

Oleg V. Mironov – oncologist, Department Head, Tambov Regional Oncologic Clinical Dispensary

Aleksandr S. Dergunov – Department Head, Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary

Sergey V. Orlov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-6080-8042

Leonid A. Vasilev – D. Sci. (Med.), Current Medical Technologies JSC, Institute of Modern Medical Technologies (Saint Petersburg). ORCID: 0000-0003-1200-1468

Interim results analysis of the PERFECTION observational study in patients with metastatic non-small cell lung cancer

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Mikhail Fedyanin^{1,3,4}, Daniil L. Stroyakovskiy⁵, Anastasiia S. Mochalova⁶, Aishat R. Iasieva⁷, Natal'ia V. Fadeeva⁸, Iuliia S. Shapovalova⁹, Oleg V. Mironov¹⁰, Aleksandr S. Dergunov¹¹, Sergei V. Orlov¹², Leonid A. Vasilev^{13,14}, El'vira A. Bobrova¹⁵, Svetlana A. Orlova¹⁶, Antonina A. Kosukhina¹⁷, Natal'ia I. Polshina¹⁵, Sergei G. Vardanian⁴, Aleksei Iu. Fedoseev⁴, Karina Sh. Tumasian¹⁷, Anastasiia E. Danilova¹⁸, Tatiana V. Krashikhina¹⁹, Ekaterina I. Tsygankova²⁰, Dmitrii E. Staritsyn²¹, Ol'ga V. Toporkova¹⁰, Mira V. Boskhomdzhieva²², Alexander V. Sultanbaev^{23,24}, Margarita V. Edamenko¹⁷, Vadim N. Dmitriev¹⁷, Aleksandr V. Shkradiuk²⁵, Konstantin A. Shkret²⁶, Oxana N. Proslanikova²⁷, Evgeny V. Svechnikov²⁷, Semyon Yu. Grigorichuk²⁷

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

³Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center „Kommunarka“, Moscow, Russia;

⁵Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia;

⁶Meds group JSC, Moscow, Russia;

⁷Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁸Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

⁹Clinical Hospital “RZD-Medicine” of Chelyabinsk, Chelyabinsk, Russia;

¹⁰Tambov Regional Oncologic Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

¹¹Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tver, Russia;

¹²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

¹³Current Medical Technologies JSC, St. Petersburg, Russia;

¹⁴Institute of Modern Medical Technologies, St. Petersburg, Russia;

¹⁵Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁶Republican Clinical Oncologic Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹⁷Belgorod Regional Oncologic Dispensary, Belgorod, Russia;

¹⁸City Polyclinic No. 106, St. Petersburg, Russia;

¹⁹Moscow Center for Rehabilitation Treatment LLC, Moscow, Russia;

²⁰Sergiev Posad Hospital No. 2, Sergiev Posad, Russia;

²¹Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2 of Emergency Medical Care, Severodvinsk, Russia;

²²Timoshkaeva Republican Oncologic Dispensary, Elista, Russia;

²³Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

²⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²⁵Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

²⁶Central City Clinical Hospital No. 24, Ekaterinburg, Russia;

²⁷BIOCAD JSC, St. Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Боброва Эльвира Анатольевна – врач-онколог
ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

El'vira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием
противоопухолевой лекарственной терапии
БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер»
Минздрава Чувашии

Svetlana A. Orlova – Department Head, Republican Clinical Oncologic
Dispensary (Cheboksary)

Косухина Антонина Анатольевна – зав. отд-нием
дневного стационара химиотерапии ОГБУЗ «Белгородский областной
онкологический диспансер», врач высшей квалификационной
категории

Antonina A. Kosukhina – Department Head, Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

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

Natal'ia I. Polshina – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Варданян Сергей Гаспарович – врач-онколог
ГБУЗ «ММКЦ “Кommunarka”»

Sergei G. Vardanian – oncologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center
„Kommunarka“

Федосеев Алексей Юрьевич – врач-онколог
ГБУЗ «ММКЦ “Кommunarka”»

Aleksei Iu. Fedoseev – oncologist, Moscow Multidisciplinary Clinical
Center „Kommunarka“

Тумасян Карина Шотаевна – зам. глав. врача по мед. части
ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»

Karina Sh. Tumasian – Deputy Chief doctor, Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety profile of the pembrolizumab biosimilar, Pembroria, in patients with advanced lung cancer in routine clinical practice.

Materials and methods. The patients eligible for pembrolizumab therapy based on standard clinical indications and without contraindications participated in the multicenter, multicohort, post-marketing, prospective, non-interventional study. The primary endpoint was the best objective response rate (ORR) assessed within six months of treatment initiation. This report presents interim analysis for patients with non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) and squamous non-small cell lung cancer (sNSCLC) using Fleming's two-stage single-arm design (stages g1 and g2). Thresholds for hypothesis testing and sample size determination were based on established literature benchmarks.

Results

Non-squamous NSCLC. Stage g1 enrolled 20 patients with a median age of 64 years. The follow-up period for assessing the best objective response was 2.57 months. An objective response was achieved in 55% (11/20) of patients, meeting predefined efficacy criteria at stage g1.

Squamous NSCLC. Stage g1 included 23 patients and based on the results of stage g1, the study proceeded to stage g2 with the enrollment of an additional 23 patients in stage g2, yielding a total of 46 participants with a median age of 66 years. An ORR of 47.8% (22/46) was observed, confirming efficacy of the pembrolizumab biosimilar at stage g2. The median follow-up period to the objective response assessment was 2.88 months.

Across the six-month follow-up period, nine adverse events (AEs) were reported among seven patients (8.4%) in the NSCLC cohort. Four AEs were considered therapy-related and classified as Grade 2 per CTCAE v5.0. No AEs Grade 4/5 were recorded.

Conclusion. In the NSCLC cohort, the pembrolizumab biosimilar (Pembroria) has demonstrated an ORR comparable to that of the reference pembrolizumab reported in clinical trials for both nsNSCLC and sNSCLC, regardless of PD-L1 expression levels or pembrolizumab treatment regimens. These findings support the real-world efficacy and safety of Pembroria in a diverse patient population.

Keywords: immunotherapy, lung cancer, pembrolizumab, non-small cell lung cancer

For citation: Laktionov KK, Fedyanin M, Stroyakovskiy DL, Mochalova AS, Iasieva AR, Fadeeva NV, Shapovalova IuS, Mironov OV, Dergunov AS, Orlov SV, Vasilev LA, Bobrova EA, Orlova SA, Kosukhina AA, Polshina NI, Vardanian SG, Fedoseev Alu, Tumasian KSh, Danilova AE, Krashikhina TV, Tsygankova EI, Staritsyn DE, Toporkova OV, Boskhomdzheva MV, Sultanbaev AV, Edamenko MV, Dmitriev VN, Shkradiuk AV, Shkret KA, Proslanikova ON, Svechnikov EV, Grigorchuk SYu. Interim results analysis of the PERFECTiON observational study in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):454–466. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.203109

Информация об авторах / Information about the authors

Данилова Анастасия Евгеньевна – врач-онколог
СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №106»

Крашихина Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук,
зав. отд.-нием химиотерапии, врач-онколог ООО МЦВЛ

Цыганкова Екатерина Ивановна – врач-онколог
ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская больница №2»

