

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)

им. Н.П. Напалкова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

# ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ: ВСЕГДА ЛИ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КОРРЕКТНЫ?

М.А. Красавина, В.М. Моисеенко

## OPTIMAL DOSAGE AND DURATION OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS. ARE APPROVED GUIDELINES ALWAYS CORRECT?

**М.А. Красавина**

Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,  
197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**В.М. Моисеенко**

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,  
директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

**M.A. Krasavina**

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized  
Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,  
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

**V.M. Moiseenko**

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types  
for Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov.

В последние годы крупный фармацевтический бизнес оказывает существенное влияние как на медицинское сообщество, так и на практическое здравоохранение в целом (в том числе в области онкологии). Это проявляется в манипулировании результатами клинических исследований, выборе суррогатных маркеров эффективности (время до прогрессирования, объективный ответ), которые далеко не всегда транслируются в увеличение выживаемости и/или улучшение качества жизни, навязывании медицинскому сообществу коммерчески предпочтительных подходов, регистрации препаратов в дозах и режимах, не всегда достаточно обоснованных. По-прежнему для оценки эффективности препаратов нового поколения (таргетных и иммунотерапевтических) используются подходы на основе максимально переносимой дозы (MTD), сформулированные для цитостатиков. Целесообразность такого подхода в связи с другими мишенями и отсутствием линейной зависимости доза-эффект вызывает сомнение. В настоящее время имеется большой объем предклинических и клинических данных, допускающих возможность применения иммунотерапии и таргетной терапии в низких дозах, с длительными интервалами между введениями и более короткими курсами лечения без ущерба для его эффективности. Необходима государственная поддержка для проведения широкомасштабных исследований для подтверждения клинической эффективности такого подхода и создание таких правовых условий, которые могли бы обеспечить повышенную ответственность фармацевтического бизнеса.

**Ключевые слова:** лекарственная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, фармацевтический бизнес, дозирование, режимы.

Recently pharmaceutical industry significantly influences medical community and healthcare system, especially in the oncology. It is notably expressed in manipulating clinical studies results, surrogate endpoints (profession-free survival, objective

response rate) usage, not usually converting into overall survival or quality of life increasing, imposition of profitable approaches to the medical community, approval of unreasonable dosage regimes. For the novel anti-tumor drugs the old principle of maximum tolerated dose is still used despite its original development for cytostatic agents. This approach looks questionable for targeted or checkpoint inhibitors therapy in the absence of linear dose-efficacy curve. Nowadays we have a huge amount of preclinical and clinical data that suggest opportunity of low-dose targeted or immune therapy, with longer cycles of therapy and shorter treatment courses without loss of efficacy. It is essential to provide government support for further research and establish higher responsibility for pharmaceutical industry.

**Key words:** *medical oncology, targeted therapy, immune therapy, pharmaceutical industry, dosage, regimens.*

Принципы химиотерапии были сформулированы на заре лекарственного лечения злокачественных опухолей, в 1950–1960-е гг., и в то время они произвели революцию в онкологии, так как позволили излечивать некоторые из таких новообразований. Основопологающим для химиотерапии с тех пор и до наших дней стал принцип максимальной переносимой дозы, который заключается в необходимости подведения максимальной дозы цитостатика в минимальный промежуток времени. Обычно таким минимальным промежутком является 21 день, что соответствует срокам репарации костного мозга, однако этот промежуток может быть сокращен до 14 дней при условии использования колониестимулирующих факторов.

Формулировке этого принципа предшествовали доклинические исследования *in vitro* и *in vivo*, в которых было установлено, что вероятность противоопухолевого ответа – это линейная функция, зависящая от дозы цитостатика [1]. Чем больше концентрация препарата в месте его действия, тем лучше производимый эффект. Однако при достижении чрезмерно большой дозы препарата он вызывает непереносимую системную токсичность, что является лимитирующим фактором. При этом дозировка препарата, находящаяся между минимальной эффективной дозой и максимально переносимой дозой, называется «терапевтическим окном» [2]. Терапевтическое окно для цитостатиков очень узкое, поэтому у большинства больных развиваются осложнения той или другой степени выраженности. Таким образом, на практике целью применения цитостатиков является введение такой дозы препарата, которая будет оказывать максимальный терапевтический эффект, не сопровождаясь при этом непереносимой токсичностью для пациента.

