

УДК 615.065:615.277.3:612.017.1
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-360>

Оригинальная статья | Original article



Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа)

М.Ю. Федянин¹, А.В. Снеговой², В.В. Бредер¹, Ю.Н. Линькова³, А.В. Зинкина-Орихан³,
С.Б. Сеткина³, С.Н. Фогт³, В.С. Чистяков³, Н.А. Кравцова^{3,✉}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Каширское шоссе, д. 23, Москва, 115478, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-й Боткинский пр., д. 3, Москва, 125284, Российская Федерация

³ Акционерное общество «БИОКАД», вн. тер. г. поселок Стрельна, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89, Санкт-Петербург, 198515, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Кравцова Надежда Алексеевна kravtsovana@biocad.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы значительно увеличилось количество пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ИИКТ), включая препарат пембролизумаб, блокирующий белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1). Одним из важных аспектов при проведении клинических исследований с применением ИИКТ является оценка риска развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИНЯ).

Цель работы: оценка безопасности биоаналога пембролизумаба (BCD-201, Пемброриа) в сравнении с референтным препаратом на основании результатов клинического исследования I фазы и имеющихся данных медицинской литературы.

Материалы и методы: проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование I фазы BCD-201-1 с участием пациентов с распространенными формами меланомы и немелкоклеточного рака легкого ($n=131$), которым проводилась терапия препаратом BCD-201 (Пемброриа) либо референтным препаратом Китруда® внутривенно в дозе 200 мг каждые 3 недели до достижения 24 недель терапии или прогрессии заболевания, или до развития признаков непереносимой токсичности. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп (биоаналога или референтного препарата пембролизумаба). На момент написания статьи результаты исследования остаются заслепленными, данные по группам терапии представлены в маскированном виде.

Результаты: в исследовании доказана эквивалентность показателей фармакокинетики и сопоставимость профилей безопасности биоаналога пембролизумаба и референтного препарата. Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью; частота ИНЯ любой степени тяжести была сопоставима между группами терапии (21,2% в группе 1 и 21,5% в группе 2). Большинство ИНЯ были легкой и умеренной степени

© М.Ю. Федянин, А.В. Снеговой, В.В. Бредер, Ю.Н. Линькова, А.В. Зинкина-Орихан, С.Б. Сеткина, С.Н. Фогт, В.С. Чистяков, Н.А. Кравцова, 2023

тяжести, за исключением случая диареи и иммуноопосредованного энтероколита 3-й степени тяжести у одного субъекта исследования. Статистически значимые отличия по медиане времени до развития иНЯ между группами терапии отсутствовали ($p=0,22$, двусторонний критерий Уилкоксона).

Выводы: в рамках проанализированного периода двойного слепого исследования BCD-201-1 продемонстрированы схожие характеристики безопасности препаратов Пемброриа и Китруда®, согласующиеся с опубликованными данными по референтному препарату. Информация о соответствии профилей безопасности биоаналога пембролизумаба и референтного препарата при длительном применении будет получена в продолжающихся клинических исследованиях.

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

Для цитирования: Федянин М.Ю., Снеговой А.В., Бредер В.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Сеткина С.Б., Фогт С.Н., Чистяков В.С., Кравцова Н.А. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):215–230. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-360>

Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Analysis of Immune-Related Adverse Events with a Pembrolizumab Biosimilar (Pembroria)

M.Yu. Fedyanin¹, A.V. Snegovoy², V.V. Breder¹, Yu.N. Linkova, A.V. Zinkina-Orikhan³, S.B. Setkina³, S.N. Fogt³, V.S. Chistiakov³, N.A. Kravtsova^{3,✉}

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
23 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russian Federation

² M.P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation,
3 2nd Botkinskiy Dr., Moscow 125284, Russian Federation

³ BIOCAD JSC,
Rm 89, 38/1 Svyazi St., Strel'na, St. Petersburg 198515, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Nadezhda A. Kravtsova** kravtsovana@biocad.ru

ABSTRACT

In recent years, there has been a significant increase in the number of patients with malignancies treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs), including the anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) agent pembrolizumab. One of the important aspects of conducting clinical trials with ICIs is the assessment of the risk of developing immune-related adverse events (irAEs).

The aim of the study was to evaluate the safety of a pembrolizumab biosimilar (BCD-201, Pembroria) compared with a reference medicinal product using the results of a phase I clinical trial and the available medical literature.

Materials and methods. A phase I double-blind, randomised, controlled clinical trial (BCD-201-1) has been conducted in patients with advanced melanoma and non-small-cell lung cancer ($n=131$). Patients were randomly allocated in a 1:1 ratio to receive either BCD-201 (Pembroria) or the reference medicinal product (Keytruda®), administered intravenously at a dose of 200 mg every 3 weeks for up to 24 weeks or until disease progression or unacceptable toxicity is observed. Since the trial results remain blinded at the time of this writing, treatment group data are masked.

Results. The study demonstrated the equivalence of pharmacokinetics and comparable safety profiles of pembrolizumab biosimilar and reference medicinal products. Both medicinal products were well tolerated; the frequency of all-grade irAEs was comparable between treatment groups (21.2% in Group 1 vs 21.5% in Group 2). Most

irAEs were mild to moderate, with the exception of a case of Grade 3 diarrhoea and immune-mediated enterocolitis in one study subject; there were no statistically significant differences in the median time to development of irAEs between treatment groups ($P=0.22$, two-sided Wilcoxon test).

Conclusions. The analysed period of the BCD-201-1 trial demonstrated comparable safety characteristics of Pembrolia and Keytruda®, which is consistent with the published safety data on the latter. Information on the similarity of long-term safety profiles of the pembrolizumab biosimilar and the reference medicinal product will be obtained from ongoing clinical trials.

Key words: Pembrolia; pembrolizumab; biosimilar; PD-1 inhibitor; immune-related adverse events; immune-mediated adverse reactions; immune-checkpoint inhibitors; immunotherapy; clinical trials

For citation: Fedyanin M.Yu., Snegovoy A.V., Breder V.V., Linkova Yu.N., Zinkina-Orikhan A.V., Setkina S.B., Fogt S.N., Chistiakov V.S., Kravtsova N.A. Toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: analysis of immune-related adverse events with a pembrolizumab biosimilar (Pembrolia). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):215–230. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-360>

Введение

В настоящее время широкое распространение получила иммунотерапия злокачественных новообразований с применением так называемых ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ). В клинической практике лидирующие позиции занимают моноклональные антитела, вырабатываемые против белка запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1, PD-1), его лиганда (programmed cell death ligand 1, PD-L1) и гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4). Они используются не только для лечения поздних стадий онкологических заболеваний, но и для неoadъювантной/адъювантной терапии [1]. Применение препаратов группы ИИКТ позволило достичь существенного увеличения общей выживаемости у пациентов с различными видами злокачественных новообразований, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак и уротелиальный рак [2–6]. Вместе с тем повышение активности иммунной системы с целью преодоления иммунной толерантности к опухолевым клеткам может сопровождаться развитием нежелательных явлений (НЯ), не характерных для других групп противоопухолевых препаратов, известных как иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ), которые могут затрагивать практически любые органы и системы органов. Большинство иНЯ проявляются симптомами легкой и средней степени тяжести, потенциально управляемы и хорошо поддаются лечению, однако в некоторых случаях иммуноопосредованная токсичность может не только быстро и серьезно ухудшить состояние паци-

ента, что ведет к прекращению иммунотерапии, но и создает угрозу летального исхода [7].