Старицын Дмитрий Евгеньевич – врач-онколог
ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП»

Топоркова Ольга Владимировна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД

Босхомджиева Мира Владимировна – зам. глав. врача по мед. части
БУ РК «РОД им. Э.С. Тимошкеевой»

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук,
зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ РКОД,
доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ

Едаменко Маргарита Владимировна – врач-онколог, зав. отд.-нием
противоопухолевой лекарственной терапии №1 ОГБУЗ «Белгородский
областной онкологический диспансер»

Дмитриев Вадим Николаевич – д-р мед. наук,
зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии №2
ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»

Шкрадюк Александр Викторович – зав. отд.-нием
противоопухолевой лекарственной терапии №2
ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова»

Шкрет Константин Александрович – зав. Центром амбулаторной
онкологической помощи ГБУЗ СО «ЦГКБ №24»

Просяникова Оксана Николаевна – канд. мед. наук,
рук. группы «Онкология» АО «БИОКАД»

Свеchnikov Евгений Вячеславович – канд. мед. наук,
федеральный мед. советник АО «БИОКАД»

Григорчук Семен Юрьевич – менеджер группы «Онкология»
АО «БИОКАД»

Anastasiia E. Danilova – oncologist, City Polyclinic No. 106
(Saint Petersburg)

Tatiana V. Krashikhina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Center
for Rehabilitation Treatment LLC. ORCID: 0000-0001-7567-8308

Ekaterina I. Tsygankova – oncologist, Sergiev Posad Hospital No. 2

Dmitrii E. Staritsyn – oncologist, Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2
of Emergency Medical Care

Ol'ga V. Toporkova – oncologist, Tambov Regional Oncologic Clinical
Dispensary

Mira V. Boskhomdzheva – Deputy Chief doctor, Timoshkaeva Republican
Oncologic Dispensary (Elista)

Alexander V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncologic
Dispensary, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Margarita V. Edamenko – oncologist, Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Regional Oncologic
Dispensary

Aleksandr V. Shkradiuk – Department Head, Efetov Crimean Republican
Oncologic Clinical Dispensary

Konstantin A. Shkret – Department Head, Central City Clinical Hospital
No. 24 (Ekaterinburg). ORCID: 0009-0009-6547-9095

Oxana N. Proslanikova – Cand. Sci. (Med.), BIOCAD JSC.
ORCID: 0009-0005-3684-6301

Evgeny V. Svechnikov – Cand. Sci. (Med.), BIOCAD JSC.
ORCID: 0009-0003-0556-1931

Semyon Yu. Grigorchuk – Oncology group manager, BIOCAD JSC.
ORCID: 0009-0007-2358-9662

Введение

За последние десятилетия в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) достигнут значимый прогресс, в первую очередь за счет внедрения в практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Данный класс препаратов способен реактивировать специфический адаптивный противоопухолевый иммунный ответ Т-клеток, обращая вспять иммунное ускользание и, соответственно, способствуя гибели опухолевых клеток.

Хронологически первым препаратом из группы ИИКТ, получившим регистрацию при НМРЛ в России, стал Китруда® (пембролизумаб), показанием к применению которого является лечение пациентов с распространенной формой заболевания, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками (количественный показатель >1%) и наблюдается прогрессирование злокачественного процесса во время или после платиносодержащей химиотерапии (ХТ). Данное показание подтверждалось положительными результатами 4 рандомизированных исследований III фазы [1–4]. При этом по результатам сетевого метаанализа 17 рандомизированных исследований, который включил 7792 пациентов с НМРЛ, при сравнении с другим ИИКТ и их комбинациями, добавление пембролизумаба к ХТ заняло 1-е ранговое место по частоте достижения контроля болезни [5]. То есть на текущий момент времени данный препарат по-прежнему является вариантом выбора при лечении пациентов с НМРЛ и включен в международные и российские рекомендации [6, 7].

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый биоаналог пембролизумаба – российский препарат Пемброриа (производитель – АО «БИОКАД»). Для доказательства биоаналогичности проведен подробный сравнительный физико-химический и функциональный анализ действующего вещества с использованием широкого спектра аналитических методов. В рамках клинических исследований подтверждена сопоставимость препарата Пемброриа и оригинального препарата пембролизумаба в отношении фармакокинетики, фармакодинамики, эффективности, безопасности и иммуногенности [8].

Использование данных реальной практики для получения результатов оценки эффективности и мониторинга безопасности в дополнение к клиническим исследованиям в последние годы набирает обороты [9]. Для получения данных о безопасности и эффективности в реальной практике препарата Пемброриа (МНН: пембролизумаб) АО «БИОКАД» принято

решение провести многоцентровое мультикогортное постмаркетинговое проспективное неинтервенционное исследование PERFECTION.

В статье представлены промежуточные результаты применения пембролизумаба у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ (нпНМРЛ) и метастатическим плоскоклеточным НМРЛ (пНМРЛ).

Материалы и методы

Проводится многоцентровое мультикогортное постмаркетинговое проспективное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности применения препарата Пемброриа (МНН: пембролизумаб), концентрата для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл (производитель – АО «БИОКАД», Россия), у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций в реальной клинической практике. Исследование проходит в 70 центрах Российской Федерации.

В качестве первичной переменной эффективности выбрана частота наилучшего объективного ответа – ЧОО (полного или частичного ответа по критериям RECIST версии 1.1) по данным оценки в течение 6 мес после начала лечения. Вторичными переменными эффективности являются: частота наилучшего объективного ответа; выживаемость без прогрессии заболевания, общая выживаемость, продолжительность ответа на лечение. Безопасность пациентов оценивают на протяжении всего исследования по следующим параметрам: частота случаев развития и характер нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ); частота случаев отмены исследуемого препарата из-за развития НЯ/СНЯ; доля пациентов с нежелательными реакциями / серьезными нежелательными реакциями; доля пациентов с нежелательными реакциями 3–4-й степени выраженности (СТСАС v5.0); доля пациентов с НЯ особого интереса (с иммуноопосредованными реакциями: пневмонитом, колитом, нефритом, эндокринопатиями, гепатитом, кожными и другими реакциями); результаты оценки по шкале ECOG.

