

# Safety of Pembroria® in Non-medical Switching from Keytruda® in Patients with Different Advanced Malignancies: the REFLECTION Study

E. L. Choyznzonov<sup>1,2</sup>, A. A. Fedenko<sup>3</sup>, N. A. Falaleeva<sup>4</sup>, T. V. Andreeva<sup>5</sup>, S. G. Afanasyev<sup>1</sup>, Z. A. Bakayev<sup>6</sup>, D. I. Valiev<sup>7</sup>, A. A. Volkov<sup>8</sup>, L. A. Kolomiets<sup>1</sup>, T. V. Krashikhina<sup>9</sup>, S. V. Miller<sup>1</sup>, V. V. Mikhalyuk<sup>10</sup>, A. N. Ogloblin<sup>11</sup>, S. A. Orlova<sup>12</sup>, S. V. Patalyak<sup>1</sup>, I. A. Pokataev<sup>13</sup>, N. O. Popova<sup>1</sup>, O. V. Rebrina<sup>5</sup>, R. N. Safin<sup>14</sup>, I. Yu. Stradaeva<sup>15</sup>, Yu. V. Trefilova<sup>16</sup>, I. S. Usoltseva<sup>17</sup>, Ye. A. Usynin<sup>1</sup>, S. V. Sharov<sup>18</sup>, D. Yu. Yu. Ukalchuk<sup>19</sup>, A. R. Yasieva<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Oncology, Branch of FSBRI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>FSBEI HE "Siberian State Medical University", Tomsk, Russia;

<sup>3</sup>P.A. Gertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the FSBI "National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation", Moscow, Russia;

<sup>4</sup>A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the FSBI "National Medical Research Radiological Center" of the Russian Ministry of Health, Obninsk, Russia;

<sup>5</sup>RSBHI "Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary", Smolensk, Russia;

<sup>6</sup>SBHI of MR "Khimki Hospital", Khimki, Russia;

<sup>7</sup>SAHI HOBH "Municipal Clinical Hospital No. 8", Chelyabinsk, Russia;

<sup>8</sup>PET Technology Center LLC, Ufa, Russia;

<sup>9</sup>Moscow Center for Rehabilitation Treatment LLC, Khimki, Russia;

<sup>10</sup>BI "Nizhnevartovsk Cancer Dispensary", Nizhnevartovsk, Russia;

<sup>11</sup>BHI OR "Oryol Oncological Dispensary", Oryol, Russia;

<sup>12</sup>AI CR "Republican Clinical Oncological Dispensary" Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia;

<sup>13</sup>SBHI of Moscow "S.S. Yudin City Clinical Oncology Hospital No. 1" of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>14</sup>SAHI "Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary" of the Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

<sup>15</sup>PET Technology LLC, Balashikha, Russia;

<sup>16</sup>SBHI PT "Order of Honor Perm Territory Clinical Hospital", Perm, Russia;

<sup>17</sup>SBHI "Sakhalin Regional Oncology Dispensary", Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

<sup>18</sup>SBHI "Clinical Oncology Dispensary #1" of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia;

<sup>19</sup>SBHI "Regional Oncology Dispensary", Irkutsk, Russia

## Information about the authors

✉ **Eugeny L. Choyznzonov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD in Medicine, Director, Research Institute of Oncology – Branch of the FSBRI "Tomsk National Research Medical Center", Head of Department of Oncology, FSBEI HE "Siberian State Medical University". E-mail: [center@tnimc.ru](mailto:center@tnimc.ru); ORCID: 0000-0002-3651-0665; SCOPUS ID: 6603352329

**Alexander A. Fedenko** – PhD in Medicine, Prof., Head of Department of Drug Treatment of Tumors, P.A. Gertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the FSBI "National Medical Research Radiological Centre" ORCID: 0000-0003-4927-5585

**Natalia A. Falaleeva** – PhD in Medicine, Head of Department of Drug Treatment of Cancer (Med.), A. F. Tsyba Medical Radiological Research Center – Branch of the FSBI "National Medical Research Radiological Center" ORCID: 0000-0002-0023-4216

**Tatyana V. Andreeva** – Head of Chemotherapy Department, RSBHI "Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary"

**Sergey G. Afanasyev** – PhD in Medicine, Prof., Head of Department of Abdominal Oncology, Research Institute of Oncology, FSBRI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences"

**Zelimkhan A. Bakaev** – Head of Department, Oncologist, SBHI of MR "Khimki Hospital"

## Abstract

**Background.** Postmarketing observational studies with switching therapy from the originator to a biosimilar for non-medical reasons allow evaluating the safety and efficacy of this type of switching in real-world clinical practice.

**Objective.** Evaluation of the safety and efficacy of non-medical switching from the originator Keytruda® to the biosimilar Pembrolia® in patients with different advanced malignancies in real-world clinical practice (REFLECTION).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the data of electronic medical records from 21 healthcare institutions of the Russian Federation for 2020-2023 was carried out. The data of patients with different malignancies who received at least 2 doses of Keytruda® with subsequent non-medical switching to Pembrolia® (at least 2 administrations) were included. Primary endpoint: frequency of immune-mediated adverse reactions (imAR) of any severity. Secondary endpoints: frequency of imARs of various severity grades and infusion-related reactions, frequency of objective response to therapy (according to RECIST 1.1 criteria).

