

¹ *Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина
(Москва, Россия)*

² *Башкирский
государственный
медицинский университет
(Уфа, Россия)*

³ *Московский клинический
научный центр
им. А.С. Логинова
Департамента
здравоохранения Москвы
(Москва, Россия)*

⁴ *Российский университет
дружбы народов
(Москва, Россия)*

⁵ *Городская клиническая
онкологическая больница
№ 1 ДЗМ
(Москва, Россия)*

⁶ *Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Москва, Россия)*

⁷ *Городская клиническая
больница № 40 ДЗМ
(Москва, Россия)*

ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ СТАНДАРТНЫХ ПОДХОДОВ В ОНКОЛОГИИ

А.А. Трякин^{1,2,3}, М.Ю. Федянин^{1,4,7}, И.А. Покатаев⁵, А.В. Петровский^{1,6}

PENDING ISSUES OF STANDARD APPROACHES IN ONCOLOGY

А.А. Трякин^{1,2,3}

*Доктор медицинских наук,
отделение клинической
фармакологии и химиотерапии,
НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина;
НИИ онкологии,
Башкирский государственный
медицинский университет;
дневной стационар
по онкологическому профилю,
Московский клинический научный
центр им. А.С. Логинова
Департамента
здравоохранения Москвы;
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.
e-mail: a.tryakin@mknc.ru.
SPIN-код: 7708-5775,
ORCID: 0000-0003-2245-214X.*

М.Ю. Федянин^{1,4,7}

*Доктор медицинских наук,
отделение клинической
фармакологии и химиотерапии,
доцент,
кафедра онкологии и гематологии,
Факультет непрерывного
медицинского образования (ФНМО),
Российский университет
дружбы народов (РУДН);
ГКБ 40 (Коммунарка) ДЗ г. Москвы;
117198, Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 21, к. 3.
e-mail: fedyaninmu@mail.ru.
SPIN-код: 4381-5628,
ORCID: 0000-0001-5615-7806.*

И.А. Покатаев⁵

*Кандидат медицинских наук,
дневной стационар,
Городская клиническая
онкологическая больница № 1 ДЗМ,
105005, Москва, Бауманская ул., 17/1.
SPIN-код: 7338-9428,
ORCID: 0000-0001-9864-3837.*

А.В. Петровский^{1,6}

*Кандидат медицинских наук,
заместитель директора по развитию
онкологической помощи в регионах;
доцент,
кафедра онкологии Института
клинической медицины,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет).
E-mail: alexpetrovsky@botmail.com.
SPIN-код: 5441-2747,
ORCID: 0000-0002-7514-280X.*

А.А. Tryakin^{1,2,3}

*Doctor of Medicine,
Clinical Pharmacology and Chemotherapy
Department,
N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology;
Clinical Research Institute of Oncology,
Bashkir State Medical University;
Chemotherapy Department,
A.S. Loginov Moscow Clinical
Scientific Center
115478, Moscow, Kasbirsкое Sh., 24.
e-mail: a.tryakin@mknc.ru.
SPIN-code: 7708-5775,
ORCID: 0000-0003-2245-214X.*

M.Yu. Fedyanin^{1,4,7}

*Doctor of Medicine,
Clinical Pharmacology and Chemotherapy
Department;
Associate Professor,
Department of Oncology and Hematology,
Faculty of Continuing Medical Education,
Peoples' Friendship University
of Russia;
Chemotherapy Department,
Municipal hospital № 40, Moscow;
117198, Moscow,
Miklukho-Malkaja st., 21/1.
e-mail: fedyaninmu@mail.ru.
SPIN-code: 4381-5628,
ORCID: 0000-0001-5615-7806.*

I.A. Pokataev⁵

Candidate of Medicine,
Chemotherapy Department,
Municipal Clinical Oncological Hospital No. 1,
105005, Moscow, Baumanskaja st, 17/1.
SPIN-code: 7338-9428,
ORCID: 0000-0001-9864-3837.

A.V. Petrovsky^{1,6}

Candidate of Medicine, Deputy Director; Associate Professor,
Oncology Department, Sechenov First Moscow Medical State
University (Sechenov University).
E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com.
SPIN-code: 5441-2747,
ORCID: 0000-0002-7514-280X.

Окончательной задачей создания стандартных подходов в медицине является повышение качества оказываемой помощи. В данной статье на конкретных примерах рассматриваются спорные и нерешенные медицинские и правовые вопросы разработки клинических рекомендаций, а также их применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи, химиотерапия, онкология.

The final goal of creating standard approaches in medicine is to improve the quality of care. This article highlights controversial and unresolved medical and legal issues related to the development of clinical recommendations, as well as their application in real clinical practice.

Keywords: clinical guidelines, standards of care, chemotherapy, oncology.

Вступление

Развитие медицинской науки и постоянное усложнение применяемых лечебных подходов в XX веке привело к необходимости упорядочивания и систематизации полученных знаний с целью их практического применения у конкретного пациента. Словарь NCI (США) дает определение стандарта лечения (стандарта медицинской помощи, СМП) как «лечебного подхода, принятого медицинскими экспертами как надлежащее лечение конкретного заболевания, которое широко используются врачебным сообществом». Целями, преследуемыми при разработке стандартных подходов к лечению, являются: 1. Помощь врачам в выборе наиболее оптимального метода лечения; 2. Помощь в оценке стоимости и качества медицинской помощи; 3. Облегчение разрешения спорных юридических вопросов при оказании медицинской помощи; 4. Помощь в структурировании системы здравоохранения.

С появлением стандартов стало понятно, что они не помогают специалисту в выборе правильного решения, а также не могут являться критериями оценки качества медицинской помощи. Во многих странах для цели служат клинические рекомендации (КР), создаваемые профессиональными сообществами. 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» определяет клинические рекомендации как «документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных

факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи». Таким образом, непосредственные задачи клинических рекомендаций формально сужаются до помощи врачу в выборе наилучшего тактики лечения в конкретной медицинской ситуации.

Медицинские аспекты разработки стандартных подходов

Приверженность к исполнению клинических рекомендаций и эффективность терапии

Нужно ли следовать стандартам и клиническим рекомендациям в своей работе? Нередко приходится слышать о том, что каждый пациент индивидуален и требует особого подхода. Не отрицая значения индивидуального подхода, следует признать, что в типичных ситуациях необходимо поступать типично. Этому существует масса подтверждений, говорящих о необходимости быть приверженным к клиническим рекомендациям.

К примеру, при анализе результатов лечения 167434 больных раком толстой кишки в США выявлено, что лечение пациентов соответствовало рекомендациям NCCN при I стадии у 96,4%, при II стадии без факторов риска – у 67%, при II стадии с факторами риска – у 35,7%, у 73,6% – при III стадии и 63,4% – при IV стадии. Отсутствие приверженности в выборе назначений рекомендациям определило снижение 5-летней общей выживаемости (ОВ) с 67,7% до 54,5%. Особенно это проявилось в отношении пациентов с осложненной II и III стадиями заболевания: 77,5% против 84,9% и 50,9% против 68,8% соответственно. При многофакторном анализе данный фактор сохранял свое негативное прогностическое значение:

ОР 1,43 (95% ДИ 1,33–1,54) для пациентов со II стадией и факторами риска и ОР 1,88 (95% ДИ 1,82–1,95) для пациентов с III стадией [1].

Аналогичный анализ был выполнен и в отношении 3706 больных раком поджелудочной железы в США. На 2012 год только 34,5% больных раком поджелудочной железы медицинская помощь была оказана в соответствии с рекомендациями NCCN: при I стадии – 88,2%, при II стадии – 18,6%, при III стадии – 20,8%, при IV стадии – 39,4% пациентам. Среди 50 крупных клиник Калифорнии соответствие рекомендациям варьировало от 5 до 57%. При соблюдении алгоритмов ведения пациента медиана ОВ значимо увеличивалась с 3,9 до 8,8 месяцев ($p < 0,001$). Многофакторный анализ также, как и при раке толстой кишки, доказал независимый благоприятный прогностический эффект соответствия лечению рекомендациям на ОВ: ОР 0,64, 95% ДИ 0,53–0,77, $p < 0,0001$ [2]. В другой работе изучались результаты лечения более чем 300000 пациенток операбельным раком молочной железы в США. По данным многофакторного анализа оказалось, в частности, что удаление свыше 10 подмышечных лимфоузлов (минимально рекомендованный объем диссекции) ассоциировалось с улучшением выживаемости [3].

С целью соблюдения стандартов лечения помогает и проведение междисциплинарных консилиумов. Обсуждение на них тактики лечения пациентов с колоректальным раком определяет изменения алгоритмов лечения у 36% больных [4].

Создание СМП или КР – по сути, стандартных операционных процедур, – это наиболее легкая часть в большой производственной цепочке, в конце которой окажется пациент. Одним из наиболее слабых звеньев в ней является лечащий врач, который и принимает финальное решение по выработке лечебной тактики. Мы не будем рассматривать здесь вопросы врачебных ошибок, связанных с объективными причинами (необычность клинических симптомов, критическое состояние, не позволяющее произвести весь перечень диагностических обследований, отсутствие необходимого оборудования и т. д.). Пациенты с онкологическими заболеваниями, как правило, не нуждаются в оказании экстренной медицинской помощи, есть достаточное время на их обследование и взвешивание решения. Однако мы, к сожалению, нередко видим примеры субоптимальных или просто неверных врачебных решений, что является отражением недостаточного опыта специалиста. Для хирургических вмешательств известны кривые обучения, когда наилучшие результаты достигаются лишь после выполнения определенного количества выполненных хирургом процедур. Важность опыта в выполнении стандартных процедур (прежде всего, хирургических) четко отражается в лучших результатах лечения пациентов с различными нозологиями в крупных клиниках (high volume). Это

же оказалось верно и для противоопухолевой лекарственной терапии. Так, анализ национального регистра США показал, что ОВ пациентов с II–III стадиями герминогенных опухолях была достоверно выше в опытных (>26 случаев в год) клиниках [5]. По-видимому, единственный путь к повышению качества медицинской помощи – концентрация пациентов с редкими опухолями или для выполнения сложных лечебных процедур в крупных центрах, расширение института удаленных консультаций. В действительности же сегодня мы пока видим лишь создание все больших барьеров в работе федеральных центров в виде ограничения потока пациентов и уменьшения финансирования клинических и фундаментальных научных исследований.

Применение данных небольших исследований и поданализов в клинической практике

Ограниченная эффективность лекарственной терапии при многих злокачественных новообразованиях постоянно подвигает онкологов к поиску новых подходов. Обнадеживающие результаты исследований I–II фаз мотивируют врачей к их раннему применению в своей клинической практике. FDA (США) допускает различные варианты ускоренной регистрации препаратов, которые необходимы для лечения заболеваний, где отсутствуют другие эффективные опции. Одним из вариантов является присвоение статуса прорывной терапии (breakthrough therapy) на основании суррогатных конечных точек небольших исследований. Компании-производителю при этом дается время на проведение полноценного сравнительного исследования для подтверждения эффективности и безопасности препаратов.

Риски ранней регистрации препаратов известны. Так, при анализе 57 пар исследований II–III фазы, эффект терапии на ВВП и ОВ был на 26% и 27% выше для II фаз против III фаз [6]. Тем не менее, практика показала действенность подхода. За период с 2013 по 2017 год FDA 25 раз присвоило статус прорывной терапии для различных препаратов в лечении солидных опухолей и лишь в одном случае в последующем регистрацию пришлось отменить [7].

С другой стороны, раннее введение в стандарты лечения рекомендаций, основанных на предварительных результатах небольших исследований, может и навредить пациенту. Примером в клинической практике может служить история с моноклональным антителом к FGFR – оларатумабом, который в комбинации с доксорубицином при мягкотканых саркомах по результатам II рандомизированной фазы исследования улучшил показатели ВВП (ОР 0,67, $p = 0,06$) и ОВ (ОР 0,46, $p = 0,0003$) в сравнении с доксорубицином. При этом в исследование было рандомизировано всего 133 пациента, чтобы достичь 50% улучшения медианы ВВП при применении комбинации при мощ-

ности 80% и ошибке первого типа 0,2 [8]. Препарат внесли в рекомендации и в течение 2 лет пациенты его получали. Однако в 2019 году были представлены результаты уже III фазы с аналогичным дизайном, но уже с включением 453 пациентов с противоположными результатами: в группе комбинации оларатумаба и доксорубина уменьшилась медиана ОВ до 4,3 месяцев в сравнении с 6,9 месяцами в группе доксорубина (ОР 1,22, $p=0,1713$) [9].

Аналогично нужно с осторожностью относиться к включению в рекомендации результатов поданализов даже крупных исследований. К примеру, в первоначальной работе по изучению эффективности комбинации трабектедина и липосомального пегилированного доксорубина при рецидивах рака яичников, данная комбинация показала эффективность в подгруппе платиночувствительных рецидивов [10] (ОР 0,73, 95% ДИ 0,56–0,92). Однако в отдельно проведенном исследовании именно в популяции платиночувствительных рецидивов рака яичников добавление трабектедина к липосомальному пегилированному доксорубину не привело к улучшению ни ВБП, ни ОВ [11]. Поэтому при проведении подгрупповых анализов всегда нужно помнить, что чем больше включается факторов, тем выше вероятность достижения ложноположительных результатов. Так, при изучении 10 факторов – риск хотя бы одного ложноположительного результата – 40% [12].

В современной России отсутствует возможность быстрой регистрации инновационных препаратов, да и обычная процедура регистрации растягивается на месяцы и годы. Более того, даже уже зарегистрированный в FDA и EMA лекарственный препарат с доказанной эффективностью не может быть зарегистрирован без проведения собственного исследования! Итогом является то, что инновационные препараты появляются в России с большим опозданием.

Стандартные подходы в эру прецизионной онкологии

Развитие онкологии стало приводить к постепенному отходу от «органного» принципа в лечении многих опухолей к назначению терапии на основе выявленных молекулярных нарушений в опухоли. Первым таким примером стал пембролизумаб, зарегистрированный в 2017 году при всех опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high). Однако детальный поданализ его эффективности при различных опухолях показывает, что при некоторых нозологиях (в частности, рак поджелудочной железы и глиомы) его эффективность крайне мала [13]. Аналогично с осторожностью нужно подходить к широкой экстраполяции результатов другого нового регистрационного показания для применения пембролизумаба (FDA, 16.06.2020) при микросателлитно стабильных (MSS) опухолях с высоким уровнем

мутационной нагрузки (TMB high) у взрослых и детей. Данная регистрация основана на более высокой ЧОО, ВБП (но не ОВ) при монотерапии пембролизумабом пациентов с TMB high по сравнению с TMB low, полученного в исследовании Keynote 158. Однако даже поверхностный анализ исследования говорит, что в него были включены лишь несколько нозологий (исключая такие наиболее частые, как рак молочной железы, толстой кишки, предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого), а также не принял участие ни один ребенок. Применительно, например, к колоректальному раку, на сегодняшний день нет никаких убедительных доказательств эффективности иммунотерапии при опухолях с MSS. Таким образом, возникает необычная ситуация, когда государство через регистрацию новых показаний легитимизирует опцию, которая профессиональным сообществом не рекомендуется к применению.

Другой пример опасности широкой экстраполяции терапии на другие нозологии при общности молекулярных нарушений – BRAF мутация. Двойная блокада BRAF и MEK ингибиторами оказалась высокоэффективной при большинстве, но не всех опухолях. Так, частота объективных ответов (ЧОО) при монотерапии вемурафенибом при меланоме с мутацией BRAF V600E превышает 50%, однако, при колоректальном раке препарат оказался неэффективным. Причиной этому оказалась компенсаторная активация пути MAPK (чаще через рецептор EGFR) в ответ на блокаду BRAF, которой не наблюдается при меланоме [14]. Для адекватной блокады необходимо к ингибитору BRAF обязательно добавлять анти-EGFR антитело. В двух рандомизированных исследованиях показано преимущество от добавления к комбинации иринотекана с цетуксимабом вемурафениба (увеличение ЧОО с 4% до 16%, а медианы ВБП с 2,0 до 4,4 мес.) или энкорафениба (увеличение ЧОО с 2% до 20%, медианы ОВ с 5,9 до 9,3 мес.) [15, 16]. Другим примером являются опухоли с гиперэкспрессией HER2neu. Например, известна активность трастузумаба в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы, желудка. Однако, при колоректальном раке применение одного трастузумаба оказалось недостаточно. Еще предклинические исследования при раке толстой кишки с гиперэкспрессией/ амплификацией HER2neu показали, что эффективными являются только двойные блокады (трастузумаб + лапатиниб, пертузумаб + трастузумаб), что в дальнейшем было подтверждено в клинических исследованиях HERACLES [17] и MyPathway [18].

Должен ли онколог в своей работе ограничиваться клиническими рекомендациями или может выходить за стандартные показания при назначении таргетной терапии? По нашему мнению, это решение (не берем в расчет правовые аспекты) должно строиться на соотношении потенциальной пользы и вреда и, главное, наличии альтернативных вариантов. Например, вы-

сокая эффективность анти-PD1 иммунотерапии при MSI-high колоректальном раке привела к включению ее в 2019 году в качестве одной из равнозначных лечебных опций, начиная со второй – третьей линии. Однако иммунотерапия не рекомендовалась в первой линии при отсутствии противопоказаний к полноценной химиотерапии. Это было связано с наличием других эффективных опций, достоверно увеличивающих ОВ, тогда как эффективность иммунотерапии хоть и выглядела потрясающей, но была на тот момент продемонстрирована лишь в одоруковом исследовании II фазы. Такая же дилемма – назначать иммунотерапию или стандартную адъювантную химиотерапию – стоит сейчас у химиотерапевта при консультации пациента с III стадией колоректального рака с MSI-high. И несмотря на всю привлекательность назначения адъювантной иммунотерапии, вопрос о ее применении даже не может подниматься. В отсутствии результатов III фазы цена ошибки – рецидив заболевания с почти неизбежной смертью от него – слишком высока. При колоректальном раке мы помним замечательные теоретические и клинические предпосылки (на основании исследований II фаз) пользы от добавления цетуксимаба к режиму FOLFOX при III стадии, у пациентов с резектабельными метастазами в печени или к бевацизумабу при проведении паллиативной химиотерапии. Однако проверочные исследования это не только не смогли подтвердить, а в ряде из них даже показали тенденцию к ухудшению показателей выживаемости в экспериментальных группах [19, 20, 21].

Уровни доказательности, степень их убедительности и клинические рекомендации

Таким образом, возникает важный вопрос – какой уровень доказательности достаточен для внесения лечебной опции в «стандартные» с указанием ее в клинических рекомендациях? Это определяется, с одной стороны, убедительностью доказательной базы. Научным сообществом разработаны различные классификации уровней достоверности доказательств (УДД) (где 1 – метаанализы рандомизированных исследований, а 5 – мнения экспертов/ описания клинических случаев) и уровней убедительности рекомендации (УУР) (где А – максимальная убедительность, а С (или Е) – минимальная). Таким образом, при каждой рекомендации имеется аббревиатура из УДД и УУР. Формально не существует «проходного балла» для внесения рекомендации в итоговый документ, функция УДД и УУР – показать читателю ее достоверность и мнение экспертов по необходимости ее применения.

Нередки ситуации, когда существуют опции с высоким УДД, но низким УУР. Например, в двух больших хорошо проведенных рандомизированных исследованиях III фазы было показано достоверное увеличение медианы ОВ на 2–3 недели за счет добавления

в первой линии терапии эрлотиниба к гемцитабину при раке поджелудочной железы [22] и доцетаксела к комбинации PF при раке желудка [23] ценой значимого роста токсичности и стоимости лечения. Данные опции, естественно, не могли не быть внесены в клинические рекомендации, однако с пометкой о достигнутых невыдающихся результатах. При этом с таким же уровнем доказательности (не ниже 2А) в рекомендациях NCCN присутствует, например, и опция трастузумаба с лапатинибом при колоректальном раке, основанная на результатах одорукового исследования с 27 пациентами [17].

С целью более комплексной оценки значимости того или иного лекарственного препарата при различных нозологиях ESMO предложила стандартизованный валидированный подход для стратификации выигрыша от применения противораковой терапии – ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO MCBS) [24]. Основными принципами ее являются: 1) Излечение важнее отсрочки смерти; 2) Точные end points (ОВ, QoL) важнее суррогатных (ВДП); 3) Безрецидивная выживаемость при излечимых ситуациях важнее, чем ВДП (или ЧОО) при инкурабельных заболеваниях; 4) Интерпретация доказательств с суррогатных end points (ВДП) может зависеть от других вторичных критериев эффективности, в том числе, и от токсичности. В соответствие с данным подходом один и тот же препарат в зависимости от клинической ситуации может получить разные «баллы» (например, ингибиторы ароматазы увеличивают продолжительность жизни при раннем раке молочной железы и всего лишь сомнительно увеличивают ВДП при high grade серозном раке яичников). Однако основная польза ESMO MCBS заключается уже не столько в помощи врачу в выборе терапии, а для ее планирования на государственном уровне с целью расстановки приоритетов финансовых расходов.

Финансирование медицинской помощи и стандартизация подходов

Важной составляющей вопроса выработки стандартных подходов в онкологии является финансирование. Ни одно государство на сегодняшний день не способно гарантировать 100% доступность всех современных возможностей медицинской помощи. В США около 30 млн жителей не имеют медицинскую страховку [25]. Бесчисленное число публикаций в США показывает наличия неравенства в качестве проводимой терапии (и результатах лечения) в зависимости от вида медицинской страховки у пациентов. В России стартовавший в 2018 году Федеральный проект по борьбе с онкологическими заболеваниями привлёк значительный дополнительный объем средств, прежде всего, в лекарственное обеспечение, а разработанная федеральная система оплаты на основе клинико-статистических групп и последующий контроль

ее исполнения со стороны страховых организаций должна повысить качество медицинской помощи [26]. В большинстве стран Европы возмещение стоимости тех или иных лекарственных препаратов или методов лечения строго регламентируется, однако это не ограничивает врача в выборе метода лечения. Вопрос в такой ситуации будет стоять лишь в том, кто оплатит терапию. Известным нам исключением является Польша, в которой государство не только гарантирует 100%-ное обеспечение некоторыми важнейшими дорогостоящими препаратами по определенным показаниям, но и запрещает их применение вне данных показаний даже при условии оплаты их из других средств. В связи с этим граждане Польши, больные раком молочной железы, нуждающиеся, например, в проведении неоадьювантной терапии пертузумабом, вынуждены получать ее за собственные средства в соседних государствах Евросоюза.

Правовые аспекты разработки и применения стандартов медицинской помощи (СМП) и клинических рекомендаций (КР)

Стандарты лечения – как самостоятельный нормативный юридический документ – отсутствуют в большинстве развитых стран мира. В России строгое государственное регулирование всех отраслей привело к разработке СМП по различным нозологиям. В России, согласно 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», СМП разрабатывается на основе клинических рекомендаций, одобренных и утвержденных в соответствии с настоящей статьей, в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения:

1) Медицинских услуг, включенных в номенклатуру медицинских услуг;

2) Зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;

3) Медицинских изделий, имплантируемых в организм человека;

4) Компонентов крови;

5) Видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;

6) Иного, исходя из особенностей заболевания (состояния).

Таким образом, СМП, фактически, является инструментом для расчета усредненной стоимости лечения пациента, что позволяет рассчитать объем средств, необходимых для обеспечения всего населения Российской Федерации медицинской помощью.

В принятом 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» говорилось о том, что оказание медицинской помощи (а также контроль ее качества) строится в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе СМП. Последние при этом являются нормативно-правовым документом, так как разрабатываются Минздравом и издаются в виде приказов. В 2011–2015 годах только в онкологии было утверждено несколько сотен стандартов. СМП были удобны как документ поддержки принятия управленческих решений – планирование объемов оснащения и финансирования для оказания медицинской помощи, однако никоим образом не решали основной задачи – помощи в выборе врачом оптимального решения. Стала очевидна необходимость разработки КР. В декабре 2018 года в ФЗ-323 были внесены важные поправки, повышающие роль КР. В соответствии с ними медицинская помощь оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций (норма вводится с 1.01.2022 года) и (лишь) с учетом стандартов медицинской помощи (ст. 37).

Общая методология создания КР достаточно схожа: профессиональным сообществом (например, ESMO, AOP, RUSSCO или NCCN) разрабатываются стандартные операционные процедуры, общая структура и формат КР, формируется группа экспертов в каждой нозологии, которая уже на основе консенсусного решения формирует окончательный документ. В России сложился юридический казус, когда вопросы оказания медицинской помощи, оценки и контроля ее качества оказались изложены не в нормативно-правовом документе. Государство оказалось традиционно не готовым пустить на самотек столь важный процесс, кроме того, создающий риск возникновения нескольких (иногда и противоречащих друг другу) КР по одной нозологии. Законодательство не запрещает профессиональным сообществам разрабатывать множество КР, однако легитимными с правовой точки зрения оказываются лишь одни из них. Последние должны быть созданы по строгому шаблону, а их проект КР утверждается научно-практическим советом Минздрава.

Применение нестандартных подходов в онкологии. Юридические аспекты. Контроль качества медицинской помощи

Любые КР не способны представить все варианты действий на все возможные ситуации. И поэтому практикующий думающий онколог нередко сталкивается с ситуациями, когда возникает необходимость применения вариантов лечения, не указанных в клинических рекомендациях. В такой ситуации в случае неблагоприятного исхода (а, иногда, и без него) у пациента повышаются риски, связанные как с неоплатой медицинской помощи

при проверке качества ее оказания страховыми организациями, так и с административным или даже уголовным преследованием. Если у пациента имеются объективные противопоказания к использованию стандартных подходов или отказ от них, то особых рисков для врача и медицинской организации нет. Достаточно представить их в мотивировочной части решения онкологического консилиума, приложить подписанный отказ пациента от предложенного рекомендованного стандартного лечения. Сложнее, когда, врач хочет применить альтернативное лечение в отсутствие очевидных противопоказаний. Например, в конце мая 2020 года на конгрессе ASCO были представлены результаты двух изменяющих практику исследований: ADAURA (осимертиниб в качестве адъювантной терапии при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR) и Keynote-177, где было показано значимое преимущество пембролизумаба над химиотерапией в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) в качестве первой линии у больных метастатическим колоректальным раком с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-High) (27). Учитывая частоту обновления КР, при самом благоприятном раскладе данная опция появится в КР не ранее 2021 года. Представим, что врач все-таки применил пембролизумаб в первой линии, однако лечение осложнилось энтероколитом, от которого пациент, несмотря на все предпринятые меры, скончался. Родственники умершего, не удовлетворенные исходом, подают иск в отношении медицинской организации с целью возмещения материального и морального вреда здоровью. Один из первых вопросов, который обычно ставится судом перед судебно-медицинской экспертизой, касается обоснованности (показаний) проведенного лечения. Так как, формально, в показаниях к применению лекарственного препарата, а также в КР и СМП нет упоминания о возможности использования пембролизумаба в первой линии лечения колоректального рака, то шансы на благоприятный для медицинской организации исход дела значимо снижаются. Если же в процессе экспертизы будут выявлены и (пусть незначительные) дефекты оказания медицинской помощи на этапе лечения фатального осложнения, то появляются риски и привлечения врача к уголовной ответственности (например, по статье 238 УК РФ «Производство, хранение, перевозка либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности»).

Близкой к предыдущей проблеме является и применение препаратов по незарегистрированным показаниям. В соответствии с ФЗ № 61 от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказа МЗ № 203н от 10.05.2017 «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» и

приказа МЗ № 1175н от 20.12.2012 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов...», лекарственные препараты применяются в соответствии с инструкцией по применению. Многие «старые» химиотерапевтические препараты в настоящее время представлены дженериками и компании не заинтересованы тратить время и средства на регистрацию новых показаний. Большинство современных таргетных препаратов также просто не успевают регистрировать новые показания. Возьмем, например, широко известный трастузумаб. В регистрационном удостоверении от 2019 года одного из его биоаналогов в качестве показаний к применению указаны опции: метастатический рак молочной железы (в первой линии с таксанами или монотерапия в последующих линиях), ранний рак (нео- или адъювантная химиотерапия), метастатический рак желудка (в первой линии с производными платины и фторпиримидинами) [28]. Таким образом, полностью отсутствуют такие широко используемые опции как назначение трастузумаба во второй и последующих линиях терапии в комбинации с другими химиопрепаратами, лапатинибом, применение его при аденокарциноме пищевода, других HER2-позитивных опухолях (колоректальный рак, холангиоцеллюлярный рак). Снизить (но не элиминировать!) риски юридического преследования врача может только комплекс мероприятий: принятие решения врачебной комиссией (хотя это и не закреплено в ее функции!), онкологическим консилиумом (последний может быть подкомиссией врачебной комиссии), и, главное, факт присутствия данного препарата в клинических рекомендациях (в РФ допускается внесение в КР препаратов по незарегистрированному показанию со сноской).

Важным элементом в контроле качества медицинской помощи должны были стать медицинские страховые организации. Однако в реалии их роль сводится к контролю процедуры лечения, но не к реальному контролю его качества. В отсутствие полноценно функционирующего канцер-регистра в России нет возможности оценить реальное качество оказания помощи в различных клиниках через анализ отдаленных результатов лечения (частота повторных операций, местных рецидивов, показатели выживаемости).

Представляется, что медицинское сообщество должно иметь возможность профессиональной оценки спорных ситуаций в оказании медицинской помощи медицинскими палатами. Готовы ли органы исполнительной власти, обладающие прерогативой в вынесении окончательных решений и приговоров, поделиться этой властью с врачебным сообществом? Ответом на дискуссию по данному вопросу стало лишь создание в Следственном комитете специальных отделов для расследования преступлений в сфере медицины.

Заключение

Определение стандартных опций в онкологии через разработку клинических рекомендаций – основной путь к унификации подходов. Найти разумный баланс между необходимостью выполнения стандартных подходов в стандартных ситуациях и возможностью отхождения от них при необходимости способно лишь само медицинское сообщество.