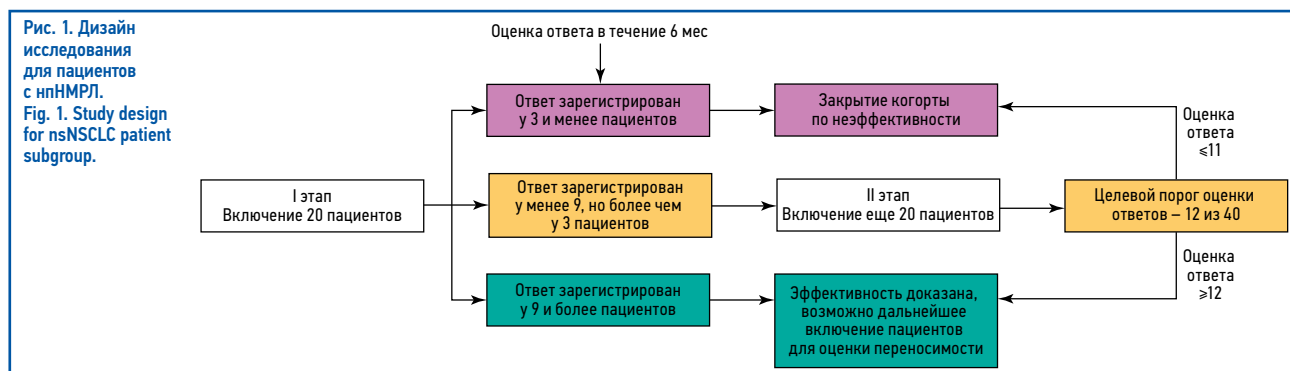
В исследование включены пациенты с наличием показаний и отсутствием противопоказаний к применению пембролизумаба в рутинной клинической практике. На момент включения в исследование пациентам уже начата терапия препаратом Пемброриа (выполнено не менее 1, но не более 2 введений) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

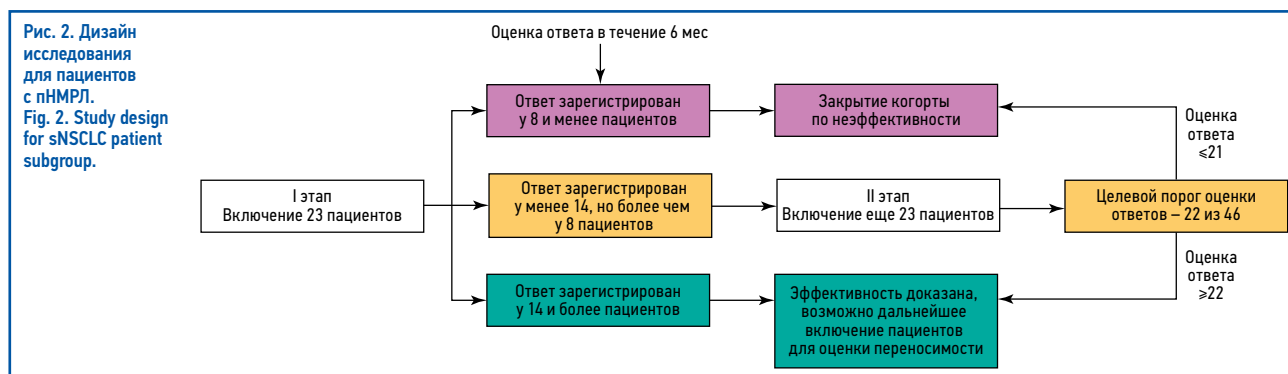
В рамках текущего неинтервенционного исследования предварительно оценивали эффективность терапии на основе последовательного дизайна Флеминга для однокрупного исследования с 2 стадиями анализа: первой – g1, второй – g2,

Таблица 1. Установленные граничные значения P0 и P1, %
Table 1. Established P0 and P1 threshold values, %

Нозологическая подгруппа	Код исследования	ORR терапии исследования по данным литературы	ORR в контрольной группе для определения P0 и P1	Установленные граничные значения	
				P0	P1
нпНМРЛ	KEYNOTE-189	47,6 (95% ДИ 42,6–52,5)	18,9	18	42
пНМРЛ	KEYNOTE-407	62,6 (95% ДИ 56,6–68,3)	38,4	35	57

Примечание. ДИ – доверительный интервал.





в целях проверки гипотезы в отношении частоты для дихотомического показателя (p) [10].

Результаты анализа будут представлены отдельно для каждой из следующих 8 нозологических подгрупп пациентов: с метастатическим нпНМРЛ; с метастатическим пНМРЛ; с метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи; с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком; с распространенным почечно-клеточным раком; пациенты с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки; с распространенным раком эндометрия без высокой микросателлитной нестабильности / нарушений системы репарации ДНК (РЭ неMSI-H/dMMR); с распространенным раком эндометрия при наличии высокой микросателлитной нестабильности / нарушений системы репарации ДНК (РЭ MSI-H/dMMR). Промежуточные анализы в отдельных нозологических подгруппах с целью предварительной оценки эффективности терапии по методу Флеминга проводят по мере набора рассчитанного для такого анализа числа пациентов, при этом оценивают только первичную переменную эффективности.

Метод Флеминга предполагает определение точек принятия (Ag) или отклонения (Rg) нулевой гипотезы и применяется для тестирования гипотезы в отношении доли ответчиков (p):

$$H_0: p \leq P_0 \text{ versus } H_A: p > P_1,$$

где P_0 – наибольшее значение доли, которое приводит к заключению о том, что изучаемая терапия недостаточно эффективна, P_1 – минимальное значение доли, которое приводит к заключению о приемлемой эффективности изучаемой терапии и рекомендации ее дальнейшего изучения.

В рамках текущего неинтервенционного исследования для всех нозологических групп предусмотрен единовременный промежуточный анализ безопасности через 6 мес после включения первого пациента в исследование. В статье будут подробно рассмотрены результаты предварительной оценки эффективности по методу Флеминга для пациентов с нпНМРЛ и пНМРЛ, а также данные промежуточного анализа безопасности у этих пациентов. Установленные граничные значения P_0 и P_1 определены на основании литературных данных об эффективности пембролизумаба у пациентов с распространенными формами нпНМРЛ и пНМРЛ в исследованиях KEYNOTE-189 [4, 11] и KEYNOTE-407 [3] соответственно. Данные представлены в табл. 1.

На основании полученных граничных значений определен размер выборки для проведения предварительной оценки эффективности по методу Флеминга. Для нпНМРЛ на стадии g1 достаточно включить 20 пациентов, при этом для закрытия когорты по недостаточной эффективности ответ должен быть зарегистрирован у 3 и менее пациентов, а для доказательства эффективности – у 9 и более. В случае регистрации ответа более чем у 3, но менее чем у 9 пациентов, будет принято решение о продолжении набора пациентов для оценки первичной конечной точки, с дополнительным включением на стадии g2 анализа еще 20 пациентов. На стадии g2 анализ целевым порогом для доказательства эффективности будет

Таблица 2. Характеристика включенных пациентов, нпНМРЛ
Table 2. Characteristics of included patients (nsNSCLC subgroup)

Характеристики	g1 (n=20)	Всего (n=40)
Медиана возраста (интервал), лет	64 (40–74)	64 (20–76)
Мужской пол, абс. (%)	17 (85,0)	28 (70,0)
Женский пол, абс. (%)	3 (15,0)	12 (30,0)
Функциональный статус ECOG PS 0, абс. (%)	7 (35,0)	10 (25,0)
Функциональный статус ECOG PS 1, абс. (%)	13 (65,0)	30 (75,0)
Курит в настоящее время, абс. (%)	12 (60,0)	22 (55,0)
Наличие метастазов в головной мозг, абс. (%)	0 (0,0)	3 (7,5)
Наличие метастазов в печени, абс. (%)	2 (10,0)	3 (7,5)
Наличие метастазов в легком, абс. (%)	9 (45,0)	18 (45,0)
Уровень экспрессии PD-L1 определен, абс. (%)	9 (45,0)	21 (52,5)
Экспрессия PD-L1, абс. (%)		
TPS <1%	1 (11,1)	6 (28,6)
TPS 1–49%	3 (33,3)	9 (42,8)
TPS ≥50%	5 (55,5)	6 (28,6)
Предшествующая терапия, кроме иИКТ, абс. (%)		
Да	2 (10,0)	5 (12,5)
Проведена операция по поводу основного заболевания	6 (30,0)	9 (22,5)

Примечание. TPS (Tumor Proportion Score) – соотношение опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток.

