

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-55-65>

Моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы в снижение смертности от злокачественных новообразований в России

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, Ю.В. Макарова^{1, 2}, А.С. Макаров²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

²ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; Россия, 109378 Москва, Волгоградский проспект, 157, корп. 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@health-ma.ru

Введение. В России реализуется государственная программа «Развитие здравоохранения», одной из целей которой является снижение смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения.

Цель исследования – моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы (РМЖ) в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

Материалы и методы. Рассматривались 3 клинические ситуации: взрослые пациенты с HER2+ метастатическим РМЖ, ранее получавшие режим лекарственной терапии, включавший анти-HER2 таргетную терапию (ситуация «Вторая линия»), или как минимум 2 режима лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, включая трастузумаб эмтанзин (ситуация «Третья линия»); взрослые пациенты с метастатическим РМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 независимо от статуса гормональных рецепторов, ранее получавшие химиотерапию по поводу метастатической формы болезни (ситуация «HER2-слабоположительный метастатический РМЖ»). Вариантами сравнения являлись предусмотренные клиническими рекомендациями стандартные терапевтические опции для соответствующих клинических ситуаций. Для расчетов были использованы данные об общей выживаемости пациентов, полученные в международных рандомизированных клинических исследованиях трастузумаба дерукстекана. Модель использовалась для оценки числа сохраненных жизней с учетом расчетного числа пациентов в России, претендующих на данный лекарственный препарат в каждой из рассматриваемых клинических ситуаций на горизонте 3 лет.

Результаты. К терапии трастузумабом дерукстеканом ежегодно могут приступить 3 609 пациентов в случае 2-й линии, 1 300 пациентов в случае 3-й линии и 2 260 пациентов в случае HER2-слабоположительного метастатического РМЖ. Всего за 3 года при переходе к использованию трастузумаба дерукстекана по сравнению с текущей практикой можно предотвратить 1 461 случай смерти в рамках 2-й линии, 427 случаев смерти в рамках 3-й линии и 801 случай смерти в рамках терапии HER2-слабоположительного метастатического РМЖ. Подобное снижение смертности позволит внести вклад в достижение целевого показателя смертности от злокачественных новообразований в размере 21,61–24,81; 4,31–12,57 и 5,91–20,89 % соответственно.

Выводы. Применение трастузумаба дерукстекана для лечения метастатического РМЖ в разных клинических ситуациях ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

Ключевые слова: смертность от злокачественных новообразований, рак молочной железы, трастузумаб дерукстекан

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Макарова Ю.В., Макаров А.С. Моделирование потенциального вклада от применения трастузумаба дерукстекана для лечения рака молочной железы в снижение смертности от злокачественных новообразований в России. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):55–65.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-55-65>

Modeling the impact of using trastuzumab deruxtecan in patients with breast cancer on reducing cancer mortality in Russia

N.A. Avxentyev^{1, 2}, Yu. V. Makarova^{1, 2}, A.S. Makarov²

¹Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; Build. 2, 3 Nastasyinskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Health and Market Access Consulting LLC; Build. 1, 157 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avxentyev na@health-ma.ru

Background. Reducing malignant mortality to 185 cases per 100,000 by 2030 is one of goals of the state program "Healthcare development" in Russia.

Aim. To assess potential impact of using trastuzumab deruxtecan in patients with breast cancer on reducing cancer mortality.

Materials and methods. Three indications of trastuzumab deruxtecan were considered: adult patients with HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer that were previously treated with trastuzumab and a taxane in the advanced or metastatic setting (referred as "Second line"); adult patients with HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer who previously received at least two lines of therapy in the metastatic setting including trastuzumab emtansine (referred as "Third line"); adult patients with HER2-low metastatic breast cancer who had received one or two previous lines of chemotherapy (referred as "HER2-low metastatic breast cancer"). The set of comparators for each clinical situation was formed based on the clinical guidelines and clinical trials of trastuzumab deruxtecan. Overall survival and treatment duration were modelled on the clinical trials basis. The model was used to estimate number of lives saved in case of transitioning all eligible patients to trastuzumab deruxtecan within a three-year horizon.

Results. Up to 3,609 patients p. a. in the "Second line" situation, 1,300 patients p. a. in the "Third line" situation and 2,260 patients p. a. in the "HER2-low breast cancer" situation can initiate trastuzumab deruxtecan treatment. In that case mortality from neoplasms could be reduced by 1,461 deaths in case of "Second line", by 427 deaths in case of "Third line" and by 801 deaths in case of "HER2-low metastatic breast cancer" over three years. Reduction in mortality will contribute to achieving the target mortality rate from neoplasms of 21.61–24.81 %, 4.31–12.57 % and 5.91–20.89 %, respectively.

Conclusion. Using trastuzumab deruxtecan for breast cancer treatment in different clinical situations leads to quantitate reduction in cancer mortality in Russia.

Keywords: cancer mortality, breast cancer, trastuzumab deruxtecan

For citation: Avxentyev N.A., Makarova Yu.V., Makarov A.S. Modeling the impact of using trastuzumab deruxtecan in patients with breast cancer on reducing cancer mortality in Russia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):55–65. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-55-65>

Введение

В 2022 г. смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) в России составила 188,7 случая на 100 тыс. населения, при этом целевым значением реализуемой в Российской Федерации государственной программы «Развитие здравоохранения» (далее — госпрограмма) является снижение смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2030 г. до 185 случаев на 100 тыс. населения [1].

По состоянию на 2022 г. рак молочной железы (РМЖ) занимал 4-е место в структуре смертности от ЗНО населения обоих полов и лидировал в структуре смертности женского населения от ЗНО. Широкая распространенность (19,1 % от общего контингента онкобольных [2]) и значительные показатели смертности населения от РМЖ обуславливают необходимость поиска наиболее оптимальных и затратоэффективных терапевтических опций, позволяющих в условиях ограниченного бюджетного финансирования предотвратить наибольшее число смертей.

К числу инновационных таргетных препаратов, продемонстрировавших свою эффективность по сравнению со стандартной терапией различных подтипов неоперабельного или метастатического РМЖ, относится трастузумаб дерукстекал (ТД).

Цель исследования — моделирование потенциального вклада от применения ТД для лечения РМЖ в снижение смертности от ЗНО в России.

Материалы и методы

В настоящем исследовании рассматривались 3 клинические ситуации, в которых может применяться ТД:

- взрослые пациенты с HER2+ метастатическим РМЖ (мРМЖ), ранее получавшие режим лекарственной терапии, включавший анти-HER2 таргетную терапию (далее — ситуация «Вторая линия»);
- взрослые пациенты с HER2+ мРМЖ, ранее получившие как минимум 2 режима лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные

препараты, включая трастузумаб эмтанзин (ТЭ) (далее — ситуация «Третья линия»);

- взрослые пациенты с мРМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 независимо от статуса гормональных рецепторов, которые ранее получили химиотерапию по поводу метастатической формы болезни (далее — ситуация «HER2-слабоположительный мРМЖ»).

Характеристики и численность целевой популяции пациентов. Рассматриваемые в исследовании клинические ситуации во многом схожи, поэтому методики оценки численности целевой популяции отчасти совпадали. Для всех клинических ситуаций были использованы данные о зарегистрированном количестве новых случаев РМЖ без учета зарегистрированных посмертно (75 789 случаев за исключением 2 случаев у лиц в возрасте 0–19 лет), доле подтвержденных морфологически диагнозов (99,0 %), а также распределении пациентов по стадиям заболевания I–IV в соответствии с материалами статистических сборников [2, 3] (рис. 1). Далее для соответствующих клинических ситуаций были использованы данные литературы о структуре РМЖ в контексте молекулярно-биологических подтипов (17,7 % HER2+, 82,3 % HER2– [4]), статусе гормональных рецепторов и результате иммуногистохимического (ИГХ) исследования (HER2-слабоположительный РМЖ наблюдается у 65,4 % пациентов с гормонозависимой формой РМЖ (HR+) и у 36,5 % пациентов с гормонезависимой формой РМЖ (HR–))¹ [5].

Предполагалось, что в рамках всех рассматриваемых клинических ситуаций больные РМЖ получают стандартную терапию по поводу ранних стадий РМЖ в соответствии с клиническими рекомендациями [8].

В силу молекулярно-биологических особенностей начиная с этапа адъювантной терапии подходы в части HER2– и HER2+ РМЖ различались (см. рис. 1). Частота и структура назначений отдельных терапевтических опций для стадий I–III определялись на основании данных литературы [9–11]. Аналогичные оценки для более поздних стадий болезни были основаны на частоте рецидива после проведенного ранее лечения РМЖ [6, 7, 12, 14–29] и оценок доступности дорогостоящих лекарственных препаратов (ТЭ, ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6, пертузумаба, алпелисиба, ингибиторов PARP и PD-L1) по данным IQVIA и материалов MAR Consult² в России по состоянию на 2022 г.

В итоге была получена расчетная оценка численности целевой популяции больных для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций, которые еже-

годно могут приступать к терапии. При этом отметим, что общее число больных, которым может быть назначен ТД, складывается из числа больных в клинических ситуациях «Вторая линия» и «HER2-слабоположительный мРМЖ», так как применение данного лекарственного препарата во 2-й и 3-й линиях является взаимоисключающим.

Варианты сравнения. Для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций выбор препаратов сравнения основывался на данных клинических рекомендаций [8], соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) ТД [6, 7, 30, 31] и инструкций по медицинскому применению (табл. 1).

Оценка общей выживаемости пациентов. Для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций горизонт моделирования составил 3 года. Оценка общей выживаемости (ОВ) и прогноз числа смертей основывались на данных о числе пациентов, а также об ОВ пациентов, получающих рассматриваемые варианты терапии:

- для клинической ситуации «Вторая линия» на основании данных РКИ DESTINY-Breast03 [6] для групп пациентов, получающих терапию ТД и ТЭ (отношение угроз (ОУ) смерти для ТД по сравнению с ТЭ 0,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,47–0,87), для группы пациентов, получающих лапатиниб + капецитабин (Л + К), на основании коррекции параметризированной кривой ОВ для ТЭ на соответствующее ОУ по данным РКИ EMILIA [30] (ОУ смерти для ТЭ по сравнению с Л + К 0,75; 95 % ДИ 0,64–0,88);
- для клинической ситуации «Третья линия» на основании данных РКИ DESTINY-Breast02 [31] для групп пациентов, получающих терапию ТД и трастузумаб/лапатиниб + капецитабин (Т/Л + К) (ОУ смерти для ТД по сравнению с Т/Л + К 0,66; 95 % ДИ 0,5–0,86);
- для клинической ситуации «HER2-слабоположительный мРМЖ» на основании экстраполяции данных РКИ DESTINY-Breast04 [7] отдельно для HR+ и HR– подгрупп пациентов (ОУ смерти для ТД по сравнению с химиотерапией для HR+ и HR– пациентов составило 0,64; 95 % ДИ 0,48–0,86 и 0,48; 95 % ДИ 0,24–0,95 соответственно).

В основе методики оценки вклада применения современных лекарственных препаратов в снижение смертности от ЗНО лежал подход, описанный ранее в работе Н.А. Авксентьева и соавт. [40]. Концепция данной методики отражена на рис. 2 на примере клинической ситуации «Вторая линия». Предположим, что ежегодно к терапии с использованием ТД или

¹Низкие уровни экспрессии HER2 определяются как ИГХ 1+ или ИГХ 2+ в составе HER2– [7].