Изучение механизмов, лежащих в основе иНЯ, а также прогностических факторов развития иНЯ высокой степени тяжести необходимо для достижения максимальной пользы противоопухолевого лечения при снижении риска развития неблагоприятных последствий иммунотерапии. В статье обсуждаются характеристики иНЯ при терапии ИИКТ в целом и пембролизумабом в частности, в том числе на примере применения биоаналога пембролизумаба (моноклональное антитело к PD-1 рецептору), а также рекомендуемая для препаратов данной группы стратегия мер минимизации рисков.

Характеристика иНЯ при терапии ИИКТ

Эпидемиология. Частота и степень тяжести отдельных иНЯ различается в зависимости от типа препарата (анти-PD-1/PD-L1, анти-CTLA-4), а также от режима терапии (введение одного препарата или комбинации ИИКТ, режим дозирования и длительность терапии). Ранее выполненные систематические обзоры показали, что частота иНЯ была выше у пациентов, получавших препараты анти-CTLA-4 (53,8%), по сравнению с пациентами, получавшими препараты анти-PD-1 (26,5%) или анти-PD-L1 (17,1%) [8]. При назначении препаратов анти-CTLA-4 иНЯ 3–4-й степеней тяжести (от тяжелых до жизнеугрожающих) наблюдались чаще (31%) по сравнению с анти-PD-1 препаратами (10%) [9].

Наиболее часто отмечали иНЯ со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, органов эндокринной системы и легких [10]. Согласно результатам анализа объединенных данных клинических исследований (КИ) медиана времени до развития иНЯ составляет обычно

2–16 недель, однако описаны случаи развития иНЯ в течение нескольких суток [10], спустя один год [11] или через несколько лет от начала терапии иИКТ [10].

Особое значение при разработке стратегии минимизации рисков имеют иНЯ с летальным исходом. По данным литературы, частота иНЯ, заканчивающихся летальным исходом, зависит от типа мишени иИКТ. Согласно результатам метаанализа данных за 2009–2018 гг. (Vigilyze/Vigibase, база данных Всемирной организации здравоохранения), в котором было рассмотрено 613 случаев смерти, связанных с иммуноопосредованными нежелательными реакциями (иНР) [7], частота летальных исходов при применении препаратов анти-PD-1 составила 0,36%, для анти-PD-L1 — 0,38%, для анти-CTLA-4 — 1,08%, для комбинации препаратов анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA-4 — 1,23% [7]. К наиболее частым иНР, приводившим к летальному исходу при терапии препаратами анти-CTLA-4, относился колит и другие иНР с поражением ЖКТ, при применении препаратов анти-PD-1/PD-L1 — пневмонит, гепатит, иНР с поражением нервной системы. Поражение сердца регистрировалось редко, однако частота летальных исходов в случае развития этого вида иНР была самой высокой. Так, среди пациентов с миокардитом частота летальных исходов составила 39,7%, в то время как при колите и эндокринопатиях — 5 и 2% соответственно [7].

В ряде исследований была продемонстрирована корреляция между отдельными иНЯ и улучшением противоопухолевого ответа. Это позволяет предположить, что некоторые иНЯ могут служить положительным прогностическим маркером степени противоопухолевой активации иммунитета, инициированной иИКТ [10]. Согласно опубликованным данным, развитие иНР при терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами ассоциировано с улучшением показателей общей и беспрогрессивной выживаемости у пациентов с НМРЛ, меланомой, почечно-клеточным раком, уротелиальной карциномой, раком желудка. С другой стороны, были получены противоречивые данные в отношении взаимосвязи иНЯ, индуцированных препаратами анти-CTLA-4, с эффективностью противоопухолевого лечения [12].

Механизмы развития иНЯ. Патофизиология иНЯ остается недостаточно изученной. Определенный вклад в понимание сложных механизмов иНЯ внесли результаты, полученные в доклинических, трансляционных исследова-

ниях и КИ, а также имеющиеся данные по аутоиммунным и аутовоспалительным процессам. Можно выделить основные механизмы развития иНЯ.

1. Нарушение препаратами группы иИКТ регуляторных механизмов иммунной толерантности, обеспечивающих защиту организма от аутоиммунных нарушений посредством повышения продукции аутоантител и аутореактивных Т-клеток [13, 14].

2. Опосредованная Т-клетками активация В-клеток и стимуляция секреции иммуноглобулинов (антитело-опосредованные нарушения). Данный механизм может лежать в основе развития нарушений со стороны щитовидной железы и гипофиза, опосредованных аутоантителами [15].

3. Цитотоксическое Т-клеточное повреждение здоровых тканей и органов за счет кросс-презентации общего с опухолевым антигена. Примерами иНР, для которых предполагается данный механизм, являются фульминантные миокардиты у пациентов, экспрессирующих специфичный для клеток мышечной ткани антиген, а также витилиго при аутоиммунном повреждении меланоцитов [16, 17].

4. Прямое повреждение здоровых тканей, экспрессирующих лиганды иИКТ (нецелевой эффект). Данный иммунный механизм повреждения характерен для тканей щитовидной железы и гипофиза [18].

5. Повышение продукции Т-лимфоцитами (Th1 и Th17) воспалительных цитокинов, вызывающих повреждение нормальных тканей организма. Характерно для иммуноопосредованных нарушений со стороны ЖКТ, в особенности для колита [19].

6. Влияние некоторых бактериальных штаммов кишечной микробиоты может способствовать смещению иммунного ответа в сторону активации или подавления воспалительной реакции, что способствует повышению или снижению риска развития определенных типов иНР (колит, эндокринопатии, иНЯ со стороны крови и лимфатической системы) [13, 20].

Факторы риска развития иНЯ. В настоящее время нет клинически верифицированных биомаркеров для прогнозирования развития иНЯ. На основании имеющихся данных можно выделить факторы риска, в отношении которых имеются доказательства их влияния на частоту или степень тяжести развития иНЯ.

