НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ
RESEARCH' n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL
www.rpmj.ru
Том2.№4.2015

УСПЕШНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО БИОАНАЛОГА БЕВАЦИЗУМАБА – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ НЕМЕЛКОЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Орлов С.В.[1], Фогт С.Н.[2], Шустова М.С.[2]

[1] ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
[2] ЗАО «Биокад», (Санкт-Петербург, Россия)
198515, Россия, Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, 34, литер А

Ключевые слова:
бевацизумаб, биоаналог, «Авегра®», рак легкого, НМРЛ, антиангиогенные препараты, блокада VEGF, Vascular endothelial growth factor

Keywords:
bevacizumab, bioequivalent, "Avegra®", lung cancer, NSCLC, antiangiogenic drugs, blockade of the VEGF, Vascular endothelial growth factor

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136

Резюме

Бевацизумаб — один из хорошо себя зарекомендовавших препаратов в лекарственной терапии поздних стадий НМРЛ. Российской биофармацевтической компанией BIOCAD был разработан отечественный биоаналог бевацизумаба — препарат «Авегра®». С целью изучения эффективности и безопасности препарата «Авегра®» по сравнению с препаратом «Авастин®», было проведено международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого препараты бевацизумаба применялись в сочетании с паклитакселом и карбоплатином, в качестве терапии первой линии у больных распространенным неоперабельным или метастатическим НМРЛ.

В исследование было включено 138 больных мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет с впервые выявленным распространенным неоперабельным или метастатическим НМРЛ (за исключением плоскоклеточного НМРЛ), соответствующих критериям отбора. Лечение проводилось по следующей схеме: «Авегра®» или «Авастин®», 15 мг/кг, внутривенно в течение 90 минут, сразу после карбоплатина в день 1 каждого 3-недельного цикла + паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в день 1 каждого 3-недельного цикла + карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC 6 мг/мл×мин, внутривенно в течение 15–30 минут, сразу после паклитаксела, в первый день каждого трехнедельного цикла. Лечение продолжалось в течение шести циклов по три недели или до прогрессирования, или до развития непереносимых токсических явлений.

Эффективность терапии на основании оценки КТ (по критериям RECIST 1.1) по первичной конечной точке (ОЧО) составила 42,59% (95% ДИ 30,33–55,83%) в группе препарата «Авегра®» и 39,29% (95% ДИ 27,58–52,27%) в группе препарата «Авастин®». Разница показателя в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% с 95% ДИ –14,96–21,40% (p = 0,874, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (–14,96%) превышает установленную границу не меньшей эффективности, что свидетельствует о не меньшей эффективности препарата «Авегра®» по сравнению с препаратом «Авастин®». Статистически значимых различий не было выявлено и при сравнении прочих параметров оценки эффективности. На протяжении исследования частота нежелательных явлений, в том числе тяжелых (3–4-й степени при оценке по CTCAE), связанных с применением исследуемого препарата или препарата сравнения, не имела значимых статистических различий.

Препарат «Авегра®» в прямом сравнении с препаратом «Авастин®» продемонстрировал не меньшую эффективность, аналогичный профиль безопасности и иммуногенности, эквивалентность фармакокинетических свойств. На основании результатов проведенного клинического исследования первый биоаналог бевацизумаба — препарат «Авегра®» — был успешно зарегистрирован в ноябре 2015 года и может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Для корреспонденции:
Шустова Мария Станиславовна –
Медицинский эксперт III категории,
Направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»
Адрес: 198515, Россия, Санкт-Петербург,
п. Стрельна, ул. Связи, 34, лит. А
E-mail: shustova@biocad.ru
Статья поступила 08.10.2015,
принята к печати 20.11.2015

For correspondence:
Shustova Maria Stanislavovna -
medical expert of second category, direction "Oncology», CJSC «Biocad»
Address: 34-A, p, Strelna,
Petrodvortsoviy rayon, Saint Petersburg,
Russia, 198515
E-mail: shustova@biocad.ru
The article was received 08.10.15,
accepted for publication 20.11.2015

SUCCESSFUL REGISTRATION OF DOMESTIC BIOANALOGUE OF BEVACIZUMAB – NEW OPPORTUNITIES FOR EFFECTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CELL NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Orlov S.V.[1], Fogt S.N.[2], Shustova M.S.[2]

[1] SBEO HPE «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Health (Saint Petersburg, Russia)
6-8, ul. Lva Tolstogo, Saint Petersburg, Russia, 197022
[2] CJSC «Biocad», (Saint Petersburg, Russia)
34-A, p, Strelna, Petrodvortsoviy rayon, Saint Petersburg, Russia, 198515

Abstract

Comparison of the efficacy and safety of drugs "Avegra®" and "Avastin®" used in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in patients with locally inoperable or metastatic NSCLC.

The study included 138 patients, male and female aged 18 to 75 years with newly diagnosed inoperable or widespread metastatic NSCLC (except squamous cell NSCLC), relevant eligibility criteria. After passing screening, patients were centrally randomized in one of the study groups in a 1:1 ratio. Treatment was carried out according to the following scheme: "Avegra®" or "Avastin®", 15 mg/kg intravenously over 90 minutes immediately after carboplatin on day 1 of each 3-week cycle + paclitaxel 175 mg/m² intravenously over 3 hours on day 1 of each 3-week cycle + carboplatin dose required to achieve AUC 6 mg/ml×min, intravenously over 15–30 minutes, immediately following paclitaxel, on the first day of each three-week cycle. The treatment lasted for six cycles of three weeks or until progression or until the development of intolerable toxic effects.

Based on CT scan assessment performed by an independent specialist, the overall response rate (ORR, partial response rate + complete response rate) defined as a primary endpoint was 42.59% (95% CI 30.33–55.83%) in "Avegra®" arm and 39.29% (95% CI 27.58–52.27%) in "Avastin®" arm, respectively. The difference in ORR between study drug and comparator was 3.30% with 95% CI –14.96–21.40% (p = 0.874, the Pearson x^2 test with Yates correction). The lower limit of calculated 95% CI (-14.96%) exceeds the specified non-inferiority margin and it is indicating the non-inferiority of "Avegra®" efficacy compared to "Avastin®".

During the study period the incidence of adverse events, including severe adverse events (grade 3–4 according to CTCAE) related with the investigational drugs, did not have statistically significant differences in both study arms.

The drug "Avegra®" in direct comparison to "Avastin®" demonstrated equal efficacy, similar safety and immunogenicity profile, equal pharmacokinetic characteristics. Based on the results of the clinical study the first biosimilar of bevacizumab — drug "Avegra®" was successfully registered in Russian Federation in November 2015 and can be recommended for use in clinical practice.

На сегодняшний день рак легкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире и характеризуется неблагоприятным исходом для пациента, в связи с чем, остается одной из актуальных проблем в современной онкологии [1, 2].

Поздняя диагностика заболевания является одной из ключевых проблем, ассоциированных со значительным ухудшением прогноза для пациента. К моменту установления диагноза 30,5% всех больных раком легкого, взятых на учет в 2014 г., имели III стадию заболевания, еще 39,8% случаев заболевания выявлено на IV стадии [3]. При этом с увеличением степени распространенности рака легкого на момент постановки диагноза пятилетняя выживаемость прогрессивно уменьшается.

На продвинутых стадиях заболевания особую роль играет лекарственная терапия, позволяющая увеличить общую и безпрогрессивную выживаемость, а также улучшить качество жизни больных.

Бевацизумаб — один из хорошо себя зарекомендовавших препаратов в лекарственной терапии поздних стадий НМРЛ, который представляет собой гуманизированное антитело против VEGF (Vascular endothelial growth factor). Блокада VEGF обеспечивает нарушение кровоснабжения опухолевых клеток и, как следствие, приводит к замедлению или прекращению роста новообразования, уменьшению метастазирования.

Оригинальным препаратом бевацизумаба является «Авастин®» (производство Ф. Хоффманн-Ля Рош, Лтд., Швейцария), который одобрен для медицинского применения с 2004 года. Несмотря на существенную эффективность терапии бевацизумабом распространенного и метастатического рака легкого, применение данного препарата в рутинной клинической практике ограничивается его высокой стоимостью.

Учитывая успешность использования оригинального препарата у онкологических больных, высокую потребность в данном препарате, в настоящее время активно ведется разработка биоаналогов бевацизумаба. Клинические исследования 3 фазы в популяции пациентов с НМРЛ проводят такие крупнейшие фармацевтические компании как Pfizer (США), Amgen (США), Boehringer Ingelheim (Германия) [4]. Решение о разработке отечественного биоаналога бевацизумаба было принято и российской биофармацевтической компанией BIOCAD. Новый препарат получил название «Авегра®»[1,2].

Стоит отметить, что комплекс исследований российского биоаналога разрабатывался с учетом рекомендаций Европейского агентства по лекарственным препара-

1 AVEGRA происходит от: A – Attero ([лат.] уничтожать, ослаблять, уменьшать); VEG – Vascular Endothelial Growth ([англ.] рост эндотелия сосудов); R – recombinant ([англ.] рекомбинантное); A – antibody ([англ.] антитело.

2 В данный момент лекарственный препарат носит название бевацизумаб. В настоящее время вносятся изменения в регистрационное досье по присвоению торгового наименования «Авегра®».

там (European Medicines Agency, EMA) по исследованиям биоаналогов моноклональных антител.

К концу 2011 г. завершился полный цикл сравнительных доклинических испытаний. В проведенных исследованиях были охарактеризованы физико-химические свойства разрабатываемого биоаналога, а также функциональная активность молекулы в сравнении с оригинальным препаратом «Авастин®». Получены данные, что бевацизумаб производства компании BIOCAD (далее — «Авегра®») аналогичен препарату «Авастин®» по первичной, вторичной и третичной структуре, чистоте, гомогенности и сродству к VEGF. Аналогичные результаты получены при сравнении фармакокинетики и токсичности препаратов на лабораторных животных (яванских макаках). Биоаналог не имел отличий от оригинального препарата по фармакокинетическим параметрам, характеризовался хорошей переносимостью и низкой токсичностью.

Доказанная в доклинических исследованиях аналогичность биологических свойств стала основанием для проведения клинического исследования с целью оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности препаратов «Авегра®» и «Авастин®» в сочетании с химиотерапией (паклитаксел и карбоплатин) у пациентов с распространенным неоперабельным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. По своему дизайну исследование было многоцентровым двойным слепым рандомизированным. В нем приняли участие 138 пациентов из 19 центров в России, 6 — в Украине, 1 — в Беларуси.

Популяция пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ была выбрана для исследования в связи с тем, что эта категория больных характеризуется высокой чувствительностью к терапии бевацизумабом. В рамках регистрационных исследований оригинального препарата показано, что размер эффекта (превосходство над плацебо) в отношении выбранной первичной конечной точки (общая частота ответов [ОЧО]) был самым высоким при применении бевацизумаба для лечения НМРЛ при сравнении с другими нозологиями [5].

Исследование проводилось в два этапа. Целью первого из них было сравнение фармакокинетических показателей препаратов «Авегра®» и «Авастин®» после однократного применения. Эта часть исследования включала 28 человек. По завершении набора пациентов в первый этап исследования оно было приостановлено для первичного анализа фармакокинетики и безопасности препарата у больных НМРЛ. После установления эквивалентности фармакокинетических показателей был начат второй этап исследования, целью которого было сравнение эффективности и безопасности препаратов «Авегра®» и «Авастин®» в более многочисленной популяции пациентов (138 человек). По окончании второго этапа исследования больные с полным или частичным ответом, или стабилизацией заболевания, по решению врача-исследователя, переводились в период поддерживающего лечения и наблюдения, в рамках которого им проводилась открытая терапия бевацизумабом.

После скринингового обследования все пациенты были рандомизированы в одну из двух групп в соотношении 1: 1. Стратификация проводилась в зависимости от общего физического состояния больного (оценка по шкале ECOG 0–1 или 2), наличия метастазов НМРЛ в ЦНС и стадии заболевания (IIIb/IV). Включенным в исследование пациентам лечение проводилось по следующей схеме: «Авегра®» или «Авастин®», 15 мг/кг, внутривенно в течение 90 минут, сразу после карбоплатина в день 1 каждого 3-недельного цикла + паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3 часов в день 1 каждого 3-недельного цикла + карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC 6 мг/мл × мин, внутривенно в течение 15–30 минут, сразу после паклитаксела, в первый день каждого трехнедельного цикла. Лечение продолжалось в течение шести циклов по три недели или до прогрессирования, или до развития непереносимых токсических явлений.

Эффективность терапии оценивалась путем определения ОЧО (частичный ответ + полный ответ) на терапию по данным компьютерной томографии (КТ) с использованием критериев RECIST 1.1. Данная первичная конечная точка для оценки эффективности соответствовала основным требованиям в отношении сравнения свойств биоаналога и оригинального препарата, а именно — отражала непосредственную «активность» препарата и была менее подвержена влиянию внешних факторов. Оценка безопасности производилась стандартным методом — на основании данных о регистрации нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Для анализа фармакокинетики препаратов на втором этапе у всех больных, включенных в исследование, проводилась оценка концентраций препарата в определенные временные точки на первом и шестом циклах химиотерапии. Дополнительно исследовалась иммуногенность лекарственных средств.

Обе исследуемые группы, включенные в анализ эффективности, были уравновешены по исходным демографическим характеристикам пациентов. Так, медианы возраста больных, включенных в группу препарата «Авегра®», составили 60,5 [54,0; 64,8] года, в группу сравнения — 60,0 [54,9; 63,0] года. Группы были сопоставимы по весу и росту, половому составу ($p > 0,05$).

Результаты оценки общего состояния по шкале ECOG также были сопоставимы: в группах препаратов «Авегра®» и «Авастин®» оценка по ECOG составила 0 баллов у 15 (27,78%) и 8 (13,64%) пациентов ($p > 0,05$), 1 балл — у 39 (72,22%) и 45 (80,36%) ($p > 0,05$), соответственно. Только у 3 (5,36%) пациентов из группы препарата «Авастин®» балл по ECOG составил 2 ($p > 0,05$).

У большинства пациентов на момент включения была диагностирована IV стадия НМРЛ: 49 (90,74%) и 46 (82,14%) больных в группах препаратов «Авегра®» и «Авастин®», соответственно ($p > 0,05$). У остальных обследованных была диагностирована стадия IIIb. Обе группы также были уравновешены по другим изученным характеристикам основного заболевания (продолжительность времени с момента постановки диагноза, предшествующая терапия, морфологическая характеристика опухоли, число и локализация отдаленных метастазов).

В анализ эффективности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препарата бевацизумаб, у которых представлялось возможным оце-

нить достигнутый ответ: 54 пациента (78,26%) в группе препарата «Авегра®» и 56 (81,20%) пациентов в группе препарата «Авастин®».

На основании данных КТ ОЧО, которая являлась первичной конечной точкой, в группе препарата «Авегра®» составила 42,59% (95% ДИ 30,33–55,83%), а в группе препарата «Авастин®» — 39,29% (95% ДИ 27,58–52,27%), соответственно. Разница показателя в группе исследуемой терапии и в группе препарата сравнения составила 3,30% с 95% ДИ –14,96–21,40% (p = 0,874, критерий χ2 Пирсона с поправкой Йетса). Нижняя граница рассчитанного 95% ДИ (–14,96%) превышает установленную границу не меньшей эффективности, а, следовательно, принимается гипотеза о не меньшей эффективности препарата «Авегра®» по сравнению с препаратом «Авастин®». Отношение шансов (OR) для ОЧО составило 1,145 (95% ДИ 0,500–2,629), что также указывает на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами терапии.

Статистически значимых различий не было выявлено и при сравнении прочих параметров оценки эффективности.

В анализ безопасности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препаратов «Авегра®» или «Авастин®» (n = 134). Оба препарата продемонстрировали благоприятные профили безопасности и переносимости. Среди НЯ, наиболее часто встречались явления гематологической токсичности, включавшие нейтропению, лейкопению, лимфопению, анемию и тромбоцитопению. Несколько реже регистрировались отклонения ряда биохимических показателей в крови: гипергликемия, гиперурикемия, повышение уровней лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрасферазы, щелочной фосфатазы, мочевины. Среди прочих НЯ наиболее распространены были алопеция, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы (артралгии, миалгии, оссалгии, боль в спине), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея, стоматит), нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия), слабость, головная боль, а также нарушения со стороны органов дыхания (легочное кровотечение, кровохарканье, одышка, кашель). Статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному из зарегистрированных НЯ.

СНЯ были выявлены в общей сложности у 22 пациентов: у 14 (20,59%) в группе препарата Авегра® (у 2 из них было зарегистрировано по 2 СНЯ) и у 8 (12,12%) пациентов в группе сравнения. В большинстве случаев СНЯ были обусловлены наличием сопутствующей патологии, воздействием химиопрепаратов, применяемых в рамках комбинированной химиотерапии, либо другими не связанными с исследуемой терапией причинами. Группы не имели статистически значимую разницу по частоте встречаемости любых СНЯ (p > 0,05).

Проведенный анализ фармакокинетических параметров показал, что как после однократного, так и после многократного введения препаратов «Авегра®» и «Авастин®» концентрации бевацизумаба в крови пациентов изменяются аналогичным образом.

Исследование иммуногенности выявило по одному случаю появления связывающих антител к бевацизумабу в каждой группе, их нейтрализующая активность была подтвержена у обоих пациентов. Таким образом, оба препарата характеризовались низкой иммуногенностью.

По результатам проведенного клинического исследования, препараты «Авегра®» и «Авастин®» продемонстрировали аналогичные характеристики фармакокинетики, эффективности и безопасности, что подтверждает их эквивалентность. На основании результатов проведенного клинического исследования первый биоаналог бевацизумаба — препарат «Авегра®» — был успешно зарегистрирован в ноябре 2015 г. Данные, полученные в ходе проведенных испытаний, позволяют рекомендовать применение препарата «Авегра®» в широкой клинической практике.

Высокая стоимость оригинальных лекарственных средств, особенно препаратов таргетной терапии, является серьезной проблемой современного здравоохранения, при этом биоаналоги за счет более низкой цены позволяют увеличить доступность терапии для пациентов. Разработка и внедрение биоаналогов в клиническую практику является общей международной тенденцией, отвечающей как интересам системы здравоохранения, так и интересам пациентов.

Появление препарата «Авегра®» существенно повысит доступность терапии, направленной на блокирование патологического неоангиогенеза в злокачественных опухолях, так как его цена будет значительно ниже зарубежного аналога. Это преимущество позволит обеспечить большее количество онкологических больных современными схемами терапии, включающими бевацизумаб, что приведет к улучшению клинического течения заболеваний и качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва, 2013.
2. American Cancer Society. SEER CDC Cancer facts and figures — 2015. URL: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf (дата обращения: 02.07.2015).
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва, 2013.
4. Pivotal clinical trials for bevacizumab biosimilars. URL: http://gabionline.net/Reports/Pivotal-clinical-trials-for-bevacizumab-biosimilars?utm_source=GONL4&utm_campaign=81e59cdacb-GONL+V15I18–4&utm_medium=email&utm_term=0_c68e980169–81e59cdacb-127160209) (дата обращения 27.09.2015).
5. Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller J. H., Dowlati A., Lilenbaum R., Johnson D. H. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (24): 2542–2550.

References

1. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. (Ed). Moscow, 2013. (Russian).
2. American Cancer Society. SEER CDC Cancer facts and figures — 2015. Available at: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf (accessed 02.07.2015).
3. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu. A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. (Ed). Moscow, 2013. (Russian).
4. Pivotal clinical trials for bevacizumab biosimilars. Available at: http://gabionline.net/Reports/Pivotal-clinical-trials-for-bevacizumab-biosimilars?utm_source=GONL4&utm_campaign=-81e59cdacb-GONL+V15I18–4&utm_medium=email&utm_term=0_c68e980169–81e59cdacb-127160209) (accessed 27.09.2015).
5. Sandler A., Gray R., Perry M. C., Brahmer J., Schiller J. H., Dowlati A., Lilenbaum R., Johnson D. H. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006; 355 (24): 2542–2550.

Информация об авторах:

1. Орлов Сергей Владимирович — д. м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России
2. Фогт Сергей Николаевич — медицинский советник второй категории, направление "Онкология», ЗАО «Биокад»
3. Шустова Мария Станиславовна — Медицинский эксперт III категории, Направление «Онкология», ЗАО «БИОКАД»

Information about authors:

1. Orlov Sergey Vladimirovich — PhD, MD, leading researcher, department of oncology, SBEO HPE «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Health
2. Fogt Sergey Nikolaevich — medical advisor of second category, direction “Oncology», CJSC «Biocad»
3. Shustova Maria Stanislavovna — medical expert of second category, direction “Oncology», CJSC «Biocad»

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелколеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(4): 132-136. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136

Orlov S.V., Fogt S.N., Shustova M.S. Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab – new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer. Issled. prakt. Med. 2015; 2(4): 132-136. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-4-132-136

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.