

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С ВЫДЕЛЕНИЕМ ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ BRCA 1/2 В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ РФ

В.В. Ряженев¹, С.Г. Горохова², К.И. Жордания³, Ю.Г. Паяниди³

¹ Кафедра фармацевтической технологии и фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

³ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести анализ показателей распространенности и заболеваемости раком яичников (РЯ) в федеральных округах РФ с выделением подгруппы пациенток с мутациями в генах BRCA1/2. Определить потребность в проведении таргетной терапии ингибиторами PARP в популяции больных с мутациями в генах BRCA1/2. Построить клиничко-статистическую модель клинических исходов с учетом показателя «выживаемость без прогрессирования заболевания». Оценить клиничко-экономические аспекты применения препарата олапариб в целевой популяции пациентов.

Материалы и методы. В результате проведенного информационного поиска были отобраны и легли в основу нашей модели статистические, эпидемиологические, клинические, экономические данные, относящиеся к течению и исходам больных РЯ, в том числе с мутациями в генах BRCA1/2.

Результаты. Целевая популяция для проведения таргетной терапии ингибиторами PARP в целом по РФ составляет 916 пациенток. Указанное значение для Центрального федерального округа (ЦФО) составило 249 пациенток, Южного федерального округа (ЮФО) — 105 пациенток, Дальневосточного федерального округа (ДФО) — 35 пациенток. При моделировании клинических исходов определено, что на уровне гипотетического федерального округа, при использовании 1 стратегии (химиотерапия + монотерапия олапарибом в поддерживающем режиме), у всех нуждающихся пациентов совокупное число месяцев, которые они будут находиться в условном клиническом состоянии «здоровье» (выживаемость без прогрессирования (ВБП), составит 1 204,73 месяца. При использовании второй стратегии (только химиотерапия) — 735,09 месяца. С учетом разработанного и введенного показателя «эффективного лечения в пациенто-месяцах» стоимость лечения олапарибом составляет 305 084,75 руб.

Выводы. Применение ингибиторов PARP в целевой популяции взрослых пациенток с платиночувствительным рецидивом BRCA-ассоциированного РЯ является обоснованным как с клинической, так и с экономической точек зрения. При планировании объемов оказания специализированной медицинской помощи указанным пациентам необходимо учитывать данные тестирования на BRCA1/2 статус и различия в региональных особенностях показателей распространенности и заболеваемости.

Ключевые слова: рак яичников, олапариб, мутации BRCA1/2.

CLINICAL AND STATISTICAL ANALYSIS OF OVARIAN CANCER INCIDENCE WITH IDENTIFICATION OF GROUPS OF PATIENTS WITH BRCA1/2 GENE MUTATIONS IN FEDERAL DISTRICTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

V.V. Ryazhenov¹, S.G. Gorokhova², K.I. Zhordania³, Yu.G. Payanidi³

¹ Chair of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

² Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is 1) to conduct an analysis of the rates of ovarian cancer prevalence and incidence in Federal Districts of the Russian Federation with identification of the subgroups of patients with BRCA1/2 gene mutations; 2) to determine the necessity of performing targeted therapy using PARP inhibitors in a population of patients with BRCA1/2 gene mutations; 3) to construct a clinical and statistical model of clinical outcomes considering an indicator “survival without progression of the disease”; 4) to assess clinical and economic aspects of the use of Olaparib preparation in a target population of patients.

Materials and Methods. As a result of the information search process statistical, epidemiological, clinical, economic data sets relating to the course and outcomes of ovarian cancer in patients, including those who had BRCA1/2 gene mutations, were selected and provided the basis of our model.

Results. A target population for targeted therapy with PARP inhibitors nationwide in the Russian Federation makes up 916 patients. The above figure for Central Federal District will be 249 patients, South Federal District — 105 patients, Far East Federal District — 35 patients. In the modelling of clinical outcomes on the level of a hypothetical Federal District it was detected that using strategy I (chemotherapy + monotherapy with Olaparib in supporting regimen) in all patients who need the treatment, the total number of months they will be in a conditional clinical state “healthy” (survival without progression), will make up 1204,73 months. Using strategy II (chemotherapy only) — 735,09 months. Taking into consideration an indicator of “efficient treatment in patient-months” that has been developed and introduced, the cost of the treatment with Olaparib constitutes 305 084,75 rubles.