При этом лишь некоторые опухоли могут быть полностью излечены с помощью только цитостатической терапии. К ним в первую очередь относятся гематологические заболевания. Например, при лимфоме Ходжкина даже в случае неблагоприятного прогноза при применении полихимиотерапии двумя циклами режима eBEACOPP с последующими двумя циклами химиотерапии по схеме ABVD полный ответ достигается у 95,4% пациентов, а у 94,8% пациентов после 5 лет наблюдения не наблюдается прогрессирования болезни, и можно предполагать их излечение [3]. Похожая ситуация наблюдается и с неходжкинскими лимфомами, которые также высокочувствительны к

лекарственной терапии, демонстрируя, например, в случае диффузной В-крупноклеточной лимфомы показатели общей выживаемости более 80% [4]. Среди солидных опухолей подобная чувствительность к лекарственной терапии отмечается у герминогенных опухолей, с пятилетней выживаемостью порядка 95% [5]. Но к сожалению, для большинства остальных солидных опухолей достижение полного излечения с помощью одной лишь лекарственной терапии при диссеминации процесса является практически невозможным, несмотря на постоянное совершенствование и расширение арсенала противоопухолевых препаратов. При этом теоретическая возможность излечения с помощью химиотерапии больных диссеминированными солидными опухолями существует, однако она крайне низка: например, в исследовании N9741 лишь у 10 из 1508 пациентов с колоректальным раком (0,7%) полный регресс сохранялся в течение 10 лет [6].

Поворотным моментом в клинической онкологии оказалось открытие контрольных точек иммунного ответа и возможности их ингибирования, за что Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзэ получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2018 г. Новое направление иммунотерапии дало надежду на полное исцеление пациентов с различными онкологическими заболеваниями, которые ранее плохо поддавались лечению с помощью стандартной химиотерапии (например, такова меланома). В настоящий момент перечень препаратов, воздействующих на иммунную систему довольно широк: он включает в себя как и привычные анти-PD1 (Пембролизумаб, Ниволумаб), анти-PD-L1 (Атезолизумаб, Авелумаб) и анти-CTLA4 (Ипилимумаб) препараты, так и антитела против относительно новых мишеней иммунного ответа – например, анти-LAG-3-антитело (Релатлимаб) [7, 8]. При этом в клинических исследованиях II-III фазы в различных нозологиях установлены «стандартные» дозировки этих препаратов: фиксированные (например, 200 мг каждые 3 недели для Пембролизумаба, 480 мг каждые 4 недели для Ниволумаба) или рассчитываемые на 1 кг массы тела (например, 3 мг/кг каждые 2 недели для Ниволумаба) [9–11].

Мишенью для этих препаратов являются не опухолевые клетки, а клетки иммунной системы. Надежным критерием при подборе необходимой дозы, в данном случае, казалось бы, должна быть степень насыщения рецептора-мишени (в том числе на лимфоците). Однако на деле при определении терапевтической

дозы фармацевтические фирмы используют принцип максимально переносимой дозы – такой же, как при использовании цитостатиков, – и основанием для определения частоты введения препаратов служит не продолжительность связывания рецептора, а традиционное: «каждые две – три – четыре недели». Как будет показано ниже, ничем иным, кроме преследования коммерческих интересов, это объяснить невозможно.

Исследование этих препаратов уже в I фазе показало, что низкие дозы блокаторов контрольных точек иммунного ответа демонстрировали как противоопухолевый эффект, так и полное насыщение рецептора-мишени. Например, в исследовании I фазы анти-PD1 ингибитора MDX-1106 (Ниволумаба) процент связывания с рецептором PD-1 на циркулирующих CD3 T-лимфоцитах у пациентов с рефрактерными солидными опухолями существенно не различался при применении различных доз препарата от 0,3 мг/кг до 10 мг/кг [12, 13]. При этом насыщение рецептора сохранялось в течение 80 дней (!), несмотря на снижение уровня препарата в плазме [14].

Интерес представляет также публикация С. Peer et al., посвященная оптимальному дозированию Атезолизумаба. Авторы установили, что стандартная дозировка Атезолизумаба, 1200 мг каждые 3 недели, приводит к многократному превышению той концентрации препарата в плазме, которая в действительности необходима для поддержания связывания с рецепторами (6 мкг/мл). С помощью технологий компьютерного моделирования исследователям удалось установить альтернативный режим дозирования с двумя фиксированными нагрузочными дозами по 840 мг каждые 6 недель, что позволяло достичь целевой концентрации препарата в плазме, в то же время снизив вероятность появления иммуноопосредованных побочных реакций [15].

Фармакодинамические показатели также конвертируются и в клинически значимую противоопухолевую активность иммунотерапии при использовании ее в более низких дозах. В исследовании I фазы частота объективных ответов у пациентов с распространенными солидными опухолями, которые получали Ниволумаб в дозировке от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, существенно не различалась. При меланоме введение дозы препарата 0,1 мг/кг привело к частоте объективных ответов в 35% случаев, а дозы 10 мг/кг – к 20% [16]. Та же тенденция была отмечена и в упомянутой выше работе S. Toralian et al.: у пациентов с меланомой авторы регистрировали объективные регрессы при дозировке 0,1 мг/кг в 29% случаев, а при 10 мг/кг – в 20%. Данные результаты транслировались и в показатели выживаемости – при использовании дозировки Ниволумаба 0,1 мг/кг время без прогрессирования в 24 недели составляло 40%, при 10 мг/кг – 30% [13].

Помимо данных из ранних фаз исследований иммуноонкологических препаратов, есть также но-

вые рандомизированные исследования, в которых прицельно изучали клиническую эффективность низких доз ингибиторов контрольных точек. К ним относится работа V.M. Patil et al., в которой изучался эффект добавления Ниволумаба в дозировке 20 мг каждые 3 недели к комбинации перорального Метотрексата с Целекоксибом и Эрлотинибом у пациентов с опухолями головы и шеи, большинство из которых были резистентны к препаратам платины. При этом добавление низких доз Ниволумаба привело к значимому улучшению показателей общей выживаемости – однолетняя общая выживаемость в группе с Ниволумабом составила 43,4% против 16,3% в группе контроля ( $p=0,036$ ), а медиана общей выживаемости составила 10,1 месяцев против 6,7 месяцев в группе контроля [17]. Полученные показатели выживаемости соотносятся с таковыми в исследованиях, где использовались стандартные дозы иммунотерапии: в исследовании CheckMate 141 с применением Ниволумаба в дозе 3 мг/кг медиана общей выживаемости в группе Ниволумаба составила 7,5 месяцев против 5,1 месяцев в группе контроля, а в исследовании KEYNOTE-040, где применялся Пембролизумаб в стандартной дозе 200 мг каждые 3 недели, медиана общей выживаемости составила 8,4 месяца в группе иммунотерапии против 6,9 месяцев в группе контроля [18, 19].

В обзоре N. Rathinasamy et al. обсуждалась возможность применения низких доз ингибиторов контрольных точек в комбинации с химиотерапией в неoadьювантном режиме при опухолях полости рта с учетом возможного синергетического или аддитивного эффекта иммунотерапии и химиотерапии. При этом авторы подчеркнули, что низкие дозировки иммунотерапевтического агента в пределах 0,1–0,3 мг/кг демонстрируют высокую активность и продолжительное связывание с рецептором [20].

Таким образом, вышеприведенные литературные данные свидетельствуют о том, что в отличие от стандартной химиотерапии, эффективность иммунотерапии не является дозозависимой, не снижается при редуцировании дозы препарата, и кривая «доза-эффект» в данном случае носит нелинейный характер. Поэтому для выбора оптимального дозового режима некорректно использовать принципы максимально переносимой дозы, а также интервала для введения препарата.

Итак, возможность применения низких доз ИКТ теоретически уже обоснована. В дальнейшем представляется целесообразным провести масштабные рандомизированные исследования с прямым сопоставлением эффективности низких и стандартных доз препаратов. Дополнительным аргументом в пользу этого предложения является высокая стоимость подобных лекарственных средств и малая их доступность, характерная сегодня не только для развивающихся, но и для развитых стран. Подтверждение «нулевой гипотезы» открыло бы перед врачебным

сообществом широкие перспективы, повысило бы эффективность проводимого лечения и многократно увеличило бы число пациентов, для которых препараты ИТК стали бы доступными без чрезмерной финансовой токсичности.

Применение препаратов в более низких – по сравнению со общепринятыми, – дозировках представляется возможным не только в отношении иммунотерапии. В исследованиях I фазы EGFR-ингибитора Gefитиниба также высказывалось утверждение, что оптимальной дозой этого препарата является лишь та, что приводит к полному ингибированию тирозинкиназы. При этом ожидалось, что она не обязательно будет равна максимально переносимой дозе, как то характерно для цитостатических препаратов. В исследовании I фазы J. Baselga et al., где Gefитиниб использовался в дозах от 150 до 1000 мг, противоопухолевый эффект наблюдался на всех уровнях доз, начиная уже со 150 мг [21]. Эти данные подтверждаются и в другом исследовании I фазы R. Herbst et al., где противоопухолевая активность Gefитиниба была зафиксирована уже при дозировке 150 мг в сутки, а частота противоопухолевого эффекта одновременно с увеличением дозы препарата не увеличивалась – максимальным достигнутым клиническим результатом на всех вариантах дозирования была стабилизация процесса [22].

Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что и для EGFR-ингибиторов противоопухолевый эффект терапии не зависит от дозировки препарата и непосредственной его концентрации в плазме, а определяется степенью подавления активности тирозинкиназы (фермента-мишени).