Индивидуальные факторы риска: соматическая конституция (саркопения и снижение мышечной

массы тела ассоциировано с более высоким риском) [21]; пол (женский пол предположительно связан с более высоким риском); тип опухоли (например, метаанализ 48 КИ показал, что пациенты с меланомой имеют более высокую частоту развития иНЯ со стороны кожи и ЖКТ и более низкую — со стороны респираторной системы) [22]; сопутствующая патология (предшествующие аутоиммунные заболевания, некоторые вирусные заболевания, в частности, папилломавирусная инфекция) [23, 24]; наличие аутоантител до лечения (например, аутоантитела к тиреоидной пероксидазе [25], ревматоидный фактор [26], аутоантитела к рецепторам ацетилхолина [27]); нарушения кишечной микрофлоры (повышенная колонизация *Faecalibacterium* и другими бактериями типа *Firmicutes* связана с лучшим ответом на терапию и повышенным риском иммуноопосредованного колита) [28].

Имеет значение и генетическая предрасположенность — генотип HLA (human leucocyte antigen), который является одним из основных генетических факторов развития большинства иммунозависимых заболеваний. Например, было показано, что носительство ряда аллелей HLA связано с большей частотой развития иммуноопосредованных артрита [29], кожного зуда, колита [30].

Безопасность применения иИКТ у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) была изучена в ряде исследований. По результатам ретроспективного исследования, включавшего 123 пациента с сопутствующими (предсуществующими) АИЗ, получавших терапию иИКТ, у 60% пациентов отмечалось развитие иНЯ, при этом наблюдалось как обострение сопутствующего АИЗ (25,2%), так и развитие новых иНЯ (35%) [31]. Схожие результаты были получены в проспективном исследовании с использованием данных французского регистра тяжелых НЯ при применении иммуномодулирующих моноклональных антител в онкологии REISAMIC [32]. Следует отметить, что наличие сопутствующих АИЗ не является абсолютным противопоказанием к терапии иИКТ, а показатели общей выживаемости при их использовании у этой категории пациентов сопоставимы с таковыми для других групп [32, 33].

Сопутствующая противопухолевая терапия. Результаты ряда исследований свидетельствуют о повышении частоты иНЯ при терапии иИКТ одновременно с проведением лучевой терапии, особенно высокодозной [34]. Одновременная

или последовательная терапия ингибиторами тирозинкиназ в сочетании с иИКТ, например применение комбинации вемурафениба с ипилимумабом [35], а также анти-PD-1/PD-L1 с кризотинибом, сопровождалась повышенным риском развития тяжелых иммуноопосредованных гепатотоксических реакций [36]; применение комбинации ниволумаба с осимертинибом — иммуноопосредованных интерстициального пневмонита, колита, гепатита [37].

Иная сопутствующая терапия. Ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные средства и ряд других лекарственных препаратов могут повысить риск развития иммуноопосредованного интерстициального нефрита посредством возможного образования гаптена с тубулярными антигенами; известно, что антибиотик повышают частоту иммуноопосредованных диареи и колита [38–40].

Терапия и меры минимизации риска иНЯ. Меры минимизации рисков развития иНЯ направлены на информирование медицинских работников о современных методах предотвращения и выявления данных осложнений, оказания медицинской помощи в случае их развития, а также об особенностях выбора индивидуального подхода к мониторингу состояния пациента с учетом знаний об индивидуальных факторах риска развития иНЯ. В настоящее время подробные рекомендации разработаны как онкологическим сообществом, включая Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) [41], Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC)¹, Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) [42], Национальную всеобщую онкологическую сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)² и др., так и специалистами Европейского альянса ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) [43], что подчеркивает важность междисциплинарного подхода в терапии иНЯ. При этом должно тщательно оцениваться соотношение пользы и риска применения препарата для пациента, учитывая течение основного заболевания. В одних случаях при развитии тяжелых иНЯ терапия иИКТ должна быть полностью отменена, в других — возможно возобновление терапии после разрешения иНЯ.

Принципы лечения иНЯ схожи с таковыми при терапии острого аутоиммунного воспаления.

¹ <https://rassc.org/ru/recommendations/prochie/77-protokol-korreksii-disimmunnykh-oslozhenij>

² <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>

Чаще всего для управления иНЯ назначают глюкокортикоиды и прерывание терапии иИКТ. Согласно рекомендациям RUSSCO [41], при лечении всех иНЯ используется ступенчатый подход. Начальная степень выбирается исходя из тяжести развившегося иНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. В случае развития иНЯ тяжелой степени (3–4-й степени тяжести) в большинстве случаев рекомендуется приостановка терапии иИКТ и назначение глюкокортикоидов в высоких дозах (преднизолон 1–2 мг/кг/сут внутрь или внутривенно либо эквивалентная терапия).

Для терапии отдельных видов иНЯ и в случае тяжелых, рефрактерных к глюкокортикоидам иНЯ могут применяться иммуномодуляторы, которые чаще используются в ревматологии (анти-интерлейкин-6 (ИЛ-6), анти-фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), микофенолат мофетил и др.). Инфликсимаб (анти-ФНО-альфа) может быть успешно использован для лечения колита и миокардита, но не рекомендуется при гепатите ввиду собственной гепатотоксичности [44]. В некоторых случаях может быть эффективным применение ритуксимаба (анти-CD20 антитела), в особенности при развитии миастении гравис и энцефалита [45–47]. Зафиксированы случаи успешного применения алемтузумаба (анти-CD52 антитела), вызывающего деплецию Т-клеток, и абатацепта (агониста CTLA-4) для лечения рефрактерного миокардита [47, 48]. Ведолизумаб (анти- $\alpha 4\beta 7$ -интегрин) рассматривался как альтернатива для лечения пациентов с колитом [17]. Рекомендуется внутривенное введение иммуноглобулинов при лечении тяжелых миокардитов, буллезных дерматитов и синдрома Стивенса–Джонсона, токсического эпидермального некролиза, миоцита, поражения нервной системы и тяжелых пневмонитов. При развитии синдрома высвобождения цитокинов может быть эффективно назначение анти-ИЛ-6 терапии (тоцилизумаб). Есть данные успешного применения анти-ИЛ-6 и анти-ИЛ-17 терапии при иНЯ со стороны кожи, таких как псориазоформный дерматит [49].

При иммуноопосредованных эндокринопатиях, которые крайне редко могут угрожать жизни пациента, таких как гипотиреоз, может потребоваться только заместительная гормональная терапия [41].

Важным элементом стратегии управления рисками является информирование пациентов и медицинских работников обо всех важных ранних симптомах и признаках развития

иНЯ при применении препаратов группы иИКТ при помощи специальных информационных материалов (брошюры для медицинских работников и пациентов) [50]. С учетом обратимости иНЯ в большинстве случаев при своевременном выявлении и принятии эффективных мер данные подходы являются важными условиями обеспечения применения препаратов группы иИКТ при превышении пользы над сопряженными рисками.