Conclusions. The use of PARP inhibitors in a target population of adult patients with platinum sensitive recurrent BRCA-associated ovarian cancer is reasonable and justified not only in terms of clinical approach, but also economically. When planning the extent of specialized medical care for above mentioned patients it is necessary to consider the outcomes of BRCA1/2 status testing and regional disparities in ovarian cancer prevalence and incidence.

Keywords: ovarian cancer, Olaparib, BRCA1/2 mutations.

Введение

Рак яичников представляет одну из наиболее актуальных проблем современной онкогинекологии, что в первую очередь обусловлено отсутствием эффективных методов ранней диагностики — значительная часть случаев заболевания диагностируется на III–IV стадиях опухолевого процесса (38,8 и 20,1% наблюдений соответственно). В 2016 г. в РФ рак яичников (РЯ) был выявлен у 13 463 женщин, занимая третье место в структуре гинекологических опухолей (после рака тела и шейки матки) [1, 2]. Отсутствие эффективных скрининговых программ и высокая частота рецидивов заболевания обуславливают низкие показатели выживаемости в данной популяции пациенток. В России на долю рака яичников приходится больше смертей, чем на другие гинекологические злокачественные новообразования (в 2015 году общая летальность от рака яичников составила 6 383 женщины, в то время как на первом году после установления диагноза скончались 2 962 пациентки) [1–3].

Генетическая предрасположенность является причиной 15% всех случаев заболеваемости раком яичников, причем в популяции пациенток с наследственными формами рака яичников

около 90% наблюдений обусловлены мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* [4–6].

BRCA-ассоциированный рак яичников, как правило, характеризуется более молодым возрастом пациентов (в среднем на 10 лет моложе больных со sporadическим заболеванием) и наличием семейного анамнеза. В некоторых случаях указанные мутации могут быть обнаружены и у пациенток старших возрастных групп. Кроме того, приблизительно у 40% больных *BRCA*-ассоциированным раком яичников может и не быть значимого семейного онкологического анамнеза [7–10].

Согласно результатам исследования «Прогнозирование показателей заболеваемости раком яичников с мутацией в генах *BRCA1/2*», тестирование на мутацию генов *BRCA1/2* целесообразно проводить всем женщинам с диагностированным раком яичников независимо от семейного анамнеза, что подтверждено как клиническими, так и клинико-экономическими показателями [11]. С учетом этого с 20 апреля 2016 года в рамках программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» у больных

с платиночувствительными рецидивами рака яичников проводится бесплатное тестирование на наличие в генах мутаций *BRCA1/2* [12].

До недавнего времени определение мутаций *BRCA1/2* использовали только для подтверждения наследственного характера РЯ и прогнозирования риска развития этого заболевания у родственников больной с целью раннего его выявления и/или проведения профилактических мероприятий. Для самих же больных РЯ это не имело практического значения, поскольку не существовало соответствующей эффективной, таргетной терапии.

В последние годы были разработаны новые подходы к терапии РЯ, рака маточной трубы и перитонеального рака, ассоциированных с мутациями *BRCA1/2*, заключающиеся в ингибировании полимеразы (PARP), участвующих в процессе репарации ДНК. Применение указанных препаратов (ингибиторов PARP), влияющих на репарацию ДНК при РЯ, ассоциированном с мутациями *BRCA1/2*, способно улучшить эффективность лечения рецидивирующего рака яичников и увеличить как продолжительность ремиссии, так и общую выживаемость [13–15]. Знание мутационного статуса генов *BRCA* каждой больной РЯ позволяет принять своевременное решение о персонализации лечения [16, 17].

Несмотря на значительный прогресс в разработке подходов к лечению РЯ в Российской Федерации, в течение последних лет заболеваемость, распространенность и смертность от данной формы рака остаются стабильно высокими. Значительные финансовые и иные ресурсы, расходуемые на лечение рассматриваемой популяции пациентов, в том числе в будущих периодах, должны четко быть соотнесены с количеством больных РЯ, которым необходимо оказание специализированной медицинской помощи. Таким образом, становится важным проведение эпидемиологических исследований и клинико-статистических анализов заболеваемости РЯ как в общей популяции, так и в целевых группах пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*, которые требуют применения современных таргетных лекарственных препаратов. В то же время необходимо учитывать, что заболеваемость и распространенность РЯ могут иметь существенные региональные различия. В связи

с вышеуказанным становится понятной целесообразность проведения детального анализа заболеваемости РЯ как в РФ в целом, так и в отдельных федеральных округах.

