

Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический),
Санкт-Петербург

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ 2015 ГОДА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ф.В. Моисеенко

2015 MAIN EVENTS IN DRUG THERAPY

Ф.В. Моисеенко

к.м.н., врач химиотерапевтического отделения ГБУЗ СПбКНПЦСВМП(о),
научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий ФГБУВОиН
«Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический
университет Российской академии наук»
СПб., пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68а, лит. А,
тел. раб.: 8 (812) 596 65 44, моб. тел.: 8 (911) 919 26 88.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com

F.V. Moiseenko

MD, PhD, staff physician, dpt of chemotherapy, Saint-Petersburg scientific practical center
of specialized kinds of medical care (oncological), staff scientist laboratory
of nanobiotechnologies, Institution of the Russian Academy of Sciences Saint Petersburg
Academic University – Nanotechnology Research and Education Centre RAS.
Leningradskaja st., 68A, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia.
Tel.: 8 (812) 596 65 44, 8 (911) 919 26 88.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com

2015 год ознаменовался значимыми прорывами за счет клинического использования научных разработок предшествующих десятилетий. В течение года были получены результаты исследований относительно нового класса препаратов – ингибиторов «сигнальных точек» (checkpoint), сразу для нескольких видов солидных опухолей, в частности немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, опухолей, ассоциированных с наличием микросателлитной нестабильности. В 2015 году были получены значимые результаты при использовании нового поколения таргетных ингибиторов при опухолях с активирующими мутациями. Кроме того, можно констатировать некоторое изменение парадигмы дальнейшего изучения лекарственных препаратов – были пересмотрены принципиальные подходы к проведению клинических исследований.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибиторы белка программируемой смерти, таргетная терапия, лекарственная терапия злокачественных опухолей.

The year 2015 was marked with the outstanding advances in clinical evaluation of scientific discoveries made during previous period. During this year new data on significant clinical activity of check-point inhibitors in various tumors was obtained. These drugs were shown to be effective in NSCLC, breast cancer, melanoma and MSI associated malignancies. New significant advances were made in the development of consecutive generations of TKI's for activating mutations addicted tumors. Furthermore, new design of clinical trials facilitating the research of clinical efficacy of new targeted drugs in cancers associated with rare activating mutations emerged. The current review is aimed to describe these advances.

Keywords: immunotherapy, program cell death protein inhibitors, targeted therapy, cancer drug therapy.

Работа была выполнена на базе химиотерапевтического отделения ГБУЗ СПбКНПЦСВМП(о).

Переоценить достижения последнего года в лекарственной терапии злокачественных солидных опухолей крайне сложно. Продолжение успеха, достигнутого в 2014 году, позволило впервые со времени возникновения лекарственной терапии говорить об излечении для части пациентов с диссеминированными опухолями. Принципиальное изменение парадигмы привлекло широкое общественное внимание к возможностям иммунотерапевтического подхода за пределами сообщества профессиональных онкологов. Кроме того, нельзя не обратить внимание на общее изменение в подходах к исследованию, а также разработке новых лекарственных препаратов с направленным механизмом действия.

В течение 2015 года было продолжено исследование препаратов с направленным механизмом действия при различных солидных опухолях. Перечисление всех разработанных препаратов и полученных на разных этапах клинического изучения результатов выходит за рамки данной статьи, и нам представляется важным обратить внимание читателя на то, что в 2015 году для рассмотрения FDA (Food and Drug Administration) был подан 771 препарат, из которых 440 относились к лечению злокачественных опухолей. При этом, кроме совершенствования препаратов, воздействующих на уже изученные механизмы, появляются десятки препаратов с совершенно новыми мишенями, а также новые биологические препараты [1]. Интересно также то, что многие препараты, после получения регистрации для лечения одной из опухолей, вскоре регистрируются и для терапии других новообразований, что обуславливает в том числе и появление нового дизайна клинических исследований, разработанного в течение последних лет и названного «basket» [2].

Среди множества лекарственных средств, находящихся на этапе активного клинического изучения, лишь некоторые дойдут до практического применения. Объяснения этому очевидны – биологические системы крайне сложны как с точки зрения организации, так и строения отдельных элементов. В этой связи представляется интересным пример последовательного и целенаправленного развития феноменального эффекта таргетных препаратов при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [3, 4]. Так, с 2001 года проводилось исследование таргетных препаратов без селекции больных на основании молекулярных маркеров, что привело к регистрации эрлотиниба во 2-й и 3-й линиях терапии с объективными ответами у 8,9% больных, медианой времени до прогрессирования 2,2 месяца и 2-месячным увеличением медианы общей выживаемости [5]. При этом первые же попытки исследований таргетных ингибиторов у больных с активирующими мутациями выявили их значительное преимущество уже в первой линии перед стандартной цитотоксической терапией [6, 7]. Тем не менее, на фоне

проводимой терапии практически у всех больных рано или поздно появляется резистентность, проявляющаяся прогрессированием заболевания и ухудшением клинической симптоматики. Практически сразу были идентифицированы механизмы, определяющие потерю опухолевыми клетками чувствительности к таргетным препаратам. Среди них, первым было выявлено появление новых мутаций в АТФ-связывающем кармане тирозин-киназного домена EGFR – T790M [8, 9]. Вскоре после этого для больных с данным видом мутаций была показана гипотетическая эффективность ингибиторов второго поколения, отличавшихся необратимым связыванием рецептора [10–13]. К сожалению, последующее клиническое изучение этого класса препаратов не выявило прорывного отличия от препаратов первого поколения, и в клиническую практику вошел лишь один из них – афатиниб, который, тем не менее, увеличивал частоту объективных ответов до 70%, а также повышал вероятность отсутствия прогрессирования через 18 месяцев на 12%, а через 24 месяца на 10% [14]. Значимым прорывом в области преодоления резистентных T790M позитивных опухолей стало создание тирозин-киназных ингибиторов 3-го поколения, которые были изначально разработаны для блокирования рецептора с активирующими мутациями или T790M и практически не взаимодействовали с нормальным вариантом EGFR. В 2015 году по результатам крупного рандомизированного исследования осимертиниба (AZD9291) был зарегистрирован для лечения больных НМРЛ с наиболее частыми мутациями EGFR после прогрессирования на фоне препаратов первого поколения [15].

Сходная тенденция прослеживается и для ALK+ НМРЛ, где по результатам исследования, опубликованного в 2015 году, препарат нового поколения алектиниб оказался высокоэффективен у больных, получавших ранее кризотиниб [16]. Так, в рамках этой работы 2-й фазы объективные эффекты на терапию кризотинибом были выявлены у 48% больных. В продолжение этой тенденции недавно было показано, что резистентность к другому ингибитору ALK лоратинибу может развиваться за счет появления новой мутации L1198F. При этом появление данного молекулярного нарушения определяет восстановление чувствительности опухоли к кризотинибу.

Таким образом, с учетом большого числа новых лекарственных препаратов, находящихся на разных этапах клинического изучения, можно предположить возможность длительной последовательной терапии больных на основании молекулярного профиля, установленного по факту прогрессирования болезни [17]. Рассматривая ретроспективно, путь исследования ингибиторов EGFR и ALK представляется абсолютно логичным и целенаправленным, тем не менее, до настоящего момента подобные успехи единичны. Кроме последовательного использования ингибиторов того

или иного сигнального каскада в зависимости от профиля резистентности у каждого конкретного пациента, 2015 год ознаменовался продолжением тенденции к расширению показаний уже зарегистрированных для одних видов солидных опухолей лекарственных препаратов, несущих специфические молекулярные нарушения, при новых опухолях. Так, 1–2% аденокарцином легкого связаны с редким видом активирующих молекулярных нарушений – транслокацией RET. Активность против данного вида молекулярных нарушений показана для мультитирозин-киназного ингибитора, зарегистрированного ранее для опухолей щитовидной железы [18]. Среди 20 пациентов с неоперабельным НМРЛ, отобранных на основании наличия этого молекулярного нарушения и получавших кабантиниб, частота объективных ответов составила 28%, а медиана времени до прогрессирования 7 месяцев, что, несомненно, говорит о целесообразности данного подхода [19].

Ингибиторы еще одного вида молекулярных нарушений – мутаций BRAF, в частности V600E, доказавшие свою эффективность, например, при меланоме, также оказались высокоэффективны при НМРЛ с аналогичным молекулярным профилем [20]. V600E встречается приблизительно в 2% случаев аденокарциномы легкого. У этой категории пациентов на примере 33 больных была оценена эффективность комбинации ингибитора BRAF добрафениба и MEK ингибитора траметиниба [21]. Объективные эффекты были выявлены у 63% больных, а частота контроля за заболеванием через 12 недель – 88%.

Обсуждая значимые события 2015 года, нельзя обойти вниманием и регистрацию для клинического применения таргетных препаратов с совершенно новым механизмом действия. Один из них – ингибитор циклин-зависимых киназ 4 и 6 – палбоциклиб, можно считать крайне важным для больных раком молочной железы (РМЖ) с позитивной экспрессией рецепторов эстрогенов [22]. Данный вид РМЖ является самым распространенным и составляет 2/3 всех опухолей молочной железы. Исторически, блокирование сигнальных каскадов рецептора эстрогенов являлось основой терапии для данной категории пациентов и позволяло значительно отложить проведение цитотоксической терапии. В первом исследовании была изучена комбинация палбоциклиба и летрозола у постменопаузальных женщин с позитивным уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и отсутствием экспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2 [23]. Медиана времени до прогрессирования на фоне комбинации составила 20 месяцев против 10 месяцев на фоне монотерапии ингибитором ароматазы. Нельзя не обратить внимание, что данное, практически двухкратное, увеличение времени до прогрессирования опухоли сопровождалось выраженной токсичностью при дополнении терапии палбоциклибом. Наиболее частыми видами нежелательных явлений

были снижение уровня лейкоцитов и слабость. К сожалению, практически у всех пациентов рано или поздно происходит потеря чувствительности к данному лечебному подходу, проявляющаяся постепенным сокращением интервалов до прогрессирования для каждой последующей линии. В этой связи, идентификация новых молекулярных механизмов, блокирование которых позволяет сохранить контроль за заболеванием без использования цитотоксических препаратов, представляется крайне важной. Эффективность блокирования циклин-зависимых киназ была рассмотрена и в этой клинической ситуации. Так, применение комбинации фульвестранта и палбоциклиба позволило достичь значимого увеличения времени до прогрессирования опухоли относительно монотерапии фульвестрантом (9,2 против 3,8 месяцев, $p < 0.001$) [24]. При этом преимущество от комбинации было показано также и для пременопаузальных женщин.

Как уже было отмечено выше, сложность поиска высокоэффективных препаратов с направленным механизмом действия кроется в большом числе молекулярных нарушений и невысокой частоте опухолей с активирующей ролью каждого из них. Одним из решений этой проблемы представляется относительно новый дизайн исследований, названный «basket». В рамках этого подхода множество исследований 2-й фазы новых таргетных препаратов с гипотетической эффективностью при отдельных редких видах молекулярных нарушений объединяются в одно крупное исследование, на первом этапе которого проводится тщательное молекулярно-генетическое исследование опухоли каждого пациента. Начиная с 2015 года, подобные исследования начали активно инициироваться, в частности, на территории США и Западной Европы. Так, в прошлом году было инициировано исследование «NCI MATCH» [25]. В рамках этой работы, после молекулярно-генетического исследования опухоли, больные включаются в исследование соответствующего картине молекулярных нарушений ингибитора. В случае достижения клинического эффекта больные получают терапию до прогрессирования и после этого подвергаются повторной биопсии и молекулярно-генетическому анализу с повторным включением в другое исследование того или иного таргетного препарата.

С точки зрения обогащения выборки больных с эффектом на фоне той или иной терапии и облегчения поиска связей между молекулярно-генетическим профилем и эффективностью лекарственного препарата возможен и обратный подход. В рамках инициированного в 2015 году Национальным институтом здоровья (National Institute of Health, NIH, США) исследования исключительных ответов на лекарственную терапию («NIH exceptional responders to cancer therapy study») опухоли и нормальные ткани больных, ответивших на любой из существующих вариантов

терапии, подвергаются максимально тщательному и глубокому изучению [26]. Под исключительными ответами принято считать: 1. полный регресс на фоне режима, при котором частота полных регрессов у аналогичных пациентов не превышает 10%; 2. частичный регресс продолжительностью более 6 месяцев на фоне режима, при котором частота подобных наблюдений составляет менее 10%; 3. полный или частичный регресс неожиданной продолжительности: длительность частичного регресса в 3 раза превышает ожидаемую, полный регресс или его длительность в 3 раза превышают ожидаемую; 4. длительность полного или частичного регресса, превышающая таковую для 90% больных со сходным заболеванием, получающих сходную терапию.

Относительно новое направление в лекарственной терапии – терапия ингибиторами «check-point» – в течение прошлого года продолжило входить в клиническую практику. На основании трех исследований у больных НМРЛ после прогрессирования на фоне комбинаций с препаратами платины получили регистрацию два препарата, блокирующие белок программируемой смерти (PD-1), пембролизумаб и ниволумаб. Так, в исследовании CheckMate 017 272 пациента с неоперабельным НМРЛ после прогрессирования на фоне первой линии терапии рандомизировались в две группы. В экспериментальной проводилась терапия ниволумабом 3 мг/кг каждые 2 недели, контрольной являлась терапия доцетакселом 75 мг/м² каждые 3 недели. В результате исследования было показано увеличение медианы общей выживаемости в экспериментальной группе до 9,2 месяцев против 6 месяцев для группы стандартной терапии [27]. Сходные результаты были получены и для пембролизумаба. Так, в исследовании KEYNOTE-010 были включены 345 пациентов. При этом проводилось сравнение двух дозовых уровней пембролизумаба (2 мг/кг и 10 мг/кг) со стандартной цитостатической терапией доцетакселом. При анализе показателей для всех включенных пациентов было показано статистически достоверное увеличение общей выживаемости с 8,5 месяцев для доцетаксела до 10,4 и 12,7 месяцев для двух дозовых уровней пембролизумаба. Интересно, что, несмотря на преимущество, достигнутое для общей выживаемости, различий во времени до прогрессирования выявлено не было. Важной особенностью этой работы явилась попытка авторов найти предиктивный маркер, который бы позволил выделить группу больных, получающих наибольшее преимущество от иммунотерапии. На настоящий момент единственным таким валидированным маркером является уровень экспрессии PD-1. При анализе показателей выживаемости среди больных с высоким (> 50%) уровнем экспрессии этого маркера было выявлено более значительное в абсолютных цифрах увеличение общей выживаемости (медиана 14,9 месяцев для 2 мг/кг и 17,3 месяца для 10 мг/кг

против 8,2 месяцев для доцетаксела). При этом для этой популяции также было показано преимущество обоих дозовых режимов с точки зрения увеличения времени до прогрессирования опухоли [28]. Нельзя не отметить, что, несмотря на явно большую эффективность пембролизумаба у больных с высоким уровнем экспрессии PD-1, по данным другой работы подобный уровень встречается меньше чем у четверти пациентов (23,2%) [29]. Интересно обратить внимание читателей на крайне высокую частоту невключения больных в исследования, связанную с отзывом информированного согласия по желанию пациента – в одном из исследований она составила около 30%. Большинство отказов было выявлено при рандомизации в стандартную группу цитотоксической терапии. Очевидно, что, несмотря на статистическую и клиническую значимость более чем 6-месячного увеличения общей выживаемости, интерес к данному лечению связан не с этим. Основным фактором, определяющим надежду больных и специалистов на этот вид терапии, является возможность получения длительных ответов на лечение, позволяющих иногда говорить об излечении. Так, в рамках анализа расширенной когорты была показана медиана длительности ответа 23,3 месяца, что является, без сомнения, определяющим фактором [29].

Нельзя не обратить внимания на активный и направленный поиск специфических предиктивных факторов для терапии ингибиторами check-point. Немаловажным достижением, представленным в этом году, стала демонстрация крайне высокой эффективности данного класса препаратов при опухолях, ассоциированных с наличием микросателлитной нестабильности. Наличие данного молекулярного нарушения, как основного патогенетического фактора развития опухоли, по-видимому, приводит к появлению большого числа неоантигенов на поверхности опухолевых клеток [30]. Так, регрессы опухоли были зарегистрированы у 40% больных раком толстой кишки, ассоциированным с наличием микросателлитной нестабильности [31].

Крайне интересные результаты были получены при попытке применения ингибитора PD-1 ниволумаба у резистентных к стандартной терапии больных лимфомой Ходжкина [32]. На фоне терапии полный регресс был выявлен у 17%, еще у 70% – частичный регресс, а у оставшихся 13% – стабилизация заболевания. При этом у 86% пациентов признаков прогрессирования не выявлялось через 6 месяцев терапии.

Тем не менее, можно однозначно сказать, что место нового вида иммунотерапии в тактике лечения больных злокачественными опухолями на настоящий момент еще не определено. В этой связи, значительным достижением можно считать активацию большого числа исследований, которые, возможно, позволят решить многие тактические вопросы включения терапии ингибиторами check-point в общий

алгоритм. Так, в прошлом году были инициированы сразу несколько исследований данного класса препаратов в первой линии терапии. В одном из них в качестве первой линии терапии проводится сравнение монотерапии ингибитором PD-L1 дарвулюмаба и его комбинации с ингибитором CTLA-4 тримелимумабом [33]. Группой сравнения в данном случае является стандартная химиотерапия на основе препаратов платины. Продолжением общей тенденции к инкорпорированию иммунотерапии в

алгоритм лечения больных НМРЛ является и целый ряд исследований, включающий в качестве различных групп фактически все возможные комбинации с данными препаратами [34].

Таким образом, на настоящий момент активно продолжаются попытки поиска и блокирования новых специфических нарушений при солидных опухолях, наряду с не менее быстрым развитием и расширением показаний для иммунотерапевтических методов противоопухолевого лечения.

Список литературы

1. *Buffery D.* The 2015 oncology drug pipeline: innovation drives the race to cure cancer // *Am Health Drug Benefits.* – 2015. – Vol. 8, №4. – P. 216–22.
2. *Redig A.J., Jänne P.A.* Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33, №9. – P. 975–7.
3. *Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350, №21. – P. 2129–39.
4. *Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science.* – 2004. – Vol. 304, №5676. – P. 1497–500.
5. *Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maolekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M., Dediu M., Findlay B., Tu D., Johnston D., Bezjak A., Clark G., Santabarbara P., Seymour L.* National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 353, №2. – P. 123–32.
6. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chiu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaiki Y., Obe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361, №10. – P. 947–57.
7. *Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombardieri P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L.* Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, №3. – P. 239–46.
8. *Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H., Yoshida K., Hida T., Tsuboi M., Tada H., Kuwano H., Mitsudomi T.* Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib // *Clin Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, №19. – P. 5764–9.
9. *Balak M.N., Gong Y., Riely G.J., Somwar R., Li A.R., Zakowski M.F., Chiang A., Yang G., Ouerfelli O., Kris M.G., Ladanyi M., Miller V.A., Pao W.* Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors // *Clin Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, №21. – P. 6494–501.
10. *Gonzales A.J., Hook K.E., Althaus I.W., Ellis P.A., Trachet E., Delaney A.M., Harvey P.J., Ellis T.A., Amato D.M., Nelson J.M., Fry D.W., Zhu T., Loi C.M., Fakhoury S.A., Schlosser K.M., Sexton K.E., Winters R.T., Reed J.E., Bridges A.J., Lettiere D.J., Baker D.A., Yang J., Lee H.T., Teclé H., Vincent P.W.* Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor // *Mol Cancer Ther.* – 2008. – Vol. 7, №7. – P. 1880–9.
11. *Kwak E.L., Sordella R., Bell D.W., Godin-Heymann N., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Driscoll D.R., Fidias P., Lynch T.J., Rabindran S.K., McGinnis J.P., Wissner A., Sharma S.V., Issebacher K.J., Settleman J., Haber D.A.* Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. – Vol. 102, №21. – P. 7665–70.

12. Li D., Ambrogio L., Shimamura T., Kubo S., Takahashi M., Chirieac L.R., Padera R.F., Shapiro G.I., Baum A., Himmelsbach F., Rettig W.J., Meyerson M., Solca F., Greulich H., Wong K.K. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27, №34. – P. 4702–11.
13. Sequist L.V., Besse B., Lynch T.J., Miller V.A., Wong K.K., Gittlitz B., Eaton K., Zacharchuk C., Freyman A., Powell C., Ananthakrishnan R., Quinn S., Soria J.C. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28, №18. – P. 3076–83.
14. Park K. et al. LBA2_PRAFatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7). *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl 9): ix161-ix162.
15. Greig S.L. Osimertinib: First Global Approval // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76, №2. – P. 263–73.
16. Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., Camidge D.R., Socinski M.A., Chiappori A., Mekhail T., Chao B.H., Borghaei H., Gold K.A., Zeaiter A., Bordogna W., Balas B., Puig O., Henschel V., Ou S.H.; study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17, №2. – P. 234–42.
17. Awad M.M., Shaw A.T. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond // *Clin Adv Hematol Oncol*. – 2014. – Vol. 12, №7. – P. 429–39.
18. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P., Schöffski P., Brose M.S., Shah M.H., Licitra L., Jarzab B., Medvedev V., Kreissl M.C., Niederle B., Cohen E.E., Wirth L.J., Ali H., Hessel C., Yaron Y., Ball D., Nelkin B., Sherman S.I. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer // *J Clin Oncol*. – 2013. – Vol. 31, №29. – P. 3639–46.
19. Drlon A.E. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers // *J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 33. (suppl; abstr 8007).
20. Weber J.S. Updated safety and efficacy results from a phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK 1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAFi-naive metastatic melanoma // *ASCO Meeting Abstracts*. – 2012. – №30 (15_suppl). – P. 8510.
21. Planchard D. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) // *ASCO Meeting Abstracts*. – 2015. – №33 (15_suppl). – P. 8006.
22. Vidula N., Rugo H.S. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the treatment of breast cancer: a review of preclinical and clinical data // *Clin Breast Cancer*. – 2016. – Vol. 16, №1. – P. 8–17.
23. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Sbparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Foust C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study // *Lancet Oncol*. – 2015. – Vol. 16, №1. – P. 25–35.
24. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Huang Bartlett C., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M., Cristofanilli M.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, №3. – P. 209–19.
25. NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas // [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060> (дата обращения: 07.03.16).
26. Molecular Profiling in Tissue Samples From Patients With Cancer Who Are Exceptional Responders to Treatment // [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243592> (дата обращения: 07.03.16).
27. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlbäuf M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr, Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373, №17. – P. 1627–39.
28. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr, Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2015. Dec 18. pii: S0140-6736(15)01281-7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. [Epub ahead of print]
29. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leigh N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Ahn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Luceford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L.; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372, №21. – P. 2018–28.
30. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Eshleman J.R. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 813–20.

31. Asaoka Y., Ijichi H., Koike K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373, №20. – P. 1979.
32. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372, №4. – P. 311–9.
33. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (MYSTIC) // [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282> (дата обращения: 07.03.16).
34. A Study of Pembrolizumab (MK-3475-021/KEYNOTE-021) // [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674> (дата обращения: 07.03.16).

References

1. Buffery D. The 2015 oncology drug pipeline: innovation drives the race to cure cancer. *Am Health Drug Benefits.* 2015 Jun;8(4):216-22.
2. Redig A.J., Jänne P.A. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 20;33(9):975-7. doi: 0.1200/JCO.2014.59.8433.
3. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20;350(21):2129–39.
4. Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S., Herman P., Kaye F.J., Lindeman N., Boggon T.J., Naoki K., Sasaki H., Fujii Y., Eck M.J., Sellers W.R., Johnson B.E., Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004 Jun 4;304(5676):1497–500.
5. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H., Hirsh V., Thongprasert S., Campos D., Maoleekoonpiroj S., Smylie M., Martins R., van Kooten M., Dediu M., Findlay B., Tu D., Johnston D., Bezjak A., Clark G., Santabarbara P., Seymour L. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14;353(2):123–32.
6. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N., Sunpaweravong P., Han B., Margono B., Ichinose Y., Nishiwaki Y., Ohe Y., Yang J.J., Chewaskulyong B., Jiang H., Duffield E.L., Watkins C.L., Armour A.A., Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947-57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
7. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfó C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
8. Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H., Yoshida K., Hida T., Tsuboi M., Tada H., Kuwano H., Mitsudomi T. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 1;12(19):5764–9.
9. Balak M.N., Gong Y., Riely G.J., Somwar R., Li A.R., Zakowski M.F., Chiang A., Yang G., Ouerfelli O., Kris M.G., Ladanyi M., Miller V.A., Pao W. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2006 Nov 1;12(21):6494–501.
10. Gonzales A.J., Hook K.E., Althaus I.W., Ellis P.A., Trachet E., Delaney A.M., Harvey P.J., Ellis T.A., Amato D.M., Nelson J.M., Fry D.W., Zhu T., Loi C.M., Fakhoury S.A., Schlosser K.M., Sexton K.E., Winters R.T., Reed J.E., Bridges A.J., Lettieri D.J., Baker D.A., Yang J., Lee H.T., Teclé H., Vincent P.W. Antitumor activity and pharmacokinetic properties of PF-00299804, a second-generation irreversible pan-erbB receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther.* 2008 Jul;7(7):1880-9. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2232.
11. Kwak E.L., Sordella R., Bell D.W., Godin-Heymann N., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Driscoll D.R., Fidias P., Lynch T.J., Rabindran S.K., McGinnis J.P., Wissner A., Sharma S.V., Isselbacher K.J., Settleman J., Haber D.A. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 24;102(21):7665–70.

12. Li D., Ambrogio L., Shimamura T., Kubo S., Takahashi M., Chirieac L.R., Padera R.F., Shapiro G.I., Baum A., Himmelsbach F., Rettig W.J., Meyerson M., Solca F., Greulich H., Wong K.K. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008 Aug 7;27(34):4702-11. doi: 10.1038/onc.2008.109.
13. Sequist L.V., Besse B., Lynch T.J., Miller V.A., Wong K.K., Gittlitz B., Eaton K., Zacharchuk C., Freyman A., Powell C., Ananthkrishnan R., Quinn S., Soria J.C. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3076-83. doi: 10.1200/JCO.2009.27.9414.
14. Park K. et al. LBA2_PRAFatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7). *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl 9): ix161-ix162.
15. Greig S.L. Osimertinib: First Global Approval. *Drugs*. 2016 Feb;76(2):263-73. doi: 10.1007/s40265-015-0533-4.
16. Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H., Camidge D.R., Socinski M.A., Chiappori A., Mekhail T., Chao B.H., Borghaei H., Gold K.A., Zeaiter A., Bordogna W., Balas B., Puig O., Henschel V., Ou S.H. study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):234-42. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
17. Awad M.M., Shaw A.T. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014 Jul;12(7):429-39.
18. Elisei R., Schlumberger M.J., Müller S.P., Schöffski P., Brose M.S., Shah M.H., Licitra L., Jarzab B., Medvedev V., Kreissl M.C., Niederle B., Cohen E.E., Wirth L.J., Ali H., Hessel C., Yaron Y., Ball D., Nelkin B., Sherman S.I. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639-46. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
19. Drilon A.E. Phase II study of cabozantinib for patients with advanced RET-rearranged lung cancers. *J Clin Oncol*. 2015; 33(suppl; abstr 8007).
20. Weber J.S. Updated safety and efficacy results from a phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK 1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAFi-naive metastatic melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2012; 30(15_suppl): 8510.
21. Planchard D. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2015;33(15_suppl):8006.
22. Vidula N., Rugo H.S. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the treatment of breast cancer: a review of preclinical and clinical data. *Clin Breast Cancer*. 2016 Feb;16(1):8-17. doi: 10.1016/j.clbc.2015.07.005.
23. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ethl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Foust C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):25-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
24. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Huang Bartlett C., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M., Cristofanilli M.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
25. NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas. [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060> (date of the application: 07.03.16).
26. Molecular Profiling in Tissue Samples From Patients With Cancer Who Are Exceptional Responders to Treatment. [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02243592> (date of the application: 07.03.16).
27. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäufel M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr, Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
28. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Abn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr, Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 18. pii: S0140-6736(15)01281-7. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. [Epub ahead of print]
29. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Abn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Luceford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L.; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.

30. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Eshleman J.R. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res.* 2016 Feb 15;22(4):813–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1678.

31. Asaoka Y., Ijichi H., Koike K. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1979. doi: 10.1056/NEJMc1510353#SA1.

32. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311–9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.

33. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (MYSTIC). [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453282> (date of the application: 07.03.16).

34. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021). [ClinicalTrials.gov] / US NIH URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674> (date of the application: 07.03.16).