

Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим раком шейки матки

В.В. Саевец^{1,2}, Н.К. Кузьмин¹, Н.А. Пономарева³, Т.В. Крашихина⁴, А.С. Мочалова⁵, Л.А. Васильев⁶, Д.Л. Строяковский⁷, Л.А. Коломиец⁸, С.В. Аверьянова⁹, М.А. Яворская¹⁰, С.А. Орлова¹¹, М.В. Босхомджиева¹², Е.В. Пеганова¹³, А.И. Шалина¹³, А.А. Косухина¹⁴, А.М. Хайкин¹⁵, А.В. Шкрадюк¹⁶, Э.А. Боброва¹⁷, Т.Н. Дихтяр¹⁸, В.Е. Шикина¹⁹, А.В. Султанбаев^{20, 21}, И.Ю. Кудрявцев^{22, 23}, А.В. Зинкина-Орихан²⁴, С.Н. Фогт²⁴, П.В. Киселева²⁴, Е.В. Свечников²⁴

¹ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

³ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;

⁴ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия;

⁵АО «Группа компаний «Медси», Москва, Россия;

⁶АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁸Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

⁹ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер №2», Сочи, Россия;

¹¹БУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹²БУ РК «Республиканский онкологический диспансер им. Э.С. Тимошкаевой», Элиста, Россия;

¹³ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;

¹⁴ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹⁵ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия;

¹⁶ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;

¹⁹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²⁰ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²²ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия;

²³ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Россия;

²⁴АО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саевец Валерия Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ, доц. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: lalili2013@mail.ru

Кузьмин Никита Константинович – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ

Пономарева Наталья Александровна – врач-онколог ОБУЗ ИвООД

Крашихина Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, врач-онколог ООО МЦВЛ

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

Васильев Леонид Анатольевич – д-р мед. наук, врач-онколог, глав. врач АО «СМТ»

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

Коломиец Лариса Александровна – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием НИИ онкологии Томского НИМЦ

Аверьянова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГУЗ ОКОД

✉ Valeriya V. Saevets – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University. E-mail: lalili2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2572-2408

Nikita K. Kuzmin – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. ORCID: 0009-0007-4139-2046

Natalia A. Ponomareva – oncologist, Ivanovo Regional Oncology Dispensary

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

Anastasiya S. Mochalova – D. Sci. (Med.), Medsi group JSC. ORCID: 0000-0002-7681-5383

Leonid A. Vasiliev – D. Sci. (Med.), Modern Medical Technologies

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

Larisa A. Kolomiets – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-6854-8940

Svetlana V. Averyanova – Cand. Sci. (Med.), Regional Clinical Oncology Dispensary

Аннотация

Обоснование. Рак шейки матки (РШМ) входит в четверку самых частых злокачественных новообразований среди женского населения. Длительное время стандартом лечения и практически единственным доступным вариантом являлась платиносодержащая химиотерапия, и результаты лечения больных метастатическим и рецидивирующим РШМ оставались неудовлетворительными. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек позволило существенно увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость в этой группе пациенток. На текущий момент времени препарат пембролизумаб является приоритетной опцией при лечении пациенток с метастатическим, персистирующим, рецидивирующим РШМ с CPS $\geq$ 1 и включен в международные и российские клинические рекомендации.

Цель. Оценить эффективность и безопасность биоаналога пембролизумаба (Пемброриа®) у пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим РШМ в рамках промежуточного анализа наблюдательного исследования PERFECTION.

Материалы и методы. В исследование включена группа из 51 пациентки с диагнозом РШМ IV стадии. Эффективность лечения анализировалась методом Флеминга с критерием частоты объективного ответа по RECIST 1.1. Безопасность оценивалась по частоте нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ по шкале токсичности СТСАЕ 5.0.

Результаты. На этапе g2 объективный ответ зарегистрирован у 24 (47,1%) пациенток, что превысило целевой порог (22 ответа). Иммуноопосредованные НЯ выявлены у 5 (9,8%) пациенток, всего 6 случаев, включая 1 случай НЯ 3-й степени. Данные по общей частоте объективного ответа соотносились с полученными в исследовании KEYNOTE-826, однако частота НЯ оказалась ниже (34,5% в KEYNOTE-826).