Цель исследования. Клинико-статистический анализ показателей распространенности и заболеваемости раком яичников с учетом популяции пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* в федеральных округах РФ с целью выявления популяционной группы пациентов, нуждающейся в таргетной терапии.

Методы исследования

На начальном этапе исследования был проведен информационный поиск данных по распространенности и заболеваемости РЯ, проанализированы следующие клинико-статистические показатели: взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественное новообразование (ЗНО), зарегистрировано ЗНО (без учтенных посмертно), летальность, летальность на первом году с момента установления диагноза, удельный вес больных с I, II, III и IV стадиями опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом «злокачественное новообразование». Построение клинико-статистической модели базировалось на клинических данных, описывающих течение и вероятные исходы в российской популяции больных РЯ [16–18].

Популяционные группы

В анализ включали когорту женщин в возрасте от 18 лет и старше с установленным диагнозом РЯ. Общая популяционная выборка была подразделена на группы с учетом стадии РЯ (I–II, III, IV), а также в зависимости от наличия мутаций *BRCA1/2*.

Клинико-статистическая модель

Разработку клинико-статистической модели с целью прогнозирования показателей заболеваемости и распространенности РЯ с учетом наличия мутаций *BRCA1/2* проводили на основе методики моделирования динамики потока пациентов (patients flow) согласно марковскому моделированию. Учитывали выявленное изменение клинико-статистических показателей выделенной подгруппы с мутациями *BRCA1/2*, клинические результаты исходов

(положительных и негативных) с учетом вероятности их наступления. Первоначально определяли вероятное распределение пациенток на группы по стадиям РЯ в отдельных территориях РФ. Вероятности событий устанавливали по данным официальной статистики, клинических исследований, международных рекомендаций, экспертных оценок [16, 17]. Доля пациентов с мутациями генов *BRCAl/2* от общего количества больных с ранними и распространенными стадиями болезни составила 15%. При определении потребности в применении таргетной терапии учитывали, что препарат олапариб применяется у пациентов с платиночувствительным рецидивом, вероятность которого в рамках клинико-статистической модели составила 64% [18].

Клинико-экономический анализ

При построении фармакоэкономической модели применяли гипотетическую модель пациента с распространенным РЯ с подтвержденной в ходе тестирования мутацией в генах *BRCAl/2*, получающего препарат олапариб через 2 мес. после завершения химиотерапии. При разработке модели исходили из описания возможных альтернативных вариантов состояний, характерных для рассматриваемой популяции больных РЯ с мутациями в генах *BRCAl/2*: «ремиссия» и «прогрессирование заболевания». Смерть как клинический исход не учитывали. Как и в первой части нашего исследования, учитывались дизайн исследования и результаты работы исследователей J. Lederman, P. Harter, C. Gourley и соавт. [16].

Анализ эффективности. В качестве показателя клинической эффективности проводимой терапии в условиях модели считали продолжительность ремиссии ($D < G$) на фоне проводимого лечения.

Анализ затрат. Учитывали только прямые затраты на фармакотерапию препаратом олапариб (Линпарза). Затраты на хирургическое вмешательство, химиотерапию, коррекцию нежелательных явлений фармакотерапии не учитывали (табл. 6).

Анализ «Эффективного лечения в «пациенто-месяцах». В работе был использован разработанный нами показатель затрат эффективного лечения в «пациенто-месяцах», который может быть использован в расчетах при анализе влияния на бюджет.

Формула расчета данного показателя следующая:

$$A = (X/Y) \times N,$$

где

A — показатель эффективных затрат в «пациенто-месяцах», руб.;

X — стоимость лекарственного лечения одного пациента;

Y — продолжительность эффективного лечения одного пациента в месяцах;

N — среднее ожидаемое число пациентов в месяц (указанное значение может и не использоваться, если потребность держателя бюджета состоит в лекарственном обеспечении одного пациента).

Временной горизонт исследования рассчитывали с учетом данных о применяемой стратегии лечения и ее эффективности (рис. 1).



Рис. 1. Временной горизонт ведения больных РЯ с мутацией в генах *BRCAl/2* с применением таргетной терапии в рамках построенной модели

Результаты

На первом этапе исследования нами были проанализированы годовые статистические отчеты по заболеваемости, распространенности и показателям смертности в группе больных РЯ в Российской Федерации и по федеральным округам.

Как следует из статистических данных [1], абсолютное число пациентов, страдающих РЯ и находящихся под наблюдением в специализированных учреждениях РФ, в 2016 году составило 108 188. Взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО (показатель заболеваемости) 12 595 человек, зарегистрировано ЗНО у 13 463 пациенток. Следует отметить, что у 26,3% больных, с впервые выявленным РЯ, I стадия заболевания была диагностирована у 12,0% пациенток, II стадия — у 38,8%, III и IV стадии заболевания — у 20,1%. У 2,8% пациенток стадия не определена. Показатель общей летальности в 2016 году составил 5,9%, а летальность на первом году после установления диагноза — 22,0%.

Количество пациентов, находящихся на учете в специализированных учреждениях, в целом по РФ на конец 2016 года составило 73,3 на 100 тыс. населения. При рассмотрении указанного показателя в отдельных федеральных округах определено, что в ЦФО оно

составляет 79,9 на 100 тыс., в СКФО — 44,8 на 100 тыс., в ДФО — 61,6 на 100 тыс. (табл. 1).

На следующем этапе нашего исследования определяли абсолютные числа вновь выявленных больных РЯ в федеральных округах с учетом распространенности злокачественного процесса. Наибольшее число пациентов ожидается в самом густонаселенном федеральном округе — Центральном (920 — с ранними стадиями, 2 597 — с распространенным РЯ), наименьшее — в ДФО (136 — с ранним, 365 — с распространенным) (табл. 2). Далее моделировали количество пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* с целью определения популяции для проведения таргетной терапии РЯ (препарат олапариб). С учетом проведения такой терапии только пациентам с платиночувствительным рецидивом, число которых в условиях модели составляет 64%, в целом по РФ потребность в применении олапариба возникнет у 916 пациенток. Указанное значение для ЦФО составит 249 пациентов, ЮФО — 105 пациентов, ДФО — 35 пациентов (табл. 3).

Далее в рамках нашего исследования моделировали клинические исходы в условных административных образованиях РФ — федеральном округе и субъекте РФ, где распределение по стадиям заболевания, вероятности клинических состояний соответствовали средним

Таблица 1

Сведения о контингенте больных со злокачественными новообразованиями яичников в РФ с учетом районирования по федеральным округам (2016 г.)

| Республика, край, область | Зарегистрировано ЗНО | Из них | | | | | | Летальность на первом году с момента установления диагноза |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|------|------|------|----------------|--|
| | | На 100 000 населения | имели стадию заболевания, % | | | | | |
| | | | I | II | III | IV | не установлена | |
| РОССИЯ | 13463 | 73,3 | 26,3 | 12,0 | 38,8 | 20,1 | 2,8 | 22,0 |
| ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО | 3622 | 79,9 | 25,4 | 10,7 | 40,4 | 20,6 | 2,7 | 21,0 |
| СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО | 1426 | 77,1 | 25,7 | 13,6 | 36,8 | 20,0 | 3,9 | 21,7 |
| ЮЖНЫЙ ФО | 1481 | 80,2 | 23,2 | 16,1 | 38,6 | 19,0 | 3,0 | 21,1 |
| СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФО | 643 | 44,8 | 22,6 | 12,6 | 38,7 | 21,8 | 4,4 | 22,0 |
| ПРИВОЛЖСКИЙ ФО | 2857 | 77,3 | 28,8 | 11,3 | 38,4 | 19,3 | 2,2 | 23,9 |
| УРАЛЬСКИЙ ФО | 1222 | 70,4 | 27,3 | 11,0 | 39,5 | 18,3 | 3,8 | 20,7 |
| СИБИРСКИЙ ФО | 1902 | 69,4 | 26,8 | 12,0 | 37,9 | 19,8 | 3,5 | 22,6 |
| ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФО | 507 | 61,7 | 26,8 | 11,4 | 34,9 | 25,6 | 1,2 | 22,2 |

Таблица 2

Распределение вновь выявленных пациентов со злокачественными новообразованиями яичников в зависимости от стадии заболевания в РФ с учетом районирования по федеральным округам (2016 г.) (абсолютные значения, чел.)

| Регион | Стадия заболевания (чел.) | | | |
|----------------------|---------------------------|------|------|------|
| | I | II | III | IV |
| РОССИЯ | 3541 | 1616 | 5224 | 2706 |
| ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО | 920 | 388 | 1463 | 746 |
| СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО | 366 | 194 | 525 | 285 |
| ЮЖНЫЙ ФО | 344 | 238 | 572 | 281 |
| СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФО | 145 | 81 | 249 | 140 |
| ПРИВОЛЖСКИЙ ФО | 823 | 323 | 1097 | 551 |
| УРАЛЬСКИЙ ФО | 334 | 134 | 483 | 224 |
| СИБИРСКИЙ ФО | 510 | 228 | 721 | 377 |
| ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФО | 136 | 58 | 177 | 130 |

значениям для РФ. Полагали, что заболеваемость РЯ в федеральном округе составляет 1000 человек, в субъекте Федерации — 100 человек. Как и на начальных этапах исследования, выделяли подгруппу пациентов для проведения таргетной терапии и моделировали клинические исходы с учетом 2-х стратегий:

- назначение химиотерапии пациентам, чувствительным к препаратам платины;

- назначение пациентам, чувствительным к препаратам платины, химиотерапии + последующая монотерапия таргетным препаратом в поддерживающем режиме (олапариб).

Результаты распределения пациентов по стадиям заболевания схожи с расчетами, сделанными нами в первой части нашей работы (табл. 4).

При определении клинической эффективности сравниваемых стратегий лечения паци-

Таблица 3

Распределение пациентов с учетом распространенности злокачественного процесса, а также выделения подгруппы пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* для проведения таргетной терапии и наблюдения

| Регион | Ранние стадии РЯ | Распространенные стадии РЯ | Распространенные стадии РЯ с мутациями в генах <i>BRCA1/2</i> | Распространенные стадии РЯ с мутациями в генах <i>BRCA1/2</i> (Подгруппа для проведения таргетной терапии) | Носительницы мутаций <i>BRCA1/2</i> (Родственницы I–II степени родства) |
|----------------------|------------------|----------------------------|---|--|---|
| РОССИЯ | 3541 | 9545 | 1432 | 916 | 3572 |
| ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФО | 920 | 2597 | 390 | 249 | 963 |
| СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФО | 366 | 1004 | 151 | 96 | 374 |
| ЮЖНЫЙ ФО | 344 | 1091 | 164 | 105 | 396 |
| СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФО | 145 | 470 | 71 | 45 | 170 |
| ПРИВОЛЖСКИЙ ФО | 823 | 1971 | 296 | 189 | 756 |
| УРАЛЬСКИЙ ФО | 334 | 841 | 126 | 81 | 319 |
| СИБИРСКИЙ ФО | 510 | 1326 | 199 | 127 | 500 |
| ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФО | 136 | 365 | 55 | 35 | 137 |

Распределение вновь выявленных пациентов со злокачественными новообразованиями яичников в зависимости от стадии злокачественного процесса на примере условных федерального округа и субъекта РФ

| Условный субъект | Из них имели стадию заболевания | | | | | |
|-------------------|---------------------------------|-----|------|-------|------------------|----------------------------|
| | I | II | III | IV | Ранние стадии РЯ | Распространенные стадии РЯ |
| ФО (1000 пац.) | 263 | 120 | 388 | 201 | 263 | 709 |
| Регион (150 пац.) | 39,45 | 18 | 58,2 | 30,15 | 39,45 | 106,35 |

ентов с мутациями в генах *BRCA1/2* проводили расчет продолжительности нахождения модели пациента в клиническом состоянии «ремиссия» ($D < G$) на фоне проводимого лечения. Учитывали данные клинического исследования Study 19 [16, 17]. В первой группе эффективность по показателю ВВП в группе лечения платиносодержащей химиотерапией + монотерапия олапарибом в поддерживающем режиме составила 11,2 месяца, в то время как в группе лечения платиносодержащей химиотерапией + плацебо достигла лишь 4,3 мес. (показатель ВВП рассчитывался от момента начала поддерживающей терапии олапарибом/плацебо, время проведения химиотерапии в оценку не включалось). Соответственно, временной горизонт исследования в рамках первой стратегии при рецидивирующем, чувствительном к препаратам платины распространенном РЯ составил 17,7 месяца, исходя из того, что обычно проводится 6 циклов химиотерапии (карбоплатин АУС6 + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 недели) общей продолжительностью 4,5 месяца и через 2 месяца после окончания назначают препарат олапариб в дозировке 800 мг в сутки, применяемый до прогрессирования заболевания. При использовании второй стратегии пациенты с платиночувствительным рецидивом также получают химиотерапию карбоплатин АУС6 + паклитаксел 175 мг/м² каждые 3 недели) в течение 4,5 месяца. По расчетам прогрессирование болезни наступает через 6,9 мес. (в соответствии с данными исследования Study 19, через 2 мес. после окончания химиотерапии пациенты начинали получать плацебо, на фоне применения которого рецидив РЯ наступает через 4,3 мес.). Соответственно совокупное время до прогрессирования заболевания составит 10,8 мес. (рис. 1).

Таким образом, количество пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2*, чувствительных к препаратам платины и требующих применения монотерапии олапарибом в поддерживающем режиме, в условном федеральном округе составит 68 пациентов, в условном субъекте Федерации — не более 10 пациентов. При моделировании клинических исходов с использованием рассматриваемых конкурирующих стратегий выявлено, что на уровне федерального округа, при использовании первой стратегии (химиотерапия + монотерапия олапарибом в поддерживающем режиме), у всех нуждающихся пациентов совокупное число месяцев, в течение которых они будут находиться в условном клиническом состоянии «здоровье» (ВВП), составит 1 204 мес. При использовании второй стратегии (только химиотерапия) — 734 мес. Схожие показатели ожидаемо наблюдаются и на уровне субъекта Федерации (табл. 5).

Анализ «Эффективного лечения в «пациенто-месяцах». В этой части исследования был использован разработанный нами показатель затрат эффективного лечения в «пациенто-месяцах», который может быть использован в расчетах при анализе влияния на бюджет.

Так, затраты на ведение одного пациента с использованием олапариба составляют 5 040 000,00 руб. (450 000 руб. за упаковку препарата в течение 11,2 мес.), однако ожидаемая продолжительность эффективного лечения одного пациента с использованием рассматриваемой стратегии составит 17,7 месяца.

Ожидаемое число пациентов в месяц — один человек (изменяемый показатель, отражающий потребность держателя бюджета; модель одного пациента была выбрана нами для удобства расчетов и большей репрезентативности результатов).

Распределение пациентов с учетом выделения подгруппы пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* для проведения таргетной терапии и наблюдения

| Регион | Распространенные стадии РЯ с мутациями в генах <i>BRCA1/2</i> (Подгруппа для проведения таргетной терапии) | Носительницы мутаций <i>BRCA1/2</i> (Родственницы I–II степени родства) | Количество месяцев нахождения в условном клиническом состоянии «здоровье» (Выживаемость без прогрессирования) Стратегия 1. Только химиотерапия | Количество месяцев нахождения в условном клиническом состоянии «здоровье» (Выживаемость без прогрессирования) Стратегия 2. Химиотерапией + монотерапия олапарибом в поддерживающем режиме |
|-------------------|--|---|--|---|
| ФО (100 пац.) | 68,1 | 265,3 | 734 | 1204 |
| Регион (100 пац.) | 10,2 | 39,8 | 110 | 180 |

Рассчитаем искомые значения для олапариба.

- Финансовые затраты на эффективное лечение в «пациенто-месяцах» для олапариба: ожидаемые затраты на препарат в месяц составят 5 400 000,00 руб./нахождение модели пациента в состоянии ремиссия — 17,7 мес., итого — 305 084,75 руб. (на единицу эффективного лечения в месяц). Таким образом, с учетом введенного нами фармакоэкономического показателя стоимость месяца эффективного лечения будет составлять 305 084,75 руб. для олапариба.

Обсуждение

Проведенный клинико-статистический анализ позволяет определить предполагаемое число больных РЯ с учетом стадий болезни и тем самым оценить затраты на лечение и представить их с распределением по федеральным округам РФ. Как показывает результат, при относительно небольших различиях показателей распространенности РЯ в федеральных округах есть кратная разница в абсолютном числе пациентов. Например, в Северо-Западном и Приволжском ФО распространенность РЯ близка — 77,1 и 77,3 на 100 тыс. населения. Однако абсолютное число пациенток РЯ в Приволжском ФО почти в 2 раза выше (823 против 366, соответственно). Аналогична разница и в количестве пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*, которым показано проведение таргетной терапии.

Исходя из этого, очевидными становятся различия в затратах в ФО на ведение больных РЯ. Так как наибольшее число пациентов будет зарегистрировано в ЦФО, а наименьшее — в ДФО, то можно предполагать соответствующие

различия в бюджетном финансировании в этих округах. Но при этом необходимо обязательно принимать во внимание не только общее количество больных, но специально выделять число больных с мутациями в генах *BRCA1/2*, так как им требуется таргетная терапия, которая и влияет на общую сумму финансовых затрат. Причем эти затраты рассматривают вместе с ожидаемыми исходами болезни, показателями выживаемости без прогрессирования. Здесь нужно подчеркнуть, что стратегия таргетной терапии, увеличивая продолжительность жизни пациентки, одновременно увеличивает продолжительность лечения. В нашей модели разница в продолжительности наблюдения между стратегией таргетной терапии и плацебо составляет 6,9 мес. При этом улучшение клинических исходов в 1,5 раза увеличивает период пребывания в клиническом состоянии «здоровье» (ВВП).

С целью повышения репрезентативности данных о затратах, необходимых для держателя бюджета, нами был разработан и введен в модель показатель «эффективного лечения» в «пациенто-месяцах». Необходимость внедрения в реальную практику этого показателя обусловлена сложностями в экономической оценке инновационных медицинских технологий, применяемых в лечении онкологических заболеваний, которые связаны в первую очередь с их высокой стоимостью и особенностями лечения таких пациентов. Чем более эффективна технология, тем более продолжительное время она применяется, например, до прогрессирования заболевания (т.е. соответствует выживаемости без прогрессирования). Таким образом, затраты

Финансовые затраты и показатель эффективного лечения в «пациенто-месяцах» на новую технологию с применением олапариба при BRCA-ассоциированном РЯ

| Технология | | Стоимость упаковки, руб. | Затраты на 1 мес. терапии | Количество месяцев нахождения пациента в условном состоянии «здоровье» (ВБП) | Затраты на эффективное лечение в «пациенто-месяцах», руб. |
|------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|--|---|
| Стратегия | Олапариб (100 больных) | 450 000,00 | 482 142,86 | 17,7 | 305 084,75 |

имеют тенденцию к увеличению, особенно с учетом значительной стоимости новых медицинских технологий. Указанное отличие делает практически невозможным применение классических методов клинико-экономической оценки в онкологической практике. Учитывая вышесказанное, необходим поиск новых методических подходов, наиболее репрезентативных для держателя бюджета, с целью оценки эффективности финансовых затрат при ведении пациентов со злокачественными новообразованиями.

Следует учитывать, что держателю бюджета необходима информация о финансовых затратах на ведение условного пациента (модели пациента) в пределах планового годового бюджета. В онкологической практике достаточно часто продолжительность одного курса лечения составляет несколько месяцев, после чего пациенту необходимо изменение режима терапии. Следовательно, плательщик (держатель бюджета) может находиться в состоянии неопределенности (недостаточности информации) и принимать неверные финансовые решения при планировании годового бюджета. Традиционные методы фармакоэкономического анализа оперируют показателями суммарных затрат на лечение, абсолютными или соотношенными с показателями эффективности, но, как правило, не дают структурированной информации о по-

тапных затратах. Однако именно она важна при планировании бюджетных затрат на лекарственные препараты, особенно в онкологической практике.

С учетом полученных результатов нашего исследования можно говорить о приемлемых прямых затратах на эффективное лечение при использовании таргетной терапии. Следует особенно отметить, что олапариб является первым и единственным таргетным препаратом, зарегистрированным в РФ, эффективность которого у пациентов с мутациями в генах *BRCA1/2* доказана в ходе международного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования. В соответствии с данными указанного клинического исследования (Study 19) применение олапариба позволяет отсрочить необходимость проведения последующей линии химиотерапии на 6,9 месяца [16, 17]. Соответственно, пациенты, не получающие таргетную терапию, потребуют дополнительных затрат на лечение (проведение последующих линий химиотерапии), что увеличит затраты держателя бюджета, в том числе на стационар/дневной стационар. То есть, несмотря на большие затраты на таргетные лекарственные средства, суммарные затраты на ведение группы больных с применением этой стратегии оказываются меньше по сравнению с группой без таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
3. Cancer facts and figures // World Cancer Research Fund International [Электронный ресурс] URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (дата обращения: 19 июля 2016).
4. Pal T., Permuth-Wey J., Betts J.A., et al. *BRCA1* and *BRCA2* Mutations Account for a Large Proportion of Ovarian Carcinoma Cases. *Cancer*. — 2005; 104:2807–2816.
5. Prat J., Ribe A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. — 2005; 36(8): 861–870.
6. Breast Cancer Linkage Consortium. Carrier risks in *BRCA1/2* mutation carriers // *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310–1316.

7. *Aslop K. et al.* BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation- positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group // *J Clin Oncol.* — 2012; (30)21. — P. 2655–2663.
8. *Hall M.J. et al.* BRCA1 and BRCA2 Mutations in Women of Different Ethnicities Undergoing Testing for Hereditary Breast — Ovarian Cancer. *Cancer.* — 2009.;115(10). — P. 2222–2233.
9. *Song H. et al.* The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet.* — 2014;23(17). — P. 4703–4709.
10. *Stavropoulou A.V. et al.* Prevalence of BRCA1 mutations in familial and sporadic Greek ovarian cancer cases. *PLOS One.* — 2013;8(3). — P. 1–10.
11. *Ряженев В.В., Горохова С.Г., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г.* Прогнозирование показателей заболеваемости раком яичников с мутацией в генах BRCA1/2 // *Онкогинекология.* — 2016. — № 1. — С. 24–30.
12. Программа «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения» // Информационный портал молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний [Электронный ресурс] URL: <http://www.cancergenome.ru/> (дата обращения: 19 июля 2016).
13. *Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., et al.* Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* — 2012; 307:382–390.
14. *Ratner E.S., Sartorelli A.C., Lin Z.P.* PARP Inhibitors: On the Horizon of Tailored and Personalized Therapies for Epithelial Ovarian Cancer. *Curr Opin Oncol.* — 2012; 24 (5): 546–571.
15. *Yang D., Khan S., Sun Y., et al.* Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations with Survival, Chemotherapy Sensitivity, and Gene Mutator Phenotype in Patients with Ovarian Cancer. *JAMA.* — 2011;306(14):1557–1565.
16. *Lederman J., Harter P., Gourley C. et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2014; 15:852–861.
17. *Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., et al.* Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2016;17:1579–89.
18. GfK | CE | Health | Syndicated | Doctor Prescription Monitors | OncoPathology Monitor | OC Autumn 2015.

АВТОРЫ

Ряженев Василий Вячеславович, к.ф.н., руководитель Центра стратегических исследований в здравоохранении «Качественные медицинские технологии», кафедра фармацевтической технологии и фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: ryazhenov@mail.ru

Ryazhenov Vasily Vyacheslavovich, Ph.D. in Physical Sciences, Head of the Centre of Strategic Research in Healthcare “Quality Medical Technologies”, Chair of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya st., 2, building 4, e-mail: ryazhenov@mail.ru

Горохова Светлана Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 1125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, e-mail: кафедра2004@mail.ru

Gorokhova Svetlana Georgievna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia, 125993, Barrikadnaya str., 2/1, e-mail: кафедра2004@mail.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Zhordania Kirill Iosifovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Leading Research Associate, Department of Gynecology, “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center”, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, с.н.с. гинекологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Payanidi Ulia Gennadijevna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate, Department of Gynecology, “N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center”, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru