

Безопасность применения препарата Пемброриа® в рамках переключения по немедицинским показаниям с препарата Китруда® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций: исследование REFLECTION

Е.Л. Чойнзон^{1,2}, А.А. Феденко³, Н.А. Фалалеева⁴, Т.В. Андреева⁵, С.Г. Афанасьев¹, З.А. Бакаев⁶, Д.И. Валиев⁷, А.А. Волков⁸, Л.А. Коломиец¹, Т.В. Крашихина⁹, С.В. Миллер¹, В.В. Михалюк¹⁰, А.Н. Оглоблин¹¹, С.А. Орлова¹², С.В. Паталяк¹, И.А. Покатаев¹³, Н.О. Попова¹, О.В. Ребрина⁵, Р.Н. Сафин¹⁴, И.Ю. Страдаева¹⁵, Ю.В. Трефилова¹⁶, И.С. Усольцева¹⁷, Е.А. Усынин¹, С.В. Шаров¹⁸, Д.Ю. Юкальчук¹⁹, А.Р. Ясиева¹³

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

⁵ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;

⁶ГБУЗ МО «Химкинская больница», Химки, Россия;

⁷ГАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница №8», Челябинск, Россия;

⁸ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи», Уфа, Россия;

⁹ООО «Московский центр восстановительного лечения», Химки, Россия;

¹⁰БУ «Нижневартковский онкологический диспансер», Нижневартковск, Россия;

¹¹БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия;

¹²АУ ЧР «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия;

¹³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹⁴ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

¹⁵ООО «ПЭТ-Технолоджи», Балашиха, Россия;

¹⁶ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

¹⁸ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

¹⁹ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чойнзон Евгений Лхамцыренович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ», зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: center@tnimc.ru

Феденко Александр Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», врач-онколог

Андреева Татьяна Вячеславовна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием, врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Афанасьев Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Бакаев Зелымхан Ахметович – зав. отд.-нием, врач-онколог ГБУЗ МО «Химкинская больница»

[✉]Evgeny L. Choyzonov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center, Siberian State Medical University. E-mail: center@tnimc.ru; ORCID: 0000-0002-3651-0665; SCOPUS ID: 6603352329

Alexander A. Fedenko – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4927-5585

Natalia A. Falaleeva – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Tatiana V. Andreeva – Department Head, Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary

Sergei G. Afanas'ev – D. Sci. (Med.), Prof., Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Zelimkhan A. Bakaev – Department Head, Khimki Hospital

Аннотация

Обоснование. Пострегистрационные наблюдательные исследования с переключением терапии с оригинального препарата на биоаналог по немедицинским показаниям позволяют оценить безопасность и эффективность данного рода переключений в условиях реальной клинической практики.

Цель. Оценка безопасности и эффективности немедицинского переключения с оригинального препарата Китруда® на биоаналогичный препарат Пемброриа® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) различных локализаций в реальной клинической практике (REFLECTION).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных электронных историй болезней из 21 медицинского учреждения Российской Федерации за период 2020–2023 гг. Включены данные пациентов с ЗНО различных локализаций, получивших не менее 2 введений препарата Китруда® с последующим переключением на препарат Пемброриа® по немедицинским показаниям (не менее 2 введений). Первичный показатель: частота иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР) любой степени тяжести. Вторичные показатели: частота возникновения иоНР различных степеней тяжести и инфузионных реакций, частота объективного ответа на терапию (по критериям RECIST 1.1).

Результаты. В анализ включены данные 382 больных (муж/жен 200/182, медиана возраста – 62 года) немелкоклеточным раком легкого (24,1%), почечно-клеточным раком (23,3%), меланомой (20,4%) и ЗНО других локализаций. Пациенты получали препарат Китруда® на 1 и 2-й линиях (54,2 и 25,4% пациентов соответственно), на 3 или 4-й линиях (14,1%) или в рамках адъювантной терапии (6,3%), 50,5% – получали пембролизумаб в режиме монотерапии. Медианы числа введений составили 7,0 и 5,0 для Китруда® и Пемброриа® соответственно. ИоНР зарегистрированы у 44 (11,5%) пациентов (60 иоНР, включая 40 иоНР у 35 (9,2%) пациентов на фоне применения препарата Китруда® и 20 иоНР – у 17 (2,4%) пациентов – на Пемброриа®. Наиболее часто регистрируемые иоНР – гипотиреоз, гипертиреоз и гепатит; частота данных иоНР была выше на фоне применения препарата Китруда® (EAER для гипотиреоза 0,00422 и 0,00144, для гепатита – 0,00124 и 0,00096 соответственно). Зарегистрировано 5 случаев гипертиреоза у пациентов, получавших Китруда® (EAER 0,00124), которые разрешились до переключения на Пемброриа®. Инфузионные реакции и летальные исходы в связи с иоНР не зарегистрированы. Частота объективного ответа была сопоставима и составила 104 (32,6%) и 90 (29,2%) больных на фоне терапии Китруда® и Пемброриа® соответственно. Большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием после переключения на Пемброриа® [прогрессирование зарегистрировано у 29 (9,4%) пациентов после переключения на биоаналог].

Заключение. В рамках проведенного исследования профили безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® были удовлетворительными и сопоставимыми. Переключение с терапии препаратом Китруда® на Пемброриа® не сопровождалось увеличением частоты и степени тяжести иоНР. Переключение с препарата Китруда® на Пемброриа® позволяет сохранить контроль над заболеванием у большинства пациентов.