Возможность контролируемого изучения распространенности и особенностей течения иНЯ предоставляют КИ иИКТ. В связи с этим в КИ с применением иИКТ, включая биоаналогичные препараты, важен тщательный мониторинг иНЯ.

Цель работы — оценка безопасности биоаналога пембролизумаба (BCD-201, Пемброриа) в сравнении с референтным препаратом на основании результатов собственного клинического исследования BCD-201-1 и имеющихся данных медицинской литературы.

Материалы и методы

В двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование I фазы BCD-201-1 препарата Пемброриа (BCD-201, биоаналог пембролизумаба; АО «БИОКАД») в сравнении с референтным препаратом Китруда® (действующее вещество пембролизумаб; ООО «МСД Фармасьютикалс») был включен 131 пациент с распространенными формами меланомы ($n=91$) и НМРЛ ($n=40$). Исследование проводили на базе 15 центров в период с 08.02.2021 по 12.10.2022 (дата завершающего визита последнего пациента). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу препарата BCD-201 или референтного препарата Китруда®.

Пациенты получали терапию препаратом Пемброриа или препаратом Китруда® внутривенно в дозе 200 мг каждые 3 недели до достижения 24 недель терапии или прогрессии заболевания, или до развития признаков неприемлемой токсичности. После этого пациенты по усмотрению исследователя могли продолжить терапию пембролизумабом до 2 лет. Информация о конкретной терапии (Пемброриа или Китруда®), которую получали пациенты группы 1 и группы 2, на момент написания статьи скрыта от врачей и субъектов исследования, а также лиц, принимающих непосредственное участие в проведении исследования.

От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в данное исследование. Клиническое исследование

BCD-201-1 проводили в соответствии с утвержденным протоколом (получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования от 24.12.2020 № 721), этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (GCP) и другими применимыми регуляторными требованиями Российской Федерации. Протокол, а также информация для субъекта и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены этическими комитетами каждого из участвующих в исследовании центров до начала проведения исследования.

Необходимо отметить, что сопоставление профилей безопасности препаратов Пемброриа и Китруда® было проведено после подтверждения эквивалентности фармакокинетических свойств сравниваемых препаратов. По результатам изучения концентраций пембролизумаба в крови пациентов после первого введения препарата в рамках исследования BCD-201-1 значения 90% доверительного интервала для отношений средних геометрических значений $AUC_{(0-504)}$ (суммарная площадь под кривой «концентрация лекарственного вещества — время» в интервале времени от 0 до 504 ч) и C_{max} (максимальная концентрация пембролизумаба) для биоаналога и референтного препарата были в интервале 80,00–125,00%. Полученные результаты соответствуют требуемым границам согласно Правилам проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС³ и руководству ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010⁴.

Методы оценки иНЯ. Обследование пациентов с целью оценки безопасности (в том числе для выявления иНЯ), проводимое в КИ BCD-201-1, включало регулярный физикальный осмотр на плановых визитах, контроль клинического, биохимического анализов крови (перед каждым введением исследуемого препарата Пемброриа или препарата Китруда® и на неделе 25), общего анализа мочи (на неделях 4, 10, 16, 22 и 25), выполнение электрокардиограммы (на неделях 4, 10, 16 и 25). Биохимический анализ крови включал следующие показатели: глюкоза, общий билирубин, аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспарагиновая трансаминаза (АСТ), общий белок,

мочевина, креатинин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ). Для выявления иммуноопосредованных эндокринопатий с поражением щитовидной железы дополнительно было предусмотрено определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на этапе скрининга и на неделях 1, 4, 10, 16 и 25.

В основе анализа данных по безопасности терапии была оценка доли пациентов с различными видами НЯ, включая иНЯ с учетом их характера, тяжести, причинно-следственной связи с введением исследуемого препарата. В качестве НЯ оценивались все неблагоприятные субъективные и объективные изменения состояния пациента, включая отклонения лабораторных показателей и результатов инструментальных методов исследования, клинические проявления, изменение течения сопутствующей патологии.

Кодирование определенных категорий НЯ проводилось в соответствии с классом систем органов (system organ class, SOC) и предпочтительными терминами (preferred term, PT) по медицинскому словарю регуляторной деятельности (Medical dictionary for regulatory activities, MedDRA) версии 25.1. Степень тяжести НЯ и лабораторных отклонений определялась исследователем в соответствии с NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0.

Статистическая обработка данных по безопасности. Анализ параметров безопасности был проведен с помощью методов описательной статистики. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программной среды SAS 9.4 и Python версии 3.7 и выше.

Результаты и обсуждение

Обе группы пациентов (группа 1 и группа 2) были сопоставимы по основным демографическим показателям (табл. 1).

Таким образом, в обеих группах преобладали пациенты в возрасте 60 лет и старше. Среди пациентов с меланомой было равномерное распределение по половой принадлежности, с НМРЛ — преобладали пациенты мужского пола. Большинство субъектов относилось к европеоидной расе.

Большая часть субъектов с НМРЛ была включена в исследование с первично метастатическим заболеванием: 70,8% (17/24) субъектов

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁴ Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies — non-clinical and clinical issues. EМА/CHMP/BMWP/403543/2010. EМА; 2012.

Таблица 1. Демографические характеристики субъектов исследования на этапе скрининга, популяция ITT (клиническое исследование BCD-201-1)

Table 1. Demographic characteristics of subjects at screening, the ITT population (BCD-201-1 clinical trial)

Параметр <i>Parameter</i>		Группа 1 / <i>Group 1</i> (<i>n</i> =67*) чел./pers. (%)		Группа 2 / <i>Group 2</i> (<i>n</i> =64) чел./pers. (%)	
		НМРЛ <i>NSCLC</i>	Меланома <i>Melanoma</i>	НМРЛ <i>NSCLC</i>	Меланома <i>Melanoma</i>
Возраст, лет, среднее (СО) <i>Age, years, mean (SD)</i>		66,0 (8,19)	60,7 (13,79)	62,4 (10,11)	60,8 (12,86)
Пол, чел. (%) <i>Sex, pers. (%)</i>	Мужской <i>Male</i>	19 (79,2)	21 (48,8)	13 (81,3)	19 (39,6)
	Женский <i>Female</i>	5 (20,8)	22 (51,2)	3 (18,8)	29 (60,4)
Раса, чел. (%) <i>Race, pers. (%)</i>	Европеоидная <i>Caucasian</i>	24 (100)	42 (97,7)	16 (100)	48 (100)
	Негроидная <i>Black</i>	0	1 (2,3)	0	0
Фертильность, чел. (%) <i>Fertility, pers. (%)</i>	Да <i>Yes</i>	20 (83,3)	24 (55,8)	13 (81,3)	23 (47,9)
	Нет <i>No</i>	4 (16,7)	19 (44,2)	3 (18,8)	25 (52,1)

Примечание. ITT – популяция в соответствии с назначенным лечением; *n* – количество субъектов в группе; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; СО – стандартное отклонение.

* Один субъект был рандомизирован в группу 1, но получал терапию из группы 2 на протяжении всего исследования. В популяции ITT данные этого пациента приведены в соответствии с рандомизацией, а в остальных популяциях данные этого пациента использованы в соответствии с фактически полученной терапией.

Note. ITT, intention-to-treat population; *n*, number of subjects per group; NSCLC, non-small-cell lung cancer; SD, standard deviation.

* One subject was randomised to group 1 but received group 2 therapy throughout the trial. In the ITT population, this patient's data are used according to the randomisation; and in the remaining populations, this patient's data are used according to the actual therapy received.

в группе 1 и 62,5% (10/16) субъектов в группе 2. У большинства субъектов с меланомой в обеих группах (81,4% (35/43) субъектов в группе 1 и 81,3% (39/48) субъектов в группе 2) на момент скрининга была зафиксирована стадия заболевания M1c в соответствии с классификацией AJCC (American Joint Committee on Cancer Classification) 7-го пересмотра.

Группы 1 и 2 были сопоставимы по характеру и частоте сопутствующих заболеваний на этапе скрининга. Наиболее распространенными среди всех пациентов были нарушения со стороны сосудов (гипертензия) и ЖКТ (хронический гастрит); среди пациентов с НМРЛ – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких).

Популяция для оценки безопасности включала всех пациентов, которые получили по крайней мере одну инфузию пембролизумаба (*n*=131).

Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью, не было выявлено существенных различий профилей безопасности исследуемого и референтного препаратов. Информация о частоте развития иНЯ при применении препарата BCD-201 в сравнении с референтным препаратом Китруда® в ходе клинического исследования BCD-201-1 представлена в *таблице 2*, результаты соответствуют длительности терапии и наблюдения, равной 24 неделям.

Анализ данных (*табл. 2*) свидетельствует о том, что наиболее частыми иНЯ в исследовании BCD-201-1 были эндокринные нарушения (гипотиреозидизм и гипертиреоз). Это соответствует данным литературы по профилю безопасности пембролизумаба [51]. Частота иНЯ любой степени тяжести была сопоставима между группами терапии (21,2% в группе 1 и 21,5% в группе 2). Большинство случаев были легкой и умеренной степеней тяжести. Исключением явился случай развития диареи и иммуноопосредованного

Таблица 2. Иммуноопосредованные нежелательные явления у пациентов, получавших терапию пембролизумабом, популяция для оценки безопасности (клиническое исследование BCD-201-1)

Table 2. Immune-related adverse events in subjects receiving pembrolizumab, the safety population (BCD-201-1 clinical trial)

Системно-органный класс, наименование иммуноопосредованного нежелательного явления (степень тяжести)* <i>System organ class, immune-related adverse event (severity)*</i>	Группа 1 / <i>Group 1</i> (n=66) чел./pers. (%)	Группа 2 / <i>Group 2</i> (n=65) чел./pers. (%)
Эндокринные нарушения / <i>Endocrine disorders</i>		
Гипотиреоз (1–2-й степени) <i>Hypothyroidism (grade 1–2)</i>	4 (6,1)	4 (6,2)
Гипертиреоз (1–2-й степени) <i>Hyperthyroidism (grade 1–2)</i>	2 (3,0)	4 (6,2)
Тиреоидит (1-й степени) <i>Thyroiditis (grade 1)</i>	2 (3,0)	0
Лабораторные и инструментальные данные / <i>Investigations</i>		
Снижение уровня тиреотропного гормона в крови (1-й степени) <i>Blood thyroid stimulating hormone decreased (grade 1)</i>	0	3 (4,6)
Повышение уровня аланиновой трансаминазы (1-й степени) <i>Alanine aminotransferase increased (grade 1)</i>	1 (1,5)	0
Повышение уровня аспарагиновой трансаминазы (1-й степени) <i>Aspartate aminotransferase increased (grade 1)</i>	0	1 (1,5)
Повышение уровня трансаминаз (1-й степени) <i>Transaminases increased (grade 1)</i>	0	1 (1,5)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки / <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>		
Сыпь (1-й степени) <i>Rash (grade 1)</i>	3 (4,5)	1 (1,5)
Витилиго (1-й степени) <i>Vitiligo (grade 1)</i>	1 (1,5)	0
Зуд (1-й степени) <i>Pruritus (grade 1)</i>	0	1 (1,5)
Крапивница (1-й степени) <i>Urticaria (grade 1)</i>	0	1 (1,5)
Сухая кожа (1-й степени) <i>Dry skin (grade 1)</i>	0	1 (1,5)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей / <i>Hepatobiliary disorders</i>		
Иммуноопосредованный гепатит (2-й степени) <i>Immune-mediated hepatitis (grade 2)</i>	2 (3,0)	0
Аутоиммунный гепатит (2-й степени) <i>Autoimmune hepatitis (grade 2)</i>	1 (1,5)	0
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы / <i>Blood and lymphatic system disorders</i>		
Анемия (1-й степени) <i>Anaemia (grade 1)</i>	0	1 (1,5)
Лейкопения (2-й степени) <i>Leucopenia (grade 2)</i>	0	1 (1,5)
Лимфопения (2-й степени) <i>Lymphopenia (grade 2)</i>	0	1 (1,5)
Желудочно-кишечные нарушения / <i>Gastrointestinal disorders</i>		
Диарея (3-й степени) <i>Diarrhoea (Grade 3)</i>	0	1 (1,5)
Иммуноопосредованный энтероколит (3-й степени) <i>Immune-mediated enterocolitis (Grade 3)</i>	0	1 (1,5)

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Системно-органный класс, наименование иммуноопосредованного нежелательного явления (степень тяжести)* <i>System organ class, immune-related adverse event (severity)*</i>	Группа 1 / <i>Group 1</i> (n=66) чел./pers. (%)	Группа 2 / <i>Group 2</i> (n=65) чел./pers. (%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения / <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>		
Иммуноопосредованное легочное заболевание (2-й степени) <i>Immune-mediated lung disease (grade 2)</i>	1 (1,5)	0
Нарушения со стороны органа зрения / <i>Eye disorders</i>		
Неинфекционный конъюнктивит (2-й степени) <i>Noninfective conjunctivitis (grade 2)</i>	0	1 (1,5)

Примечание. n – количество субъектов в группе.

* Системно-органный класс и предпочтительный термин для определения иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) приведены в терминах Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) версии 25.1. Если у субъекта зарегистрировано несколько случаев развития иНЯ разной степени тяжести, то учитывали только иНЯ максимальной степени тяжести по CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Нежелательные явления представлены в порядке убывания общей частоты регистрации.

Note. n, number of subjects per group.

* System organ classes and preferred terms for immune-related adverse events (irAEs) are encoded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 25.1. For subjects with multiple irAEs varying in severity, the table includes only the irAE of the maximum CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grade. Adverse events are presented in descending order by overall reporting frequency.

энтероколита 3-й степени тяжести у одного субъекта исследования. Медиана времени до развития иНЯ составила 43 сут в группе 1 и 64 сут в группе 2 ($p=0,22$, двусторонний критерий Уилкоксона). В течение периода исследования только одному субъекту (группа 1) была отменена терапия в связи с развитием иНЯ (аутоиммунный гепатит 2-й степени тяжести).

Таким образом, по имеющимся результатам исследования BCD-201-1 не было выявлено значимых различий в отношении частоты и других характеристик иНЯ между группами биоаналога пембролизумаба и референтного препарата Китруда®.

Сравнение эффективности биоаналога пембролизумаба и референтного препарата не являлось основной целью КИ BCD-201-1, однако учитывая то, что показатели безопасности противоопухолевого препарата тесно связаны с наличием у пациентов симптомов прогрессирования заболевания, необходимо отметить, что как у пациентов с меланомой, так и у пациентов с НМРЛ в сравниваемых группах отмечены сходные общая частота ответа на терапию и количество случаев прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1⁵. В дальнейшем сопоставимая эффективность монотерапии препаратами Пемброриа и Китруда® при меланоме была подтверждена в рамках предварительного

анализа данных КИ III фазы (неопубликованные данные), что исключает влияние на профиль безопасности различий в эффективности сравниваемых препаратов.

Полученные в КИ BCD-201-1 данные по безопасности были сопоставлены с таковыми в КИ референтного препарата Китруда® KEYNOTE-006, в котором принимали участие пациенты с нерезектабельной меланомой III и IV стадий [51]. Оценка безопасности в КИ KEYNOTE-006 выполнялась по схожей методике, обследование включало физикальный осмотр, клинический, биохимический (АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин) анализы крови на каждом цикле терапии, общий анализ мочи 1 раз в 12 недель, электрокардиограмму на этапе скрининга и на неделе 6, определение уровней ТТГ, трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) на неделях 0, 3, 6, 9, затем каждые 6 недель. Степень тяжести НЯ и отклонения результатов лабораторных исследований оценивались в соответствии с NCI CTCAE v4.0. Пациентам проводилась терапия пембролизумабом в режиме 10 мг/кг каждые 2 недели, или 10 мг/кг каждые 3 недели, или ипилимумабом в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели. При сравнимой с приведенными выше данными по КИ BCD-201-1 длительности терапии пембролизумабом (около 24 недель) среди иНЯ в КИ KEYNOTE-006 в обеих группах с применением пембролизумаба чаще

⁵ Revised RECIST guideline (version 1.1). <https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/>

Таблица 3. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии пембролизумабом, популяция пациентов согласно фактически полученному лечению (по С. Robert и соавт. [51] с изменениями)

Table 3. Immune-related adverse events in subjects receiving pembrolizumab, the as-treated population (adapted from C. Robert et al. [51])

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ)* <i>Immune-related adverse events (irAEs)*</i>	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели <i>Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks</i> (n=278)		Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 3 недели <i>Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks</i> (n=277)	
	Все иНЯ <i>All irAEs</i> чел./pers. (%)	иНЯ 3–5 ст. тяжести <i>Grade 3–5 irAEs</i> чел./pers. (%)	Все иНЯ <i>All irAEs</i> чел./pers. (%)	иНЯ 3–5 ст. тяжести <i>Grade 3–5 irAEs</i> чел./pers. (%)
Гипотиреозидизм <i>Hypothyroidism</i>	28 (10,1)	1 (0,4)	24 (8,7)	0
Гипертиреоз <i>Hyperthyroidism</i>	18 (6,5)	0	9 (3,2)	0
Колит <i>Colitis</i>	5 (1,8)	4 (1,4)	10 (3,6)	7 (2,5)
Гепатит <i>Hepatitis</i>	3 (1,1)	3 (1,1)	5 (1,8)	5 (1,8)
Гипофизит <i>Hypophysitis</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,7)	1 (0,4)
Пневмонит <i>Pneumonitis</i>	1 (0,4)	0	5 (1,8)	1 (0,4)
Сахарный диабет 1 типа <i>Type 1 diabetes mellitus</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)
Увеит <i>Uveitis</i>	1 (0,4)	0	3 (1,1)	0
Миозит <i>Myositis</i>	0	0	2 (0,7)	0
Нефрит <i>Nephritis</i>	0	0	1 (0,4)	0

Примечание. n – количество пациентов в группе.

* иНЯ приведены независимо от указанной исследователем связи с терапией.

Note. n, number of patients per group.

* The table includes irAEs regardless of causal attribution to treatment by investigators.

всего наблюдался гипотиреозидизм. У более чем 1% пациентов были выявлены иНЯ 3–4-й степени тяжести, представленные колитом и гепатитом (табл. 3).

Таким образом, при сопоставимой длительности терапии пембролизумабом иНЯ в КИ BCD-201-1 и KEYNOTE-006 были схожими по характеру, частоте и степени тяжести.

По результатам анализа долгосрочной безопасности монотерапии пембролизумабом (Китруда®) при меланоме в КИ KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 и KEYNOTE-006, включавших данные 1567 пациентов (медиана наблюдения 42,4 мес.), частота развития иНЯ любой степени тяжести составила 23,0%, при этом чаще всего наблюдался гипотиреозидизм (9,1%), пневмонит (3,3%) и гипертиреоз (3,0%) [33]. Большая часть

иНЯ имела степень тяжести от легкой до умеренной, иНЯ 3–4-й степени тяжести были зарегистрированы у 6,9% пациентов. Большинство иНЯ развились в течение первых 16 недель терапии пембролизумабом. Среди 202 пациентов, получавших терапию системными глюкокортикоидами по поводу иНЯ, у 152 (75,2%) событие разрешилось, медиана времени до этого момента составила 6,4 недели (от 0,3 до 152,1). Повторный курс терапии системными глюкокортикоидами потребовался 36 пациентам (23,1%) [33].

Закключение

Данные об иНЯ, полученные в рандомизированных контролируемых КИ, являются наиболее репрезентативными по сравнению с другими типами клинических исследований.

В рамках проведенного нами рандомизированного контролируемого исследования I фазы BCD-201-1 были продемонстрированы сопоставимые характеристики безопасности биоаналога пембролизумаба (Пемброриа) и референтного препарата Китруд®. Доля субъектов с иНЯ любой степени тяжести в КИ BCD-201-1 составила примерно 21% в обеих группах, большинство явлений были 1–2-й степени тяжести. Наиболее частыми иНЯ в обеих группах были эндокринные нарушения (гипотиреозидизм и гипертиреоз).

Полученные результаты КИ BCD-201-1 согласуются с опубликованными данными по иНЯ

при применении референтного препарата (результаты КИ KEYNOTE-006, KEYNOTE-001, KEYNOTE-002). Информация о соответствии профиля безопасности при длительном применении биоаналога пембролизумаба будет получена в продолжающихся КИ.

Информация о факторах риска и особенностях течения иНР необходима для повышения безопасности применения иИКТ. Она приобретает особое значение для врачей и пациентов, поскольку препараты этой группы все чаще используются в клинической практике, и их доступность для пациентов возрастает в связи с появлением отечественных биоаналогов.

Литература / References

1. Stege H, Haist M, Nikfarjam U, Schultheis M, Heinz J, Pемler S, et al. The status of adjuvant and neoadjuvant melanoma therapy, new developments and upcoming challenges. *Target Oncol.* 2021;16(5):537–52. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00840-3>
2. Qiu Z, Chen Z, Zhang C, Zhong W. Achievements and futures of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Exp Hematol Oncol.* 2019;8:19. <https://doi.org/10.1186/s40164-019-0143-z>
3. Lopez-Beltran A, Cimagamora A, Blanca A, Massari F, Vau N, Scarpelli M, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(1):131. <https://doi.org/10.3390/cancers13010131>
4. Márquez-Rodas I, Cerezuela P, Soria A, Berrocal A, Riso A, González-Cao M, Martín-Algarra S. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Ann Transl Med.* 2015;3(18):267. PMID: 26605313
5. Feng MY, Chan LL, Chan SL. Drug treatment for advanced hepatocellular carcinoma: first-line and beyond. *Curr Oncol.* 2022;29(8):5489–507. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080434>
6. Resch I, Bruchbacher A, Franke J, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, et al. Outcome of immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma across different treatment lines. *ESMO Open.* 2021;6(4):100122. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100122>
7. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
8. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R, Tang SC. 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. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.002>
9. Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, Madam NR, Katkar R, Kutadi AP, 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. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040790>
10. Olsen TA, Zhuang TZ, Caulfield S, Martini DJ, Brown JT, Carthon BC, et al. Advances in knowledge and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:779915. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.779915>
11. Allouchery M, Beuvon C, Pérault-Pochat MC, Roblot P, Puyade M, Martin M. Safety of immune checkpoint inhibitor resumption after interruption for immune-related adverse events, a narrative review. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):955. <https://doi.org/10.3390/cancers14040955>
12. Kubo T, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kanaseki T, Murata K, Morita R, Torigoe T. Immunopathological basis of immune-related adverse events induced by immune checkpoint blockade therapy. *Immunol Med.* 2022;45(2):108–18. <https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1976942>
13. Esfahani K, Elkrif A, Calabrese C, Lapointe R, Hudson M, Routy B, et al. Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(8):504–15. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0352-8>
14. Das R, Bar N, Ferreira M, Newman AM, Zhang L, Bailur JK, et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade. *J Clin Invest.* 2018;128(2):715–20. <https://doi.org/10.1172/JCI96798>
15. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, Ohashi K, Kuchiba A, Arima H, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci.* 2018;109(11):3583–90. <https://doi.org/10.1111/cas.13800>
16. Byrne EH, Fisher DE. Immune and molecular correlates in melanoma treated with immune

- checkpoint blockade. *Cancer*. 2017;123(S11):2143–53.
<https://doi.org/10.1002/cncr.30444>
17. Bergqvist V, Hertervig E, Gedeon P, Kopljär M, Griph H, Kinhult S, et al. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(5):581–92.
<https://doi.org/10.1007/s00262-017-1962-6>
18. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med*. 2014;6(230):230ra45.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008002>
19. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):38.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0160-6>
20. Dubin K, Callahan MK, Ren B, Khanin R, Viale A, Ling L, et al. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun*. 2016;7:10391.
<https://doi.org/10.1038/ncomms10391>
21. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3579–85.
<https://doi.org/10.1245/s10434-011-1976-9>
22. Valpione S, Pasquali S, Campana LG, Piccin L, Moccillini S, Pigozzo J, Chiarion-Sileni V. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *J Transl Med*. 2018;16(1):94.
<https://doi.org/10.1186/s12967-018-1467-x>
23. Kehl KL, Yang S, Awad MM, Palmer N, Kohane IS, Schrag D. Pre-existing autoimmune disease and the risk of immune-related adverse events among patients receiving checkpoint inhibitors for cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(6):917–26.
<https://doi.org/10.1007/s00262-019-02321-z>
24. Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):228–40.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.01.008>
25. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(3):583–9.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw640>
26. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, Ono H, Kawashima Y, Aiba T, et al. Profiling preexisting antibodies in patients treated with anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):376–83.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5860>
27. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017;89(11):1127–34.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004359>
28. Clavel T, Gomes-Neto JC, Lagkouvardos I, Ramer-Tait AE. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes. *Immunol Rev*. 2017;279(1):8–22.
<https://doi.org/10.1111/imr.12578>
29. Cappelli LC, Dorak MT, Bettinotti MP, Bingham CO, Shah AA. Association of HLA-DRB1 shared epitope alleles and immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(3):476–80.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key358>
30. Hasan Ali O, Berner F, Bomze D, Fässler M, Diem S, Cozzio A, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019;107:8–14.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.009>
31. Fountzilas E, Lampaki S, Koliou GA, Koumariou A, Levva S, Vagionas A, et al. Real-world safety and efficacy data of immunotherapy in patients with cancer and autoimmune disease: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71(2):327–37.
<https://doi.org/10.1007/s00262-021-02985-6>
32. Danlos FX, Voisin AL, Dyèvre V, Michot JM, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer*. 2018;91:21–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.008>
33. Robert C, Hwu WJ, Hamid O, Ribas A, Weber JS, Daud AI, et al. Long-term safety of pembrolizumab monotherapy and relationship with clinical outcome: a landmark analysis in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2021;144:182–91.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.010>
34. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, Cagney DN, Aizer AA, Taylor A, et al. Multicenter evaluation of the tolerability of combined treatment with PD-1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors and palliative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):344–51.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.003>
35. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1365–6.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1302338>
36. Vizcarrondo FR, Patel SP, Pennell NA, Pakkala S, West H, Kratzke R, et al. Phase 1b study of crizotinib in combination with pembrolizumab in patients (pts) with untreated ALK-positive (+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl 6):vi416–54.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw383.91>
37. Ahn M-J, Yang J, Yu H, Saka H, Ramalingam S, Goto K, et al. 136O: osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: results from the TATTON phase Ib trial. *Journal of Thoracic*

