

## Резолюция по итогам совещания экспертов на тему «Современная анти-HER-2-терапия рака молочной железы. Организационные аспекты обеспечения больных»

3 сентября 2015 г. в г. Сочи состоялось совещание экспертов, посвященное теме «Современная анти-HER-2-терапия рака молочной железы. Организационные аспекты обеспечения больных».

На совещании обсуждались нерешенные задачи в области применения анти-HER-2-терапии рака молочной железы и вопросы обеспечения больных лекарственными препаратами.

Президент Российского общества онкомаммологов (РООМ) акад., чл.-корр. РАН, проф. **Владимир Федорович Семиглазов**, открывая заседание, представил доклад «Достижения и перспективы двойной блокады HER-2+ рака молочной железы», в котором речь шла о препарате Бейодайм. Данный препарат представляет собой комбинацию пертузумаба (перьеты) и трастузумаба (герцептина). Герцептин блокирует HER-2-опосредованные сигнальные пути, активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность, предотвращает протеолитическое отщепление экโดмена HER-2-рецептора. Перьета же ингибирует процесс димеризации HER-2-рецепторов с другими рецепторами семейства HER, в том числе образование димера HER-2: HER-3, обладающего наибольшим онкогенным потенциалом. Сочетание данных препаратов обеспечивает блокаду большего количества HER-опосредованных внутриклеточных сигнальных путей, чем каждый из них в отдельности, что приводит к выраженному противоопухолевому эффекту. В докладе были приведены результаты исследования CLEOPATRA, в котором сравнивалась эффективность комбинации герцептина и доцетаксела с перьетой и без в 1-й линии терапии HER-2+ метастатического рака молочной железы. Было выявлено, что перьета в комбинации с герцептином и доцетакселом позволяет увеличить медиану выживаемости без прогрессирования до 18 мес в 1-й линии HER-2+ метастатического рака молочной железы. Также перьета в комбинации с герцептином и доцетакселом увеличивает выживаемость без прогрессирования во всех подгруппах пациентов. Во II фазу исследования NeoSphere по оценке эффективности комбинации пертузумаба и трастузумаба в неoadъювантном режиме были включены 4 группы пациентов: в 1-й группе назначали трастузумаб в сочетании с доцетакселом, во 2-й — то же плюс пертузумаб, в 3-й — только таргетную терапию (пертузумаб + трастузумаб) и в 4-й — пертузумаб и доцетаксел. После завершения неoadъювантной терапии выполнялась операция, после

которой пациентам, не получавшим химиотерапию (3-я группа), она проводилась уже в адъювантном режиме. Как оказалось, комбинация пертузумаба и трастузумаба вместе с химиотерапией доцетакселом значительно (почти в 2 раза) повышает частоту полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR) по сравнению с терапией в других группах. Более высокие показатели беспрогрессивной и безрецидивной выживаемости свидетельствуют о сохраняющейся пользе неoadъювантного пертузумаба, добавленного к трастузумабу и доцетакселу, по сравнению с предыдущим стандартом неoadъювантной терапии. В целом исследование NeoSphere подтверждает правомерность ассоциации между pCR и долгосрочным исходом заболевания. На основании результатов данного исследования было предложено ввести данный препарат в стандарты лечения HER-2+ рака молочной железы в России и найти пути его получения пациентами в комплексной терапии заболевания.

Заместитель председателя правления Национального союза «Ассоциация онкологов России» **Дмитрий Александрович Борисов** в своем докладе «Вопросы обеспечения онкологических пациентов современной и эффективной специфической терапией» привел данные по финансированию высокотехнологичных лекарственных средств. Так, на 2014 г. финансирование рынка онкологических препаратов в России в сравнении с уровнем обеспечения в США и европейских странах оказалось ниже как минимум в 9 раз. Основным фактором, влияющим на объем рынка онкологических препаратов, является неполное финансирование потребности в лекарственных средствах для пациентов, однако доступность квалифицированной помощи также существенно влияет на ситуацию. По итогам 2014 г. объем рынка лекарственных средств, предназначенных для лечения онкологических заболеваний, составил 53 млрд руб. Из них 30 % составили средства, затраченные по программе «Семь высокотратных нозологий». В рамках данной программы лекарственными средствами обеспечиваются 2 % больных онкологическими заболеваниями (хронические онкогематологические заболевания). На остальные 98 % пациентов приходится 70 % затрат на лекарственное обеспечение за счет всех остальных бюджетов, включая собственные средства. При сравнении стоимости ежемесячных затрат на лекарственные препараты в России для лечения пациентов с HER-2+ раком молочной железы за период с 2014

по 2015 г. было потрачено более 5 млрд руб. Среднемесячные затраты на лекарственные препараты на 1 больного составили около 49 800 рублей. Согласно приведенным в докладе данным, затраты в различных регионах на лекарственные средства на 1 больного неравномерны. Так, в 10 регионах они превышают 100 тыс. руб. в месяц, в 35 регионах выше или равны среднемесячным затратам по стране и составляют 49 800 руб. и более. В 52 регионах они составляют менее среднемесячной суммы затрат по стране, при этом в 17 регионах стоимость лекарственных средств для лечения больных HER-2+ раком молочной железы составляет менее 20 тыс. руб. в месяц. Обращает на себя внимание то, что средняя стоимость лекарственной терапии за последние годы увеличилась более чем в 2 раза, в основном за счет таргетных препаратов. Ежегодно не менее 200 тыс. пациентов нуждаются в лекарственном лечении с момента постановки диагноза, но получают его не более 130 тыс. больных. Основные затраты (до 80 %) на лечение онкологических заболеваний приходится на пациентов с III–IV стадиями рака. Если сравнивать данные 5-летней выживаемости в России и США при раке молочной железы, то обращает на себя внимание тот факт, что в 1997 г. она составляла 53,8 и 88,5 % соответственно, а в 2009 г. — 56,7 и 90,3 % соответственно. В эту статистику не включены сведения о показателях 5-летней выживаемости среди пациентов, получивших лечение в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Таким образом, необходимы алгоритмы мониторинга клинической практики и обеспечения доступности лечения новыми лекарственными средствами. Для выработки алгоритма в профессиональных организациях необходимо проведение консилиумов, консультаций и мастер-классов. Ассоциацией онкологов России должны быть представлены клинические рекомендации и стандарты лечения. Для обеспечения доступности новых лекарственных средств должен быть сформирован резерв препаратов, в том числе не входящих в стандарт, поскольку согласно пункту 5 статьи 37 Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» пациент может быть обеспечен препаратом, не входящим в стандарт, по жизненным показаниям при наличии решения врачебной комиссии. Для обеспечения выполнения данного алгоритма должен быть выработан порядок взаимодействия Минздрава России с Департаментами здравоохранения и Ассоциацией онкологов России (включая RUSSCO и POOM), которые в свою очередь должны взаимодействовать с федеральными центрами и лечебно-профилактическими онкологическими учреждениями.

Стоит отметить, что в России при расчете бюджета учитывают расходы на лечение за предыдущий год. В стране не просчитывается стоимость риска потребности в той или иной медицинской услуге, как это делают страховые компании. Иными словами, тарифы, которые обозначены в обязательном медицинском страховании, не имеют ничего общего с реальной стоимостью лечения.

В докладе руководителя экспертной группы Межрегиональной ассоциации клинических фармакологов **Максима Юрьевича Фролова** были освещены вопросы доступности инновационных лекарственных средств. Было отмечено, что выбор метода лечения пациента остается за врачом. При этом должны быть учтены стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации российских врачебных сообществ, утвержденных Минюстом, учтены особенности конкретного клинического случая. В настоящее время назначаемые потенциально эффективные в терапии рака препараты лишь отчасти входят в лекарственные перечни. При выборе препарата для лечения должны быть учтены наличие показаний к его назначению и отсутствие противопоказаний, его присутствие в стандартах медицинской помощи, клинических рекомендациях (ASCO, ESMO, POOM), лекарственных перечнях (прежде всего, в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов). Также необходимо присутствие данного препарата в лекарственном формуляре лечебного учреждения, что при совершенствовании нормативной базы значительно уменьшило бы рутинную работу врачебных комиссий при использовании часто назначаемых лекарственных средств. При выборе препаратов и их комбинаций должны учитываться эффективность, безопасность, степень доступности, стоимость лечения и соотношение стоимость/эффективность. Обращение исключительно качественных лекарственных средств должно быть обеспечено работой Фармаконадзора, производством основных необходимых лекарственных средств в полном соответствии с принципами GMP и системой ограничительных списков для приоритетного финансирования. При отборе лекарственных препаратов системой здравоохранения должна быть обеспечена гармонизация лекарственных перечней со стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями. Особенностью настоящего момента является формирование регионального формуляра практически только в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи населению, что не является достаточным.

Заместитель главного врача КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» **Вера Викторовна Ирбеткина** представила данные об организации

лекарственной терапии рака молочной железы в Красноярском крае. В своем докладе она отметила, что в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае в 2014 г. рак молочной железы составил 11,5 %. Общее число пролеченных больных раком молочной железы на 2014 г. составило 3603 пациента, из которых 164 — больные с HER+—статусом. В Красноярском крае утверждены региональные стандарты лечения больных раком молочной железы, основанные на рекомендациях POOM (2014), в которые включен таргетный препарат трастузумаб (герцептин).

В целях оптимизации лечебно-диагностического процесса предложено раннее активное выявление HER-2-позитивных пациенток, постановка их на учет с последующим динамическим наблюдением, обязательное проведение иммуногистохимического исследования при диагностике рака молочной железы в оптимальные сроки за счет централизации лабораторных мощностей. Мультидисциплинарный подход в определении тактики ведения пациенток, в том числе при назначении им таргетной терапии, заключается в перспективной закупочной политике организации, позволяющей повысить эффективность использования бюджетных средств. За счет предложенных мер в 2014 г. в Красноярском крае удалось достичь снижения одногодичной летальности при раке молочной железы до 5,8 %, что на 1,5 % ниже, чем в среднем по России. В докладе был представлен клинический случай. Пациентке 45 лет было проведено комбинированное лечение по поводу рака молочной железы IV стадии с множественными метастазами в печень. В октябре 2012 г. выполнена секторальная резекция правой молочной железы (гистологически: инвазивная протоковая карцинома, иммуногистохимически: рецепторы эстрогенов — 0, прогестерона — 0, HER-2/neu — 3+++). Проведено 47 курсов терапии пертузумабом (420 мг) в сочетании с трастузумабом (366 мг) и 8 курсов химиотерапии доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup>). На фоне проводимого лечения у больной отмечается длительная (более 2 лет) стабилизация процесса. Так, после 4 курсов достигнуто уменьшение опухолевого процесса более чем на 50 %, после 8 курсов отмечен регресс метастазов в печени на фоне удовлетворительной переносимости лечения. С июня 2015 г. пациентка получает Бейодайм за счет средств регионального бюджета.

**Николай Петрович Дронов**, председатель исполнительного комитета МОД «Движение против рака», заместитель исполнительного директора НП «Равное право на жизнь», член Общественного совета и Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Минздраве России в начале своего доклада представил отдельные выдержки из Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан

в Российской Федерации». Было отмечено право пациента на «второе мнение». Далее был представлен опыт заочного консультирования пациентов силами институтов гражданского общества, в частности НП «Равное право на жизнь». В качестве задач заочного консультирования были определены следующие пункты: оказание содействия пациентам в полном объеме в оптимальные сроки вне зависимости от места проживания; формирование у пациентов стойкой и осознанной приверженности к научно обоснованным и клинически проверенным методам профилактики, диагностики и лечения, а также реабилитации, формирование у пациентов комплаентности к врачебным назначениям; повышение или максимально длительное сохранение качества жизни пациента и его семьи; консультирование пациентов и их родственников о современных методах диагностики и лечения. В конце доклада были приведены некоторые полезные итоги онлайн-консультаций. Например, увеличение числа пациентов, обладающих достоверной информацией о диагностике и современном комплексном высокоэффективном лечении злокачественных новообразований, маршрутизации, а также о реабилитации после проведенной терапии. Повышение у пациентов приверженности к врачебным назначениям и осведомленности о порядках оказания и стандартах медицинской помощи, а также современных клинических рекомендациях; осведомленности пациентов и их близких о государственных гарантиях в сфере охраны здоровья, содействие защите прав пациентов со злокачественными новообразованиями на гарантированный и своевременный доступ к эффективным и современным, в том числе инновационным, методам диагностики и противоопухолевой терапии, включая доступ к современным противоопухолевым препаратам и реабилитационным процедурам; содействие в реализации принципа приоритета интересов пациента при оказании медицинской помощи; в повышении доступности, качества и персонализации медицинской помощи пациентам; повышение доступности современных противоопухолевых препаратов для пациентов. По итогам доклада были обсуждены проблемы, связанные с медицинским туризмом. Было подчеркнуто, что одним из фундаментальных принципов является оказание доступной и качественной медицинской помощи по месту жительства пациента.

С докладом о практических аспектах применения препарата Бейодайм выступил маркетинг-менеджер ЗАО «Р-Фарм» **Сергей Сергеевич Дудкин**. Было отмечено, что на сегодняшний день персонализированная медицина достаточно дорога вследствие немассовости применения и задействования высокотехнологичных методов, тем не менее является доступной опцией при адекватном адресном назначении. Ситуация может быть переломной в сторону значительной экономии

в медицине, поскольку при правильной диагностике и тактике лечения общие затраты резко сокращаются. Для примера был взят Независимый комитет экспертов при Минздраве Канады, который принял решение о выделении фонда для использования препарата Перьета-Герцептин Комбо Пак (аналог препарата Бейодайм). Финансирование фонда осуществляется за счет программы поддержки новых лекарственных средств в соответствии со специфическими критериями. Было принято решение о финансировании терапии препаратом Перьета-Герцептин Комбо Пак у пациентов с HER-2-позитивным метастатическим раком молочной железы, которые не получали предшествующую анти-HER-2-терапию или химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Определение четких критериев доступа к терапии позволило сфокусироваться на пациентах, которые получают максимальный эффект от проводимого лечения, действуя при этом в рамках ограниченного бюджета. Препарат Бейодайм демонстрирует беспрецедентные данные по общей выживаемости больных метастатическим HER-2-позитивным раком молочной железы и дополнительно позволяет экономить средства, выделяемые на дорогостоящие препараты для проведения последующих линий специфической терапии, а также на препараты поддерживающего лечения, на которые выделяются значительные бюджетные средства.

По данным статистики, за неполный 2015 г. в рамках государственных закупок было приобретено 864

упаковки препарата. Стоит отметить, что в год на 1 больного уходит около 19 упаковок препарата.

В августе 2015 г. для препарата Бейодайм было зарегистрировано новое назначение — неоадьювантная терапия, которое открывает новые горизонты лечения больных HER-2-позитивным раком молочной железы на ранних стадиях, что позволит экономить весьма значительные бюджетные средства за счет уменьшения количества рецидивов заболевания и снижения популяции больных с распространенным процессом.

Бейодайм был рекомендован комиссией Минздрава России для включения в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Следующими важными этапами внедрения препарата в медицинскую практику были названы включение Бейодайма в федеральные и региональные клинические стандарты лечения рака молочной железы, а также в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами, региональные программы и формуляры.

В ходе дискуссии была озвучена позиция Минздрава России, направленная на то, что общественные и профессиональные организации должны взаимодействовать. Также было заявлено, что увеличение групп пациентов, получающих терапию, за счет урезания схемы терапии неприемлемо. Было предложено ввести в стандарт определение HER-2-рецепторного статуса опухоли для выявления показаний к таргетной терапии.

*Д.А. Борисов, М.Ю. Бяхов, Н.П. Дронов,  
С.С. Дудкин, В.В. Ирбеткина, Г.М. Манихас,  
В.Ф. Семиглазов, М.Ю. Фролов*