Ключевые слова: Пемброриа®, пембролизумаб, биоаналог, PD-1-ингибитор, иммуноопосредованные нежелательные реакции, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммунотерапия, клинические исследования

Для цитирования: Чойнзонов Е.Л., Феденко А.А., Фалалеева Н.А., Андреева Т.В., Афанасьев С.Г., Бакаев З.А., Валиев Д.И., Волков А.А., Коломиец Л.А., Крашихина Т.В., Миллер С.В., Михалюк В.В., Оглоблин А.Н., Орлова С.А., Паталяк С.В., Покатаев И.А., Попова Н.О., Ребрина О.В., Сафин Р.Н., Страдаева И.Ю., Трефилова Ю.В., Усолцева И.С., Усынин Е.А., Шаров С.В., Юкальчук Д.Ю., Ясиева А.Р. Безопасность применения препарата Пемброриа® в рамках переключения по немедицинским показаниям с препарата Китруда® у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций: исследование REFLECTION. Современная Онкология. 2024;26(2):**–***. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202744

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Валиев Данила Ильдарович – зав. онкологическим отд-нием поликлиники ГАУЗ ОЗП «ГКБ №8»

Danila I. Valiev – Department Head, City Clinical Hospital No. 8

Волков Александр Александрович – глав. врач, зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ООО «Центр ПЭТ-Технолдж»

Aleksandr A. Volkov – Chief doctor, PET Technology Center LLC

Коломиец Лариса Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием гинекологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Larisa A. Kolomiets – D. Sci. (Med.), Prof., Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

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

Tatiana V. Krashikhina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Center for Restorative Treatment LLC

Миллер Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. отд-нием торакальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Sergei V. Miller – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Михалюк Виктория Викторовна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром БУ НОД

Viktoriia V. Mikhaliuk – Department Head, Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary

Оглоблин Андрей Николаевич – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) БУЗ ОО ООД

Andrei N. Ogloblin – Department Head, Oryol Oncological Dispensary

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

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

Паталяк Станислав Викторович – канд. мед. наук, зав. отд-нием системной и персонализированной терапии опухолей Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Stanislav V. Pataliak – Cand. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital. ORCID: 0000-0001-9864-3837; SCOPUS ID: 57768633700

Попова Наталия Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Nataliia O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Ребрина Олеся Викторовна – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

Olesia V. Rebrina – oncologist, Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary

Сафин Рустем Нурисламович – зав. отд-нием химиотерапии №1 ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала»

Rustem N. Safin – Department Head, Sigal Republican Clinical Oncologic Dispensary

Страдаева Ирина Юрьевна – зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ООО «ПЭТ-Технолдж»

Irina Iu. Stradaeva – Department Head, PET-Technology LLC

Safety of Pembroria® during non-medical switching from Keytruda® in patients with advanced malignant neoplasms of various localizations: the REFLECTION real-world study

Evgeny L. Choyzonov^{✉1,2}, Alexander A. Fedenko³, Natalia A. Falaleeva⁴, Tatiana V. Andreeva⁵, Sergei G. Afanas'ev¹, Zelimkhan A. Bakaev⁶, Danila I. Valiev⁷, Aleksandr A. Volkov⁸, Larisa A. Kolomiets¹, Tatiana V. Krashikhina⁹, Sergei V. Miller¹, Viktoriia V. Mikhaliuk¹⁰, Andrei N. Ogloblin¹¹, Svetlana A. Orlova¹², Stanislav V. Pataliak¹, Ilya A. Pokataev¹³, Nataliia O. Popova¹, Olesia V. Rebrina⁵, Rustem N. Safin¹⁴, Irina Iu. Stradaeva¹⁵, Luliia V. Trefilova¹⁶, Inessa S. Usol'tseva¹⁷, Evgenii A. Usynin¹, Sergey V. Sharov¹⁸, Denis Iu. Iukal'chuk¹⁹, Aishat R. Iasieva¹³

¹Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

⁵Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;

⁶Khimki Hospital, Khimki, Russia;

⁷City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russia;

⁸PET Technology Center LLC, Ufa, Russia;

⁹Moscow Center for Restorative Treatment LLC, Khimki, Russia;

¹⁰Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia;

¹¹Oryol Oncological Dispensary, Oryol, Russia;

¹²Republican Clinical Oncologic Dispensary, Cheboksary, Russia;

¹³Yudin Moscow City Hospital, Moscow, Russia;

¹⁴Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

¹⁵PET-Technology LLC, Balashikha, Russia;

¹⁶Perm Krai Clinical Hospital, Perm, Russia;

¹⁷Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

¹⁸Clinical Oncologic Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia;

¹⁹Regional Oncologic Dispensary, Irkutsk, Russia

Введение

Применение биологических препаратов существенно расширило возможности и индивидуализировало подходы к терапии хронических заболеваний, в том числе в сфере онкологии. Сложность и дороговизна процесса разработки оригинального биопрепарата (и, как следствие, высокая стоимость продукта) привели к масштабному внедрению биоаналогичных препаратов (биосимиляров). Это позволило увеличить число пациентов, имеющих доступ к таргетной терапии онкологических заболеваний, на 44% в течение последних 10 лет [1]. Одним из последних достижений фармакологии является внедрение иммунотерапии злокачественных новообразований (ЗНО). Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) представлены моноклональными антителами,

аффинными к белку запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1 – PD-1), его лиганду (programmed cell death ligand 1 – PD-L1) и гликопротеину цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4) [2]. Ответ на терапию в результате подавления сигнального пути PD-1 обусловлен реактивацией опухоли-специфичных Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, что обеспечивает улучшение способности иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки [3, 4].