**Results.** The analysis included the data of 382 patients (men/women 200/182, median age – 62 years) with non-small cell lung cancer (24.1%), renal cell cancer (23.3%), melanoma (20.4%), and other malignancies. Patients received Keytruda® as 1st and 2nd line therapy (54.2 and 25.4% of patients, respectively), 3rd or 4th line therapy (14.1%) or as part of adjuvant therapy (6.3%), 50.5% received pembrolizumab as monotherapy. The medians of the number of administrations were 7.0 and 5.0 for Keytruda® and Pembrolia®, respectively. imARs were reported in 44 (11.5%) patients (60 imARs), including 40 imARs in 35 (9.2%) patients on Keytruda® and 20 imARs in 17 (2.4%) patients on Pembrolia®. The most common AEs were hypothyroidism, hyperthyroidism, and hepatitis; the frequency of these AEs was higher with Keytruda® (EAER for hypothyroidism 0.00422 and 0.00144, for hepatitis – 0.00124 and 0.00096, respectively). There were 5 cases of hyperthyroidism in patients treated with Keytruda® (EAER 0.00124) that resolved before switching to Pembrolia®. Infusion-related reactions and fatal outcomes due to imARs have not been reported. The objective response rate was comparable and amounted to 104 (32.6%) and 90 (29.2%) patients on therapy with Keytruda® and Pembrolia®, respectively. Most patients maintained disease control after switching to Pembrolia® [progressive disease was reported in 29 (9.4%) patients after switching to the biosimilar].

**Conclusions.** The safety profiles of Keytruda® and Pembrolia® in the study were satisfactory and comparable. Switching from Keytruda® to Pembrolia® was not accompanied by an increase in the frequency and severity of imARs. Switching from Keytruda® to Pembrolia® allows maintaining disease control in the majority of patients.

**Keywords:** Pembrolia®, pembrolizumab, biosimilar, PD-1 inhibitor, immune-mediated adverse reactions, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, clinical studies

**For references:** Choyznzonov E. L., Fedenko A. A., Falaleeva N. A., Andreeva T. V., Afanasyev S. G., Bakaev Z. A., Valiev D. I., Volkov A. A., Kolomiets L. A., Krashikhina T. V., Miller S. V., Mikhalyuk V. V., Ogloblin A. N., Orlova S. A., Patalyak S. V., Pokataev I. A., Popova N. O., Rebrina O. V., Safin R. N., Stradaeva I. Yu., Trefilova Yu. V., Usoltseva I. S., Usynin E. A., Sharov S. V., Yukalchuk D. Yu., Yasieva A. R. Safety of Pembrolia® in Non-medical Switching from Keytruda® in Patients with Different Advanced Malignancies: the REFLECTION Study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):173–181. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202744

© CONSILIUM MEDICUM LLC, 2024

## Information about the authors

**Danila I. Valiev** – Head of Oncology Department, Polyclinic of City Clinical Hospital No. 8

**Aleksandr A. Volkov**, Deputy Chief Physician, Head of Chemotherapy Department, Oncologist, PET Technology Center LLC

**Larisa A. Kolomiets** – PhD in Medicine, Prof., Head Department of Gynecology, Research Institute of Oncology – Branch of FSBRI “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”

**Tatyana V. Krashikhina** – PhD in Medicine, Head Department of Chemotherapy, Oncologist, Moscow Center for Restorative Treatment LLC

**Sergei V. Miller** – PhD in Medicine, Head of Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology – Branch of the FSBRI “Tomsk National Research Medical Center”

**Viktoriya V. Mikhalyuk** – Head of Department of Antitumor Drug Therapy with Day Hospital, Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary

**Andrey N. Ogloblin** – Head of Department of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Oryol Oncological Dispensary

**Svetlana A. Orlova** – Head of Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncologic Dispensary

**Stanislav V. Patalyak** – PhD in Medicine, Head of Department of Systemic and Personalized Tumor Therapy, Oncology Research Institute – Branch of the FSBRI “Tomsk National Research Medical Center”

**Ilya A. Pokataev** – PhD in Medicine, Head of Chemotherapy Treatment Services of Oncology Center No. 1, S.S. Yudin Municipal Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-9864-3837; SCOPUS ID: 57768633700

**Natalia O. Popova** – PhD in Medicine, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Oncology Research Institute of the Tomsk Scientific Center – Branch of the FSBRI “Tomsk National Research Medical Center”

**Olesya V. Rebrina** – Oncologist, Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary

**Rustem N. Safin** – Head of Chemotherapy Department, Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary

**Irina Y. Stradaeva** – Head of Chemotherapy Department, PET Technology LLC

## Introduction

The use of biologics has significantly expanded the possibilities and individualized approaches to the treatment of chronic diseases, including in oncology. The complexity and high cost of developing an original biological product (and, as a result, the high cost of the product) have led to the large-scale introduction of biosimilars. This resulted in a 44% increase in the number of patients with access to targeted cancer therapy over the past 10 years [1]. One of the latest achievements in pharmacology is the introduction of immunotherapy for cancer. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are represented by monoclonal antibodies that target programmed cell death protein 1 (PD-1), its ligand (programmed cell death ligand 1 – PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) [2]. The therapeutic response resulting from PD-1 pathway inhibition is driven by the reactivation of tumor-specific T-cells within the tumor microenvironment, enhancing the immune system's ability to recognize and destroy tumor cells [3, 4].

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have become the standard of care for several types of tumors due to improved survival rates compared to standard first- and second-line therapies, as well as an acceptable safety profile, particularly when used as monotherapy [5]. Immune checkpoint inhibitors (ICI) are characterized by the development of a specific type of adverse events, known as immune-mediated adverse reactions (imARs), which can affect various organs and organ systems [6].

Pembrolizumab is a high-affinity humanized monoclonal antibody that blocks the interaction between the PD-1 transmembrane receptor on activated T-cells and its ligands, PD-L1 and PD-L2, on tumor or antigen-presenting cells [7, 8]. The antitumor activity of pembrolizumab is not limited to tumors of a specific type; most mutant neoantigens in MMR-deficient tumors (microsatellite instability-high) are sensitive to immune checkpoint blockade regardless of the tumor tissue origin [8, 9]. Pembrolizumab (international nonproprietary name: pembrolizumab), developed by BIOCAD JSC, Russia, is a biosimilar to the originator Keytruda®. Pembrolizumab was approved in Russia in December 2022 (ЛП-008684). Results from a double-blind, randomized Phase I study (BCD-201-1) in patients with advanced melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC) confirmed the equivalence of pharmacokinetic parameters and the comparable safety profiles of Keytruda® and Pembrolizumab® [2].

An especially challenging task in the clinical development of biosimilars is demonstrating the absence of differences in safety compared to the originator. The safety and immunogenicity of biosimilars must be investigated not only in marketing authorization studies, whose sensitivity to rare events may be limited, but also during the post-authorization stage, involving a larger number of patients and real-world clinical practice conditions.

Moreover, in the current socio-political situation, ensuring uninterrupted access to targeted therapy has become even more critical. To address shortages of the original drug in real-world clinical practice, non-medical switching from the original biologic to a biosimilar is being increasingly used.

Post-authorization studies are conducted to assess the safety and efficacy of using a biosimilar when switching from the original drug for non-medical reasons (non-medical switching) in accordance with standard approaches in real-world clinical practice and the prescribing information for the drug. Non-medical switching refers to changing a stable patient's prescribed medication to another medication for reasons other than lack of clinical response, side effects, or poor adherence to therapy.

This study was conducted to evaluate the safety of non-medical switching in patients with different advanced malignant neoplasms from the original drug Keytruda® to the biosimilar Pembrolizumab® in real-world clinical practice, as well as to assess the efficacy of Pembrolizumab® in patients who received the drug for six months or more.

## Materials and Methods

As part of the study, retrospective data collection and analysis were conducted to assess the safety and efficacy of Pembrolizumab® in real-world clinical practice. The analysis was based on the provided database of electronic medical records from patients treated at 21 healthcare institutions across various regions of the Russian Federation during the period from 2020 to 2023, including: BHI OR "Oryol Oncological Dispensary" (Oryol), RSBHI "Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary", BHI VR "Vologda Regional Clinical Hospital No. 2" (Vologda), SBHI of Moscow "S.S. Yudin City Clinical Oncology Hospital" (Moscow), Moscow Center for Restorative Treatment LLC (Mytishchi), SBHI PT "Order of Honor Perm Territory Clinical Hospital" (Perm), SBHI SR "Stavropol Regional Clinical Cancer Dispensary" (Stavropol), SBHI "Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary" (Yuzhno-Sakhalinsk), SBHI "Clinical Oncology Dispensary No. 1" (Krasnodar), SBHI "Regional Oncologic Dispensary" (Irkutsk), SAHI HOBH "Municipal Clinical Hospital No. 8" (Chelyabinsk), BI "Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary" (Nizhnevartovsk), SAHI "Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary" (Kazan), Republican Clinical Oncologic Dispensary (Cheboksary), RSBHI "Belgorod Regional Oncology Dispensary" (Belgorod), RSBHI YR RCOH (Yaroslavl), RBHI "Ivanovo Regional Oncology Dispensary" (Ivanovo), Moscow Multidisciplinary Clinical Center Kommunarka (Moscow), PET Technology Podolsk LLC (Podolsk), SBHI MR "Khimki Hospital" (Khimki), PET Technology Center LLC (Ufa).

## Information about the authors

**Yulia V. Trefilova** – Head of Oncology Department, Perm Krai Clinical Hospital

**Inessa S. Usoltseva** – Acting Head of Outpatient Chemotherapy Department, Sakhalin Regional Oncologic Dispensary

**Evgeny A. Usynin** – PhD in Medicine, Head of the General Oncology Department, Research Institute of Oncology – Branch of the FSBRI "Tomsk National Research Medical Center"

**Sergey V. Sharov** – PhD in Medicine, Deputy Chief Physician (for Drug Supply), Clinical Oncologic Dispensary No. 1. ORCID: 0000-0002-8715-2992

**Denis Y. Ykatchuk** – Head of Chemotherapy Department, SBHI "Regional Oncologic Dispensary"

**Aishat R. Yasieva** – Oncologist, Day Hospital for Antitumor and Drug Therapy (Chemotherapy) of Oncology Center No. 1, S.S. Yudin Municipal Clinical Hospital

The analysis included data from 382 patients with different advanced malignant neoplasms who received Pembrolizumab therapy (JSC BIOCAD, Russia), prescribed as part of a switch from the original drug Keytruda® (MSD Pharmaceuticals LLC, USA) for non-medical reasons. The analysis included data from patients who met the following criteria: age 18 years and older; histologically confirmed diagnosis of cancer; indications and absence of contraindications for pembrolizumab in routine clinical practice; prior therapy with Keytruda® (at least two doses) with a non-medical switch to Pembrolizumab® (at least two doses prior to inclusion in the study with documentary evidence); after switching to Pembrolizumab®, the therapy within this line was not changed to another ICI. The criteria for exclusion from the analysis were contraindications to Pembrolizumab® (according to the instructions for medical use), non-meeting the eligibility criteria and administrative reasons (termination of the study by the sponsor or regulatory authorities).

The study included patients who had received any previous cytotoxic therapy regimens (including targeted and immuno-oncological drugs), who had been on Keytruda® monotherapy or as part of combination therapy regimens for approved indications (at least two doses) and were switched to Pembrolizumab®, concentrate for solution for infusion, 25 mg/mL (JSC BIOCAD, Russia), either as monotherapy or as part of combination therapy (at least two doses). The switch to Pembrolizumab® was made for non-medical reasons, with drug administration following the prescribing information.

The primary endpoint was the frequency of immune-mediated adverse reactions (imARs) of any grade. Secondary safety endpoints included the frequency of imARs of varying severity (Grade 1–2, Grade 3–4, Grade 5) and infusion-related reactions. Efficacy was assessed based on the objective response rate (ORR) of tumors: complete response (CR) or partial response (PR) as per RECIST 1.1 criteria. The severity of adverse reactions was assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 of the US National Cancer Institute (NCI) [10]. The causality of adverse events related to the drug was determined using the NCI scale, supplemented by descriptions of causal relationships from the World Health Organization criteria.

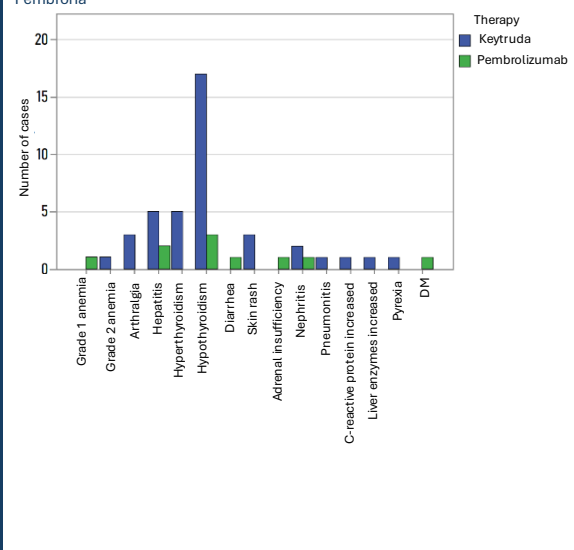
Patient data were collected retrospectively in anonymized form, so the study did not require review and approval by the ethics committee of the healthcare organization that provided the data. The study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice (GCP) guidelines of the Eurasian Economic Union and the applicable legal requirements of the Russian Federation. Since the study was not designed to test statistical hypotheses, the sample size was determined imperatively.

## Results

### General Characteristics of the Population

The analysis included data from 382 patients (200 men, 182 women), with a median age of 62 years. The most prevalent diagnoses were non-small cell lung cancer (NSCLC) (24.1%), renal cell carcinoma (RCC) (23.3%), and melanoma (20.4%). Cancer types with a frequency of 1–10% included endometrial cancer (7.6%), cervical cancer (6.8%), squamous cell carcinoma of the head and neck (6.3%), colorectal and urothelial cancer (both 2.6%), gastric cancer (1.6%), squamous cell carcinoma of the skin (1.3%), and esophageal cancer (1.0%). The analysis also included patients with hepatocellular carcinoma, Merkel cell carcinoma, classical Hodgkin lymphoma, head and neck tumors, sarcoma, ovarian cancer, and triple-negative breast cancer (<1% of each disease).

Fig. 1. Immune-related adverse reactions (imARs) on therapy with Keytruda® and Pembrolizumab®



### Safety assessment

Most of the patients included in the study received Keytruda® as part of first- or second-line therapy (54.2% and 25.4% of patients, respectively), 14.1% of patients received the drug as part of the third or fourth line of therapy, and 6.3% received it as part of adjuvant therapy. Approximately half (50.5%) of the patients received the drug as monotherapy, while combinations with tyrosine kinase inhibitors (axitinib, lenvatinib – 30.4%) and triplet combinations (with taxanes, platinum drugs, etc.) were used less frequently (9.9%). Most patients (80.6%) received Keytruda® at a dose of 200 mg once every 21 days, while fewer (19.4%) received it at 400 mg once every 42 days. In total, patients received 10.6±8.78 doses of Keytruda® (ranging from 2 to 68 doses, median 7.0), with an average treatment duration of 9.69±7.88 months (ranging from 1.4 to 50.7 months, median 7.09). After switching to Pembrolizumab®, patients received an additional 5.4±2.63 doses of pembrolizumab (ranging from 2 to 13 doses, median 5.0) over 6.71±2.5 months (ranging from 1 to 16.4 months, median 6.78).

**Adverse Reactions.** The safety population included data from all 382 patients who received pembrolizumab therapy (Keytruda® followed by a switch to Pembrolizumab®). No infusion reactions were recorded. imARs were reported in 44 (11.5%) patients (60 imARs), including 40 imARs in 35 (9.2%) patients on Keytruda® and 20 imARs in 17 (2.4%) patients on Pembrolizumab®. imARs occurred on average after the 6th–7th administration of Keytruda® and the 2nd administration of Pembrolizumab®. In 31 patients, imARs that occurred during Keytruda® treatment resolved before the switch, while in 9 patients, 10 imARs persisted after the switch to Pembrolizumab® (3 cases of arthralgia, 4 cases of hypothyroidism, 3 cases of hyperthyroidism). The course of these imARs did not worsen during subsequent treatment with Pembrolizumab®. In 6 patients, imARs reappeared after their resolution during Keytruda® therapy following the switch to Pembrolizumab®.

The most frequently recorded imARs in the study were hypothyroidism, hyperthyroidism, and hepatitis (see Figure 1). There were 5 cases of hyperthyroidism in patients treated with Keytruda® (EAER 0.00124) that resolved before switching to Pembrolizumab® (Table 1).