определение объективного ответа не менее чем у 12 из 40 пациентов. Фактическая мощность составит 0,95, фактическая вероятность ошибки I рода – 0,044 (рис. 1).

Для пНМРЛ на этапе g1 достаточно включить 23 пациента, при этом для закрытия когорты по недостаточной эффективности ответ должен быть зарегистрирован у 8 и менее пациентов, а для доказательства эффективности – у 14 и более. В случае регистрации ответа более чем у 8, но менее чем у 14 пациентов, будет принято решение о продолжении набора пациентов для оценки первичной конечной точки, с дополнительным включением к стадии g2 анализа еще 23 пациентов. На стадии g2 анализа целевым порогом для доказательства эффективности будет определение объективного ответа не менее чем у 22 из 46 пациентов. Фактическая мощность составит 0,91, фактическая альфа – 0,05 (рис. 2).

Частота наилучшего объективного ответа определяется как доля пациентов, у которых наилучший объективный ответ опухоли на лечение является либо полным, либо частичным в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Если в ходе периода терапии исследования у пациента хотя бы раз будет зарегистрирован полный ответ либо частичный ответ, такой пациент будет считаться пациентом, ответившим на лечение. В анализе учтены все оценки, отнесенные к периоду за первые 6 мес от начала терапии. Если у пациентов первые оценки ответа зарегистрированы

Таблица 3. Назначенная терапия с препаратом Пемброриа, абс. (%) Table 3. Pembrolizumab Therapy Regimens (nsNSCLC subgroup), n (%)			
Параметры		g1	Всего
Схема терапии с Пемброриа	Пембролизумаб, монотерапия	4 (20,0)	7 (17,5)
	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин	4 (20,0)	10 (25,0)
	Пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин	8 (40,0)	16 (40,0)
	Пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин	4 (20,0)	6 (15,0)
	Другое	0 (0,0)	1 (2,5)
Дозировка пембролизумаба	200 мг каждые 3 нед	17 (85,0)	37 (92,5)
	400 мг каждые 6 нед	3 (15,0)	3 (7,5)

в первые 6–9 мес начала терапии, то они включались в статистический анализ. При достижении запланированной ЧОО набор в исследование продолжается для оценки параметров переносимости лечения.

Результаты расчета размера выборки для проведения предварительной оценки эффективности в различных нозологических подгруппах по методу Флеминга выполнены для целевой вероятности ошибки I рода 5% (0,05) и целевой мощности 90–95% (0,90–0,95). Расчеты проведены с помощью программного обеспечения PASS 2021 (NCSS LLC, www.ncss.com).

Результаты

Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

На этапах g1 и g2 исследования было включено по 20 пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата Пемброриа. Характеристики пациентов представлены в табл. 2. Медиана возраста составила 64 года. Большинство пациентов – 28 (70%) – были мужского пола. У 30 (75%) пациентов установлен функциональный статус по шкале ECOG – 1. Уровень экспрессии PD-L1 определен чуть более чем у 1/2 пациентов. В табл. 2 представлены данные пациентов, включенных в анализ ЧОО на стадии анализа g1, а также данные по всем пациентам с нпНМРЛ, включенным в исследование на момент написания публикации.

Большинство пациентов – 16 (40,0%) – получали препарат Пемброриа в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином, в монотерапии – 7 (17,5%) человек. Подавляющее большинство пациентов получали пембролизумаб в дозировке 200 мг каждые 3 нед. Подробно данные представлены в табл. 3.

Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа для пациентов, включенных в анализ ЧОО на стадии g1, составила 2,57 мес, максимальная длительность наблюдения в данной группе – 4,9 мес, среднее значение – 3,24. У 11 из 20 пациентов зарегистрирован объективный ответ опухоли на терапию, ЧОО составила 55% (табл. 4). Согласно дизайну исследования для доказательства эффективности препарата Пемброриа на стадии g1 анализа ответ должен был быть зарегистрирован у 9 или более пациентов. Таким образом, препарат Пемброриа доказал соответствие оригинальной схеме терапии при нпНМРЛ.

Плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

На I и II этапах исследования включены по 23 пациента, получивших хотя бы одну дозу препарата Пемброриа. Характеристики пациентов для каждой стадии анализа представлены в табл. 5. На стадии g2 анализа медиана возраста составила 66 лет. Большинство пациентов – 40 (87%) – были мужского пола. У 30 (65,2%) пациентов установлен функциональный статус по шкале ECOG – 1. Уровень экспрессии PD-L1 определен у 32 (69,6%) пациентов, у 16 (34,8%) из которых уровень TPS ≥ 50%.

Большинство пациентов – 28 (60,9%) – получали препарат Пемброриа в комбинации с паклитакселом и карбоплатином, в монотерапии – 17 (37,0%) пациентов. Подавляющее большинство пациентов получали пембролизумаб в дозировке 200 мг каждые 3 нед (табл. 6).

Таблица 4. Оценка ответа в группе нпНМРЛ, абс. (%) Table 4. Treatment Response (nsNSCLC subgroup), n (%)			
		g1	Всего
Оценка ответа	Есть	16 (80,0)	33 (82,5)
	Нет	4 (20,0)	7 (17,5)
	Всего	20 (100,0)	40 (100,0)
Объективный ответ	Нет	9 (45,0)	20 (50,0)
	Да	11 (55,0)	20 (50,0)
	Всего	20 (100,0)	40 (100,0)

Таблица 5. Характеристика включенных пациентов, нНМРЛ Table 5. Patient Characteristics (sNSCLC subgroup)		
Характеристики	g1 (n=23)	Всего (n=46)
Медиана возраста (интервал), лет	65 (37–78)	66 (37–78)
Мужской пол, абс. (%)	18 (78,3)	40 (87,0)
Женский пол, абс. (%)	5 (21,7)	6 (13,0)
Функциональный статус ECOG PS 0, абс. (%)	8 (34,8)	16 (34,8)
Функциональный статус ECOG PS 1, абс. (%)	15 (65,2)	30 (65,2)
Курит в настоящее время, абс. (%)	12 (52,2)	25 (54,3)
Гистологический подтип, абс. (%)		
плоскоклеточный НМРЛ	23 (100,0)	46 (100,0)
Наличие метастазов в головной мозг, абс. (%)	5 (21,7)	6 (13,0)
Наличие метастазов в легкое, абс. (%)	11 (47,8)	23 (50,0)
Наличие метастазов в печень, абс. (%)	1 (4,3)	4 (8,7)
Уровень экспрессии PD-L1 определен, абс. (%)	19 (86,2)	32 (69,6)
Экспрессия PD-L1, абс. (%)		
TPS < 1%	5 (21,7)	7 (15,2)
TPS 1–49%	4 (17,3)	9 (19,5)
TPS ≥ 50%	10 (43,5)	16 (34,8)
Предшествующая терапия, абс. (%)		
Да	1 (4,3)	5 (10,9)
Проведена операция по поводу основного заболевания, абс. (%)	4 (17,4)	9 (19,6)