В ряде случаев эффективная концентрация препарата может зависеть не только от стандартной массы тела или функции паренхиматозных органов, но и от особенностей питания (что также не всегда учитывалось фармацевтическими компаниями при регистрации препарата). Любопытным примером этого является Абиратерон – антиандрогенный препарат, применяемый в лечении рака предстательной железы. Ученые установили, что дозировка этого лекарственного средства зависит от характера и времени приема пищи. В оригинальном исследовании J.S. de Vono et al., на основании которого Абиратерон и был одобрен FDA для кастрат-резистентного рака предстательной железы, препарат принимался в дозировке 1000 мг в сутки как минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи совместно с Преднизолоном перорально 2 раза в сутки [23]. Данная дозировка Абиратерона является стандартной. В то же время в ряде исследований (например, в работах K.N. Chi et al. или G. Attard et al), приведены доказательства того, что прием Абиратерона совместно с приемом жирной пищи резко (в 4,4 раза!) увеличивает концентрацию препарата в плазме крови, после чего фармакокинетические кривые практически не отличаются от применения стандартных доз [24, 25]. На

основании этих данных была выдвинута гипотеза, что прием Абиратерона в дозировке 250 мг в сутки совместно с приемом жирной пищи позволяет достичь концентрации препарата в плазме, сопоставимой с приемом стандартной дозировки препарата на голодный желудок. Это предположение было затем протестировано в исследовании II фазы R.Z. Szmulewitz et al, в котором прием Абиратерона в низких дозах привел к снижению уровня ПСА более чем на 50% в течение 12 недель терапии у 58% пациентов против 50% в группе стандартного режима терапии. При этом продолжительность ответа на терапию также значимо не отличалась, а время до прогрессирования составило 8,6 месяцев в обеих группах [26]. С учетом высокой терапевтической активности и не менее высокой стоимости препарата такие результаты представляются чрезвычайно важными. Обратим особое внимание на стоимостный фактор: сегодня именно он препятствует тому, чтобы препарат получили все пациенты, нуждающиеся в нем.

Рекомендуемая продолжительность терапии – это отдельная и тоже крайне важная проблема. Она касается прежде всего адъювантного лечения, когда у маркеры эффективности врачей фактически отсутствуют, что вынуждает их соблюдать время лечения, установленное стандартом. Между тем его внятного теоретического обоснования до сих пор нет. Например, широко известен ряд попыток сократить продолжительность стандартной адъювантной терапии Трастузумабом в течение 1 года после радикального лечения HER2-положительного рака молочной железы. В исследовании SOLD авторы пытались доказать, что адъювантная терапия, проводившаяся в течение 9 недель, с точки зрения показателей выживаемости не хуже лечения, которое длилось 12 месяцев. Нулевая гипотеза формально не была подтверждена статистически ( $p > 0,05$ ), однако все же стало очевидно, что абсолютная разница в показателях выживаемости, в особенности пятилетней выживаемости без отдаленного прогрессирования (93,2% в группе 9 недель терапии против 94,2% в группе стандартной терапии) и пятилетней общей выживаемости (94,7% в экспериментальной группе против 95,9% в группе стандартной терапии) свидетельствует об обратном [27]. Схожая судьба постигла и исследование Short-HER, где также тестировали non-inferiority девять недель терапии Трастузумабом в адъювантном режиме по сравнению со стандартным одним годом лечения, и также не смогли статистически подтвердить нулевую гипотезу при практически не отличающихся абсолютных показателях пятилетней общей выживаемости 95,2% в группе стандартной терапии против 95,0% в группе экспериментального лечения. При этом авторы обращают внимание на значимое снижение частоты кардиологических осложнений у пациенток в группе более с коротким курсом терапии Трастузумабом [28]. Десятилетние результаты наблюдения за

пациентами, опубликованные в 2023 г., по мнению авторов, по-прежнему не смогли доказать изначальную статистическую гипотезу, однако показали, что наибольшее преимущество от назначения одного года адъювантной терапии Трастузумабом получают пациентки с высоким риском прогрессирования (N4+), а у пациенток с низким или промежуточным риском прогрессирования (N0/N1–3) различия в показателях выживаемости между двумя режимами терапии являются незначительными [29].

Н. Earl et al. провели метаанализ пяти рандомизированных исследований с дизайном non-inferiority с целью определения оптимальной продолжительности адъювантного лечения Трастузумабом. Авторами было установлено, что 6 месяцев терапии Трастузумабом статически не хуже, чем 1 год терапии. В то же время для девяти недель адъювантного лечения никаких преимуществ не было установлено [30].

Рассматривая другие варианты адъювантной терапии при локализованном раке молочной железы, можно обратить внимание на обновленные результаты исследования NATALEE, представленные в 2023 г. Дизайн исследования предполагал прием Рибоциклиба пациентками, начиная со стадии IIА, в течение трех лет (!) в комбинации с эндокринной терапией. Согласно результатам, безрецидивная выживаемость составила 92,9% в группе Рибоциклиба против 90,2% в группе гормонотерапии со снижением риска в 25%. Таким образом, лишь одна из пятидесяти пациенток выигрывала от назначения длительной терапии, чреватой серьезными побочными эффектами (в первую очередь, нейтропенией), да к тому же еще и чрезвычайно дорогостоящей. Отметим, что 19,5% пациенток в исследовании досрочно прервали лечение ввиду нежелательных явлений [31].

Все вышеперечисленные факты нельзя объяснить ничем иным, кроме интересов фармацевтических фирм, которые стремятся к увеличению сбыта своей продукции и способствуют увеличению расхода препаратов, даже несмотря на отсутствие реального эффекта от них и все потенциальные риски. Таким образом они лишь манипулируют медицинским сообществом.

Главными целями противоопухолевого лечения диссеминированных солидных опухолей являются увеличение общей выживаемости и/или улучшение качества жизни. Все остальные показатели (частота объективных эффектов, время до прогрессирования и др.) имеют второстепенное значение и могут использоваться только в том случае, если они коррелируют с вышеуказанными.

Однако за последние 25 лет в мире клинических исследований произошли кардинальные изменения: если до 2000 г. 90% исследований проводились академическими институтами и только 10% приходилось на фармфирмы, то сейчас наблюдается диаметрально противоположная ситуация. Это не могло не привести

к коренным изменениям и в определении конечных точек, акцент в которых сегодня делается на суррогатных маркерах выживаемости с целью быстрого получения доказательств эффективности [34].

В ретроспективном когортном исследовании 2017 г. С. Davis et al. анализировались препараты, одобренные Европейским агентством лекарственных средств (EMA) за 2009–2013 гг. Выяснилось, что из 48 противоопухолевых препаратов, разрешенных за это время по 68 показаниям, значимое преимущество по показателям общей выживаемости наблюдалось только по 24 показаниям (35%). При этом медиана улучшения общей выживаемости составила только 2,7 месяца (!). Минимальным показателем был 1, максимальным – 5,8 месяцев. Качество жизни при этом улучшилось только при 7 из 68 показаний (<10%).

Из разрешенных к применению препаратов в постмаркетинговый период только 35 показаний (51%) продемонстрировали в реальной клинической практике значимые улучшения в показателях общей выживаемости или качества жизни [32].

D.T. Michaeli et al. в своем недавнем анализе, посвященном регистрации новых противоопухолевых препаратов с 2003 по 2021 гг. показали, что из 374 показаний, одобренных FDA за этот период, лишь 31% был достоверно ассоциирован с улучшением общей выживаемости [33].

Отдельно обращает на себя внимание тенденция к ускоренному одобрению препаратов FDA. Периодически в новостном поле наблюдаются случаи, когда препарат сначала получал ускоренное одобрение благодаря результатам ранних фаз клинических исследований, а затем эти результаты не подтверждались в более крупных исследованиях III фазы, посвященных сравнению со стандартной терапией. Это нередко приводило к отзыву препарата с рынка, что и случилось, к примеру, с препаратом Оларатумаб, предназначенным для лечения мягкотканых сарком [35]. Тем не менее за короткий период времени фирма-производитель все же успела заработать 500 миллионов долларов.

В массовом сознании сложился стереотип, будто противоопухолевые препараты имеют высокую стоимость в связи с колоссальными затратами производителей на предклинической и клинической фазах исследования [36]. Однако, как свидетельствуют результаты экономического анализа, инвестиции в фармацевтическую индустрию в области онкологии являются крайне выгодными: их окупаемость в среднем равна 551,3%, а для иммунотерапевтических препаратов – и вовсе 3500% [37]. Но несмотря на огромные финансовые вложения в фармацевтическую индустрию, нельзя дать гарантии, что они конвертируются в ощутимые преимущества для пациентов. Например, в исследовании J.C. Paggio et al. была выявлена даже негативная корреляция между стоимостью лечения и его эффективностью [38].

В анализе R.D. Chow et al. была предпринята попытка сравнить объем средств, направленных на лечение онкологических пациентов со смертностью от рака в развитых странах. В результате никакой корреляции между затраченными расходами и смертностью обнаружено не было: например, в США – а это страна с наибольшими в мире затратами в сфере противоопухолевого лечения, – показатель смертности оказался выше по сравнению, например, с Италией, расходы которой в этой отрасли здравоохранения едва ли не в 3 раза меньше [39].