**Table 1. Characteristics of imARs**

| Preferred term, imARs        | Keytruda®   |         | Pembrolorria® |         |
|------------------------------|-------------|---------|---------------|---------|
|                              | abs./E (%)  | EAER*   | abs./E (%)    | EAER*   |
| Grade 1 anemia               | –           | –       | –             | –       |
| Grade 2 anemia               | 1 (0.3)     | 0.00025 | –             | –       |
| Arthralgia                   | 3 (0.8)     | 0.00074 | –             | –       |
| Hepatitis                    | 5 (1.3)     | 0.00124 | 2 (0.5)       | 0.00096 |
| Hyperthyroidism              | 5 (1.3)     | 0.00124 | –             | –       |
| Hypothyroidism               | 17 (4.5)    | 0.00422 | 3 (0.8)       | 0.00144 |
| Diarrhea                     | –           | –       | 1 (0.3)       | 0.00048 |
| Skin rash                    | 3 (0.8)     | 0.00074 | –             | –       |
| Adrenal insufficiency        | –           | –       | 1 (0.3)       | 0.00048 |
| Nephritis                    | 1/2 (0.3)   | 0.00050 | 1 (0.3)       | 0.00048 |
| Pneumonitis                  | 1 (0.3)     | 0.00025 | –             | –       |
| Liver enzymes increased      | 1 (0.3)     | 0.00025 | –             | –       |
| C-reactive protein increased | 1 (0.3)     | 0.00025 | –             | –       |
| Pyrexia                      | 1 (0.3)     | 0.00025 | –             | –       |
| DM                           | –           | –       | 1 (0.3)       | 0.00048 |
| Total                        | 35/40 (9.2) | 0.00992 | 9/10 (2.4)    | 0.00433 |

**Note.** Here and further in Tables 2, 3: proportions are calculated for all patients in the population; abs. – number of patients with imAR; E – number of registered imARs, if different from the number of patients; DM – diabetes mellitus; \*EAER (exposure adjusted event rate) – AE rate per patient, taking into account the follow-up period.

Most patients who experienced imARs during Keytruda® and Pembrolorria® treatment had grade 1-2 imARs according to CTCAE 5.0 (80% and 55.5%, respectively; see Table 2). A total of grade 3-4 imARs were recorded in 11 patients, including 7 imARs in 7 patients receiving Keytruda® and 5 imARs in 4 patients after switching to Pembrolorria®. Patients with grade 3-4 imARs received combination therapy with tyrosine kinase inhibitors and/or chemotherapy. During Keytruda® therapy, grade 3-4 imARs included hepatitis (3 imARs), hypothyroidism (1 imAR), skin toxicity (1 imAR), nephritis (1 imAR), and immune-mediated hepatitis (1 imAR). After switching to Pembrolorria®, immune-mediated hepatitis (2 imARs), adrenal insufficiency (1 imAR), immune-mediated diabetes (1 imAR), and nephritis (1 imAR) were observed. Hepatitis and diabetes resolved with complete recovery. There were no deaths associated with imARs. A significant portion of patients with available outcome data for imARs showed complete recovery: 23 imARs in 21 (60.0%) patients who received Keytruda® and 4 imARs in 4 (44.4%) patients who received Pembrolorria®. Therapy was discontinued in 2 (0.5%) patients due to the development of hepatitis and nephritis.

**Deaths.** At the time of the analysis, 8 (2%) fatal outcomes were recorded. The deaths of 3 patients were associated with the underlying disease, while the deaths of the remaining 5 patients were due to serious adverse reactions (hypertensive crisis leading to stroke, COVID-19 pneumonia, acute cerebrovascular accident, and 2 deaths related to pulmonary embolism).

### Efficacy Assessment

The efficacy analysis included data from 319 (83.5%) and 308 (80.6%) patients who received Keytruda® and Pembrolorria®, respectively (Table 3). At the final assessment of efficacy, the objective response rate (ORR) for tumors was comparable and amounted to 104 (32.6%) patients on Keytruda® therapy and 90 (29.2%) patients on Pembrolorria® therapy.

**Table 2. Summary of imARs Reported in the Study with Keytruda® and Pembrolorria®**

| Characterization of imARs                   | Keytruda®    | Pembrolorria® |
|---------------------------------------------|--------------|---------------|
| <b>Maximum severity of imAR, abs./E (%)</b> |              |               |
| 1st                                         | 13 (37.1)    | 4 (44.4)      |
| 2nd                                         | 15 (42.9)    | 1 (11.1)      |
| 3rd                                         | 6 (17.1)     | 4 (44.4)      |
| 4th                                         | 1 (2.9)      | –             |
| Total                                       | 35/40 (100)  | 9 (100)       |
| <b>imAR outcome</b>                         |              |               |
| Not reported, abs./E (%)                    | –            | 6 (66.7)      |
| Recovery without sequelae, abs./E (%)       | 21/23 (60.0) | 4 (44.4)      |
| Recovery with sequelae, abs./E (%)          | 5/6 (14.3)   | –             |
| Condition unchanged, abs./E (%)             | 9/10 (25.7)  | –             |
| Condition improved, abs./E (%)              | 1 (2.9)      | –             |
| Total, abs./E (%)                           | 35/40 (100)  | 9/10 (100)    |
| Number of doses prior to imAR               | 34           | 7             |
| Mean (±standard deviation)                  | 6.6 (±5.66)  | 2.0 (±1.00)   |
| Median (min–max)                            | 4.5 (1–20)   | 2.0 (1–3)     |

In the analysis of the best response to treatment with Keytruda® and Pembrolorria®, an objective response (OR) was registered in 133 (41.7%) and 97 (31.5%) patients, respectively. Complete response (CR) was achieved in 15 (4.7%) patients receiving Keytruda® and 21 (6.8%) patients receiving Pembrolorria®. At the time of data collection, 337 out of 374 (90%) patients continued therapy with Pembrolorria®. Therapy was discontinued in 37 patients due to progressive disease (57%), completion of the treatment course (18.9%), refusal of treatment (14%), development of imARs (5.4%), and lack of access to therapy (5.4%).