Заключение. Препарат Пемброриа® продемонстрировал сопоставимую с оригинальным пембролизумабом эффективность и приемлемый профиль безопасности. Различия в частоте иммуноопосредованных НЯ при применении Пемброриа® требуют дальнейшего изучения с учетом длительности наблюдения и размера выборки. Результаты подтверждают эффективность применения Пемброриа® в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак шейки матки, пембролизумаб, препарат Пемброриа

Для цитирования: Саевец В.В., Кузьмин Н.К., Пономарева Н.А., Крашихина Т.В., Мочалова А.С., Васильев Л.А., Строяковский Д.Л., Коломиец Л.А., Аверьянова С.В., Яворская М.А., Орлова С.А., Босхомджиева М.В., Пеганова Е.В., Шалина А.И., Косухина А.А., Хайкин А.М., Шкрадюк А.В., Боброва Э.А., Дихтяр Т.Н., Шикина В.Е., Султанбаев А.В., Кудрявцев И.Ю., Зинкина-Орихан А.В., Фогт С.Н., Киселева П.В., Свечников Е.В. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим раком шейки матки. Современная Онкология. 2025;27(2):65–71. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203329

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Яворская Марина Алексеевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ «ОД №2»

Marina A. Yavorskaya – Cand. Sci. (Med.), Oncology Dispensary №2

Орлова Светлана Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии БУ ЧР РКОД

Svetlana A. Orlova – Head of Department, Republican Clinical Oncology Dispensary

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

Mira V. Boskhomdzheva – Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Timoshkaeva Republican Oncology Dispensary

Пеганова Екатерина Вячеславовна – врач-онколог ГБУЗ ЯО КОД

Ekaterina V. Peganova – oncologist, Clinical Oncology Hospital

Шалина Анна Игоревна – врач-онколог ГБУЗ ЯО КОД

Anna I. Shalina – oncologist, Clinical Oncology Hospital

Косухина Антонина Анатольевна – зав. отд-нием дневного стационара химиотерапии ОГБУЗ «БелООД»

Antonina A. Kosukhina – Head of Department, Belgorod Regional Oncology Dispensary

Хайкин Александр Михайлович – врач-онколог ОГБУЗ СОКБ

Aleksandr M. Khaikin – Oncologist, Smolensk Regional Clinical Hospital

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

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

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

Elvira A. Bobrova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Дихтяр Татьяна Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ПКОД

Tatiana N. Dikhtyar – oncologist, Primorsky Regional Oncology Dispensary

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по онкологии, проф. каф. онкологии и торакальной хирургии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Valentina E. Shikina – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-6672-4269

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

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

Кудрявцев Игорь Юрьевич – д-р мед. наук, врач-онколог, зам. главного врача ГБУЗ КО КОКОД, проф. ФГБОУ ВО «КГУ им. К.Э. Циолковского»

Igor Yu. Kudryavtsev – D. Sci. (Med.), Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Tsiolkovsky Kaluga State University. ORCID: 0000-0002-3811-3612

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна – дир. департамента клинической разработки АО «БИОКАД»

Arina V. Zinkina-Orikhan – Director of Clinical Development Department, BIOCAD JSC. ORCID: 0000-0002-8499-2232

Фогт Сергей Николаевич – канд. мед. наук, рук. отд. ранней клинической разработки АО «БИОКАД»

Sergei N. Fogt – Cand. Sci. (Med.), BIOCAD JSC. ORCID: 0000-0001-8734-2449

Киселева Полина Владимировна – специалист по техническому сопровождению АО «Биокад»

Polina V. Kiseleva – technical support specialist, BIOCAD JSC. ORCID: 0009-0001-2532-5560

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

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

Intermediate results of the PERFECTION observational study in a population of patients with metastatic, persistent and recurrent cervical cancer

Valeriya V. Saevets^{✉1,2}, Nikita K. Kuzmin¹, Natalia A. Ponomareva³, Tatiana V. Krashikhina⁴, Anastasiya S. Mochalova⁵, Leonid A. Vasiliev⁶, Daniil L. Stroyakovskiy⁷, Larisa A. Kolomiets⁸, Svetlana V. Averyanova⁹, Marina A. Yavorskaya¹⁰, Svetlana A. Orlova¹¹, Mira V. Boskhomdzheva¹², Ekaterina V. Peganova¹³, Anna I. Shalina¹³, Antonina A. Kosukhina¹⁴, Aleksandr M. Khaikin¹⁵, Aleksandr V. Shkradyuk¹⁶, Elvira A. Bobrova¹⁷, Tatiana N. Dikhtyar¹⁸, Valentina E. Shikina¹⁹, Alexander V. Sultanbaev^{20,21}, Igor Yu. Kudryavtsev^{22,23}, Arina V. Zinkina-Orikhan²⁴, Sergei N. Fogt²⁴, Polina V. Kiseleva²⁴, Evgeny V. Svechnikov²⁴

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

³Ivanovo Regional Oncology Dispensary, Ivanovo, Russia;

⁴Moscow Center for Restorative Treatment LLC, Moscow, Russia;

