



Способы оценки финансовых затрат и клинической пользы противоопухолевой терапии на основе критериев клинической значимости Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

В рамках XIV Съезда онкологов России с международным участием «Диалог поколений» (Казань, 10 апреля 2026 г.) состоялся специализированный симпозиум, посвященный одной из наиболее острых проблем современной онкологии – поиску баланса между клинической эффективностью инновационных противоопухолевых препаратов и их стоимостью в условиях бюджетных ресурсов.

Профессор РАН,
д.м.н. Д.А. Носов



Открывая симпозиум, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии Центральной клинической больницы Управления делами Президента РФ, профессор РАН, д.м.н. Дмитрий Александрович Носов представил разработанную экспертной группой Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) шкалу оценки клинической значимости противоопухолевой терапии. Он подчеркнул, что вхождение в новый технологический цикл сопровождается бурным развитием биомедицинских технологий и внедрением новых оригинальных препаратов. С одной стороны, это улучшает результаты лечения, с другой – приводит к неконтролируемому росту финан-

Критерии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) для оценки клинической значимости противоопухолевой терапии – основные принципы и опыт других стран

совых затрат. Так, за четыре года (2019–2023 гг.) Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило для использования 244 противоопухолевых препарата. В 2023 г. зарегистрированы 13 новых оригинальных препаратов и расширены показания для использования 28 ранее зарегистрированных препаратов для лечения солидных опухолей. Средняя стоимость терапии достигла 20 000 долларов США в месяц. В результате изменений наблюдается высокая финансовая нагрузка и отсутствие четкого понимания критериев клинической пользы для использования уже зарегистрированных препаратов. Становится очевидным, что в мире ни одна программа госгарантий не может обеспечить в полном объеме выполнение клинических рекомендаций по противоопухолевой терапии.

На примере рака молочной железы (РМЖ) эксперт продемонстрировал, что выполнение всех существующих клинических рекомендаций по лекарственному лечению забо-

левания на разных стадиях требует финансовых затрат, значительно превышающих объем выделенных для этих целей бюджетных средств. При этом он отметил, что РМЖ является одним из наиболее распространенных видов злокачественных опухолей у женщин во всем мире, в том числе и в России.

Полученные данные демонстрируют необходимость создания инструмента для принятия решений о выборе терапии онкологического заболевания с учетом баланса между ее стоимостью и возможной клинической пользой на основе объективной интерпретации данных клинических исследований. В этой связи ключевой задачей стала разработка стандартизированного подхода к стратификации клинического выигрыша от применения противоопухолевой терапии. Впервые критерии оценки клинической значимости противоопухолевой терапии были предложены Европейским обществом медицинских онкологов (ESMO) в 2015 г. Данные критерии были основаны на показателях общей выживаемости (ОВ), выживаемости без

XIV Съезд онкологов России с международным участием
«Диалог поколений»

прогрессирования (ВБП), качества жизни и прогноза.

Основные принципы шкалы ESMO: излечение пациента важнее отсрочки смерти; ОВ важнее, чем суррогатные маркеры, такие как ВБП или частота объективных ответов (ЧОО); снижение частоты рецидивов и увеличение времени до прогрессирования при излечимых ситуациях важнее, чем ВБП или ЧОО на инкурабельных поздних стадиях. По словам эксперта, при разработке объективной оценки эффективности лекарственных противоопухолевых препаратов в ходе клинических исследований рабочей группой RUSSCO учитывались критерии, предложенные европейскими специалистами. Однако шкала RUSSCO отличается от критериев ESMO рядом ключевых особенностей. Прежде всего, в соответствии с критериями RUSSCO подходы к противоопухолевой терапии разделены на четыре категории в порядке убывания клинической значимости:

- Терапия с целью излечения. Включает нео- и/или адъювантную (пред- или послеоперационную) терапию, а также другие излечивающие опции – класс 0.
- Терапия, которая не является «излечивающей», но увеличивает продолжительность жизни (ОВ) – класс I.
- Терапия, которая не является «излечивающей», но увеличивает только время до прогрессирования (ВБП) – класс II.
- Терапия, которая не улучшает ОВ и ВБП, но увеличивает только частоту объективных ответов – класс III.

Внутри каждого класса дополнительно выделяются градации А, В, С – в зависимости от степени значимости и величины прироста: например, для класса 0 при достоверном улучшении трехлетней ОВ более 5% присваивается буква А, при улучшении менее 3% – С.

Иллюстрируя работу шкалы, профессор Д.А. Носов привел пример с PARP-ингибитором олапарибом у пациентов с BRCA-мутациями при различных онкологических

заболеваниях. При операбельном РМЖ поддерживающая терапия дает снижение абсолютного риска смерти на 3,4%, снижение риска рецидива – на 7,3%, что соответствует классу 0В. При раке поджелудочной железы тот же препарат увеличивает лишь время до прогрессирования на 3,6 месяца (продолжительность жизни – на две недели), что переводит его в класс IIА. Кроме того, в шкале RUSSCO учитывается переносимость терапии: в зависимости от частоты отмены препарата из-за токсичности добавляется дополнительный буквенный индекс.