Most patients maintained disease control after switching to Pembrolorria® (progressive disease was reported in 29, or 9.4%, of patients after switching to Pembrolorria®). Of the 12 patients with CR on Keytruda® therapy, CR was maintained in 11 patients after switching to Pembrolorria® (1 patient did not have a response assessment). Of the 92 patients with partial response (PR) to Keytruda®, 35 (38%) maintained PR, 25 (25%) had stable disease, and 7 (7.6%) experienced progressive disease. Additionally, 8 (8.7%) patients achieved CR after switching to Pembrolorria®. Disease stabilization achieved in 214 patients during Keytruda® therapy was maintained in the majority (65.9%) after switching to Pembrolorria®, while 7% had progressive disease, 5.6% achieved PR, and 0.5% achieved CR.

### Discussion

The spectrum of imARs during ICI therapy is heterogeneous in terms of onset, type of reaction, and depends on both the ICI regimen and the underlying disease. Individual and genetic factors of the patient play a role in the development of imARs. The presence of characteristic periods of onset of specific imARs after initiating ICI therapy [5] may indicate recurrence and/or manifestation of pre-existing autoimmune conditions [11].

In this study, the overall incidence of imARs was low (11.5%) and the incidence of grade 3-4 imARs was 2.87%. According to the literature, the incidence of imARs during ICI monotherapy ranged from 23% to 30% [6, 12, 13], with grade 3 or higher imARs occurring in 7.1% to 20% of cases [6, 13, 14].

**Table 3. Evaluation of the efficacy of Keytruda® and Pembrolia®**

| Efficacy parameter       |       | Keytruda®, abs. (%) | Pembrolia®, abs. (%) |
|--------------------------|-------|---------------------|----------------------|
| Efficacy analysis        | Yes   | 319 (83.5)          | 308 (80.6)           |
|                          | No    | 63 (16.5)           | 74 (19.4)            |
|                          | Total | 382 (100)           | 382 (100)            |
| Last efficacy assessment | CR    | 12 (3.8)            | 21 (6.8)             |
|                          | PD    | 1 (0.3)             | 29 (9.4)             |
|                          | SD    | 214 (67.1)          | 189 (61.4)           |
|                          | PR    | 92 (28.8)           | 69 (22.4)            |
|                          | OR    | 104 (32.6)          | 90 (29.2)            |
|                          | Total | 319 (100)           | 308 (100)            |
| Best OR                  | CR    | 15 (4.7)            | 21 (6.8)             |
|                          | PD    | —                   | 18 (5.8)             |
|                          | SD    | 186 (58.3)          | 193 (62.7)           |
|                          | PR    | 118 (37.0)          | 76 (24.7)            |
|                          | OR    | 133 (41.7)          | 97 (31.5)            |
|                          | Total | 319 (100)           | 308 (100)            |

**Note.** PD – progressive disease; SD – stable disease (assessment according to RECIST 1.1 criteria).

In observational studies in patients with NSCLC who received 1st-line monotherapy with pembrolizumab, the frequency of imARs was higher, amounting to 47.55 and 82.9% at median follow-up of 9.5 and 7.6 months, respectively [15, 16]. At the same time, the obtained results are consistent with the data of a systematic review of randomized studies in patients with NSCLC (n=5744), according to which the frequency of imARs among patients receiving ICTs was 16% (95% confidence interval 14-17), and the frequency of grade  $\geq 3$  imARs was 3% [17]. In this study, the lower frequency of imARs may be related to the specifics of data registration in routine clinical practice and the retrospective design of the study, as well as the relatively short duration of follow-up (median of 7.6 months). It should be noted that the use of combination regimens (~50% of the population) did not contribute to an increase in the frequency of imARs, although, according to a number of randomized studies, among patients with different solid tumors (LEAP program, KEYNOTE-146) [18, 19], the use of pembrolizumab combination with tyrosine kinase inhibitors (lenvatinib) significantly increased the overall frequency of ARs (up to 88% in patients with RCC [20, 21], up to 97% in patients with different cancers), as well as grade  $\geq 3$  ARs (up to 51-73%) [21].

The most common imARs reported in this study are consistent with the literature data. The most common imARs reported in this study (>1%) included hypothyroidism, hyperthyroidism, and hepatitis. Hypothyroidism is a characteristic endocrine imAR with pembrolizumab monotherapy and combination regimens and was observed in 5.5-10% of patients according to other studies [6, 13, 16, 17, 19]. When using combinations, for example, with tyrosine kinase inhibitors, the hypothyroidism rate reached 46% [20, 22]. In this study, hypothyroidism was observed in 17 (4.5%) patients treated with Keytruda®. After switching to Pembrolia®, hypothyroidism was stable in 3 (0.8%) patients. Five (1.3%) cases of hepatitis were registered with Keytruda®, which resolved with recovery; 1 patient had recurrent hepatitis after switching to Pembrolia®, which also resolved with recovery. Other typical imARs (systemic and skin reactions, pneumonitis) were observed in isolated patients.