⁵Medsi group JSC, Moscow, Russia;

⁶Modern Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

⁷Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁸Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

⁹Regional Clinical Oncology Dispensary, Saratov, Russia;

¹⁰Oncology Dispensary №2, Sochi, Russia;

¹¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹²Timoshkaeva Republican Oncology Dispensary, Elista, Russia;

¹³Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;

¹⁴Belgorod Regional Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

¹⁵Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia;

¹⁶Efetov Crimean Republican Oncologic Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

¹⁷Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

¹⁸Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russia;

¹⁹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²⁰Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia;

²¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²²Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Kaluga, Russia;

²³Tsiolkovsky Kaluga State University, Kaluga, Russia;

²⁴BIOCAD JSC, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Cervical cancer (CC) is among the four most common malignancies among the female population. For a long time, platinum-based chemotherapy was the standard of care and practically the only option available. However, treatment outcomes for patients with metastatic and recurrent CC remained poor. The use of immune checkpoint inhibitors significantly increased progression-free survival and overall survival in this group of patients. Currently, pembrolizumab is a priority option in treating patients with metastatic, persistent, recurrent CC with CPS $\geq$ 1 and is included in international and Russian clinical guidelines.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a pembrolizumab biosimilar (Pembroria®) in patients with metastatic, persistent and recurrent CC in the interim analysis of the PERFECTION observational study.

Materials and methods. The study included a group of 51 patients diagnosed with stage IV CC. The treatment efficacy was analyzed using the Fleming method with the objective response rate criterion according to RECIST 1.1. Safety was assessed by the incidence of adverse events (AEs) and serious AEs according to the CTCAE 5.0 toxicity scale.

Results. At stage g2, an objective response was reported in 24 (47.1%) patients, which exceeded the target threshold (22 responses). 5 (9.8%) patients experienced immune-mediated AEs, a total of 6 cases, including 1 case of grade 3 AE. The overall objective response rate was consistent with KEYNOTE-826, but the AE rate was lower (34.5% in KEYNOTE-826).

Conclusion. Pembroria® has demonstrated efficacy comparable to that of the original pembrolizumab product and an acceptable safety profile. Differences in the incidence of immune-mediated AEs associated with Pembroria® require further study, considering the duration of observation and sample size. The results support using Pembroria® in routine clinical practice.

Keywords: immunotherapy, cervical cancer, pembrolizumab, Pembroria

For citation: Saevets VV, Kuzmin NK, Ponomareva NA, Krashikhina TV, Mochalova AS, Vasiliev LA, Stroyakovskiy DL, Kolomiets LA, Averyanova SV, Yavorskaya MA, Orlova SA, Boskhomdzheva MV, Peganova EV, Shalina AI, Kosukhina AA, Khaikin AM, Shkradyuk AV, Bobrova EA, Dikhtyar TN, Shikina VE, Sultanbaev AV, Kudryavtsev IYu, Zinkina-Orikhan AV, Fogt SN, Kiseleva PV, Svechnikov EV. Intermediate results of the PERFECTION observational study in a population of patients with metastatic, persistent and recurrent cervical cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(2):65–71. DOI: 10.26442/18151434.2025.2.203329

Введение

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы у женщин всего мира и является одной из актуальных проблем для здравоохранения в аспекте

профилактики и своевременной диагностики. РШМ входит в четверку самых частых злокачественных новообразований (ЗНО) женского населения наряду с такими заболеваниями, как рак молочной железы, рак легкого и колоректальный рак. В 2022 г. во всем мире был зарегистрирован 662 301 новый

случай РШМ и 348 874 летальных исхода [1]. Важно отметить, что РШМ является ведущей причиной онкологической заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста в возрасте от 20 до 30 лет, опережая РМЖ у женщин данного возрастного диапазона. Средний возраст на момент постановки диагноза РШМ составляет 50 лет [2].

При местнораспространенных стадиях РШМ применяют комбинации хирургических методов лечения с противоопухолевой лекарственной терапией (ПЛТ) или химиолучевая терапия (ХЛТ). В случае более поздних стадий, включая метастатические, а также при рецидивирующих формах заболевания длительное время стандартом лечения и практически единственным доступным вариантом являлась платиносодержащая химиотерапия (ХТ) [3]. Так, по данным исследования Gynecologic Oncology Group (GOG) 0240, на фоне приема цисплатина в сочетании с паклитакселом достигнута медиана общей выживаемости (ОВ) 12,87 мес, а объективный ответ (полный или частичный) наблюдался у 29,1% участников. В исследовании GOG-0240 цисплатин в сочетании с паклитакселом и бевацизумабом 15 мг/кг увеличили медиану ОВ до 17 мес (коэффициент риска смерти от любой причины – 0,71; 98% доверительный интервал – ДИ от 0,54 до 0,95) без клинически значимого ухудшения качества жизни [4].

С учетом того, что результаты лечения больных метастатическим и рецидивирующим РШМ оставались неудовлетворительными, продолжался поиск новых лекарственных противоопухолевых препаратов, связанных с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек.

В исследование KEYNOTE-826 включены 617 пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ, не получавших ПЛТ ранее, однако допускались пациентки после ЛТ или ХЛТ с радиомодификацией. Все больные рандомизированы в 2 группы: ПЛТ (паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 50 мг/м² или карбоплатин АUC 5 мг/мл в минуту) с пембролизумабом 200 мг 1 раз в 3 нед или плацебо. В исследовании допускалось добавление к лечению бевацизумаба 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. У 89% пациенток отмечен PD-L1-положительный статус опухоли. Бевацизумаб назначен 196 (63,6%) из 308 пациенток в группе пембролизумаба и 193 (62,5%) из 309 пациенток – в группе плацебо. На момент постановки диагноза у 30% пациенток в обеих группах выявлен РШМ IVB стадии. Число пациенток с первичным метастатическим процессом составило 58 (18,8%) человек в группе пембролизумаба и 64 (20,7%) – в группе плацебо; с персистирующим или рецидивирующим процессом с отдаленными метастазами РШМ – 199 (64,6%) и 179 (57,9%) пациенток соответственно, с персистирующим или рецидивирующим процессом без отдаленных метастазов – 51 (16,6%) в группе пембролизумаба и 66 (21,4%) – в группе плацебо. У большинства пациенток был диагностирован плоскоклеточный гистологический вариант опухоли: пембролизумаб – 236 (76,6%), плацебо – 211 (68,3%).

Медиана выживаемости без прогрессирования была выше в группе пембролизумаба по сравнению с плацебо – 10,4 мес по сравнению с 8,2 мес (относительный риск 0,62, 95% ДИ 0,50–0,77; $p < 0,001$), как и ОВ через 24 мес – 53,0% по сравнению с 41,7% (относительный риск 0,64, 95% ДИ 0,50–0,81; $p < 0,001$) соответственно. Частота объективного ответа у пациенток с CPS ≥ 1 составила 68,1%, т.е. более чем 6 из 10 пациенток отвечали на терапию комбинацией пембролизумаба с ПЛТ $\pm$ бевацизумаб. Кроме того, добавление пембролизумаба к комбинации ПЛТ $\pm$ бевацизумаб позволило увеличить медиану длительности ответа с 10,4 до 19,2 мес.

Потенциально иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 34,5% пациенток в группе пембролизумаба и ПЛТ, а также у 16,5% пациенток в группе плацебо и ПЛТ, в том числе у 12,1 и 2,9% пациенток соответственно с НЯ 3–5-й степени тяжести [5]. Таким образом, согласно данным исследования KEYNOTE-826, на текущий момент времени препарат пембролизумаб является приоритетной опцией

при лечении пациенток с метастатическим, персистирующим, рецидивирующим РШМ с CPS ≥ 1 и включен в международные и российские клинические рекомендации [3].

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрирован первый биоаналог пембролизумаба под торговым названием Пемброния® (АО «БИОКАД»). Для подтверждения биоэквивалентности оригинальному препарату проведен комплексный сравнительный анализ физико-химических и функциональных характеристик с использованием широкого спектра аналитических методов. В ходе проведения клинических исследований I и III фазы были получены результаты о сопоставимости всех изучаемых параметров (фармакокинетика, фармакодинамика, эффективность, безопасность и иммуногенность) биоаналога Пемброния® оригинальному пембролизумабу [6, 7]. Эти результаты позволяют рассматривать Пемброния® как достойную альтернативу оригинальному пембролизумабу.

Получение и анализ актуальной информации о фармакотерапии пациенток онкологического профиля в реальной клинической практике считается важным элементом реализации целевого показателя «Снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных» национального проекта «Здравоохранение» (утвержденного президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. №16) [8]. Это в конечном счете послужило поводом для инициации на территории РФ многоцентрового мультикогортного постмаркетингового проспективного неинтервенционного исследования эффективности и безопасности применения препарата Пемброния® (международное непатентованное наименование – пембролизумаб), концентрата для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл (производитель – АО «БИОКАД», Россия), у пациенток с распространенными формами ЗНО различных локализаций в реальной клинической практике (PERFECTION), целью которого явилось расширение данных о безопасности и эффективности нового биоаналога пембролизумаба.

Цель исследования – представить промежуточные результаты оценки эффективности и безопасности биоаналога пембролизумаба (Пемброния®) у пациенток с метастатическим и рецидивирующим РШМ в рамках наблюдательного исследования PERFECTION.

Материалы и методы

В исследовании PERFECTION участвуют более 70 центров на территории РФ, из них включенные в исследование пациентки с РШМ получают терапию препаратом Пемброния® в 22 учреждениях. Первичной конечной точкой является частота наилучшего объективного ответа (ЧОО) по стандартам RECIST 1.1 в 6-месячный период после старта терапии. Ко вторичным конечным точкам отнесены:

- динамика объективного ответа;
 - выживаемость без прогрессирования;
 - ОВ;
 - длительность сохранения терапевтического эффекта.
- Мониторинг безопасности включает:
- оценку частоты возникновения и характеристику НЯ и серьезных НЯ*;
 - процент случаев прекращения терапии, связанного с развитием побочных эффектов.

Пациенты, которым показано назначение препарата пембролизумаб и не имеющие противопоказаний к данному препарату, были допущены к участию в исследовании. На момент включения в исследование пациенты должны были получить не менее одного, но не более двух циклов терапии препаратом Пемброния® [9].

В рамках текущего неинтервенционного исследования проведен промежуточный анализ предварительной эффективности терапии на основе метода Флеминга для «однорукавного» исследования, дихотомического показателя (p) – ORR и групповых последовательных методов. Данный метод позволяет

*В исследовании регистрировались НЯ, связанные исключительно с исследуемым препаратом.

Таблица 1. Установленные граничные значения P0 и P1, % Table 1. Established limit values P0 and P1, %				
Нозологическая подгруппа	Код исследования	ЧОО терапии исследования по данным литературы	Установленные граничные значения	
			P0	P1
РШМ	KEYNOTE-826	68,1% (95% ДИ 26,0–74,0)	30	50

получить ориентировочное представление об эффективности препарата на небольшой выборке пациентов в одногрупповом неконтролируемом клиническом исследовании для принятия решения о программе дальнейшей разработки исследуемой терапии. Метод Флеминга предполагает определение точек принятия (Ag) или отклонения (Rg) и применяется для тестирования гипотезы в отношении доли ответчиков (p):

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

где P0 – наибольшее значение доли, которое приводит к заключению о том, что изучаемая терапия недостаточно эффективна, P1 – минимальное значение доли, которое приводит к заключению о приемлемой эффективности изучаемой терапии и рекомендации ее дальнейшего изучения.

В статье подробно рассмотрены результаты предварительной оценки эффективности по методу Флеминга для пациентов с диагнозом РШМ, а также данные промежуточного анализа безопасности. Установленные пограничные значения P0 и P1 определены на основании литературных данных об эффективности препарата пембролизумаб у пациенток с распространенными формами РШМ в исследовании KEYNOTE-826 [5].

Данные представлены в табл. 1.

В исследование PERFECTIO включена 51 пациентка с диагнозом первично метастатического, персистирующего или рецидивирующего РШМ. Характеристики пациенток для каждой стадии анализа представлены в табл. 2. Средний возраст составил 47 лет (диапазон 24–64 года). Все пациентки имели функциональный статус ECOG от 0 до 1. Перед началом лечения у 50 пациенток определен статус PD-L1. Из них у 14 (27,5%) выявлен CPS 1-5, у 10 (19,6%) – CPS 5-10, у 13 (25,5%) – CPS 10-20, у 13 (25,5%) – CPS ≥20. Таким образом, у 50 пациенток подтвержден статус опухолевой экспрессии PD-L1 CPS ≥1.

Из общего числа пациенток 25 (49%) человек ранее получали лечение по поводу основного заболевания: хирургическое лечение проведено у 9 пациенток, хирургическое лечение с последующей ХЛТ/ЛТ – 6, ХЛТ – 13. В ходе хирургического лечения проведены следующие операции: расширенная экстирпация матки с придатками, верхней трети влагалища, тазовой лимфаденэктомией – 10 пациенток, резекция шейки матки и выскабливание цервикального канала – 3 пациентки, эвисцерация малого таза – 1 пациентка, диагностическая лапароскопия – 1 пациентка. У 28 (54,9%) человек установлено первичное метастатическое заболевание.

Пятьдесят (98%) пациенток, включенных в исследование, получали препарат Пемброриа® в дозировке 200 мг каждые 3 нед, и только 1 пациентка – 400 мг каждые 6 нед, 12 (23,5%) пациенток – в монорежиме, 29 (56,9%) – в комбинации с

платиновым дублетом, 2 (3,9%) – в комбинации с препаратом ленватиниб и 8 (15,7%) пациенток – в комбинации с платиновым дублетом и бевацизумабом.

Оценка ЧОО проводилась с использованием критериев оценки ответа на лечение (RECIST v1.1). Из общего числа (51 пациентка) у 46 (90,2%) проведена оценка ЧОО в течение первых 6 мес от начала терапии, ответ зафиксирован у 24 (47,1%) пациенток.

Медиана длительности наблюдения до оценки наилучшего объективного ответа на этапе g1 составила 2,72 мес, на этапе анализа g2 – 2,8 мес.

На основании полученных значений определен размер выборки для проведения предварительной оценки эффективности по методу Флеминга. На стадии g1 включены 27 пациенток. Предварительная оценка эффективности может быть завершена после первой части (g1) при условии демонстрации приемлемой эффективности, если $R \geq R_g$, т.е. для доказательства эффективности у 15 и более пациенток. При этом для закрытия когорты по недостаточной эффективности ответ должен быть зарегистрирован у 8 и менее пациенток ($R \leq A_g$). Если предварительная оценка после первой части не завершена, то проводится повторная предварительная оценка эффективности после второй части (g2), и по ее результатам может быть продемонстрирована приемлемая эффективность, если наблюдаемое кумулятивное число успехов $R \leq R_g$. На стадии g2 анализа целевым порогом для доказательства эффективности будет определение объективного ответа не менее чем у 22 из 53 пациенток. Фактическая мощность составит 0,91, фактическая вероятность ошибки I рода – 0,049 (рис. 1).

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).

Далее представлены результаты промежуточного анализа эффективности и безопасности.

Результаты

В 1 и 2-ю группы исследования включены 27 и 24 пациентки соответственно, которые прошли терапию препаратом Пемброриа®.

На этапе g1 объективный ответ на лечение зафиксирован у 11 (40,7%) из 27 пациенток с РШМ. Согласно протоколу исследования при достижении количества ответов на лечение более 8, но менее 15 пациенток включительно на этапе g1 набор участников для оценки первичной конечной точки должен быть продолжен путем дополнительного включения еще 26 пациенток. Учитывая неинтервенционный характер исследования, а также тот фактор, что исследование являлось мультикогортным, суммарное число пациенток с диагнозом РШМ составило 51. Таким образом, на этапе g2 включены дополнительно только 24 пациентки. Следует учитывать, что дизайн исследования по Флемингу позволяет остановить дальнейшее включение пациентов на любом из этапов исследования после достижения целевого значения ответчиков для доказательства сопоставимой эффективности.

Схемы терапии и дозировки представлены в табл. 3.

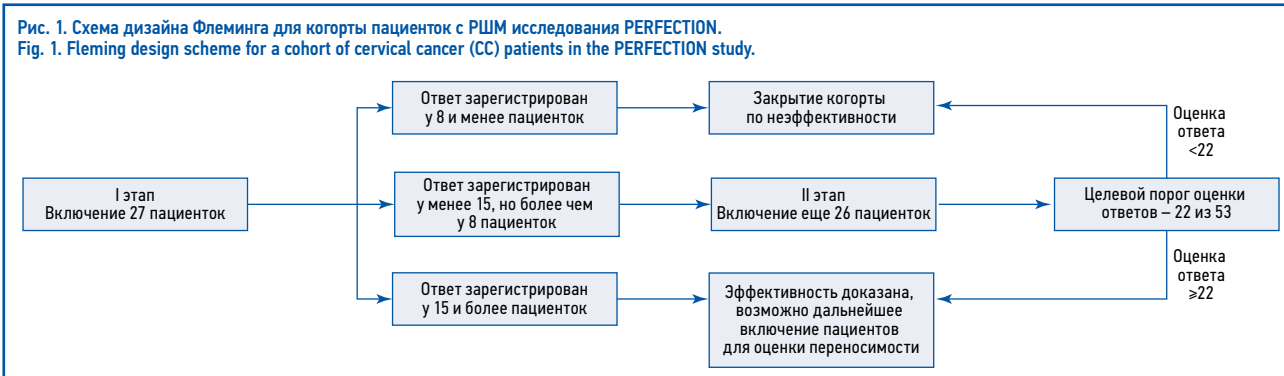


Таблица 2. Характеристика включенных пациенток, РШМ Table 2. Characteristics of the included CC patients		
Характеристики	g1 (n=27)	Всего (n=51)
Медиана возраста (диапазон), лет	46 (33–63)	47 (24–64)
ECOG 0, абс. (%)	8 (29,6)	18 (35,3)
ECOG 1, абс. (%)	19 (70,4)	33 (64,7)
Уровень экспрессии PD-L1 определен, абс. (%)	26 (96,3)	50 (98)
Экспрессия PD-L1, абс. (%)		
PD-L1 (CPS) ≥ 1 – <5	9 (33,3)	14 (27,5)
PD-L1 (CPS) ≥ 5 – <10	7 (25,9)	10 (19,6)
PD-L1 (CPS) ≥ 10 – <20	6 (22,2)	13 (25,5)
PD-L1 (CPS) ≥ 20	4 (14,8)	13 (25,5)
Наличие метастазов в легком, абс. (%)	6 (22,2)	14 (27,5)
Наличие метастазов в печени, абс. (%)	5 (18,5)	7 (13,7)
Наличие метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, абс. (%)	10 (37)	19 (37,3)
Предшествующая терапия		
Да, абс. (%)	13 (48,1)	25 (49,0)
Операция по поводу основного заболевания, абс. (%)	9 (33,3)	15 (29,4)

На этапе g2 анализа объективный ответ зарегистрирован у 24 (47,1%) пациенток; табл. 4. Для подтверждения эффективности препарата Пемброриа® на данном этапе требовалось достижение объективного ответа не менее чем у 22 пациенток. Таким образом, препарат Пемброриа® продемонстрировал соответствие оригинальной схеме терапии при РШМ.

Безопасность. Оценка профиля безопасности осуществлялась в общей популяции (n=51) пациентов. Все зарегистрированные за первые 6 мес наблюдения НЯ были отнесены к иоНЯ. Всего было зафиксировано 6 иоНЯ у 5 пациенток (9,8%), из них: в 5 случаях (9,8%) был зарегистрирован иммуноопосредованный гипотиреоз и в 1 случае – аутоиммунный нефрит (2%). Пять из шести иоНЯ были 1–2 степени тяжести по СТСАЕ 5.0. В одном случае был зарегистрирован иммуноопосредованный нефрит 3-й степени, приведший к отмене терапии пембролизумабом. Впоследствии у пациентки наблюдалось снижение степени тяжести НЯ до 1-й степени. Ни одно из выявленных иоНЯ не было отнесено к серьезным.

Обсуждение

Возможности лечения метастатического, персистирующего и рецидивирующего РШМ на протяжении нескольких десятилетий ограничены применением ПЛТ с блокаторами неоангиогенеза, зачастую представляющей собой высокотоксичные схемы, требующие активного мультидисциплинарного ведения пациенток [10]. В последние годы более глубокое понимание взаимодействия иммунной системы организма-хозяина с опухолью, вызванной вирусом папилломы человека, и разработка новых терапевтических средств, нацеленных на иммунные контрольные точки, вызвали интерес к использованию иммунотерапии при РШМ. Добавление пембролизумаба к стандартной ХТ привело к клинически значимому улучшению выживаемости для данной прогностически неблагоприятной группы больных РШМ в исследовании KEYNOTE-826.

В популяцию проспективного наблюдательного исследования PERFECTION включена 51 пациентка с диагнозом первично метастатического, персистирующего и рецидивирующего РШМ с целью установить эффективность препарата Пемброриа®. Пациентки получали лечение препаратом пембролизумаб в монорежиме, в комбинации с платиносодержащей ХТ или с таргетной терапией. Оценка эффективности препарата Пемброриа® осуществлялась методом Флеминга, в результате которого анализ данных показал эффективность препарата Пемброриа® во второй стадии исследования (g2) с достижением объективного ответа у 47,1% пациенток. По итогам промежуточного

Таблица 3. Назначенная терапия, включающая препарат Пемброриа®, абс. (%) Table 3. Administered therapy including Pembrolizumab®, n (%)			
Параметры		g1 (n=27)	Всего (n=53)
Схема терапии с Пемброриа®	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин	14 (51,9)	29 (56,9)
	Монотерапия, пембролизумаб	8 (29,6)	12 (23,5)
	Пембролизумаб + левватиниб	1 (3,7)	2 (3,9)
	Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб	4 (14,8)	8 (15,7)
Дозировка пембролизумаба	200 мг каждые 3 нед	27 (100,0)	50 (98,0)
	400 мг каждые 6 нед	0 (0,0)	1 (2,0)

Таблица 4. Оценка ответа, абс. (%) Table 4. Evaluation of response, n (%)			
Параметры		g1 (n=27)	Всего (n=51)
Оценка ответа	Есть	23 (85,2)	46 (79,2)
	Нет	4 (14,8)	5 (18,8)
	Всего	27 (100,0)	51 (100,0)
Объективный ответ	Нет	16 (59,3)	27 (52,9)
	Да	11 (40,7)	24 (47,1)
	Всего	27 (100,0)	51 (100,0)