Таблица 6. Назначенная терапия с препаратом Пемброриа, абс. (%) Table 6. Pembrolizumab Therapy Regimens (sNSCLC subgroup), n (%)			
		g1	Всего
Схема терапии с Пемброриа	Пембролизумаб, монотерапия	10 (43,5)	17 (37,0)
	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин	12 (52,2)	28 (60,9)
	Пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин	1 (4,3)	1 (2,2)
Дозировка пембролизумаба	200 мг каждые 3 нед	19 (82,6)	38 (82,6)
	400 мг каждые 6 нед	4 (17,4)	8 (17,4)

Таблица 7. Оценка ответа в группе нНМРЛ, абс. (%) Table 7. Treatment Response: sNSCLC, n (%)			
		g1	Всего
Оценка ответа	Есть	20 (87,0)	40 (87,0)
	Нет	3 (13,0)	6 (13,0)
	Всего	23 (100,0)	46 (100,0)
Объективный ответ	Нет	12 (52,2)	24 (52,2)
	Да	11 (47,8)	22 (47,8)
	Всего	23 (100,0)	46 (100,0)

Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа на этапе g1 составила 2,8 мес, на этапе анализа g2 (по всем пациентам с данной нозологией) – 2,88 мес.

На стадии g1 у 11 из 23 пациентов с пНМРЛ зарегистрирован объективный ответ опухоли на терапию. Согласно дизайну исследования, поскольку на этапе g1 количество ответов на лечение зарегистрировано более чем у 8 пациентов, но менее чем у 14, набор пациентов для оценки первичной конечной точки был продолжен с дополнительным включением еще 23 человек. На стадии g2 анализа объективный ответ зарегистрирован у 22 (47,8%) из 46 пациентов (табл. 7). Для доказательства эффективности препарата Пемброриа на этом этапе объективный ответ должен быть зарегистрирован не менее чем у 22 пациентов. Таким образом, препарат Пемброриа доказал соответствие оригинальной схеме терапии при пНМРЛ.

Безопасность

Анализ безопасности проведен на общей когорте пациентов с НМРЛ (n=83). За 6-месячный период наблюдения в группе пациентов с нпНМРЛ зарегистрировано 9 НЯ у 7 (8,4%) пациентов. Связь с исследуемой терапией определена исследованиями как вероятная для 4 НЯ, все из которых были 2-й степени тяжести по СТCAE 5.0. СНЯ и иммуноопосредованных НЯ не зарегистрировано ни в одной группе.

Обсуждение

Комбинированная терапия с использованием двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины и иИКТ в настоящее время является стандартом лечения распространенного НМРЛ при отсутствии драйверных мутаций на основании результатов исследований KEYNOTE-189 и KEYNOTE-407.

В представленном промежуточном анализе проспективного наблюдательного исследования PERFECTIOH включены 40 пациентов с метастатическим нпНМРЛ и 46 пациентов с метастатическим пНМРЛ без геномных aberrаций EGFR или ALK, с хорошим функциональным состоянием (ECOG PS 0 или 1). Все пациенты получали терапию пембролизумабом 1-й линии в монорежиме или в комбинации с платиносодержащими дуплетами на основании утвержденных стандартов лечения и инструкции по применению, одобренной регуляторными органами в декабре 2022 г. В рамках предварительной оценки эффективность Пемброриа у пациентов с нпНМРЛ доказана по результатам первой стадии (g1) анализа по методу Флеминга с достижением объективного ответа у 11 (55%) пациентов из 20, у пациентов с пНМРЛ – по результатам второй стадии (g2) анализа по методу Флеминга с достижением объективного ответа у 22 (47,8%) пациентов из 46. Полученные результаты сопоставимы с результатами, наблюдаемыми в исследованиях KEYNOTE-189 и KEYNOTE-407. Следует отметить, что в группе пНМРЛ доля пациентов на монотерапии пембролизумабом составила 37,5%, и, несмотря на значительную долю таких пациентов, ЧОО была сопоставима с данными оригинального препарата, применяемого в комбинации с препаратами ХТ.

Профиль безопасности препарата Пемброриа, наблюдаемый в данном исследовании, несколько отличается от наблюдений, описанных в упомянутых исследованиях. Так, НЯ 3–5-й степени тяжести, связанные с исследуемой терапией, зарегистрированы у 157 (56,5%) и 212 (52,3%) пациентов в исследованиях KEYNOTE-407 и KEYNOTE-189 соответственно [3, 12]. Обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании PERFECTIOH не зарегистрировано ни одного иммуноопосредованного и серьезного НЯ. Несмотря на то что риск развития НЯ зависит от длительности терапии, медиана наблюдения в данном промежуточном анализе являлась достаточной для оценки безопасности препарата.

Данные промежуточного анализа PERFECTIOH подтверждают результаты по безопасности, полученные в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании I фазы [13]. В последнем оценивали фармакокинетические параметры, безопасность и иммуногенность препарата Пемброриа в сравнении с препаратом Китруда® у пациентов

с распространенным метастатическим или рецидивирующим нерезектабельным нпНМРЛ и у больных с меланомой.

Ограничениями для настоящего исследования являются небольшой размер популяции и относительно короткий медианный период наблюдения, что затрудняет более глубокий анализ. Кроме того, метод Флеминга предназначен для выявления перспективных онкологических препаратов на ранних этапах клинической разработки. Этот метод не предназначен для полноценного сопоставления эффективности биоаналога и оригинального препарата, которое проводится в рамках клинических исследований биоаналогов. Однако он все же дает первичное представление о сопоставимой эффективности в нозологических единицах, не изучавшихся в исследованиях III фазы, что и было сделано в настоящем предварительном анализе. Исследование продолжается, по мере накопления новых данных будет выполняться дополнительный анализ для доказательства сопоставимости препарата Пемброриа и препарата Китруда® в различных показаниях.

Заключение

Проведенный промежуточный анализ наблюдательного исследования PERFECTIOH имеет высокую клиническую значимость, так как популяция включаемых пациентов полностью отражает реальную клиническую практику. Таким образом, в когорте пациентов с НМРЛ эффективность препарата Пемброриа по показателю ЧОО в настоящем исследовании сопоставима с эффективностью оригинального пембролизумаба по результатам клинических исследований как у пациентов с нпНМРЛ, так и с пНМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и применяемой схемы терапии пембролизумабом. В рамках мониторинга безопасности препарата Пемброриа не выявлено новых данных относительно известного ранее профиля безопасности пембролизумаба.

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. 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. 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.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «БИОКАД». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by BIOCAD JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и национального стандарта «Надлежащая клиническая практика». Основанием для проведения исследования послужили разрешения независимого Междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований 03.02.2023.

Ethics approval. The study was conducted following the Declaration of Helsinki and the National Standard of Good Clinical Practice. The study was approved by an of the independent Interdisciplinary Committee for Ethical Review of Clinical Research 03.02.2023.

