

# Моделирование влияния расширения практики применения препарата осимертиниб в качестве адъювантной терапии НМРЛ с мутациями гена *EGFR* на снижение смертности от новообразований в Российской Федерации

Н.А. Авксентьев<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>, [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

А.С. Макаров<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>, [am@health-ma.ru](mailto:am@health-ma.ru)

Н.Н. Сисигина<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>, [sisigina@nifi.ru](mailto:sisigina@nifi.ru)

<sup>1</sup> Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2

<sup>2</sup> Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1

<sup>3</sup> ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; 109378, Россия, Москва, Волгоградский проспект, д. 157, корп. 1

## Резюме

**Введение.** При выявлении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) на ранних стадиях и проведении резекции опухоли долгое время единственным вариантом адъювантной терапии являлись препараты платины. Осимертиниб – ингибитор тирозинкиназы EGFR, доказывавший свою эффективность в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ.

**Цель.** Оценить эффект от расширения применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ в снижении смертности от злокачественных новообразований.

**Материалы и методы.** По данным РКИ ADAURA, осимертиниб приводит к значительному снижению риска рецидива или смерти: отношение рисков 0,17; 99%-ный доверительный интервал: 0,11–0,26,  $p < 0,001$ . Однако долгосрочные данные об общей выживаемости пациентов в литературе отсутствуют. В рамках исследования была предложена модель, которая на горизонте 10 лет описывает время рецидивов и дожитие пациентов при наличии или отсутствии применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии НМРЛ. Кроме того, была проведена оценка дополнительных затрат, связанных с расширением практики применения осимертиниба.

**Результаты.** Лечение осимертинибом в адъювантной терапии НМРЛ может быть показано 1 280 пациентам ежегодно. Учитывая, что до 450 пациентов уже получают осимертиниб в адъювантной терапии, дополнительно препарат может быть показан 830 пациентам ежегодно. Если все они станут получать осимертиниб, смертность от новообразований может быть снижена на 683 случая за десять лет, что позволит увеличить долю пациентов, находящихся на учете пять и более лет (по поводу всех ЗНО), на 0,006 процентных пункта, а среди пациентов с раком легкого – на 0,231 процентных пункта. При этом дополнительные затраты бюджетной системы РФ оцениваются в 2,2 млрд руб. в год.

**Выводы.** Применение осимертиниба в адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ ведет к количественно измеримому вкладу в снижении смертности от ЗНО в России.

**Ключевые слова:** рак легкого, осимертиниб, общая выживаемость, смертность от ЗНО, анализ влияния на бюджет, адъювантная терапия, ингибитор тирозинкиназы EGFR

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

**Для цитирования:** Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Моделирование влияния расширения практики применения препарата осимертиниб в качестве адъювантной терапии НМРЛ с мутациями гена *EGFR* на снижение смертности от новообразований в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2023;17(11):132–141. <https://doi.org/10.21518/ms2023-210>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Expanding the usage of osimertinib as adjuvant therapy for *EGFR*-mutated NSCLC: a model-based assessment of its impact on reducing cancer mortality in Russia

Nikolay A. Avxentyev<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>, [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

Alexander S. Makarov<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>, [am@health-ma.ru](mailto:am@health-ma.ru)

Natalya N. Sisigina<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>, [sisigina@nifi.ru](mailto:sisigina@nifi.ru)

<sup>1</sup> Financial Research Institute; 3, Bldg. 2, Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia

<sup>2</sup> Russian Academy of National Economy and Public Administration; 82, Bldg. 1, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia

<sup>3</sup> Health and Market Access Consulting LLC; 157, Bldg. 1, Volgogradsky Ave., Moscow, 109378, Russia

## Abstract

**Introduction.** Platinum-based chemo have long been the only option for adjuvant therapy after tumor resection in early-stage NSCLC. Osimertinib is EGFR tyrosine kinase inhibitor which demonstrated efficacy as adjuvant therapy in patients with NSCLC.

**Aim.** To evaluate the effects of expanding the use of osimertinib as adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC on reducing cancer mortality in Russia.

**Materials and methods.** According to the ADAURA clinical trial, osimertinib has shown a significant reduction in the risk of recurrence or death, with hazard ratio of 0.17 and a 99% confidence interval of 0.11–0.26,  $p < 0.001$ . However, long-term overall survival data is not yet available in the literature. To evaluate the potential benefits of osimertinib as an adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC, a model was proposed, which aims to describe the time to recurrence and overall survival of patients over a 10-year horizon, with or without use of osimertinib. We also evaluated the additional costs associated with expanding the use of osimertinib for this particular indication.

**Results.** In Russia, the use of osimertinib as an adjuvant therapy for NSCLC has the potential to benefit approximately 1 280 patients annually. Currently, around 450 patients are already receiving osimertinib as adjuvant therapy, leaving room for an additional 830 patients to be considered for this treatment option. If all eligible patients receive osimertinib, it is estimated that there could be a reduction of 683 cancer-related deaths over a span of 10 years. The long-term effects of osimertinib are particularly noteworthy, as they can positively impact the proportion of patients registered for five or more years by an increase of 0.006 percentage points, and among lung cancer patients by 0.231 percentage points. The additional costs associated with this expansion are estimated at 2.2 billion rubles per year.

**Conclusions.** The use of osimertinib as an adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC has a significant and quantifiable impact on reducing cancer-related mortality in Russia.

**Keywords:** lung cancer, osimertinib, overall survival, cancer mortality, budget impact analysis, adjuvant therapy, EGFR tyrosine kinase inhibitor

**Acknowledgements.** The article was prepared as part of the implementation of a research project under the state assignment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

**For citation:** Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N. Expanding the usage of osimertinib as adjuvant therapy for EGFR-mutated NSCLC: a model-based assessment of its impact on reducing cancer mortality in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):132–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-210>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные образования (ЗНО) являются одной из ведущих причин смерти населения Российской Федерации, занимая второе место в структуре смертности после болезней системы кровообращения. В структуре смертности населения РФ от ЗНО наибольший удельный вес приходится на ЗНО трахеи, бронхов и легких – 16,8% [1].

Наиболее распространенным гистологическим типом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), на который приходится до 80–85% от общего числа случаев рака легкого. Около 10–15% пациентов с НМРЛ в США и Европе, а также от 30 до 40% пациентов в Азии имеют мутации в гене *EGFR*, что делает их подходящими для лечения ингибиторами тирозинкиназы EGFR, блокирующими сигнальные пути, которые контролируют рост опухолевых клеток [2–4]. Несмотря на то что в большинстве случаев пациенты с НМРЛ диагностируются на поздних стадиях болезни, когда оперативное вмешательство провести уже невозможно, значительное число пациентов (по оценкам, до 25–30%) на момент установления диагноза имеют операбельную опухоль [5, 6].

При этом если при лечении поздних стадий НМРЛ ИТК EGFR являются признанными стандартами терапии, то для ранних стадий НМРЛ единственной опцией адъювантной терапии до недавнего времени являлась химиотерапия в связи с отсутствием доказательств эффективности ИТК EGFR у данной когорты пациентов. В связи с этим у значительной части пациентов с операбельным НМРЛ возникал рецидив заболевания, несмотря на полную резекцию опухоли. Прорыв в части адъювантной терапии EGFR НМРЛ был достигнут некоторое время назад в связи с появлением ИТК EGFR третьего поколения – осимертиниба.

По итогам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования III фазы ADAURA адъювантная терапия осимертинибом приводит к существенному снижению риска рецидива или смерти (отношение рисков (ОР, англ. *hazard ratio*) 0,17; 99% доверительный интервал (ДИ): 0,11–0,26,  $p < 0,001$ ). Однако на момент публикации первых результатов исследования ADAURA [7] данные об общей выживаемости (ОВ) пациентов были предварительными в связи с малым числом наблюдаемых событий. Таким образом, остается открытым вопрос о наличии или

отсутствии преимуществ в ОВ при применении осимертиниба в адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ.

**Целью исследования** является оценка вклада расширения практики применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ на снижение смертности населения РФ от злокачественных новообразований на горизонте 10 лет.

Для достижения поставленной цели на первом этапе анализа была разработана методика оценки долгосрочной ОВ пациентов, получающих или не получающих адъювантную терапию осимертинибом на основании доступных на момент проведения анализа данных. На втором этапе, на основании собственной методики была проведена оценка вклада практики расширения применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ в снижении смертности населения РФ от злокачественных новообразований, а также (учитывая долгосрочный характер эффекта от данного препарата) в увеличении доли пациентов, состоящих на диспансерном учете пять и более лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Рассматриваемые показания и варианты сравнения

Настоящее исследование выполнялось в отношении одного из зарегистрированных показаний препарата осимертиниб: «адъювантная терапия НМРЛ у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)».

Рассматривалось применение следующих альтернативных вариантов терапии:

1. Осимертиниб в режиме применения 80 мг 1 раз в сутки ± адъювантная платиносодержащая химиотерапия (по выбору врача).
2. Адъювантная платиносодержащая химиотерапия или отсутствие терапии (по выбору врача).

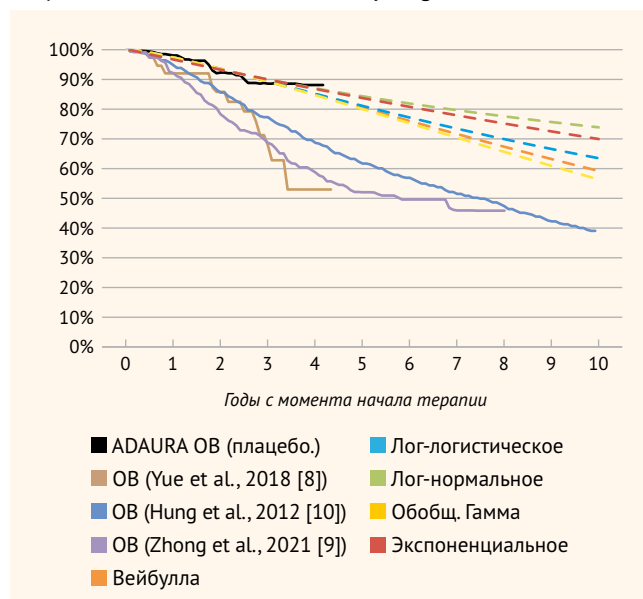
### Долгосрочная оценка общей выживаемости пациентов

В связи с длительным течением НМРЛ при выявлении на ранних стадиях, для демонстрации эффекта от внедрения осимертиниба в рутинную практику адъювантной терапии было принято решение осуществить расчеты на десятилетнем горизонте. Однако, поскольку на момент проведения исследования опубликованные данные об общей выживаемости по итогам РКИ ADAURA [7] ограничивались чуть более чем четырьмя годами, перед нами встала задача долгосрочного прогнозирования общей выживаемости при использовании вышеуказанных вариантов терапии НМРЛ.

На первом этапе нами была предпринята попытка экстраполяции кривых ОВ из исследования ADAURA [7] путем подбора параметров стандартных статистических распределений, наилучшим образом описывающих исследуемые взаимосвязи. Для получения оценок параметров распределений и значений информационных критериев Акаике (AIC) использовалась библиотека "flexsurv" в среде программирования R.

● **Рисунок 1.** Графики экстраполированных кривых общей выживаемости в сценарии отсутствия адъювантной терапии и по результатам исследований реальной клинической практики лечения ранних стадий НМРЛ

● **Figure 1.** Plots of extrapolated overall survival curves in the scenario of no adjuvant therapy and from studies of real clinical practice in the treatment of early stages of NSCLC



Примечание: составлено авторами на основании собственных расчетов и источников [8–10]. ОВ – общая выживаемость.

Для валидации полученного результата графики экстраполированных кривых в сценарии отсутствия адъювантной терапии (текущей практике) были наложены на кривые, опубликованные по результатам исследований реальной клинической практики лечения ранних стадий НМРЛ [8–10]. Представленный на рис. 1 результат свидетельствует о низком качестве прогнозирования, поскольку полученные оценки ОВ оказываются сильно переоценены (экстраполированные кривые значительно выше опубликованных в литературе по результатам изучения реальной клинической практики [8–10]). Одной из возможных причин подобного результата является тот факт, что экстраполяция была построена на небольшом количестве данных по результатам исследования ADAURA [7], что, в свою очередь, не позволило оценить реальные тенденции общей выживаемости. Однако данное ограничение может быть решено посредством построения более сложной математической модели и использованием большего количества данных.

Таким образом, для оценки общей выживаемости пациентов при применении рассматриваемых вариантов было принято решение использовать марковскую модель прогрессирования НМРЛ, предполагающую следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты:

1. Адъювантная терапия НМРЛ после резекции опухоли.
2. Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ (мНМРЛ).
3. Вторая линия терапии мНМРЛ.
4. Паллиативное лечение.
5. Смерть.

Графически структура разработанной модели представлена на *рис. 2*. Варианты терапии пациентов с НМРЛ, рассмотренные в модели, представлены в *табл. 1*.

В зависимости от варианта сравнения все пациенты в первый период моделирования либо получали осимертиниб в качестве адъювантной терапии, либо его не получали. После прохождения одного периода моделирования пациенты могли:

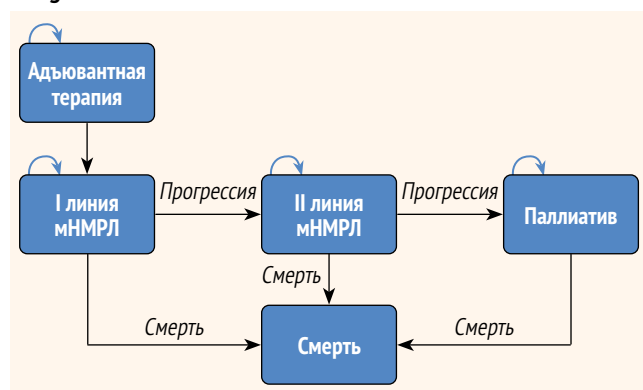
- остаться в прежнем состоянии;
- перейти в последующее состояние вследствие развития рецидива.

После первого рецидива предполагалось, что пациенты могли либо остаться в текущем состоянии, либо при развитии очередного рецидива перейти к следующей линии терапии, либо перейти в конечное состояние – «смерть».

В качестве оценок выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в модели использовались данные, опубликованные по итогам клинических исследований ADAURA [7] (для осимертиниба и плацебо

● **Рисунок 2.** Марковская модель исследования

● **Figure 2.** Markov model structure



в адъювантной терапии НМРЛ только в части ВБП), Impower150 [11] (для схемы терапии АТЕ + БЕВ + ЦИС), TREAT [12] – ПЕМ + ЦИС, применения бевацезумаба в комбинации с ХТ [13] – БЕВ + ПЕМ + ЦИС, LUX-LUNG-3 [14] – афатиниб, NCT00322452 [15] – гефитиниб, EURTAC [16] – эрлотиниб, применения доцетаксела [17], FLAURA [18] – осимертиниб (при рецидиве НМРЛ).

Поскольку в основном данные были опубликованы за период менее десяти лет, применялась методика экстраполяции опубликованных данных путем подбора параметров стандартных распределений, наиболее точно описывающих изучаемые взаимосвязи.

Исходя из указанных вероятностей, был произведен расчет распределения пациентов по состояниям модели в каждом из вариантов сравнения за 10-летний период. В качестве итоговой оценки общей выживаемости использовалась доля пациентов, не находящихся в состоянии «смерть».

На основе полученных оценок общей выживаемости для каждого варианта сравнения были рассчитаны:

- Доля пациентов, живущих на момент окончания периода моделирования (10 лет).
- Медиана общей выживаемости (время, к которому доживает ровно 50% пациентов).
- Среднее число лет жизни за период моделирования (площадь под кривой ОВ).

Кроме того, при помощи модели пропорциональной регрессии Кокса [19] мы также оценили отношение рисков смерти при применении осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ по сравнению с плацебо, а также рассчитали соответствующий 95%-ный доверительный интервал.

Для проверки стабильности полученных результатов был использован вероятностный анализ чувствительности

● **Таблица 1.** Варианты терапии пациентов с НМРЛ, рассмотренные в модели

● **Table 1.** Therapy options for patients with NSCLC considered in the model

Клиническая ситуация	Вариант 1	Вариант 2
Адъювантная терапия	Осимертиниб (80 мг 1 раз в сутки) +/- платиносодержащая ХТ (по выбору врача) – 100%	+/- платиносодержащая ХТ (по выбору врача) – 100%
Рецидив после адъювантной терапии – I линия терапии	Платиносодержащая ХТ: • АТЕ+БЕВ+ЦИС – 40% • ПЕМ+ЦИС – 20% • БЕВ+ПЕМ+ЦИС – 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб (80 мг 1 раз в сутки) – 60%</li> <li>• Афатиниб (50 мг 1 раз в сутки) – 20%</li> <li>• Гефитиниб (250 мг 1 раз в сутки) – 20%</li> <li>• Эрлотиниб (150 мг 1 раз в сутки) – 0%</li> </ul>
Лечение после второго рецидива – II линия терапии	Доцетаксел (75 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 нед.) – 100%	<p>После осимертиниба в I линии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• АТЕ+БЕВ+ЦИС – 40%</li> <li>• ПЕМ+ЦИС – 40%</li> <li>• БЕВ+ПЕМ+ЦИС – 20%</li> </ul> <p>После иных препаратов в I линии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Осимертиниб (80 мг 1 раз в сутки) – 25%</li> <li>• АТЕ+БЕВ+ЦИС – 30%</li> <li>• ПЕМ+ЦИС – 30%</li> <li>• БЕВ+ПЕМ+ЦИС – 15%</li> </ul>
Последующее лечение рецидива после терапии II линии	Паллиативное лечение – 100%	Паллиативное лечение – 100%

Примечание: АТЕ – атезолизумаб (1200 мг каждые 3 нед.), БЕВ – бевацизумаб (7,5 мг/кг каждые 3 нед.), ЦИС – цисплатин (75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.), ПЕМ – пеметрексед (500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.).

с помощью метода Монте-Карло. Критерием результатов для анализа чувствительности был ОР смерти при применении осимертиниба по сравнению с отсутствием адъювантной терапии. Для проведения анализа чувствительности было выполнено 10 тыс. симуляций, в которых использовались случайно сгенерированные значения параметров. В ходе анализа чувствительности рассматривались следующие параметры, влияющие на результат:

1. Значения параметров распределений, используемых для экстраполяции кривых ВБП и ОВ при использовании рассмотренных вариантов сравнения (т. е. вероятности переходов между состояниями модели).
2. Частота назначения рассматриваемых вариантов терапии в I и II линиях метастатического НМРЛ.

Кроме того, были рассчитаны затраты на лекарственную терапию во всех рассмотренных состояниях модели в соответствии с режимами применения, указанными в клинических рекомендациях, и ценами, определенными на основании Государственного реестра предельных отпускных цен. Затраты на платиносодержащую адъювантную ХТ не учитывались, поскольку в обоих сценариях моделирования предполагалась одинаковая длительность, состав и вероятность назначения адъювантной ХТ.

#### Оценка численности целевой популяции исследования

Для определения численности целевой популяции пациентов, доступных для терапии ежегодно, использовался комплексный подход: расчет численности

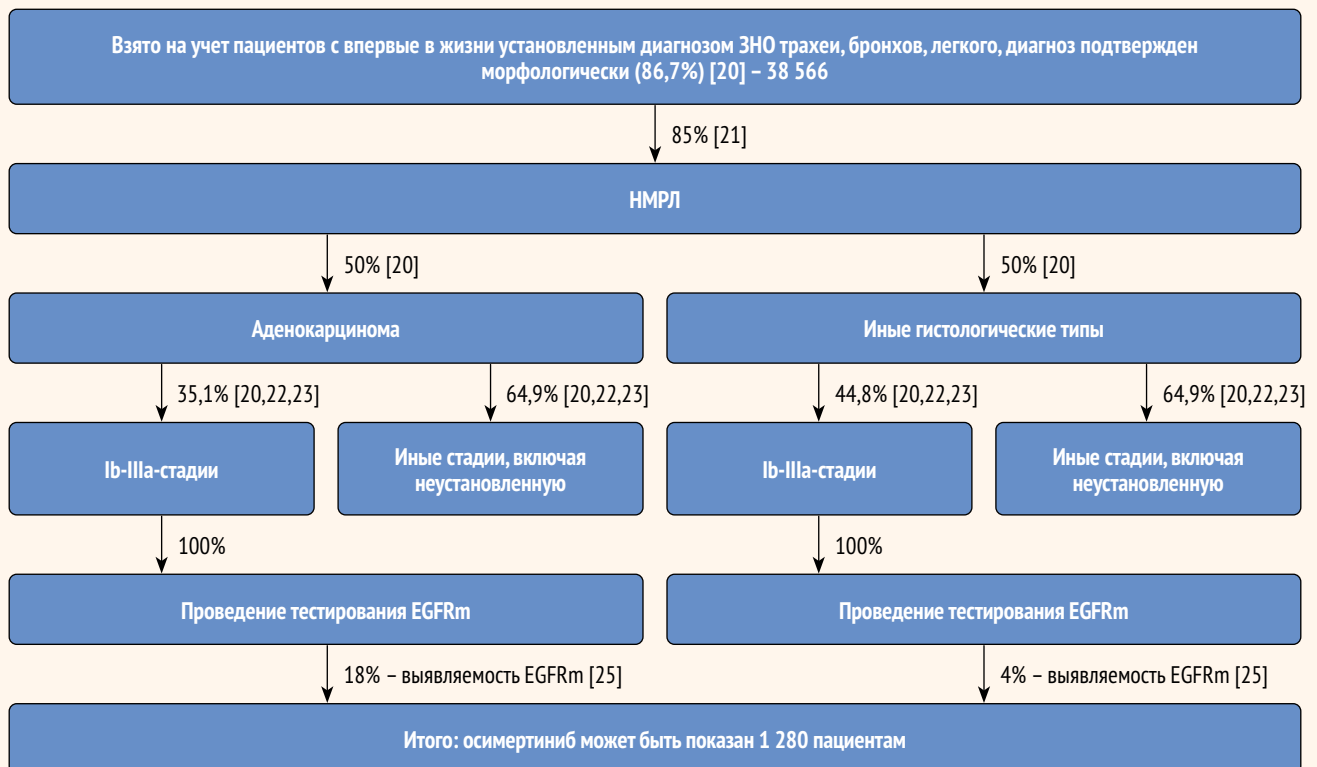
целевой популяции на основании данных официального статистического наблюдения и данных эпидемиологических исследований, обнаруженных в результате систематического поиска (рис. 3). Согласно полученным оценкам, до 1 280 пациентов ежегодно могут получать осимертиниб в адъювантной терапии. По данным производителя по состоянию на октябрь 2022 г., в текущей практике до 450 пациентов получают осимертиниб по рассматриваемому показанию. Таким образом, потенциал для расширения практики применения осимертиниба в адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ составляет до 830 человек.

#### Оценка вклада в снижение смертности

Оценка вклада расширения практики применения осимертиниба в снижении смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) основывалась на представленной ранее методике [26]. Оценка проводилась для двух ключевых показателей: смертность от новообразований (в т. ч. злокачественных) и доля больных, находящихся на учете пять и более лет (как по поводу любых ЗНО, так и ЗНО трахеи, бронхов, легкого).

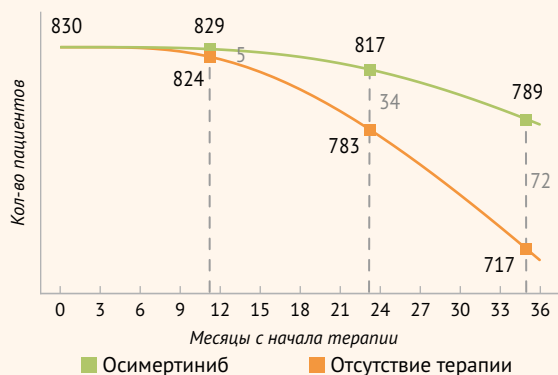
Предположим, что к терапии осимертинибом ежегодно может дополнительно приступать по 830 пациентов. Используя полученные при помощи математического моделирования оценки ОВ, можно оценить количество выживших пациентов в когорте получавших осимертиниб к концу первого года терапии, которое составит 829 человек, а в когорте не получавших

- **Рисунок 3.** Оценка ежегодного количества пациентов, которые могли бы приступить к терапии осимертинибом по показанию адъювантная терапия EGFRm+ НМРЛ [20–25]
- **Figure 3.** Estimated annual number of patients who could start osimertinib therapy for EGFRm+ NSCLC adjuvant therap [20–25]





● **Рисунок 4.** Графическое представление методики оценки вклада препарата в снижение смертности от новообразований  
 ● **Figure 4.** Graphical concept of the methodology for assessing the drug's contribution to reducing neoplastic mortality



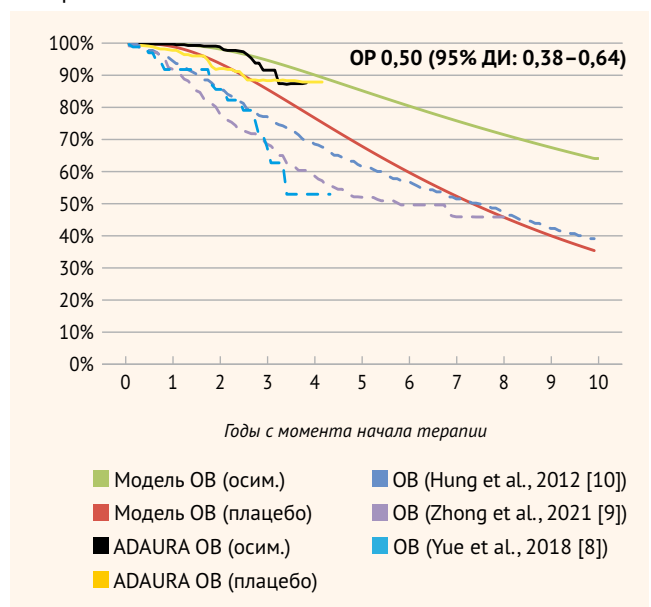
	2023	2024	2025
Когорта 2023	5	29	38
Когорта 2024		5	29
Когорта 2025			5
<b>Итого</b>	<b>5</b>	<b>34</b>	<b>72</b>

осимертиниб – 824 пациента (рис. 4). Таким образом, благодаря расширению практики применения осимертиниба может быть предотвращено 5 случаев смерти за первый год.

Чтобы оценить количество предотвращенных смертей за второй год, необходимо рассчитать разницу между количеством смертей в этот промежуток времени в когорте получавшей осимертиниб (829 – 817 = 12 человек) и количеством смертей в когорте не получавшей терапию (824 – 783 = 41 человек). Таким образом, количество предотвращенных смертей в этой когорте за второй год составляет 41 – 12 = 29 случаев. Кроме того, во втором году приступает к терапии новая когорта численностью в 830 пациентов. Соответственно, в этой когорте также может быть предотвращено до 5 случаев смерти, а общее число предотвращенных смертей за второй год составит 34 случая. Накопленным итогом за два года количество предотвращенных смертей составляет 39 случаев. Подобные расчеты были проведены для каждого года на горизонте исследования в 10 лет.

Численность контингента больных, находящихся на учете пять и более лет (как по поводу любых ЗНО, так и ЗНО трахеи, бронхов, легкого), предполагалась равной фактическому значению за 2021 г. в сценарии текущей практики, а в сценарии предполагаемой практики (с учетом расширения числа назначений осимертиниба в адъювантной терапии НМРЛ) корректировалась на численность предотвращенной смертности от НМРЛ за пять и более лет назад (принцип прочих равных). При этом значения за 2021 г. использовались в качестве базовых: общее число больных, находившихся на учете на конец года по поводу любых ЗНО, – 3 940 529 человек (из них пять и более лет – 2 262 078 человек, или 57,406%),

● **Рисунок 5.** Результаты моделирования по сравнению с опубликованными данным РКИ ADAURA и исследованиями реальной клинической практике по общей выживаемости  
 ● **Figure 5.** Modelling results on overall survival compared with published ADAURA trial data and real-world clinical trials



ОБ – общая выживаемость

а по поводу ЗНО трахеи, бронхов, легкого – 138 854 человека (из них пять и более лет – 62 464 человека, или 44,985%) (Анон., б.д.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Долгосрочная выживаемость пациентов, получавших варианты сравнения

Результаты моделирования кривых ОБ пациентов при использовании рассматриваемых вариантов терапии, а также сравнение полученной кривой ОБ с данными, опубликованными по итогам РКИ ADAURA (Анон., n.d.) и исследованиями реальной клинической практики, приведены на рис. 5.

К моменту окончания моделирования через 120 мес. после начала терапии было живо 64,0% пациентов, получавших осимертиниб в качестве адъювантной терапии, в то время как в сценарии без осимертиниба в адъювантной терапии – 35,3% (табл. 2).

Медиана ОБ по данным моделирования не была достигнута в сценарии «Осимертиниб» и составила 88 мес. в сценарии «Отсутствие терапии» (в базовом сценарии).

За период моделирования среднее количество лет жизни пациента, получавшего осимертиниб, составило 8,5 года, а в сценарии отсутствия терапии – 6,9 года.

Отношение рисков смерти для осимертиниба, по сравнению с отсутствием терапии, составило 0,50 (95% ДИ: 0,38–0,64). Таким образом, по итогам проведенного анализа применение осимертиниба в адъювантной терапии позволяет статистически значимо увеличить ОБ больных, по сравнению с плацебо, снизив соответствующий риск на 50%.

● **Таблица 2.** Оценка значений ОВ по результатам моделирования по сравнению с опубликованными данными РКИ ADAURA при применении осимертиниба и отсутствии адъювантной терапии у пациентов с EGFR+ НМРЛ

● **Table 2.** Overall survival in the model compared with ADAURA trial data for osimertinib and placebo in patients with EGFR+ NSCLC

Временной период	Осимертиниб		Плацебо	
	Модель	ADAURA	Модель	ADAURA
12 мес.	99,8%	99,8%	99,2%	97,8%
24 мес.	98,4%	98,9%	94,3%	92,1%
36 мес.	95,1%	91,6%	86,4%	88,3%
48 мес.	90,5%	-	77,5%	87,9%
60 мес.	85,7%	-	68,6%	-
72 мес.	80,8%	-	60,3%	-
84 мес.	76,2%	-	52,9%	-
96 мес.	71,8%	-	46,2%	-
108 мес.	67,8%	-	40,4%	-
120 мес.	64,0%	-	35,3%	-

● **Таблица 3.** Вклад расширения практики применения осимертиниба в адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ в снижение смертности от новообразований

● **Table 3.** Effects of expanding the use of osimertinib as adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC on reducing cancer mortality

Показатель	2027 г.	2030 г.	2032 г.
Возможное кол-во предотвращенных смертей (накопленным итогом с 2023 г.), случаев	176	456	683
Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев	69	104	116
Доля пациентов, находящихся на учете 5+ лет (все ЗНО), %	57,406%	57,409%	57,411%
Рост доли пациентов, находящихся на учете 5+ лет (все ЗНО), процентных пунктов	0,001	0,004	0,006
Доля пациентов, находящихся на учете 5+ лет (ЗНО трахеи, бронхов, легкого), процентных пунктов	45,016%	45,127%	45,216%
Рост доли пациентов, находящихся на учете 5+ лет (ЗНО трахеи, бронхов, легкого), процентных пунктов	0,031	0,141	0,231

Примечание: результаты приведены на конец года.

### Вклад расширения практики применения осимертиниба в снижение смертности от новообразования (в т. ч. злокачественных) и анализ влияния на бюджет терапии

Если начиная с 2023 г. ежегодно все 1 280 доступных для терапии пациентов будут приступать к адъювантной терапии осимертинибом EGFR+ НМРЛ (вместо 450 пациентов, как в 2022 г.), то через пять лет, в 2027 г., удастся предотвратить 69 смертей за год, через восемь лет, в 2030 г., – 104 смерти за год, а через десять лет, в 2032 г., – 116 смертей за год. Суммарное количество предотвращенных смертей за десять лет анализа (с 2023 по 2032 г.) составит 683 случая.

С учетом долгосрочного характера действия препарата снижение смертности позволит увеличить долю пациентов, находящихся на учете пять и более лет. При прочих равных данный показатель в разрезе пациентов с любыми ЗНО вырастет с 57,405% в 2021 г. до 57,406% к 2027 г. (на 0,001 процентный пункт), к 2030 г. – до 57,409% (на 0,004 процентных пункта) и к 2032 г. – до 57,411% (на 0,006 процентных пункта).

В разрезе только ЗНО трахеи, бронхов, легкого доля пациентов, находящихся на учете пять и более лет, вырастет с 44,985% в 2021 г. до 45,016% к 2027 г. (на 0,031 процентных пункта), до 45,127% к 2030 г. (на 0,141 процентных пункта) и до 45,216% к 2032 г. (на 0,231 процентных пункта) (табл. 3).

### Анализ влияния на бюджет

Средние расходы на ведение одного пациента, с учетом выбытия с терапии по мере прогрессии заболевания и перехода на последующие линии терапии, в сценарии анализа без применения осимертиниба в адъювантной терапии НМРЛ оцениваются в 255 672 руб. в первом году с момента начала терапии и 7 119 865 руб. за десять лет с момента начала терапии. Применение осимертиниба в адъювантной терапии увеличивает оценку затрат до 3 351 693 руб. в первом году и до 11 575 246 руб. за десять лет с момента начала терапии (табл. 4).

Дополнительные затраты бюджета на обеспечение осимертинибом 830 дополнительных пациентов в год оцениваются в 21,6 млрд руб. за период с 2023 по 2032 г. (2,2 млрд руб. в год).

### ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании осимертиниба выживаемость без рецидива заболевания существенно улучшается, что приводит к более высокой общей выживаемости пациентов, чем при использовании плацебо. Это объясняется тем, что более эффективный контроль заболевания позволяет избежать его рецидива, что, в свою очередь, снижает риск смерти. Полученные результаты говорят о существенных преимуществах в ОВ при применении осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ.

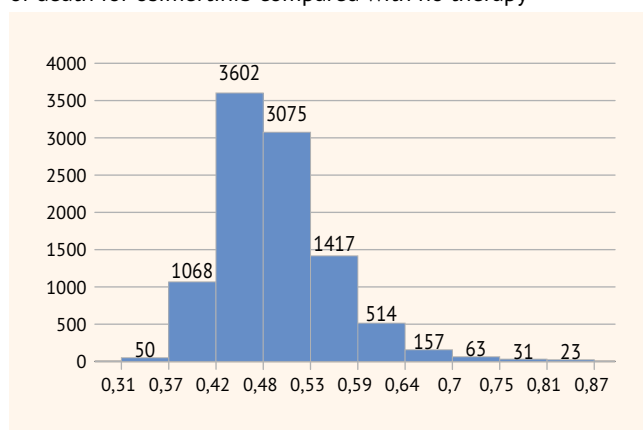
На рис. 6 показано, как изменение предпосылок моделирования может повлиять на оценку ОР смерти при использовании осимертиниба и отсутствии терапии. Согласно полученным результатам, ни одна из оценок

● **Таблица 4.** Оценка средних затрат на одного пациента в сценариях моделирования, руб.  
 ● **Table 4.** Estimated average per-patient costs in simulation scenarios, RUB.

Вид терапии	Первый год терапии			Десять лет терапии		
	Вариант 1	Вариант 2	Разница	Вариант 1	Вариант 2	Разница
Адьювантная терапия	3 316 747	-	3 316 747	9 340 391	-	9 340 391
I линия терапии мНМРЛ	34 899	239 491	-204 592	2 218 457	4 168 998	-1 950 541
II линия терапии мНМРЛ	47	16 181	-16 133	16 398	2 950 867	-2 934 469
Итого	3 351 693	255 672	3 096 021	11 575 246	7 119 865	4 455 381

Примечание: затраты на платиносодержащую адьювантную ХТ не учитывались, поскольку в обоих сценариях моделирования предполагалась одинаковая длительность, состав и вероятность назначения адьювантной ХТ.

● **Рисунок 6.** Гистограмма отношения рисков смерти для осимертиниба по сравнению с отсутствием терапии, полученных в ходе вероятностного анализа чувствительности  
 ● **Figure 6.** Histogram with sensitivity analysis of hazard ratios of death for osimertinib compared with no therapy



не превышает значение 1,0, что означает, что преимущества осимертиниба по сравнению с отсутствием терапии остаются значимыми при изменении основных предпосылок. Это говорит о высокой устойчивости полученных результатов.

Стоит отметить, что методика, которую мы предложили в рамках настоящего исследования, имеет определенные ограничения, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, при использовании данных РКИ для долгосрочной экстраполяции могут возникнуть искажения, которые в дальнейшем могут привести к смещению оценок общей выживаемости в обоих вариантах сравнения.

Во-вторых, оценка ОВ пациентов была основана на определенных предположениях относительно вариантов лечения пациентов и их эффективности, которые могут отличаться от реальности. Несмотря на то что

использованные подходы соответствуют отечественным клиническим рекомендациям [27], они не могут охватить всю гамму возможных терапевтических вариантов.

В-третьих, для назначения осимертиниба необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на наличие определенной мутации EGFR. Однако в реальной практике не все пациенты подвергаются такому исследованию, что может привести к смещению оценки эффекта от применения данного препарата на показатели смертности от злокачественных новообразований в России.

## Выводы

1. Лечение осимертинибом в адьювантной терапии НМРЛ может быть показано 1 280 пациентам в Российской Федерации ежегодно. С учетом фактической обеспеченности осимертинибом (450 человек) дополнительно препарат может быть показан 830 пациентам в России ежегодно.
2. Если все доступные для адьювантной терапии осимертинибом пациенты начнут получать препарат, смертность от новообразований может быть снижена на 683 случая за десять лет.
3. С учетом долгосрочного характера действия препарата это позволит увеличить долю пациентов, находящихся на учете пять и более лет (по поводу всех ЗНО), на 0,006 процентных пункта, а среди пациентов с раком легкого – на 0,231 процентных пункта.
4. Дополнительные затраты бюджетной системы РФ на расширение практики применения осимертиниба в адьювантной терапии EGFR+ НМРЛ оцениваются в 2,2 млрд руб. в год.

Поступила / Received 04.05.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2023  
 Принята в печать / Accepted 03.06.2023

## Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2022. 250 с. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smernost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf).

Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 250 p. (In Russ.) Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smernost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf).



2. Szumera-Ciećkiewicz A., Olszewski W.T., Tysarowski A., Kowalski D.M., Głogowski M., Krzakowski M. et al. *EGFR* mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(12):2800–2812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3843260>.
3. Keedy V.L., Temin S., Somerfield M.R., Beasley M.B., Johnson D.H., McShane L.M. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (*EGFR*) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line *EGFR* tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2121–2127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8923>.
4. Ellison G., Zhu G., Moulis A., Dearden S., Speake G., McCormack R. *EGFR* mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol.* 2013;66(2):79–89. <https://doi.org/10.1136/clinpath-2012-201194>.
5. Datta D., Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest.* 2003;123(6):2096–2103. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2096>.
6. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol.* 2010;21(7 Suppl.):vii196–vii198. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq376>.
7. Wu Y.L., Tsuboi M., He J., John T., Grohe C., Majem M. et al. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
8. Yue D., Xu S., Wang Q., Li X., Shen Y., Zhao H. et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):863–873. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30277-7).
9. Zhong W.Z., Wang Q., Mao W.M., Xu S.T., Wu L., Wei Y.C. et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) *EGFR*-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):713–722. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01820>.
10. Hung J.J., Jeng W.J., Hsu W.H., Huang B.S., Wu Y.C. Time trends of overall survival and survival after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):397–405. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31823b564a>.
11. Reck M., Mok T., Nishio M., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with *EGFR* mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387–401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0).
12. Kreuter M., Vansteenkiste J., Fischer J., Eberhardt W., Zabeck H., Kollmeier J. et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol.* 2013;24(4):986–992. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds578>.
13. Jiang Z., Zhang Y., Yang Y., Yue Z., Pan Z. Efficacy of pemetrexed and carboplatin with or without bevacizumab in lung adenocarcinoma patients with *EGFR* non-T790M mutations after progression on first-line *EGFR*-tyrosine kinase inhibitors. *Thorax Cancer.* 2018;9(9):1151–1155. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12814>.
14. Sequist L.V., Yang J.C.H., Yamamoto N., O'Byrne K., Hirsh V., Mok T. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327–3334. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>.
15. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
16. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239–246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).
17. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V., Pereira J.R., De Marinis F., von Pawel J. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589–1597. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>.
18. Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C., Gray J.E., Ohe Y. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
19. Cox D.R. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1972;34(2):187–202. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>.
20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2022. 236 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
21. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *The state of cancer care in Russia in 2021*. Moscow: P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute of Health of the Russian Federation; 2022, 236 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
22. Duma N., Santana-Davila R., Molina J.R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>.
23. Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В., Бредер В.В., Борисова Т.Н., Юдин Д.И. и др. Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2019;(10):92–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.
24. Marinichenko N.V., Laktionov K.K., Nazarenko A.V., Breder V.V., Borisova T.N., Yudin D.I. et al. Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness in the treatment of patients with non-small-cell unresectable stage III lung cancer: review of literature. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(10):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.
25. Ost D., Goldberg J., Rolnitzky L., Rom W.N. Survival after surgery in stage IA and IB non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):516–523. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-815OC>.
26. Casal-Mouriño A., Ruano-Ravina A., Lorenzo-González M., Rodríguez-Martínez Á., Giraldo-Osorio A., Varela-Lema L. et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):506–518. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.40>.
27. Han B., Tjulandin S., Hagiwara K., Normanno N., Wulandari L., Laktionov K.K. et al. Determining the prevalence of *EGFR* mutations in Asian and Russian patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (aNSCLC) of adenocarcinoma (ADC) and non-ADC histology: IGNITE study. *Ann Oncol.* 2015;26(1 Suppl.). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv050.01>.
28. 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;(6):768–776. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776>.
29. Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Analysis of impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy Onkologii.* 2021;(6):768–776. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776>.
30. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю. и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. М.; 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4).
31. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov Yu.M., Vladimirova L.Yu. et al. *Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical recommendations*. Moscow; 2022. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4).

#### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

---

**Информация об авторах:**

**Авксентьев Николай Александрович**, советник, Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2; научный сотрудник Института прикладных экономических исследований, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1; главный исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; 109378, Россия, Москва, Волгоградский проспект, д. 157, корп. 1; na@nifi.ru

**Макаров Александр Сергеевич**, ведущий исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; 109378, Россия, Москва, Волгоградский проспект, д. 157, корп. 1; am@health-ma.ru

**Сисигина Наталья Николаевна**, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2; научный сотрудник Института прикладных экономических исследований, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1; sisigina@nifi.ru

**Information about the authors:**

**Nikolay A. Avxentyev**, Advisor, Financial Research Institute; 3, Bldg. 2, Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Associate Institute for Applied Economic Studies The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82, Bldg. 1, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia; Head of Research, Health and Market Access Consulting LLC; 157, Bldg. 1, Volgogradsky Ave., Moscow, 109378, Russia; na@nifi.ru

**Alexander S. Makarov**, Lead Researcher Associate, Health and Market Access Consulting LLC; 157, Bldg. 1, Volgogradsky Ave., Moscow, 109378, Russia; am@health-ma.ru

**Natalya N. Sisigina**, Junior Research Associate, Financial Research Institute; 3, Bldg. 2, Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Associate Institute for Social Analysis and Forecasting of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 82, Bldg. 1, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia; sisigina@nifi.ru