Иммунопрепараты класса ИКТ стали стандартом терапии ряда опухолей ввиду улучшенных показателей выживаемости по сравнению со стандартными схемами терапии 1 и 2-й линий, а также приемлемого профиля безопасности, особенно при применении в монорежимах [5]. Для препаратов класса

Информация об авторах / Information about the authors

Трефилова Юлия Викторовна – зав. онкологическим отд-нием ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" ПККБ»

Усольцева Инесса Станиславовна – и.о. зав. отд-нием амбулаторной химиотерапии ГБУЗ СООД

Усынн Евгений Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием общей онкологии Научно-исследовательского института онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ»

Шаров Сергей Викторович – канд. мед. наук, 1-й зам. глав. врача (по лекарственному обеспечению) ГБУЗ КОД №1

Юкальчук Денис Юрьевич – зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ГБУЗ ООД

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

Luliia V. Trefilova – Department Head, Perm Krai Clinical Hospital

Inessa S. Usol'tseva – Department Head, Sakhalin Regional Oncologic Dispensary

Evgenii A. Usynin – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center

Sergey V. Sharov – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncologic Dispensary No. 1. ORCID: 0000-0002-8715-2992

Denis Iu. Iukal'chuk – Department Head, Regional Oncologic Dispensary

Aishat R. Iasieva – oncologist, Yudin Moscow City Hospital

Abstract

Background. Post-registration observational studies with switching therapy from the original drug to a biosimilar for non-medical indications allow us to assess the safety and effectiveness of this type of switching in real clinical practice.

Aim. Evaluation of the safety and effectiveness of non-medical switching from the original drug Keytruda® to the biosimilar drug Pembrolizumab® in patients with various oncological pathologies in real clinical practice (REFLECTION).

Materials and methods. A retrospective analysis of data from electronic medical records from 21 medical institutions of the Russian Federation for the period 2020–2023 was carried out. Data were included from patients with cancer of various locations who received at least 2 injections of Keytruda® followed by switching to Pembrolizumab® for non-medical indications (at least 2 injections). Primary criteria: incidence of immune-mediated adverse reactions (ImARs) of any severity. Secondary indicators: incidence of ImARs of various degrees of severity and infusion reactions, frequency of objective response rate (according to RECIST 1.1 criteria).

Results. The analysis included data from 382 patients (male/female 200/182, median age 62 years) with NSCLC (24.1%), RCC (23.3%), melanoma (20.4%) and cancer of other localization. Patients received Keytruda® on 1st and 2nd lines (54.2 and 25.4% of patients, respectively), on 3 or 4 lines (14.1%), or as part of adjuvant therapy (6.3%). 50.5% of patients received pembrolizumab as monotherapy. The median number of administrations was 7.0 and 5.0 for Keytruda® and Pembrolizumab®, respectively. ImARs were registered in 44 (11.5%) patients (60 ImARs), including 40 ImARs in 35 (9.2%) patients while using Keytruda® and 20 ImARs in 17 (2.4%) patients with Pembrolizumab®. The most common ImARs were hypothyroidism, hyperthyroidism, and hepatitis; the frequency of these ImARs was higher with Keytruda® (EAER for hypothyroidism 0.00422 and 0.00144, for hepatitis – 0.00124 and 0.00096, respectively). All 5 reported cases of hyperthyroidism in patients on Keytruda® (EAER 0.00124), were resolved before switching to Pembrolizumab®. No infusion-related reactions or deaths due to ImARs have been reported. The objective response rate was comparable – 104 (32.6%) and 90 (29.2%) patients on Keytruda® and Pembrolizumab® therapy, respectively. Most patients maintained disease control after switching to Pembrolizumab® [progression was recorded in 29 (9.4%) patients after switching to a biosimilar].

Conclusion. The safety profiles of Keytruda® and Pembrolizumab® were satisfactory and comparable in this study. Switching from therapy with Keytruda® to Pembrolizumab® is not accompanied by an increase in the frequency or severity of ImARs. Switching from Keytruda® to Pembrolizumab® maintains disease control in most patients.

Keywords: Pembrolizumab, biosimilar, PD-1 inhibitor, immune-mediated adverse reactions, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, clinical researches

For citation: Choyznov EL, Fedenko AA, Falaleeva NA, Andreeva TV, Afanas'ev SG, Bakaev ZA, Valiev DI, Volkov AA, Kolomiets LA, Krashikhina TV, Miller SV, Mikhaluk VV, Ogloblin AN, Orlova SA, Pataliak SV, Pokataev IA, Popova NO, Rebrina OV, Safin RN, Stradaeva Iu, Trefilova IV, Usol'tseva IS, Usynin EA, Sharov SV, Iukal'chuk Dlu, Isieva AR. Safety of Pembrolizumab® during non-medical switching from Keytruda® in patients with advanced malignant neoplasms of various localizations: the REFLECTION real-world study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):**–***. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202744

ИКТ характерно развитие особого типа нежелательных явлений, иммуноопосредованных нежелательных реакций (иоНР), которые могут проявляться со стороны различных органов и систем органов [6].

Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между трансмембранным рецептором PD-1 активированных Т-клеток и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках [7, 8]. Противоопухолевая активность пембролизумаба направлена не только на опухоли определенного типа; большая часть мутантных неоантигенов в MMR-дефицитных опухолях (с микросателлитной нестабильностью) чувствительны к блокаде контрольных точек вне зависимости от тканевого происхождения опухоли [8, 9]. Препарат Пемброриа® (международное непатентованное наименование: пембролизумаб), АО «БИОКАД», Россия, является биоаналогом по отношению к оригинальному препарату Китруда®. Препарат Пемброриа® получил регистрацию в России в декабре 2022 г. (ЛП-008684). Результаты двойного слепого рандомизированного исследования I фазы (BCD-201-1) у пациентов с распространенными формами меланомы и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) подтвердили эквивалентность показателей фармакокинетики и сопоставимость профилей безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® [2].

Отдельной сложной задачей в клинической разработке биоаналогов является доказательство отсутствия различий в их безопасности с оригинальным препаратом. Безопасность и иммуногенность биоаналогов должны исследоваться не только в рамках регистрационных исследований, чувствительность которых в отношении редко встречающихся явлений может быть ограничена, но и на пострегистрационном этапе, с участием большего числа пациентов и в условиях реальной клинической практики. Кроме того, в текущей общественно-политической ситуации обеспечение бесперебойного доступа к таргетной терапии становится более актуальным. Для решения проблемы дефектуры оригинального лекарственного препарата в реальной клинической практике все чаще применяется немедицинское переключение с оригинального

биопрепарата на биоаналог. Для решения этих задач проводятся пострегистрационные исследования для оценки безопасности и эффективности применения биоаналога при переключении с оригинального препарата по немедицинским показаниям (немедицинское переключение) согласно стандартным подходам реальной клинической практики и инструкции по медицинскому применению препарата. Под немедицинским переключением понимается изменение назначенного стабильному пациенту лекарственного средства на другое лекарственное средство по причинам, отличным от отсутствия клинического ответа, побочных эффектов или плохой приверженности терапии.

Данное исследование проведено с целью оценки безопасности переключения по немедицинским показаниям пациентов с распространенными формами ЗНО различных локализаций с оригинального препарата Китруда® на биоаналогичный препарат Пемброриа® в реальной клинической практике, а также оценки эффективности препарата Пемброриа® у пациентов, получавших препарат Пемброриа® в течение 6 мес и более.

Материалы и методы

В рамках исследования проведен ретроспективный сбор и анализ данных по безопасности и эффективности применения препарата Пемброриа® в реальной клинической практике. Анализ выполнен на основании предоставленной базы данных электронных историй болезней пациентов из 21 лечебно-профилактического учреждения в различных субъектах Российской Федерации за период 2020–2023 гг.: БУЗ ОО ООД (г. Орел), ОГБУЗ СООКД (г. Смоленск), БУЗ ВО «ВОКБ №2» (г. Вологда), ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» (г. Москва), ООО МЦВЛ «Консилиум» (г.о. Мытищи), ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" ПККБ» (г. Пермь), ГБУЗ СК СККОД (г. Ставрополь), ГБУЗ СОКОД (г. Южно-Сахалинск), ГБУЗ «КОД №1» (г. Краснодар), ГБУЗ ООД (г. Иркутск), ГАУЗ ОЗП «ГКБ №8» (г. Челябинск), БУ НОД (г. Нижневартовск), ГАУЗ «РКОД им. проф. М.З. Сигала» (г. Казань), АУ ЧР РКОД (г. Чебоксары), ОГБУЗ БООД (г. Белгород), ОГБУЗ ЯО ОКОБ (г. Ярославль), ОБУЗ ИвоОД (г. Иваново), ГБУЗ ММКЦ

«Коммунарка» (г. Москва), ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск» (г. Подольск), ГБУЗ МО «Химкинская больница» (г. Химки), ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи» (г. Уфа).

В анализ включены данные 382 пациентов с распространенными формами ЗНО различных локализаций, которые получили терапию препаратом Пемброриа® (АО «БИОКАД», Россия), назначенным в рамках переключения с оригинального препарата Китруда® (ООО «МСД Фармасьютикалс», США) по немедицинским показаниям. В анализ включены данные пациентов, соответствовавших критериям: возраст – 18 лет и старше; гистологически подтвержденный диагноз ЗНО; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению пембролизумаба в рутинной клинической практике; предшествующая терапия препаратом Китруда® (не менее 2 введений) с переводом на Пемброриа® по немедицинским показаниям (до включения в исследование выполнено не менее 2 введений с документальным подтверждением); после переключения на препарат Пемброриа® терапия в рамках данной линии не менялась на другой препарат ИКТ. Критериями невключения в анализ являлись наличие противопоказаний к назначению Пемброриа® (согласно инструкции по медицинскому применению), выявление несоответствия критериям отбора и административные причины (прекращение исследования спонсором или регуляторными органами).

В исследование включали пациентов, получавших любые предшествующие схемы цитотоксической терапии (в т.ч. таргетные и иммуноонкологические препараты), у которых на последней линии применялся препарат Китруда® в монотерапии или в составе комбинированных схем в рамках зарегистрированных показаний (не менее 2 введений) и которые переведены на препарат Пемброриа®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл (АО «БИОКАД», Россия), в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии (не менее 2 введений). Перевод на препарат Пемброриа® осуществлен по немедицинским показаниям, введение препарата производилось в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Первичным исследуемым показателем являлась частота случаев развития иоНР любой степени тяжести. В качестве вторичных показателей безопасности анализировали частоту возникновения иоНР различной степени тяжести (1–2-й степени, 3–4-й степени, 5-й степени) и инфузионных реакций. Эффективность оценивалась на основании частоты объективного ответа (ЧОО и ОО) опухоли: полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) при оценке по критериям RECIST 1.1. Для оценки степени тяжести НР использовались критерии Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 Национального института онкологии США [10]. Для определения степени причинно-следственной связи с применением препарата использовали шкалу Национального института онкологии США, дополненную описанием степеней связи из критериев Всемирной организации здравоохранения.