Introduction

Over the past decade, significant advancements have been made in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), mainly due to the introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) into clinical practice. These therapies, utilized both as monotherapy and in combination with other antitumor agents, have revolutionized the therapeutic landscape. ICIs function by reactivating the specific adaptive antitumor immune response of T cells, reversing immune escape mechanisms, and facilitating tumor cell death. Pembrolizumab (Keytruda®) was the first ICI approved in Russia for the treatment of advanced NSCLC. It is indicated for patients with confirmed PD-L1 expression on tumor cells ($\geq 1\%$) and disease progression during or after platinum-based chemotherapy. The efficacy of pembrolizumab for this indication has been established through four pivotal phase III randomized trials [1–4]. Furthermore, a network meta-analysis of 17 randomized trials encompassing 7,792 NSCLC patients identified pembrolizumab combined with chemotherapy as the top-ranked therapy for achieving disease control compared to other ICIs and their combinations [5]. As a result, pembrolizumab remains a first-line therapeutic option and is consistently included in international and Russian clinical guidelines for NSCLC treatment [6, 7].

In 2022, Pembrolia, the first biosimilar of pembrolizumab developed by JSC “BIOCAD,” was approved in Russia. Comprehensive analytical assessments, including comparative physical, chemical, and functional characterizations, confirmed its biosimilarity to the reference pembrolizumab (Keytruda®). Clinical studies further established the equivalence of pembrolizumab biosimilar in terms of pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, safety, and immunogenicity [8].

Real-world data (RWD) has emerged as a critical complement to clinical trials, offering insights into the effectiveness and safety of therapies in broader and heterogeneous patient populations [9]. To generate RWD for Pembrolia (INN: pembrolizumab), BIOCAD initiated the PERFECTION study—a multicenter, multicohort, post-marketing, prospective, non-interventional trial aimed at evaluating its efficacy and safety in routine clinical practice.

This article reports interim findings from the PERFECTION study, focusing on using the pembrolizumab biosimilar in patients with metastatic non-squamous NSCLC (nsNSCLC) and metastatic squamous NSCLC (sNSCLC). These data provide valuable insights into the clinical utility of the biosimilar in real-world settings, contributing to the growing evidence supporting its integration into clinical practice.

Materials and methods

A multicenter, multicohort, post-marketing, prospective, non-interventional study was conducted to evaluate the efficacy and safety

of Pembrolia (INN: pembrolizumab) concentrate for solution for infusion (25 mg/mL, BIOCAD JSC, Russia), in patients with advanced malignancies of various localizations in real-world clinical practice. The study is being conducted in 70 centers across the Russian Federation. The primary endpoint is the objective response rate (ORR), defined as the proportion of patients achieving complete response (CR) or partial response (PR) as assessed by RECIST version 1.1 criteria within six months of treatment initiation. Secondary endpoints include the best objective response rate, progression-free survival, overall survival, and duration of response. Safety is evaluated continuously throughout the study and its assessment includes the incidence and nature of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs), frequency of treatment discontinuations due to AEs/SAEs, proportion of patients with Grade 3–4 AEs (per CTCAE v5.0), incidence of immune-related AEs (e.g., pneumonitis, colitis, nephritis, endocrinopathies, hepatitis, and dermatologic reactions), and performance status as measured by the ECOG scale. Eligibility criteria: patients eligible for pembrolizumab treatment in routine clinical practice were included if they met standard clinical indications without contraindications and at the time of enrollment they had already initiated on-label Pembrolia therapy (with at least one but no more than two doses administered).

Within the scope of the current non-interventional study, the therapy efficacy was preliminary assessed using the Fleming sequential design for a single-group study with two stages (g1 and g2) to test dichotomous endpoints (p) [10].

The results of the analysis will be presented separately for each of the following eight defined subgroups of patients: patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC); patients with squamous non-small cell lung cancer (sNSCLC); patients with metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC); patients with advanced renal cell carcinoma (RCC); patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CC); patients with advanced endometrial cancer without high microsatellite instability or mismatch repair deficiency (EC non-MSI-H/dMMR); patients with advanced endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency (EC MSI-H/dMMR). Interim efficacy assessments for each subgroup will be conducted using the Fleming method as patient enrollment reaches the pre-calculated sample sizes. Only the primary efficacy endpoint will be assessed during these analyses. Fleming's design involves defining thresholds for acceptance (Ag) or rejection (Rg) of the null hypothesis, testing the proportion of responders (p) under the following conditions:

H0: $p \leq P_0$ (therapy is insufficiently effective) versus H_A: $p > P_1$ (therapy is acceptably effective and warrants further investigation)

Table 1. Established P0 and P1 threshold values, %

Subgroup	Study	ORR based on published data	ORR Control Group for Defining P0/P1	Thresholds	
				P0	P1
nsNSCLC	KEYNOTE-189	47.6 (95% CI: 42.6–52.5)	18.9	18	42
sNSCLC	KEYNOTE-407	62.6 (95% CI: 56.6–68.3)	38.4	35	57

Fig. 1. Study design for nsNSCLC patient subgroup.

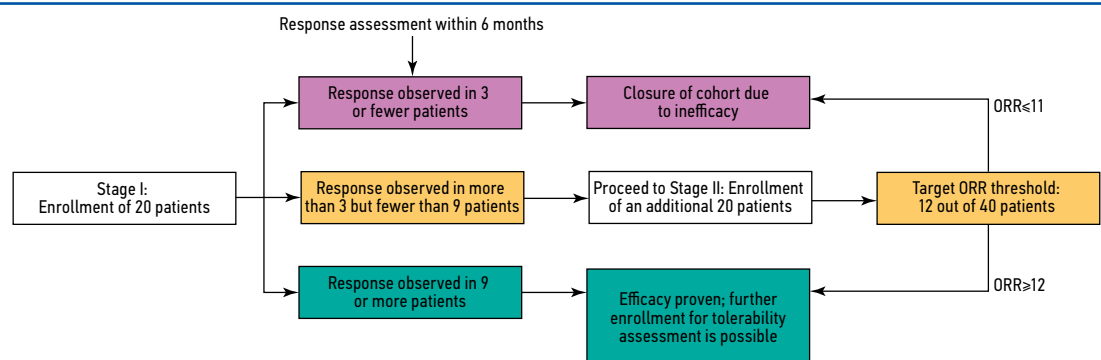
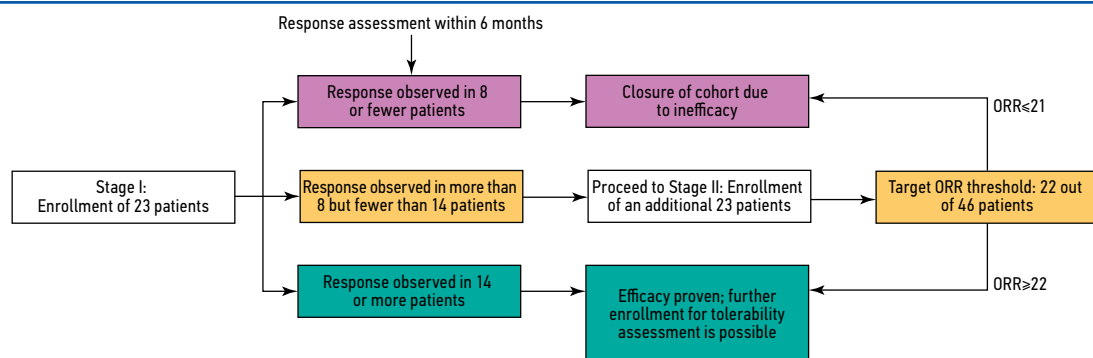


Fig. 2. Study design for sNSCLC patient subgroup.



An interim safety analysis across all subgroups is scheduled six months after the enrollment of the first patient.

This article focuses on the preliminary efficacy of Pembrolia using the Fleming method for nsNSCLC and sNSCLC subgroups, as well as safety data for these patients. The P0 and P1 thresholds were defined based on pembrolizumab efficacy data from the KEYNOTE-189 [4, 11] and KEYNOTE-407 [3] studies for nsNSCLC and sNSCLC, respectively (Table 1).

Sample sizes for the Fleming method were calculated based on these thresholds. For nsNSCLC, stage g1 required 20 patients, with efficacy demonstrated if at least 9 patients responded and insufficient efficacy concluded if 3 or fewer patients responded. If 4 to 8 responses were observed, the study would proceed to stage g2 with an additional 20 patients. Efficacy at stage g2 would be confirmed if at least 12 of 40 patients responded. The statistical power was set at 0.95, with a Type I error rate of 0.044 (Figure 1).

For the squamous NSCLC (sNSCLC) cohort, the first stage (g1) requires the enrollment of 23 patients. If 8 or fewer patients achieve an objective response, the cohort will be closed due to insufficient efficacy. If 14 or more patients achieve a response, efficacy will be confirmed. If the response is observed in more than 8 but fewer than 14 patients, the study will proceed to the second stage (g2) with an additional 23 patients enrolled. At stage g2, the efficacy threshold will be confirmed if at least 22 of 46 patients achieve an objective response. The study's statistical power is 0.91, with an alpha error of 0.05 (Figure 2).

The objective response rate is defined as the proportion of patients with either a complete or partial objective response to treatment, according to RECIST 1.1 criteria for the assessment of solid tumor response. If a patient experiences at least one PR or CR during the study treatment period, that patient will be considered a responder. The analysis includes all assessments made during the first 6 months of therapy. If patients had their first response assessments within 6–9 months from the start of therapy, they could also be recorded for statistical analysis. Once the planned objective response rate is reached, enrollment in the study continues to evaluate the safety profile of the treatment.

Sample size calculations for a preliminary efficacy assessment in various subgroups were performed using Fleming's method. The target probability of Type I error was 5% (0.05) and the target power was 90–95% (0.90–0.95). Calculations were performed using PASS 2021 software (NCSS LLC, www.ncss.com).

Results

Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (nsNSCLC)

Stage g1 of the study included 20 patients who received at least one dose of Pembrolia. Patient characteristics are summarized in Table 2. The median age of the overall population was 64 years, and most patients (70%) were male. An ECOG performance status of 1 was noted in 75% of all included patients. PD-L1 expression levels were determined in almost half of the patients. Data are presented for both the patients analyzed for ORR at stage g1 and all patients with nsNSCLC enrolled at the time of publication.

Most patients received pembrolizumab biosimilar in combination with pemetrexed and carboplatin – 16 (40.0%), while

Characteristics	g1 (N=20)	Overall (N=40)
Median age (range), years	64 (40–74)	64 (20–76)
Male, n (%)	17 (85.0)	28 (70.0)
Female, n (%)	3 (15.0)	12 (30.0)
ECOG PS 0, n (%)	7 (35.0)	10 (25.0)
ECOG PS 1, n (%)	13 (65.0)	30 (75.0)
Current smoker, n (%)	12 (60.0)	22 (55.0)
Brain metastases, n (%)	0 (0.0)	3 (7.5)
Liver metastases, n (%)	2 (10.0)	3 (7.5)
Lung metastases, n (%)	9 (45.0)	18 (45.0)
PD-L1 expression determined, n (%)	9 (45.0)	21 (52.5)
PD-L1 expression, n (%)		
TPS* <1%	1 (11.1)	6 (28.6)
TPS 1–49%	3 (33.3)	9 (42.8)
TPS ≥50%	5 (55.5)	6 (28.6)
Prior therapy excluding ICIs, n (%)		
Yes	2 (10.0)	5 (12.5)
Surgery performed for the primary disease	6 (30.0)	9 (22.5)

*Tumor Proportion Score (TPS).

17.5% received monotherapy. Most patients received pembrolizumab biosimilar at a dose of 200 mg every three weeks (Table 3).

The median follow-up period for ORR evaluation in stage g1 was 2.57 months, the maximum follow-up duration in this group was 4.9 months, and the mean value was 3.24. Objective tumor response was observed in 11 of 20 patients, corresponding to an ORR of 55% (Table 4). According to the study design, the efficacy threshold for stage g1 required at least 9 responses, confirming the efficacy of Pembrolia for nsNSCLC.

Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)

Forty-six patients were enrolled across stages g1 (n=23) and g2 (n=23), with their characteristics presented in Table 5. The median age in stage g2 was 66 years, and 87% of patients were male. PD-L1 expression was determined in 69.6% of patients, with TPS ≥50% observed in 34.8%.

Most patients received pembrolizumab biosimilar in combination with paclitaxel and carboplatin – 28 (60.9%), while 17 (37.0%) patients received monotherapy. Most patients received pembrolizumab at a dose of 200 mg every 3 weeks (Table 6).

The median follow-up duration for the assessment of the best objective response at stage g1 was 2.8 months, while at stage g2 (in all patients with this diagnosis), it was 2.88 months.

At stage g1, an objective tumor response to therapy was observed in 11 out of 23 patients with squamous NSCLC (sNSCLC). According to the study design, since the number of responses exceeded 8 but was fewer than 14 at stage g1, patient enrollment continued to evaluate the primary endpoint, and an additional 23 patients were

		g1	Overall
Treatment scheme with Pembrolizumab	Pembrolizumab, monotherapy	4 (20.0)	7 (17.5)
	Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatin	4 (20.0)	10 (25.0)
	Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	8 (40.0)	16 (40.0)
	Pembrolizumab + pemetrexed + cisplatin	4 (20.0)	6 (15.0)
	Other	0 (0.0)	1 (2.5)
Pembrolizumab dosage	200 mg q3wk	17 (85.0)	37 (92.5)
	400 mg q6wk	3 (15.0)	3 (7.5)

included. At stage g2, an objective response was observed in 22 out of 46 patients (47.8%) (Table 7). At least 22 patients were required to achieve an objective response to confirm the efficacy of Pembrolizumab at this stage. Thus, Pembrolizumab demonstrated equivalence to the original pembrolizumab therapy regimen for the treatment of sNSCLC.

Safety

Safety was analyzed for the combined NSCLC cohort (n=83). Over six months, 9 AEs were reported in 7 patients (8.4%) with nsNSCLC. Four AEs were considered likely therapy-related and were classified as Grade 2 per CTCAE v5.0. No serious adverse events and immune-mediated adverse events were reported in either group.

Discussion

Combination therapy with platinum-based doublet chemotherapy and immune checkpoint inhibitors (ICIs) is currently the standard of care for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without driver mutations, based on findings from the KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 trials. The interim analysis of the PERFECTION prospective observational study included 40 patients with metastatic non-squamous NSCLC (nsNSCLC) and 46 patients with metastatic squamous NSCLC (sNSCLC) without EGFR or ALK genomic aberrations and a good functional status (ECOG PS 0 or 1). All patients received first-line pembrolizumab therapy, either as monotherapy or combined with platinum-based doublets, following approved treatment standards and the regulatory-approved prescribing information approved in December 2022.

