



*В.В. Омеляновский<sup>1,2,3,4</sup>, А.В. Никитина<sup>1</sup>, О.Р. Рыжова<sup>1</sup>,  
 П.А. Мухортова<sup>1</sup>, Ю.В. Струнина<sup>5</sup>*

## Обзор зарубежных подходов к оценке и финансированию агностических лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований

<sup>1</sup>ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>НИФИ Минфина России», Москва

<sup>4</sup>ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва

<sup>5</sup>НКО «Ассоциация специалистов по оценке технологий в здравоохранении», Москва

*V.V. Omelyanovskiy<sup>1,2,3,4</sup>, A.V. Nikitina<sup>1</sup>, O.R. Ryzhova<sup>1</sup>, P.A. Mukhortova<sup>1</sup>, Yu.V. Strunina<sup>5</sup>*

## Review of International Approaches to Assessing and Financing Tumor-agnostic Drugs

<sup>1</sup>Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, the Russian Federation

<sup>5</sup>Health Technology Assessment Association, Moscow, the Russian Federation

В связи с растущей заболеваемостью и распространенностью злокачественных новообразований (ЗНО) на территории РФ появление новых медицинских технологий является важной составляющей борьбы с данными заболеваниями. Одной из новых разработок для лечения таких заболеваний являются агностические препараты, уникальность которых связана с механизмом действия, направленным на лечение ЗНО независимо от локализации опухоли при наличии определенного биомаркера. В настоящее время существует 3 агностических лекарственных препарата (ЛП) — энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб. Подавляющая часть клинических исследований агностических ЛП является когортными несравнительными, что обуславливает ряд проблем при рассмотрении данных ЛП к регистрации и возмещению как в РФ, так и в зарубежных странах. Несмотря на данное ограничение, рассматриваемые ЛП зарегистрированы или чаще условно зарегистрированы в зарубежных странах (США, Канада, страны Европейского Союза, Австралия, Япония). Агностические ЛП включены в зарубежные клинические рекомендации (КР) и финансируются за счет бюджетных средств в ряде зарубежных стран, несмотря на ограниченные данные по клинической эффективности. Данная тенденция обусловлена необходимостью удовлетворить медицинские потребности в терапии заболеваний, являющихся жизнеугрожающими или приводящими к фатальным последствиям для пациента.

**Ключевые слова:** агностические лекарственные препараты; злокачественные новообразования; зарубежный опыт; клинические рекомендации; регистрация лекарственных препаратов; оценка технологий здравоохранения

**Для цитирования:** Омеляновский В.В., Никитина А.В., Рыжова О.Р., Мухортова П.А., Струнина Ю.В. Обзор зарубежных подходов к оценке и финансированию агностических лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований. Вопросы онкологии. 2023;69(5):805-814. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-805-814

Due to the increasing incidence and prevalence of malignant neoplasms (MN) in Russia, the development of new treatment options is the main component of successful therapy.

One of the newest treatments in this field are the tumor-agnostic therapies, distinguished by their action aimed at targeting MN regardless of localization, if there are specific biomarkers present. Presently, there are tumor-agnostic drugs: entrectinib, larotrectinib and dostarlimab. The majority of clinical trials of these drugs are single-arm trials, which pose several challenges when considering their authorization and funding both in Russia and abroad. Despite this limitation, the discussed drugs are registered or conditionally approved more frequently abroad (USA, Canada, European Union countries, Australia, Japan). Tumor-agnostic drugs are included in foreign clinical guidelines and are funded through public budgets in several countries, despite limited data on clinical effectiveness. This trend is driven by the need to meet the medical requirements for the treatment of life-threatening diseases or those leading to fatal consequences for patients.

**Keywords:** tumor-agnostic drugs; malignant neoplasms; foreign experience; clinical guidelines; drug registration; healthcare technology assessment

**For citation:** Omelyanovskiy VV, Nikitina AV, Ryzhova OR, Mukhortova PA, Strunina YuV. Review of international approaches to assessing and financing tumor-agnostic drugs. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):805-814 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-805-814

## Введение

В соответствии с эпидемиологическим сборником по злокачественным новообразованиям в России под ред. А.Д. Каприна и соавт., 2021, злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из самых значимых проблем, затрагивающих не только систему здравоохранения, но и общество в целом. Отмечается неуклонный рост числа ЗНО в России и в мире. За последние годы достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний, но многие вопросы все еще изучены недостаточно [1].

В 2021 г. в Российской Федерации (РФ) впервые выявлено 580 415 случаев ЗНО (в т. ч. 265 039 и 315 376 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Рост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4 % [1].

В связи с растущей заболеваемостью и распространенностью ЗНО на территории РФ появление новых медицинских технологий является важной составляющей для борьбы с данными заболеваниями. Одной из новых разработок для лечения таких заболеваний являются агностические препараты, уникальность которых связана с механизмом действия, направленным на лечение ЗНО независимо от локализации опухоли при наличии определенного биомаркера. В настоящее время известно о трех агностических лекарственных препаратах (ЛП) (ларотректиниб, энтректиниб и достарлимаб).

### Анализ клинических рекомендаций в отношении назначения агностических ЛП

Агностические ЛП показаны пациентам с солидными опухолями, характеризующимися наличием определенных биомаркеров — слиянием генов NTRK (ларотректиниб и энтректиниб) и дефицитом репарации ошибок репликации (англ. deficient mismatch repair system, dMMR) (достарлимаб) [2–4]. Ввиду этого неотъемлемым условием назначения данных ЛП является проведение молекулярно-генетических исследований (МГИ). На сегодняшний день существуют различные методы определения вышеуказанных биомаркеров в клинической практике. Они обладают различной аналитической и клинической чувствительностью и специфичностью. Однако стоит отметить, что при выборе метода следует принимать во внимание не только аналитические и клинические характеристики диагностического теста, но и его экономическую эффективность.

С целью изучения практики применения агностических ЛП и диагностических методов для их назначения был проведен анализ российских клинических рекомендаций (КР) Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) и зарубежных КР Европейского общества медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology, ESMO), Американского общества клинической онкологии (англ. American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (англ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Стоит отметить, что в российских КР, размещенных в рубрикаторе КР Министерства здравоохранения Российской Федерации, рекомендации по назначению ЛП ларотректиниб, энтректиниб, достарлимаб на дату проведения поиска отсутствовали, поэтому они были исключены из анализа. В результате анализа зарубежных КР было выявлено, что агностические ЛП широко рекомендуются зарубежными ассоциациями для лечения ЗНО, характеризующихся наличием соответствующих биомаркеров. Рекомендации по назначению агностических ЛП присутствовали в 30 КР: в 18 КР был указан конкретный метод проведения исследования (табл. 1), а в 12 КР присутствовали только общие рекомендации по проведению исследования для назначения агностических ЛП, однако метод проведения исследования указан не был.

Согласно зарубежным КР для определения целесообразности назначения ЛП достарлимаб рекомендуется определение dMMR методом иммуногистохимии (ИГХ) и/или микросателлитной нестабильности (англ. microsatellite instability, MSI) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или с использованием методов секвенирования нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS). Для определения слияния генов NTRK для назначения ЛП энтректиниб и ларотректиниб можно использовать различные методы: ИГХ, ПЦР, флуоресцентная гибридизация *in situ* (англ. fluorescence in situ hybridization, FISH) и NGS, однако при выборе метода МГИ рекомендуется учитывать имеющиеся ресурсы и клиническую ситуацию, в т. ч. распространенность мутации при конкретном ЗНО.

### Анализ дизайнов клинических исследований агностических ЛП

Для оценки клинической эффективности агностических ЛП был проведен систематический поиск научных публикаций по оценке клинической эффективности агностических ЛП (достарлимаб, ларотректиниб, энтректиниб) в

**Таблица 1. Перечень КР, в которых указан метод проведения МГИ при назначении агностических ЛП**

Наименование КР, ассоциация	Биомаркер	Метод МГИ	Агностический ЛП
Саркомы мягких тканей и висцеральные саркомы, ESMO [5]	NTRK	ИГХ/ подтверждение МГИ	Ларотректиниб, энтректиниб
Гастроинтестинальные стромальные опухоли, ESMO [6]	NTRK	Секвенирование по Сэнгеру/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак щитовидной железы, ESMO [7]	NTRK	Секвенирование по Сэнгеру/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Метастатический НМРЛ, ESMO [8]	NTRK	ИГХ/ подтверждение FISH или NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Опухоли ЦНС у детей, NCCN [9]	NTRK	NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Гастроинтестинальные стромальные опухоли, NCCN [10]	NTRK	NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Меланома кожи, NCCN [11]	NTRK	NGS (панель)	Ларотректиниб, энтректиниб
Опухоли невыявленной первичной локализации, NCCN [12]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР	
Рак молочной железы, NCCN [13]	NTRK	FISH/ ПЦР/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
	MSI-H, dMMR	ИГХ/ ПЦР	Достарлимаб
Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода, NCCN [14]	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ NGS (CGP)	Ларотректиниб, энтректиниб
	dMMR	ИГХ	
	MSI-H	ПЦР / NGS (CGP)	
Рак головы и шеи, NCCN [15]	NTRK	NGS (CGP)/ другие доступные методы тестирования	Ларотректиниб, энтректиниб
Аденокарцинома тонкого кишечника, NCCN [16]	NTRK	Н/Д	Ларотректиниб, энтректиниб
	dMMR	Н/Д	
	MSI-H	ПЦР / NGS	
Опухоли матки, NCCN [17]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	Н/Д	
	NTRK	Н/Д	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак желудка, NCCN [18]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS (CGP)	
	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ NGS (CGP)	
Гистиоцитарные опухоли, NCCN [19]	NTRK	NGS (панель)	Ларотректиниб, энтректиниб
НМРЛ, NCCN [20]	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ FISH/ NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак прямой кишки, NCCN [21]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS	
	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ FISH/ PNH-NGS	Ларотректиниб, энтректиниб
Рак толстой кишки, NCCN [22]	dMMR	ИГХ	Достарлимаб
	MSI-H	ПЦР / NGS	
	NTRK	ИГХ/ ПЦР/ FISH/ PNH-NGS	

*Примечание:* КР — клинические рекомендации, МГИ — молекулярно-генетические исследования, ЛП — лекарственный препарат, ИГХ — иммуногистохимия, НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого, ЦНС — центральная нервная система, ПЦР — полимеразная цепная реакция, Н/Д — нет данных, PNH — рибонуклеиновая кислота, ESMO — Европейское общество медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology), NCCN — Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США (англ. National Comprehensive Cancer Network), NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкина (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase), NGS — секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing), FISH — флуоресцентная гибридизация in situ (англ. fluorescence in situ hybridization), dMMR — дефицит системы репарации неспаренных оснований (англ. deficient mismatch repair system), MSI-H — высокая микросателлитная нестабильность (англ. high microsatellite instability), CGP — комплексное геномное профилирование (англ. comprehensive genomic profiling)

библиографических базах данных Embase и Medline. В ходе проведенного систематического поиска было проанализировано 22 исследования агностических ЛП. Данные о сравнительной эффективности ЛП приводятся в пяти исследованиях (два из которых являются наивными сравнениями), что существенно ограничивает использование этих данных в процессе принятия решений.

По результатам скорректированного непрямого сравнения J. Garcia-Foncillas и соавт., 2022

[23], применение ларотректиниба у пациентов с опухолями, положительными по слиянию генов NTRK, статистически значимо эффективнее энтректиниба по следующим исходам: общая выживаемость, длительность ответа и частота полного ответа. По результатам наивного сравнения с историческим контролем M. Pollack и соавт., 2021 [24], частота достижения объективного ответа при лечении ларотректинибом пациентов с ЗНО различной локализации, положительных по слиянию генов NTRK, была выше, чем частота

достижения объективного ответа при других вариантах лечения (химиотерапия, иммунотерапия, терапия ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста, радиотерапия, хирургия, терапия ингибиторами мишеней рапамицина млекопитающих) при лечении всех проанализированных типов опухолей, помимо глиом.

По результатам скорректированного непрямого сравнения P. Chu и соавт., 2020 [25], применение энтректиниба при ROS1-положительном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) было статистически значимо более эффективным по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с комбинацией пеметрекседа и платиносодержащих ЛП и по сравнению с химиотерапией, при этом результаты аналогичных сравнений с кризотинибом статистической значимости не достигли. По результатам скорректированного непрямого сравнения R. Doebele и соавт., 2021 [26], энтректиниб статистически значимо эффективнее кризотиниба по критерию выживаемости без прогрессирования при ROS1-положительном

НМРЛ. По результатам наивного сравнения M. Krebs и соавт., 2021 [27], терапии энтректинибом и предыдущей линией терапии у одних и тех же пациентов, частота объективного ответа на терапии энтректинибом составила 60,5 % у пациентов с документированным прогрессированием на предшествующей терапии, 46,2 % — у пациентов без документированного прогрессирования на предшествующей терапии и 80 % — у пациентов без предшествующей терапии. В то же время частота объективного ответа при последней предшествующей линии терапии составила 15,8 % у пациентов с документированным прогрессированием на предшествующей терапии и 7,7 % у пациентов без документированного прогрессирования на предшествующей терапии. Кроме того, медиана времени до прекращения лечения при терапии энтректинибом составила 9,9 мес., при последней предшествующей линии — 2,9 мес.

Дизайны несравнительных исследований и соответствующие локализации опухоли представлены в табл. 2.

**Таблица 2. Краткие результаты анализа клинической эффективности достарлимаба, ларотректиниба и энтректиниба по результатам несравнительных исследований по критерию частота объективного ответа**

Исследования	Локализация / тип опухоли
<b>Достарлимаб</b>	
Проспективное когортное исследование Oaknin A. et al., 2022 [28]	Рак эндометрия
Проспективное когортное исследование Patnaik A. et al., 2022 [29]	Солидные опухоли
<b>Ларотректиниб</b>	
Объединенный анализ Drilon A. et al., 2022 [30]	Рак легких, положительный по слиянию генов NTRK
Первая фаза проспективного когортного исследования Hong D. S. et al., 2019 [31]	Солидные опухоли
Проспективное когортное исследование Laetsch T. et al., 2018 [32]	Солидные опухоли
Проспективное когортное исследование Drilon A. et al., 2018 [33]	Солидные опухоли, положительные по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Le X. et al., 2022 [34]	Рак слюнных желез, положительный по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Waguespack S. et al., 2022 [35]	Карцинома щитовидной железы, положительная по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Doz F. et al., 2022 [36]	Опухоли ЦНС, положительные по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ Hong D. et al., 2020 [37]	Солидные опухоли, положительные по слиянию генов NTRK
Объединенный анализ McDermott R. et al., 2020 [38]	Солидные опухоли, положительные по слиянию генов NTRK
<b>Энтректиниб</b>	
Проспективное когортное исследование I-II фазы Desai A. et al., 2022 [39]	Солидные опухоли
Объединенный анализ Doebele R. et al., 2020 [40]	Солидные опухоли, положительные по слиянию NTRK
Объединенный анализ Dziadziuszko R. et al., 2021 [41]	Немелкоклеточный рак легкого, положительный по слиянию гена ROS1
Объединенный анализ Drilon A. et al., 2019 [42]	Немелкоклеточный рак легкого, положительный по слиянию гена ROS1
Объединенный анализ Drilon A. et al., 2017 [43]	Солидные опухоли
Объединенный анализ Demetri G. et al., 2022 [44]	Солидные опухоли, положительные по слиянию NTRK

Примечание: NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase)

Таким образом, дизайны несравнительных исследований агностических ЛП на данный момент представлены объединенными анализами и проспективными когортными исследованиями, а также описанием случаев (не включены в обзор). Объединенный анализ при этом представляет собой тип мета-анализа, при котором исследователи имеют доступ к индивидуальным данным пациентов и анализируют их [45].

В рамках изучения эффективности агностических ЛП также применим термин корзинных исследований. Корзинное исследование предназначено для оценки одного исследуемого ЛП (или комбинации ЛП) в различных популяциях заболеваний, определяемых наличием определённого биомаркера, молекулярного изменения, стадией заболевания, гистологическим подтипом, количеством предшествующих линий терапии, генетическими или демографическими характеристиками. Так при оценке эффективности агностических ЛП корзинными будут исследования, объединяющие пациентов с различными по локализации ЗНО, обладающих определенными генетическими нарушениями, например, исследования A. Desai и соавт., 2022 [39], A. Drilon и соавт., 2017 [23]. При этом согласно классификации по уровню доказательности данные исследования также являются несравнительными проспективными когортными исследованиями.

#### Анализ статуса регистрации, международного опыта оценки технологий здравоохранения и международных подходов к финансированию лекарственных препаратов для лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли, в Российской Федерации и зарубежных странах

В рамках настоящего исследования был проанализирован статус регистрации агностических

ЛП на территории России, а также в Европе, США, Австралии, Канаде и Японии. Результаты анализа представлены в табл. 3. Ввиду ограниченности данных по эффективности и безопасности ЛП, но в то же время высокой неудовлетворенной медицинской потребности в них, в большинстве стран они получили ускоренную или раннюю регистрацию [46].

В рамках анализа международного опыта оценки технологий здравоохранения был проанализирован опыт 7 стран: Германия [53], Франция [54], Канада [55], Великобритания (за исключением Шотландии) [56], Швеция [57], Дания [58], Шотландия [59].

По результатам поиска было найдено, что:

1. Достарлимаб оценивался в рамках доосье у взрослых пациентов с рецидивирующим или распространенным раком эндометрия с dMMR/MSI-H, который прогрессировал во время или после предшествующего лечения платиносодержащим режимом.

2. Энтректиниб оценивался по двум показаниям:

- взрослые пациенты с ROS1-положительным (ROS1+), распространенным НМРЛ, ранее не получавшие лечение ингибиторами ROS1;

- взрослые и дети старше 12 лет с солидными опухолями со слиянием генов NTRK, при наличии локальных или отдалённых метастазов, или когда хирургическая резекция может привести к тяжёлым осложнениям, а также пациенты, которые ранее не получали лечение NTRK-ингибиторами и при отсутствии приемлемой альтернативной терапии.

3. Ларотректиниб также оценивался по показанию:

- взрослые и дети с солидными опухолями со слиянием гена NTRK: местнораспространенное, метастатическое заболевание или, когда хирургическая резекция может привести к тяжёлым последствиям; при отсутствии приемлемой альтернативной терапии.

Таблица 3. Статус регистрации ЛП для лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли

МНН (ТН)	Россия (ГРЛС) [47]	Европа (ЕМА) [48]	США (FDA) [49]	Австралия (TGA) [50]	Канада (GC) [51]	Япония (PMDA) [52]
Ларотректиниб (Витракви)	Да 2022 г.	Да* 2019 г.	Да 2018 г.	Да** 2020 г.	Да* 2018 г.	Да 2020 г.
Энтректиниб (Розлитрек)	Да 2022 г.	Да* 2020 г.	Да 2019 г.	Да 2020 г.	Да* 2019 г.	Да* 2019 г.
Достарлимаб (Джемперли)	Нет	Да* 2021 г.	Да 2021 г.	Да** 2022 г.	Да* 2022 г.	Нет

Примечание: МНН — международное непатентованное название, ТН — Торговое наименование, ГРЛС — государственный реестр лекарственных средств, ЕМА — Европейское агентство лекарственных средств (англ. European Medicines Agency), FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration), TGA — Управление по лечебным товарам (англ. Therapeutic Goods Administration), GC — Правительство Канады (англ. Government of Canada), PMDA — Агентство по фармацевтическим препаратам и медицинским изделиям (англ. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). \* — Получил условное одобрение, \*\* — одобрен для предварительной регистрации

**Таблица 4. Сводная таблица с результатами клинической и экономической оценки агностических ЛП в странах ЕС, а также в Канаде и Великобритании**

Страна, агентство	Агностический ЛП			
	Достарлимаб	Ларотректиниб	Энтректиниб	
			солидными опухолями с перестройками генов (NTRK)	HMPJL
Германия (IQWiG)	Не одобрен, отсутствует добавленная польза	Не одобрен, отсутствует добавленная польза	Не одобрен, отсутствует добавленная польза	
Франция (HAS)	Не одобрен, клиническая польза недостаточна	Одобрен, частичное возмещение — дети	Не одобрен, клиническая польза недостаточна	Не одобрен, клиническая польза недостаточна
Канада (CADTH)	В разработке	Одобрен, условное возмещение	В разработке	Одобрен, условное возмещение
Великобритания (NICE)	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение
Шотландия (SMC)	Одобрен, временное одобрение	Не оценивался	Одобрен, условное возмещение	Одобрен, условное возмещение
Швеция (TLV)	Не оценивался	Одобрен	Одобрен	Одобрен
Дания (DMC)	Не одобрен	Не одобрен	Не одобрен	Одобрен, рекомендует регионам использовать препарат с наименьшей стоимостью (энтректиниб или кризотиниб)

*Примечание:* HMPJL — немелкоклеточный рак легкого, NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase), IQWiG — Институт качества и эффективности в здравоохранении (англ. Institute for Quality and Efficiency in Health Care), HAS — Верховная комиссия по делам здравоохранения (франц. The Haute Autorité de Santé), CADTH — Канадское агентство по оценке лекарственных препаратов и технологий здравоохранения (англ. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), NICE — Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования (англ. National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC — Шотландский медицинский консорциум (англ. Scottish Medicines Consortium), TLV — Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии (англ. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency), DMC — Датский совет по лекарственным средствам (англ. Danish Medicines Council)

**Таблица 5. Условия возмещения, предъявляемые ОТЗ - агентством**

ЛП	Агентство, условие возмещения
<b>Достарлимаб</b> (Взрослые пациенты с рецидивирующим или распространенным раком эндометрия с dMMR/MSI-H)	<u>NICE</u> При условии выполнения соглашения о дальнейшем сборе данных в рамках соглашения об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [61]
<b>Ларотректиниб</b> (Взрослые и дети с солидными опухолями и другими опухолями со слиянием гена NTRK)	<u>NICE</u> При условии выполнения соглашения о дальнейшем сборе данных в рамках соглашения об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [62] <u>CADTH</u> При условии снижения цены и выполнения условий по ведению пациентов [63]
<b>Энтректиниб</b> (Взрослые и дети старше 12 лет с солидными опухолями со слиянием генов NTRK)	<u>NICE</u> При условии выполнения соглашения о дальнейшем сборе данных в рамках соглашения об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [64] <u>SMC</u> В случае выполнения условий затратной эффективности на которых основывалось решение, или при эквивалентной или более низкой цене [65]
<b>Энтректиниб</b> (Взрослые пациенты с ROS1-положительным (ROS1+), распространенным HMPJL)	<u>NICE</u> При условии предоставления скидки на препарат энтректиниб [66] <u>CADTH</u> При условии: 1) улучшения затратной эффективности; 2) затраты на рассматриваемый препарат не превышают затраты на самую дешевую альтернативу лечения — ингибиторы тирозинкиназы, которые в настоящее время возмещаются для нелеченых пациентов с ROS1-положительных местнораспространенным или метастатическим HMPJL [67]. <u>SMC</u> В случае выполнения условий затратной эффективности на которых основывалось решение или при эквивалентной, или более низкой цене [68]

*Примечание:* HMPJL — немелкоклеточный рак легкого, NTRK — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа (англ. neurotrophic receptor tyrosine kinase)

Результаты оценки по препаратам представлены в табл. 4.

По результатам изучения досье было выявлено, что несколько агентств по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ-агентств) (NICE, CADTH, SMC) готовы возмещать применение ЛП только при определенных условиях. Одним из видов условного возмещения является соглашение об управляемом доступе (англ. managed access agreement) [60]. Условия возмещения по рассматриваемым препаратам представлены в табл. 5. Стоит отметить, что по результатам исследования принятие решений об условном возмещении связано именно с ограниченностью клинических данных, таким образом, финансирование (возмещение расходов) применения ЛП осуществляется параллельно со сбором доказательств.

В рамках текущей работы рассматриваются ЛП для лечения ЗНО, показанные к применению независимо от типа опухоли. Детальное изучение заключений по препаратам с узкими показаниями (рак эндометрия и НМРЛ) в рамках данной работы не рассматривалось. Таким образом, было проанализировано 14 решений о возмещении ЛП (6 — для энтректиниба, 8 — для ларотректиниба) с общедоступными документами, чтобы понять результаты оценки и какие доказательства могли повлиять на них. Восемь из 14 заявок (три на энтректиниб и пять на ларотректиниб) привели к положительному решению о возмещении ЛП, в то время как шесть оценок (три на энтректиниб (Германия, Франция, Дания) и три на ларотректиниб (Германия, Канада, Дания) привели к отклонению заявки на возмещение. Две оценки ларотректиниба (Франция и Швеция) привели к принятию решений о частичном возмещении расходов, оба из которых были ограничены детской популяцией пациентов. Стоит отметить, что в 2022 г. Швеция сняла ограничения по частичному возмещению только для детей.

Основные причины отрицательных или частично положительных рекомендаций были связаны с неопределенностью в отношении клинических данных и экономической эффективности, неоднородностью характеристик пациентов. Однако в одном случае повторная подача заявки с дополнительными данными и более длительным периодом наблюдения за пациентами привели к отмене отрицательной рекомендации о полном возмещении (ларотректиниб в Канаде).

Все оценки (неявно или явно) рассматривали наилучшую поддерживающую терапию (НПТ) в качестве технологии сравнения для ЛП для лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли, хотя каждое ОТЗ-агентство использовало раз-

ные подходы. Другие методы сравнения, такие как гормональная терапия, таргетная терапия и химиотерапия также учитывались в некоторых исследованиях (Англия, Канада, Франция, Швеция и Шотландия). Различия в выборе компараторов НПТ могут быть объяснены различиями в локальных стандартах оказания медицинской помощи и в текущей клинической практике.

Затраты на проведение МГИ были включены во все анализы. Отчёты также показали, что затраты на МГИ сильно влияют на экономическую эффективность лечения данными ЛП.

Некоторые страны (Германия и Франция) не сочли методологически верным проводить какой-либо сравнительный анализ с НПТ. В целом Франция и Германия не принимают данные несравнительных исследований в качестве доказательств для оценки и требуют данных рандомизированных контролируемых испытаний. Однако во Франции была дана положительная рекомендация по применению ларотректиниба в связи с очень высокой неудовлетворенной потребностью.

В 9 из 13 представленных материалов была включена экономическая оценка; 7 из них представляли собой анализ «затраты-эффективность», а 2 — анализ затрат (Дания). Стоит отметить, что большая часть ОТЗ-агентств требовали объединенных и индивидуальных для каждого типа опухоли инкрементальных коэффициентов затраты-эффективности (ICER) (т. е. одного объединенного ICER по всем типам опухолей было недостаточно).

Было установлено, что тип структуры ОТЗ и методы, используемые каждым агентством ОТЗ, оказывают влияние на результаты оценки. Например, было показано, что наличие условной регистрации облегчает доступ к методам лечения ЗНО, показанных к применению независимо от локализации опухоли.

### Заключение

В настоящее время ЛП, показанные к применению независимо от локализации опухоли (энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб), широко рекомендуются зарубежными ассоциациями ESMO, ASCO и NCCN для лечения различных ЗНО, характеризующихся наличием соответствующих биомаркеров (слияние генов NTRK, dMMR или MSI-H). В части зарубежных КР представлены подробные рекомендации по выбору метода проведения тестирования на наличие данных биомаркеров, однако зачастую выбор метода зависит от имеющихся ресурсов, а также от клинической ситуации и частоты встречаемости мутации при данном типе опухоли.

Российские КР по назначению ЛП энтректиниб, ларотректиниб и достарлимаб на дату поиска отсутствовали, что объясняется более поздней регистрацией данных ЛП в РФ или отсутствием их регистрации.

В ходе проведенного систематического поиска было проанализировано 22 исследования агностических ЛП достарлимаб, ларотректиниб и энтректиниб. Данные о сравнительной эффективности и безопасности ЛП приводятся в пяти исследованиях, что существенно ограничивает использование доказательств в процессе принятия решений.

Кроме того, в результате проведенного анализа статуса регистрации ЛП (энтректиниб, ларотректиниб, достарлимаб) на территории России, а также в Европе, США, Австралии, Канаде и Японии было выявлено, что из перечисленных ЛП в РФ и Японии не зарегистрирован достарлимаб, в остальных случаях у ЛП есть регистрация либо условная регистрация.

Анализ результатов оценки изучаемых ЛП в 7 зарубежных ОТЗ-агентствах (Великобритания (за исключением Шотландии), Германия, Франция, Канада, Шотландия, Швеция, Дания) показал, что различные требования ОТЗ-агентств и используемые методы влияют на результаты оценки. Основные причины отрицательных, частично-положительных (например, возмещение ЛП только для пациентов младше 18 лет) или условно-положительных (сбор данных в рамках соглашения об управляемом доступе) рекомендаций о возмещении ЛП связаны с неопределенностью в отношении клинических данных, при этом наличие условной регистрации облегчает доступ к агностическим ЛП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:252 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI - branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022:252 (In Russ.)].
2. Prescribing information ROZLYTREK (entrectinib) capsules, for oral use [Internet]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212725s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s0001bl.pdf) (accessed: 01.08.2022).
3. Государственный реестр лекарственных средств: Витракви® [Internet]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f44bb994-1a9c-4c49-ae30-80ca9bdc21b4](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f44bb994-1a9c-4c49-ae30-80ca9bdc21b4) (accessed: 01.08.2022).
4. Prescribing information JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection, for intravenous use [Internet]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761174s0021bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761174s0021bl.pdf) (accessed: 01.08.2022).
5. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(11):1348-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>.
6. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(1):20-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>.
7. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(7):674-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>.
8. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023;34(4):339-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer> (accessed: 01.08.2022).
9. Gajjar A, Mahajan A, Abdelbaki M, et al. Pediatric central nervous system cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(12):1339-1362. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_cns.pdf) (accessed: 01.08.2022).
10. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, et al. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 1.2022 [Internet]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(11):1204-14. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0058>. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gist.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf) (accessed: 01.08.2022).
11. Swetter SM, Johnson D, Thompson JA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2022;231. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf) (accessed: 01.08.2022).
12. Ettinger DS, Stevenson MM, Ahn D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). Version 3.2023 [Internet]. 2022;76. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/occult.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf) (accessed: 01.08.2022).
13. Kumar ShK, Callander NS, Adekola K, et al. Breast Cancer, Version 4.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;107.
14. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;172 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf) (accessed: 01.08.2022).
15. Pfister DG, Spencer Sh, Adkins D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;250 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (accessed: 01.08.2022).
16. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Small bowel adenocarcinoma, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;54 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/small\\_bowel.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf) (accessed: 01.08.2022).

17. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. Uterine Neoplasms, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(8):888-895 [Internet]. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0038>. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (accessed: 01.08.2022).
18. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167-192 [Internet]. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) (accessed: 01.08.2022).
19. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R, et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/histiocytic\\_neoplasms.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/histiocytic_neoplasms.pdf) (accessed: 01.08.2022).
20. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (accessed: 01.08.2022).
21. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary, et al. Rectal Cancer, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051>. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) (accessed: 01.08.2022).
22. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary, et al. Colon Cancer, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 [Internet]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (accessed: 01.08.2022).
23. Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, et al. Indirect treatment comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in treating patients with TRK gene fusion cancers. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1793. <https://doi.org/10.3390/cancers14071793>.
24. Pollack M, Keating K, Wissinger E, et al. Transforming approaches to treating TRK fusion cancer: historical comparison of larotrectinib and histology-specific therapies. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(1):59-70. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1847057>.
25. Chu P, Antoniou M, Bhutani MK, et al. Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. *J Comp Eff Res.* 2020;9(12):861-876. <https://doi.org/10.2217/ceer-2020-0063>.
26. Doebele RC, Perez L, Trinh H, et al. Comparative effectiveness analysis between entrectinib clinical trial and crizotinib real-world data in ROS1+ NSCLC. *J Comp Eff Res.* 2021;10(17):1271-1282. <https://doi.org/10.2217/ceer-2021-0131>.
27. Krebs MG, Blay JY, Le Tourneau C, et al. Intrapatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. *ESMO Open.* 2021;6(2):100072. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100072>.
28. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1):e003777. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003777>.
29. Patnaik A, Weiss GJ, Rasco DW, et al. Safety, antitumor activity, and pharmacokinetics of dostarlimab, an anti-PD-1, in patients with advanced solid tumors: a dose-escalation phase 1 trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;89(1):93-103. <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04358-3>.
30. Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, et al. Efficacy and safety of Larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100418. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00418>.
31. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2019;30(2):325-331. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy539>.
32. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705-714. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30119-0).
33. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
34. Le X, Baik C, Bauman J, et al. Larotrectinib Treatment for patients with TRK fusion-positive salivary gland cancers. *Oncologist.* 2022:oyac080. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac080>.
35. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):631-643. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1259>.
36. Doz F, van Tilburg CM, Geoerger B, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2022;24(6):997-1007. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab274>.
37. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
38. McDermott R, van Tilburg CM, Farago AF, et al. 1955P Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1101-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1347>.
39. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STAR-TRK-NG). *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1776-1789. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac087>.
40. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).
41. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of Entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(11):1253-1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03025>.
42. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):261-270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4).
43. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-409. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>.

44. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of Entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2022;28(7):1302-1312. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3597>.
45. Porta M, ed. *A Dictionary of Epidemiology* (6 ed). 2014 [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1093/acref/9780199976720.001.0001>. Available from: <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780199976720.001.0001/acref-9780199976720-e-2306> (accessed: 07.09.2022).
46. Доступ к новым лекарственным средствам в Европе: технический доклад о политических инициативах и возможностях для сотрудничества и исследований. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2015;180. [World Health Organization. Regional Office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. 2015;180. World Health Organization. Regional Office for Europe. (In Russ.)]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365424/WHO-EURO-2015-3211-42969-67837-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
47. Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. [State Register of Medicines (In Russ.)]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed: 03.04.2023).
48. European Medicines Agency [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en> (accessed: 03.04.2023).
49. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/> (accessed: 03.04.2023).
50. Therapeutic Goods Administration (TGA) | Australian Government Department of Health. [Internet]. Available from: <https://www.tga.gov.au/> (accessed: 03.04.2023).
51. Government of Canada. [Internet]. Canada.ca. The official website of the Government of Canada. Available from: <https://www.canada.ca/en.html> (accessed: 03.04.2023).
52. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/> (accessed: 03.04.2023).
53. Institute for Quality and Efficiency in Health Care | IQWiG. de [Internet]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/> (accessed: 03.04.2023).
54. Haute Autorité de Santé - Professionnels [Internet]. Available from: <https://www.has-sante.fr/> (accessed: 03.04.2023).
55. Canada's Drugs and Health Technology Agency. CADTH. [Internet]. Available from: <https://www.cadth.ca/> (accessed: 03.04.2023).
56. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE [Internet]. NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/> (accessed: 03.04.2023).
57. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV / The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. [Internet]. TLV. Available from: <https://www.tlv.se/in-english.html> (accessed: 03.04.2023).
58. Danish Medicines Council [Internet]. Medicinradet. Available from: <https://medicinradet.dk/om-os/in-english> (accessed: 03.04.2023).
59. Healthcare Improvement Scotland [Internet]. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (accessed: 03.04.2023).
60. Мельникова Л.С., Федяев Д.В., Герасимова К.В. Инновационные методы лекарственного обеспечения: соглашения о разделении рисков. Злокачественные опухоли. 2016;(4 спец-выпуск 1):99-102 [Melnikova LS, Fedyayev DV, Gerasimova KV. Innovative methods of drug provision: risk-sharing agreements. Malignant tumors. 2016;4(special issue 1):99-102 (In Russ.)].
61. Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Technology appraisal guidance [TA779]. [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta779/chapter/1-Recommendations> (accessed: 03.04.2023).
62. Larotrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. Technology appraisal guidance [TA630] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta630> (accessed: 03.04.2023).
63. Larotrectinib. [Internet]. CADTH. 2020 [updated 2021]. Available from: <https://www.cadth.ca/larotrectinib> (accessed: 03.04.2023).
64. Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. Technology appraisal guidance [TA644] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644> (accessed: 03.04.2023).
65. Entrectinib (Rozlytrek). [Internet]. Scottish Medicines Consortium. 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2295/> (accessed: 03.04.2023).
66. Entrectinib for treating ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA643] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence NICE. 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643/chapter/1-Recommendations> (accessed: 03.04.2023).
67. Entrectinib (Rozlytrek) for ROS1-positive Non-Small Cell Lung Cancer CADTH. 2020 [updated 2021]. Available from: <https://www.cadth.ca/entrectinib-rozlytrek-ros1-positive-non-small-cell-lung-cancer> (accessed: 03.04.2023).
68. Entrectinib (Rozlytrek) Scottish Medicines Consortium. 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/entrectinib-rozlytrek-full-smc2294/> (accessed: 03.04.2023).

Поступила в редакцию 10.05.2023

Прошла рецензирование 13.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

#### Сведения об авторах

Омельяновский Виталий Владимирович / Omelyanovskiy Vitaly Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>.

Никитина Анна Владимировна / Nikitina Anna Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6462-7027>.

Рыжова Ольга Романовна / Ryzhova Olga Romanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1060-2948>.

Мухортова Полина Алексеевна / Mukhortova Polina Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3461>.

Струнина Юлия Витальевна / Strunina Yulia Vitalievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6751-2903>.