

Е.Н. Имянитов, С.А. Проценко, Т.Ю. Семглазова

Возможности для замены противоопухолевых лекарственных препаратов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Выбор оптимальной тактики лекарственного лечения для онкологических пациентов зависит не только от сведений о потенциальной клинической эффективности тех или иных фармакологических субстанций, но и от целого ряда сопутствующих нюансов, в частности, перечня зарегистрированных медицинских показаний, стоимости препаратов и их фактической доступности. В случае невозможности использования общепринятых лекарственных схем возникает необходимость поиска альтернативных, схожих по эффективности способов лечения. В данной работе рассматриваются примеры потенциальной взаимозаменяемости противоопухолевых препаратов, а также обсуждаются возможности уменьшения стоимости терапии без ущерба для её клинической эффективности.

Ключевые слова: онкология, противоопухолевая терапия, взаимозаменяемость лекарственных препаратов, молекулярная диагностика, стоимость лечения, регистрация препаратов

Введение

Выбор оптимального лекарственного лечения для каждого онкологического пациента основывается на базовых принципах практической медицины и подразумевает целый ряд аспектов. Первоочередной целью является обеспечение максимальной эффективности назначаемой терапии в сочетании с приемлемым спектром побочных эффектов — в данном случае учитываются существующие клинические рекомендации, а также сведения, изложенные в научных публикациях. Во-вторых, необходимо принимать во внимание формулировки, присутствующие в регистрационных документах и инструкциях по применению лекарственных средств. В-третьих, существенную роль в принятии решений играют соображения экономического характера, в первую очередь, стоимость терапии.

Даже в идеальной ситуации в лекарственном обеспечении пациентов могут случаться перебои. Например, практикующие онкологи нередко сталкиваются с затруднениями в доступе к

дешёвым препаратам, так как фармацевтические предприятия не всегда заинтересованы в их регистрации и производстве. В качестве одного из примеров можно привести митомицин С: на протяжении длительного времени он производился фирмой-разработчиком — компанией «Киево» — и именно эта версия препарата была зарегистрирована у нас в стране. К сожалению, «Киево» прекратила выпуск митомицина С, а регистрация данного фармацевтического средства от других производителей задерживается, по-видимому, из-за его невысокой стоимости и, как следствие, недостаточной мотивации представителей фармкомпаний и дистрибьюторов. Другой категорией затруднений подобного рода являются непредвиденные сбои в производстве лекарственных веществ, а также задержки, связанные с препятствиями в осуществлении закупочных процедур.

На доступность относительно новых и(или) дорогостоящих противоопухолевых лекарственных препаратов могут влиять дополнительные факторы. Регистрация фармацевтических субстанций может отличаться в разных странах. Например, в странах Северной Америки и Европы разрешены к клиническому применению четыре PARP-ингибитора, из них в Российской Федерации пока зарегистрированы только два наименования — олапариб и талазопариб [1]. Решающим фактором для использования таргетной терапии является экономическая ситуация. Очевидно, что при возникновении трудностей с бюджетом необходимо делать выбор в пользу более дешёвых схем лечения пациентов при условии отсутствия или минимального ущерба для результатов лечения в целом.

По вполне понятным причинам и врачи, и пациенты предпочитают использовать наиболее современные схемы терапии, входящие в медицинские стандарты. В рамках данной статьи мы попытаемся обсудить ситуации, когда проявление определённой гибкости при назначении лекарственных препаратов может предотвратить перебои в лечении онкологических больных. Существенно, что стремление к эффективному использованию лекарственных средств находит полную поддержку у руководства нашей страны:

16 мая 2022 г. Председатель Правительства Российской Федерации М.В. Мишустин подписал распоряжение № 1180-р, которое допускает обоснованное применение противоопухолевых препаратов за рамками показаний, обозначенных в соответствующих регистрационных документах.

«Препараты-близнецы»

Существует несколько примеров препаратов, которые несколько различаются между собой по химической структуре, но при этом, по мнению специалистов, являются абсолютно эквивалентными друг другу. По существу, выбор в пользу того или иного лекарственного средства может основываться на стоимостных критериях, а также на зарегистрированных показаниях к применению. Например, на момент подготовки данной статьи препарат дабрафениб (ингибитор мутированной киназы BRAF) у нас в стране был зарегистрирован для применения в комбинации с траметинибом для лечения метастатической меланомы, для адъювантной терапии меланомы, а также для лечения метастатического рака лёгкого. Его «близнец», препарат вемурафениб, зарегистрирован для терапии метастатической меланомы и болезни Эргейма-Честера [1]. Следует понимать, что различия в нормативных документах отражают скорее особенности истории регистрационных клинических испытаний и последующих формальных процедур, а не какие-либо нюансы в спектре действия данных препаратов. Действительно, в научной медицинской литературе имеются достаточно убедительные сведения о хороших результатах применения, например, дабрафениба при гистиоцитозе или клинической эффективности комбинации вемурафениба и кобиметиниба по отношению к BRAF-мутированному раку лёгкого [2, 3].

Другим примером «препаратов-близнецов» являются терапевтические антитела к EGFR — цетуксимаб и панитумумаб. Они продемонстрировали практически идентичные результаты в клинических испытаниях, посвящённых лечению пациентов с раком толстой кишки [4].

Препараты с одинаковым принципом действия

В онкологии имеется немало примеров лекарственных препаратов, которые принадлежат к одному классу, демонстрируют сопоставимую клиническую эффективность, но при этом несколько отличаются друг от друга по структуре, небольшим нюансам механизма действия и, возможно, некоторым результатам предклинических экспериментов. Наиболее демонстративным примером являются терапевтические

антитела к PD-L1 — ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб. Для ниволумаба и пембролизумаба имеется очень широкий спектр различных показаний, который включает несколько разновидностей онкологических заболеваний, а также возможности применения упомянутых препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с некоторыми другими лекарственными веществами [5]. Пролголимаб пока прошёл клинические исследования и был зарегистрирован для лекарственного лечения только метастатической меланомы [6], при этом можно с уверенностью сказать, что он не уступает ниволумабу или пембролизумабу ни по частоте и длительности ответов опухолей, ни по профилю токсичности [7, 8]. Представим ситуацию, в которой возникли затруднения с доступом к ниволумабу и пембролизумабу: целесообразно ли в интересах пациента, страдающего, например, раком лёгкого или MSI-позитивным раком толстой кишки, заменить перечисленные препараты на пролголимаб, или подобное решение следует считать заведомо неприемлемой авантюрой? По-видимому, если речь идёт о монотерапии, то подобная замена выглядит более обоснованной, чем отказ от иммунотерапии: основываясь на практически идентичных принципах действия ингибиторов PD-L1 и чрезвычайной схожести частоты и спектра побочных эффектов, можно предположить, что вероятность причинения вреда пациенту представляется крайне малой, при этом имеются существенные шансы достижения клинического эффекта. В отличие от монотерапии, попытки замены пембролизумаба или ниволумаба на пролголимаб при использовании комбинированной терапии в настоящий момент представляются опасными. Следует понимать, что ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб имеют несколько разную структуру, поэтому вопрос о допустимости использования пролголимаба в сочетании с другими лекарственными средствами не может быть решён без проведения соответствующих клинических исследований.

В качестве другого примера потенциальной взаимозаменяемости лекарственных препаратов можно упомянуть лечение опухолей с дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК (homologous repair deficiency, HRD). Опухоли с фенотипом HRD характерны, например, для носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. У таких женщин повреждённая копия гена *BRCA1/2* унаследована от одного из родителей и, следовательно, присутствует в каждой клетке. Тем не менее, все клетки организма сохраняют нормальную функцию, так как репарация двунитевых разрывов ДНК обеспечивается вторым аллелем вовлечённого гена. Если в одной из клеток органа-мишени, например, в молочной железе или яичнике, в

результате соматической мутации повреждается оставшаяся копия гена, то возникает клон клеток с инактивированной функцией *BRCA1* или *BRCA2*. Эти клетки, в отличие от нормальных, не способны репарировать двуниевые разрывы ДНК, поэтому они достаточно быстро накапливают критическую массу мутаций в онкогенах и супрессорных генах и подвергаются злокачественной трансформации. В то же время *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли демонстрируют исключительную чувствительность к целому ряду терапевтических агентов [9].

Наиболее известным классом *BRCA1/2*-специфических лекарственных препаратов являются PARP-ингибиторы [10]. Они вызывают однонитевые разрывы ДНК, которые в процессе репарации ДНК конвертируются в двуниевые разрывы. Соответственно, опухолевые клетки с инактивированной функцией *BRCA1* или *BRCA2* не могут исправлять подобные разрывы и, следовательно, погибают при назначении PARP-ингибиторов, в то время как нормальные клетки сохраняют толерантность к данному классу препаратов. Совершенно аналогичным по своей сути действием обладают хорошо доступные и дешёвые цитостатические препараты, например, производные платины (цисплатин или карбоплатин), митомицин С, бифункциональные алкилирующие агенты (циклофосфамид, мелфалан). Они связываются с ДНК и формируют так называемые аддукты — аномальные структуры ДНК, состоящие из нуклеотидов и ассоциированных с ними химических соединений. В ответ на формирование подобных комплексов активируются защитные системы клетки, которые направлены на «вырезание» аддуктов из ДНК и восстановление её нормальной структуры. Этот процесс предусматривает формирование двуниевых разрывов ДНК; как и в случае с PARP-ингибиторами, нормальные клетки обладают способностью репарировать двуниевые разрывы ДНК, в то время как *BRCA*-дефицитные опухолевые клетки погибают от подобного воздействия [11, 12].

Существует целый ряд аргументов, подтверждающих потенциальную взаимозаменяемость PARP-ингибиторов и *BRCA1/2*-специфических цитостатических препаратов. Чрезвычайная схожесть механизма их действия послужила основанием для критики регистрационных испытаний ингибиторов PARP: действительно, организаторы подобных исследований стремились избегать прямого сопоставления с производными платины, по-видимому, прекрасно осознавая высокую вероятность получения эквивалентных результатов [13]. В целом, *BRCA1/2*-ассоциированные опухоли действительно демонстрируют очень высокую чувствительность к достаточно широкому спектру цитостатических

препаратов, что подтверждается результатами многочисленных клинических наблюдений [11]. Примечательно, что адаптация опухолевых клеток к воздействию как PARP-ингибиторов, так и *BRCA1/2*-специфических цитостатиков, происходит по идентичному механизму, подразумевающему восстановление функции *BRCA1/2* [9]. Именно поэтому в случае лечения рака яичников PARP-ингибиторы назначаются только для платиночувствительных разновидностей данного заболевания, а пациентки, у которых возникла резистентность к данному классу лекарственных препаратов, демонстрируют отсутствие эффекта от последующей химиотерапии [14].

Уменьшение стоимости лечения при сохранении его клинической эффективности

Для целого ряда клинических показаний существует достаточно большой выбор лекарственных препаратов. Например, для лечения EGFR-мутированного рака лёгкого у нас в стране может назначаться gefitinиб, эрлотиниб, афатиниб и осимертиниб, при этом для gefitinиба доступны как «оригинальный» препарат от компании-разработчика, так и зарегистрированные дженерики. Согласно Государственному реестру лекарственных средств предельные закупочные цены на перечисленные препараты могут отличаться друг от друга примерно в 5 раз [1]. Существуют аргументы в пользу того, что использование осимертиниба с самого начала лечения приводит к несколько большей общей продолжительности жизни пациентов по сравнению с больными, у которых в первой линии использовались ингибиторы первого поколения [15]. В то же время представлены результаты других исследований, в которых пациенты начинали лечение с EGFR-ингибиторов первого или второго поколения и получали последующую терапию ингибитором третьего поколения только в случае появления мутации EGFR T790M [16, 17]; общая продолжительность жизни у таких больных не уступала показателям, достигнутым в регистрационном исследовании осимертиниба [15]. Ещё более убедительной выглядят результаты, полученные К. Ito и соавт., 2021 [18]. В этом многоцентровом исследовании сравнивались 2 группы пациентов: в первой группе сначала использовался ингибитор EGFR второго поколения афатиниб, а замена на осимертиниб происходила только при возникновении T790M-позитивных клонов; второй группе больных осимертиниб назначался уже в первой линии терапии. Это сопоставление выявило достоверное увеличение общей продолжительности жизни у пациентов, получавших последовательную тера-

пию [18], т. е. закономерности, которые противоположны выводам S.S. Ramalingam и соавт., 2020 [15]. По совокупности, можно утверждать, что для лечения EGFR-мутированного рака лёгкого существует несколько опций, которые в значительной мере различаются по стоимости, но характеризуются сопоставимой клинической эффективностью.

Ещё одним потенциальным источником заблуждений, связанных с возможным увеличением расходов на лечение онкологических пациентов, является использование промежуточных результатов клинических испытаний. Например, ингибиторы ALK нового поколения демонстрируют многократное увеличение времени до прогрессирования по сравнению с более старыми препаратами этого же класса. Однако, в целом таргетная терапия ALK-ассоциированного рака лёгкого приводит к столь впечатляющей прибавке к общей продолжительности жизни, что прямое сопоставление «старых» и «новых» препаратов в отношении этого показателя требует очень длительных периодов наблюдения [19–21]. Другим примером подобных затруднений являются клинические испытания адъювантной таргетной терапии. Как и следовало ожидать, использование специфических и эффективных препаратов по отношению к опухолям, имеющим соответствующую молекулярную мишень, многократно увеличивает время до прогрессирования [22–27]. Действительно, таргетная терапия, направленная на опухолевые клетки с сенситизирующими мутациями, должна демонстрировать эффект почти в 100% случаев, вне зависимости от того, наблюдаются ли у пациента видимые опухолевые очаги или лишь остаточные опухолевые клетки. Принципиальным является вопрос, на который пока не получено ответа: сопровождается ли назначение таргетной адъювантной терапии значительным увеличением количества случаев, в которых никогда не возникнет рецидив заболевания, или она в большинстве ситуаций лишь отдалает прогрессирование заболевания и не сказывается существенным образом на общей продолжительности жизни пациентов?

Молекулярная диагностика для приоритизации назначения дорогостоящих лекарственных препаратов

Для дорогостоящих лекарственных препаратов зарегистрированы десятки клинических показаний, однако их эффективность в отношении той или иной разновидности онкологических заболеваний может отличаться в разы. В условиях бюджетных ограничений целесообразно выделять категории онкологических больных, у которых обоснованное назначение специфической

терапии кардинально сказывается на результатах лечения. В данном аспекте речь идёт преимущественно о пациентах, у которых обнаруживаются те или иные молекулярные мишени. Например, аденокарциномы лёгкого с предиктивными мутациями составляют лишь небольшую часть от общего количества пациентов с бронхопульмональным раком. Использование цитостатической терапии для данной категории пациентов с метастатическим заболеванием увеличивает продолжительность жизни подобных пациентов до 1 года. Примерно в 20% аденокарцином лёгкого выявляются мутации в гене *EGFR*, при этом использование даже относительно недорогих схем таргетной терапии увеличивает медиану продолжительности жизни этих больных примерно в 3 раза [16–18]. Ещё более впечатляющую эффективность демонстрируют ингибиторы ALK: даже использование относительно старых препаратов этого класса у пациентов с транслокациями ALK, доля которых в общей численности пациентов с аденокарциномой лёгкого составляет 5%, позволяет достичь медианы продолжительности жизни около 7,5 лет [19].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут применяться для лечения целого спектра онкологических заболеваний. Их наибольшая эффективность наблюдается в отношении тех опухолей, которые характеризуются избыточным количеством мутаций и, следовательно, высоким уровнем антигенности [28, 29]. К этой категории относятся новообразования с микросателлитной нестабильностью, составляющие примерно 5% случаев рака толстой кишки или желудка, а также около 20% карцином эндометрия. Эффективным является тест на общую мутационную нагрузку (tumor mutation burden, ТМВ), который позволяет выявлять новообразования с наибольшей антигенностью. Примечательно, что высокие показатели ТМВ наблюдаются в опухолях, ассоциированных с очевидной канцерогенной нагрузкой, например, в карциномах лёгкого у курильщиков или в меланомах, индуцированных ультрафиолетовым излучением [30].

Заключение

Стоимость лечения является чрезвычайно важным компонентом решений по выбору противоопухолевой терапии. В онкологии существует немало ситуаций, когда относительно дешёвые и чрезвычайно дорогие схемы демонстрируют сопоставимые результаты лечения, или, когда новые препараты рекомендуются к применению на основании промежуточных результатов клинических испытаний. Эти факторы следует принимать во внимание в целях рационального использования ресурсов здравоохранения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 21-75-30015.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 03.07.2022) [State Register of Medicinal Remedies (SRMR): [electronic source]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. (Access date: 03.07.2022).
2. Chic N, Mezquita L, Aldea M et al. Successful Switch to Vemurafenib Plus Cobimetinib After Dabrafenib Plus Trametinib Toxicity in BRAFV600E-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer // *Clin Lung Cancer*. 2021;22(1):e54–e56. doi:10.1016/j.clcc.2020.07.013
3. Garcia-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D et al. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors // *Front Oncol*. 2019;9:849. doi:10.3389/fonc.2019.00849
4. Salama H, Fahed Alzayed M, Alharbi KG et al. Erdheim-Chester Disease Successfully Treated with Front-Line Single-Agent Dabrafenib // *Am J Case Rep*. 2022;23:e935090. doi:10.12659/AJCR.935090
5. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy // *Curr Oncol*. 2022;29(5):3044–3060. doi:10.3390/curroncol29050247
6. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.030
7. Schachter J, Ribas A, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) // *Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. doi:10.1016/S0140-6736(17)31601-X
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma // *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. doi:10.1056/NEJMoa1504030
9. Imyanitov E, Sokolenko A. Mechanisms of acquired resistance of BRCA1/2-driven tumors to platinum compounds and PARP inhibitors // *World J Clin Oncol*. 2021;12(7):544–556. doi:10.5306/wjco.v12.i7.544
10. Chan CY, Tan KV, Cornelissen B. PARP Inhibitors in Cancer Diagnosis and Therapy // *Clin Cancer Res*. 2021;27(6):1585–1594. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-2766
11. Imyanitov EN. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers // *Hered Cancer Clin Pract*. 2021;19(1):36. doi:10.1186/s13053-021-00193-y
12. Imyanitov EN, Iyevleva AG. Molecular tests for prediction of tumor sensitivity to cytotoxic drugs // *Cancer Lett*. 2022;526:41–52. doi:10.1016/j.canlet.2021.11.021
13. Gyawali B. The OlympiAD trial: who won the gold? // *Ecancermedicalscience*. 2017;11:ed75. doi:10.3332/ecancer.2017.ed75
14. Cecere SC, Giannone G, Salutari V et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1–2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome // *Gynecol Oncol*. 2020;156(1):38–44. doi:10.1016/j.ygyno.2019.10.023
15. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC // *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
16. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: final analysis of the GioTag study // *Future Oncol*. 2020;16(34):2799–2808. doi:10.2217/fon-2020-0740
17. Girard N, Moro-Sibilot D, Bouée S et al. Treatment sequence of first and second generation tyrosine kinase inhibitor followed by osimertinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a real life study // *Future Oncol*. 2020;16(16):1115–1124. doi:10.2217/fon-2020-0084
18. Ito K, Morise M, Wakuda K et al. A multicenter cohort study of osimertinib compared with afatinib as first-line treatment for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer from practical dataset: CJLSG1903 // *ESMO Open*. 2021;6(3):100115. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100115
19. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study // *Oncotarget*. 2017;8(13):21903–21917. doi:10.18632/oncotarget.15746
20. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study // *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056–1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478
21. Orlov SV, Iyevleva AG, Filippova EA. et al. Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study // *Transl Oncol*. 2021;14(8):101121. doi:10.1016/j.tranon.2021.101121
22. Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma // *N Engl J Med*. 2020;383(12):1139–1148. doi:10.1056/NEJMoa2005493
23. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
24. Mojtahed SA, Boyer NR, Rao SA et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Therapy for BRAF-Mutant Resected Stage III Melanoma in Medicare Patients // *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):9039–9047. doi:10.1245/s10434-021-10288-4
25. Neal JW, Costa DB, Muzikansky A et al. Randomized Phase II Study of 3 Months or 2 Years of Adjuvant Afatinib in Patients With Surgically Resected Stage I–III EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer // *JCO Precis Oncol*. 2021;5:325–332. doi:10.1200/PO.20.00301
26. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up // *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448–1457. doi:10.1200/JCO.20.01204
27. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast

- Cancer // N Engl J Med. 2021;384(25):2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215
28. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. 2017;357(6349):409–413. doi:10.1126/science.aan6733
29. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study // Lancet Oncol. 2020;21(10):1353–1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9
30. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer // Nature. 2013;500(7463):415–21. doi:10.1038/nature12477

Поступила в редакцию 01.08.2022 г.
Получена после доработки 27.09.2022 г.

E.N. Imyanitov, S.A. Protsenko, T.Yu. Semiglazova

Opportunities for antitumor drugs replacement

N.N. Petrov National Medical Research Center
of Oncology, St. Petersburg

The choice of optimal drug therapy for cancer patients depends not only on data about the potential clinical efficacy of a given pharmacological substance, but also on a wide range of other attendant, including a list of registered medical indications, costs and actual availability of pharmacological substances. When the use of commonly accepted treatment options is complicated, the oncologists need to look for alternative treatment options with the same efficacy. This paper presents examples of potentially interchangeable antitumor drugs as well as suggests some cost-saving treatment strategies.

Key words: oncology, antitumor therapy, drug interchangeability, molecular diagnostics, cost of treatment, drug registration

Сведения об авторах

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID:0000-0003-4529-7891, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

Проценко Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID:0000-0001-6822-9467, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, s.protsenko@list.ru

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID ID:0000-0002-4305-6691, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tsemiglazova@mail.ru

Evgeniy Imyanitov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru

Svetlana Protsenko, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Leading Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, ORCID ID: 0000-0001-6822-9467, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, s.protsenko@list.ru

Tatiana Semiglazova, MD, PhD, DSc, Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, ORCID ID: 0000-0002-4305-6691, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, tsemiglazova@mail.ru