²Исследование проводилось в 2022–2023 гг. при участии 885 пациентов с HR+ и HR– HER2– мРМЖ, получающих различные линии терапии по поводу поздней стадии заболевания.

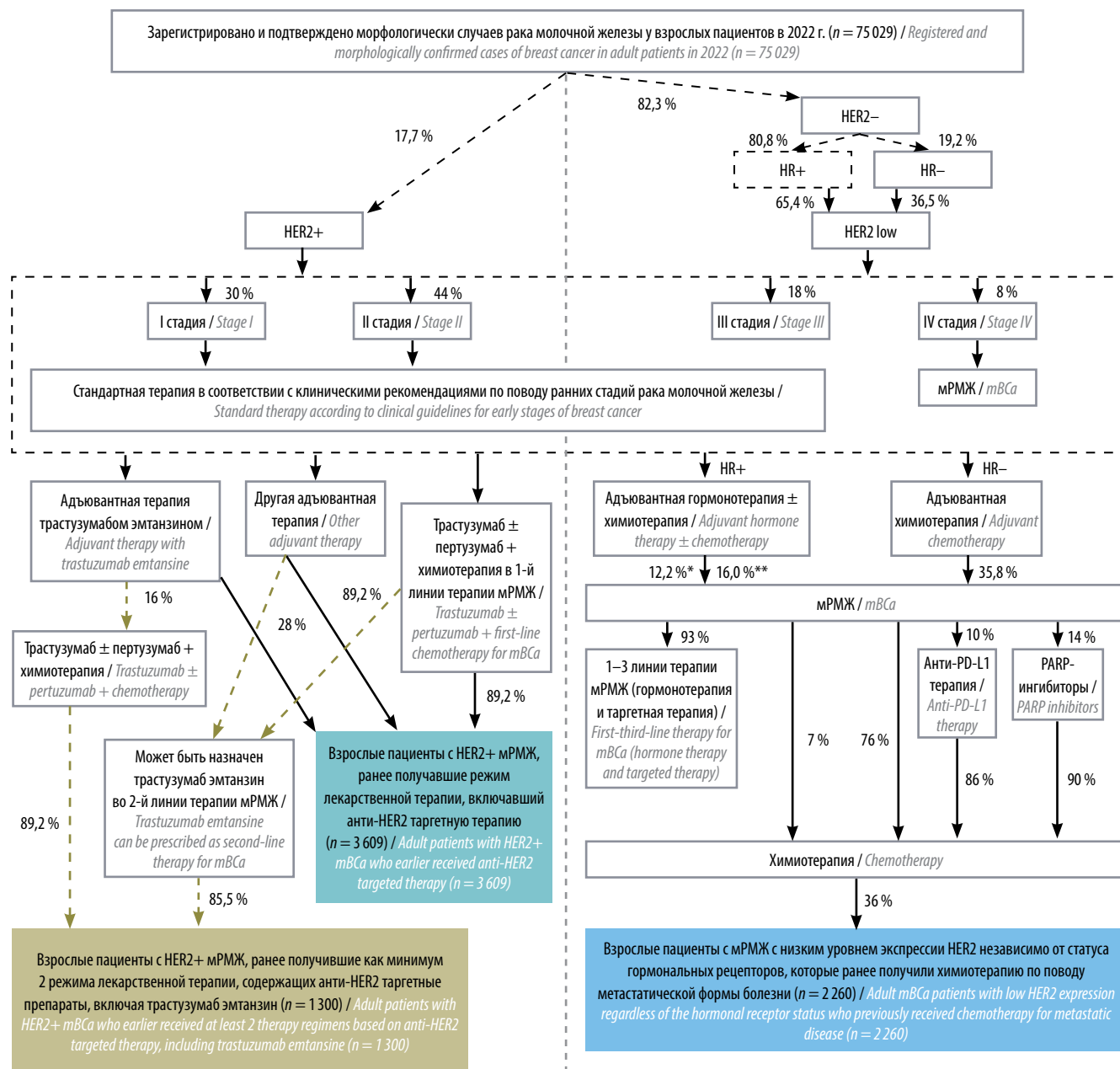


Рис. 1. Алгоритм определения численности целевой популяции пациентов. ГТ – гормональная терапия; мПМЖ – метастатический рак молочной железы; *после органосохраняющего хирургического вмешательства; **после мастэктомии. Составлено авторами на основании данных литературы [2–8], [12–29]

Fig. 1. Algorithm for determining the size of the target patient population. HT – hormone therapy; mBCa – metastatic breast cancer; *after conservative surgery; **after mastectomy. Prepared by authors based on literature data [2–8], [12–29]

с использованием ТЭ и Л + К в рамках текущей практики могут приступить 1 000 пациентов.

С учетом оценки соответствующих показателей ОВ можно определить, сколько пациентов из данной когорты доживет до конца 1-го года: 941 пациент, получающий терапию ТД, и 834 пациента в когорте получающих терапию ТЭ и Л + К. Таким образом, количество предотвращенных смертей за первый год составит: 941–834 = 107 случаев.

К концу 2-го года в данной когорте больных будут живы 774 пациента при применении терапии ТД и 651 пациент при терапии ТЭ и Л + К, т.е. в первом случае за 2-й год умрут: 941–774 = 167 человек, во втором случае: 834–651 = 183 человека. Таким образом, количество предотвращенных смертей за 2-й год составит: 183–167 = 16 случаев. К ним также необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при лечении с использованием ТД у больных, которые

Таблица 1. Препараты сравнения для рассматриваемых клинических ситуаций и сценарии моделирования терапии целевых популяций

Table 1. Comparators for clinical situations and scenarios for modeling therapy in target populations

Клиническая ситуация Clinical situation	Текущая практика Current practice	Применение ТД у всех пациентов, которым может быть показан препарат Administration of TD in all eligible patients
Вторая линия Second-line	Трастузумаб эмтанзин: 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед — 1 447 пациентов* Intravenous trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg on day 1 once every 3 weeks — 1,447 patients* Лапатаиниб п/о 1 250 мг ежедневно + капецитабин п/о 2000 мг/м ² /сут в 1–14-й дни каждые 3 нед (для пациентов, не обеспеченных ТЭ) — 2 162 пациента Oral lapatinib 1,250 mg daily + oral capecitabine 2,000 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks (for patients not provided with TE) — 2,162 patients	ТД в/в 5,4 мг/кг 1 раз каждые 3 нед — 3 609 пациентов Intravenous TD 5.4 mg/kg once every 3 weeks — 3,609 patients
Третья линия Third-line	Лапатаиниб п/о 1 250 мг ежедневно + капецитабин п/о 2000 мг/м ² /сут в 1–14-й дни каждые 3 нед** — 714 пациентов Oral lapatinib 1,250 mg daily + oral capecitabine 2,000 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks** — 714 patients Трастузумаб в/в 4 мг/кг в 1-ю неделю, далее 2 мг/кг еженедельно + капецитабин п/о 2000 мг/м ² /сут в 1–14-й дни каждые 3 нед** — 586 пациентов Intravenous trastuzumab 4 mg/kg in the 1 st week, then 2 mg/kg weekly + oral capecitabine 2,000 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks** — 586 patients	ТД в/в 5,4 мг/кг 1 раз каждые 3 нед — 1 300 пациентов Intravenous TD 5.4 mg/kg once every 3 weeks — 1,300 patients
HER2-слабо-положительный метастатический рак молочной железы HER2-low metastatic breast cancer	Эрибулин в/в 1,4 мг/м ² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед*** — 1 287 пациентов Intravenous eribulin 1.4 mg/m ² on days 1 and 8 every 3 weeks*** — 1,287 patients Капецитабин п/о 2500 мг/м ² в 1–14-й дни каждые 3 нед*** — 506 пациентов Oral capecitabine 2,500 mg/m ² /day on days 1–14 every 3 weeks*** — 506 patients Гемцитабин в/в 800–1200 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед*** — 259 пациентов Intravenous gemcitabine 800–1200 mg/m ² on the 1st, 8th, and 15th days every 4 weeks*** — 259 patients Паклитаксел в/в 175 мг/м ² в 1 раз в 3 нед*** — 207 пациентов Intravenous paclitaxel 175 mg/m ² 1 time in 3 weeks*** — 207 patients	ТД в/в 5,4 мг/кг 1 раз каждые 3 нед — 2 256 пациентов Intravenous TD 5.4 mg/kg once every 3 weeks — 2,256 patients

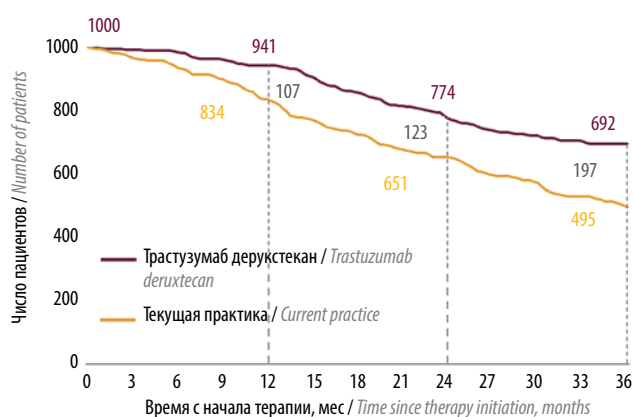
Примечание. ТД — трастузумаб дерукстекан; в/в — внутривенно; п/о — перорально; * — для тех пациентов, которые не получали препарат на этапе адъювантной лекарственной терапии и которые обеспечены терапией в соответствии с фактическим объемом закупок в 2022 г.; ** — распределение между вариантами терапии было сформировано на основании данных рандомизированного клинического исследования DESTINY-Breast02 [32]; *** — распределение между вариантами терапии было сформировано на основании данных рандомизированного клинического исследования DESTINY-Breast04 [7] с учетом исключения наб-паклитаксела и последующего нормирования оставшихся долей в 100 %. Таблица составлена авторами на основании данных литературы [13, 33–39].

Note. TD — trastuzumab deruxtecan; * — for those patients who did not receive the drug at the stage of adjuvant chemotherapy and were provided with therapy in 2022; ** — distribution between therapy options was based on data from the randomized clinical trial DESTINY-Breast02 [32]; *** — distribution between therapy options was based on data from the randomized clinical trial DESTINY-Breast04 [7] considering the exclusion of nab-paclitaxel and subsequent rationing of the remaining shares of 100 %. The table was prepared by authors based on literature data [13, 33–39].

приступили к терапии во 2-й год, — 107 случаев. В результате всего за 2-й год число предотвращенных смертей составит: 16 + 107 = 123 случая. Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет.

Сравнение проводилось для случаев применения ТД у всех пациентов, которым показан данный препарат, во всех рассматриваемых клинических ситуациях по сравнению с соответствующим сценарием текущей практики (в случае «HER2-слабоположительный мРМЖ» отдельно учитывались HR+ и HR– подгруппы пациентов, поскольку такие пациенты характеризовались разной ОВ).