Тем временем ситуация в мировой экономике сегодня такова, что даже страны-лидеры сталкиваются с увеличением нагрузки на здравоохранение в условиях ограниченных ресурсов. В связи с этим M. Ratain et al. предлагают в своей статье концепцию новой дисциплины – интервенционной фармакоэкономики, в рамках которой осуществлялись бы поиски способов решительно сократить расходы на лекарственные препараты без потери эффективности лечения. Авторы предлагают четыре варианта действий, примеры

которых обсуждались выше: это снижение дозировок препаратов и частоты их введения, сокращение продолжительности курса лечения, а также замена препаратов на более дешевые эквиваленты, но столь же эффективные [40]. Разумеется, внедрение такой стратегии потребует согласованных действий политических и экономических регуляторных органов, среди которых особенно важной будет поддержка проведения исследований, посвященных снижению дозы или частоты введения препаратов.

Подводя итог, нелишне процитировать выводы из критической статьи Richard L. Schilsky, в которой он сравнивал новые препараты в терапии рака с голым королем из сказки Ганса Христиана Андерсена [41].

Очевидно, что регуляторные органы должны усиливать контроль за препаратами, представляемыми для регистрации, и создавать такие правовые условия, при которых сама фармацевтическая индустрия должна быть заинтересована в том, чтобы предоставлять не только статистически, но и клинически значимые результаты.

## Список литературы

1. *Lieu C.H., et al.* From Bench to Bedside: Lessons Learned in Translating Preclinical Studies in Cancer Drug Development // JNCI Journal of the National Cancer Institute. – 2013. – Vol. 105, № 19. – P. 1441–1456.
2. *Ritter J.M., et al.* Rang & Dale's Pharmacology. – 2023. – ISSUE 10.
3. *Tresckow B. von et al.* Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 907–913.
4. *Cunningham D., et al.* Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles // The Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9880. – P. 1817–1826.
5. Cancer Stat Facts: Testicular Cancer. – [Electronic source]. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>. Accessed at: 15.02.2024.
6. *Goldberg R.M., et al.* NCCTG Study N9741: Leveraging Learning from an NCI Cooperative Group Phase III Trial // Oncologist. – 2009. – Vol. 14, № 10. – P. 970–978.
7. *Galluzzi L., et al.* Classification of current anticancer immunotherapies // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5, № 24. – P. 12472–12508.
8. *Taubi H.A., et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, № 1. – P. 24–34.
9. *André T., et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, № 23. – P. 2207–2218.
10. *Kirkwood J.M., et al.* Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial // Nat Med. – 2023. – Vol. 29, № 11. – P. 2835–2843.
11. *Motzer R.J., et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, № 14. – P. 1277–1290.
12. *Brabner J.R., et al.* Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates // Journal of Clinical Oncology. 2010. – Vol. 28, № 19. – P. 3167–3175.
13. *Topalian S.L., et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2443–2454.
14. *Patel A., Goldstein D.A., Tannock I.F.* Improving access to immunotherapy in low-and middle-income countries // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 360–361.
15. *Peer C.J., et al.* In Silico Re-Optimization of Atezolizumab Dosing Using Population Pharmacokinetic Simulation and Exposure-Response Simulation // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2023. – Vol. 63, № 6. – P. 672–680.
16. *Agrawal S., et al.* Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy // J Immunother Cancer. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 72.

17. *Patil V.M., et al.* Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 222–232.
18. *Ferris R.L., et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375, № 19. – P. 1856–1867.
19. *Cohen E.E.W., et al.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393, № 10167. – P. 156–167.
20. *Rathinasamy N., Muthu S., Krishnan A.* Low-dose immunotherapy as a potentiator to increase the response with neo-adjuvant chemotherapy in oral cancers // *World J Clin Cases*. – 2023. – Vol. 11, № 17. – P. 3976–3979.
21. *Baselga J., et al.* Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Trial of ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Five Selected Solid Tumor Types // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20, № 21. – P. 4292–4302.
22. *Herbst R.S., et al.* Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor ZD1839 Is Generally Well-Tolerated and Has Activity in Non-Small-Cell Lung Cancer and Other Solid Tumors: Results of a Phase I Trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20, № 18. – P. 3815–3825.
23. *Bono J.S. de, et al.* Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 21. – P. 1995–2005.
24. *Attard G., et al.* Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 28. – P. 4563–4571.
25. *Chi K.N., et al.* Food effects on abiraterone pharmacokinetics in healthy subjects and patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 55, № 12. – P. 1406–1414.
26. *Szmulewicz R.Z., et al.* Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 14. – P. 1389–1395.
27. *Joensuu H., et al.* Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer // *JAMA Oncol*. – 2018. – Vol. 4, № 9. – P. 1199.
28. *Conte P., et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29, № 12. – P. 2328–2333.
29. *Conte P., et al.* Nine-Week Versus One-Year Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: 10-Year Update of the ShortHER Phase III Randomized Trial // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 32. – P. 4976–4981.
30. *Earl H.M., et al.* LBA11 Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – P. S1283.
31. *Hortobagyi G., Stroyakovsky D., Yardley D., et al.* Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer // *San Antonio Breast Cancer Symposium*. – 2023. Abstract GS03-03. Presented December 8, 2023.
32. *Davis C., et al.* Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13 // *BMJ*. – 2017. – P. j4530.
33. *Michaeli D.T., Michaeli T.* Overall Survival, Progression-Free Survival, and Tumor Response Benefit Supporting Initial US Food and Drug Administration Approval and Indication Extension of New Cancer Drugs, 2003–2021 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 35. – P. 4095–4106.
34. *Paggio J.C. Del, et al.* Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology // *JAMA Oncol*. – 2021. – Vol. 7, № 5. – P. 728.
35. *Tap W.D., et al.* Effect of Doxorubicin Plus Olaparumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1266.
36. *Ringel M.S., et al.* Breaking Eroom's Law // *Nat Rev Drug Discov*. – 2020. – Vol. 19, № 12. – P. 833–834.
37. *Henderson R.H., et al.* Delivering the precision oncology paradigm: reduced R&D costs and greater return on investment through a companion diagnostic informed precision oncology medicines approach // *J Pharm Policy Pract*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 84.
38. *Paggio J.C. Del, et al.* Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks // *Lancet Oncol*. – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 887–894.
39. *Chow R.D., Bradley E.H., Gross C.P.* Comparison of Cancer-Related Spending and Mortality Rates in the US vs 21 High-Income Countries // *JAMA Health Forum*. – 2022. – Vol. 3, № 5. – P. e221229.
40. *Ratain M.J., Goldstein D.A., Lichter A.S.* Interventional Pharmacoeconomics—A New Discipline for a Cost-Constrained Environment // *JAMA Oncol*. – 2019. – Vol. 5, № 8. – P. 1097.
41. *Schilsky R.L., Schnipper L.E.* Hans Christian Andersen and the Value of New Cancer Treatments // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2018. – Vol. 110, № 5. – P. 441–442.

## References

1. Lieu C.H., Tan A.C., Leong S., Diamond J.R., Eckhardt S.G. From Bench to Bedside: Lessons Learned in Translating Preclinical Studies in Cancer Drug Development. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2013; 105(19): 1441-1456. Doi: 10.1093/jnci/djt209.
2. Ritter J.M. Rang & Dale's Pharmacology. 2023; 10.
3. von Tresckow B., Plütschow A., Fuchs M., et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(9): 907-913. Doi: 10.1200/jco.2011.38.5807.
4. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet*. 2013; 381(9880): 1817-1826. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-x.
5. Cancer of the Testis – Cancer Stat Facts. SEER. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>. Accessed at: 15.02.2024.
6. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F., et al. NCCTG Study N9741: Leveraging Learning from an NCI Cooperative Group Phase III Trial. *The Oncologist*. 2009; 14(10): 970-978. Doi: 10.1634/theoncologist.2009-0175.
7. Galluzzi L., Vacchelli E., Pedro J.M.B.S., et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*. 2014; 5(24): 12472-12508. Doi: 10.18632/oncotarget.2998.
8. Taubi H.A., Schadendorf D., Lipson E.J., et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(1): 24-34. Doi: 10.1056/nejmoa2109970.
9. André T., Shi K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(23): 2207-2218. Doi: 10.1056/nejmoa2017699.
10. Kirkwood J.M., Del Vecchio M., Weber J., et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nature Medicine*. Published online October 16, 2023: 1-9. Doi: 10.1038/s41591-023-02583-2.
11. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(14): 1277-1290. Doi: 10.1056/nejmoa1712126.
12. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(19): 3167-3175. Doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
13. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(26): 2443-2454. Doi: 10.1056/nejmoa1200690.
14. Patel A., Goldstein D.A., Tannock I.F. Improving access to immunotherapy in low- and middle-income countries. *Annals of Oncology*. 2022; 33(4): 360-361. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.003.
15. Peer C.J., Schmidt K.T., Oluwatobi Arisa, et al. In Silico Re-Optimization of Atezolizumab Dosing Using Population Pharmacokinetic Simulation and Exposure–Response Simulation. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2023; 63(6): 672-680. Doi: 10.1002/jcph.2203.
16. Agrawal S., Feng Y., Roy A., Kollia G., Lestini B. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2016; 4(1). Doi: 10.1186/s40425-016-0177-2.
17. Patil V.M., Noronha V., Menon N., et al. Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(2): 222-232. Doi: 10.1200/jco.22.01015.
18. Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J., et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(19): 1856-1867. Doi: 10.1056/nejmoa1602252.
19. Cohen E.E.W., Soulières D., Le Tourneau C., et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2019; 393(10167): 156-167. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
20. Narmadha Ratbinasamy, Sathish Muthu, Krishnan A. Low-dose immunotherapy as a potentiator to increase the response with neo-adjuvant chemotherapy in oral cancers. *World Journal of Clinical Cases*. 2023; 11(17): 3976-3979. Doi: 10.12998/wjcc.v11.i17.3976.
21. Baselga J., Riscbin D., Ranson M., et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 20(21): 4292-4302. Doi: 10.1200/JCO.2002.03.100.
22. Herbst R.S., Maddox A.M., Rothenberg M.L., et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 20(18): 3815-3825. Doi: 10.1200/JCO.2002.03.038.
23. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(21): 1995-2005. Doi: 10.1056/nejmoa1014618.



24. Attard G., Reid A.H.M., Yap T.A., et al. Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(28): 4563-4571. Doi: 10.1200/jco.2007.15.9749.
25. Chi K.N., Sprattlin J.L., Kollmannsberger C., et al. Food effects on abiraterone pharmacokinetics in healthy subjects and patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 55(12): 1406-1414. Doi: 10.1002/jcph.564.
26. Szmulewitz R.Z., Peer C.J., Ibrabeem A., et al. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(14): 1389-1395. Doi: 10.1200/jco.2017.76.4381.
27. Joensuu H., Fraser J., Wildiers H., et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *JAMA Oncology*. 2018; 4(9): 1199. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1380.
28. Conte P., Frassoldati A., Bisagni G., et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study<sup>‡</sup>. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018; 29(12): 2328-2333. Doi: 10.1093/annonc/mdy414.
29. Conte P., Bisagni G., Piacentini F., et al. Nine-Week Versus One-Year Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: 10-Year Update of the ShortHER Phase III Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(32): 4976-4981. Doi: 10.1200/jco.23.00790.
30. Earl H.M., et al. LBA11 Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021; 32: S1283.
31. Hortobagyi G., Stroyakovsky D., Yardley D., et al. Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2–early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2023. Abstract GS03-03. Presented December 8, 2023.
32. Davis C., Naci H., Gurpınar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017; 359: j4530. Doi: 10.1136/bmj.j4530.
33. Michaeli D.T., Michaeli T. Overall Survival, Progression-Free Survival, and Tumor Response Benefit Supporting Initial US Food and Drug Administration Approval and Indication Extension of New Cancer Drugs, 2003-2021. *Journal of Clinical Oncology*. Published online August 3, 2022. Doi: 10.1200/jco.22.00535.
34. Del Paggio J.C., Berry J.S., Hopman W.M., et al. Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology. *JAMA Oncology*. 2021; 7(5): 728. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0379.
35. Tap W.D., Wagner A.J., Schöffski P., et al. Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas. *JAMA*. 2020; 323(13): 1266-1266. Doi: 10.1001/jama.2020.1707.
36. Ringel M.S., Scannell J.W., Baedeker M., Schulze U. Breaking Eroom's Law. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020; 19(12): 833-834. Doi: 10.1038/d41573-020-00059-3.
37. Henderson R., French D., Stewart E., et al. Delivering the precision oncology paradigm: reduced R&D costs and greater return on investment through a companion diagnostic informed precision oncology medicines approach. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2023; 16(1). Doi: 10.1186/s40545-023-00590-9.
38. Del Paggio J.C., Sullivan R., Schrag D., et al. Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(7): 887-894. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30415-1.
39. Chow R.D., Bradley E.H., Gross C.P. Comparison of Cancer-Related Spending and Mortality Rates in the US vs 21 High-Income Countries. *JAMA Health Forum*. 2022; 3(5): e221229. Doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.1229.
40. Ratain M.J., Goldstein D.A., Lichter A.S. Interventional Pharmacoeconomics—A New Discipline for a Cost-Constrained Environment. *JAMA Oncology*. 2019; 5(8): 1097. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1341.
41. Schilsky R.L., Schnipper L.E. Hans Christian Andersen and the Value of New Cancer Treatments. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017; 110(5): 441-442. Doi: 10.1093/jnci/djx261.