- Oncology*. 2016;11(4):S115.
[https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(16\)30246-5](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(16)30246-5)
38. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohhahn I, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(12):1692–700.
<https://doi.org/10.2215/CJN.00990119>
39. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(2):64–71.
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2016.11.004>
40. Abu-Sbeih H, Herrera LN, Tang T, Altan M, Chaf-tari AP, Okhuysen PC, et al. Impact of antibiotic therapy on the development and response to treatment of immune checkpoint inhibitor-mediated diarrhea and colitis. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):242.
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0714-x>
41. Проценко СА, Антимоник НЮ, Берштейн ЛМ, Жукова НВ, Новик АВ, Носов ДА и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. *Злокачественные опухоли*. 2022;10(3s2):168–99.
Protsenko SA, Antimonik NYu, Bershtein LM, Zhukova NV, Novik AV, Nosov DA, et al. Practical guidelines for the management of immune-related adverse events. *Malignant tumours*. 2020;10(3s2):168–99 (In Russ.).
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50>
42. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119–42.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
43. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):36–48.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217139>
44. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. NCCN Guidelines Insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(3):230–41.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0012>
45. Ito M, Fujiwara S, Fujimoto D, Mori R, Yoshimura H, Hata A, et al. Rituximab for nivolumab plus ipilimumab-induced encephalitis in a small-cell lung cancer patient. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2318–9.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx252>
46. Crusz SM, Radunovic A, Shepherd S, Shah S, Newey V, Phillips M, et al. Rituximab in the treatment of pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer*. 2018;102:49–51.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.125>
47. Esfahani K, Buhlaiga N, Thébault P, Lapointe R, Johnson NA, Miller WH Jr. Atezolizumab for immune-related myocarditis due to PD-1 therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2375–6.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1903064>
48. Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, Kerneis M. Atezolizumab for severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2377–9.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1901677>
49. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, Suarez-Almazor M, Garcia S, Hwu P, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2061–4.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211560>
50. Комиссарова ВА. Меры минимизации рисков в фармаконадзоре: обзор отечественного и зарубежного опыта. *Качественная клиническая практика*. 2019;(3):33–43.
Komissarova VA. Risk minimization measures in pharmacovigilance: review of national and international experience. *Good Clinical Practice*. 2019;(3):33–43 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10081>
51. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–32.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.Ю. Федянин, А.В. Снеговой, В.В. Бредер* — написание текста рукописи и критический пересмотр его содержания; *Ю.Н. Линькова* — критический пересмотр содержания текста рукописи; *А.В. Зинкина-Орихан* — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста и критический пересмотр его содержания; *С.Б. Сеткина* — анализ и обобщение данных литературы, написание текста рукописи; *С.Н. Фогт* — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи и критический пересмотр его содержания, формулировка выводов; *В.С. Чистяков* — участие в проведении исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов; *Н.А. Кравцова* — анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование BCD-201-1 проводилось в соответствии с утвержденным протоколом (получено одобрение Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2020 № 721). Протокол, а также информация для субъекта и форма информированного согласия были одобрены этическими комитетами каждого из участвующих в исследовании центров.

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Спонсор исследования — АО «БИОКАД» (Россия).

Конфликт интересов. Ю.Н. Линькова, А.В. Зинкина-Орихан, С.Б. Сеткина, С.Н. Фогт, В.С. Чистяков, Н.А. Кравцова являются сотрудниками АО «БИОКАД». Однако при написании рукописи авторы руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Mikhail Yu. Fedyanin, Anton V. Snegovoy, Valeriy V. Breder* drafted and critically revised the manuscript. *Yulia N. Linkova* critically revised the manuscript. *Arina V. Zinkina-Orikhan* analysed and interpreted study results, drafted and critically revised the manuscript. *Svetlana B. Setkina* analysed and summarised literature data, drafted the manuscript. *Sergei N. Fogt* analysed and interpreted study results, drafted and critically revised the manuscript, and formulated the conclusions. *Vladimir S. Chistiakov* participated in conducting the study, analysed and interpreted study results, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Nadezhda A. Kravtsova* analysed literature data, analysed and interpreted study results, drafted the manuscript.

Ethics approval. The BCD-201-1 trial was conducted in accordance with a protocol approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (Approval No. 721 of December 24, 2020). The clinical trial protocol, the patient information leaflet, and the informed consent form were approved by the ethics committees at each study site.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Acknowledgements. The study sponsor is BIOCAD JSC (Russia).

Conflict of interest. Julia N. Linkova, Arina V. Zinkina-Orikhan, Svetlana B. Setkina, Sergei N. Fogt, Vladimir S. Chistiakov, and Nadezhda A. Kravtsova are employees of BIOCAD JSC. However, when writing the article, these authors were guided by considerations of the scientific value of the material obtained; they declare impartiality in data analysis. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Федянин Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
fedianinmu@mail.ru

Снеговой Антон Владимирович, д-р мед. наук,
профессор
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>
anvs2012@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович, д-р мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>
vbreder@yandex.ru

Линькова Юлия Николаевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
linkova@biocad.ru

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
zinkina@biocad.ru

Сеткина Светлана Борисовна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3084-0305>
setkinasb@biocad.ru

Фогт Сергей Николаевич
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>
fogt@biocad.ru

Чистяков Владимир Сергеевич
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-7791>
chistiakov@biocad.ru

Кравцова Надежда Алексеевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-5774>
kravtsovana@biocad.ru

Поступила 31.01.2023

После доработки 29.03.2023

Принята к публикации 21.04.2023

Online first 28.04.2023

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
fedianinmu@mail.ru

Anton V. Snegovoy, Dr. Sci. (Med.),
Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>
anvs2012@gmail.com

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>
vbreder@yandex.ru

Yulia N. Linkova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
linkova@biocad.ru

Arina V. Zinkina-Orikhan
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
zinkina@biocad.ru

Svetlana B. Setkina, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3084-0305>
setkinasb@biocad.ru

Sergei N. Fogt
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>
fogt@biocad.ru

Vladimir S. Chistiakov
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-7791>
chistiakov@biocad.ru

Nadezhda A. Kravtsova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-5774>
kravtsovana@biocad.ru

Received 31 January 2023

Revised 29 March 2023

Accepted 21 April 2023

Online first 28 April 2023