Switching from Keytruda® to Pembrolia® in most patients in this study was not associated with an increase in the frequency and severity of imARs, as indicated by the obtained EAER values before and after switching (0.00992 and 0.0043, respectively). There were no unexpected imARs not listed in the prescribing information for the drug.

The majority of imARs were grade 1-2; recovery was observed in 74.3% of patients treated with Keytruda® and 44.4% of patients after switching to Pembrolia® (the remaining 66.7% had no data on outcome). There were no deaths associated with imARs.

According to literature, the efficacy of pembrolizumab varies depending on the baseline characteristics of the population, the type of tumor, the regimen (monotherapy or combination therapy) and the line of therapy, the duration of exposure, and the follow-up period. The results obtained in this study are in good agreement with the literature data, taking into account that NSCLC, RCC and melanoma prevailed in approximately equal proportions among malignancies in the study population. The frequency of achieving OR in the population of patients with NSCLC treated with pembrolizumab alone or in combination with tyrosine kinase inhibitors was 29-41% [15, 16, 21], in melanoma – 48% [21], in RCC – 36% [23]. In this study, the proportions of patients who achieved OR during treatment with Keytruda® and Pembrolia® were comparable (32.6% and 29.2%, respectively). Most patients maintained disease control after switching (progressive disease was reported in 9.4% of patients).

The limitations of the methodology of this study are its retrospective, non-comparative nature, possible lack of completeness of data for individual parameters, as well as a relatively small and non-uniform period of retrospective observation. When interpreting the results of this retrospective study, it is necessary to take into account the possibility of bias.

## Conclusion

Based on the analysis, it can be concluded that the safety profiles of Keytruda® and Pembrolia® can be considered satisfactory and comparable. Switching from Keytruda® to Pembrolia® was not accompanied by an increase in the frequency and severity of imARs. Keytruda® and Pembrolia® have comparable efficacy. Switching from Keytruda® to Pembrolia® allows maintaining disease control in the majority of patients.

**Conflict of interests.** The authors have no clear or potential conflicts of interest related to the publication of this article to declare.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria. All authors contributed equally to the publication, developing the concept of the article, obtaining and analyzing the actual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Funding.** The study was supported by JSC BIOCAD. When preparing the manuscript, the authors maintained independence of opinion.

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

## 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-mediated 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. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):319-26 [Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: Literature review. 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-mediated 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-mediated 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](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-mediated 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-mediated 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-mediated 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
- Cavaille 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

The article received: February 29, 2024

The article approved for publication: June 20, 2024



OMNIDOCTOR.RU

# 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. Чойнзонов<sup>✉1,2</sup>, А.А. Феденко<sup>3</sup>, Н.А. Фалалеева<sup>4</sup>, Т.В. Андреева<sup>5</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>1</sup>, З.А. Бакаев<sup>6</sup>, Д.И. Валиев<sup>7</sup>, А.А. Волков<sup>8</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1</sup>, Т.В. Крашихина<sup>9</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>, В.В. Михалюк<sup>10</sup>, А.Н. Оглоблин<sup>11</sup>, С.А. Орлова<sup>12</sup>, С.В. Паталяк<sup>1</sup>, И.А. Покатаев<sup>13</sup>, Н.О. Попова<sup>1</sup>, О.В. Ребрина<sup>5</sup>, Р.Н. Сафин<sup>14</sup>, И.Ю. Страдаева<sup>15</sup>, Ю.В. Трефилова<sup>16</sup>, И.С. Усольцева<sup>17</sup>, Е.А. Усынин<sup>1</sup>, С.В. Шаров<sup>18</sup>, Д.Ю. Юкальчук<sup>19</sup>, А.Р. Ясиева<sup>13</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

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

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

<sup>5</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ МО «Химкинская больница», Химки, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ ОЗП «Городская клиническая больница №8», Челябинск, Россия;

<sup>8</sup>ООО «Центр ПЭТ-Технолоджи», Уфа, Россия;

<sup>9</sup>ООО «Московский центр восстановительного лечения», Химки, Россия;

<sup>10</sup>БУ «Нижевартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия;

<sup>11</sup>БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия;

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

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

<sup>14</sup>ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

<sup>15</sup>ООО «ПЭТ-Технолоджи», Балашиха, Россия;

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

<sup>17</sup>ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

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

<sup>19</sup>ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Чойнзонов 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 Зелимхан Ахметович – зав. отд.-нием, врач-онколог ГБУЗ МО «Химкинская больница»

<sup>✉</sup>Evgeny L. Choyznzonov – 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®, 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., Усольцева И.С., Уснин 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):173–181. 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-Технолоджи»

**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»

**Natalia 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 Oncological Dispensary

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

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

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

Evgeny L. Choyznzonov<sup>✉1,2</sup>, Alexander A. Fedenko<sup>3</sup>, Natalia A. Falaleeva<sup>4</sup>, Tatiana V. Andreeva<sup>5</sup>, Sergei G. Afanas'ev<sup>1</sup>, Zelimkhan A. Bakaev<sup>6</sup>, Danila I. Valiev<sup>7</sup>, Aleksandr A. Volkov<sup>8</sup>, Larisa A. Kolomiets<sup>1</sup>, Tatiana V. Krashikhina<sup>9</sup>, Sergei V. Miller<sup>1</sup>, Viktoriia V. Mikhaliuk<sup>10</sup>, Andrei N. Ogloblin<sup>11</sup>, Svetlana A. Orlova<sup>12</sup>, Stanislav V. Pataliak<sup>1</sup>, Ilya A. Pokataev<sup>13</sup>, Nataliia O. Popova<sup>1</sup>, Olesia V. Rebrina<sup>5</sup>, Rustem N. Safin<sup>14</sup>, Irina Iu. Stradaeva<sup>15</sup>, Iuliia V. Trefilova<sup>16</sup>, Inessa S. Usol'tseva<sup>17</sup>, Evgenii A. Usynin<sup>1</sup>, Sergey V. Sharov<sup>18</sup>, Denis Iu. Iukal'chuk<sup>19</sup>, Aishat R. Iasieva<sup>13</sup>

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

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

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

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

<sup>5</sup>Smolensk Regional Oncologic Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;

<sup>6</sup>Khimki Hospital, Khimki, Russia;

<sup>7</sup>City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russia;

<sup>8</sup>PET Technology Center LLC, Ufa, Russia;

<sup>9</sup>Moscow Center for Restorative Treatment LLC, Khimki, Russia;

<sup>10</sup>Nizhnevartovsk Oncologic Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia;

<sup>11</sup>Oryol Oncological Dispensary, Oryol, Russia;

<sup>12</sup>Republican Clinical Oncologic Dispensary, Cheboksary, Russia;

<sup>13</sup>Yudin Moscow City Hospital, Moscow, Russia;

<sup>14</sup>Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;

<sup>15</sup>PET-Technology LLC, Balashikha, Russia;

<sup>16</sup>Perm Krai Clinical Hospital, Perm, Russia;

<sup>17</sup>Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

<sup>18</sup>Clinical Oncologic Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia;

<sup>19</sup>Regional 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»

**Iuliia 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 Pembrolia® 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 Pembrolia® 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 Pembrolia®, 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 Pembrolia®. 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 Pembrolia®. 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 Pembrolia® therapy, respectively. Most patients maintained disease control after switching to Pembrolia® [progression was recorded in 29 (9.4%) patients after switching to a biosimilar].

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

**Keywords:** Pembrolia®, 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, Mikhaliuk VV, Ogloblin AN, Orlova SA, Pataliak SV, Pokataev IA, Popova NO, Rebrina OV, Safin RN, Stradaeva Iu, Trefilova IV, Usoltseva IS, Usynin EA, Sharov SV, Iukal'chuk Dlu, Isieva AR. Safety of Pembrolia® 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):173–181. 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 неоангиогенов 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 сопоставимости 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 неметодическим 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 неметодическим 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 не включения 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 неметодическим 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.

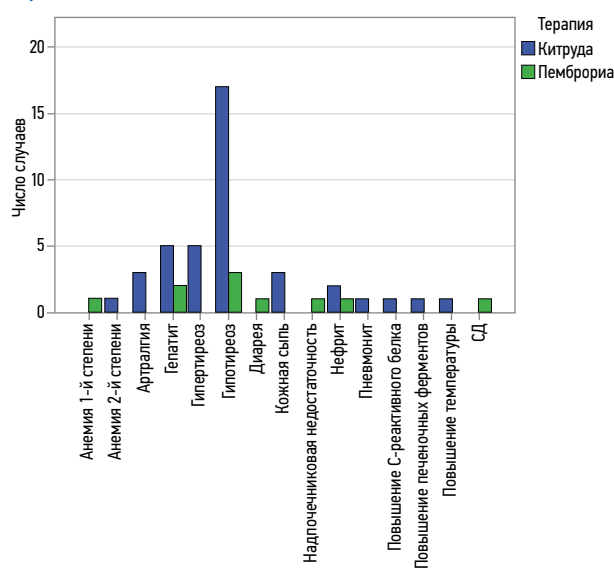
Данные пациентов собирали ретроспективно в обезличенном виде, поэтому исследование не требовало рассмотрения и одобрения этическим комитетом предоставившей их медицинской организации. Исследование проведено с соблюдением правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза и применимых 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 Pembrolizumab®



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, ленаватиниб – 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®

| Таблица 1. Характеристика иоНР<br>Table 1. Characteristics of imARs                                                                                                                                                                                                                                                     |             |         |            |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|------------|---------|
| Предпоч-<br>тительный<br>термин иоНР                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Китруда®    |         | Пемброриа® |         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | абс./Е (%)  | EAER*   | абс./Е (%) | EAER*   |
| Анемия 1-й<br>степени                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | –           | –       | 1 (0,3)    | 0,00048 |
| Анемия 2-й<br>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 | –          | –       |
| Надпочеч-<br>никовая<br>недостаточ-<br>ность                                                                                                                                                                                                                                                                            | –           | –       | 1 (0,3)    | 0,00048 |
| Нефрит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1/2 (0,3)   | 0,00050 | 1 (0,3)    | 0,00048 |
| Пневмонит                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1 (0,3)     | 0,00025 | –          | –       |
| Повышение<br>печеночных<br>ферментов                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 (0,3)     | 0,00025 | –          | –       |
| Повышение<br>С-реактивно-<br>го белка                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (0,3)     | 0,00025 | –          | –       |
| Повышение<br>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 |
| <b>Примечание.</b> 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;<br>*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

| Таблица 2. Обзор иоНР, зарегистрированных в исследовании при применении препаратов Китруда® и Пемброриа®<br>Table 2. Summary of imARs reported in the study with Keytruda® and Pembrolizumab® |              |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| Характеристика иоНР                                                                                                                                                                           | Китруда®     | Пемброриа®  |
| <b>Максимальная степень тяжести иоНР, абс./Е (%)</b>                                                                                                                                          |              |             |
| 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)     |
| <b>Исход иоНР</b>                                                                                                                                                                             |              |             |
| 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®<br>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 тирозинкиназ (ленватиниб) 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 тирозинкиназ, 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](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
- Cavaille 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

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU