



Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии для лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого в рамках системы здравоохранения РФ

© Лактионов К. К.¹, Зырянов С. К.², Артамонова Е. В.¹, Смолин А. В.³, Реутова Е. В.¹, Журавлёва М. В.⁴, Колбин А. С.⁵, Фролов М. Ю.⁶

¹ — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³ — ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко», Москва, Российская Федерация

⁴ — ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

⁵ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ — ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. Проведён экспертный совет с обсуждением текущей ситуации с диагностикой и лечением распространённого немелкоклеточного рака лёгкого с мутацией в гене MET (pHMPЛ METex14).

Рак лёгкого занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний РФ. Частота молекулярных нарушений в гене MET у пациентов с распространённым раком лёгкого составляет 3%, метод NGS наиболее эффективен для выявления этого варианта альтерации.

Эффективность капматиниба — ингибитора тирозинкиназы MET была подтверждена в регистрационном исследовании GEOMETRY mono-1: частота объективного ответа у пациентов с pHMPЛ METex14, получивших ранее 1–2 линии терапии — 41%, среди ранее не получавших лечения — 68%. Медиана продолжительности ответа — 9,7 мес. у ранее леченных пациентов с pHMPЛ METex14 и 12,6 мес. — среди наивных к терапии пациентов с pHMPЛ METex14. Интракраниальный ответ отмечен в 54% случаев среди пациентов с pHMPЛ METex14. Кроме того, эффективность капматиниба подтверждена при его назначении пациентам с pHMPЛ METex14 в реальной клинической практике. Другие варианты лекарственной терапии — иммуноонкологическая терапия, химиотерапия — малоэффективны при данном варианте заболевания.

На основании данных об эффективности и переносимости капматиниба экспертной группой принято решение о целесообразности включения лекарственного препарата капматиниб в отечественные клинические рекомендации по лечению рака лёгкого и перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого; противоопухолевые лекарственные препараты; рака лёгкого; капматиниб; ингибиторы протеинкиназ

Для цитирования: Лактионов К. К., Зырянов С. К., Артамонова Е. В., Смолин А. В., Реутова Е. В., Журавлёва М. В., Колбин А. С., Фролов М. Ю. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии для лечения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого в рамках системы здравоохранения РФ. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):78-85. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-78-85>. EDN: YODDWU

Поступила: 27.02.2024. В доработанном виде: 11.03.2024. Принята к печати: 20.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024

Current issues of increasing the availability of innovative therapy for the treatment of patients with non-small cell lung cancer within the Russian healthcare system

© Konstantin K. Laktionov¹, Sergey K. Zyryanov², Elena V. Artamonova¹, Alexey V. Smolin³, Elena V. Reutova¹, Marina V. Zhuravleva⁴, Alexey S. Kolbin⁵, Maxim Yu. Frolov⁶

¹ — National Medical Research Center of Oncology named after. N. N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

³ — Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

⁴ — First Moscow State University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russian Federation

⁵ — First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ — Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. The advisory board was held to discuss the current situation with diagnosis and treatment of advanced non — small cell lung cancer with a mutation in the MET gene (aNSCLC with METex14). Lung cancer takes a leading place in the structure of oncological diseases in Russia. The frequency of molecular abnormalities in the MET gene patients with advanced lung cancer is 3%, the NGS method is the most effective in identifying this alteration.

The effectiveness of capmatinib, a MET tyrosine kinase inhibitor was confirmed in the GEOMETRY mono-1 registry trial: the objective response rate in the patients with aNSCLC with METex14 who had previously received 1–2 lines of therapy was 41%, among those who had not previously received treatment — 68%. Median duration of response was 9.7 month in previously treated patients with aNSCLC with METex14 and 12.6 months in the treatment — naïve patients with aNSCLC with METex14. Intracranial response was observed in 54% of cases among patients with aNSCLC with METex14. In addition, the efficacy of capmatinib was confirmed when it is administered to the patients with aNSCLC with METex14 in real-world clinical practice. Other therapeutic options (immune-oncology therapy, chemotherapy) are less effective in case of this disease variant.

Based on the data on effectiveness and tolerability of capmatinib, the expert group made a decision to recommend inclusion of capmatinib in the Russian Clinical Guidelines for the treatment of lung cancer and into the Essential Drug list.

Keywords: non-small cell lung cancer; antitumor drugs; lung cancer; capmatinib; protein kinase inhibitors

For citation: Laktionov KK, Zyryanov SK, Artamonova EV, Smolin AV, Reutova EV, Zhuravleva MV, Kolbin AS, Frolov MYu. Current issues of increasing the availability of innovative therapy for the treatment of patients with non-small cell lung cancer within the Russian healthcare system. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):78-85. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-78-85>. EDN: YODDWU

Received: 27.02.2024. **Revision received:** 11.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Ежегодно в России обнаруживается около 50 тыс. новых случаев рака лёгкого. В период с 2009 по 2019 гг. отмечается рост заболеваемости раком лёгкого: 83,6 и 100,5 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Количество больных, умерших в течение года с момента установления диагноза, составляет 48,8%, что обусловлено высокими показателями выявляемости рака лёгкого уже на поздних стадиях (III стадия — 31,6%, IV стадия — 34,8%). При этом на долю наиболее распространённого гистологического варианта немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) приходится до 90% случаев [1]. При данном гистологическом варианте карциномы лёгкого наиболее часто выявляются молекулярные нарушения, что делает необходимым внедрение молекулярного тестирования в рутинную практику врача-онколога.

Основным препятствием для широкого использования препаратов, направленных на ингибирование MET-зависимого пути при НМРЛ, является существующий в настоящий момент алгоритм молекулярного тестирования, предусматривающий последовательное определение от наиболее частых к более редким мишеням.

В результате такого подхода до определения мутации MET (как и других редких мишеней) доходит

лишь незначительная часть образцов, и даже в случае получения позитивного результата он зачастую становится известен слишком поздно, к моменту ухудшения состояния пациента (в среднем свыше месяца). В связи с этим наиболее перспективными направлениями в тестировании редкой драйверной мутации в гене MET при аденокарциноме лёгкого является поддержка NGS тестирования, позволяющего проводить поиск всех доступных мишеней одновременно в подавляющем большинстве случаев. В настоящее время Национальным обществом онко-пульмонологов России инициирован проект по тестированию молекулярных нарушений в раке лёгкого методом NGS. Данный проект позволяет определять биомаркеры, включая мутацию в гене MET, имеющие клиническое значение, перспективные для подбора персонализированного лечения рака лёгкого с использованием препаратов таргетного действия.

Мутация в 14 экзоне 14 гена MET (METex14) является одним из типов aberrаций при НМРЛ с распространённостью в популяции до 3%. Среди больных распространённым НМРЛ гиперэкспрессия MET коррелирует со стадией заболевания, является ассоциированной с плохим исходом и служит предиктивным биомаркером низкого ответа на таргетную

терапию. В рамках дискуссии также было высказано предположение о том, что мутация в гене MET коррелирует с возрастом (средний возраст — 72 года) и некоторыми вариантами гистотипа опухоли у пациентов с НМРЛ (аденокарцинома, саркоматоидный вариант) [2, 3].

Разработка таргетной терапии, в том числе направленного действия в отношении тирозинкиназы MET, значительно улучшила общую выживаемость и качество жизни пациентов с НМРЛ, имеющих онкогенные драйверные мутации.

По мнению членов экспертной группы, принявших участие в дискуссии, капматиниб не имеет альтернативных терапевтических опций, зарегистрированных на территории Российской Федерации для лечения пациентов с НМРЛ с пропуском 14 экзона в гене MET. Стандартные варианты лечения, такие как химиотерапия или ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, имеют достаточно низкую эффективность у пациентов с драйверными мутациями в 14 экзоне гена MET. Так, по данным ретроспективных программ, частота объективного ответа при использовании иммуноонкологических препаратов варьирует от 17% у ранее предлеченных пациентов с НМРЛ METex14 и до 43% — у пациентов, ранее не получавших лечения [4, 5]. Препарат кризотиниб согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению пациентов с рНМРЛ METex14 может быть назначен данной категории пациентов по решению врачебной комиссии, однако его эффективность не превышает субоптимальных показателей эффективности терапии при данном заболевании [6].