На следующем этапе количество предотвращенных смертей сопоставлялось с оценкой количества случаев смерти, которые необходимо предотвратить в 2024–2026 гг. Расчет такого значения основывался на данных о фактической смертности населения от онкологических заболеваний в 2022 г. (188,7 случая на 100 тыс. населения [3]) и целевого показателя для 2030 г. (185 случаев на 100 тыс. населения [1]). В предположении о равномерном снижении смертности от онкологических заболеваний на горизонте 2022–2030 гг. было определено число случаев смерти, которые необходимо предотвратить относительно базового 2022 г.:



Оценка числа предотвращенных смертей за 3 года /
Estimation of the number of deaths prevented in 3 years

Когорта / Cohort	2024	2025	2026
2024	107	16	74
2025	—	107	16
2026	—	—	107
Итого / Total	107	123	197

Рис. 2. Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных

Fig. 2. Scheme for assessing the contribution of an innovative drug to reducing cancer mortality (including malignant tumors)

1386 случаев в 2024 г., 2076 случаев в 2025 г. и 2764 случая в 2026 г.

Оценка вклада в показатель смертности от РМЖ проводилась в сравнении с фактическим показателем смертности от РМЖ по состоянию на 2022 г. (20 512 случаев [3]).

Анализ чувствительности. Для проверки устойчивости полученных результатов (в части количества предотвращенных смертей) к изменению основных параметров моделирования для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций был проведен однофакторный анализ чувствительности. Оценивалось влияние оценок эффективности изучаемых лекарственных препаратов по критерию ОВ, численности целевой популяции пациентов, а также доли пациентов, переводимых на терапию ТД.

Результаты

Клиническая ситуация «Вторая линия». Ежегодно до 3 609 взрослых пациентов с HER2+ мРМЖ, ранее получавших режим лекарственной терапии, включавший анти-HER2 таргетную терапию, могут быть пролечены с использованием ТД (табл. 2).

Всего за 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой возможно предотвращение до 1 461 случая смерти за 3 года (рис. 3). Подобное снижение смертности позволяет внести 21,61–24,81 % вклад в достижение целевого показате-

Таблица 2. Структура целевой популяции пациентов в разрезе вариантов терапии в рассматриваемых сценариях клинической ситуации «Вторая линия», n

Table 2. Structure of the target patient population by treatment options in different scenarios of the clinical situation “Second-line”, n

Вариант терапии Therapy option	Текущая практика Current practice	Применение трастузумаба дерукстекана у всех пациентов, которым может быть показан препарат Use of trastuzumab deruxtecan in all eligible patients
Трастузумаб эмтанзин Trastuzumab emtansine	1 447	0
Лапатиниб + капецитабин Lapatinib + capecitabine	2 162	0
Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan	0	3 609
Всего Total	3 609	3 609

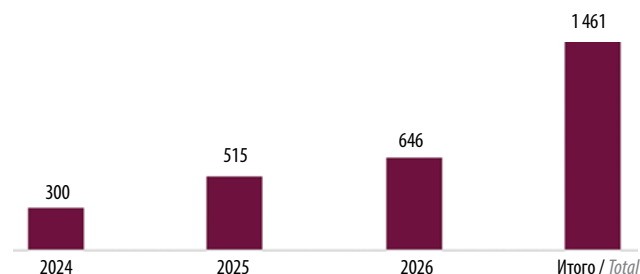


Рис. 3. Оценка числа предотвращенных смертей в рамках клинической ситуации «Вторая линия»

Fig. 3. Potential number of prevented deaths in the clinical situation “Second-line”

ля смертности от ЗНО. Вклад в снижение смертности от ЗНО молочной железы оценивается в 1,46–3,15 %.

Клиническая ситуация «Третья линия». Ежегодно до 1 300 взрослых пациентов с HER2+ мРМЖ, ранее получавших как минимум 2 режима лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, включая ТЭ, могут приступать к терапии с использованием ТД.

За 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой возможно предотвратить до 427 случаев смерти (рис. 4). В этом случае вклад в достижение целевого показателя смертности от ЗНО колеблется в диапазоне 4,31–12,57 %, вклад в снижение смертности от ЗНО молочной железы — 0,58–0,85 %.

Клиническая ситуация «HER2-слабоположительный мРМЖ». Ежегодно до 2 260 взрослых пациентов с неоперабельным и/или мРМЖ с низким уровнем

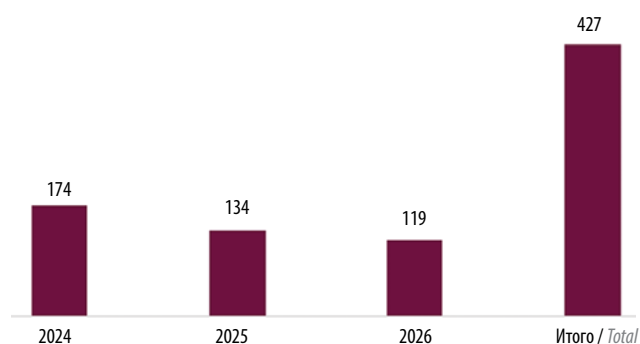


Рис. 4. Оценка числа предотвращенных смертей в рамках клинической ситуации «Третья линия»

Fig. 4. Potential number of prevented deaths in the clinical situation "Third-line"

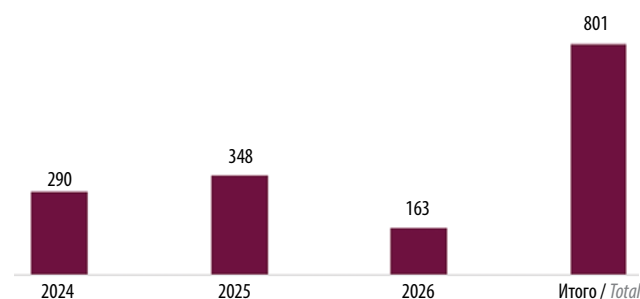


Рис. 5. Оценка числа предотвращенных смертей в рамках клинической ситуации «HER2-слабоположительный метастатический рак молочной железы»

Fig. 5. Potential number of prevented deaths in the clinical situation "HER2-low metastatic breast cancer"

экспрессии HER2, которые получили ранее химиотерапевтическое лечение метастатической формы, могут приступать к терапии ТД. За 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой возможно предотвратить до 801 случая смерти (рис. 5).

