

Биосимиляры в практике современного онколога

И.М. Шевчук^{1,2}, А.С. Калпинский³

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

В настоящее время генно-инженерные препараты получили широкое распространение в онкологической клинической практике, что существенно увеличило стоимость лечения. Одним из наиболее результативных способов снижения стоимости является замена инновационного препарата после истечения срока действия патента воспроизведенным — биосимиляром.

В данной статье актуализирована проблема биосимиляров во всем мире и на территории России, описаны свойства этого продукта, продемонстрирован и прослежен путь этих агентов от момента воспроизведения, через доклинические и клинические исследования до интервенции в реальную клиническую практику, приведены примеры подобных исследований.

Подробно описаны результаты клинических испытаний по изучению эффективности и безопасности препарата Пемброния® у пациентов с различной онкологической патологией. Приведены первые данные многоцентрового проспективного постмаркетингового исследования PERFECTION, продемонстрировавшие сходие с оригинальной молекулой пембролизумаба результаты эффективности и переносимости применения биосимиляра в мультикогортной категории больных.

Производство высококачественных биоаналогов и внедрение их в клиническую практику — это возможность обеспечения большего числа нуждающихся пациентов современными высокоэффективными и безопасными препаратами, а также повышение уровня эффективности действующей в стране системы здравоохранения.

Ключевые слова: Пемброния®, биосимиляр, PERFECTION

Для цитирования: Шевчук И.М., Калпинский А.С. Биосимиляры в практике современного онколога. Онкоурология 2023;19(4):176–88. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-176-188>

Biosimilars in the practice of modern oncologist

I.M. Shevchuk^{1,2}, A.S. Kalpinskiy³

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Irina Musaevna Shevchuk imshevchuk@mail.ru

Currently, genetically engineered drugs are widely used in oncological clinical practice which has significantly increased treatment cost. One of the most effective ways to decrease cost is substitution of an innovative drug after patent expiration with a reproduced compound — biosimilar.

In this article, a problem of biosimilars is actualized both worldwide and in Russia, characteristics of these products are described, and the path of the agents from the moment of reproduction through preclinical and clinical trials to introduction into real clinical practice is traced, examples of such trials are presented.

The results of clinical trials of effectiveness and safety of Pembrolia® in patients with various oncological pathologies are described in detail. The first data from the multicenter prospective post-marketing trial PERFECTION are presented

demonstrating similar effectiveness and tolerability results for the biosimilar in a multicohort patient category compared to pembrolizumab molecule.

Manufacturing of high-quality analogs and their introduction into clinical practice create a possibility to provide more patients in need with modern highly effective and safe drugs as well as increases effectiveness of the state healthcare system.

Keywords: Pembrolizumab®, biosimilar, PERFECTION

For citation: Shevchuk I.M., Kalpinskiy A.S. Biosimilars in the practice of modern oncologist. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):176–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-176-188>

Введение

В 1997 г. в США был зарегистрирован первый генно-инженерный противоопухолевый препарат (ГИПП) ритуксимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело, содержащее вариабельный мышиный и постоянный человеческий регион, специфически связанное с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирующее иммунологические реакции, которые опосредуют лизис В-клеток. В настоящее время аналогичные препараты получили широкое распространение в клинической практике, что существенно увеличило стоимость лечения, в связи с чем для большинства пациентов применение этих препаратов весьма ограничено как во всем мире, так и на территории России. Для снижения стоимости ГИПП инновационный препарат заменяют на его биоаналог — биосимиляр.

Одна из основных задач лекарственной терапии злокачественных новообразований

В Европе стоимость инновационных противоопухолевых препаратов, большинство из которых в настоящее время это биотехнологические, а не химиосинтетические агенты, в конце 2010-х годов составляла 6–9 тыс. евро на пациента в месяц и продолжает расти [1]. В 2005–2014 гг. с учетом повышения уровня онкологической заболеваемости внедрение ГИПП привело к увеличению затрат на производство препаратов для лечения злокачественных новообразований (ЗНО) более чем в 2 раза — с 8 до 19,1 млрд евро [1].

В США средняя стоимость добавленного года жизни больных со ЗНО с 1995 до 2015 г. увеличилась в 4 раза — с 50 до 200 тыс. долларов США [2–4].

В разных странах доступность ГИПП широко варьирует. Так, в США, Великобритании и Германии в начале 2018 г. применялись более 40 из 55 новых препаратов, выведенных на мировой фармацевтический рынок в 2012–2017 гг., тогда как в большинстве развивающихся стран этот показатель был ниже 20 % [5]. Высокая стоимость лечения, а также численность населения, большая доля пациентов с метастатической болезнью и показатели заболеваемости приводят к низкой доступности инновационных ГИПП во многих странах, в том числе в России [5].

Но даже в странах с большей доступностью ГИПП страховые компании не могут полностью компенсировать затраты на лечение, пациентам самим приходится нести значительные расходы [6, 7].

Поэтому обеспечение доступности современных противоопухолевых препаратов — основная задача национальных систем здравоохранения [8]. Одним из методов ее решения является широкое внедрение воспроизведенных препаратов — биоаналогов.

Биоаналоговый лекарственный препарат (биоаналог, биосимиляр, биоподобный препарат) — биологический препарат, схожий по параметрам безопасности, качества и эффективности с оригинальным биологическим лекарственным средством в эквивалентной лекарственной форме.

Уменьшение стоимости лечения

Стоимость биоаналогов противоопухолевых препаратов в Европе составляет 60–90 % от стоимости оригиналов [9]. Это различие, составляющее в среднем около 30 %, достигается в основном за счет того, что благодаря меньшему объему научных и клинических исследований (КИ) себестоимость создания биоаналогов оказывается заметно ниже, чем разработка оригинальных лекарств.

Разработка биоаналогов является самым быстроразвивающимся сегментом фармацевтической индустрии в направлении онкологии с начала текущего столетия. Интересно, что первыми биосимилярами в этой области стали препараты не из группы противоопухолевых агентов, а для коррекции побочных эффектов химиотерапии — аналоги эпоэтина альфа и гранулоцитарных колониестимулирующих факторов. И только после этого началась разработка биосимиляров моноклональных антител [9].

По данным IQVIA, с 2015 по 2020 г. мировой рынок биоаналогов увеличивался в среднем на 78 % в год, достигнув к 2020 г. объема около 17,9 млрд долларов США [10]. К 2030 г. аналитики IQVIA прогнозируют увеличение рынка до 75 млрд долларов США: кратный рост обеспечит истечение срока патентов на блокбастеры из числа моноклональных антител и других сложных молекул. По оценкам McKinsey, в ближайшие годы закончится патентная защита у биопрепаратов,

годовые продажи которых достигают 60 млрд долларов США [10].

Кроме того, по данным IQVIA, государственная политика в ряде стран стимулирует применение и тем самым производство биоаналогов [11]. Например, в Испании и Польше цены на биоаналоги, согласно нормативным документам, должны быть ниже как минимум на 25 и 40 % соответственно, чем на оригинальные препараты. В Норвегии большинство контрактов на противоопухолевые агенты подразумевает использование именно биоаналогов [10].

Применение биоаналогов в России

Соответствуя государственной политике и мировым трендам, в 2014 г. российская фармацевтическая компания АО «БИОКАД» зарегистрировала первый в стране биоаналог на основе моноклональных антител — ритуксимаб под торговым наименованием Ацеллбия. В то же время помимо обеспечения российской аудитории доступными биоаналогами компания создает и инновационные лекарства. Продуктовый портфель компании на сегодня состоит из 64 лекарственных препаратов, из которых 11 — оригинальные, а 23 — биологические. В настоящее время примерно 40 продуктов находятся на разных стадиях разработки [11].

Кроме Ацеллбии в России зарегистрировано несколько других биоаналогов, разработанных компанией АО «БИОКАД», — Авегра (бевацизумаб), Гертикад (трастузумаб), Дарбэстим (дарбэпоэтин альфа), Лейкостим (филграстим). Наконец, 2 декабря 2022 г. компания зарегистрировала последний из лекарственных агентов этой линейки — биоаналог иммуноонкологического препарата пембролизумаб Пемброриа® [10].

Благодаря таким компаниям, как АО «БИОКАД», по состоянию на ноябрь 2022 г. Россия оказалась одним из мировых лидеров по количеству зарегистрированных биосимиляров [12]. Так, примерно из 600 подобных лекарств, производимых в мире, в Евросоюзе создавалось 86 биосимиляров, а в России — около 80 (рис. 1). Следующими в этом рейтинге оказались Малайзия (68 биоаналогов), Бразилия (53), США (50) [12].

В связи с введенными в 2022 г. международными санкциями, которые поставили под угрозу обеспечение россиян с онкологическим заболеванием высокотехнологичными препаратами, для нашей страны очень важно не только сохранить лидирующие позиции в этом рейтинге, но и увеличить выпуск как биосимиляров, так и оригинальных импортозамещающих противоопухолевых лекарств.

Экономическая эффективность биосимиляров

В обеспечении онкологического больного лекарственными средствами можно выделить ряд проблем, обусловленных высокой стоимостью современных препаратов. Такие проблемы эффективно решаются с помощью внедрения в клиническую практику биоаналогов (рис. 2).

В целом опыт развитых стран доказал, что использование инновационных воспроизведенных препаратов, в том числе биосимиляров, позволяет экономить значительные средства и предоставлять адекватное лечение большему числу онкологических пациентов.

Например, в США назначение пациентам воспроизведенных препаратов позволило в течение только 5 лет (с 2012 до 2017 г.) сэкономить 5 млрд долларов [12], а в период 2017–2026 гг. ожидается экономия до 24 млрд долларов [13, 14].

- A. Канада / Canada
- B. США / USA
- C. Бразилия / Brazil
- D. Аргентина / Argentina
- E. Европейский Союз / European Union
- F. Швейцария / Switzerland
- G. Сербия / Serbia
- H. Монтенегро / Montenegro
- I. Иордания / Jordan
- J. Южная Африка / South Africa
- K. Япония / Japan
- L. Южная Корея / South Korea
- M. Малайзия / Malaysia
- N. Тайвань / Taiwan
- O. Австралия / Australia
- P. Сингапур / Singapore
- Q. Россия / Russia

Число одобрений биосимиляров /
Number of biosimilar approvals

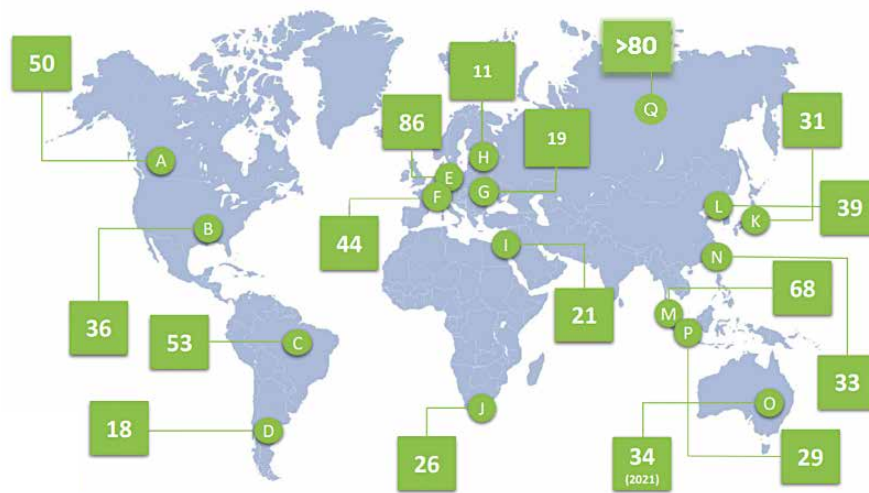


Рис. 1. Число биосимиляров, которые зарегистрированы и выпускаются в разных странах мира
Fig. 1. Number of biosimilars registered and manufactured in various countries of the world

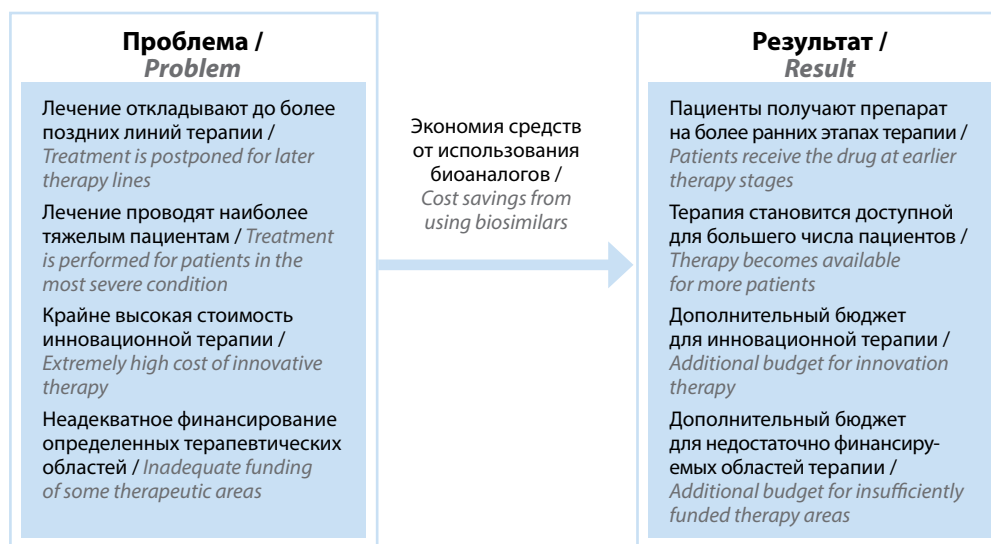


Рис. 2. Проблемы здравоохранения, решаемые путем внедрения биоаналогов
Fig. 2. Healthcare problems solved by use of biosimilars

Международный подход к исследованию биоаналогов

Абсолютно очевидно, что более низкая цена воспроизведенного препарата обеспечит снижение стоимости лечения только при аналогичных соответствующим оригинальным ГИПП эффективности и безопасности.

Если биосимиляр окажется малоэффективным или небезопасным, потребуется дополнить терапию методами, восполняющими дефицит эффективности и корректирующими побочные эффекты биоаналога. При этом стоимость лечения биосимиляром может значительно превысить стоимость терапии оригиналом.

Однако главный риск применения некачественного биоаналога заключается в том, что в результате может пострадать здоровье пациента.

Для того чтобы избежать расхождения биосимиляра и препарата-оригинала по эффективности и безопасности, контролирующие органы как международного уровня (Всемирная организация здравоохранения, Европейское агентство по лекарственным средствам), так и разных стран (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Минздрав России и другие аналогичные ведомства) с середины 2000-х годов в Америке и Европе, а с начала прошлого десятилетия и в России начали разрабатывать и продолжают совершенствовать руководства, описывающие этапы создания биоаналога и необходимый объем доказательной базы.

Международный подход к исследованию биоаналогов по сравнению с оригинальными молекулами предусматривает следующие этапы:

- детальное сравнительное исследование физико-химических и биологических свойств;

- сравнительные доклинические исследования на релевантных животных;
- сравнительное исследование эффективности и безопасности в КИ I и III фаз.

Физико-химические и биологические свойства

Для разработки биоаналога необходимо прежде всего создать клеточную культуру, способную производить требуемый белок с уже известными для препарата-оригинала особенностями.

Технология создания клеточной культуры-продукта практически не отличается от метода разработки подобной культуры оригинала, кроме того что при производстве биоаналога технолог не надо выбирать среди множества кандидатов, поскольку уже известно, какую фармсубстанцию надо получить.

Как только стабильная клеточная линия создана, начинаются физико-химические испытания — сравнительные исследования качества биоаналога. Их цель — обнаружить даже минимальные различия между ним и оригиналом. Разработчик должен доказать, что биоаналог достоверно не отличается от оригинала по структуре, эквивалентному профилю гликозилирования (составу углеводных остатков в молекуле белка), показателям гомогенности и чистоте в отношении различных примесей.

Доклинические исследования

После того как будет доказано отсутствие различий в качестве и функциональных характеристиках оригинала и биоаналога, проводят сравнительные доклинические исследования обоих препаратов на животных. Отличие этого этапа — сравнительно небольшой объем работ, поскольку эксперты убеждены, что эквива-

лентность оригинальному препарату, доказанная *in vitro*, обладает большей специфичностью, чем результаты, полученные на животных.

Клинические исследования I и III фаз

Клинические исследования I и III фаз являются ключевым завершением разработки биоаналога.

Когда речь идет об оригинальном препарате, исследователи должны доказать его удовлетворительную переносимость (I фаза КИ), выявить неизвестные ранее особенности фармакокинетики, подобрать оптимальную дозу и режим применения (II фаза КИ), доказать превосходство в лечении определенного заболевания оригинального препарата над существующей стандартной терапией или при ее отсутствии — над плацебо (III фаза КИ).

К моменту инициации КИ биоаналога уже накоплена большая часть доказательной базы по его сходству с оригиналом, в связи с чем исследования биоподобного препарата направлены лишь на доказательство его терапевтической эквивалентности оригинальному средству и допустимой переносимости. Для биоаналогов не требуются КИ II фазы по подбору дозы, поскольку эти данные уже известны для оригинала.

Таким образом, главным отличием КИ биоаналога и оригинального препарата, согласно нормативным документам во всем мире, включая Евросоюз, США и Россию, является необходимость проведения исследования только I и III фаз для биосимиляра, а для оригинального препарата — I, II и III.

Важная отличительная особенность сравнительного исследования эффективности биоаналога от КИ III фазы изучения оригинала ГИПП состоит в том, что целью такой работы является не доказательство эффективности и других преимуществ биоаналога по отношению к плацебо или стандартной терапии, а доказательство отсутствия различий в эффективности при сравнении с оригинальным препаратом.

Отдельная проблема в клинической разработке биоаналогов — это доказательство отсутствия различий иммуногенности и безопасности с оригинальным препаратом. Оба параметра должны изучаться не только в рамках регистрационных исследований, но и на этапе пострегистрационного обращения.

Биосимиляр трастузумаба и оригинал: есть ли разница в эффективности?

Трастузумаб в комбинации с химиопрепаратами способствует значительному увеличению частоты объективного ответа (ЧОО), ВБП и ОВ больных HER2+ раком молочной железы [15–17].

В 2016 г. были опубликованы данные КИ III фазы, в котором сравнивали результаты 24-недельной терапии комбинацией таксана с биосимиляром, синтезированным в Италии, трастузумаба (MYL-1401O, Mylan)

или оригинальным трастузумабом у 500 женщин с HER2+ раком молочной железы [18]. Основным критерием эффективности была ЧОО на 24-й неделе лечения. Также оценивали время до прогрессирования заболевания, ВБП и ОВ на 48-й неделе, а также профиль безопасности терапии. ЧОО в группе больных, получавших биосимиляр, составила 69,6 %, тогда как в группе трастузумаба — 64,0 % (различие недостоверно). Статистически значимой разницы на 48-й неделе терапии между группами больных, получавших биосимиляр и оригинальный трастузумаб, не выявлено как по показателям ВБП, ОВ, так и по профилю безопасности. ВБП в обеих группах составила 44,3 и 44,7 %, ОВ — 89,1 и 85,1 % соответственно.

У 239 (98,6 %) пациенток, получавших биосимиляр, и у 233 (94,7 %) пациенток группы трастузумаба развилось как минимум 1 НЯ. Частота случаев нейтропении, диареи и других НЯ различалась недостоверно.

Исследователи пришли к выводу, что у больных HER2+ раком молочной железы, получавших биосимиляр трастузумаба или оригинальный препарат, показатели эффективности и безопасности достоверно не различались [18].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в КИ I и III фаз биосимиляров, произведенных в Казахстане (Трастузумаб®, ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс») [19] и России (Гертикад® (трастузумаб) 440 мг, АО «БИОКАД»). Исследуемые биоаналоги достоверно не отличались от оригинального препарата ни по основным показателям выживаемости, ни по количеству зарегистрированных НЯ.

Исследование препарата Пемброриа®

По итогам обсуждения результатов КИ I фазы BCD-201-1, проведенного в 2021–2022 гг. компанией АО «БИОКАД» по оценке сравнительной эффективности и безопасности противоопухолевого препарата Пемброриа® и соответствующего ему оригинального препарата, подписана резолюция Федерального экспертного совета 12 января 2023 г.

Клиническое исследование было посвящено изучению фармакокинетики, безопасности и эффективности биоаналога пембролизумаба — препарата BCD-201 (Пемброриа® (пембролизумаб), концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 25 мг/мл, АО «БИОКАД») в сравнении с препаратом-оригиналом Китруда® [20].

Двойное слепое сравнительное рандомизированное КИ I фазы BCD-201-1 завершилось в конце 2022 г. В него был включен 131 пациент с нерезектабельными, метастатическими или рецидивирующими ЗНО — немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (PD-L1+ 50 %) или меланомой.

В течение 24 нед в монорежиме больные получали BCD-201 или препарат Китруда® по 200 мг внутривен-

но 1 раз каждые 3 нед. После этого пациенты на усмотрение исследователя могли продолжить терапию пембролизумабом до 2 лет.

Первичная конечная цель исследования: фармакокинетика препарата BCD-201 — площадь под кривой в интервале 0–504 ч ($AUC(0-504)$). Эквивалентность фармакокинетики сравниваемых препаратов может быть доказана посредством определения доверительных интервалов для отношения средних геометрических для сравниваемых параметров $AUC(0-504)$, что соответствует требованиям российских и международных руководств.

Вторичные конечные цели: занятость рецепторов PD-1 на клетках крови, ЧОО, ВБП и ряд других показателей в рамках пилотной оценки эффективности по критериям RECIST v.1.1 (популяция ИТТ).

По результатам исследования авторы сделали следующие выводы:

- на основании анализа фармакокинетики препаратов BCD-201 и оригинального пембролизумаба доказана их эквивалентность по параметру $AUC(0-504)$;
- результаты оценки фармакодинамики сравниваемых препаратов показали, что после применения препаратов BCD-201 и Китруда® уровни насыщенности рецепторов PD-1 на различных популяциях лимфоцитов сопоставимы;
- оба препарата обладают низкой иммуногенностью. Не зарегистрировано ни одного случая возникновения связывающих антител к препаратам BCD-201 и Китруда®;
- профиль безопасности сравниваемых препаратов сопоставим.

В ходе этого исследования выполнили только пилотную оценку эффективности по критериям RECIST v.1.1. Поэтому данные по безопасности не были включены в основные выводы работы.

При дальнейшем наблюдении оказалось, что в группах пациентов как с НМРЛ, так и с меланомой не выявлены достоверные различия по любому из следующих оцененных показателей эффективности сравниваемых препаратов:

- полному ответу;
- частичному ответу;
- стабилизации;
- прогрессированию заболевания;
- частоте достижения контроля над заболеванием;
- ЧОО (полный и частичный ответ).

Согласно данным по частоте серьезных НЯ, развившихся на фоне применения обоих препаратов, ни по одному из оцененных показателей не выявлены достоверные различия.

При этом всего 4 (6,1 %) из 131 пациента потребовалась отмена препаратов BCD-201 и Китруда® по причине НЯ, что является достаточно безопасным вариантом лечения в сравнении с терапией другими современными ГИПП (табл. 1) [21].

В табл. 2 представлены данные о частоте и характере иммуноопосредованных НЯ, развившихся в результате лечения обоими препаратами.

Основные выводы авторов исследования [21]:

- Продемонстрированы сопоставимые характеристики безопасности биоаналога пембролизумаба Пемброриа® и референтного препарата Китруда®.
- Доля пациентов с иммуноопосредованными НЯ любой степени тяжести в КИ BCD-201-1 составила примерно 21 % в обеих группах, большинство явлений были I–II степеней тяжести.
- Наиболее частыми иммуноопосредованными НЯ в обеих группах были эндокринные нарушения (гипотиреоз и гипертиреоз).

Полученные результаты КИ BCD-201-1 согласуются с опубликованными данными по иммуноопосредованным НЯ при применении референтного пре-

Таблица 1. Безопасность в исследовании I фазы BCD-201-1

Table 1. Safety in the BCD-201-1 phase I trial

| Нежелательное явление Adverse event | Группа 1 (n = 66), n (%) Group 1 (n = 66), n (%) | Группа 2 (n = 65), n (%) Group 2 (n = 65), n (%) |
|---|---|---|
| Все нежелательные явления All adverse events | 49 (74,2) | 51 (78,5) |
| III степени тяжести и более Grade III and higher | 9 (13,6) | 15 (23,1) |
| Связанные с исследуемой терапией Associated with the studied therapy | 31 (47,0) | 32 (49,2) |
| Иммуноопосредованные любой степени тяжести Immune-related of any grade | 14 (21,2) | 14 (21,5) |
| Потребовавшие отмены терапии Requiring therapy cancellation | 2 (3,0) | 2 (3,1) |

Таблица 2. Иммуноопосредованные нежелательные явления в исследовании I фазы BCD-201-1

Table 2. Immune-related adverse events in phase I BCD-201-1 trial

| Иммуноопосредованное нежелательное явление Immune-related adverse event | Группа 1 (n = 66), n (%) Group 1 (n = 66), n (%) | Группа 2 (n = 65), n (%) Group 2 (n = 65), n (%) |
|---|---|---|
| Гипотиреоз Hypothyroidism | 4 (6,1) | 4 (6,2) |
| Гипертиреоз Hyperthyroidism | 2 (3,0) | 4 (6,2) |
| Тиреоидит Thyroiditis | 2 (3,0) | 0 |
| Снижение уровня тиреотропного гормона в крови Decreased thyrotropin level in blood | 0 | 3 (4,6) |
| Повышение уровня аланинаминотрансферазы Increased alanine aminotransferase level | 1 (1,5) | 0 |
| Повышение уровня аспартатаминотрансферазы Increased aspartate aminotransferase level | 0 | 1 (1,5) |
| Повышение уровня трансаминаз Increased transaminases level | 0 | 1 (1,5) |
| Сыпь Rash | 3 (4,5) | 1 (1,5) |
| Витилиго Vitiligo | 1 (1,5) | 0 |
| Зуд Itch | 0 | 1 (1,5) |
| Крапивница Urticaria | 0 | 1 (1,5) |
| Сухая кожа Dry skin | 0 | 1 (1,5) |
| Иммуноопосредованный гепатит Immune-related hepatitis | 2 (3,0) | 0 |
| Аутоиммунный гепатит Autoimmune hepatitis | 1 (1,5) | 0 |
| Диарея Diarrhea | 0 | 1 (1,5) |
| Иммуноопосредованный энтероколит Immune-related enterocolitis | 0 | 1 (1,5) |
| Анемия Anemia | 0 | 1 (1,5) |
| Лейкопения Leukopenia | 0 | 1 (1,5) |
| Лимфопения Lymphopenia | 0 | 1 (1,5) |
| Иммуноопосредованное легочное заболевание Immune-related pulmonary disease | 1 (1,5) | 0 |
| Неинфекционный конъюнктивит Noninfectious conjunctivitis | 0 | 1 (1,5) |

Таблица 3. Сравнение дизайнов 2 клинических исследований препарата Пемброриа®
Table 3. Comparison of 2 trial designs for Pembrolia® drug

| Исследование BCD-201-1 (I фаза) BCD-201-1 trial (phase I) | Исследование BCD-201-2 (III фаза) BCD-201-2 trial (phase III) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Дизайн: двойное слепое сравнительное рандомизированное исследование фармакокинетики, безопасности, фармакодинамики и иммуногенности препарата в сравнении с препаратом Китруда® $n = 131$ Первичная конечная точка: AUC(0–504) Вторичные конечные точки: занятость рецепторов PD-1 на клетках крови, частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования по критериям RECIST 1.1 и др. Популяция: пациенты с нерезектабельным метастатическим или рецидивирующим заболеванием — немелкоклеточным раком легкого (PD-L1 50 %) или меланомой Design: randomized double-blind comparative study of pharmacokinetics, safety, pharmacodynamics, and immunogenicity in comparison with Keytruda® $n = 131$ Primary endpoint: AUC(0–504) Secondary endpoints: PD-1 receptor occupancy on blood cells, objective response rate, progression-free survival per RECIST 1.1 criteria et al. Population: patients with nonresectable metastatic or recurrent disease — non-small cell lung cancer (PD-L1 50 %) or melanoma | <ul style="list-style-type: none"> Дизайн: двойное слепое сравнительное рандомизированное исследование эффективности, безопасности, фармакокинетики и иммуногенности препарата BCD-201 в сравнении с препаратом Китруда® $n = 366$ Первичная конечная точка: частота объективного ответа по критериям RECIST 1.1 Популяция: пациенты с нерезектабельной, метастатической меланомой кожи с измеримым заболеванием, включая данные пациентов I фазы, соответствующих критериям отбора для III фазы Design: randomized double-blind comparative study of effectiveness, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of BCD-201 drug in comparison with Keytruda® $n = 366$ Primary endpoint: objective response rate per RECIST 1.1 criteria Population: patients with nonresectable metastatic cutaneous melanoma with measurable disease including phase I patients satisfying phase III inclusion criteria |

Примечание. Жирным шрифтом выделены отличия клинического исследования III фазы. Процедура терапии клинических исследований BCD-201-1 и BCD-201-2 идентична: BCD-201 или Китруда® по 200 мг внутривенно каждые 3 нед, 24 нед (монотерапия). AUC(0–504) — площадь под кривой в интервале 0–504 ч.

Note. Differences of phase III clinical trial are shown in bold. Therapy procedures in the BCD-201-1 and BCD-201-2 trials are identical: BCD-201 or Keytruda® 200 mg intravenously every 3 weeks, 24 weeks (monotherapy). AUC(0–504) — area under the curve in the interval 0–504 hours.

парата (результаты КИ KEYNOTE-006, KEYNOTE-001, KEYNOTE-002).

Информация о соответствии профиля безопасности при длительном применении биоаналога пембролизумаба будет получена в продолжающихся КИ.

Для препарата Пемброриа® 2 декабря 2022 г. было получено государственное регистрационное удостоверение (ЛП-008684, 02.12.2022).

Фаза III исследования BCD-201-2 завершится в 2024 г. В табл. 3 показаны основные отличия в дизайне исследований I и III фазы.

В настоящее время компания АО «БИОКАД» проводит пострегистрационное исследование PERFECTION — многоцентровое постмаркетинговое проспективное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности препарата Пемброриа® у пациентов с распространенными формами ЗНО различных локализаций в реальной клинической практике.

Основные цели исследования — расширение доказательной базы и получение дополнительных данных по эффективности и безопасности препарата Пемброриа® в рутинной клинической практике у пациентов с распространенными ЗНО различных локализаций.

Препарат будет использоваться в строгом соответствии с действующей инструкцией по медицинскому

применению лекарственного агента, по соответствующим медицинским показаниям, а также согласно действующим рекомендациям по лечению злокачественных опухолей, утвержденных Минздравом России.

В исследовании PERFECTION планируется сравнительная оценка эффективности препарата Пемброриа® у пациентов со следующими ЗНО:

- метастатическим НМРЛ;
- метастатическим или неоперабельным рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи;
- местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком;
- распространенным почечно-клеточным раком;
- метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки;
- распространенным раком эндометрия.

Выбор именно данных онкологических нозологий был обусловлен:

- высокими показателями заболеваемости и смертности;
- доказанной эффективностью пембролизумаба в лечении этих опухолей на распространенной стадии;
- возможностью обеспечить высокие темпы набора пациентов в исследование.

Первичные конечные цели исследования: ЧОО по данным оценки в течение 6 мес после лечения. Вторичные цели: 12- и 24-месячная ВБП, ОВ, продолжительность ответа на лечение.

Безопасность будет оценена по частоте и характеру общих НЯ, иммуноопосредованных НЯ, в том числе III степени и выше, а также по частоте отмены исследуемого препарата из-за развития серьезной токсичности.

Набор пациентов в исследование PERFECTION будет продолжаться 2 года или до набора 1500 участников (что наступит раньше).

Главные критерии включения (в дополнение к подписанию больным информированного согласия на участие в исследовании):

- возраст старше 18 лет;
- на момент включения в исследование пациенту уже должна быть начата терапия препаратом Пемброриа® и выполнено не менее 1 и не более 2 введений;
- данный курс должен быть первым, ранее пациент не должен был получать анти-PD-L-препараты;
- отсутствие показаний или наличие противопоказаний к хирургическому или лучевому лечению;
- статус функционального состояния по шкале ECOG на момент отбора в исследование от 0 до 1;
- ожидаемая продолжительность жизни участников исследования более 3 мес.

Период наблюдения — 2 года после включения последнего пациента. Промежуточные анализы будут выполняться через 6 и 18 мес после начала исследования.

Препарат Пемброриа® будет вводиться по 200 мг 1 раз в 3 нед или по 400 мг 1 раз в 6 нед в комбинации с химиотерапией или без нее. Прием препарата будет прекращен по причине (которая наступит раньше):

- прогрессирования заболевания;
- регистрации неприемлемой токсичности;
- смерти больного;
- утраты клинической пользы, по мнению исследователя.

Общая продолжительность исследования PERFECTION — 4 года, завершение планируется в 2027 г. После получения итоговых результатов будет проведено сравнение показателей эффективности препарата Пемброриа® с «историческим контролем» (эффективность оригинального пембролизумаба):

- для пациентов с НМРЛ будет проведено сравнение с результатами КИ KEYNOTE-189, KEYNOTE-407;
- для пациентов с уротелиальным раком — с результатами KEYNOTE-045;
- для пациентов с почечно-клеточным раком — с результатами KEYNOTE-426;
- для пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи — с результатами KEYNOTE-048;

- для пациенток с раком шейки матки — с результатами KEYNOTE-826;
- для пациенток с раком эндометрия — с результатами KEYNOTE-189, KEYNOTE-407.

В рамках недавнего Российского онкологического конгресса (2023) первые промежуточные результаты исследования PERFECTION представил М.Ю. Федянин, д.м.н., профессор, руководитель службы химиотерапевтического лечения Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка», старший научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой онкологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

К моменту выполнения первой промежуточной оценки результатов в октябре 2023 г. в исследование PERFECTION было включено 85 научных центров и 236 пациентов. Особенностью дизайна этого исследования является то, что оно мультикогортное. Это дает возможность наблюдать, в какой степени эффективен и безопасен препарат в каждой небольшой когорте больных за относительно небольшой промежуток времени.

Эффективность лечения в исследовании PERFECTION оценивается по ЧОО. Этот показатель в проведенных ранее исследованиях оценки эффективности оригинального пембролизумаба (табл. 4) был сопоставим с таковым у пациентов со ЗНО различных локализаций, получавших препарат Пемброриа® в исследовании PERFECTION. Так, например, по данным KEYNOTE-189, у больных неплоскоклеточным НМРЛ отмечается значимое различие между ЧОО: 18 % в контрольной группе и 47,6 % при лечении оригинальным пембролизумабом с химиотерапией. Для каждой нозологии в исследовании PERFECTION специалистами проводились аналогичные сравнения (табл. 5).

Были представлены первые детальные данные по использованию отечественного препарата пембролизумаб с акситинибом или ленватинибом у пациентов с раком почки. Оценка ответа проводилась с марта по июнь 2023 г. у 27 больных с гистологически и/или цитологически подтвержденным распространенным почечно-клеточным раком. Объективный ответ был зарегистрирован у 16 (59 %) пациентов, соответственно, нулевая гипотеза отклонена, а значит, режим доказал соответствие оригинальной схеме. Всего НЯ зарегистрированы у 7 (7 %) из 101 пациента, НЯ III–IV степеней тяжести — у 3 (3 %), НЯ, связанные с препаратом, — у 4 (4 %). Это свидетельствует о том, что препарат Пемброриа® хорошо переносим в том числе в комбинации с тирозинкиназным ингибитором — акситинибом или ленватинибом.

Также были представлены первые результаты эффективности применения пембролизумаба с ленватинибом при раке эндометрия (без признаков микросателлитной нестабильности/дефект в системе MMR

Таблица 4. Установленные граничные значения p_0 и p_1 по нозологическим подгруппам

Table 4. Determined cutoff values p_0 and p_1 for nosological subgroups

| Нозологическая подгруппа Nosological subgroup | Код исследования Trial ID | Частота объективного ответа на терапию, по данным литературы (95 % доверительный интервал), % Objective response rate of therapy, per literature data (95 % confidence interval), % | Частота объективного ответа в контрольной группе для определения p_0 и p_1 , % Objective response rate in the control group for p_0 and p_1 determination, % | Установленные граничные значения, % Determined cutoff values, % | |
|---|------------------------------|--|---|---|-------|
| | | | | p_0 | p_1 |
| Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого Non-squamous non-small cell lung cancer | KEYNOTE-189 | 47,6 (42,6–52,5) | 18,9 | 18 | 42 |
| Плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого Squamous non-small cell lung cancer | KEYNOTE-407 | 62,6 (56,6–68,3) | 38,4 | 35 | 57 |
| Плоскоклеточный рак головы и шеи Squamous cell carcinoma of the head and neck | KEYNOTE-048 | 29,3 (21,2–38,5) | Нет данных No data | 12 | 25 |
| Уротелиальный рак Urothelial carcinoma | KEYNOTE-045 | 21,1 (16,4–26,5) | 11 | 8 | 20 |
| Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma | KEYNOTE-426 | 59,3 (54,5–63,9) | 35,7 | 35 | 55 |
| Рак шейки матки Cervical cancer | KEYNOTE-826 | 68,1 (26,0–74,0) | Нет данных No data | 30 | 50 |
| Рак эндометрия неMSI-H/dMMR Non-MSI-H/dMMR endometrial cancer | KEYNOTE-775 | 30,3 (25,5–35,5) | 15,1 | 13 | 27 |
| Рак эндометрия MSI-H/dMMR MSI-H/dMMR endometrial cancer | KEYNOTE-158 | 57,1 (42,2–71,2) | 15,1 | 15 | 45 |

Примечание. Здесь и в табл. 5: неMSI-H/dMMR – без признаков микросателлитной нестабильности/дефект в системе MMR (mismatch repair system); MSI-H/dMMR – с признаками микросателлитной нестабильности/дефект в системе MMR (mismatch repair system).

Note. Here and in table 5: non-MSI-H/dMMR – non-microsatellite instability high/mismatch repair deficiency; MSI-H/dMMR – microsatellite instability high/mismatch repair deficiency.

Таблица 5. Результаты определения размера выборки для проведения предварительной оценки эффективности по методу Флеминга в различных нозологических подгруппах

Table 5. Results of population size determination for preliminary effectiveness evaluation using Fleming's method in various nosological subgroups

| Нозологическая подгруппа Nosological subgroup | Граничные значения Cutoff values | | Фактическая мощность Actual power | Фактическая альфа Actual alpha | Кумулятивный размер выборки Cumulative population size | Часть оценки Estimation part | Размер выборки для части Size for the part | Условия для нулевой гипотезы Null hypothesis condition | |
|---|-------------------------------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------|---|---|---|
| | p_0 | p_1 | | | | | | Принятие ($R < Ag$) Acceptance ($R < Ag$) | Отклонение ($R \geq Ag$) Rejection ($R \geq Ag$) |
| Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого Non-squamous non-small cell lung cancer | 0,18 | 0,42 | 0,95 | 0,044 | 40 | g1 | 20 | 3 | 9 |
| | | | | | | g2 | 20 | 11 | 12 |

| Нозологическая подгруппа Nosological subgroup | Граничные значения Cutoff values | | Фактическая мощность Actual power | Фактическая альфа Actual alpha | Кумулятивный размер выборки Cumulative population size | Часть оценки Estimation part | Размер выборки для части Size for the part | Условия для нулевой гипотезы Null hypothesis condition | |
|---|-------------------------------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------|---|---|---|
| | P_0 | P_1 | | | | | | Принятие ($R < Ag$) Acceptance ($R < Ag$) | Отклонение ($R \geq Ag$) Rejection ($R \geq Ag$) |
| Плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого Squamous non-small cell lung cancer | 0,35 | 0,47 | 0,91 | 0,050 | 46 | g1 | 23 | 8 | 14 |
| | | | | | | g2 | 23 | 21 | 22 |
| Плоскоклеточный рак головы и шеи Squamous cell carcinoma of the head and neck | 0,12 | 0,25 | 0,90 | 0,048 | 78 | g1 | 39 | 4 | 10 |
| | | | | | | g2 | 39 | 14 | 15 |
| Уротелиальный рак Urothelial carcinoma | 0,08 | 0,20 | 0,90 | 0,047 | 69 | g1 | 35 | 2 | 8 |
| | | | | | | g2 | 34 | 9 | 10 |
| Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma | 0,35 | 0,55 | 0,90 | 0,047 | 53 | g1 | 27 | 9 | 16 |
| | | | | | | g2 | 26 | 24 | 25 |
| Рак шейки матки Cervical cancer | 0,30 | 0,50 | 0,91 | 0,049 | 53 | g1 | 27 | 8 | 15 |
| | | | | | | g2 | 26 | 21 | 22 |
| Рак эндометрия неMSI-H/dMMR Non-MSI-H/dMMR endometrial cancer | 0,13 | 0,27 | 0,91 | 0,047 | 72 | g1 | 36 | 4 | 10 |
| | | | | | | g2 | 36 | 14 | 15 |
| Рак эндометрия MSI-H/dMMR MSI-H/dMMR endometrial cancer | 0,15 | 0,45 | 0,95 | 0,034 | 26 | g1 | 13 | 1 | 6 |
| | | | | | | g2 | 13 | 7 | 8 |

(mismatch repair system)). С февраля по июнь 2023 г. в исследование были включены 7 пациенток, из них у 5 зарегистрирован объективный ответ на терапию препаратом Пемброриа®, который применялся во 2-й линии лечения. Таким образом, в этой когорте испытуемых также есть вероятность подтверждения эффективности терапии препаратом Пемброриа®. Для этого необходимо будет оценить ответ еще у 36 пациенток с целевым достижением объективного ответа у 15 из 72 пациенток. Общие НЯ развились у 3 (21 %) из 14 пациенток, НЯ III–IV степеней тяжести не зафиксированы, НЯ, связанные с препаратом, отмечены у 1 (7 %) больной.

Таким образом, биоаналог пембролизумаба Пемброриа® показывает схожие с оригинальной молекулой результаты эффективности и переносимости.

Заключение

Производство высококачественных биоаналогов и внедрение их в клиническую практику — возможность обеспечения большего числа нуждающихся пациентов современными эффективными и безопасными препаратами, а также повышения уровня эффективности действующей в стране системы здравоохранения.

Необходимость в комплексном научном подходе при разработке биоаналогов создает для биотехнологической компании постоянную потребность в развитии. Как следствие, это открывает возможность для компании пройти путь от разработки качественного биоаналога к созданию оригинальных препаратов, а значит, дает надежду врачам и пациентам на появление новых, еще более эффективных и безопасных средств борьбы со ЗНО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Godman B., Hill A., Simoons S. et al. Pricing of oral generic cancer medicines in 25 European countries; findings and implications. *Gen Biosimil Init J* 2019;8(2):49–70. DOI: 10.5639/gabij.2019.0802.00718
- Medscape.com [internet]. Cancer Drugs Dominate Top 10 Best-Selling Drugs in 2018. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/910600>.
- Savage P., Mahmoud S., Patel Y., Kantarjian H. Cancer drugs: an international comparison of postlicensing price inflation. *J Oncol Pract* 2017;13(6):e538–42. DOI: 10.1200/JOP.2016.014431
- Prasad V., Mailankody S. How should we assess the value of innovative drugs in oncology? Lessons from cost-effectiveness analyses. *Blood* 2015;126:1860–1. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657478
- IQVIA Institute for Human Data Science. Global Oncology Trends 2018: Innovation, Expansion and Disruption. Iqvia.com [internet]. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/theiqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
- Spencer J.C., Samuel C.A., Rosenstein D.L. et al. Oncology navigators' perceptions of cancer-related financial burden and financial assistance resources. *Support Care Cancer* 2018;26(4):1315–21. DOI: 10.1007/s00520-017-3958-3
- Bhoo-Pathy N., Ng C.W., Lim G.C. et al. Financial toxicity after cancer in a setting with universal health coverage: a call for urgent action. *J Oncol Pract* 2019;15(6):e537–46. DOI: 10.1200/JOP.18.00619
- American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology position statement on addressing the affordability of cancer drugs. *J Oncol Pract* 2018;14(3):187–92. DOI: 10.1200/JOP.2017.027359
- Choy E., Jacobs I.A. Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 1:S3–14. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.12.001
- Семейное тождество: в чем разница между дженериками и биоаналогами и как определяется степень их родства с оригинальными препаратами. *Vademecum*. Доступно по: https://vademec.ru/article/semeynoe_tozhdestvo_v_chem_raznitsa_mezhdu_dzhenerikami_i_bioanalogami_i_kak_opredelyaetsya_stepen_rodstva_s_originaльными_preparatami. Family identity: what is the difference between generics and biosimilars and how is the degree of their relationship to the original drugs determined. *Vademecum*. Available at: https://vademec.ru/article/semeynoe_tozhdestvo_v_chem_raznitsa_mezhdu_dzhenerikami_i_bioanalogami_i_kak_opredelyaetsya_stepen_rodstva_s_originaльными_preparatami. (In Russ.).
- Гопиенко И.А., Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Воспроизведенные лекарственные препараты в онкологии. *Качественная клиническая практика* 2019;(4):15–22. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22
- Gopienko I.A., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K. Reproduced medications in oncology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice* 2019;(4):15–22. (In Russ.). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-15-22
- https://www.igbamedicines.org/doc/20220808_Module6.pdf.
- Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020. Available at: <https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/06/IMS-Institute-GlobalOncology-Report-05.31.16.pdf>.
- ASCO. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. *Asco.org* [Internet]. Available at: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/documents/2017-ASCO-Position-Statement-Affordability-Cancer/>
- McCamish M., Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* 2011;3(2):209–17. DOI: 10.4161/mabs.3.2.15005
- Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5730
- Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659–72.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273–83. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
- Нургазиев М.А., Гуляев А.Е., Жаугашева С.К. и др. Доказательство фармакоэкономической рентабельности и целесообразности использования отечественного биосимиляра трастузумаб при HER2-позитивном раке молочной железы. *Медицина и экология* 2020;1(94):125–32.
- Nurgaziyev M.A., Gulyayev A.E., Zhaugasheva S.K. et al. The evidence of pharmacoeconomic profitability and easibility of domestic trastuzumab biosimilar using in HER2-positive breast cancer. *Meditisina i ekologiya = Medicine and Ecology* 2020;1(94):125–32. (In Russ.).
- Ассоциация онкологов России. Результаты КИ I фазы Пемброриа® (МНН: пембролизумаб, АО «БИОКАД»), доказавшие эквивалентность фармакокинетики, получили положительную оценку ведущих экспертов. Доступно по: <https://oncology-association.ru/rezultaty-ki-i-fazy-pembroria-mnn-pembrolizumab-ao-biokad-dokazavshie-ekvivalentnost-farmakokinetiki-poluchili-polozhitelnuyu-ocenku-vedushih-ekspertov?ysclid=lkocday3s0994158322>.
- Association of Oncologists of Russia. Results of phase I Pembrolia® CT (INPN: pembrolizumab, BIOCAD LLC) proving equivalent pharmacokinetics received positive reaction from the leading experts. Available at: <https://oncology-association.ru/rezultaty-ki-i-fazy-pembroria-mnn-pembrolizumab-ao-biokad-dokazavshie-ekvivalentnost-farmakokinetiki-poluchili-polozhitelnuyu-ocenku-vedushih-ekspertov?ysclid=lkocday3s0994158322>. (In Russ.).
- 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. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-360
- Fedyanin M.Yu., Snegovoy A.V., Breder V.V. et al. Toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: analysis of immune-related adverse events with a pembrolizumab biosimilar (Pembroria). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2023;11(2):215–30. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-360

Вклад авторов

И.М. Шевчук, А.С. Калпинский: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, обзор клинических исследований, анализ полученных данных.

Authors' contributions

I.M. Shevchuk, A.S. Kalpinskiy: reviewing of publications of the article's theme, article writing, review of clinical studies, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

А.С. Калпинский / A.S. Kalpinskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.