анализа полученные данные по ЧОО сопоставимы с исследованием KEYNOTE-826. Нумерические различия по ЧОО с исследованием KEYNOTE-826 связаны с несколькими факторами. Во-первых, доля пациентов с добавлением бевацизумаба к платиновому дублету и пембролизумабу в KEYNOTE-826 превысила 63%, а в данном исследовании таких пациентов было только 15,7%. В исследовании PERFECTION в подгруппе таковых пациентов ЧОО составила 62,5%, частота полных ответов – 37,5%. Во-вторых, данное исследование включало большую группу пациентов, получавших пембролизумаб в монорежиме (23,5%). ЧОО в данной подгруппе оказалась ожидаемо ниже – 33,3%, полных ответов – 8,3%. В-третьих, часть пациентов, у которых ответ не оценивался или наблюдалась стабилизация процесса в течение 6 мес от начала терапии, ответили на терапию в дальнейшем, в исследовании KEYNOTE-826 учитывались же ответы за весь период исследования. В исследовании PERFECTION также наблюдается благоприятный профиль безопасности Пемброриа®, что особенно важно для некоторых категорий пациентов [11–13]. Так, среди пациенток с РШМ зарегистрировано 5 НЯ 1–2-й степени и 1 НЯ – 3-й степени по СТСАЕ 5.0. Для сравнения: в исследовании KEYNOTE-826 потенциально иммуноопосредованные НЯ наблюдались у 34,5% пациентов в группе препарата пембролизумаб.

Заключение

Промежуточный анализ наблюдательного исследования PERFECTION продемонстрировал сопоставимую эффективность по ЧОО препарата Пемброриа® с оригинальным препаратом пембролизумаб в популяции больных РШМ и приемлемый профиль безопасности у пациенток с метастатическим, персистирующим и рецидивирующим РШМ и может рассматриваться как оптимальная опция, позволяющая не только экономить ресурс здравоохранения, но и обеспечить пациентов высокоэффективной опцией в рамках импортозамещения. Более низкая частота иммуноопосредованных НЯ в нашем исследовании требует дальнейшего анализа, включая оценку длительности наблюдения.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи

сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании АО «БИОКАД».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company BIOCAD JSC.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «БИОКАД». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company BIOCAD JSC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

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.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки 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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/23-cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. Accessed: 15.04.2025.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2023 godu (zabolevayemost i smertnost). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoy. Moscow: MNIIOI im. PA Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
- Рак шейки матки. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/537_3 Ссылка активна на 15.04.2025 [Cervical cancer. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/537_3 Accessed: 15.04.2025 (in Russian)].
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649–55.
- Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5505–11.
- 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 (Pembrooria). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):215–30 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Лактионов К.К., Федянин М.Ю., Строяковский Д.Л., и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. *Современная Онкология*. 2024;26(4):454–66 [Laktionov KK, Fedyanin M, Stroyakovskiy DL, et al. Interim results analysis of the PERFECTION observational study in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):454–66 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2024.4.203109
- Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. №16). Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/#review>. Ссылка активна на 14.01.2025 [Passport of the national project "Healthcare" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, protocol of December 24, 2018 No. 16. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/#review>. Accessed: 14.01.2025 (in Russian)].
- Общая характеристика лекарственного препарата Пемброриа®. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=696d820d-7a20-4bbf-b319-06c6dbd5f110. Ссылка активна на 14.01.2025 [General characteristics of the medicinal product Pembrooria®. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=696d820d-7a20-4bbf-b319-06c6dbd5f110. Accessed: 14.01.2025 (in Russian)].
- Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В., и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная Онкология*. 2023;25(1):115–22 [Sapozhnikov KV, Sorokina IV, Gusev AV, et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(1):115–22 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.1.202138
- Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:58 [Litovkin AV, Parfenov IuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Formy okazania palliativnoi pomoshchi litsam starshei vrozrastnoi gruppy s onkologiei. *Sovremennye problemy nauki i obrazovania*. 2017;4:58 (in Russian)].
- Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:335 [Ashour AZ, Litovkin VA, Belov VG, et al. Analysis of health and social needs of cancer patients of older age groups in palliative care. *Sovremennye problemy nauki i obrazovania*. 2015;5:335 (in Russian)].
- Заплутанов В.А., Литовкин А.В., Белов В.Г., и др. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(2):25–8 [Zaplutanov VA, Litovkin AV, Belov VG, et al. Quality of life in elderly and senile cancer patients. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(2):25–8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

15.05.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU