



Н.А. Авксентьев^{1,2,3}, А.С. Макаров³, Н.Н. Сисигина^{1,2}

Моделирование вклада расширения практики применения современных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

¹Научно-исследовательский финансовый институт Минфина России, Москва

²Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС, Москва

³ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Москва

С 2019 г. в Российской Федерации реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», основная цель которого — снижение смертности населения от злокачественных новообразований к 2024 г.

Целью исследования является оценка эффектов от расширения применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. На основе предложенной методики оценивались эффекты от расширения практики применения в лечении немелкоклеточного рака легкого осимертиниба (в первой линии местнораспространенного или метастатического EGFRm+ рака) и дурвалумаба (в консолидирующей терапии нерезектабельных местнораспространенных форм заболевания после химиолучевой терапии и в первой линии распространенного мелкоклеточного рака легкого) на показатели смертности и одногодичной летальности. При моделировании общей выживаемости когорт пациентов, получающих варианты сравнения, использовались данные зарубежных клинических исследований.

Результаты. Лечение дурвалумабом и осимертинибом по рассматриваемым показателям в России дополнительно показано 4 053 и 1 596 пациентам ежегодно. Если все они станут получать данные лекарственные препараты, смертность от новообразований может быть снижена на 1 682 случая за три года (508 случаев в 2023 г., 644 случая в 2024 г. и 531 случай в 2025 г.). Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба в поздних стадиях рака легкого способно снизить одногодичную летальность от всех злокачественных новообразований на 0,10 процентных пункта, а среди больных раком легкого — на 1,12 процентных пункта.

Выводы. Применение современных противоопухолевых препаратов для лечения рака легкого в разных клинических ситуациях ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

Ключевые слова: смертность от злокачественных новообразований; рак легкого; дурвалумаб; осимертинб

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Моделирование вклада расширения практики применения современных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вопросы онкологии, 2023;69(3):538–548. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548

Введение

В Российской Федерации (РФ) злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из ведущих причин смерти, занимая второе место в структуре смертности после болезней системы кровообращения [13]. Смертность от новообразований, в т. ч. злокачественных, в РФ в 2021 г. составила 194,1 случая на 100 тыс. населения [17]. В структуре смертности населения РФ от ЗНО наибольший удельный вес приходится на ЗНО трахеи, бронхов и легких — 16,8 % [13], кроме того, данная нозология характеризуется достаточно высокой одногодичной летальностью (47,2 %) [14] и низкой долей пациентов, состоящих на учете пять и более лет (45,0 %) [14]. Существенный вклад ЗНО трахеи, бронхов и легких в показатели смертности обуславливает актуальность совершенствования методов оказания медицинской помощи, а также расширения ее доступности для пациентов.

В последние годы появились лекарственные препараты, способные значительно улучшить прогноз для пациентов в определенных клини-

Таблица 1. Фактические и целевые значения показателей, установленных в ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями»

| | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022* | 2023* | 2024* |
|---|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| Смертность от новообразований, в т. ч. злокачественных, случаев на 100 тыс. населения | 199,9 | 199,5 | 202 | 194,1 | 198,5 | 196,8 | 195,1 |
| Удельный вес больных, состоящих на учете пять и более лет, % | 53,9 | 55 | 56,6 | 57,4 | 56,7 | 57,2 | 60 |
| Одногодичная летальность больных с ЗНО, % | 22,5 | 21 | 20,6 | 20,3 | 18,8 | 18,1 | 17,3 |
| Доля злокачественных новообразований, выявляемых на ранних стадиях, % | 55,6 | 57,9 | 56,3 | 57,9 | 61,2 | 62,3 | 63 |

Примечание: * — целевые показатели, источник: факт [17], цель [16].

Таблица 2. Рассматриваемые клинические ситуации и препараты сравнения

| Клиническая ситуация | Рассматриваемый препарат | Вариант сравнения (стандартная терапия) | Сравнительная эффективность |
|--|---|--|--|
| Нерезектабельный местнораспространенный НМРЛ у пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после ХЛТ на основе препаратов платины [11] | Дурвалумаб | Отсутствие терапии | ОР смерти для дурвалумаба по сравнению с отсутствием терапии: 0,72 (95 % ДИ: 0,59–0,89) [8] |
| Первая линия терапии распространенного или метастатического EGFRm+ НМРЛ [12] | Осимертиниб | Эрлотиниб или gefитиниб (по выбору врача) | ОР смерти для осимертиниба по сравнению с эрлотинибом или gefитинибом: 0,8 (95 % ДИ: 0,64–1,00, p = 0,046) [7] |
| Первая линия терапии распространенного МРЛ [11] | Дурвалумаб + этопозид + цисплатин или карбоплатин (по выбору исследователя) | Этопозид + цисплатин или карбоплатин (по выбору врача) | ОР смерти для дурвалумаба по сравнению с этопозидом + цисплатином или карбоплатином: 0,75 (95 % ДИ: 0,62–0,91, p = 0,0032) [4] |

Примечание: ОР — отношение рисков (англ. *hazard ratio, HR*), ДИ — доверительный интервал.

ческих ситуациях и, как следствие, позволяющие снизить смертность от ЗНО. Примерами таких подходов являются иммуноонкологические препараты (например, дурвалумаб, атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб и другие) и таргетная или молекулярно-направленная терапия (например, осимертиниб, алектиниб, кризотиниб и прочие препараты, воздействующие на различные драйверные мутации в опухоли) [10].

С 2019 г. в Российской Федерации реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», в котором установлены цели по снижению смертности от новообразований (в том числе злокачественных), росту удельного веса больных с ЗНО, состоящих на учете более пяти лет, увеличению доли ЗНО, выявляемых на ранних стадиях, снижению одногодичной летальности больных с ЗНО (табл. 1).

Благодаря реализации Федерального проекта доступ пациентов к инновационным лекарственным препаратам для лечения рака легкого увеличивается. В частности, по данным предоставленным производителем на октябрь 2022 г., 1 109 пациентов получали осимертиниб в первой линии местнораспространенного или метастатического EGFRm+ (позитивный рецептор эпидермального фактора роста — *epidermal growth factor receptor mutation-positive*) немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), 525 пациентов были обеспечены терапией дурвалумабом при нерезектабельном местнораспространенном НМРЛ и 97 пациентов — дурвалумабом в первой линии терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого (МРЛ). Однако с практической точки зрения интерес представляет оценка вклада дальнейшего расширения практики использованиякупаемых инновационных и дорогостоящих лекарственных препаратов в достижение целей Федерального проекта.

Целью исследования является оценка эффектов от расширения применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого (на примере осимертиниба и дурвалумаба) на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Целью исследования является оценка эффектов от расширения применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого (на примере осимертиниба и дурвалумаба) на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Материалы и методы

В ходе текущего исследования мы проводили расчеты на примере двух инновационных противоопухолевых препаратов, направленных на лечение рака легкого — дурвалумаба и осимертиниба. Их использование предусмотрено актуальной версией клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака легкого в нескольких клинических ситуациях [10] (табл. 2).

В основе методики оценки вклада применения современных лекарственных препаратов в показатели Федерального проекта лежал подход, описанный ранее в работе Авксентьев и др. (Авксентьев Н., Сисигина Н., Фролов М. и др. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – №. 6. – С. 768-776). Концепция данной методики отражена на рис. 1.

Таблица 3. Скорректированные целевые уровни смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных)

| | 2021 (факт) | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---|-------------|--------|--------|--------|--------|
| Смертность от новообразований (в т.ч. злокачественных), случаев на 100 тыс. населения | 194,10 | 192,55 | 190,90 | 189,25 | 189,25 |
| Число смертей, которое необходимо предотвратить (относительно 2021 г.) для достижения целевого показателя По смертности от новообразований* | - | 2 264 | 4 670 | 7 075 | 7 075 |
| Одногодичная летальность от ЗНО | 20,3 % | 18,8 % | 18,1 % | 17,3 % | 17,3 % |
| Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить (относительно 2021 г.) для достижения целевого показателя по одногодичной летальности от ЗНО** | - | 7 073 | 10 373 | 14 146 | 14 146 |

Примечание: * — рассчитано как произведение среднегодовой численности населения на разницу между смертностью от новообразований (в т. ч. злокачественных) на 100 тыс. населения в 2021 г. и целевыми значениями показателя в 2022–2025 гг.; ** — рассчитано как произведение разницы между показателями одногодичной летальности в 2021 г. и целевыми значениями в 2022–2025 гг. на численность диагностированных ЗНО в предшествующем году. Источник: рассчитано авторами

Предположим, что ежегодно к терапии инновационным препаратом могут приступить 1 000 пациентов. Учитывая значения оценок общей выживаемости, полученные в клинических исследованиях, возможно рассчитать, сколько пациентов из данной когорты доживет до конца первого года: 831 пациент в случае применения современного препарата, а в когорте получавших стандартную терапию — 746 пациентов. Таким образом, количество предотвращенных смертей за первый год оценивается в 831 - 746 = 85 случаев.

К концу второго года в данной когорте больных будут живы 663 больных при применении инновационного препарата и 553 — при стандартной терапии. Т. е. при применении инновационного лекарственного препарата за второй год умрут 831 - 663 = 168 чел., а при использовании стандартной терапии — 746 - 553 = 193 чел. В итоге число предотвращенных смертей в данной когорте при использовании современного препарата во второй год составит 193 - 168 = 25 чел. К ним необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при применении нового препарата у больных, которые приступили к терапии во второй год — 85 случаев. Всего за второй год число предотвращенных смертей составит 25 + 85 = 110 случаев. Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет.

Далее полученное число предотвращенных смертей делится на оценку числа смертей, которые необходимо предотвратить в текущем году относительно базового года анализа, чтобы достичь целевого показателя смертности населения от новообразований (см. далее табл. 3).

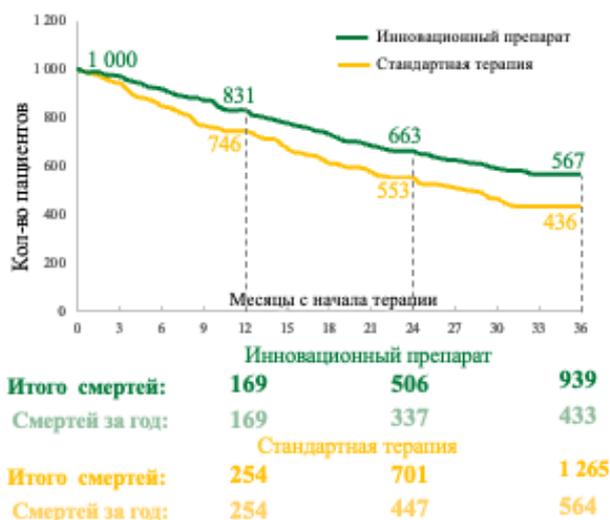


Рис. 1. Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных

По сравнению с опубликованной ранее методикой, были внесены следующие изменения:

Во-первых, методика была доработана для учета дополнительного целевого показателя Федерального проекта — одногодичной летальности.

Во-вторых, при оценке вклада дурвалумаба по показанию нерезектабельный местнораспространенный НМРЛ у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии с применением препаратов платины, использовались обновленные пятилетние данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) PACIFIC [8].

В-третьих, были рассчитаны дополнительные расходы на лекарственную терапию больных с использованием современных препаратов, исходя из зарегистрированных цен и данных о выживаемости без прогрессирования пациентов, получавших терапию вариантами сравнения в соответствующих клинических исследованиях (в работе Н. Авксентьева и соавт. [9] оценка дополнительных затрат не была представлена).

В-четвертых, учитывалась фактическая обеспеченность пациентов осимертинибом и дурвалумабом в текущей практике. Таким образом, вклад применения препаратов и анализ влияния на бюджет рассчитывались в части расширения практики применения препаратов от уровня октября 2022 г. до расчетного потенциального числа больных.

В-пятых, по сравнению с работой Н. Авксентьева и соавт. [9], мы рассмотрели случай применения дурвалумаба у больных распространенным МРЛ. Несмотря на то, что в литературе имеются оценки от применения данного препарата для лечения МРЛ [18], для обеспечения сопоставимости результатов мы провели такую оценку на основе единой методологии. При этом данные об общей выживаемости больных при использовании дурвалумаба по сравнению со стандартной терапией (этопозид + цисплатин или карбоплатин по выбору исследователя) были взяты из исследования CASPIAN [4].

Наконец, при сопоставлении результатов анализа в части ожидаемого количества предотвращенных смертей с необходимым снижением смертности для достижения целевых показателей ФП по смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) использовались скорректированные целевые показатели. Поскольку на момент проведения исследования не были опубликованы обновленные целевые значения Федерального проекта, а фактические показатели смертности от новообразований достигли своих целевых значений по итогам 2021 г., мы предполагали, что целевой тренд на снижение смертности от новообразований останется неизменным, при этом абсолютные целевые значения будут скорректированы таким образом, чтобы обеспечить такое же относительное изменение год к году (в процентах), как и предполагалось при разработке федерального проекта (табл. 3).



Рис. 2. Прогноз численности когорты пациентов, которые могли бы ежегодно начинать консолидирующую терапию местнораспространенного НМРЛ дурвалумабом

Примечание: * — экспертная оценка

Таблица 4. Вклад расширения практики применения дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии нерезектабельного местнораспространенного НМРЛ в достижение скорректированных целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

| Показатель | 2023 год | 2024 год | 2025 год | Итого |
|--|---------------|---------------|---------------|--------|
| Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев | 148 | 192 | 211 | 550 |
| Число смертей, которое необходимо предотвратить для достижения цели | 4 670 | 7 075 | 7 075 | 18 820 |
| Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований | 3,16 % | 2,71 % | 2,99 % | 2,92 % |
| Возможное кол-во предотвращенных смертей за первый год с момента постановки диагноза, случаев | 148 | 148 | 148 | 443 |
| Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить для достижения цели по одногодичной летальности | 10 373 | 14 146 | 14 146 | 38 665 |
| Вклад в достижение целевого показателя по одногодичной летальности | 1,42 % | 1,04 % | 1,04 % | 1,14 % |
| Одногодичная летальность при ЗНО (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов) | 20,27 (-0,03) | 20,27 (-0,03) | 20,27 (-0,03) | |
| Одногодичная летальность при раке трахеи, бронхов, легкого (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов) | 46,86 (-0,34) | 46,86 (-0,34) | 46,86 (-0,34) | |

Примечание: * — при условии изменения показателя от фактического уровня 2021 г. только за счет расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию, без учета влияния иных факторов; результаты приведены на конец года.

Результаты

Консолидирующая терапия нерезектабельно-го местно-распространенного НМРЛ. Ежегодно до 2 228 пациентов с нерезектабельным местнораспространенным НМРЛ могут быть пролечены консолидирующей терапией дурвалумабом (рис. 2). С учетом фактической обеспеченности препаратом по данному показанию (525 чел.), потенциал для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию составляет до 1 703 пациента в год.

Если, начиная с 2023 г. ежегодно, все 1 703 пациента, которым потенциально показана терапия дурвалумабом, будут начинать консолидирующую терапию местнораспространенного НМРЛ данным препаратом, то уже в 2023 г. удастся предотвратить 148 смертей. В 2024 г. смертность данной когорты по сравнению со смертностью в варианте

отсутствия терапии дополнительно снизится на 44 случая, кроме того, будут сохранены 148 жизней среди новых пациентов, приступивших к терапии дурвалумабом в 2024 г. В 2025 г. в когорте, приступившей к лечению в 2023 г., оценка предотвращенного количества смертей составляет 19 случаев, 44 случая — в когорте, приступившей к лечению в 2024 г. и 148 случаев — в когорте новых пациентов, приступивших к лечению в 2025 г. В итоге к 2025 г. общее количество предотвращенных смертей за трехлетний период составит 550 случаев. Подобное снижение смертности позволит внести 2,7–3,2 % вклад в достижение скорректированного целевого показателя смертности от новообразований, в т. ч. злокачественных (148–211 предотвращенных смертей в год при использовании осимертиниба от 4 670–7 075 случаев смерти, которые необходимо предотвратить для достижения целевого показателя, табл. 4).

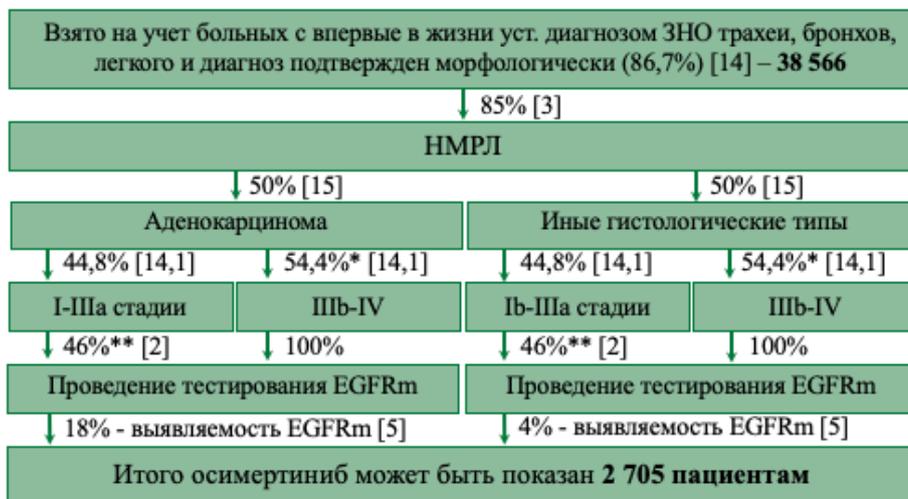


Рис. 3. Прогноз численности когорты пациентов, которые могли бы ежегодно начинать терапию осимертинибом по показанию: «первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов»

Примечание: * — без учета пациентов, у которых стадия не была установлена, ** — вероятность рецидива.

Таблица 5. Вклад расширения практики применения осимертиниба в первой линии местно-распространенного или метастатического EGFRm+ НМРЛ в достижение скорректированных целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

| Показатель | 2023 год | 2024 год | 2025 год | Итого |
|--|---------------|---------------|---------------|--------|
| Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев | 94 | 239 | 154 | 487 |
| Число смертей, которое необходимо предотвратить для достижения цели | 4 670 | 7 075 | 7 075 | 18 820 |
| Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований | 2,02 % | 3,38 % | 2,18 % | 2,59 % |
| Возможное кол-во предотвращенных смертей за первый год с момента постановки диагноза, случаев | 69 | 69 | 69 | 206 |
| Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить для достижения цели по одногодичной летальности | 10 373 | 14 146 | 14 146 | 38 665 |
| Вклад в достижение целевого показателя по одногодичной летальности | 0,67 % | 0,49 % | 0,49 % | 0,53 % |
| Одногодичная летальность при ЗНО (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов) | 20,29 (-0,01) | 20,29 (-0,01) | 20,29 (-0,01) | |
| Одногодичная летальность при раке трахеи, бронхов, легкого (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов) | 47,04 (-0,16) | 47,04 (-0,16) | 47,04 (-0,16) | |

Примечание: * — при условии изменения показателя от фактического уровня 2021 г. только за счет расширения практики применения осимертиниба, без учета влияния иных факторов; результаты приведены на конец года.



Рис. 4. Прогноз численности когорты пациентов, которые могли бы ежегодно начинать терапию дурвалумабом первой линии распространенного МРЛ

* В целевой популяции исследований учитывались только пациенты с IV стадией опухолевого процесса, поскольку в РКИ CASPIAN большая часть пациентов (90 %) находилась на IV стадии

Применение дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии местнораспространенного НМРЛ позволит снизить смертность среди впервые выявленных больных с раком легкого на 148 чел., что эквивалентно снижению одногодичной летальности от всех ЗНО на 0,03 процентных пункта¹ (с 20,30 % до 20,27 % в 2021 г.). Это соответствует 1,0–1,4 % от необходимого снижения одногодичной летальности для достижения целевых показателей Федерального проекта (148 предотвращенных смерти в течение первого года после постановки диагноза от 10 373 случаев смертей, которые необходимо предотвратить в 2023 г. или 14 146 случаев в 2024 и 2025 гг.). В части рака легкого, благодаря практике расширения применения дурвалумаба возможно снижение одногодичной летальности на 0,34 процентных пункта² (с 47,20 % до 46,86 %, табл. 4).

Объем дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию (с учетом ограничения длительности терапии дурвалумабом в один год и экономии затрат на лечение пациентов в последующих линиях терапии НМРЛ при более низкой вероятности их прогрессирования) составляет 20,8 млрд руб. за период трех лет (7,0 млрд руб. — в 2023 г., 6,9 млрд руб. — в 2024 г. и 6,9 млрд руб. — в 2025 г.).

Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического EGFRm+ НМРЛ. Ежегодно до 2 705 диагностированных пациентов с местнораспространенным или метастатическим EGFRm+ НМРЛ могут быть пролечены с использованием осимертиниба в первой линии (рис. 3). С учетом фактической обеспеченности препаратом осимертиниб (1 109 чел.), потенциал для расширения практики применения препарата по рассматриваемому показанию составляет до 1 596 пациентов в год.

Если, начиная с 2023 г., ежегодно все 1 596 пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене EGFR получают в первой линии терапию осимертинибом, то уже в 2023 г. удастся предотвратить 94 смерти. В 2024 г. смертность данной когорты по сравнению со стандартной терапией дополнительно снизится на 145 случаев, кроме того, удастся сохранить 94 жизни среди новых пациентов, которые приступили к терапии осимертинибом вместо стандартных EGFR ингибиторов в 2024 г. Аналогичные оценки также были про-

ведены и за 2025 г. В итоге за три года общее количество предотвращенных смертей составит 487 случаев. Подобное снижение смертности позволит внести 2,0–3,4 % вклад в достижение целевого скорректированного показателя смертности от новообразований, в т. ч. злокачественных (94–239 предотвращенных смертей в год при использовании осимертиниба от 4 670–7 075 случаев смерти, которые необходимо предотвратить для достижения целевого показателя, табл. 5).

Применение осимертиниба вместо стандартных анти-EGFR препаратов позволит снизить смертность среди впервые выявленных больных с раком легкого на 69 чел. в год, что эквивалентно снижению одногодичной летальности от всех ЗНО с фактических 20,30 % в 2021 г. до 20,29 %, т. е. на 0,01 процентных пунктов³. Это соответствует 0,5–0,7 % от необходимого снижения одногодичной летальности для достижения целевых показателей Федерального проекта (69 предотвращенных смерти в течение первого года после постановки диагноза от 10 373 случаев смертей, которые необходимо предотвратить в 2023 г. или 14 146 случаев в 2024 и 2025 гг.). В части рака легкого благодаря практике расширения применения осимертиниба возможно снижение одногодичной летальности на 0,16 процентных пункта⁴ (с 47,20 % до 47,04 %) (табл. 5).

Объем дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения осимертиниба по рассматриваемому показанию (с учетом экономии затрат на закупку стандартной анти EGFR-терапии и лечение пациентов в последующих линиях терапии НМРЛ) составляет 15,6 млрд руб. за период трех лет (3,1 млрд руб. — в 2023 г., 5,5 млрд руб. — в 2024 г. и 7,0 млрд руб. — в 2025 г.).

Первая линия распространенного МРЛ. Ежегодно до 2 447 вновь диагностированных пациентов с распространенным МРЛ могут быть пролечены с использованием дурвалумаба (рис. 4). С учетом фактической обеспеченности препаратом дурвалумаб по данному показанию (97 чел.), потенциал для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию составляет до 2 350 пациента в год.

Если, начиная с 2023 г., ежегодно все 2 350 пациентов, которым потенциально показана терапия дурвалумабом, будут начинать терапию первой линии распространенного МРЛ с использованием данного препарата, то уже в 2023 г. удастся предотвратить 266 смертей.

¹ Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (148), разделенное на число впервые выявленных ЗНО в предшествующем 2020 г. (471 517).

² Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (148), разделенное на число впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, легкого в предшествующем 2020 г. (43 194).

³ Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (69), разделенное на число впервые выявленных ЗНО в предшествующем 2020 г. (471 517).

⁴ Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (69), разделенное на число впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, легкого в предшествующем 2020 г. (43 194).

Таблица 6. Вклад расширения практики применения дурвалумаба в качестве первой линии распространенного МРЛ в достижение скорректированных целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

| Показатель | 2023 год | 2024 год | 2025 год | Итого |
|--|---------------|---------------|---------------|--------|
| Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев | 266 | 214 | 165 | 644 |
| Число смертей, которое необходимо предотвратить для достижения цели | 4 670 | 7 075 | 7 075 | 18 820 |
| Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований | 5,69 % | 3,02 % | 2,33 % | 3,42 % |
| Возможное кол-во предотвращенных смертей за первый год с момента постановки диагноза, случаев | 266 | 266 | 266 | 797 |
| Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить для достижения цели по одногодичной летальности | 10 373 | 14 146 | 14 146 | 38 665 |
| Вклад в достижение целевого показателя по одногодичной летальности | 2,56 % | 1,88 % | 1,88 % | 2,06 % |
| Одногодичная летальность при ЗНО (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов) | 20,24 (-0,06) | 20,24 (-0,06) | 20,24 (-0,06) | |
| Одногодичная летальность при раке трахеи, бронхов, легкого (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов) | 46,59 (-0,61) | 46,59 (-0,61) | 46,59 (-0,61) | |

Примечание: * — при условии изменения показателя от фактического уровня 2021 г. только за счет расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию, без учета влияния иных факторов; результаты приведены на конец года

Таблица 7. Вклад расширения практики применения осимертиниба и дурвалумаба по всем рассмотренным показаниям в достижение скорректированного целевого показателя по смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных)

| Показатель | 2023 год | 2024 год | 2025 год | Итого |
|---|----------|----------|----------|-------|
| Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев | 508 | 644 | 531 | 1 682 |
| Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований | 10,87 % | 9,10 % | 7,50 % | 8,9 % |
| Дополнительный объем финансирования, млрд руб. | 18,9 | 22,9 | 25,1 | 66,9 |
| Стоимость 1 сохраненной жизни, млн руб. | 37,21 | 35,49 | 47,39 | 39,76 |
| Дурвалумаб (НМРЛ) | 47,31 | 36,11 | 32,58 | 37,76 |
| Осимертиниб | 32,71 | 23,07 | 45,61 | 32,06 |
| Дурвалумаб (МРЛ) | 33,19 | 48,84 | 68,01 | 47,30 |

Примечание: результаты приведены на конец года.

С использованием методики, подробно описанной ранее для случая применения дурвалумаба при распространенном НМРЛ, была получена оценка общего числа предотвращенных смертей за три года, которая составила 644 случая. Подобное снижение смертности позволит внести 2,3–5,7 % вклад в достижение скорректированного целевого показателя смертности от новообразований, в т. ч. злокачественных (165–266 предотвращенных смертей в год при использовании дурвалумаба от 4 670–7 075 случаев смерти, которые необходимо предотвратить для достижения целевого показателя, табл. 6).

Применение дурвалумаба в первой линии распространенного МРЛ позволит снизить смертность среди впервые выявленных больных с раком легкого на 266 чел., что эквивалентно снижению одногодичной летальности от всех ЗНО на 0,06 процентных пунктов⁵ (с 20,30 % до 20,24 % в 2021 г.). Это соответствует 1,9–2,6 % от необходимого снижения одногодичной ле-

тальности для достижения целевых показателей Федерального проекта (266 предотвращенных смерти в течение первого года после постановки диагноза от 10 373 случаев смертей, которые необходимо предотвратить в 2023 г. или 14 146 случаев в 2024 и 2025 гг.). В части рака легкого благодаря практике расширения применения дурвалумаба возможно снижение одногодичной летальности на 0,61 процентных пункта⁶ (с 47,20 % до 46,59 %, табл. 6).

Объем дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию (с учетом экономии затрат на лечение пациентов в последующих линиях терапии МРЛ при более низкой вероятности их прогрессирования) составляет 30,5 млрд руб. за период трех лет (8,8 млрд руб. в 2023 г., 10,4 млрд руб. в 2024 г. и 11,3 млрд руб. в 2025 г.).

Совокупный эффект на показатели Федерального проекта по всем рассмотренным кли-

⁵ Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (266), разделенное на число впервые выявленных ЗНО в предшествующем 2020 г. (471 517).

⁶ Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (266), разделенное на число впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, легкого в предшествующем 2020 г. (43 194).

ническим ситуациям. Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба по трем рассмотренным показаниям способно внести существенный количественный вклад в снижение смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных). Общее количество предотвращенных смертей за три года оценивается в 1 682 случая (508 случаев — в 2023 г., 644 случая — в 2024 г. и 531 случай — в 2025 г.), что способно внести вклад в 7,5–10,9 % от необходимого снижения смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) для достижения скорректированного целевого показателя Федерального проекта «Борьба с новообразованиями» (табл. 7).

Полученные оценки также позволяют рассчитать стоимость одной предотвращенной смерти, которая при использовании рассматриваемых препаратов составляет 37,76 млн руб. при применении дурвалумаба (по показанию нерезектабельный местнораспространенный НМРЛ), 32,06 млн руб. — при применении осимертиниба по рассматриваемому показанию и 47,30 млн руб. — при применении дурвалумаба (по показанию первая линия терапии распространенного МРЛ). В среднем стоимость одной сохраненной жизни при использовании всех трех препаратов оценивается в 39,76 млн руб.

Применение осимертиниба и дурвалумаба в поздних стадиях рака легкого также способно оказать влияние на краткосрочные показатели результативности оказания онкологической помощи: снизить годовую летальность от всех ЗНО на 0,10 процентных пункта (что является 3,4–4,6 % от вклада, необходимого для достижения целевых показателей Федерального проекта), а среди пациентов с раком легкого — на 1,12 процентных пункта.

Обсуждение

По результатам исследования мы установили, что использование современных лекарственных препаратов, включенных в актуальные российские клинические рекомендации, позволяет внести количественно измеримый вклад в достижение скорректированных целей Федерального проекта. При этом по сравнению с предыдущими работами [9, 18] мы оценили резерв от расширения доступности новых препаратов от текущей доступности данных вариантов лечения, которая, к сожалению, остается неполной.

Для расширения практики применения рассмотренных лекарственных препаратов с учетом 100 % охвата всех возможных пациентов терапией потребуется дополнительно 66,9 млрд руб., что составляет 16 % от объема финансового обеспечения мероприятий по оказанию медицинской помощи в соответствии с клинически-

ми рекомендациями, заложенного в ФП в 2023–2025 гг. (140 млрд руб. в год). Таким образом, объем необходимого дополнительного финансирования соразмерен объему доступных средств.

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать следующие ограничения:

Во-первых, предложенная нами методика основывается на результатах, полученных в ходе клинических исследований за рубежом. Эффективность рассмотренных вариантов терапии в российской реальной практике может отличаться в связи с отличиями в исходных характеристиках пациентов, а также методов их ведения.

Во-вторых, хотя расчет потенциального числа пациентов, которым показаны лекарственные препараты, основан на данных статистики и достоверных эпидемиологических исследованиях, такие оценки нельзя считать в высокой степени точными. Кроме того, не все больные НМРЛ в реальной практике проходят тестирование на наличие мутации EGFR; не все пациенты, которым показано химиолучевое лечение по поводу нерезектабельного местно-распространенного НМРЛ, его получают. В итоге эффект от расширения доступности оцениваемых препаратов может быть несколько переоценен. С другой стороны, при расчете численности пациентов, доступных для терапии дурвалумабом, учитывались только впервые выявленные больные на 3–4 стадиях болезни. В действительности, часть пациентов, выявленных на ранних стадиях, может претендовать на дурвалумаб при рецидиве болезни, что увеличивает целевую популяцию пациентов и потенциальный эффект от применения данного препарата. Доля рецидивирующих пациентов от общей численности целевой популяции оценивается в 25–30 %.

Наконец, для принятия взвешенных решений о распределении доступных ресурсов Федерального проекта «Борьба с новообразованиями» необходимо иметь полную картину по всем доступным вариантам лечения и их влиянию на результативность лечения, однако в настоящем исследовании были рассмотрены только два препарата по трем показаниям. В связи с этим одним из направлений дальнейших исследований видится проведение подобного анализа для всех инновационных опций лекарственной терапии рака легкого, включенных в клинические рекомендации и характеризующихся статистически достоверными преимуществами в общей выживаемости больных.

Выводы

1. Применение некоторых инновационных онкологических препаратов для борьбы с раком легкого ведет к доказанному снижению смертности населения от ЗНО.

2. Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба по трем рассмотренным показаниям способно предотвратить до 1 682 случаев смерти за три года (508 случаев — в 2023 г., 644 случая — в 2024 г. и 531 случай — в 2025 г.), что внесет вклад в 7,5–10,9 % от необходимого снижения смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) для достижения скорректированного целевого показателя Федерального проекта «Борьба с новообразованиями».

3. Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба в поздних стадиях рака легкого способно снизить одногодичную летальность от всех ЗНО на 0,10 процентных пункта (что является 3,4–4,6 % от вклада, необходимого для достижения целевых показателей Федерального проекта), а среди пациентов с раком легкого на 1,12 процентных пункта.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания РАНХиГС.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):506-518. doi:10.21037/tlcr.2020.03.40.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):719–27. doi:10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51-65. doi:10.1016/S1470-2045(20)30539-8.
- Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Konstantin Konstantinovich L, et al. Determining the Prevalence of EGFR Mutations in Asian and Russian Patients (PTS) with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ANSCLC) of Adenocarcinoma (ADC) and Non-Adc Histology: Ignite Study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015;26:i29. doi:10.1093/annonc/mdv050.01.
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2450-6. doi:10.1200/JCO.2007.14.4824.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662.
- Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1301–1311. doi:10.1200/JCO.21.01308.
- Авксентьев Н., Сисигина Н., Фролов М. и др. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии.* 2021;67(6):768–76 [Avxentyev N, Sisigina N, Frolov M, Makarov A. Analysis of novel antineoplastic drugs treatment impact on the federal project «cancer control» goals achievement. *Problems in oncology.* 2021;67(6):768–76 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. 2022;24(3):269–304 [Laktionov KK, Artamonova EV, Borisova TN, et al. Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines. 2022;24(3):269–304. (In Russ.)]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4. doi:0.26442/18151434.2022.3.201848.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи (дурвалумаб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс]. [Instructions for medical use of the pharmaceutical product Imfinzi (durvalumab). State registry of medicinal products of the Ministry of Health of the Russian Federation. [Internet]. (In Russ.)]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ac0a5d2-3904-4113-a7deca73f42df281.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо (осимертиниб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс]. [Instructions for medical use of the pharmaceutical product Tagrisso (osimertinib). State registry of medicinal products of the Ministry of Health of the Russian Federation. [Internet]. (In Russ.)]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a5ab6b9-3bbb-4fc7-a7af-41d1d99e2786.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2022:250 [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical

Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022:250 (In Russ.).

14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2022:236 [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of Cancer Care in Russia in 2021. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022:236 (In Russ.).]
15. Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В. и др. Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. Медицинский Совет. 2019;(10):92–8 [Marinichenko NV, Laktionov KK, Nazarenko AV, et al. Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness in the treatment of patients with non-small-cell unresectable stage III lung cancer: review of literature. Medical Council. 2019;(10):92–8 (In Russ.)] doi:10.21518/2079-701x-2019-10-92-98.
16. Постановление Правительства РФ от 31 марта 2021 г. N 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Электронный ресурс]. [Decree of the Government of the Russian Federation of March 31, 2021 N 512 «On Amendments to the State Program of the Russian Federation «Development of Healthcare». [Internet] (In Russ.). Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104070027?index=6&rangeSize=1>.
17. Росстат — ЕМИСС. [Электронный ресурс]. [Rosstat – EMISS [Internet] (In Russ.). Available from: <https://www.fedstat.ru/>.
18. Ряженков В. В., Орлов С. В., Ивахненко О. И. Влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклеточном раке легкого. Современная онкология. 2022;24(1):30–40 [Ryazhenov VV, Orlov SV, Ivakhnenko OI. Assessment of the impact of the use of durvalumab for the treatment of advanced small cell lung cancer on the achievement of the target «reduction in mortality from neoplasms». Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):30–40. (In Russ.).]. doi:10.26442/18151434.2022.1.201498.

Поступила в редакцию 26.01.2023
 Прошла рецензирование 16.04.2023
 Принята в печать 20.04.2023 г.

N.A. Avxentyev^{1,2,3}, A.S. Makarov³, N.N. Sisigina^{1,2}

Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the Federal project «Cancer control»

¹The Federal State Budgetary Institution Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Institute for Social Analysis and Forecasting of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, the Russian Federation

³Health and Market Access Consulting Limited Liability Company, Moscow, the Russian Federation

Introduction. Since 2019, the Russian Federation has been implementing the Federal Project «Cancer Control», the main goal of which is to reduce the mortality rate from malignant neoplasms by 2024.

Aim. To evaluate the potential effects of broadening the usage of novel antineoplastic drugs for lung cancer on the key performance indicators of the Federal Project.

Materials and methods. We used previously described methodology to assess impact of expanding use of osimertinib (as a first-line treatment for locally advanced or metastatic EGFRm+ NSCLC) and durvalumab (as a maintenance treatment of unresectable locally advanced NSCLC after CRT and advanced SCLC in first line) on mortality from malignant neoplasms and one-year mortality rates. Data from foreign clinical trials were employed to model the overall survival of patient groups that received considered treatment options.

Results. In Russia, durvalumab and osimertinib could be additionally indicated for 4,053 and 1,596 patients annually, respectively. If all of them are treated with the recommended drugs, the number of neoplasm-related mortalities could decrease by 1,682 cases in three years (508 cases in 2023, 644 cases in 2024, and 531 cases in 2025). Expanding the utilization of osimertinib and durvalumab in late-stage lung cancer could reduce one-year mortality from all malignant neoplasms by 0.10 pp and among lung cancer patients by 1.12 pp.

Conclusion. Using novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment in different clinical situations leads to quantitative reduction in cancer mortality in Russia.

Keywords: cancer mortality; lung cancer; durvalumab; osimertinib

For citation: Avxentyev NA, Makarov AS, Sisigina NN. Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the federal project «Cancer Control». *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):538–548. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548

Сведения об авторах

Авксентьев Николай Александрович, советник, ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации»; 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2; науч. сотр., Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1; главный исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Россия, 109378, Москва, Волгоградский пр-кт, д. 157 к. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>, na@nifi.ru.

Макаров Александр Сергеевич, ведущий исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Россия, 109378, Москва, Волгоградский пр-кт, д. 157 к. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>, am@health-ma.ru.

Сисигина Наталья Николаевна, мл. науч. сотр., «ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации»; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

науч. сотр., Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС; Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1, Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>, sisigina@nifi.ru.

Avxentyev Nikolay Alexandrovich, Adviser, The Federal State Budgetary Institution Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation; 3, bld. 2 Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Assistant, Institute for Applied Economic Research of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Av., Moscow, 119571, Russia; Senior Research Associate, LLC Health and Market Access Consulting; 157, bld.1 Volgogradskiy Av., Moscow, 109378, Russia, email: na@nifi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>.

Makarov Aleksandr Sergeevich, Leading Researcher, LLC Health and Market Access Consulting; 157, bld.1 Volgogradskiy Av., Moscow, 109378, Russia. email: am@health-ma.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>.

Sisigina Natalia Nikolaevna, Junior Research Assistant, The Federal State Budgetary Institution Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation; 3, bld. 2 Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Assistant, Institute for Applied Economic Research of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Av., Moscow, 119571, Russia, email: sisigina@nifi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>.