Ключевое отличие шкалы RUSSCO от исходной шкалы ESMO заключается в более жестких требованиях к потенциально излечивающей терапии (снижение риска смерти и прогрессирования – класс 0).

Так, по критериям ESMO, основанным на нижней границе доверительного интервала hazard ratio (HR) для ВБП (0,68; нижняя граница 0,60), для адъювантной терапии ингибитором циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6) абемациклибом (исследование MonarchE) при РМЖ получена максимальная клиническая значимость еще до получения данных по ОВ (уровень А – максимальный). В соответствии с критериями RUSSCO, у этой опции наблюдалась меньшая степень клинической значимости. При медиане времени наблюдения шесть лет улучшение показателей ОВ составило 1,3%, что соответствует незначительной клинической значимости (класс IC).

Безусловно, одним из преимуществ шкалы RUSSCO перед ESMO является использование точного показателя отношения рисков (среднее значение HR) вместо нижней границы доверительного интервала. Другим важным нововведением шкалы RUSSCO стала интегрированная система подгруппового анализа, что важно для выделения приоритетных подгрупп пациентов, получающих максимальную пользу от терапии. Профессор Д.А. Носов напомнил, что многие препараты демонстрируют эффективность

у пациентов лишь в определенных молекулярно-генетических подгруппах, тогда как в общей популяции эффект «размывается».

Примером этому является комбинация абиратерона с олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (РПЖ). По критериям ESMO, эта терапевтическая опция имеет средний уровень клинической значимости и может быть рекомендована для всех пациентов в качестве первой линии при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ. В свою очередь, критерии RUSSCO подразумевают определение значимости противоопухолевой терапии в зависимости от ее эффективности в конкретной подгруппе. В частности, анализ результатов исследования PROPEL показал, что комбинация абиратерона с олапарибом при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ рекомендуется только для пациентов с HRR генетическими нарушениями и мутациями BRCA. При использовании данной опции в этой подгруппе пациентов отмечается высокая клиническая значимость по сравнению с остальной популяцией больных метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. Для всей популяции клиническая значимость минимальна (класс II–III), а для подгруппы с мутациями BRCA1/2 – максимальна (класс IA). Таким образом, шкала, подготовленная российскими экспертами, является наиболее объективной, строгой и независимой от мнения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки клинической значимости противоопухолевой терапии.

Завершая доклад, профессор Д.А. Носов подчеркнул, что разработанная шкала может стать объективным инструментом для поиска баланса между стоимостью и клинической пользой противоопухолевой терапии. Он поблагодарил экспертную группу, участвовавшую в разработке шкалы RUSSCO, и выразил надежду на совместную работу с финансистами для внедрения критериев в реальную практику распределения ресурсов.



Г.Г. Макиев

Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Георгий Георгиевич Макиев прокомментировал неконтролируемый рост затрат на противоопухолевую лекарственную терапию и необходимость разработки инструментов для рационального распределения ресурсов с выделением подгрупп пациентов, получающих наибольший выигрыш в продолжительности жизни. В последние годы в мире наблюдается значимый рост затрат на противоопухолевую лекарственную терапию. По данным испанского исследования, за последние 10 лет удельный рост затрат на противоопухолевую терапию составил 12% по отношению ко всем фармакологическим расходам. Отчеты американских экспертов также демонстрируют устойчивое увеличение расходов на дорогостоящие препараты для лечения онкологических заболеваний. В ближайшие пять лет прогнозируется их повышение еще на 10–13%. При этом анализ рандомизированных клинических исследований, на основании которых регистрируются новые препараты, показывает, что лишь треть из них в дальнейшем демонстрирует достоверное улучшение показателей ОВ. На сегодняшний день для оценки эффективности противоопу-

Методы оценки эффективности и целевого использования средств на лекарственную терапию. Как определять подгруппы пациентов для дорогостоящей терапии с точки зрения достижения целевых показателей продолжительности жизни и смертности?

холевой терапии в Европе применяют принципы HTA (Health Technology Assessment). Это междисциплинарный процесс, в котором используются четкие методы для определения ценности медицинских технологий и поддержки принятия решений в сфере здравоохранения, с учетом экономической эффективности. Наиболее известной структурой, которая работает по принципам HTA, является организация NICE (Великобритания). Ее деятельность направлена на повышение эффективности здравоохранения за счет использования доказательной базы и на обеспечение доступности высокотехнологичных методов лечения для населения.

Как отметил эксперт, на современном этапе в разных странах наблюдается отсутствие единства в оценке эффективности противоопухолевой терапии, связанное с особенностями проведения клинических исследований. По данным анализа, причинами проблем, связанных с оценкой клинической эффективности лекарственной терапии онкологических больных, могут быть обобщение результатов клинических испытаний в конкретных контекстах использования, неопределенность в оценке суррогатных показателей, разногласия в оценке однорукавных и basket-исследований, исследований non-inferiority, а также задержка или отсутствие пострегистрационных исследований.