Как было представлено в рамках дискуссии экспертов, в исследовании GEOMETRY mono-1, в котором оценивали клиническую эффективность и переносимость капматиниба у 364 пациентов с рНМРЛ METex14 (стадии IIIB/IV), общая частота объективного ответа составила 41% (95% ДИ 29–53%) среди 69 пациентов, которые ранее получали одну или две линии терапии, и 68% (95% ДИ 48–84%) среди 28 пациентов, ранее не получавших лечения. Медиана продолжительности ответа при этом составила 9,7 месяца (95% ДИ 5,6–13,0 мес.) у ранее леченных пациентов и 12,6 месяца (95% ДИ 5,6 мес. — значение не достигнуто) у не получавших системной терапии больных рНМРЛ METex14. Исследование GEOMETRY mono-1 также свидетельствовало о высокой эффективности препарата у пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг — интракраниальный ответ в 54% случаев, полный эффект — у 4-х пациентов [7].

Кроме этого, во время дискуссии состоялось обсуждение вопросов обеспечения пациентов как

с онкологическими заболеваниями в целом, так и конкретной группы пациентов.

Вопросы доступности лекарственной терапии в настоящее время являются ключевыми как для врачей и пациентов, крайне заинтересованных в эффективном лечении заболевания, так и для сотрудников здравоохранения, придающих особую важность повышению качества организации медицинской помощи. В настоящее время, несмотря на внимание Правительства РФ к онкологическим пациентам и выделение отдельной подпрограммы «Борьба со злокачественными новообразованиями» в рамках ФЦП «Здравоохранение», сохраняются трудности с обеспечением пациентов инновационной терапией, особенно если дело касается использования лекарственных препаратов, не входящих в клинические рекомендации и Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В этой связи в числе прочих обсуждаемых аспектов особое внимание экспертов было уделено обсуждению возможностей включения капматиниба в клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого». Клинические рекомендации являются регламентирующим документом, на основе которого врач принимает решение о выборе тактики лечения пациента. В связи с подписанием Президентом Российской Федерации В. В. Путиным в 2018 году закона № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона “Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации” и Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 N 323. [8, 9] клинические рекомендации приобретают статус основного документа для контроля качества проведённого лечения.

Учитывая способности капматиниба влиять на патогенез столь редкой разновидности мутаций, был поднят вопрос об обязательном присутствии капматиниба в пересматриваемых в настоящее время клинических рекомендациях.

В ходе последовавшей дискуссии экспертами было рекомендовано проработать раздел, посвящённый молекулярно-генетической диагностике с целью отражения методологии для выявления данной патологии.

Необходимо отметить единодушное мнение по вопросу о необходимости включения капматиниба в Перечень жизненно важных лекарственных препаратов, что позволит пациентам получать таргетную терапию в рамках Программы государственных гарантий, за счёт средств обязательного медицинского страхования (Статья 80, ч. 2 Федерального закона РФ

№ 323-ФЗ от 21.11.2011 г.) [9]. Включение препарата в перечень ЖНВЛП также гарантирует фиксацию его цены, что является одним из путей повышения доступности лекарственной терапии по всем возможным каналам финансирования, включая региональные закупки и открывает возможность использования капматиниба в качестве препарата первого выбора для лечения пациентов с НМРЛ в рамках бюджетного финансирования.

Обсуждая более детально вопросы, связанные с включением в перечень ЖНВЛП, эксперты выделили основные области, требующие развития в ближайшее время.

Первое, это проработка материала, отражающего доказательную базу клинической эффективности препарата, и, второе, изучение фармакоэкономических аспектов использования капматиниба.

Учитывая обстоятельства, что в настоящее время капматиниб является единственным таргетным препаратом для лечения больных с рНМРЛ METex14, для проведения клинко-экономического анализа требуется применение т.н. прецедентного подхода, предполагающего в качестве технологии сравнения использовать лекарственный препарат, также обладающий уникальными особенностями таргетного воздействия и отсутствия адекватных альтернатив.

В этой связи в целях понимания подходов управления рНМРЛ METex14 важно отметить, что данный вариант молекулярного нарушения при раке лёгкого относят к редким нарушениям, которые могут быть выявлены в случае одновременного тестирования полного спектра генетических нарушений при раке лёгкого. Частота обнаружения генетической альтерации — пропуск 14 экзона в ген MET — достигает 3% в популяции пациентов с рНМРЛ. Однако, учитывая высокую распространённость рака лёгкого в российской популяции, доступность препарата капматиниба в реальной клинической практике в рамках зарегистрированных показаний, формируются благоприятные условия для получения объективных данных по клинической эффективности и безопасности применения капматиниба практикующими специалистами.

Ретроспективное международное мультицентровое исследование эффективности и безопасности капматиниба у пациентов с рНМРЛ METex14, получающих терапию капматинибом в программе раннего доступа, подтверждает финальные результаты II фазы клинического исследования GEOMETRY mono-1. Всего было исследовано: 81 пациент с рНМРЛ METex14, из них 37 — ранее не леченные пациенты. Частота общего объективного от-

вета в общей когорте пациентов с рНМРЛ METex14 (n=81) составила 58%, из них — 68% ЧОО для ранее не леченных пациентов с рНМРЛ METex14 и 50% — для ранее леченных пациентов с рНМРЛ METex14. Медианные значения выживаемости без прогрессирования в когорте пациентов с рНМРЛ METex14, ранее не получавших терапию капматинибом, составили 10,6 мес., в то время как для пациентов с распространённым НМРЛ METex14, ранее получавшим терапию капматинибом (2-ая и 3-я линии терапии), — 9,1 мес. [10].

Ретроспективное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности капматиниба у пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг также подтверждает терапевтическую эффективность капматиниба в отношении ранее не леченных пациентов, что, в свою очередь, прямо коррелирует с финальными результатами II фазы клинического исследования GEOMETRY mono-1. В рамках данного наблюдательного исследования эффективность и переносимость капматиниба оценивалась у 68 пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, из них 55 пациентов с рНМРЛ METex14 получали терапию капматинибом в 1 линии терапии. Среди пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, ранее не получавших как лекарственную терапию, так и лучевую терапию, ЧОО достигала 85,0%, в то время как среди пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, ранее получавших лекарственную терапию, ЧОО составляла 66,7%. Медиана выживаемости без прогрессирования среди ранее не леченных пациентов с рНМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг достигала 14,1 мес. Важно, что частота интракраниального ответа среди пациентов с распространённым НМРЛ METex14 с метастазами в головной мозг, которые ранее не получали лекарственную терапию, а также лучевую терапию, достигала 85%, в то время как среди пациентов с рНМРЛ METex14, ранее получавшим лекарственную терапию, — 66,7% [11].

Следует отметить воспроизводимость результатов клинической эффективности капматиниба в реальной клинической практике, в популяции пациентов с распространённым НМРЛ METex14. Эти пациенты, в отличие от включённых в регистрационное исследование GEOMETRY mono-1, зачастую характеризуются исходно неблагоприятным спектром параметров заболевания, таких как степень метастатического поражения, локализация метастазов, а также сопутствующими заболеваниями со стороны органов и систем, в большей мере свойственных пациентам с НМРЛ старшей возрастной категории.

С учётом текущей ситуации с молекулярным тестированием рака лёгкого, а также доступностью официальных опций лекарственной терапии пациентов с рНМРЛ METex14 в отсутствие капматиниба, пациентам с данным заболеванием могут быть назначены платиновые дуплеты (преимущественно в 1-й линии), а также иммуноонкологические препараты, в том числе ингибитор PD-1 пембролизумаб/атезолизумаб в случае экспрессии PD-L1 свыше 50% [12], или комбинация иммунохимиотерапии при других значениях PD-L1 экспрессии. Важно принять во внимание, что в целом у пациентов с рНМРЛ с мутацией в гене MET зачастую отмечаются высокие показатели PD-L1 экспрессии в отсутствие значимой корреляции с клинической эффективностью при назначении иммунотерапии. Альтернативное назначение препаратов химиотерапии или инновационных иммуноонкологических препаратов, включая пембролизумаб, не приведёт к сколь значимому улучшению параметров выживаемости в данной группе пациентов.

Следует отметить, что в клинической практике терапии распространённого рака лёгкого используются схемы химиотерапии на основе платиновых дуплетов, при этом те же схемы терапии потенциально могут быть назначены пациентам с рНМРЛ METex14 в ситуациях, когда на момент инициации терапии статус молекулярного нарушения не установлен или в отсутствие доступности капматиниба.

Также можно предположить, что препарат пембролизумаб/атезолизумаб может быть назначен пациентам с рНМРЛ METex14 примерно в 23% случаев. Это согласуется с данными регистра российской популяции пациентов с распространённым раком лёгкого, согласно которому примерно 25% таких пациентов имеют высокие значения экспрессии PD-L1 — в интервале от 50 до 100% [13]. Согласно национальным клиническим рекомендациям монотерапия пембролизумабом/атезолизумабом может

быть использована у пациентов с рНМРЛ с уровнем PD-L1 более 50%.

Препарат капматиниб показан для терапии пациентов с рНМРЛ с мутацией в гене MET. Рекомендуемая доза препарата, исследуемая в GEOMETRY mono-1, 400 мг два раза в сутки. При этом терапевтический диапазон препарата может варьировать в зависимости от развития токсических явлений, требующих модификации дозового режима.

Так, в международном наблюдательном исследовании Rescar было показано, что большинство пациентов получали капматиниб в стартовой дозе — 400 мг два раза в сутки (n=59, 73% пациентов), при этом 21% пациентов (n=17) получали препарат в дозе 200 мг два раза в сутки, либо по 400 мг однократно в сутки в результате развившихся токсических реакций на приём капматиниба, с учётом возраста, массы тела пациента или имеющихся сопутствующих заболеваний [10].

Основываясь на данных, описанных выше, высказано предположение, что единственной опцией в качестве альтернативы, для качественной демонстрации клинико-экономических результатов использования капматиниба, может явиться лекарственный препарат пембролизумаб/атезолизумаб, который в настоящее время демонстрирует наибольшую эффективность среди зарегистрированных режимов лечения в отношении пациентов с рНМРЛ METex14.

Таким образом, на основании представленных данных клинических исследований и последовавшей дискуссии, эксперты пришли к заключению о целесообразности обеспечения доступности капматиниба для российских пациентов с рНМРЛ METex14.

Для этого необходимо рекомендовать рассмотреть вопрос о включении препарата капматиниб в клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого» и в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лактионов Константин Константинович — д. м. н., профессор, первый зам. директора; зав. химиотерапевтическим отделением №17 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: lkoskos@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

РИНЦ SPIN-код: 7404–5133

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; зам. главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

РИНЦ SPIN-код: 2725–9981

Артамонова Елена Владимировна — д. м. н., профессор, зав. отделением химиотерапии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»; зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии ФПК ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

e-mail: artamonovae@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

РИНЦ SPIN-код: 2483–6309

Смолин Алексей Владимирович — к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко», Москва, Российская Федерация

e-mail: smolinkvkg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>

РИНЦ SPIN-код: 4596–9574

Реутова Елена Валерьевна — к. м. н., врач-онколог, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

e-mail: marenich.al@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

РИНЦ SPIN-код: 9821–9754

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin K. Laktionov — DM, Professor, First Deputy Director; head Chemotherapy Department No. 17 of the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: lkoskos@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>

RSCI SPIN code: 7404–5133

Sergey K. Zyryanov — DM, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Deputy Chief physician of City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

RSCI SPIN code: 2725–9981

Elena V. Artamonova — DM, Professor, Head. Department of Chemotherapy No. 1 of the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; head Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

e-mail: artamonovae@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>

RSCI SPIN code: 2483–6309

Alexey V. Smolin — PhD, Head of the Radiological Center of the Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

e-mail: smolinkvkg@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>

RSCI SPIN code: 4596–9574

Elena V. Reutova — PhD, Oncologist, Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 of the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

e-mail: marenich.al@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>

RSCI SPIN code: 9821–9754

Журавлёва Марина Владимировна — д. м. н., зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
РИНЦ SPIN-код: 6267-9901

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

Фролов Максим Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования; зав. лабораторией фармакоэкономики, цифровой медицины и искусственного интеллекта НЦИЛС ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>
РИНЦ SPIN-код: 7585-1728

Marina V. Zhuravleva — DM, deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russian Federation
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>
RSCI SPIN code: 6267-9901

Aleksey S. Kolbin — DM, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
RSCI SPIN code: 7966-0845

Maxim Yu. Frolov — PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education; head Laboratory of Pharmacoeconomics, Digital Medicine and Artificial Intelligence NCILS of the Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>
RSCI SPIN code: 7585-1728

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – ил. – 239 с. [The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova – M.: MNIOI named after P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022. – ill. – 239 p.]
2. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, Yatabe Y, Mitsudomi T. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2009 Jan;4(1):5-11. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181913e0e.
3. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, Tong CY, Chow C, Tin EK, Yu YH, Li H, Pan Y, Chak WP, Ng CS, Mok TS, To KF. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016 Jun 15;22(12):3048-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061.
4. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S, Janicot H, Bernardi M, Fournel P, Lamy R, Pérol M, Dauba J, Gonzales G, Falchero L, Decroisette C, Assouline P, Chouaid C, Bylicki O. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol.* 2020 Apr;15(4):628-636. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.
5. Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A, Chen R, Dienstag J, Mrad C, Bergagnini I, Lai WV, Offin M, Arbour KC, Plodkowski AJ, Halpenny DF, Paik PK, Li BT, Riely GJ, Kris MG, Rudin CM, Sholl LM, Nishino M, Hellmann MD, Rekhtman N, Awad MM, Drilon A. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2085-2091. doi: 10.1093/annonc/mdy334.
6. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, Otterson GA, Villaruz LC, Riely GJ, Heist RS, Awad MM, Shapiro GI, Satouchi M, Hida T, Hayashi H, Murphy DA, Wang SC, Li S, Usari T, Wilner KD, Paik PK. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med.* 2020 Jan;26(1):47-51. doi: 10.1038/s41591-019-0716-8.
7. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akiyama M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
8. Федеральный закон от 25.12.2018 №489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании» и Федеральный закон «Об основах охраны граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». [Federal Law of December 25, 2018 No. 489-FZ "On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Health Insurance" and the Federal Law "On the Fundamentals of Protecting Citizens in the Russian Federation" on Clinical Recommendations."].
9. Федеральный закон от 25.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal Law of November 25, 2011 No. 323-FZ "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation."].

10. Illini O, Fabikan H, Swaldutz A, Vikström A, Krenbek D, Schumacher M, Dudnik E, Studnicka M, Öhman R, Wurm R, Wannesson L, Peled N, Kian W, Bar J, Daher S, Addeo A, Rotem O, Pall G, Zer A, Saad A, Cufer T, Sorotsky HG, Hashemi SMS, Mohorcic K, Stoff R, Rovitsky Y, Keren-Rosenberg S, Winder T, Weinlinger C, Valipour A, Hochmair MJ. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jun 13;14:17588359221103206. doi: 10.1177/17588359221103206.
11. Paik PK, Goyal RK, Cai B, Price MA, Davis KL, Ansquer VD, Caro N, Saliba TR. Real-world outcomes in non-small-cell lung cancer patients with MET Exon 14 skipping mutation and brain metastases treated with capmatinib. *Future Oncol*. 2023 Jan;19(3):217-228. doi: 10.2217/fon-2022-1133.
12. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_4. [Clinical recommendations. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. 2022].
13. Zhu Y, Lin S, Wang Y, Shen B, Lin L, Wang L, He S. Study on PD-L1 Expression in NSCLC Patients and Related Influencing Factors in the Real World. *Comput Math Methods Med*. 2021 Dec 28;2021:3273347. doi: 10.1155/2021/3273347. Retraction in: *Comput Math Methods Med*. 2023 Jul 12;2023:9808707.