Устранение противоречий в законодательстве и административных барьеров в регистрации новых показаний, концентрация пациентов в крупных клиниках, повышение роли федеральных клинических центров, выделение разумных приоритетов в финансировании медицинской помощи и появление свободной конкуренции на рынке медицинских услуг – все это является важными составляющими в повышении качества медицинской помощи.

Список литературы

1. Boland G.M., Chang G.J., Haynes A.B. et al. Association between adherence to national comprehensive cancer network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119(8). – P. 1593–601.
2. Visser B.C., Ma Y., Zak Y. et al. Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises outcomes // *HPB (Oxford)*. – 2012. – Vol. 14(8). – P. 539–547.
3. Zhao B., Tsai C., Hunt K.K., Blair S.L. Adherence to Surgical and Oncologic Standards Improves Survival in Breast Cancer Patients // *J Surg Oncol*. – 2019. – Vol. 120(2). – P. 148–159.
4. AlFarban H.A., Algwaiz G.F., Alzabrani H.A. et al. Impact of GI Tumor Board on Patient Management and Adherence to Guidelines // *J Glob Oncol*. – 2018. – Vol. 4. – P. 1–8.
5. Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N. et al. Impact of Hospital Case Volume on Testicular Cancer Outcomes and Practice Patterns // *Urol Oncol*. – 2018. – Vol. 36(1). – P. 14.e7–14.e15.
6. Liang F., Wu Z., Mo M. et al. Comparison of Treatment Effect From Randomised Controlled Phase II Trials and Subsequent Phase III Trials Using Identical Regimens in the Same Treatment Setting. *Eur J Cancer* // 2019. – Vol. 121. – P. 19–28.
7. List of drugs granted breakthrough therapy designation. – [Электронный ресурс] – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_drugs_granted_breakthrough_therapy_designation.
8. Cronier D.M., Ilaria R., Jr. Conti I. et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone in soft tissue sarcoma // *Lancet*. – 2016. – Vol. 30, No. 388(10043). – P. 488–497.
9. Tap W.D., Wagner A.J., Papai Z. et al. ANNOUNCE: A randomized, placebo (PBO)-controlled, double-blind, phase (Ph) III trial of doxorubicin (dox) + olaratumab versus dox + PBO in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS) // *J Clin Oncol*. – 2019. – Vol. 37, No. 18, suppl. LBA3.
10. Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B. et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer // *J Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 28(19). – P. 3107–14.
11. Monk B.J., Herzog T.J., Wang G. et al. A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Trial for Safety and Efficacy of Combined Trabectedin and Pegylated Liposomal Doxorubicin Therapy for Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2020;156(3):535-544. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.043.
12. Lagakos S.W. The Challenge of Subgroup Analyses – Reporting Without Distorting // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354(16). – P. 1667–9.
13. Diaz L.A., Le D., Maio M. et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: updated analysis of the phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies // *Annals of Oncology*. – 2019. – 30 (suppl 5). – P. 475–532.
14. Praballad A., Sun C., Huang S. et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR // *Nature*. – 2012. – Vol. 483. – P. 100–103.
15. Kopetz S., McDonough S.L., Lenz H.-J. et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406) [abstract] // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35 (suppl). – P. 3505.
16. Kopetz S., Grothey A., Cutsem E. et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC) // *J Clin Oncol*. – 2020. – Vol. 38(4). – suppl 8–8.
17. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17. – P. 738–746.
18. Meric-Bernstam F., Hurwitz H., Raghav K.P.S. et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab for HER2-amplified Metastatic Colorectal Cancer (MyPathway): An Updated Report From a Multicentre, Open-Label, Phase 2a, Multiple Basket Study // *Lancet Oncol*. – 2019. – Vol. 20(4). – P. 518–530.
19. Tateb J., Tabernero J., Mini E. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab in Patients With Resected Stage III Colon Cancer (PETACC-8): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 15(8). – P. 862–73.

20. *Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T. et al.* Systemic Chemotherapy With or Without Cetuximab in Patients With Resectable Colorectal Liver Metastasis (New EPOC): Long-Term Results of a Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21(3). – P. 398–411.
21. *Tol J., Koopman M., Cats A. et al.* Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 563–572.
22. *Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J Clin Oncol.* – 2007. – Vol. 25(15). – P. 1960–6.
23. *Cutsem E., Moiseyenko V., Tjulandim S. et al.* Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil as First Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group // *J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24(31). – P. 4991–7.
24. *Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J. et al.* ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 2340–2366.
25. Health insurance coverage in the United States – [Электронный ресурс] – URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Health_insurance_coverage_in_the_United_States.
26. *Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Петровский А.В., Давыдов М.И., Железнякова И.А., Тюляндин С.А., Ледовских Ю.А., Трякин А.А., Зуев А.В., Федяев Д.В., Федянин М.Ю., Гордеев С.С., Лазарева М.Л., Семакова Е.В., Кравцов А.А.* Новые подходы к формированию клинико-статистических групп, объединяющих случаи госпитализации для лекарственного лечения злокачественных новообразований // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2018. – Вып. 2, № 32. – С. 8–22.
27. *Andre T., Shiu K.K., Kim T.W. et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38 (suppl; abstr LBA4).
28. Государственный реестр лекарственных средств – [Электронный ресурс] – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1011a466-dbf9-4901-b93c-26da58849dc4&t=.

References

1. *Boland G.M., Chang G.J., Haynes A.B. et al.* Association between adherence to national comprehensive cancer network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. *Cancer.* 2013 Apr 15; 119(8): 1593-601. doi: 10.1002/cncr.27935.
2. *Visser B.C., Ma Y., Zak Y., Poultides G.A., Norton J.A., Rboads K.F.* Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises outcomes. *HPB (Oxford).* 2012 Aug; 14(8): 539-547. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00496.x.
3. *Zhao B., Tsai C., Hunt K.K., Blair S.L.* Adherence to Surgical and Oncologic Standards Improves Survival in Breast Cancer Patients. *J Surg Oncol* 2019 Aug; 120(2): 148-159. doi: 10.1002/jso.25506.
4. *Al Farban H.A., Algwaiiz G.F., Alzabrani H.A. et al.* Impact of GI Tumor Board on Patient Management and Adherence to Guidelines. *J Glob Oncol.* 2018 Sep; 4: 1-8. doi: 10.1200/JGO.17.00164.
5. *Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N. et al.* Impact of Hospital Case Volume on Testicular Cancer Outcomes and Practice Patterns. *Urol Oncol* 2018 Jan; 36(1): 14.e7-14.e15. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.08.024.
6. *Liang F., Wu Z., Mo M. et al.* Comparison of Treatment Effect From Randomised Controlled Phase II Trials and Subsequent Phase III Trials Using Identical Regimens in the Same Treatment Setting. *Eur J Cancer.* 2019 Nov; 121: 19-28. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.006.
7. List of drugs granted breakthrough therapy designation. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_drugs_granted_breakthrough_therapy_designation.
8. *Cronier D.M., Ilaria R., Jr. Conti I. et al.* Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone in soft tissue sarcoma. *Lancet.* 2016 Jul 30; 388(10043): 488-497. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6.
9. *Tap W.D., Wagner A.J., Papai Z. et al.* ANNOUNCE: A randomized, placebo (PBO)-controlled, double-blind, phase (Ph) III trial of doxorubicin (dox) + olaratumab versus dox + PBO in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS). *J Clin Oncol* 2019; 37(18): suppl. doi: 10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA3.
10. *Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B. et al.* Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1; 28(19): 3107-14. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4037.
11. *Monk B.J., Herzog T.J., Wang G. et al.* A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Trial for Safety and Efficacy of Combined Trabectedin and Pegylated Liposomal Doxorubicin Therapy for Recurrent Ovarian Cancer // *Gynecol Oncol.* – 2020. – Vol. 156(3). – P. 535-544. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.043.
12. *Lagakos S.W.* The Challenge of Subgroup Analyses – Reporting Without Distorting. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20; 354(16): 1667-9. doi: 10.1056/NEJMp068070.
13. *Diaz L.A., Le D., Maio M. et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: updated analysis of the phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Annals of Oncology* 2019; 30 (suppl_5): v475-v532. doi: 10.1093/annonc/mdz253.
14. *Praballad A., Sun C., Huang S. et al.* Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012; 483: 100-103.

15. Kopetz S., McDonough S.L., Lenz H.-J. et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): 3505. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3505.
16. Kopetz S., Grothey A., Cutsem E. et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020; 38(4), suppl (February 01, 2020): 8-8. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.8.
17. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 738-746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9.
18. Meric-Bernstam F., Hurwitz H., Raghav K.P.S. et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab for HER2-amplified Metastatic Colorectal Cancer (MyPathway): An Updated Report From a Multicentre, Open-Label, Phase 2a, Multiple Basket Study. *Lancet Oncol*. 2019 Apr; 20(4): 518-530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5.
19. Taieb J., Tabernero J., Mimi E. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab in Patients With Resected Stage III Colon Cancer (PETACC-8): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2014 Jul; 15(8): 862-73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70227-X.
20. Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T. et al. Systemic Chemotherapy With or Without Cetuximab in Patients With Resectable Colorectal Liver Metastasis (New EPOC): Long-Term Results of a Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2020 Mar; 21(3): 398-411. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3.
21. Tol J., Koopman M., Cats A. et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-572. doi: 10.1056/NEJMoa0808268.
22. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 May 20; 25(15): 1960-6. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
23. Cutsem E., Moiseyenko V., Tjulandin S. et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil as First Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006 Nov 1; 24(31): 4991-7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
24. Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J. et al. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28: 2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310.
25. Health insurance coverage in the United States. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Health_insurance_coverage_in_the_United_States.
26. Avksentieva M.V., Omelyanovsky V.V., Petrovsky A.V., Davydov M.I., Zbeleznyakova I.A., Tyulyandin S.A., Ledovskikh Yu.A., Tryakin A.A., Zuev A.V., Fedyaev D.V., Fedyanin M.Yu., Gordeev S.S., Lazareva M.L., Semakova E.V., Kravtsov A.A. New approaches to the formation of clinical and statistical groups combining hospitalization for the treatment of malignant neoplasms. *Medical Technologies. Rating and selection* 2018, 2(32): 8-22. doi: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.008-022.
27. Andre T., Shiu K.K., Kim T.W. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA4).
28. State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1011a466-dbf9-4901-b93c-26da58849dc4&t=.