В таком случае вклад в достижение целевого показателя смертности от ЗНО составит от 5,91 до 20,89 %, вклад в снижение смертности от ЗНО молочной железы — от 0,8 до 1,41 %.

Совокупный эффект на показатели госпрограммы по всем рассмотренным клиническим ситуациям. На рис. 6 представлены вклады в достижение целевого показателя смертности от новообразований и снижение смертности от ЗНО молочной железы для каждой из рассматриваемых клинических ситуаций.

Поскольку применение ТД во 2-й и 3-й линиях терапии — взаимоисключающие варианты, общий эффект можно оценить для случаев «Вторая линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ» (2262 предотвращенных смерти за 3 года) или «Третья линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ» (1228 предотвращенных смертей за 3 года), что эквивалентно вкладу в размере 29,3–42,5 и 10,2–33,5 % соответственно

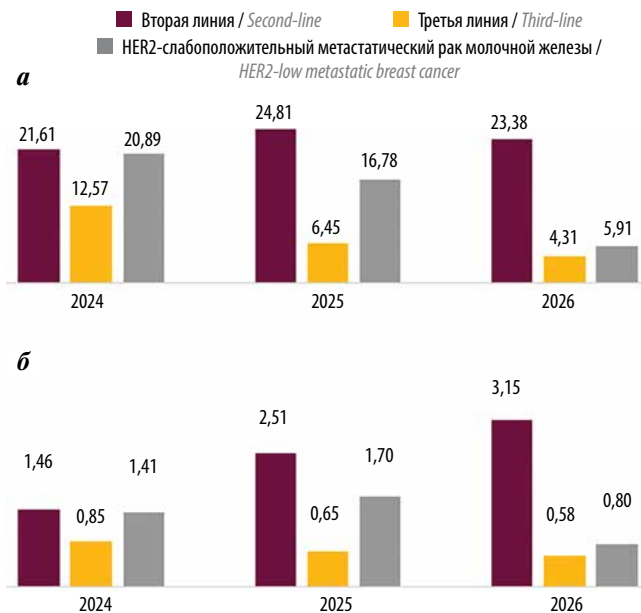


Рис. 6. Вклад расширения применения трастузумаба деруктекана в рассматриваемых клинических ситуациях на снижение смертности от новообразований (а), в том числе злокачественных новообразований молочной железы (б), %

Fig. 6. Contribution of the wider use of trastuzumab deruxtecan in the clinical situations considered to reduction in cancer mortality (a) and breast cancer mortality (б), %

(табл. 3). В свою очередь, суммарный вклад применения ТД в снижение смертности от ЗНО молочной железы колеблется в диапазоне 2,9–4,2 % для случая «Вторая линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ» и 1,4–2,4 % для случая «Третья линия» + «HER2-слабоположительный мРМЖ».

Анализ чувствительности. Проведенный анализ чувствительности позволяет судить о высокой устойчивости полученных результатов: в каждой из рассматриваемых клинических ситуаций переход к терапии с использованием ТД приводил к снижению смертности от ЗНО молочной железы и увеличению числа предотвращенных смертей по сравнению с текущей практикой (рис. 7).

Обсуждение

Расширение практики применения ТД по 3 рассмотренным показаниям способно внести существенный количественный вклад в снижение смертности от новообразований. При этом при сопоставимой эффективности (согласно РКИ DESTINY-Breast03 [6], DESTINY-Breast02 [31], DESTINY-Breast04 [7], в каждой из рассматриваемых клинических ситуаций использование ТД позволяет снизить риск смерти на 34–36 %) наибольшее количество смертей возможно предотвратить в условиях клинической ситуации «Вторая линия» в силу наибольшей численности целевой популяции пациентов.

Таблица 3. Общий вклад расширения практики применения трастузумаба деруктекана в достижение целевого показателя по смертности от новообразований (в том числе злокачественных)**Table 3.** Total contribution of the wider use of trastuzumab deruxtecan to achieve the target level of cancer mortality

Клиническая ситуация Clinical case	Показатель Parameter	2024	2025	2026	Итого Total
Вторая линия + HER2-слабополо- жительный мРМЖ Second-line + HER2-low mBCa	Возможное число предотвращенных смертей (за год), <i>n</i> Possible number of deaths prevented (per year), <i>n</i>	589	863	810	2 262
	Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований, % Contribution in achieving target level of cancer mortality, %	42,5	41,6	29,3	36,3
	Снижение смертности от ЗНО молочной железы, % Reduction in breast cancer mortality, %	2,9	4,2	3,9	3,7
Третья линия + HER2-слабополо- жительный мРМЖ Third-line + HER2-low mBCa	Возможное число предотвращенных смертей (за год), <i>n</i> Possible number of deaths prevented (per year), <i>n</i>	464	482	282	1 229
	Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований, % Contribution in achieving target level of cancer mortality, %	33,5	23,2	10,2	19,7
	Снижение смертности от ЗНО молочной железы, % Reduction in breast cancer mortality, %	2,3	2,4	1,4	2,0

Примечание. ЗНО — злокачественные новообразования; мРМЖ — метастатический рак молочной железы.
Note. mBCa — metastatic breast cancer.

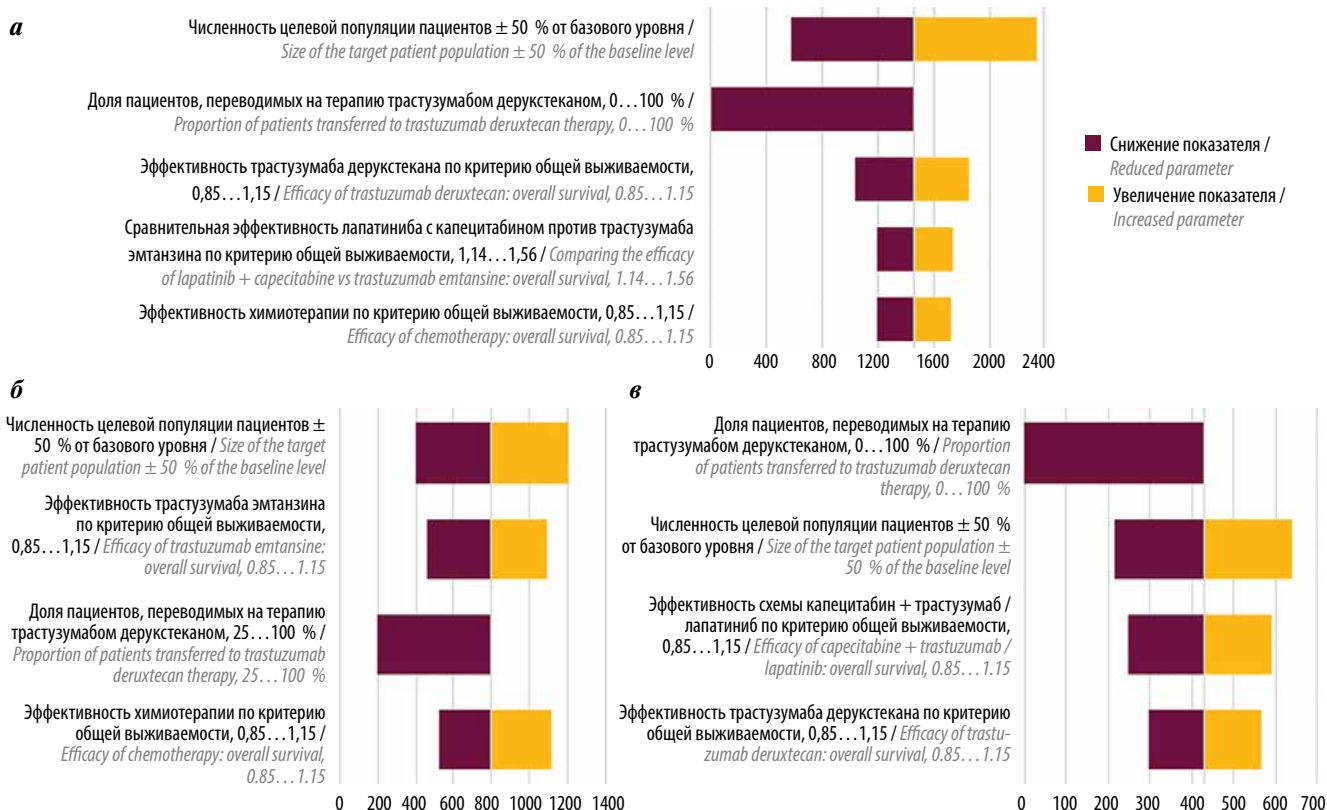


Рис. 7. Результаты анализа чувствительности количества предотвращенных смертей за 3 года в результате перехода к использованию трастузумаба деруктекана в различных клинических ситуациях по сравнению с текущей практикой: а — клиническая ситуация «Вторая линия»; б — клиническая ситуация «HER2-слабоположительный метастатический рак молочной железы»; в — клиническая ситуация «Третья линия»

Fig. 7. Sensitivity analysis of the number of death prevented over three years due to wider use of trastuzumab deruxtecan in different clinical situations compared to current practice: а — second-line; б — HER2-low metastatic breast cancer; в — third-line

Однако достижение таких результатов возможно только в условиях, когда обеспечивается доступность лекарственного препарата для пациентов. Первым шагом на пути к расширению доступности лечения с использованием ТД является включение препарата в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). При этом, поскольку препарат вводится внутривенно, т.е. в условиях стационара, основным каналом его обеспечения после включения в Перечень ЖНВЛП должна стать система обязательного медицинского страхования. Для этого режимы лекарственной терапии, содержащие ТД, должны быть погружены в модель клинко-статистических групп.

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать следующие ограничения.

Во-первых, для моделирования длительности терапии и ОВ пациентов использовались данные зарубежных клинических исследований и зарубежной реальной клинической практики. В условиях системы здравоохранения РФ выводы, полученные в ходе зарубежных рандомизированных исследований, не всегда могут быть применимы (за счет разницы в исходных характеристиках пациентов и подходах к их лечению).

Во-вторых, численность целевой популяции в исследовании была расчетной; ее оценки были основаны на большом количестве источников литературы. В реальности численность целевой популяции больных, которым показан ТД в России, может быть иной.

Выводы

К терапии ТД ежегодно могут приступать 3 609 пациентов в случае 2-й линии, 1 300 пациентов в случае 3-й линии и 2 260 пациентов в случае HER2-слабоположительного мРМЖ.

Всего за 3 года при переходе к использованию ТД по сравнению с текущей практикой можно предотвратить 1 461 случай смерти в рамках 2-й линии, 427 случаев смерти в рамках 3-й линии и 801 случай смерти в рамках терапии HER2-слабоположительного мРМЖ. Подобное снижение смертности позволит внести вклад в достижение целевого показателя смертности от новообразований в размере 21,61–24,81; 4,31–12,57 и 5,91–20,89 % соответственно.

Применение ТД для лечения мРМЖ в разных клинических ситуациях ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от ЗНО в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Постановление Правительства Российской Федерации № 2161 от 29 ноября 2022 г. «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения».
Decree of the Government of the Russian Federation No. 2161 from 29.11.2022 "Amendments to the State program of the Russian Federation "Development of Healthcare". (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с.
Situation with cancer care in Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2023. 239 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin et al. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2023. 275 p. (In Russ.).
4. Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N. Breast cancer subtypes based on ER/PR and HER2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res 2009;7(1–2):4–13. DOI: 10.3121/cmr.2009.825
5. Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F. et al. Clinical, pathological, and *PAM50* gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41523-020-00208-2
6. Hurvitz S.A., Hegg R., Chung W.-P. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023 14;401(10371):105–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5
7. Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
8. Клинические рекомендации «Рак молочной железы». 2021 г. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379>. Clinical guideline «Breast cancer». 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379>. (In Russ.).
9. Elias A.D. Management of small T1a/b N0 breast cancers. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2012:10–9. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2012.32.68
10. Переводчикова Н.И. Неoadъювантная терапия больных метастатическим неоперабельным раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия 2012;(34):21–5.
Perevodchikova N.I. Neoadjuvant therapy in patients with locally advanced inoperable breast cancer. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2012;(34):21–5. (In Russ.).
11. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неoadъювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика. Современная онкология 2017;19(1):9–16.
Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Pavlikova O.A. et al. Evolution of the neoadjuvant approach in patients with primary operable breast cancer in the last decade: A current trend or real clinical

- practice? *Sovremennaya onkologiya* = Current Oncology 2017;19(1):9–16. (In Russ.).
12. Rosen P.P., Saigo P., Braun D. et al. Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma. *Ann Surg* 1981;193(1): 15–25. DOI: 10.1097/0000658-198101000-00003
 13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кадсила. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=574d65cc-a4ed-4547-80e4-07068294840c. Medication package insert for Kadcylla. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=574d65cc-a4ed-4547-80e4-07068294840c. (In Russ.).
 14. Von Minckwitz G., Huang Ch.-Sh., Mano M. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
 15. Swain S.M., Miles D., Kim S.-B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(4):519–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
 16. Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830
 17. Chakraborty A., Bose Ch.K., Basak J. et al. Determinants of lymph node status in women with breast cancer: A hospital based study from eastern India. *Indian J Med Res* 2016;143(Suppl):S45–51. DOI: 10.4103/0971-5916.191761
 18. Hamilton E., Cortes J., Ozyilkan O. et al. nextMONARCH Phase 2 randomized clinical trial: Overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with endocrine-refractory HR+, HER2– metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022;195(1):55–64. DOI: 10.1007/s10549-022-06662-9
 19. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(7):1541–7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
 20. Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
 21. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
 22. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K. et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30(10):870–84. DOI: 10.1007/s12325-013-0060-1
 23. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25(12):2357–62. DOI: 10.1093/annonc/mdu456
 24. Harvey V., Mouridsen H., Semiglazov V. et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4963–70. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.0294
 25. Yin L., Duan J.J., Bian X.W., Yu S.C. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):61. DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5
 26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: A patient-level meta-analysis of 100,000 women from 86 randomised trials. *Lancet* 2023;401(10384): 1277–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4
 27. Senkus E., Delaloge S., Domchek S. et al. Olaparib efficacy in patients with germline *BRCA*-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. *Int J Cancer* 2023;153(4):803–14. DOI: 10.1002/ijc.34525
 28. Robson M.E., Tung N., Conte P. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):558–66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012
 29. Schmid P., Adams S., Rugo H.S. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(22):2108–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615.
 30. Diéras V., Miles D., Verma S. et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): A descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):732–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1
 31. André F., Hee Park Y., Kim S.B. et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10390):1773–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
 32. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03523585>
 33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тайверб. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/taiverb-33541>. Medication package insert for Tyverb. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/taiverb-33541>. (In Russ.).
 34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Капецитабин. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa8cd90e-b669-4535-a16d-16000f699b18&t=. Medication package insert for Capecitabine. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa8cd90e-b669-4535-a16d-16000f699b18&t=. (In Russ.).
 35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энхерту. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d698bea-eb71-45f6-ad55-7d857f064aa6. Medication package insert for Enhertu. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d698bea-eb71-45f6-ad55-7d857f064aa6. (In Russ.).
 36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тразимера. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44f3f01a-522d-426f-aedd-466d961f8961. Medication package insert for Trazimera. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44f3f01a-522d-426f-aedd-466d961f8961. (In Russ.).
 37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эрибулин Фармасинтез (эрибулин). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7fd4633-c9e9-4764-a830-8fb950b494f0. Medication package insert for Eribulin Farmasintez (eribulin). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b7fd4633-c9e9-4764-a830-8fb950b494f0. (In Russ.).
 38. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Паклитаксел (паклитаксел). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3827a8f-470a-4c28-921d-bc40f3c2cb9c. Medication package insert for Paclitaxel (paclitaxel). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3827a8f-470a-4c28-921d-bc40f3c2cb9c. (In Russ.).
 39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гемцитабин. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3827a8f-470a-4c28-921d-bc40f3c2cb9c.

ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bfc00ea8-4d95-478b-bd4c-4e714243782a.

Medication package insert for Gemcitabine. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bfc00ea8-4d95-478b-bd4c-4e714243782a. (In Russ.).

40. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С.
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.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S.
Assessing the contribution of modern antitumor drugs to achieving the goals of the federal cancer control project. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2021;67(6):768–76. (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions. All authors made equivalent contributions to the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

А.С. Макаров / A.S. Makarov: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.