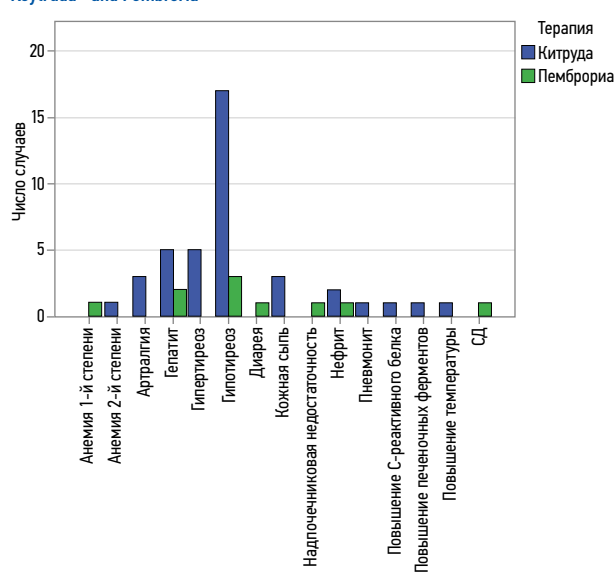
Данные пациентов собирали ретроспективно в обезличенном виде, поэтому исследование не требовало рассмотрения и одобрения этическим комитетом предоставившей их медицинской организации. Исследование проведено с соблюдением правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и применимых нормативно-правовых требований законодательства Российской Федерации. Так как в исследовании не планировалось тестирование статистических гипотез, размер выборки определен императивно.

Результаты

Общая характеристика популяции

В анализ включены данные 382 пациентов (200 мужчин, 182 женщины), медиана возраста составила 62 года. В структуре диагнозов преобладали НМРЛ (24,1%), почечно-клеточный рак – ПКР (23,3%) и меланома (20,4%). С частотой от 1 до 10% зарегистрированы рак эндометрия (7,6%), рак шейки матки (6,8%), плоскоклеточный рак головы и шеи (6,3%), колоректальный и уротелиальный рак (по 2,6%), рак желудка (1,6%),

Рис. 1. ИоНР на фоне применения препаратов Китруда® и Пемброриа®.
Fig. 1. Immune-mediated adverse reactions (ImARs) during therapy with Keytruda® and Pembrolina®



плоскоклеточный рак кожи (1,3%), рак пищевода (1,0%). В анализ также включены пациенты с гепатоцеллюлярным раком, карциномой Меркеля, классической лимфомой Ходжкина, опухолями головы и шеи, саркомой, раком яичников, трижды негативным раком молочной железы (<1% каждой нозологии).

Оценка безопасности

Большинство включенных в исследование пациентов получали препарат Китруда® в рамках 1 или 2-й линии терапии (54,2 и 25,4% пациентов соответственно), 14,1% больных препарат назначен в 3 или 4-й линии терапии, 6,3% пациентам – в рамках адъювантной терапии. Примерно 1/2 (50,5%) пациентов получали препарат в режиме монотерапии, реже назначали комбинации с ингибиторами тирозинкиназ (акситиниб, ленватиниб – 30,4%) и триплетные комбинации (с таксанами, препаратами платины и др.) – 9,9%. Большинство (80,6%) больных получали препарат Китруда® в режиме 200 мг с интервалом 21 день, реже – в режиме 400 мг через 42 дня (19,4%). Всего пациенты получили 10,6±8,78 введения препарата Китруда® (от 2 до 68 введений, медиана 7,0), средняя продолжительность терапии составила 9,69±7,88 мес (от 1,4 до 50,7 мес, медиана 7,09). После переключения на препарат Пемброриа® пациенты получили еще 5,4±2,63 введения пембролизумаба (от 2 до 13 введений, медиана 5,0) в течение 6,71±2,5 мес (от 1 до 16,4 мес, медиана 6,78).

Нежелательные реакции. В популяцию оценки безопасности включены данные всех включенных 382 пациентов, получавших терапию пембролизумабом (Китруда® с последующим переводом на Пемброриа®). Инфузионные реакции на введение препаратов не зарегистрированы. ИоНР зарегистрированы у 44 (11,5%) пациентов (60 иоНР), включая 40 иоНР у 35 (9,2%) пациентов на фоне применения препарата Китруда® и 20 иоНР у 17 (2,4%) пациентов – на Пемброриа®. ИоНР возникали в среднем на 6–7-м введении препарата Китруда® и на 2-м введении Пемброриа®. У 31 пациента иоНР, возникшие при применении Китруда®, разрешились до переключения, у 9 пациентов после перевода на Пемброриа® 10 иоНР сохранялись (3 случая артралгии, 4 случая гипотиреоза, 3 случая гипертиреоза). Течение данных иоНР не ухудшалось в ходе последующего лечения Пемброриа®. У 6 пациентов после перехода на Пемброриа® отмечалось повторное возникновение иоНР после их разрешения в период терапии Китруда®.

Наиболее часто регистрируемыми в исследовании иоНР были гипотиреоз, гипертиреоз и гепатит (рис. 1). Зарегистрировано 5 случаев гипертиреоза у пациентов, получавших Китруда®

Предпочтительный термин иоНР	Китруда®		Пемброриа®	
	абс./Е (%)	EAER*	абс./Е (%)	EAER*
Анемия 1-й степени	–	–	1 (0,3)	0,00048
Анемия 2-й степени	1 (0,3)	0,00025	–	–
Артралгия	3 (0,8)	0,00074	–	–
Гепатит	5 (1,3)	0,00124	2 (0,5)	0,00096
Гипертиреоз	5 (1,3)	0,00124	–	–
Гипотиреоз	17 (4,5)	0,00422	3 (0,8)	0,00144
Диарея	–	–	1 (0,3)	0,00048
Кожная сыпь	3 (0,8)	0,00074	–	–
Надпочечниковая недостаточность	–	–	1 (0,3)	0,00048
Нефрит	1/2 (0,3)	0,00050	1 (0,3)	0,00048
Пневмонит	1 (0,3)	0,00025	–	–
Повышение печеночных ферментов	1 (0,3)	0,00025	–	–
Повышение С-реактивного белка	1 (0,3)	0,00025	–	–
Повышение температуры	1 (0,3)	0,00025	–	–
СД	–	–	1 (0,3)	0,00048
Всего	35/40 (9,2)	0,00992	9/10 (2,4)	0,00433

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: доли рассчитаны от всех пациентов в популяции; абс. – число пациентов с иоНР; Е – число зарегистрированных иоНР, если отличается от числа пациентов; СД – сахарный диабет.
*EAER (exposure adjusted event rate) – частота НЯ на пациента с учетом периода наблюдения.

(EAER 0,00124), которые разрешились до переключения на Пемброриа® (табл. 1).

У большинства пациентов иоНР, зарегистрированные при применении препаратов Китруда® и Пемброриа®, были 1–2-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0 (80 и 55,5% соответственно); табл. 2. Зафиксировано 12 иоНР 3–4-й степени тяжести у 11 пациентов, из них 7 иоНР возникли у 7 пациентов, получавших Китруда®, и 5 иоНР – у 4 пациентов после перехода на Пемброриа®. Пациенты с иоНР 3–4-й степени тяжести получали комбинированное лечение с ингибиторами тирозинкиназ и/или химиотерапией. На фоне терапии Китруда® иоНР 3–4-й степени тяжести включали гепатит (3 иоНР), гипотиреоз (1 иоНР), кожную токсичность (1 иоНР), нефрит (1 иоНР) и иммуноопосредованный гепатит (1 иоНР). После переключения на Пемброриа® наблюдались иммуноопосредованный гепатит (2 иоНР), надпочечниковая недостаточность (1 иоНР), иммуноопосредованный сахарный диабет – СД (1 иоНР) и нефрит (1 иоНР). Гепатит и СД разрешились полным выздоровлением. Летальных исходов в связи с развитием иоНР не было. У значительной части пациентов с доступными данными об исходе иоНР отмечалось полное выздоровление: 23 иоНР у 21 (60,0%) пациента, принимавшего Китруда®, и 4 иоНР у 4 (44,4%) пациентов – Пемброриа®; 2 (0,5%) пациентам терапию отменили в связи с развитием гепатита и нефрита.

Летальные исходы. На момент проведения анализа зарегистрировано 8 (2%) летальных исходов. Смерть 3 пациентов ассоциирована с основным заболеванием, смерть остальных 5 больных наступила как исход серьезных нежелательных реакций (гипертонический криз с переходом в инсульт, коронавирусная пневмония, острое нарушение мозгового

Характеристика иоНР	Китруда®	Пемброриа®
Максимальная степень тяжести иоНР, абс./Е (%)		
1-я	13 (37,1)	4 (44,4)
2-я	15 (42,9)	1 (11,1)
3-я	6 (17,1)	4 (44,4)
4-я	1 (2,9)	–
Всего	35/40 (100)	9 (100)
Исход иоНР		
Не отмечено, абс./Е (%)	–	6 (66,7)
Выздоровление без последствий, абс./Е (%)	21/23 (60,0)	4 (44,4)
Выздоровление с последствиями, абс./Е (%)	5/6 (14,3)	–
Состояние без изменений, абс./Е (%)	9/10 (25,7)	–
Улучшение состояния, абс./Е (%)	1 (2,9)	–
Всего, абс./Е (%)	35/40 (100)	9/10 (100)
Количество введений до возникновения иоНР	34	7
Среднее (±стандартное отклонение)	6,6 (±5,66)	2,0±1,00
Медиана (min–max)	4,5 (1–20)	2,0 (1–3)

кровообращения и 2 смерти, связанные с тромбоэмболией легочной артерии).

Оценка эффективности

В анализ эффективности включены данные 319 (83,5%) и 308 (80,6%) пациентов, получивших препараты Китруда® и Пемброриа® соответственно (табл. 3). При последней оценке эффективности ЧОО опухоли была сопоставима и составила 104 (32,6%) и 90 (29,2%) пациентов на фоне терапии Китруда® и Пемброриа® соответственно. При анализе наилучшего ответа на терапию препаратами Китруда® и Пемброриа® ОО зарегистрирован у 133 (41,7%) и 97 (31,5%) пациентов соответственно. ПО достигнут у 15 (4,7%) пациентов на терапии препаратом Китруда® и у 21 (6,8%) пациента – на терапии препаратом Пемброриа®. На момент сбора данных 337 из 374 (90%) пациентов продолжали терапию препаратом Пемброриа®. Терапия отменена 37 пациентам вследствие прогрессирования заболевания (57%), завершения курса лечения (18,9%), отказа от лечения (14%), развития иоНР (5,4%) и отсутствия доступа к терапии (5,4%).

Большинство пациентов сохранили контроль над заболеванием после переключения на Пемброриа® (прогрессирование зарегистрировано у 29, или 9,4% пациентов после переключения на Пемброриа®). Из 12 пациентов с ПО на терапию препаратом Китруда® при последней оценке эффективности после переключения на препарат Пемброриа® ПО сохранен у 11 пациентов (у 1 пациента оценка ответа не проведена). Из 92 пациентов с ЧО на Китруда® 35 (38%) пациентов сохранили ЧО, 25 (25%) пациентов перешли в стабилизацию и 7 (7,6%) имели прогрессию заболевания. При этом у 8 (8,7%) пациентов после переключения на Пемброриа® достигнут ПО. Стабилизация заболевания, достигнутая у 214 пациентов на терапии препаратом Китруда®, сохранилась у большинства (65,9%) после переключения на препарат Пемброриа®, у 7% произошло прогрессирование заболевания, 5,6% пациентов достигли ЧО, 0,5% пациентов – ПО.

Обсуждение

Спектр иоНР, возникающих на фоне терапии препаратами ИКТ, гетерогенен по времени развития, типу реакции, зависит как от режима применения ИКТ, так и от нозологии. В развитии иоНР имеют значение индивидуальные и генетические особенности пациента. Наличие характерных периодов возникновения тех или иных иоНР после инициации терапии

Таблица 3. Оценка эффективности препаратов Китруда® и Пемброриа®
Table 3. Evaluation of the efficacy of Keytruda® and Pembrolia®

Показатель эффективности		Китруда®, абс. (%)	Пемброриа®, абс. (%)
Анализ эффективности	Да	319 (83,5)	308 (80,6)
	Нет	63 (16,5)	74 (19,4)
	Всего	382 (100)	382 (100)
Последняя оценка эффективности	ПО	12 (3,8)	21 (6,8)
	ПЗ	1 (0,3)	29 (9,4)
	СТ	214 (67,1)	189 (61,4)
	ЧО	92 (28,8)	69 (22,4)
	ОО	104 (32,6)	90 (29,2)
	Всего	319 (100)	308 (100)
Наилучший ОО	ПО	15 (4,7)	21 (6,8)
	ПЗ	–	18 (5,8)
	СТ	186 (58,3)	193 (62,7)
	ЧО	118 (37,0)	76 (24,7)
	ОО	133 (41,7)	97 (31,5)
	Всего	319 (100)	308 (100)

Примечание. ПЗ – прогрессирование заболевания; СТ – стабильное течение (оценка по критериям RECIST 1.1).

ИКТ [5] может свидетельствовать в пользу усиления и/или проявления предрасполагающих аутоиммунных состояний [11].

В данном исследовании наблюдалась невысокая общая частота иоНР (11,5%) и иоНР 3–4-й степени тяжести (2,87%). По литературным данным, частота иоНР на фоне применения ИКТ-препаратов в режиме монотерапии составляла 23–30% [6, 12, 13], в том числе иоНР 3-й степени тяжести и выше от 7,1 до 20% [6, 13, 14]. В наблюдательных исследованиях у пациентов с НМРЛ, получавших монотерапию пембролизумабом на 1-й линии, частота иоНР была выше, составляя 47,55 и 82,9% при медианах наблюдения 9,5 и 7,6 мес соответственно [15, 16]. Вместе с тем полученные результаты согласуются с данными систематического обзора рандомизированных исследований у пациентов с НМРЛ (n=5744), согласно которому иоНР среди пациентов, получавших ИКТ, регистрировались с частотой 16% (95% доверительный интервал 14–17), а частота иоНР 3-й степени тяжести и выше – 3% [17]. В данном исследовании более низкая частота выявления иоНР может быть связана с особенностями регистрации данных в рутинной клинической практике и ретроспективным дизайном исследования, а также с относительно небольшой продолжительностью наблюдения (медиана – 7,6 мес). Следует отметить, что применение комбинированных схем (~50% популяции) не способствовало повышению частоты иоНР, хотя, по данным ряда рандомизированных исследований, среди пациентов с солидными опухолями различных локализаций (программа LEAP, KEYNOTE-146) [18, 19] применение комбинации пембролизумаба с ингибиторами тирозинкиназы существенно увеличивало общую частоту НР (до 88% у пациентов с ПКР [20, 21], до 97% у пациентов с ЗНО различных локализаций), а также НР 3-й степени тяжести и выше (до 51–73%) [21].

Структура наиболее часто регистрируемых иоНР в настоящем исследовании хорошо согласуется с литературными данными. Наиболее часто регистрируемые иоНР в данном исследовании (>1%) включали гипотиреоз, гипертиреоз и гепатит. Гипотиреоз является характерной иоНР со стороны эндокринной системы при применении монотерапии пембролизумабом и комбинированных схем и, по данным других исследований, наблюдался у 5,5–10% пациентов [6, 13, 16, 17, 19]. При использовании комбинаций, например, с ингибиторами тирозинкиназы, частота развития гипотиреоза достигала 46% [20, 22]. В рамках данного исследования гипотиреоз наблюдался у 17 (4,5%) пациентов на фоне терапии Китруда®. После перехода на Пемброриа® гипотиреоз имел стабильное

течение у 3 (0,8%) пациентов. На фоне применения препарата Китруда® зарегистрировано 5 (1,3%) случаев гепатита, которые разрешились выздоровлением; у 1 пациента гепатит возник повторно после переключения на Пемброриа®, также завершившись выздоровлением. Другие типичные иоНР (системные и кожные реакции, пневмонит) наблюдались у единичных пациентов.

Переход с терапии препаратом Китруда® на препарат Пемброриа® у подавляющего большинства пациентов в данном исследовании не сопровождался увеличением частоты и тяжести иоНР, о чем свидетельствуют полученные значения показателя EAER до и после переключения (0,00992 и 0,0043 соответственно). Не зафиксировано непредвиденных иоНР, выходящих за рамки инструкции по применению препарата. Большинство иоНР имели 1–2-ю степень тяжести; выздоровление наблюдалось у 74,3% пациентов на фоне терапии Китруда® и 44,4% – после перехода на Пемброриа® (у остальных 66,7% данные об исходе отсутствовали). Летальных исходов в связи с развитием иоНР не отмечено.

Эффективность пембролизумаба, по данным литературы, варьирует в зависимости от исходных характеристик популяции, вида опухоли, режима (моно- или комбинированного) и линии терапии, продолжительности экспозиции и периода наблюдения. Полученные в данном исследовании результаты хорошо согласуются с литературными данными, учитывая, что в структуре ЗНО исследуемой популяции в приблизительно равных соотношениях преобладали НМРЛ, ПКР и меланома. Частота достижения ОО в популяции пациентов с НМРЛ, получавших пембролизумаб в монорежиме или в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы, составляла 29–41% [15, 16, 21], при меланоме – 48% [21], при ПКР – 36% [23]. В настоящем исследовании доли пациентов, достигших ОО при терапии препаратами Китруда® и Пемброриа®, сопоставимы (32,6 и 29,2% соответственно). Большинство пациентов после переключения сохранили контроль над заболеванием (прогрессирование зарегистрировано у 9,4% пациентов).

Ограниченность методологии данного исследования заключается в его ретроспективном несравнительном характере, возможной недостаточной полноте данных для отдельных параметров, а также относительно небольшом и неединообразном сроке ретроспективного наблюдения. При интерпретации результатов данного ретроспективного исследования необходимо учитывать возможность систематической ошибки.

Заключение

На основании проведенного анализа можно заключить, что профили безопасности препаратов Китруда® и Пемброриа® возможно считать удовлетворительными и сопоставимыми. Переключение с терапии препаратом Китруда® на Пемброриа® не сопровождалось увеличением частоты и степени тяжести иоНР. Препараты Китруда® и Пемброриа® обладают сопоставимой эффективностью. Переключение с препарата Китруда® на Пемброриа® позволяет сохранить контроль над заболеванием у большинства пациентов.

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

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

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

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

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Joshi D, Khursheed R, Gupta S, et al. Biosimilars in oncology: Latest trends and regulatory status. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2721. DOI:10.3390/pharmaceutics14122721
- 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* (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: Current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-42. PMID: 32266087
- Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. *Современная Онкология*. 2021;23(2):319-26 [Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: Literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):319-26 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.2.200502
- El Osta B, Hu F, Sadek R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;119:1-12. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.09.002
- Kwok G, Yau TC, Chiu JW, et al. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(11):2777-89. DOI:10.1080/21645515.2016.1199310
- Раскин Г.А., Мухина М.С., Каурцева А.С., и др. Определение микросателлитной нестабильности и состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при опухолях различных локализаций. *Архив патологии*. 2023;85(1):36-42 [Raskin GA, Mukhina MS, Kaurtseva AS, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair deficiency detection in tumors of various sites. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(1):36-42 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20238501136
- Jin Z, Shen J, Wang C, et al. Narrative review of pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer: Evidence and outlook. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1189. DOI:10.21037/atm-21-2804
- Allouchery M, Beuvon C, Pérault-Pochat MC, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor resumption after interruption for immune-related adverse events, a narrative review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4):955. DOI:10.3390/cancers14040955
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed: 05.04.2024.
- Kubo T, Hirohashi Y, Tsukahara T, et al. Immunopathological basis of immune-related adverse events induced by immune checkpoint blockade therapy. *Immunol Med*. 2022;45(2):108-18. DOI:10.1080/25785826.2021.1976942
- Olsen TA, Zhuang TZ, Caulfield S, et al. Advances in knowledge and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:779915. DOI:10.3389/fendo.2022.779915
- Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, et al. Review of immune-related adverse events (irAEs) in non-small-cell lung cancer (NSCLC) – their incidence, management, multi-organ irAEs, and rechallenge. *Biomedicines*. 2022;10(4):790. DOI:10.3390/biomedicines10040790
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923
- Shiotsu S, Yoshimura A, Yamada T, et al. Pembrolizumab monotherapy for untreated PD-L1-Positive non-small cell lung cancer in the elderly or those with poor performance status: A prospective observational study. *Front Oncol*. 2022;12:904644. DOI:10.3389/fonc.2022.904644
- Cavaillat F, Peretti M, Garcia ME, et al. Real-world efficacy and safety of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer: A retrospective observational study. *Tumori*. 2021;107(1):32-8. DOI:10.1177/0300891620926244
- Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271-7. DOI:10.1002/cncr.31043
- Taylor MH, Schmidt EV, Dutcus C, et al. The LEAP program: Lenvatinib plus pembrolizumab for the treatment of advanced solid tumors. *Future Oncol*. 2021;17(6):637-48. DOI:10.2217/fon-2020-0937
- Wu YL, Zhang L, Fan Y, et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *Int J Cancer*. 2021;148(9):2313-20. DOI:10.1002/ijc.33399
- Matsubara N, de Wit R, Balar AV, et al. Pembrolizumab with or without lenvatinib as first-line therapy for patients with advanced urothelial carcinoma (LEAP-011): A phase 3, randomized, double-blind trial. *Eur Urol*. 2024;85(3):229-38. DOI:10.1016/j.eururo.2023.08.012
- Ksienski D, Wai ES, Croteau N, et al. Pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer*. 2019;133:110-6. DOI:10.1016/j.lungcan.2019.05.005
- Makker V, Aghajanian C, Cohn AL, et al. A phase IB/II study of lenvatinib and pembrolizumab in advanced endometrial carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): Long-term efficacy and safety update. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):974-9. DOI:10.1200/JCO.22.01021
- McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et al. Open-label, single-arm, phase ii study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1029-39. DOI:10.1200/JCO.20.02365

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.02.2024