Высокая стоимость противоопухолевой лекарственной терапии, рост расходов в сфере здравоохранения и недостатки существующих систем оценки медицинских технологий для адаптации распределения ресурсов приводят к потребности разработки новых

подходов к оценке эффективности клинической значимости лечения. В европейских странах для детальной оценки клинической эффективности противоопухолевой терапии наиболее популярна шкала ESMO. Эксперты Американского общества клинической онкологии (ASCO) также разработали критерии оценки ценности терапии, которые учитывают клиническую значимость лечения. Однако даже между шкалами ESMO и ASCO существует очень низкая корреляция, что связано с различиями в методологии. Так, в одной учитывают подгрупповой анализ, оценивают токсичность, а в другой нет.

По мнению Г.Г. Макиева, в этом контексте шкала RUSSCO представляет собой попытку создать более совершенную метрику. Основные преимущества шкалы RUSSCO перед ESMO включают: интегрированную систему интерпретации подгрупповых анализов (отсутствует в других шкалах); более жесткие требования к режимам потенциально излечивающей терапии; акцент на приоритетной оценке влияния препаратов на продолжительность жизни пациентов; использование показателя отношения рисков (HR) вместо нижней границы доверительного интервала; более детальный учет перекрестного дизайна (crossover) во всех категориях; унифицированный подход к оценке исследований эквивалентности и однорукавных, а также исследований орфанных заболеваний (по тем же категориям ОВ, ВБП и ЧОО, а не отдельно, как в ESMO); меньшее значение отводится токсичности и влиянию качества жизни для формирования итогового балла клинической значимости. Токсичность оценивается преимущественно по частоте отмеченных препаратов.

XIV Съезд онкологов России с международным участием
«Диалог поколений»

Особое значение для современной онкологической практики имеет вопрос выделения подгрупп пациентов для дорогостоящей терапии с точки зрения отдаленных результатов – достижения целевых показателей продолжительности жизни и смертности. Эксперт отметил, что критерии RUSSCO особенно наглядно демонстрируют эту возможность благодаря уникальной системе подгруппового анализа. Многие препараты регистрируются на основе анализа подгрупп, и в шкале ESMO такие опции оцениваются невысоко, если подгрупповой анализ не был запланирован изначально. Однако при наличии биологического обоснования и подтверждающих данных из других исследований шкала RUSSCO позволяет пересмотреть оценку в сторону повышения.

Г.Г. Макиев также затронул более сложный сценарий, когда разные исследования показывают противоречивые результаты – пока ни одна шкала в мире не дает четких указаний, как поступать в таких случаях. Наиболее правильным решением было бы интегрировать в шкалу RUSSCO оценку метаанализов, что планируется в будущих версиях. В качестве примеров он привел метаанализ по иммунотерапии рака желудка в первой линии, показавший наибольшую эффективность при экспрессии PDL по CPS выше 10, а также метаанализы по тройной комбинации противоопухолевых препаратов при РПЖ, выявившие максимальную пользу у пациентов с синхронным метастатическим поражением. Другой важной проблемой является выбор контрольной группы в исследованиях. Так, в исследованиях с участием пациентов со светлоклеточным раком почки показано, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом и препарат пазопаниб получают одинаковые баллы по шкале ESMO, хотя клинически предпочтение очевидно отдается иммунотерапии.

Причина в разных контрольных группах: эффективность комплекса ниволумаб + ипилимумаб сравнивали с эффективностью устаревшего сорафениба, который уже много лет не применяется для лечения рака почки, и схожие показатели прироста выживаемости привели к одинаковой оценке.

Докладчик предположил, что включение данных метаанализа в оценку клинической эффективности терапии могло бы скорректировать этот недостаток. По его мнению, отдельное внимание необходимо уделять выбору релевантных конечных точек. Как известно, за последние десятилетия доля регистраций препаратов на основе показателей ВБП увеличилась, тогда как на основе ОВ – уменьшилась. При этом ОВ остается наиболее значимым показателем эффективности терапии для онкологических пациентов. Возникают два вопроса: какой прирост считать значимым и какие суррогатные точки вообще коррелируют с ОВ? Согласно данным исследований прошлых лет, достоверная связь между ВБП и ОВ установлена лишь для ограниченного числа клинических ситуаций: адъювантная химиотерапия колоректального рака, лечение диссеминированного HER2-позитивного РМЖ, платинорезистентного рака яичников и, возможно, рака головы и шеи. В остальных случаях корреляция низкая, а в современных исследованиях с высоким процентом crossover и доступностью последующих линий терапии проследить связь становится еще сложнее. В качестве наиболее перспективного суррогата ОВ можно отметить годовую (одно-, двух-, трехлетнюю) выживаемость, которая наиболее достоверно предсказывает медиану ОВ.

Г.Г. Макиев отметил, что, несмотря на существование шкал клинической значимости, в реальной практике они используются крайне редко. Анализ регистраций в Европе показал, что лишь 25–31% зарегистрированных онкопрепа-

ратов относятся к высоким баллам ESMO, то есть большинство имеют низкую клиническую значимость. Тем не менее Г.Г. Макиев привел два успешных примера внедрения таких инструментов на национальном уровне. В Израиле (по данным 2018 г.) регистрация онкологических препаратов проводилась именно на основе шкалы ESMO: за год было одобрено 11 препаратов с высокой пользой (балл 4–5), семь – со средней (балл 3) и только один – с низкой. Некоторые средства с низкой эффективностью не были включены в бесплатную помощь. В Казахстане в 2022 г. провели анализ клинических рекомендаций на основе шкалы ESMO, что позволило увеличить число целевых лекарственных средств в национальном пакете льгот с шести до 13, изменить или объединить 30 протоколов лечения, изъять из формуляра малоценные или избыточные средства по таким локализациям, как РМЖ, рак головы и шеи, рак почки и меланома. В итоге проведенные мероприятия способствовали улучшению доступности и качества помощи онкологическим больным в рамках всеобщего медицинского страхования.

В заключение Г.Г. Макиев отметил, что неуклонный рост затрат на противоопухолевую терапию создает острую потребность в инструментах оценки клинической значимости. Он выделил основные задачи существующих систем, которые в значительной степени уже решены или могут быть решены с помощью шкалы RUSSCO. К ним можно отнести: адекватную оценку подгрупповых анализов и метаанализов, ужесточение критериев оценки, приоритет продолжительности жизни (ОВ, годовая выживаемость) над суррогатами, корректную интерпретацию суррогатных конечных точек, а также учет особенностей одноармных исследований и исследований non-inferiority, решение проблемы преждевременной остановки исследования или crossover.



К.м.н.
Е.В. Глазкова

Продолжил симпозиум доклад заведующей онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н. Елены Владимировны Глазковой. Она подробно рассказала о практических аспектах применения критериев RUSSCO при лечении локализованного РМЖ.

Локализованный РМЖ представляет собой ситуацию, в которой онкологи рассчитывают на полное излечение пациентки, и государство готово инвестировать максимальные средства для сохранения жизни пациентки. В 2024 г. в РФ выявлено 84 437 случаев РМЖ, из них 17 400 пациенток со II–III стадиями РМЖ, что и составляет целевую популяцию для обсуждаемых терапевтических стратегий.

Сегодня хорошо известно, что HER2-позитивный РМЖ относится к категории заболеваний, требующих дорогостоящего лечения. По словам докладчика, результаты исследования HERA стали основой для определения стандарта адъювантной терапии трастузумабом при HER2-положительном РМЖ. Однако при первом анализе не было показано выраженной магнитуды клинической значимости класса A на фоне адъювантной терапии трастузумабом. Отдаленные результаты исследования при 11-летнем наблюдении продемонстрировали дельту различий в показателях

Терапия локализованного рака молочной железы с позиции критериев клинической значимости RUSSCO – «всем все» или «по потребности»?

ОВ между группами сравнения и терапии трастузумабом в течение года, составившую 6%. Это позволило отнести данную терапевтическую опцию к классу IA по критериям RUSSCO, то есть к жизнеспасающей и обязательной у пациентов с HER2-положительным ранним РМЖ.

Применение двойной анти-HER2 блокады считается классическим подходом к лечению, начиная со стадии IIA HER2-позитивного РМЖ. Исторически важное исследование NEOSPHERE показало, что терапия пертузумабом и трастузумабом в сочетании с доцетакселом увеличивает частоту полной патоморфологической регрессии (pCR) почти на 20%, что соответствует классу клинической значимости IC.

В исследовании TRYPHAENA участвовали пациентки с ранним местнораспространенным HER2-позитивным РМЖ. В рамках исследования установлено, что пертузумаб в сочетании с химиотерапией на основе трастузумаба повышает эффективность при раннем и распространенном HER2-позитивном РМЖ. Это исследование стало основанием для широкого применения режима ТСНР (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб) в клинической практике для неоадъювантной терапии при HER2-позитивном РМЖ. Однако отдаленные результаты выживаемости для этих исследований отсутствуют. Как отметила Е.В. Глазкова, исследования реальной клинической практики также позволяют оценить эффективность противоопухолевой терапии с позиции критериев клинической значимости. Анализ данных Нидерландского регистра реальной клинической практики (более 1000 пациенток) показал, что добавление пертузумаба к нео-

адъювантной химиотерапии на основе трастузумаба значительно увеличивает частоту достижения pCR (более чем на 30%) при рецептор-негативном HER2-позитивном РМЖ. Подгрупповой анализ выявил, что наибольшая эффективность двойной блокады анти-HER2 отмечается у пациенток с местнораспространенными опухолями, N+ статусом опухоли, высокой степенью злокачественности опухоли и молодого возраста. Напротив, более возрастные пациентки с РМЖ T2N0 могут рассматриваться как кандидаты на первичное хирургическое лечение.

В исследовании APHINITY изучали эффективность пертузумаба при добавлении к адъювантному трастузумабу и химиотерапии, а также влияние его на исходы у пациенток с HER2-положительным ранним РМЖ. Показано, что добавление пертузумаба к терапии трастузумабом может быть более эффективным у пациенток с высоким риском рецидива заболевания, особенно при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы. При этом добавление пертузумаба к стандартной терапии трастузумабом и химиотерапией не дает преимуществ при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов (N0). При наличии поражения регионарных лимфатических узлов (N+) добавление пертузумаба демонстрировало преимущество. За три года наблюдения риск развития инвазивного РМЖ был снижен на 23% по сравнению с монотерапией трастузумабом. По словам докладчика, к шестому году наблюдения удалось снизить бессобытийную выживаемость лишь на 4%. Таким образом, магнитуда клинической значимости – класс IC (наименее приоритетная терапия).

XIV Съезд онкологов России с международным участием
«Диалог поколений»

Еще одним подходом в лечении HER2-положительного РМЖ является постнеоадъювантная терапия. По результатам исследования KATHERINE, в котором изучали эффективность терапии трастузумабом эмтанзином (T-DM1) у пациенток с HER2-положительным РМЖ с резидуальной опухолью после неоадъювантной химиотерапии, к семи годам наблюдения дельта ОВ составила почти 4,7%, что соответствует классу IB по критериям оценки клинической значимости противоопухолевой терапии (более приоритетная, но уступающая адъювантному трастузумабу). Е.В. Глазкова подчеркнула, что, несмотря на активное применение двойной анти-HER2 блокады, не всем пациенткам с HER2-положительным РМЖ необходимо столь агрессивное лечение. Тем не менее применение двойной анти-HER2 терапии увеличивает частоту pCR и позволяет точнее выделить прогностически благоприятную группу и отобрать пациентов для дорогостоящей постнеоадъювантной терапии. Далее докладчик рассмотрела особенности лечения тройного HER2-негативного РМЖ. Исследование Keynote-522 – регистрационное исследование для применения пембролизумаба в неоадъювантном режиме тройного HER2-негативного РМЖ. В данное исследование включались пациентки со II–III стадиями заболевания (преимущественно IIA). Стратификация проводилась в зависимости от статуса лимфатических узлов, размера опухоли и статуса введения карбоплатина. Пациентки получали неоадъювантную химиотерапию с пембролизумабом или без него. Добавление пембролизумаба увеличило частоту pCR примерно на 15% вне зависимости от статуса PD-L1. К трем и пяти годам наблюдения дельта бессобытийной выживаемости составила около 8%. Однако, по данным ОВ, представленным на ESMO в 2025 г.,

дельта составила лишь 4,9%. Подгрупповой анализ не позволил выделить когорты пациентов, которые выигрывают от данной терапевтической опции больше других. Магнитуда клинической значимости определена как уровень IB. Кроме того, на фоне неоадъювантной химиотерапии с пембролизумабом у каждой восьмой пациентки развивались иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ) 3–5-й степени, включая летальные исходы даже при IIA стадии, а у каждой десятой – гипотиреоз, требующий пожизненной коррекции. В исследовании OlympiA оценивали эффективность и безопасность олапариба в качестве адъювантной терапии у пациентов с тройным HER2-негативным ранним РМЖ высокого риска при наличии мутаций в генах BRCA1/2. В большинстве случаев у пациенток наблюдалась резидуальная опухоль после проведения неоадъювантной химиотерапии, реже – люминальный В HER2-негативный РМЖ. К трем годам наблюдения дельта ОВ составила 3,8%, но к четырем годам она сократилась, что также соответствует уровню магнитуды клинической значимости IB. Подгрупповой анализ показал, что пациентки, получавшие препараты платины, практически не выигрывали от добавления олапариба. Полученные данные позволяют сделать вывод, что назначение адъювантного олапариба показано популяции пациенток с резидуальной опухолью при тройном HER2-негативном РМЖ после неоадъювантных линий без платины и при наличии герминальной мутации генов BRCA1/2. Заключительная часть доклада Е.В. Глазковой была посвящена подходам к лечению люминального В HER2-негативного РМЖ. Докладчик рассмотрела две ключевые опции адъювантной терапии ингибиторами CDK4/6. Исследование MonarchE включало пациенток с люминальным В HER2-негативным РМЖ и высо-

ким риском (размер опухоли более 5 см, поражение четырех и более лимфатических узлов или статус опухоли N1 с высокой степенью злокачественности). Пациентки рандомизировались на группы адъювантной эндокринотерапии или эндокринотерапии в комбинации с абемациклибом. При семилетнем наблюдении дельта бессобытийной выживаемости составила 6,5%, однако результаты по показателям ОВ оказались позитивными, но низкими – дельта менее 2%. Магнитуда клинической значимости составила класс IC. Альтернативой выступает исследование NATALEE, в котором изучали эффективность и безопасность трехлетней терапии рибоциклибом у пациенток с умеренным и высоким риском рецидива при раннем РМЖ (HR+HER2-) II и III стадий. Пятилетние результаты наблюдений за пациентками показали дельту бессобытийной выживаемости 4,5% в общей популяции, причем не отмечено различий между пациентками с различными статусами опухоли (N0, N+). Магнитуда клинической значимости – IC. Заканчивая выступление, Е.В. Глазкова констатировала, что уровень клинической значимости адъювантного режима терапии CDK-ингибиторами не позволяет рекомендовать ее каждой пациентке даже при III стадии люминального В HER2-негативного РМЖ. Отсутствие зарегистрированных тест-систем для определения риска не позволяет проводить адекватный отбор пациенток со II стадией заболевания. Кроме того, отсутствуют понятные эффективные опции терапии после прогрессирования на фоне адъювантных ингибиторов CDK4/6. Таким образом, следование критериям RUSSCO помогает дифференцированно подходить к назначению дорогостоящих методов лечения, избегая стратегии «всем все» в пользу действительно обоснованной терапии.



К.м.н.
И.А. Утяшев

Интерпретации критериев клинической пользы RUSSCO для оптимизации затрат при лечении резектабельных и метастатических форм меланомы кожи был посвящен доклад врача-онколога, заведующего отделением клинических исследований Клиники Хадасса, лидера группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам Института онкологии Хадасса (Москва), директора отдела клинических исследований группы компаний «Медскан», к.м.н. Игоря Аглямича Утяшева. Он подробно разобрал два ключевых направления противоопухолевого лечения: неoadъювантную и адъювантную терапию при III стадии (с поражением региональных лимфоузлов) и лечение метастатической (IV) неоперабельной меланомы.

Клиническую значимость неoadъювантной терапии меланомы кожи по критериям RUSSCO оценивали на основании результатов двух крупных исследований. В исследовании SWOG сравнивали адъювантный и неoadъювантный режимы пембролизумаба среди пациентов с меланомой клинической III стадии или олигометастатической резектабельной меланомой IV стадии. Пациентам вводили три курса пембролизумаба до хирургической операции с последующим годичным адъювантным введением того же препарата по сравнению со стандартной тактикой (операция с последующими 18 курсами пембролизумаба). Первичная цель (безрецидивная выживаемость) была достигнута, однако статистически значимого прироста ОВ пока не получено. Ключевым результатом стала четкая корреляция эффективности с пато-

Лекарственное лечение резектабельных и метастатических форм меланомы кожи. Оценка клинической пользы дорогостоящих опций и оптимизация затрат

морфологическим ответом: частота полного патоморфологического ответа достигла 37%, а большого – 52%. Именно пациенты с большим патоморфологическим ответом демонстрировали максимальный выигрыш в показателях безрецидивной выживаемости и ОВ. С позиций критериев RUSSCO данному режиму (пембролизумаб в неoadъювантном режиме) был присвоен уровень клинической значимости С, а с учетом приемлемой переносимости (отмена терапии из-за НЯ не превысила 13%) – 0C1. Подгрупповой анализ исследования свидетельствует, что предоперационное введение пембролизумаба в неoadъювантном режиме показывает преимущество над адъювантным курсом пембролизумаба. Докладчик подчеркнул, что эксперты ожидают результатов по ОВ, поскольку именно неoadъювантные подходы могут продемонстрировать ее прирост при лечении пациентов с меланомой III стадии или резектабельной меланомой IV стадии.

По словам эксперта, интерес вызывает режим неoadъювантной терапии, состоящий из двух введений ипилимумаба и ниволумаба в так называемой перевернутой дозе (ипилимумаб 80 мг, ниволумаб 240 мг). В исследовании III фазы NADINA сравнивали эффективность неoadъювантной терапии (ниволумаб + ипилимумаб) с последующей операцией и операции с последующим адъювантным ниволумабом у пациентов с резектабельной меланомой III стадии. Уникальность этого подхода (ниволумаб + ипилимумаб) заключается в способности у части пациентов предотвратить необходимость в какой-либо последующей адъювантной терапии, что позволяет максимально сэкономить государственные средства. Использовался суррогатный маркер бессобытийной выживаемости, который экспертное сообщество считает наиболее удобным для неoadъювантных подходов. Преимущество по бессобытийной выживаемости и по выживае-

мости без отдаленных метастазов (еще один суррогат ОВ) было достоверным в пользу группы пациентов, получающих неoadъювантную терапию. Подгрупповой анализ показал, что для тех пациентов, у которых был достигнут полный или почти полный (большой) патоморфологический ответ, выживаемость без рецидива и выживаемость без отдаленных метастазов была очень высокой. При применении критериев RUSSCO клиническая значимость терапии ниволумаб + ипилимумаб в неoadъювантном режиме была оценена как уровень В. Несмотря на относительно высокую токсичность (лечение прервано у 10% пациентов в неoadъювантной группе против 18% в группе адъювантного ниволумаба), режим получил магнитуду 0B1, что является самым высоким уровнем среди всех адъювантных и неoadъювантных подходов на сегодняшний день.

Переходя к адъювантной терапии (после лимфодиссекции) резектабельных форм меланомы кожи, И.А. Утяшев подчеркнул, что экспертная группа RUSSCO в настоящее время не рекомендует адъювантное лечение (интерфероны, пембролизумаб, ниволумаб) для стадий IIВ и IIС, хотя формально эти опции допустимы рекомендациями Минздрава России. Основное внимание при назначении адъювантной терапии уделяется стадиям IIIА, IIIВ, IIIC и IV после радикального удаления метастазов. При проведении адъювантной терапии у пациентов с мутациями в гене BRAF V600E стоит отдавать предпочтение комбинированной таргетной терапии.

В ряде исследований (KEYNOTE-054, CheckMate 238) пембролизумаб и ниволумаб в адъювантном режиме продемонстрировали преимущество по безрецидивной выживаемости по сравнению с плацебо или ипилимумабом соответственно, однако клиническая значимость по критериям RUSSCO для обоих препаратов была оценена как уровень С. С учетом частоты отмены терапии в связи с НЯ



XIV Съезд онкологов России с международным участием «Диалог поколений»

магнитуда клинической значимости составила 0C1. Ниволумаб в исследовании CheckMate 238 не показал статистически значимого влияния на выживаемость без отдаленных метастазов и ОВ по сравнению с ипилимумабом. В популяции пациентов с меланомой кожи с BRAF-мутацией, которая определяется у 50% больных, складывается совершенно иная ситуация. По мнению экспертов RUSSCO, предпочтительной опцией у пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене BRAF является комбинация дабрафениба и траметиниба в адъювантном режиме. В исследовании COMBI-AD, в котором сравнивали адъювантную таргетную терапию дабрафенибом и траметинибом с плацебо, была продемонстрирована не только разница в безрецидивной выживаемости, но и статистически достоверное преимущество по выживаемости без отдаленных метастазов и ОВ. Особого внимания заслуживает подгрупповой анализ: максимальная эффективность наблюдалась у пациентов с подтипом мутации BRAF V600E, который составляет 70–90% всех случаев BRAF-мутантных меланом. Если для общей популяции магнитуда клинической значимости дабрафениба с траметинибом в адъюванте расценивается как 0C, то при анализе именно подтипа V600E она повышается до 0A. Таким образом, для клинициста ключевым ориентиром при назначении терапии является влияние на ОВ, которое было достигнуто только для комбинации

дабрафениба с траметинибом у BRAF V600E-позитивных пациентов.

Сравнивая экономическую целесообразность, И.А. Утяшев еще раз подчеркнул, что два введения ипилимумаба с ниволумабом в неоадъювантном режиме при достижении большого патоморфологического ответа могут дать наилучший результат с точки зрения затрат для всех пациентов, тогда как для пациентов BRAF V600E-подтипа магнитуда клинической значимости максимальна именно у адъювантной таргетной терапии.

Лекарственное лечение метастатической меланомы (IV стадия) можно рассмотреть на примере двух ключевых исследований. В исследовании CheckMate 067 сравнивали эффективность и безопасность комбинации ниволумаба и ипилимумаба, монотерапии ниволумабом и монотерапии ипилимумабом у пациентов с ранее нелеченной неоперабельной метастатической меланомой. Результаты исследования показали, что медиана ОВ для комбинации ниволумаба с ипилимумабом достигла 71,9 месяца, а 10-летняя ОВ составила 43%. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировала значительные преимущества в выживаемости и ВВП по сравнению с монотерапией ниволумабом или ипилимумабом. Подгрупповой анализ показал, что такие результаты характерны прежде всего у пациентов с BRAF-мутацией и у больных с экспрессией PD-L1 менее 5%, тогда как при высокой экспрессии PD-L1 разницы между комбинацией

ниволумаба с ипилимумабом и монотерапией ниволумабом нет.

По словам эксперта, исследование DREAMseq является единственным рандомизированным исследованием, которое напрямую сравнило последовательность назначения терапии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене BRAF (старт с иммунотерапии или таргетной терапии). Результаты исследования однозначно свидетельствуют в пользу старта терапии с комбинации ипилимумаба и ниволумаба, так как это обеспечивает преимущество по ОВ у BRAF-позитивных пациентов.

В заключение И.А. Утяшев представил сводную таблицу режимов по убыванию магнитуды клинической значимости, подчеркнув, что наилучшей опцией для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы кожи остается комбинация ипилимумаба с ниволумабом, однако при диком типе BRAF и высокой экспрессии PD-L1 она не отличается от монотерапии ниволумабом. Для симптомных пациентов с поражением головного мозга, принимающих глюкокортикостероиды, недоступна иммунотерапия, поэтому выбор делается в пользу таргетной терапии. Таким образом, при принятии клинического решения следует руководствоваться как шкалой клинической значимости противоопухолевой терапии RUSSCO, так и показателями ОВ, что позволяет не только выбрать наиболее эффективную опцию, но и оптимизировать затраты системы здравоохранения.

Возможные механизмы влияния критериев клинической значимости на финансовое обеспечение противоопухолевой лекарственной терапии

Заместитель генерального директора Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологического здравоохранения Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России Инна Алек-

сандровна Железнякова рассказала об актуальной проблеме сопряжения современных критериев клинической значимости с механизмами финансового обеспечения противоопухолевой лекарственной терапии. Она отметила, что данная проблематика перешла из плоскости теоретических рассуждений в фазу практической реализации, что само по себе является значимым достижением.



И.А. Железнякова



Эксперт прокомментировала объемы государственного финансирования онкологической помощи в нашей стране. В 2026 г. совокупные расходы на онкологию составят 428 млрд рублей, что демонстрирует четырехкратный рост по сравнению с начальным этапом реализации профильных программ. При этом непосредственно на закупку лекарственных препаратов в 2025 г. было направлено порядка 170 млрд рублей, что задает корректную систему координат для последующих расчетов.

На современном этапе особое внимание следует уделить рассмотрению феномена «накопления» пациентов, получающих эффективную терапию. Этот эффект формирует принципиально новую демографическую и финансовую реальность: пациенты, начавшие лечение, продолжают его получать длительное время, в то время как на систему здравоохранения ложится нагрузка по обеспечению терапией как вновь выявленных, так и ранее включенных в программы онкологических больных. Именно этим объясняется запланированное увеличение объемов помощи в дневных стационарах на 176 тысяч случаев в 2026 г.

Следует учитывать, что сокращение одного пациента на неэффективной терапии с короткой продолжительностью жизни не компенсирует затраты на одного пациента, получающего эффективное лечение и живущего долго. Для финансирования одного эффективного случая лечения необходимо прекратить финансирование примерно десяти неэффективных, что иллюстрирует нетривиальность поиска финансовых резервов.

В ходе выступления докладчик представила анализ фактического потребления лекарственных препаратов в возрастном разрезе по всем субъектам РФ. Анализ выявил пик потребления лекарственной терапии среди жителей в возрасте 75 лет, что заставляет пересмотреть отношение к возрасту как к критерию при принятии клинических и финансовых решений. Представленные данные свидетельствуют, что именно когорта 75-летних пациентов демонстрирует максимальную интенсивность потребления лекарствен-

ной терапии, что требует взвешенного подхода при распределении ресурсов между жизнепасающей терапией для пожилых и терапией, продлевающей жизнь на 5–10 лет для более молодых пациентов.

Обсуждая возможные механизмы оптимизации расходов, И.А. Железнякова отметила продолжающиеся дискуссии о перераспределении финансовых средств между регионами. Более конкретные перспективы связываются с моделью оплаты за миллиграмм для редуцируемых противоопухолевых препаратов. Также интерес представляет возможность снижения дозы PD-L1-ингибиторов при раке легкого, что уже нашло отражение в некоторых клинических рекомендациях. Обращает на себя внимание вопрос о стимулировании выбора более дешевого PD-L1-ингибитора со схожей эффективностью.

Одним из ключевых механизмов повышения экономической эффективности использования лекарственных средств в онкологии, считающихся потенциально значимым, является подгрупповой анализ – детальная оценка каждой модели, каждой подгруппы пациентов с определением справедливых тарифов с учетом реальной эффективности терапии. Именно в этой точке финансовый анализ смыкается со шкалой клинической значимости.

К основным условиям, определяющим доступность лекарственной терапии, относят включение препарата: в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в клинические рекомендации и в модель оплаты.

Переходя непосредственно к критериям клинической значимости как возможному инструменту повышения эффективности использования средств и финансового регулирования, эксперт выделила несколько уровней их применения. Наиболее очевидным и профессионально обоснованным представляется использование шкалы RUSSCO для включения или исключения терапии в клинические рекомендации. Более фантастической, но обсуждаемой идеей является применение критериев клинической значимости для дифференциации тарифов, создания

преференций для российских производителей или эффективных схем. Также критерии могут выступать в роли инструмента выбора терапии лечащим врачом и для расчета финансовой потребности с учетом обязательности обеспечения лекарственной терапии по перечню наиболее эффективных лекарственных препаратов. Например, с гарантированным финансированием терапии уровня IA и вариативным – для более низких уровней.

На сегодняшний день можно обозначить ряд проблем, препятствующих внедрению критериев клинической значимости противоопухолевой терапии на практике. Прежде всего это недостаточность информации о достижении целевых показателей в разрезе целевых подгрупп, необходимость стандартизации методики оценки и разработки методики практического применения относительно достижения поставленной цели. Для каждой нозологии требуются детальные расчеты (в разрезе каждой нозологии) с представлением итоговых таблиц и конкретных сумм. Наконец, использование шкалы потребует ее погружения в нормативные правовые акты – процесс, сложность которого сопоставима с внедрением шкалы реабилитационной маршрутизации, прошедшей длительный путь от основы для модели оплаты до включения в порядок оказания медицинской помощи по реабилитации. Резюмируя вышесказанное, И.А. Железнякова обозначила текущее состояние как этап идеологической проработки, требующий дальнейшего методического и нормативного оформления.

Подводя итог симпозиума, спикеры сошлись во мнении, что разработанные экспертами RUSSCO критерии клинической значимости противоопухолевой терапии являются перспективным инструментом для приоритизации дорогостоящих опций лечения. Для их внедрения в практику и систему финансирования ОМС необходима дальнейшая детализация методик, валидация на реальных клинических данных и формирование консенсуса между клиницистами, экспертами по фармакоэкономике и регуляторными органами. ☺