

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ НАЗНАЧАЕМЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ И ЗАКУПАЕМЫХ ТАРГЕТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ НА ТЕРРИТОРИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

¹ Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Санкт-
Петербургский
государственный химико-

фармацевтический
университет»
Министерства
здравоохранения РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

² Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

³ Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Северо-
западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Министерства
здравоохранения РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

Д.Д. Зеликова¹, Д.С. Юрочкин¹, С.Э. Эрдни-Гаряев¹, А.А. Лешкевич¹,
З.М. Голант¹, Д.А. Чагин¹, Н.М. Волков², Ф.В. Моисеенко^{2,3}, В.М. Моисеенко²

MULTIFACTORIAL ANALYSIS OF THE DEPENDENCE OF PRESCRIBED
DIAGNOSTIC TEST SYSTEMS AND PURCHASED TARGETED DRUGS
ON THE EXAMPLE OF LUNG ADENOCARCINOMA IN ST. PETERSBURG

Д.Д. Зеликова¹

Лаборант лаборатории регуляторных
отношений и надлежащих практик
ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России,
197022, Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, 14, лит. А.
ORCID: 0000-0002-2776-3222.

Д.С. Юрочкин¹

Соискатель ученой степени, научный
сотрудник лаборатории регуляторных
отношений и надлежащих практик.
ORCID: 0000-0003-4609-0155.

С.Э. Эрдни-Гаряев¹

Соискатель ученой степени, ассистент
кафедры физической и коллоидной химии.
ORCID: 0000-0001-6297-9304.

А.А. Лешкевич¹

Соискатель ученой степени, младший
научный сотрудник лаборатории
регуляторных отношений
и надлежащих практик.
ORCID: 0000-0002-8160-5401.

З.М. Голант¹

Кандидат экономических наук,
заведующий лабораторией регуляторных
отношений и надлежащих практик.
ORCID: 0000-0003-0256-6692.

Д.А. Чагин¹

Заместитель заведующего лабораторией
регуляторных отношений и надлежащих
практик.
ORCID: 0000-0002-2805-3089.

Н.М. Волков²

Кандидат медицинских наук, врач
первой квалификационной категории,
начальник отделений химиотерапев-
тического и радиотерапевтического
профиля ГБУЗ «Спб КНпЦСВМП(о)»,
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песоч-
ный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

Ф.В. Моисеенко^{2,3}

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий отделением химиотерапии
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клиниче-
ский научно-практический центр
специализированных видов медицинской
помощи (онкологический)», научный
сотрудник научного отдела
инновационных методов терапевтиче-
ской онкологии и реабилитации ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
Научного отдела инновационных
методов терапевтической онкологии и
реабилитации; профессор кафедры
онкологии ФГБОУ ВПО
«Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава РФ.
197758, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

В.М. Моисеенко²

Доктор медицинских наук, профессор,
директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический
центр специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.

D.D. Zelikova¹

Laboratory Assistant of the Laboratory
of Regulatory Relations and Related
Practices, SPCPU,
197022, St. Petersburg,
st. Professor Popov, 14, lit. A.
ORCID: 0000-0002-2776-3222.

D.S. Yurochkin¹

Candidate for a scientific degree, Researcher
of the Laboratory of Regulatory Relations
and Related Practices.
ORCID: 0000-0003-4609-0155.

S.E. Erdni-Garyayev¹

*Candidate for a scientific degree, Assistant, Department of Physical and Colloidal Chemistry.
ORCID: 0000-0001-6297-9304.*

A.A. Lesbkeovich¹

*Candidate for a scientific degree, Researcher of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices.
ORCID: 0000-0002-8160-5401.*

Z.M. Golant¹

*Head of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices.
ORCID: 0000-0003-0256-6692.*

D.A. Chagin¹

*Deputy Head of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices.
ORCID: 0000-0002-2805-3089.*

N.M. Volkov²

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology), 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.

F.V. Moiseenko^{2,3}

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

V.M. Moiseenko²

*Doctor of Medicine, Professor, Director Budgetary Health Institution «Saint-Petersburg clinical and practical center of specialized types of medical care (oncological)».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.*

Цель – проведение фармакоэкономического анализа зависимости назначаемых диагностических тест-систем икупаемых таргетных лекарственных препаратов, применяемых для лечения немелкоклеточного рака легких с мутацией в гене EGFR.

Материалы и методы. Материалами для исследования послужили данные Единой информационной системы в сфере закупок и аналитической базы данных AlphaRM. Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2019.

Результаты и обсуждение. В результате исследования проведен сравнительный анализ лекарственной терапии, назначаемой пациентам с немелкоклеточным раком легких с мутацией в гене EGFR. Было выявлено, что на данный момент наиболее эффективным лекарственным препаратом является осимертиниб, но его стоимость очень высока, поэтому назначение препарата должно сопровождаться проведением молекулярно-генетического исследования, чтобы обосновать закупку. В 2020 году для проведения исследований в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи был введен отдельный соответствующий норматив. Однако в ходе проведенного анализа были выявлены различия в объемах закупки таргетных препаратов и количества проводимых диагностических исследований.

Заключение. В ходе проведенного исследования было выявлено, что 44% пациента с положительным диагнозом НМРЛ EGFR+ все еще не обеспечены необходимыми лекарственными препаратами.

По результатам проведенного анализа сделан вывод о том, что существующая на данный момент система лекарственного обеспечения онкологических пациентов требует создания единых механизмов, позволяющих оценивать сопоставимость проводимых диагностических процедур с объемом таргетной лекарственной терапии с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи и рационализации использования средств государственного бюджета. В настоящее время необходимо усовершенствовать порядки и механизмы допуска на рынок лекарственных препаратов и диагностических тест-систем. В частности, в рамках проведения процедуры государственной регистрации и на основании клинико-экономического анализа целесообразно определять виды новых медицинских технологий, предусматривая соответствующие тарифы на диагностические процедуры, конкретизировать объемы бюджетных затрат в рамках территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и программ льготного лекарственного обеспечения населения, повышая уровень экономического обоснования расчетов соответствующих тарифов и прогнозирования потребности.

Ключевые слова: Немелкоклеточный рак легких, EGFR мутация, лекарственное обеспечение, таргетная терапия, молекулярно-генетические тест-системы.

Aim. To conduct a pharmacoeconomic analysis of the correlation between prescribed diagnostic test systems and purchased targeted drugs used for the treatment of non-small cell lung cancer with a mutation in the EGFR gene.

Materials and methods. The materials for this study were the data of the Unified Information System in procurement and the analytical database AlphaRM. Statistical data processing was carried out using MS Excel 2019.

Results and discussion. As a result of the study, a comparative analysis of the prescribed drug therapy was carried out in patients with non-small cell lung cancer with a mutation in the EGFR gene. It was revealed that at the moment the most effective drug is osimertinib, the appointment of which should be prescription by a molecular genetic study to justify the

purchase due to the high cost of the drug. In 2020, a separate standard for the state guarantees program was introduced for conducting research. However, the analysis revealed differences in the purchase of targeted drugs and prescribed diagnostic studies.

Conclusion. Based on the results of the analysis, it was concluded that the currently existing system of drug provision for oncological patients requires the creation of unified mechanisms that allow for the reasonable purchase of targeted drugs by increasing molecular genetic testing in medical institutions, as well as rational use of state budget funds. As part of the state registration procedure and on the basis of clinical and economic analysis, it is necessary to determine the types of necessary new medical technologies, providing appropriate amounts in the budgets of the program of state guarantees and preferential drug provision for the population, with justification for calculating tariffs.

Key words: *Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, drug provision, targeted therapy, molecular genetic test systems.*

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с паспортом Национального проекта «Здравоохранение» [1], одной из угроз национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан является высокий уровень распространенности неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических. Как показывают статистические данные [2], в настоящее время увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями наблюдается не только в России, но и во всем мире. Часть исследователей связывает это с увеличенным темпом современной жизни, который приводит к стрессу, но большинство ученых склоняется к тому, что столь высокие показатели появились благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения и созданию регистров раковых больных [3].

Наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире является рак легких. Так, в соответствии с данными Всемирной Организации Здравоохранения (далее – ВОЗ), за период 2000–2020 гг. рак трахеи, бронхов и легких показал рост числа умерших с 1,2 млн до 1,8 млн случаев в мире (33%) [2].

По определению ВОЗ, рак легкого – собирательное понятие, объединяющее злокачественные эпителиальные опухоли, различающиеся по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения. По гистологической структуре выделяют 2 типа рака легких (далее – РЛ) – мелко-клеточный и немелкоклеточный, который, в свою очередь, подразделяется на: аденокарциному, плоскоклеточный, недифференцированный и другие. Немелкоклеточный рак легкого (далее – НМРЛ) составляет 85% всех случаев рака легкого; наиболее распространены аденокарцинома (30–45%) и плоскоклеточные варианты (25–40%) [4]. Типы РЛ различаются по патогенезу, клиническому течению и молекулярно-генетическим характеристикам, которые влияют на разнообразие в диагностике того или иного типа рака легких.

Отдельную группу больных НМРЛ составляют пациенты, никогда не курившие. Часть из них имеет генетические изменения, которые происходят вследствие перестройки генов, связанных с мутацией [5]. Одной из них является активирующая мутация в гене, кодирующем рецептор эпидермального фактора ро-

ста – EGFR [6]. Также в результате исследований было выявлено, что данной мутации подвержены и курящие люди (18,2%), хотя, безусловно, она выявляется преимущественно у некурящих больных [7].

Открытия в области молекулярной биологии увеличили возможности выявления молекулярных предиктивных маркеров, имеющих важнейшее значение для отбора пациентов и проведения современной таргетной терапии. В последнее десятилетие был разработан ряд таргетных препаратов, одной из мишеней для которых является EGFR. Уже сейчас онкологические клиники применяют молекулярные тест-системы, предназначенные для персонализации лечения в соответствии с установленными клиническими рекомендациями [8].

В настоящий момент один из ключевых приоритетов развития российской системы здравоохранения заключается в реализации программ борьбы с онкологическими заболеваниями [9]. Целевым индикатором Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» является снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения к 2024 году. В рамках данного проекта предусматривается организация мероприятий, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний.

Однако, как показывает практика, при лечении онкологических больных все еще доминирует хирургическое вмешательство, а современная терапия применяется лишь в некоторых субъектах Российской Федерации. В настоящий момент при оказании медицинской помощи недостаточно используются современные таргетные лекарственные препараты, а кроме того, в различных регионах России не все подобные препараты одинаково доступны [10].

Диагностические процедуры являются основным элементом при принятии клинического решения в отношении выбора лекарственной терапии, прогнозировании течения заболевания, клинических исходов и оценке соответствующих рисков. Следовательно, раннее выявление онкологических заболеваний у пациентов, входящих в группу высокого риска, в том числе генетически обусловленного развития и/или наличия онкологического заболевания, а также сокра-

щение сроков лечения и внедрение своевременных его методов; повышение эффективности и качества диагностики основных видов злокачественных новообразований являются актуальными задачами, стоящими перед системой здравоохранения в части повышения ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет. Именно это характеризует достижение национальных целей к 2030 г. в соответствии с Указом Президента Российской Федерации *о национальных целях* [11].

Указанные приоритеты определили цель настоящего исследования, которая заключалась в оценке числа проводимых диагностических исследований НМРЛ EGFR+, сопоставлении с объемами применяемых в медицинской практике видов лекарственной терапии для лечения данного типа онкологического заболевания и разработке предложений по совершенствованию порядка оказания онкологической помощи гражданам Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования на примере НМРЛ EGFR+ был проведен анализ влияния закупки препаратов на бюджеты системы здравоохранения, где за исходное состояние была принята текущая практика лечения пациентов с НМРЛ [8], а также анализ клинических исследований соответствующих лекарственных препаратов (афатиниб, gefitinib, osimertinib, erlotinib). Методической основой при проведении оценки влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи послужили рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России [12, 13].

Этапы исследования:

1. Исследование уровня заболеваемости, распространенности и смертности раком легких, включая выявление числа пациентов с мутацией в гене EGFR+, проживающих на территории Санкт-Петербурга, а также изучение структуры оказания онкологической помощи в Российской Федерации.

2. Определение показаний к назначению лекарственных препаратов, применяемых при терапии НМРЛ EGFR+. Описание текущей практики лекарственного лечения целевой популяции пациентов, обоснование выбора препаратов сравнения, проведение сравнительного анализа ЛП с учетом методических рекомендаций по проведению сравнительной клинико-экономической оценки [13].

3. Проведение анализа закупки закупок ЛП и молекулярных тест-систем для проведения диагностических процедур, включая сопоставление объемов назначаемой лекарственной терапии для лечения НМРЛ EGFR+.

4. Формирование предложений по совершенствованию порядка лекарственного обеспечения взрослого населения при онкологических заболеваниях на примере Санкт-Петербурга.

Предметом исследования является текущая ситуация оказания медицинской помощи онкологическим больным, выраженная в затратах на эффективную лекарственную терапию при использовании различных таргетных препаратов.

Объектом исследования является лекарственное и диагностическое обеспечение пациентов с диагнозом НМРЛ EGFR+.

В ходе исследования учитывались только прямые медицинские затраты – в частности, стоимость лечения препаратами gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib.

Для определения объемов закупок молекулярно-генетических тест-систем медицинскими организациями был проведен анализ Единой информационной системы в сфере закупок [14]. Анализ рынка лекарственных препаратов выполнен с использованием аналитических баз данных AlphaRM [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня заболеваемости, распространенности и смертности раком легких и структура оказания онкологической помощи на примере Санкт-Петербурга.

В Российской Федерации в структуре смертности населения на первом месте находятся сердечно-сосудистые заболевания (47% случаев на всё население), злокачественные новообразования занимают второе место (16%) [16]. В общей структуре смертности от злокачественных новообразований в России рак легкого имеет наибольший удельный вес по итогам 2020 г. – 28% (54 365 случаев) (рис. 1).

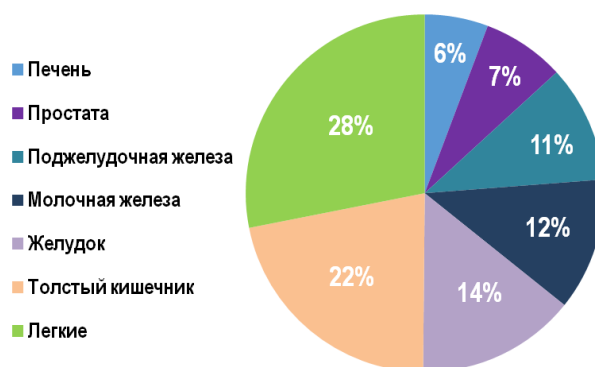


Рис. 1. Структура смертности от злокачественных новообразований различных локализаций в России, 2020 год (по данным International Agency for Research on Cancer – Cancer Today), %

Анализ числа летальных случаев среди пациентов, включенных в региональные регистры в 2020 г. [17], показал, что смертность от онкологических заболеваний на территории Санкт-Петербурга существенно превышает среднероссийский показатель (228,7 случаев на 100 тыс. населения при среднероссийском 198,9) (рис. 2).



Рис. 2. Динамика показателей смертности от рака в 2020 году в регионах Российской Федерации, количество случаев на 100 тыс. населения

Рак легких занимает четвертое место в структуре заболеваемости на территории Санкт-Петербурга (8% среди впервые выявленных злокачественных новообразований по состоянию на 2020 г.) [17]. Количественно оценивать текущую ситуацию и прогнозировать возможное её развитие позволяет такой статистический показатель, как распространённость заболевания. Он учитывает число пациентов с определённым заболеванием, уже выявленных на конкретный момент, относительно общей популяции.

Анализ количества заболевших среди пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга [17], показал, что распространённость заболевания с диагнозом «Злокачественное новообразование бронхов и легкого (МКБ 10:С34)» в 2019 г. увеличилась на 9% (с 4263 до 4683 человек), в 2020 г. увеличилась на 10% (с 4683 до 5232 человек), даже несмотря на то, что пациенты реже обращались за медицинской помощью в связи со сложной эпидемиологической ситуацией, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19 (рис. 3).

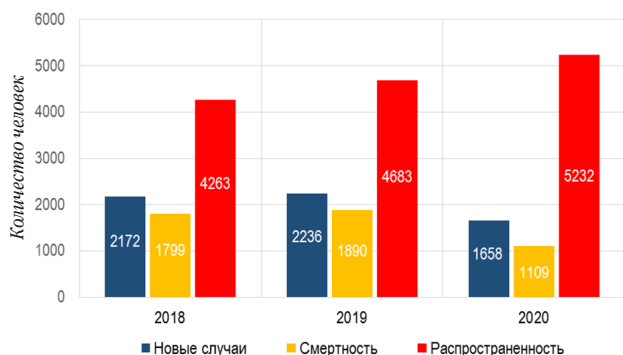


Рис. 3. Динамика смертности, новых выявленных случаев и распространенности рака легких в Санкт-Петербурге 2018–2020 гг., количество человек

Обеспечение граждан, проживающих на территории РФ, льготными ЛП за счет средств бюджетов всех уровней за 2018–2020 гг. увеличилось с 25,0 до 38,5 млрд руб. [18], что заметно повысило доступность лекарственной терапии в Санкт-Петербурге. Благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения – применению комплексной терапии (операционное вмешательство, химиолучевое воздействие,

таргетная терапия) увеличивается доля онкологических заболеваний, выявленных на начальных стадиях развития. Взаимодействие данных факторов приводит к увеличению роста показателя общей выживаемости у пациентов, которым был диагностирован рак легких (с 51,7% до 55,8% за 2010–2020 гг.) [19].

Согласно исследованию, проведённому в 2018 г. [20], в Санкт-Петербурге 19,8% больных аденокарциномой (одним из гистологических типов немелкоклеточного рака легкого) имеют мутацию в гене EGFR. Таким образом, зная общую распространенность аденокарциномы (40%) [4] и число новых выявленных случаев заболевания, можно определить количество пациентов в Санкт-Петербурге, имеющих мутацию EGFR. Так, расчетное количество новых пациентов, нуждающихся в таргетных препаратах в 2020 г. должно было составить 131 человек (рис. 4).

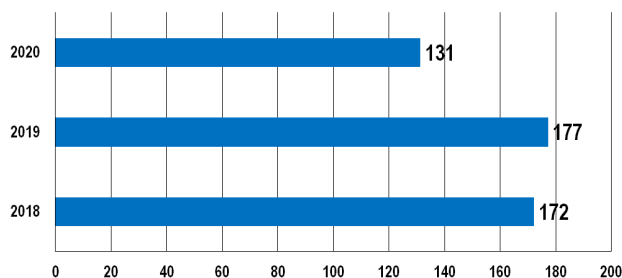


Рис. 4. Расчетная динамика новых выявленных случаев НМРЛ EGFR+ на территории Санкт-Петербурга 2018–2020 гг., количество человек

В соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению, который отражен в распоряжении Комитета по здравоохранению от 30 декабря 2019 г. № 728-р «О маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении злокачественного новообразования» [21], начальным звеном в оказании онкологической помощи населению являются районные поликлиники. При подозрении, что у больного онкологическое заболевание, они должны направить его в центры амбулаторной онкологической помощи (рис. 5).

При подтверждении диагноза с помощью диагностических процедур, которые проводятся в ЦАОПах либо в первичном онкологическом кабинете по согласованию с заведующим профильным онкологическим отделением, пациентов направляют в специализированные отделения медицинских организаций для дальнейшего лечения. В 2020 г. на территории Санкт-Петербурга в медицинских организациях первичного звена здравоохранения была выявлена проблема: в условиях эпидемиологических ограничений интенсивность работы по маршрутизации пациентов снизилась. Еще одной проблемой стало отсутствие возможности обеспечения необходимым объемом диагностических процедур для онкобольных. Выполнялись только отдельные этапы диагностики и лечения, но для обоснованных закупок

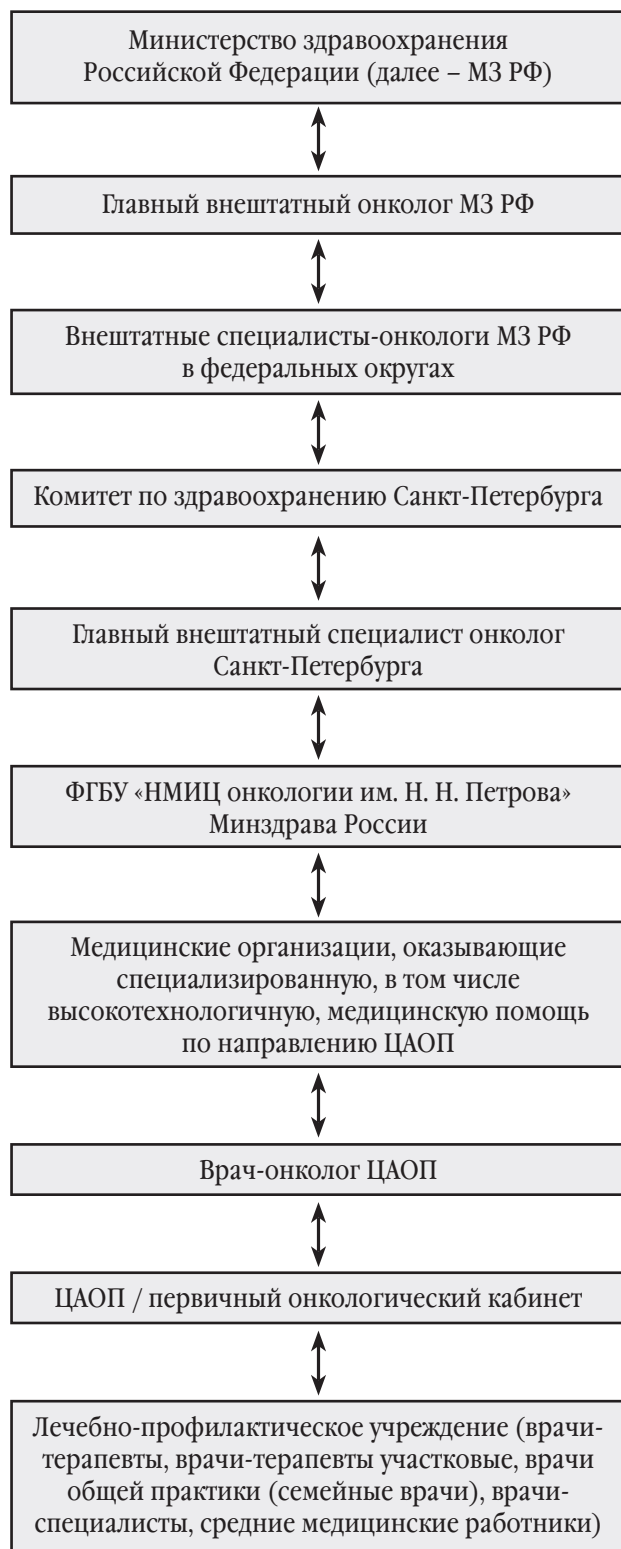


Рис. 5. Структура онкологической службы на примере Санкт-Петербурга

необходимых таргетных препаратов для пациентов этого недостаточно [17].

Таким образом, социально-экономическая значимость борьбы с раком легких обусловлена показателями заболеваемости, летальности, а также высокой вероятности прогрессирования заболевания, что

подчеркивает необходимость своевременной профилактики пациентов и полного взаимодействия всех звеньев онкологической помощи населению. Создание структурной модели онкологической службы Санкт-Петербурга путём оптимизации коечного фонда, маршрутизации и расширения программ диагностики позволит улучшить обеспечение пациентов доступной и своевременной специализированной помощью.

Обзор и сравнительная клиническая эффективность назначаемой лекарственной терапии для лечения рака легкого

Пациенты с выявленной мутацией в гене EGFR, проживающие на территории Санкт-Петербурга, имеют право на бесплатное получение таргетных лекарственных препаратов для лечения согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [22], за счет которого органам государственной власти субъектов Российской Федерации (далее – РФ) переданы полномочия по организации обеспечения лекарственными препаратами отдельных категорий граждан. Перечни препаратов устанавливаются отдельно в каждом субъекте РФ.

Согласно клиническим рекомендациям «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» (далее – КР) [8], утвержденным Минздравом России в 2021 г., у пациентов с раком легких и идентифицированным маркером EGFR лечение осуществляется с применением современных таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназы гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба и осимертиниба [8]. В стандартах лекарственной помощи также указано, что в комплексе с эрлотинибом могут применяться рамуцирумаб и бевацизумаб. Практически все лекарственные препараты, которые используются в виде таргетной терапии НМРЛ, являются оригинальными препаратами, не имеют воспроизведенных препаратов и не производятся на территории РФ, за исключением гефитиниба и эрлотиниба. Стоит отметить, что все ЛП предназначены для лечения НМРЛ, за исключением эрлотиниба, который применяется как для лечения рака поджелудочной железы, так и при НМРЛ.

Таргетная терапия, вошедшая в медицинскую практику в начале XXI в., предоставляет ряд преимуществ по сравнению с химиотерапией: она является персонализированной, меньше воздействует на здоровые клеточные структуры организма, а препараты имеют меньшую токсичность. В то же время применение таблетированных форм таргетных ЛП влечет за собой возможность снижения расходов на госпитализацию пациентов и перевода на амбулаторное лечение, что позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет.

За счет внедрения в КР схем лечения с применением таргетных препаратов в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в 2020 г. был выделен отдельный норматив финансирования на закупку молекулярно-генетических тестов для подбора обоснованной таргетной терапии.

Альтернативным методом лечения является химиотерапия, основанная на применении препаратов платины. Данный тип терапии долгое время был основным методом лечения распространенного НМРЛ EGFR+, поскольку позволял контролировать симптомы и поддерживать качество жизни, что давало преимущество по сравнению с симптоматической терапией. Чаще всего используемые варианты комбинаций ЛП на основе препаратов платины, применяющиеся для химиотерапии, имеют очень сходную эффективность. Частота объективного ответа на терапию находится на уровне 30%, а однолетняя выживаемость составляет примерно 30–45% [26].

Обеспечение граждан Санкт-Петербурга ЛП для терапии НМРЛ EGFR+ за счет средств бюджетов всех уровней резко увеличилось в стоимостном выражении по итогам 2019 г. – в 2,8 раз (рис. 6).

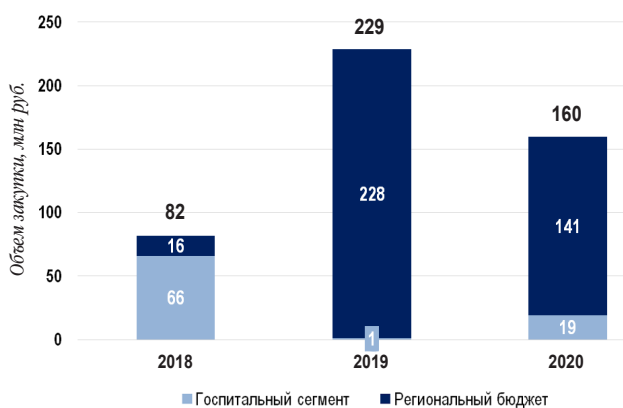


Рис. 6. Динамика обеспечения граждан противоопухолевыми ЛП для лечения НМРЛ EGFR+ за счет бюджетных средств всех уровней в Санкт-Петербурге за 2018–2020 годы, млн руб.

В первую очередь это связано с реализацией программ, нацеленных на улучшение терапии онкологических заболеваний [23]. По итогам 2020 г. было отмечено значительное увеличение расходов на закупку противоопухолевых препаратов за счет регионального бюджета по сравнению с 2018 г. (с 16 млн руб. в 2018 г. до 228 млн руб. в 2019 г.). В госпитальном сегменте закупка была снижена до 1%.

В натуральном выражении количество покупаемых препаратов в 2019 г. увеличилось в 2 раза, что контрастирует с денежными расходами из-за смещения закупки в сторону более дорогостоящего препарата осимертиниба, которое привело к увеличению средневзвешенной цены одной упаковки препарата (с 142 тыс. руб. в 2018 г. до 192 тыс. руб. в 2019 г.) (рис. 7).

В 2020 г. доля закупки ЛП по региональной льготе была снижена на 43% по сравнению с 2019 годом,

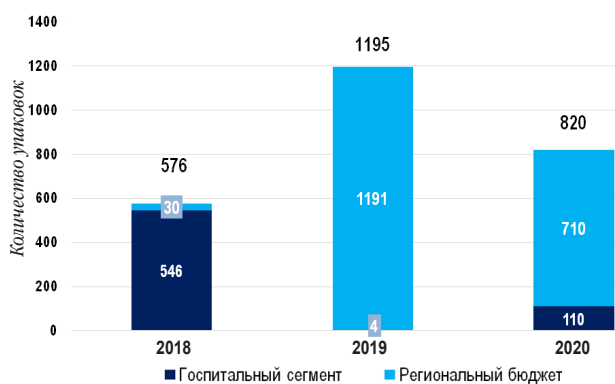


Рис. 7. Динамика обеспечения граждан противоопухолевыми ЛП для лечения НМРЛ EGFR+ за счет бюджетных средств всех уровней в Санкт-Петербурге за 2018–2020 год, количество упаковок

что связано с перераспределением средств бюджета, связанным с пандемией Covid-19.

Согласно мета-анализам [27–30], в которых проводилось сравнение различных линий терапии с использованием ингибиторов тирозинкиназ (далее – ИТК) и препаратов платины, были выявлены клинические преимущества таргетной терапии по таким показателям, как: медиана продолжительности жизни, медиана времени до прогрессирования заболевания и частота объективного эффекта (таблица 1).

При сравнении терапии gefitinibом и afatinibом были выявлены некоторые преимущества afatinibа, однако он является более токсичным, чем gefitinib, и чаще вызывает серьезные побочные эффекты, связанные с лечением (11% пациентов в группе afatinibа против 4% в группе gefitinibа). Но своевременная сопроводительная терапия позволяет достигнуть контроля над их выраженностью.

У большинства пациентов через 9,7–13 месяцев после начала лечения развивается резистентность к ИТК (afatinib, gefitinib, erlotinib), которая в основном связана с появлением клона с мутацией T790M, что приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания. В последние годы осимертиниб – ингибитор EGFR третьего поколения, обладающий способностью ингибировать в том числе и мутацию T790M [31], прошел предклинические и клинические испытания. В 2017 г. он был зарегистрирован в России.

При сравнении осимертиниба с другими таргетными препаратами (gefitinib, erlotinib) в отношении показателя времени до прогрессирования заболевания, который позволяет оценить эффективность выбранной терапии, было продемонстрировано достаточно большое преимущество – риск прогрессирования болезни снижался на 54% у больных, которые получали осимертиниб [32, 33]. Также он продемонстрировал значительное преимущество в отношении такого показателя, как общая выживаемость. Частота побочных явлений у препаратов первого, второго и третьего поколения была примерно оди-

Таблица 1.

Клинические исследования по сравнению терапии НМРЛ с мутацией в гене EGFR+

Название исследования	Препараты	Кол-во пациентов	Медиана продолжительности жизни, мес.	Медиана времени до прогрессирования заболевания, мес.	Частота объективного ответа, %
Lux-Lung 3	Пеметрексед+ Цисплатин	335	28,2	6,9	23,0
	Афатиниб		28,2	11,1	11,1
Lux-Lung 6	Гемцитабин+ Цисплатин	364	23,5	5,6	23,0
	Афатиниб		23,1	11,1	67,0
Lux-Lung 7	Афатиниб	319	27,9	11,0	91
	Гефитиниб		24,5	10,9	87
Aura 3	Осимертиниб	419	30,2	10,1	71
	Препараты из платины		13,7	4,4	31
Flaura	Осимертиниб	556	38,6	18,2	80
	Гефитиниб/ Эрлотиниб		31,8	10,2	76

наковой (42% против 47%), однако исследователями было отмечено, что проявление кожной токсичности (сыпь) было ниже в группе осимертиниба. Таким образом, терапия препаратом осимертиниб на данный момент является более эффективной.

В странах Европы осимертиниб, наряду с препаратами первого и второго поколения, является стандартом терапии НМРЛ с EGFR мутацией [27, 34]. Однако затраты на данный препарат в среднем в 3 раза выше, чем на применение стандартной химиотерапии или ингибиторов тирозинкиназы первого и второго поколений, что в целом увеличивает нагрузку на систему здравоохранения России [34]. Это обуславливает необходимость разработки подходов к совершенствованию порядков и механизмов допуска на рынок лекарственных препаратов и диагностических тестов. В рамках проведения процедуры государственной регистрации и на основании клинико-экономического анализа необходимо определять виды необходимых новых медицинских технологий, предусматривая соответствующие объемы в бюджетах программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и льготного лекарственного обеспечения населения с обоснованием расчета тарифов.

За 2018–2020 гг. расходы на обеспечение пациентов противоопухолевыми препаратами в целом возросли. Так, прирост продаж таргетных ЛП, применяющихся при лечении НМРЛ EGFR+ на территории Санкт-Петербурга, по итогам 2019 г. составил 179% и

107% в денежном и натуральном выражении (рис. 8 и рис. 9), что связано со смещением структуры закупок в сторону более дорогостоящих препаратов. Стоит отметить, что ввиду отсутствия информации, в структуру исследования не включены сведения об объемах ЛП, предоставляемых фармацевтическими компаниями в медицинские организации посредством благотворительных мероприятий.

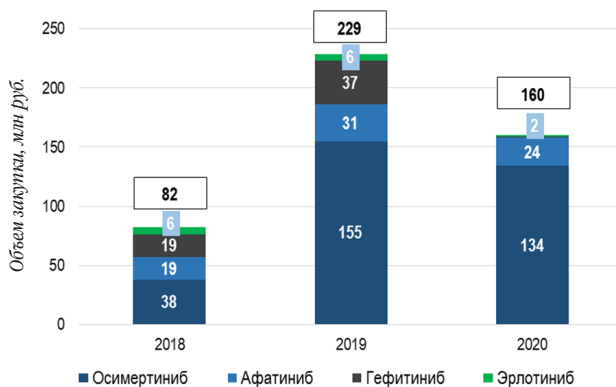


Рис. 8. Динамика обеспечения граждан ЛП, применяющихся в терапии НМРЛ EGFR+, в Санкт-Петербурге за 2018–2020 годы, млн руб.

В 2020 г. объем закупки по госпитальному сегменту и региональной льготе достиг 160 млн руб. и 820 упаковок, снижение – 43% и 46% соответственно. Существенное сокращение и как следствие – снижение доступности обеспечения населения ЛП для терапии НМРЛ, – вероятно, связаны с перераспределением

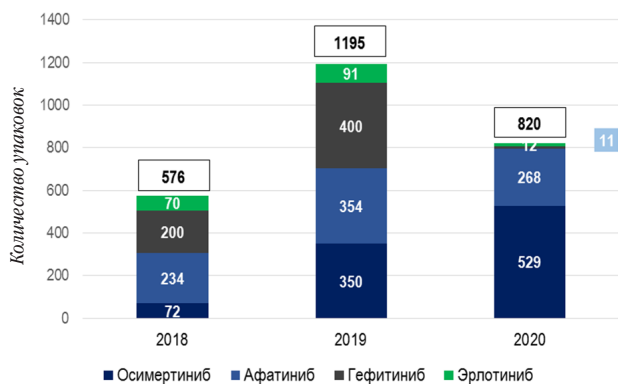


Рис. 9. Динамика обеспечения граждан ЛП, применяющихся в терапии НМРЛ EGFR+, в Санкт-Петербурге за 2018–2020 годы, количество упаковок

региональных бюджетов и бюджетов медицинских организаций в сторону мер по противодействию распространению новой коронавирусной инфекции.

Общий рынок осимертиниба в 2020 г. составил – 134 млн руб. и 529 упаковок, что эквивалентно 84% в денежном выражении и 64% в натуральном от общего объема продаж противоопухолевых препаратов для лечения НМРЛ EGFR+. Таким образом, несмотря на наличие воспроизведенных препаратов гефитиниба, в Санкт-Петербурге осуществляется закупка более дорогой в стоимостном выражении ЛП – осимертиниба (его цена превышает цену на другие препараты примерно в 3 раза), что также ведет к дефициту использования бюджета. Осимертиниб был включен в перечень жизненно важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) только в конце 2019 г., что привело к значительному снижению отпускной цены препарата (на 35%) при закупке (рис. 10 и рис. 11).

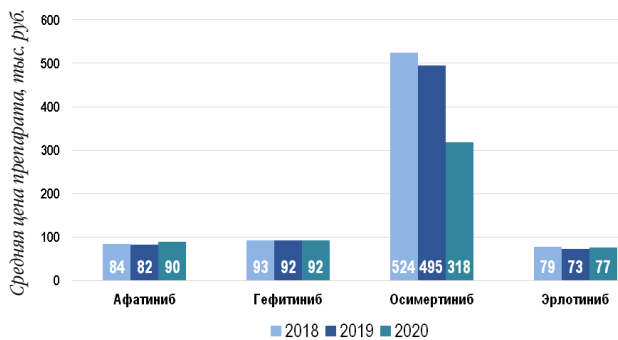


Рис. 10. Динамика средней цены препаратов для лечения НМРЛ EGFR+, 2018–2020 гг., тыс. руб.

В группе ИТК, которые используются при терапии НМРЛ EGFR+, преобладают препараты зарубежного производства. Однако в последнее время за счет реализации государственных программ на рынке появляются и отечественные аналоги – воспроизведенные препараты хорошо известных противоопухолевых лекарственных средств. Согласно исследованиям [35, 36], режим дозирования препаратов подразумевает:

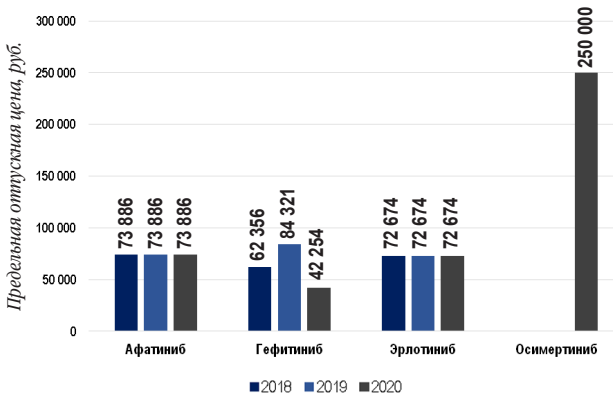


Рис. 11. Динамика предельной отпускной цены препаратов для лечения НМРЛ EGFR+, 2018–2020 гг., руб.

- гефитиниб 250 мг/день;
- эрлотиниб 150 мг/день;
- афатиниб 40 мг/день (стартовая доза);
- осимертиниб 80 мг/день.

В исследованиях было отмечено, что пациенты, у которых были выявлены побочные реакции 3 и 4 степени, прекращали терапию афатинибом на 14 дней, а после уменьшения выраженности реакций до 1–2-й степени возобновляли прием препарата в сниженной на 10 мг суточной дозе (примерно 50% пациентов, полностью прекращали терапию 5% пациентов). Для препарата гефитиниб снижения дозы не подразумевалось в соответствии с инструкцией по применению препарата. Следует отметить, что при хорошей переносимости препарата афатиниб разрешалось повышение суточной дозы до 50 мг/день (3% пациентов).

На стоимость того или иного вида лечения влияет много факторов: условия и сроки оказания медицинской помощи. Но таргетные препараты выпускаются в таблетированной форме, поэтому их применяют дома, в обычных для пациента условиях, что приводит к снижению расходов медицинских организаций в условиях дневного стационара на оплату труда медицинских работников, а также на расходы, связанные с круглосуточным пребыванием пациента. Средневзвешенная стоимость курса терапии с учтённым режимом приема и дозировкой приведена в таблице 2.

В условиях ограниченного финансирования системы здравоохранения стоит вопрос о рациональном использовании финансовых ресурсов, в т. ч. выделяемых на обеспечение пациентов, страдающих раком легких с мутацией в гене EGFR. Одним из возможных решений является внедрение механизмов, позволяющих прогнозировать потребность в таргетных ЛП для лечения данной нозологической формы на территории Санкт-Петербурга.

Для сравнительного анализа теоретической потребности и лекарственного обеспечения пациентов с НМРЛ EGFR+, где за исходное состояние была принята фактическая закупка ЛП, была рассчитана

Таблица 2.

Средневзвешенная стоимость курса терапии с учтенным режимом приема и дозировкой

МНН	Режим приема, мг/день	Длительность курса, дни	Дозировка 1 ед., мг	Количество в упаковке	Стоимость месячного курса, руб.
Афатиниб	30	30	30	30	81 274
Афатиниб	40	30	40	30	90 000
Афатиниб	50	30	50	30	120 394
Гефитиниб	250	30	250	30	92 140
Осимертиниб	80	30	80	30	318 137
Эрлотиниб	150	30	150	30	77 015

Таблица 3.

Исходные данные для расчета теоретической потребности в препарате

Наименование	Название в расчете	Длительность курса приема (T_i), мес.	Доля пациентов (k_i), %
Гефитиниб	ЛП 1	8	13,95%
Осимертиниб	ЛП 2	13 – 1 линия	34%
		9 – 2 линия	20,4%
Афатиниб	ЛП 3	11 – 1 линия	38,1%
		5 – 2 линия	34,7%
Эрлотиниб	ЛП 4	10	13,95%

ожидаемая (теоретическая) потребность. За основу расчета были приняты клинические рекомендации по лечению НМРЛ [8], клинические исследования [28, 31, 33], доля каждого из рассматриваемых препаратов от общей закупки [15], а также сведения о заболеваемости пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга, НМРЛ EGFR+. В соответствии с клиническими исследованиями продолжительность приема таргетных препаратов для лечения 1-й и 2-й линии пациентов (препараты 2-й линии – осимертиниб и афатиниб) данной нозологической формы составляет от 8 до 13 месяцев (показатель – медиана времени до прогрессирования заболевания) [27–30]. После приема первой линии терапии часть пациентов, принимающих препараты первого поколения (гефитиниб и эрлотиниб), переходят к приему осимертиниба и афатиниба. Таким образом, были получены исходные данные для вывода формулы (таблица 3).

В расчетах не учитывалась помесечная сезонность заболеваемости пациентов и принято допущение равномерного распределения по месяцам прошлого и настоящего года, что позволило рассчитать количество упаковок каждого препарата с учетом новых выявленных случаев (таблица 4).

Анализ потребности в ЛП позволяет вывести формулы для расчета потребности в i -ом препарате на год (1) при условии, что курс лечения не превышает 13 месяцев. Стоит учитывать, что вторая часть формулы рассчитывается только для осимертиниба и афатиниба, которые относятся к препаратам второй линии.

$$P_i = k_i \left[\frac{(T_i-1) T_i S_2 + T_i S_3}{2} + \frac{(13-T_i)}{12} S_3 * T_i \right] + \left[\frac{(T_i-1) T_i C_1 + T_i C_2}{2} + \frac{(13-T_i)}{12} C_2 * T_i \right] \quad (1),$$

S_1 – теоретическая потребность упаковок ЛП для лечения НМРЛ EGFR+;

S_2 – заболеваемость пациентов НМРЛ EGFR+ в прошлом году (количество человек);

S_3 – заболеваемость пациентов НМРЛ EGFR+ в текущем году (количество человек);

T_i – длительность курса приема исследуемого препарата (мес.);

k_i – доля закупки исследуемого препарата (%);

C_1 – расчетное количество пациентов, которые перешли на прием препарата с 1 линии терапии на 2 линию в прошлом году;

C_2 – расчетное количество пациентов, которые перешли на прием препарата с 1 линии терапии на 2 линию в настоящем году.

Пример расчета теоретической потребности для осимертиниба за 2020 год:

$$P_{2020(0)} = 34\% \left[\frac{(13-1) 13 * 177 + 13 * 131}{2} + \frac{(13-13)}{12} 131 * 13 \right] + \left[\frac{(9-1) 9 * 23 + 9 * 24}{2} + \frac{(13-9)}{12} 24 * 9 \right] = 681 + 212 = 893 \text{ упаковки}$$

Исходя из данных о новых случаях заболевания среди пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга, средней курсовой дозы приема и доли приема каждого лекарственного препарата, была

Таблица 4.

Расчет теоретической потребности пациентов в препаратах

№ п/п	Месяц текущего года	Количество заболевших из прошлого года, нуждающихся в препарате						Количество заболевших в текущем году, нуждающихся в препарате					
		П1	П2	П3	П4	П2 (2 линия)	П3 (2 линия)	П1	П2	П3	П4	П2 (2 линия)	П3 (2 линия)
1	Январь	k1*7 * s ₂	k2*12 * s ₂	k3*10 * s ₂	k4*9 * s ₂	k5*8 * s ₁	k6*5 * s ₁	k1*1 * s ₃	k2*1 * s ₃	k3*1 * s ₃	k4*1 * s ₃	k5*1 * s ₂	k6*1 * s ₂
2	Февраль	k1*6 * s ₂	k2*11 * s ₂	k3*9 * s ₂	k4*8 * s ₂	k5*7 * s ₁	k6*4 * s ₁	k1*2 * s ₃	k2*2 * s ₃	k3*2 * s ₃	k4*2 * s ₃	k5*2 * s ₂	k6*2 * s ₂
3	Март	k1*5 * s ₂	k2*10 * s ₂	k3*8 * s ₂	k4*7 * s ₂	k5*6 * s ₁	k6*3 * s ₁	k1*3 * s ₃	k2*3 * s ₃	k3*3 * s ₃	k4*3 * s ₃	k5*3 * s ₂	k6*3 * s ₂
4	Апрель	k1*4 * s ₂	k2*9 * s ₂	k3*7 * s ₂	k4*6 * s ₂	k5*5 * s ₁	k6*2 * s ₁	k1*4 * s ₃	k2*4 * s ₃	k3*4 * s ₃	k4*4 * s ₃	k5*4 * s ₂	k6*4 * s ₂
5	Май	k1*3 * s ₂	k2*8 * s ₂	k3*6 * s ₂	k4*5 * s ₂	k5*4 * s ₁	k6*1 * s ₁	k1*5 * s ₃	k2*5 * s ₃	k3*5 * s ₃	k4*5 * s ₃	k5*5 * s ₂	k6*5 * s ₂
6	Июнь	k1*2 * s ₂	k2*7 * s ₂	k3*5 * s ₂	k4*4 * s ₂	k5*3 * s ₁	-	k1*6 * s ₃	k2*6 * s ₃	k3*6 * s ₃	k4*6 * s ₃	k5*6 * s ₂	k6*5 * s ₂
7	Июль	k1*1 * s ₂	k2*6 * s ₂	k3*4 * s ₂	k4*3 * s ₂	k5*2 * s ₁	-	k1*7 * s ₃	k2*7 * s ₃	k3*7 * s ₃	k4*7 * s ₃	k5*7 * s ₂	k6*5 * s ₂
8	Август	-	k2*5 * s ₂	k3*3 * s ₂	k4*2 * s ₂	k5*1 * s ₁	-	k1*8 * s ₃	k2*8 * s ₃	k3*8 * s ₃	k4*8 * s ₃	k5*8 * s ₂	k6*5 * s ₂
9	Сентябрь	-	k2*4 * s ₂	k3*2 * s ₂	k4*1 * s ₂	-	-	k1*8 * s ₃	k2*9 * s ₃	k3*9 * s ₃	k4*9 * s ₃	k5*9 * s ₂	k6*5 * s ₂
10	Октябрь	-	k2*3 * s ₂	k3*1 * s ₂	-	-	-	k1*8 * s ₃	k2*10 * s ₃	k3*10 * s ₃	k4*10 * s ₃	k5*9 * s ₂	k6*5 * s ₂
11	Ноябрь	-	k2*2 * s ₂	-	-	-	-	k1*8 * s ₃	k2*11 * s ₃	k3*11 * s ₃	k4*10 * s ₃	k5*9 * s ₂	k6*5 * s ₂
12	Декабрь	-	k2*1 * s ₂	-	-	-	-	k1*8 * s ₃	k2*12 * s ₃	k3*11 * s ₃	k4*10 * s ₃	k5*9 * s ₂	k6*5 * s ₂
	Итого	k1*28 * s ₂	k2*78 * s ₂	k3*55 * s ₂	k4*45 * s ₂	k5*45 * s ₁	k6*15 * s ₁	k1*68 * s ₃	k2*78 * s ₃	k3*77 * s ₃	k4*75 * s ₃	k5*72 * s ₂	k6*50 * s ₂

получена теоретическая потребность за 2018–2020 гг. (рис. 12 и рис. 13).

Было выявлено, что в 2018 г. отмечался большой разрыв теоретической потребности от действительной закупки – в 4 раза. В 2019 г. ситуация изменилась и достигла показателя 92%, а в 2020 году объем закупки ЛП снизился до 820 упаковок, что отличается от теоретической потребности в 2,5 раза и наглядно демонстрирует влияние пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), на снижение доступности лекарственной терапии и сложность в организации мероприятий, связанных с обеспечением приемлемого уровня функционирования системы здравоохранения как социальной системы.

Однако опыт текущей пандемии выявил необходимость качественно иной степени информированности, интеграции, координации действий между всеми потребителями продукции (система городского управления, промышленные предприятия, экономика, бизнес и сфера услуг, система здравоохранения и образования), направленной на борьбу с инфекционными заболеваниями и обеспечение средствами индивидуальной защиты, с учетом необходимости в повышении доступности продукции, применяемой для лечения и диагностики социально значимых заболеваний за счет взаимодействия между организациями и предприятиями, которые в состоянии обеспечить необходимую потребность во всех значимых средствах диагностики, терапии и профилактики.

Для решения данной задачи на уровне субъектов РФ необходима системная координация заказчиков и потребителей с производителями, дистрибьюторами или импортерами, чтобы нивелировать риски дефицита необходимой продукции и связанных с таким дефицитом ценовых спекуляций и задержках в поставках необходимых товаров.

Более серьезная задача касается создания новых средств диагностики, терапии и профилактики онкологических заболеваний. Регулирование фармацевтического и медицинского рынка предъявляет крайне высокие требования к качеству проведения

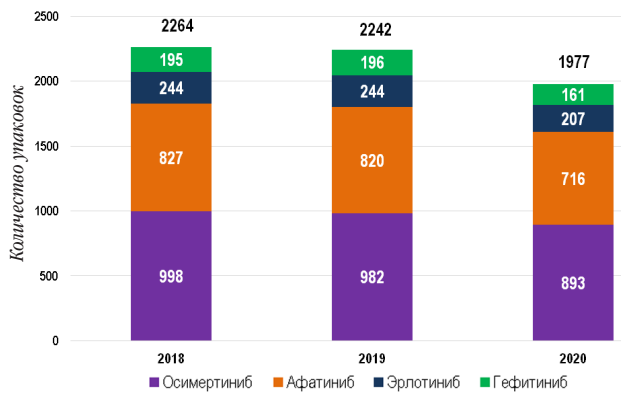


Рис. 12 Теоретическая потребность ЛП, применяющихся в терапии НМРЛ EGFR+, в Санкт-Петербурге за 2018–2020 гг., количество упаковок



Рис. 13. Динамика теоретической потребности и лекарственного обеспечения таргетными препаратами пациентов с НМРЛ EGFR+ в Санкт-Петербурге за 2018–2020 гг., количество упаковок

доклинических и клинических исследований, к производственной инфраструктуре, к регистрации и обращению продукции из-за высоких рисков для жизни и здоровья населения. Поэтому решение указанной задачи требует серьезного расширения компетенций и инфраструктуры участников системы здравоохранения, наличия научных, образовательных и специализированных организаций и учреждений в своем составе.

Значимым фактором в повышении качества оказания медицинской помощи по профилю «Онкология» является формирование системной государственной политики по развитию технологической инфраструктуры, способной удовлетворять непосредственные индивидуальные потребности пациентов в лекарственных препаратах, где возможным механизмом является развитие процесса изготовления лекарственных препаратов в рамках осуществления фармацевтической деятельности. Это также потребует развития сырьевой инфраструктуры по производству фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, сырья и материалов. Такой подход может выступать в качестве интеграционных и синергетических эффектов между гармонизацией государственной политики в сфере здравоохранения и развития фармацевтической, а также медицинской промышленности.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что количество централизованно закупаемых лекарственных препаратов в натуральном выражении не учитывает уровень заболеваемости НМРЛ EGFR+ на территории Санкт-Петербурга. Для эффективной организации лекарственного обеспечения необходимо использование современных подходов, включающих в себя оценку клинической эффективности, безопасности, экономических и социальных аспектов, которые позволят прогнозировать рациональную закупку лекарственных препаратов.

Исследование потребности в молекулярных тест-системах для проведения диагностических процедур

В связи с необходимостью прогнозирования потребности в ЛП, которые позволяют увеличить срок жизни пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, распоряжением Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2019 №21-рп «Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019–2024 годы» [23] утвержден план мероприятий, а также определены приоритетные направления, которые обуславливают необходимость совершенствования подходов в сфере охраны здоровья граждан. Основной задачей программы является снижение показателя одногодичной летальности, совершенствование мероприятий по профилактике и диагностике онкологических заболеваний.

До 2019 г. в регионах не предусматривалось средств на закупку молекулярно-генетических тест-систем для пациентов, страдающих раком легких. Снижение уровня диагностирования НМРЛ EGFR+ потенциально приводит к снижению эффективности назначаемой терапии данного типа РЛ, а также повышает удельный вес таких больных со злокачественными новообразованиями, которые состоят на учете 3 года и более.

Ранее закупкой тест-систем и проведением молекулярно-генетических тестирований занималось Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). В 2011 г. организацией была введена программа «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», благодаря которой в нескольких регионах были созданы центры молекулярной диагностики для пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

В настоящее время реализация программы по обеспечению проведения молекулярно-генетических исследований у пациентов зависит от финансового благополучия региона, в связи с чем наблюдается отток пациентов, страдающих РЛ, в регионы с профицитными бюджетами. Санкт-Петербург относится к субъектам РФ с высоким уровнем лекарственного обеспечения, поэтому происходит отток пациентов

из других регионов федерального округа, которые едут лечиться в Санкт-Петербург, что приводит к дополнительным сложностям при реализации программ по проведению молекулярно-генетических тестирований и дальнейшему назначению таргетных ЛП льготным категориям граждан, проживающих на территории региона.

В соответствии с Федеральным законом от 8 декабря 2020 г. № 430 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» определены статьи расходов, которые могут включаться в тариф [24]. Тарифы на оплату помощи онкологическим пациентам формируются на основе клинических рекомендаций, включающих информацию о длительности лечения и разнообразии терапии при тех или иных заболеваниях. С 2021 г. в норматив финансирования включается обеспечение профилактических медицинских осмотров (в том числе диспансеризация пациентов) с учетом целевых показателей охвата населения профилактическими медицинскими осмотрами, также включены расходы на оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Законом Санкт-Петербурга «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2021 год» [25] в программе нормативов Фонда ОМС обозначен норматив в 0,0007 молекулярно-генетического исследования на одного застрахованного, или 102,4 тысячи в год; в 2021 г. этот показатель вырос до 0,001184 или 173,2 тысячи исследований в год. Стоимость одного молекулярно-генетического исследования в Санкт-Петербурге установлена на уровне 19 тысяч рублей.

Согласно тарифам ОМС, установленным в 2021 г., стоимость проведения молекулярно-генетического исследования на наличие мутации EGFR составляет 5500 рублей. На рисунке 14 показана динамика тестирований на наличие мутации EGFR, проводимых медицинскими организациями г. Санкт-Петербурга в 2018–2020 гг. [14]. Количество проводимых тестирований рассчитывалось в соответствии с отчетами RUSSCO о количестве исследований на мутацию EGFR, проводимых на территории Санкт-Петербурга [37] и данными о количестве закупаемых в регионе тест-систем на 2018–2020 гг. [14].

На основе анализа данных по проведенным молекулярно-генетическим тестированиям у пациентов с НМРЛ EGFR+ установлено, что с 2018 по 2020 годы число тест-систем, закупаемых в регионе, увеличилось в 2 раза ежегодно за счет внедрения нового норматива в рамках программ ОМС, однако часть тестирований все еще проводится за счет RUSSCO, что говорит о дефиците выделяемого бюджета на закупку тест-систем.

Отмечено, что в 2018–2019 гг. большая часть тестирований (97%) проводилась от ФГБУ «Национальный

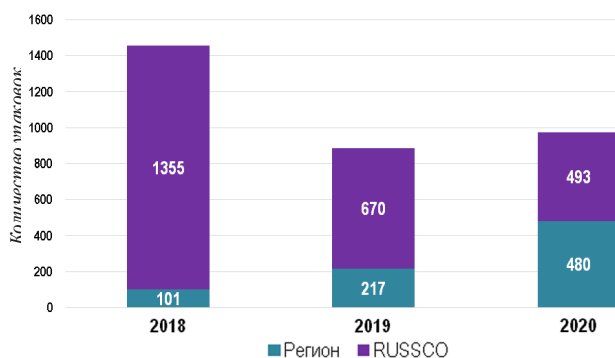


Рис. 14. Количество проводимых тестирований на наличие мутации EGFR в медицинских организациях, осуществляющих помощь по профилю «Онкология»

медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, в котором могут диагностировать рак не только у пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга, но и у больных из других регионов. Общее количество проведенных тестирований на наличие мутации EGFR на территории Санкт-Петербурга за 2018–2020 гг. составило 3316. С учетом процента положительных тестирований (17%) [37], количество пациентов с диагностированным НМРЛ EGFR+ составит 564 человек, однако стоит учитывать, что часть пациентов с положительным тестом может быть из других регионов. Учитывая общую закупку и медиану выживаемости до прогрессирования, количество больных, обеспеченных препаратами составит 313 человек, что не соответствует количеству положительных тестирований и данным по заболеваемости пациентов в Санкт-Петербурге (рис. 15). Следовательно, 44% пациентов с положительным диагнозом по-прежнему не обеспечены необходимыми лекарственными препаратами.

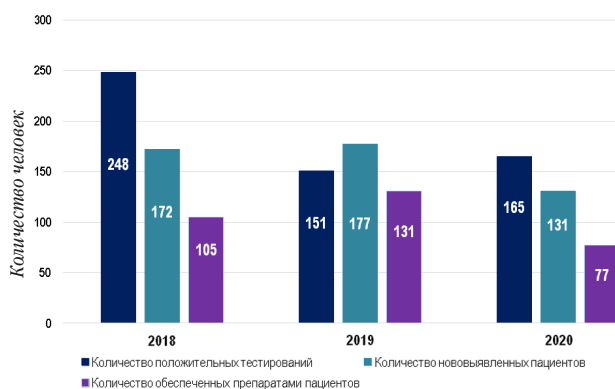


Рис. 15. Соотношение положительных молекулярно-генетических тестирований, заболеваемости и обеспеченных препаратами пациентов в 2018–2020 году на территории Санкт-Петербурга, количество человек

В зарубежных КР [38] уже существуют рекомендации, позволяющие применять панели на основе секвенирования (например, при раке легкого), но это дорого, трудоемко и малодоступно по сравнению

со стандартными методиками полимеразной цепной реакции (ПЦР). В клинических рекомендациях РФ [8] указано лишь несколько мутаций в генах, которые проще и экономически целесообразно определять с помощью секвенирования «Нового поколения» – NGS. Это редкие мутации BRCA1/2. Расширенное исследование на выявление мутаций проводится в Москве за счет ОМС, однако в других регионах оно не включено в программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, что приводит к недостаточному объему проведения диагностики онкологических заболеваний у пациентов и нарастающей нагрузке на региональные бюджеты. Так, при НМРЛ при отсутствии мутации в гене EGFR, осуществляется тестирование других мутаций (ALK, ROS1, PD-L1), что приводит к дополнительной нагрузке на бюджет и несвоевременно оказанной терапии.

Таким образом, путем внедрения инновационных молекулярно-генетических тестирований, позволяющих выявлять пациентов с диагнозом НМРЛ EGFR+, можно достичь значимых результатов по увеличению продолжительности жизни за счет обоснованного и своевременного назначения таргетных ЛП. С точки зрения системы здравоохранения, целесообразным является включение соответствующих тарифов в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и объемов проведения молекулярно-генетических тестирований медицинскими организациями в соответствии с данными о распространенности конкретных мутаций, в т. ч. по случаям необходимости проведения уточняющих методов диагностики, включая иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы.

Предложения по совершенствованию порядка лекарственного обеспечения взрослого населения при онкологических заболеваниях на примере Санкт-Петербурга

В настоящее время на территории Санкт-Петербурга сложилась тяжелая эпидемиологическая обстановка, связанная с распространением новой коронавирусной инфекции. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, относятся к группе высокого риска, поэтому во избежание снижения доступности необходимого объема противоопухолевых препаратов, с 2020 года закупки осуществляются централизованно.

Начиная с 2021 г. при оплате медицинской помощи по профилю «Онкология» внедряются новые подходы, направленные на сокращение количества медицинских вмешательств и увеличение числа схем лечения с применением лекарств. С учетом возрастающих темпов появления новых тест-систем и таргетных препаратов для терапии рака необходима выработка таких решений для удовлетворения потребностей системы здравоохранения, целью которых будет уменьшение нагрузки на бюджеты всех уровней, а также улучшение здоровья граждан.

Для этого нужно выработать комплексный подход, который должен обеспечиваться за счет:

- Создания коэффициента (сложность лечения пациента), который позволит более эффективно расходовать средства ОМС;
- Внедрения ежемесячных отчетов о запасе лекарственных препаратов на территории регионов по различным категориям населения, что позволит прогнозировать потребность для формирования заявки на следующий год;
- Создания механизмов, способствующих повышению эффективности управления региональной системой здравоохранения на основе информационно-технологической поддержки принятия решений в области задач по прогнозированию и планированию расходов на закупку ЛП и молекулярно-генетических тест-систем;
- Повышения эффективности и рационального использования имеющейся ресурсной базы, включая контроль обоснованности назначения и расходования дорогостоящих препаратов;
- Контроля за соблюдением сроков диагностики и лечения злокачественных новообразований;
- Внедрения в схемы лечения современных методов диагностики и лечения рака, а также быстрого распространения передовых технологий в медицинской и фармацевтической отраслях в регионах;
- Проведения профилактических мероприятий для привлечения населения к диспансеризации для увеличения ранней диагностики онкологических заболеваний;
- Оптимизации получения и сбора образцов опухоли для проведения тестирования для сокращения числа неудачных биопсий;
- Создания научно-исследовательских комплексов с целью разработки новых технологий в области онкологии и скорейшего внедрения лабораторных достижений в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современного состояния лекарственного и диагностического обеспечения пациентов с НМРЛ EGFR+ показал, что существующая система требует совершенствования, в том числе внедрения новых механизмов распределения финансовых ресурсов и разработки показателей, которые позволили бы выявлять объективность количества закупаемых таргетных ЛП и молекулярно-генетических тестирований для рационального применения бюджетов всех уровней. В России первые тест-системы, предназначенные для диагностики EGFR-мутации, были зарегистрированы в 2010 г., однако соответствующие затраты на проведение диагностических процедур не были учтены в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. После государственной регистрации лекарственного препарата с МНН – осимертиниб (зарегистрирован:

18.10.2017), только в 2019 г. были введены нормы финансирования диагностики НМРЛ EGFR+ и соответствующие тарифы на оказание медицинской помощи по ОМС. В ходе анализа было установлено, что несмотря на включение в схемы терапии молекулярно-генетических тест-систем, 50% тестирований проводится за счет сторонних организаций, что говорит о дефиците выделяемого бюджета.

Таким образом, необходимо изменить порядок и механизм государственной регистрации таргетных ЛП, чтобы предусматривать прогнозирование потребности системы здравоохранения в диагностических тест-системах и лекарственных препаратах, основанной на комплексном расчете затрат для выявления заболеваний, эффективного оказания медицинской помощи в рамках бюджетов всех уровней, с последующим обоснованием установления тарифов на оплату медицинской помощи по ОМС. Максимальная эффективность лечения онкологических заболеваний всегда достигается именно на ранних этапах оказания помощи. Важным этапом в борьбе с раком является ранняя диагностика. Модернизация первичного звена онкологической помощи для пациентов будет способствовать диагностированию рака на ранних стадиях, а увеличение количества молекулярно-генетических тестирований приведет к улучшению показателей

выживаемости пациентов и позволит рационально назначать таргетные лекарственные препараты. В дальнейшем предполагается изучить структуру и механизмы оказания помощи онкологическим больным в странах, имеющих высокий уровень продолжительности жизни у пациентов с установленным диагнозом.

Дальнейшие исследования онкологических заболеваний, требующих применения таргетных ЛП, позволят сформировать параметры для разработки многофакторной модели, способной коррелировать объемы проводимых диагностических исследований с назначаемой терапией при лечении рака, а также прогнозировать потребность пациентов в проведении исследований и обеспечении эффективными ЛП. За счет постепенной реализации модели в отдельных регионах в качестве пилотного проекта, дальнейшее ее внедрение в Единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения будет способствовать реализации программ, являющихся приоритетными в соответствии с Указом Президента РФ от 6 июня 2019 г. №254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года», а также позволит обеспечить внедрение персонализированных схем лечения для онкологических пациентов.

Список литературы

1. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16).
2. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization, 2020. – [Электронный источник] – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Одицова И.Н., Писарева Л.Ф., Хрятенков А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 95–101.
4. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Гагарин И.М., Чуев Ю.В., Мочальникова В.В., Коломейцева А.А., Горбунова В.А. Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого // Молекулярная медицина. – 2013. – № 6. – С. 55–59.
5. Михайлов Э.А., Левшин В.Ф., Горячева А.Н., Цыбулина Л.П. Исследование анамнеза курения у больных со злокачественными новообразованиями // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – № 1. – С. 36–41.
6. Govindan R., Ding L., Griffith M., Subramanian J., Dees N., Kanchi K., Maber C., Fulton R., Fulton L., Wallis J., Chen K., Walker Jason R., McDonald S.A., R. Bose, Ornitz D., Xiong D., You M., Dooling D., Watson M., Mardis E., Wilson R. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers // Cell. – 2012.
7. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozbemyako V.B., Vodolazhskiy D.L., Sergeeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., Barinov A.A., Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeiyev I.V., Tjulandin S.A. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer // Mol. Diagn. Ther. Springer International Publishing. – 2016. – № 4. – P. 401–406.
8. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации // Министерство Здравоохранения РФ. – 2021.
9. Паспорт федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14 декабря 2018 г. № 3.
10. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».
11. Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года».
12. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од.

13. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од.
14. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок. – [Электронный источник]. – URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html>. Дата обращения: 04.07.2021.
15. Данные отчетов маркетингового агентства Alpha RM за 2018–2020 гг.
16. Федеральная служба государственной статистики. – [Электронный источник] – URL: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>. Дата обращения: 04.07.2021.
17. Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга. Официальный сайт. – [Электронный источник] – URL: <http://zdrav.spb.ru/ru/>.
18. Данные отчетов маркетингового агентства DSM Group за 2018–2020 гг.
19. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 252 с.
20. *Моисеенко В.М.* Новые алгоритмы терапии и передовая практика: лечение пациентов с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 5. – С. 46–48.
21. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 декабря 2019 года N 728-р «О маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении злокачественного новообразования».
22. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».
23. Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 28 июня 2019 г. № 21-рп (ред. от 30 октября 2019 г.) «Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019–2024 годы».
24. Федеральный закон от 8 декабря 2020 г. №430-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
25. Закон Санкт-Петербурга от 16 декабря 2020 г. №620-134 «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».
26. *Ramalingam S., Belani C.* Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions // Oncologist. – 2008. – № 13. – P. 5–13.
27. *Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маевская Ю.Н., Владимирова Л.Ю., Маринов Д.Т., Ардзинба М.С., Абдуллаев А.Г., Попова И.И.* Эффективность интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR // Вопросы онкологии. – 2021. – № 2. – С. 246–253.
28. *Коломейцева А.А., Феденко А.А.* Оптимальная последовательность применения ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, имеющих в опухоли активирующие мутации гена EGFR // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 119–125.
29. *Реутова Е.В., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Ардзинба М.С.* Рациональный подход к терапии EGFR-позитивного рака легкого // Вопросы онкологии. – 2019. – № 19. – С. 51–56.
30. *Большакова С.А., Бычков Ю.М.* Новое поколение ингибиторов тирозинкиназы: афатиниб // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2018. – С. 29–50.
31. *Нелюбина Л.А. Реутова Е.В., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маринов Д.Т., Козак Е.Н., Мочальникова В.В.* Фенотипическая трансформация как причина вторичной лекарственной резистентности к осимертинибу. Клиническое наблюдение // Медицинский совет. – 2018. – № 19. – С. 130–135.
32. *Reguart N., Remon J.* Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // Future Oncology. – 2015. – № 11(8).
33. *Tamiya M., Tamiya A., Suzuki H., Nakabata K., Taniguchi Y., Kunimasa K., Kimura M., Inoue T., Nishino K., Hirashima T., Atagi S., Imamura F., Kumagai T.* Which Is Better EGFR-TKI Followed by Osimertinib: Afatinib or Gefitinib/Erlotinib? // Anticancer Res. – 2019. – P. 3923–3929.
34. *Колбин А.С., Курьлев А.А., Проскурин М.А., Бальжина Ю.Е.* Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата Гиотриф (афатиниб) в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) // Современная онкология. – 2014. – № 2. – С. 66–72.
35. *Park K., Tan E., O'Byrne K., Zhang L., Boyer M., Mok T., Hirsh V., Chih-Hsin Yang J., Lee K.H., Lu S., Shi Y., Kim S-W, Laskin J., Kim D-W, Arvis C.D., Kölblbeck K., Laurie S.A., Tsai C-M., Shabidi M., Kim M., Massey D., Zazulina V., Paz-Ares L.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2016. – № 7. – P. 577–589.
36. *Obe Y., Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Dechaphunkul A., Lee K.H., Imamura F., Nogami N., Cheng Y., Cho B.C., Cho E.K., Vansteenkiste J., Voon P.J., Zhou C., Gray J., Hodge R., Rukazenzov Y., Soria J-C.* Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA // Annals of Oncology. – 2017.

37. Итоги реализации Национальной Программы RUSSCO в 2020 г. «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». – [Электронный источник]. – URL: http://cancergenome.ru/project/reports/1_2020.pdf. Дата обращения: 04.07.2021.

38. National Comprehensive Cancer Network. – [Электронный источник]. – URL: <https://education.nccn.org/>

REFERENCES

1. Passport of the national project «Healthcare» (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, Protocol No. 16 of December 24, 2018).
2. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed at: 04.07.2021.
3. [Odintsova I.N., Pisareva L.F., Kbyrapenkov A.V. Epidemiology of malignant neoplasms in the world. Siberian Oncological Journal. 2015; 4: 95-101 (In Russ)].
4. [Mazurenko, I.V. Tsyganova, I.M. Gagarin, I.V. Chuev, V.V. Mochalnikova, Kolomeytseva A.A., Gorbunova V.A. EGFR and KRAS mutations important for targeted therapy of non-small cell lung cancer. Molecular Medicine. 2013; 6: 55-59 (In Russ)].
5. [Mikbailov E.A., Levshin V.F., Goryacheva A.N., Tsybulina L.P. Study of smoking history in patients with malignant neoplasms. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences. 2009; 1: 36-41 (In Russ)].
6. Govindan R., Ding L., Griffith M., Subramanian J., Dees N., Kanchi K., Maber C., Fulton R., Fulton L., Wallis J., Chen K., Walker Jason R., McDonald S.A., Bose R., Ornitz D., Xiong D., You M., Dooling D., Watson M., Mardis E., Wilson R. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. Cell. 2012. Doi: 10.1016/j.cell.2012.08.024.
7. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozhemyako V.B., Vodolazhskiy D.I., Sergeyeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., Barinov A.A., Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeyev I.V., Tjulandin S.A. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. Mol. Diagn. Ther. Springer International Publishing, 2016; 4: 401-406. Doi: 10.1007/s40291-016-0213-49.
8. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. Clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation. 2021.
9. The passport of the Federal project «Fight against cancer», the Appendix to the minutes of the meeting of the project Committee on the national project «Health» of 14 December 2018. N 3.
10. The presidential decree of 6 June 2019, N 254 «On the development Strategy of health care in the Russian Federation for the period till 2025».
11. Decree of the President of the Russian Federation No. 474 dated 21.07.2020 «On National Development Goals of the Russian Federation for the period up to 2030».
12. Methodological recommendations for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the program of state guarantees of free medical care to citizens. Approved by Order No. 242-od of the Federal State Budgetary Institution «TSEKKMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 29, 2018.
13. Methodological recommendations for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product. Approved by Order No. 242-od of the Federal State Budgetary Institution «TSEKKMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 29, 2018.
14. The official website of the unified information system in the field of procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html>. Accessed at: 07/04/2021.
15. Data from Alpha RM marketing agency reports for 2018-2020 [Reporting data of Alpha RM marketing agency for 2018-2020 (In Russ)].
16. Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>. Accessed at: 04.07.2021.
17. Health Committee of St. Petersburg. Official website. Available at: <http://zdrav.spb.ru/ru/>. Accessed at: 07/04/2021.
18. Data from the DSM Group marketing agency reports for 2018-2020 [Reporting data of DSM Group marketing agency for 2018-2020 (In Russ)].
19. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ)].
20. [Moiseenko V.M. New therapy algorithms and best practice: treatment of patients with acquired resistance to EGFR TIC. Effective pharmacotherapy. 2018; 5: 46-48 (In Russ)].
21. Order of the Health Committee of St. Petersburg No. 728-r dated December 30, 2019 «On routing patients in case of suspicion or detection of a malignant neoplasm».
22. Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 of July 30, 1994 «On state support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines and medical products to the population and healthcare institutions».
23. Order of the Government of St. Petersburg dated June 28, 2019 No. 21-rp (ed. dated October 30, 2019) «On approval of the Regional Program of St. Petersburg «Fight against oncological diseases» for 2019-2024».

24. Federal Law No. 430-FZ of December 8, 2020 «On Amendments to the Federal Law «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation».
25. St. Petersburg Law No. 620-134 of December 16, 2020 «On the Territorial Program of State Guarantees of Free medical care to Citizens in St. Petersburg for 2021 and for the planning Period of 2022 and 2023».
26. Ramalingam S., Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions. *Oncologist*. 2008; 13: 5-13.
27. [Laktionov K. K., Yudin D. I., Mayevskaya Y.N., Vladimirova L.Y., Marinov D.T., Ardzinba M.S., Abdullaev A.G., Popova I.I. Efficacy of integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and activating EGFR gene mutation. *Questions of oncology*. 2021; 2: 246-253 (In Russ)].
28. [Kolomeitseva A.A., Fedenko A.A. Optimal sequence of application of epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR gene activating mutations in the tumor. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(6): 119-125 (In Russ)].
29. [Reutova E.V., Laktionov K.K., Yudin D.I., Ardzinba M.S. Rational approach to therapy of EGFR-positive lung cancer. *Questions of oncology*. 2019; 19: 51-56 (In Russ)].
30. [Bolsbakova S.A., Bychkov Yu.M. A new generation of tyrosine kinase inhibitors: afatinib. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia*. 2018: 29-50 (In Russ)].
31. [Nelyubina L.A., Reutova E.V., Laktionov K.K., Yudin D.I., Marinov D.T., Kozak E.N., Mochalnikova V.V. Phenotypic transformation as a cause of secondary drug resistance to osimertinib. *Clinical observation. Medical Advice*. 2018; 19: 130-135 (In Russ)].
32. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future Oncology*. 2015; 11(8). Doi: 10.2217/fon.15.15.
33. Tamiya M., Tamiya A., Suzuki H., Nakabama K., Taniguchi Y., Kunimasa K., Kimura M., Inoue T., Nishino K., Hirashima T., Atagi S., Imamura F., Kumagai T. Which Is Better EGFR-TKI Followed by Osimertinib: Afatinib or Gefitinib/ Erlotinib? *Anticancer Res*. 2019: 3923-3929. Doi: 10.2217/fon.15.15.
34. [Kolbin A.S., Kurylev A.A., Proskurin M.A., Balykina Y.E. Pharmacoeconomical expediency of the use of the drug Giotrif (afatinib) in the first-line therapy of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with a mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Modern oncology*. 2014; 2: 66-72 (In Russ)].
35. Park K., Tan E., O'Byrne K., Zhang L., Boyer M., Mok T., Hirsh V., Chih-Hsin Yang J., Lee K.H., Lu S., Shi Y., Kim S-W, Laskin J., Kim D-W, Arvis C.D., Kölsbeck K., Laurie S.A., Tsai C-M., Shabidi M., Kim M., Massey D., Zazulina V., Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 7: 577-589. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X.
36. Obe Y., Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Dechaphunkul A., Lee K.H., Imamura F., Nogami N., Cheng Y., Cho B.C., Cho E.K., Vansteenkiste J., Voon P.J., Zhou C., Gray J., Hodge R., Rukazenkov Y., Soria J-C. Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Annals of Oncology*. 2017. Doi: 10.1093/jco/hyy179.
37. Results of the implementation of the RUSSCO National Program in 2020 «Improvement of molecular genetic diagnostics in the Russian Federation in order to increase the effectiveness of antitumor treatment». Available at: http://cancergenome.ru/project/reports/1_2020.pdf.
38. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://education.nccn.org/>.