In this preliminary assessment, the efficacy of Pembrolizumab was demonstrated in patients with nsNSCLC during the first stage (g1) of analysis using Fleming's method, with an objective response rate (ORR) of 55% (11 of 20 patients). For patients with sNSCLC, efficacy was confirmed during the second stage (g2) of analysis, with an ORR of 47.8% (22 of 46 patients). These findings are consistent with those reported in the KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407 trials. Notably, in the sNSCLC cohort, 37.5% of patients received pembrolizumab biosimilar monotherapy, yet the observed ORR was comparable to data for the reference drug when used in combination with chemotherapy. The safety profile of Pembrolizumab in this study differed slightly from those reported in KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407. In those studies, Grade 3–5 treatment-related adverse events (AEs) were observed in 56.5% (KEYNOTE-407) and 52.3% (KEYNOTE-189) of patients [3, 12] treated with reference pembrolizumab. In contrast, no serious or immune-mediated AEs were reported in the PERFECTION study. Although the risk of AEs depends on the duration of therapy, the median follow-up period in this interim analysis was sufficient to evaluate the safety profile of Pembrolizumab.

The safety findings from this interim analysis are consistent with data from a multicenter, double-blind, randomized phase I trial [13], which evaluated the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of Pembrolizumab compared with reference pembrolizumab (Keytruda®) in patients with advanced metastatic or recurrent unresectable nsNSCLC and melanoma.

Limitations of this study include the relatively small sample size and short median follow-up period, which require more

		g1	Overall
Response assessment	Yes	16 (80.0)	33 (82.5)
	No	4 (20.0)	7 (17.5)
	Total	20 (100.0)	40 (100.0)
Objective response	No	9 (45.0)	20 (50.0)
	Yes	11 (55.0)	20 (50.0)
	Total	20 (100.0)	40 (100.0)

Characteristics	g1 (N=23)	Overall (N=46)
Median age (range), years	65 (37–78)	66 (37–78)
Male, n (%)	18 (78.3)	40 (87.0)
Female, n (%)	5 (21.7)	6 (13.0)
ECOG PS 0, n (%)	8 (34.8)	16 (34.8)
ECOG PS 1, n (%)	15 (65.2)	30 (65.2)
Current smoker, n (%)	12 (52.2)	25 (54.3)
Histological subtype, n (%)		
sNSCLC, n (%)	23 (100.0)	46 (100.0)
Brain metastases, n (%)	5 (21.7)	6 (13.0)
Lung metastases, n (%)	11 (47.8)	23 (50.0)
Liver metastases, n (%)	1 (4.3)	4 (8.7)
PD-L1 expression determined, n (%)	19 (86.2)	32 (69.6)
PD-L1 expression, n (%)		
TPS<1%	5 (21.7)	7 (15.2)
TPS 1–49%	4 (17.3)	9 (19.5)
TPS≥50%	10 (43.5)	16 (34.8)
Prior therapy, n (%)		
Yes	1 (4.3)	5 (10.9)
Surgery performed for the primary disease	4 (17.4)	9 (19.6)

		g1	Overall
Treatment scheme with Pembrolizumab	Pembrolizumab, monotherapy	10 (43.5)	17 (37.0)
	Pembrolizumab + paclitaxel + carboplatin	12 (52.2)	28 (60.9)
	Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin	1 (4.3)	1 (2.2)
Pembrolizumab dosage	200 mg q3wk	19 (82.6)	38 (82.6)
	400 mg q6wk	4 (17.4)	8 (17.4)

		g1	Overall
Response assessment	Yes	20 (87.0)	40 (87.0)
	No	3 (13.0)	6 (13.0)
	Total	23 (100.0)	46 (100.0)
Objective response	No	12 (52.2)	24 (52.2)
	Yes	11 (47.8)	22 (47.8)
	Total	23 (100.0)	46 (100)

in-depth analysis. Also, Fleming's method is primarily designed for early-stage evaluation of promising oncology drugs and is not intended for comprehensive comparisons between biosimilars and original reference drugs. Such comparisons are typically conducted during clinical trials for regulatory approval of biosimilars. However, it does provide an initial indication of

comparable efficacy in nosologic units not studied in phase III trials, which is what was done in this preliminary analysis. The study is ongoing, and as more data become available, additional analyses will be performed to demonstrate the comparability of the Pembrolia biosimilar and Kitruda® in different indications.

Conclusion

This interim analysis of the PERFECTION study offers clinically significant insights, as the patient population reflects real-world clinical practice. The observed efficacy of Pembrolia, as measured by ORR, was comparable to that of reference pembrolizumab in both nsNSCLC and sNSCLC cohorts, irrespective of PD-L1 expression levels or treatment regimens. Importantly, safety monitoring showed no new safety concerns, supporting the pembrolizumab biosimilar concordance with the established safety profile of reference pembrolizumab.

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

Authors' contribution. 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.

Funding source. This study was supported by BIOCAD JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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

Ethics approval. The study was conducted following the Declaration of Helsinki and the National Standard of Good Clinical Practice. The study was approved by an of the independent Interdisciplinary Committee for Ethical Review of Clinical Research 03.02.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-46. DOI:10.1200/JCO.18.00149
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-80. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
- Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-69. DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.015
- Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):387-97. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30801-0
- Zhang X, Wu M, Chen J, et al. Comparative efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in patients with advanced driver-gene negative non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(10):e30809. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e30809
- Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4. Ссылка активна на 26.11.2024 [Malignant neoplasms of the bronchi and lung. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/pre-view-cr/30_4. Accessed: 26.11.2024 (in Russian)].
- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):249-74. DOI:10.6004/jnccn.2204.0023
- Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., и др. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):215-30 [Fedyanin MYu, Snegovoy AV, Breder VV, et al. Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Analysis of Immune-Related Adverse Events with a Pembrolizumab Biosimilar (Pembroria). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):215-30 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Castelo-Branco L, Pellat A, Martins-Branco D, et al. ESMO Guidance for Reporting Oncology real-World evidence (GROW). *Ann Oncol*. 2023;34(12):1097-112. DOI:10.1016/j.annonc.2023.10.001
- Qin F, Wu J, Chen F, et al. Optimal, minimax and admissible two-stage design for phase II oncology clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):126. DOI:10.1186/s12874-020-01017-8
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-02. DOI:10.1056/NEJMoa1801005
- Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol*. 2021;32(7):881-95. DOI:10.1016/j.annonc.2021.04.008
- Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Экспертный отчет об оценке безопасности, эффективности и качества Пемброриа® от 09.10.2024. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=65f82ba030dcf812d752a342&codId=PMM.01>. Ссылка активна на 26.11.2024 [Electronic resource. Unified register of registered medicinal products of the Eurasian Economic Union. Expert report on the assessment of the safety, efficacy and quality of Pembrolizumab as of 09.10.2024. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=65f82ba030dcf812d752a342&codId=PMM.01>. Accessed: 26.11.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024



OMNIDOCTOR.RU